

224

DE CUTANEOMUSCULAIRE REFLEXEN

Een onderzoek aan de hand van EMG-registratie van de flexiereflex

M. W. I. M. HORSTINK

DE CUTANEOMUSCULAIRE REFLEXEN

Een onderzoek aan de hand van EMG-registratie van de flexiereflex

Promotor: Prof. dr S. L. H. Notermans

Co-referent: Dr. J. J. Korten

DE CUTANEOMUSCULAIRE REFLEXEN

Een onderzoek aan de hand van EMG-registratie van de flexiereflex

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van
doctor in de Geneeskunde aan de
Katholieke Universiteit te Nijmegen, op gezag
van de Rector Magnificus Prof dr P G A B Wijdeveld
volgens besluit van het College van Dekanen
in het openbaar te verdedigen op donderdag 25 maart 1982
des namiddags om 4 uur

door

Martinus Willibrordus Ignatius Maria Horstink

geboren te Nijmegen



krips repru meppel

Dit proefschrift is tot stand gekomen dank zij de medewerking van de volgende personen en afdelingen; hen dank ik allen hartelijk.

J.A. Bor, laborante EMG

F.J. Dehue, Foto-film-teken afdeling Neurologie

N.G.J. Dijkstra, Foto-film-teken afdeling Neurologie

Drs. A.A.W.M. Gabreëls-Festen, Research laboratorium morfologische neurologie

Dr. R. de Graaf, Mathematisch-Statistisch Adviesafdeling

E. de Graaff, Medische Bibliotheek

Dr. P.C.A. van Hasselt, destijds Algemene neurofysiologie

Drs. L.J.M.A. van Hooff, destijds polikliniek Neurologie

Prof.dr. G.P.M. Horsten, Algemene neurofysiologie

Dr. E.M.G. Joosten, polikliniek Neurologie

Nijmeegse Interdisciplinaire Werkgroep Neuromusculaire
Aandoeningen

J.Kuppens-Dirksen, secretaresse EMG-afdeling

Prof.dr. B.P.M. Schulte, Instituut voor Neurologie

Medewerk(st)ers van de polikliniek Neurologie

Medewerk(st)ers van de afdeling EMG

Medewerk(st)ers van de afdeling Algemene neurofysiologie

Zeer veel dank ben ik verschuldigd aan Noor, Lennard, Casper en Heleen.
Hun geduld is vaak hevig op de proef gesteld.

Dit proefschrift draag ik op aan mijn moeder.

GEBRUIKTE AFKORTINGEN	7
VERMELDING VAN PROEFOPSTELLING BIJ DE FIGUREN	7
INLEIDING	9
HOOFDSTUK I	
DE ELECTROMYOGRAFISCHE REGISTRATIE VAN DE FLEXIEREFLEX.	
I.1 Literatuuroverzicht	11
I.1.1 Inleiding	11
I.1.2 Het EMG-patroon van de flexiereflex. Dierexperimenteel onderzoek	11
I.1.3 Het EMG-patroon van de flexiereflex. Onderzoek bij de mens	13
I.2 Vraagstelling en methode van onderzoek	15
I.2.1 Vraagstelling	15
I.2.2 Stimuluslokalisatie	15
I.2.2.1 Huidstimulatie onder de voet	15
I.2.2.2 Stimulatie van de n.suralis	15
I.2.3 Voorbereiding van de huid	16
I.2.4 Samenstelling van de stimulus	17
I.2.5 Spierafleiding	17
I.2.6 Apparatuur	19
I.2.7 Onderzoekprotocol	19
I.2.8 Definities	20
I.2.8.1 De drempelwaarden	20
I.2.8.2 Wanneer is een reflexcomponent aanwezig?	20
I.2.8.3 Wanneer is een beweging aanwezig?	21
I.2.8.4 De latentietijd	21
I.3 De resultaten van het onderzoek	21
I.3.1 Het EMG-beeld	21
I.3.2 Latentietijd en reflexduur in relatie tot de prikkelsterkte	24
I.3.3 Vergelijking van oppervlakte-electroden en intradermale naaldelectroden	25
I.3.4 Invloed van het aantal pulsen per stimulus	25
I.3.5 Recruterings van de reflexcomponenten bij toenemende prikkel- sterkten	36

I.3.6	Stabiliteit van de reflexparameters	37
I.3.6.1	Drempelwaarden	37
I.3.6.2	Amplitudo en reflexduur	37
I.3.7	Prikkelsensatie	38
I.3.7.1	De sensatie, opgewekt met prikkelsterkte S_1	38
I.3.7.2	De sensatie, opgewekt met prikkelsterkte S_2	39
I.3.8	Invloed van de verwachting	40
I.3.9	Bewegingspatroon	41
I.3.9.1	De reflexbeweging, synchroon met de eerste reflexcomponent	41
I.3.9.2	De reflexbeweging, synchroon met de tweede reflexcomponent	43
I.4	Bespreking van de onderzoeksresultaten en vergelijking met de literatuurgegevens	43
I.4.1	Het EMG-patroon van de flexiereflex	43
I.4.2	Latentietijd, drempelwaarde en reflexamplitudo	44
I.4.2.1	Onderling verband tussen latentietijd, drempelwaarde en oppervlakte van het EMG reflexbeeld	44
I.4.2.2	Latentietijd	45
I.4.2.3	Drempelwaarde	47
I.4.3	Invloed van de stimuluslokalisatie	48
I.4.3.1	Local sign en eerste reflexcomponent	48
I.4.3.2	Local sign en tweede reflexcomponent	49
I.4.4	Reflexcomponenten en pijnbeleving	49
I.4.4.1	De sensatie opgewekt door stimulus S_1	49
I.4.4.2	De sensatie opgewekt door stimulus S_2	50
I.4.5	De flexiereflex	52
I.4.5.1	Beweging, synchroon met de eerste reflexcomponent	52
I.4.5.2	Beweging, synchroon met de tweede reflexcomponent	53
I.5	Conclusies	53
I.5.1	Het reflexpatroon bij EMG registratie van de flexiereflex	53
I.5.2	Voorwaarden voor het optreden van de twee reflexcomponenten	53
I.5.3	Wordt het meetresultaat beïnvloed?	55
I.5.4	Opmerkingen ten aanzien van het onderzoekprotocol	55

HOOFDSTUK II

LOCAL SIGN EN FLEXIEREFLEX

EEN BIJDRAGE TOT HET NEUROFYSIOLOGISCH MODEL VAN DE VOETZOOALREFLEX	
II.1 Inleiding en vraagstelling	56
II.2 Literatuuroverzicht	57
II.2.1 Local sign en flexiereflex (dierexperiment)	57
II.2.2 Local sign en flexiereflex (bij de mens)	60
II.2.3 Local sign en de eerste reflexcomponent	61
II.2.4 Local sign en de tweede reflexcomponent	62
II.3 Eigen onderzoek	63
II.3.1 Patientpopulatie	63
II.3.2 Onderzoek	65
II.3.3 Resultaten	65
II.4 Bespreking van de onderzoeksresultaten	70
II.4.1 De voetzoolreflex en de flexiereflex	70
II.4.2 Voetzoolreflexen en reflexcomponenten	72
II.4.3 Voetzoolreflex en local sign	74
II.4.4 Het neurofysiologisch model van de voetzoolreflex	75
II.5 Conclusie	78

HOOFDSTUK III

DE FLEXIEREFLEX BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON EN ANDERE EXTRAPYRAMIDALE AANDOENINGEN

III.1 Inleiding en vraagstelling	80
III.2 Literatuuroverzicht	80
III.2.1 Invloed van L-Dopa en noradrenaline op de flexiereflex	80
III.2.2 De invloed van L-Dopa op de reflexcomponenten	82
III.2.3 De neurofysiologische organisatie van de flexiereflex, opgewekt na toediening van L-Dopa	83
III.2.4 Het effect van L-Dopa, vergeleken bij het acute en chronische spinale dier	84
III.2.5 Invloed van monoaminen op afferente informatie uit de huid	84
III.2.6 De betekenis van de flexiereflex bij farmacologisch onderzoek	86
III.2.7 Invloed van serotonine op de flexiereflex	86
III.3 Eigen onderzoek	87
III.3.1 Patientpopulatie	87

III.3.2	Onderzoek	90
III.3.3	Resultaten	90
III.3.3.1	De eerste reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson	91
III.3.3.2	De tweede reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson	91
III.3.3.3	De reflexcomponenten bij het athetose-dystonie complex	99
III.4	Bespreking van de onderzoeksresultaten	100
III.4.1	Huidreflexen en extrapiramidale stoornissen	100
III.4.2	Ziekte van Parkinson en de eerste reflexcomponent	101
III.4.3	Ziekte van Parkinson en de tweede reflexcomponent	103
III.4.4	Het athetose-dystonie complex	105
III.5	Conclusie	106

HOOFDSTUK IV

DE RELATIE TUSSEN HET ELECTROMYOGRAFISCHE REFLEXPATROON EN DE DIAMETERS VAN DE AFFERENTE VEZELS IN DE REFLEXBOOG. EEN ONDERZOEK AAN DE HAND VAN BIOPSIEËN VAN DE NERVUS SURALIS

IV.1	Inleiding en vraagstelling	108
IV.2	Literatuuroverzicht	109
IV.3	Eigen onderzoek	111
IV.3.1	Neurofysiologische observaties	111
IV.3.2	Patientenpopulatie	117
IV.3.3	Onderzoek	117
IV.3.3.1	Electromyografische registratie	117
IV.3.3.2	Biopsie van de n.suralis	118
IV.3.4	Resultaten	124
IV.3.4.1	Tabes van Friedreich	124
IV.3.4.2	Uitval van dikke gemyeliniseerde afferenten	124
IV.3.4.3	Uitval van dunne gemyeliniseerde afferenten	124
IV.4	Bespreking van de onderzoeksresultaten	126
IV.4.1	Uitval van groep II afferenten	126
IV.4.1.1	Invloed op de eerste reflexcomponent	126
IV.4.1.2	Invloed op de tweede reflexcomponent	128
IV.4.2	Uitval van groep II afferenten	129

IV.4.2.1	Invloed op de eerste reflexcomponent	129
IV.4.2.2	Invloed op de tweede reflexcomponent	130
IV.5	Conclusie	131
HOOFDSTUK V		
OVER DE OORSPRONG EN DE BETEKENIS VAN DE CUTANEOMUSCULAIRE REFLEXEN		
V.1	Inleiding	132
V.2	De spinale organisatie van de cutaneomusculaire reflexen	133
V.2.1	De spinale lokalisatie van de cutaneomusculaire reflexen	133
V.2.2	Het begrip F.R.A.	133
V.2.3	Spinale flexie- en extensiesynergismen	134
V.3	De neurofysiologische betekenis van de eerste reflexcomponent (= de tactiele cutaneomusculaire reflex)	134
V.3.1	Inleiding	134
V.3.2	Tactiel-kinaesthetische invloed op motoriek	135
V.3.3	De neuroanatomische en neurofysiologische organisatie van de tactiel-kinaesthetische bewegingscontrole	137
V.3.4	Vergelijking van de eerste reflexcomponent met de funktionele rekreflex (F.S.R.)	138
V.3.4.1	De funktionele rekreflex (F.S.R.; noot 22)	138
V.3.4.2	Invloed van tactiele huidinformatie op de F.S.R.	139
V.3.4.3	De eerste reflexcomponent en de F.S.R. in pathologische situaties	140
V.3.5	De neurofysiologische betekenis van de eerste reflexcomponent	140
V.4	De neurofysiologische betekenis van de tweede reflexcomponent	142
V.4.1	De tweede reflexcomponent en locomotie	142
V.4.2	De tweede reflexcomponent en de flexiereflex	144
V.4.3	De neurofysiologische betekenis van de tweede reflexcomponent	144
V.5	De functie van de twee cutaneomusculaire reflexen in het motor gedrag	145
V.5.1.1	De geleide beweging ("Ramp Movement")	145
V.5.1.2	De eerste reflexcomponent en geleide beweging	146
V.5.2.1	De ballistische beweging	146

V.5.2.2	De tweede reflexcomponent en ballistische beweging	147
V.5.3	Funktiegeneratoren	148
V.6	Een visie op de betekenis van pathologisch functionerende cutaneomusculaire reflexsystemen voor het motor gedrag	149
V.6.1	Het piramidaal syndroom	149
V.6.2	Het athetose-dystonie complex	151
V.6.3	De ziekte van Parkinson	151
V.7	Samenvatting	154
NAWOORD		157
ANNOTATIES		158
SAMENVATTING		163
SUMMARY		167
LITERATUURLIJST		171
CURRICULUM VITAE		

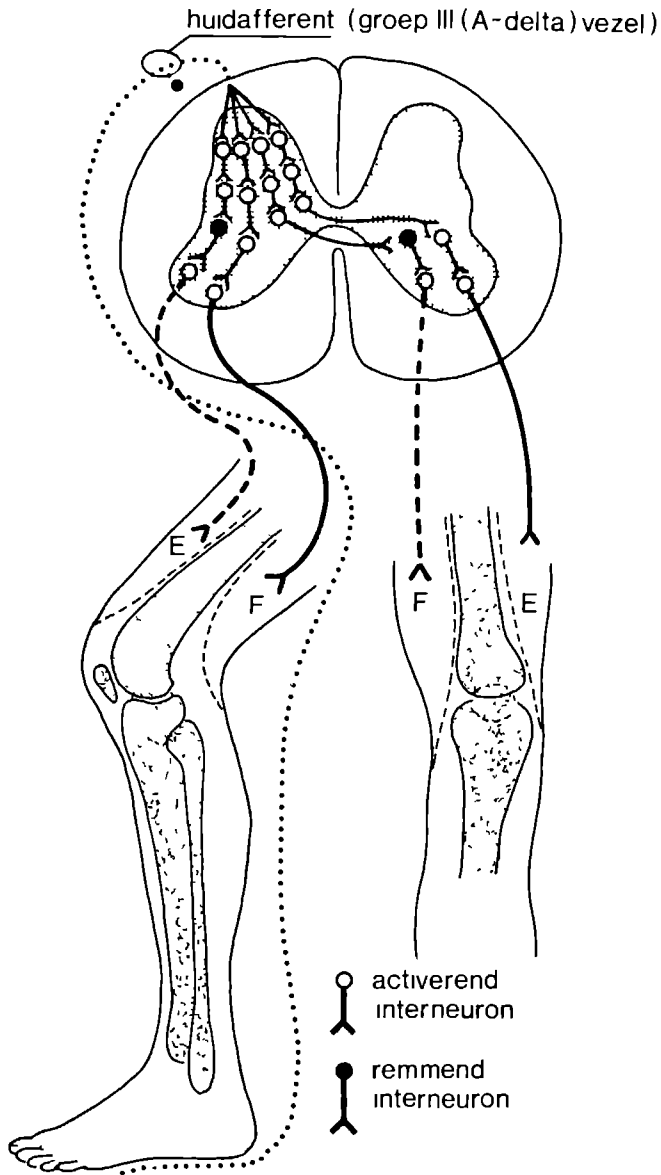
GEBRUIKTE AFKORTINGEN:

E.M.G.	:	electromyografie
E.N.G.	:	electroneurografie
F.R.A.	:	flexiereflex afferenten
F.S.R.	:	functional stretch reflex
H-reflex	:	Hoffmann reflex
M, m	:	musculus
mA	:	milliampère
M.B.F.	:	musculus biceps femoris
ms	:	milliseconde
M.T.A.	:	musculus tibialis anterior
N, n	:	nervus
S	:	sensibele drempelwaarde
S ₁	:	drempelwaarde eerste reflexcomponent
S ₂	:	drempelwaarde tweede reflexcomponent

VERMELDING VAN PROEFOPSTELLING BIJ DE FIGUREN:

Indien geen proefopstelling is vermeld, is er gebruik gemaakt van de volgende opstelling:

stimulussoort: pulstrein (pulsfrequentie: 300 c/s; pulsduur: 0,5 ms; treinduur: 30 ms); stimuluslokalisatie: onder de bal van de voet; oppervlakte elektroden (oppervlakte: 1 cm²). Afleiding: M.T.A.; oppervlakte elektroden (diameter: 1 cm). Wanneer van deze opstelling is afgeweken, is dat bij de desbetreffende figuur vermeld.



Schema 1 Schematische weergave van de schakelingen welke geactiveerd worden bij het optreden van de flexiereflex.
 F: flexoren; E: extensoren

Naar aanleiding van enkele diagnostische probleemgevallen in de neurologie vroegen wij ons af of het mogelijk zou zijn om met een eenvoudige testmethode uitval van interneuronen in het ruggemerg aan te tonen. Dit zou kunnen helpen bij de diagnostiek van ischaemische aandoeningen van het ruggemerg. Het is namelijk bekend dat bij dergelijke toestanden allereerst de interneuronen uitvallen en pas later de alpha-motoneuronen (Kolmodin 1959, van Harreveld 1964).

De flexiereflex lijkt ons hiertoe geschikt omdat hij over meerdere interneuronen verloopt (Lloyd 1943). Uitval van deze interneuronen wordt weerspiegeld door een afname van de flexiereflex (Pedersen 1954, Kirstein 1954, Murayama 1965).

In 1932, het jaar waarin Creed, Denny-Brown, Eccles, Liddell en Sherrington hun klassieke werk: "reflex activity of the spinal cord" publiceren, is al vrij nauwkeurig bekend hoe de flexiereflex verloopt: wanneer een pijnlijke prikkel wordt toegediend onder de voet treedt een plotseling terugtrekken van die extremiteit op, doordat de flexoren van heup, knie, enkel en voet contraheren.

Alle onderzoekers zijn het er over eens dat dit reflectoir bewegingspatroon ook een bepaalde biologische (functionele) betekenis heeft: het beschermt de extremiteit en het lichaam tegen letsel. Deze functionele betekenis komt het best tot uiting in de omschrijving die men aan de toe te dienen prikkel en aan de veronderstelde receptoren geeft: noxious en nociceptief (noxa = schade, noot 1). Later is door Rosamond Eccles (1959a) het begrip F.R.A. (= flexie reflex afferenten) ingevoerd (noot 8). Men spreekt dan niet meer over een bepaalde prikkel welke de flexiereflex opwekt, maar bepaalt zich tot het aangeven van het type afferente vezel dat geactiveerd moet worden om de reflex op te roepen.

De flexiereflex is een typisch spinale reflex die zelfs, of beter gezegd juist, in het spinale preparaat actief is. Bij contrasterende inwerkingen domineert tenslotte de flexiereflex (Eccles 1931).

Op segmentaal niveau worden door een nociceptieve prikkel vier motore reflexbogen geactiveerd (zie schema 1). Er ontstaat een aktivatie in alle ipsilaterale flexoren: de flexiereflex. Daarnaast treedt een ipsilaterale remming van extensoren op (= reciproke inhibitie). Contralateraal treedt een aktivering van extensoren op en een remming van flexoren. Bij ons onderzoek maken we alleen gebruik van de ipsilaterale flexorenaktivatie.

Bij dierexperimenteel onderzoek wordt over de flexiereflex gesproken. De naam-

geving van de reflex wordt dus ontleend aan de vorm van de beweging. Bij de mens treedt deze reflex op bij aandoeeningen van de piramidebaan. Men spreekt dan van medullair automatisme. Walshe (1914), Riddoch (1917), Kuhn (1950) en van Gijn (1977) leggen de nadruk op het feit dat de pathologische voetzoolreflex deel uitmaakt van deze humane flexiereflex. Deze laatste is homoloog aan de flexiereflex van Sherrington in het spinale en gedecerebreerde dier.

Zijdeling zij hier opgemerkt dat deze flexiereflex een dusdanig basaal en dominerend reactiepatroon vormt, dat fysiologen flexoren definiëren als die spieren die in de flexiereflex worden geactiveerd. Dit kan tot misverstanden leiden, indien de anatomische naamgeving hiermee niet in overeenstemming is. De beweging van de grote teen bij het opwekken van de voetzoolreflex is een duidelijk voorbeeld van een dergelijke verschillende naamgeving.

Bij de reflex van Babinski, waarbij de opgaande beweging van de grote teen ontstaat door aanspannen van de *m. extensor hallucis longus*, spreken neurologen van een extensiebeweging ("extensor plantar reflex"). Fysiologen omschrijven deze beweging als flexie: deze beweging is immers onderdeel van de flexiereflex! Het omgekeerde geldt voor de normale voetzoolreflex. Neurologen spreken van een flexiebeweging, veroorzaakt door contractie van de *m. flexor hallucis brevis* ("flexor plantar reflex"). Fysiologen zien deze beweging als een extensie.

Inleidend onderzoek (hoofdstuk I) maakt duidelijk dat er bij het opwekken van de flexiereflex met behulp van elektrische stimuli twee reflexcomponenten zichtbaar worden in het electromyogram. De betekenis van deze tweedeling van de reflexactiviteit is ons aanvankelijk onduidelijk. Het zoeken naar de betekenis van deze tweedeling is geleidelijk aan het hoofdmotief van het onderzoek geworden.

Vergelijkend onderzoek bij proefpersonen (hoofdstuk I) en patienten (hoofdstuk II, III en IV), evenals het bestuderen van analoge fenomenen in de neurofysiologie, geeft voldoende stof voor het ontwerpen van een hypothese over de oorsprong en de betekenis van deze twee reflexcomponenten (hoofdstuk V).

Het is in de neurologie reeds lang bekend, dat huidstimulatie invloed heeft op het bewegingspatroon. Wij hebben een poging ondernomen om de onderliggende neurofysiologische organisatie van deze invloed op te helderen.

DE ELECTROMYOGRAFISCHE REGISTRATIE VAN DE FLEXIEREFLEX

I.1 Literatuuroverzicht

I.1.1 Inleiding

Na bestudering van de uitgebreide literatuur blijkt dat de nomenclatuur ten aanzien van de flexiereflex niet eensluidend is. Men spreekt over flexiereflex, nociceptieve flexiereflex, withdrawal reflex, flexiereflex withdrawal, exteroceptieve reflex, Fremdreflex en cutaneomusculaire (polysynaptische) reflex.

Het electromyografische of electroneurografische patroon, geregistreerd tijdens deze flexiereflex, valt vaak in twee componenten uiteen. Deze worden aangeduid met verschillende omschrijvingen als: vroege en late, eerste en tweede, tactiele en nociceptieve, of groep II en groep III reflex (c.q. reacties).

Voor de beschrijving van het reflectoir opgewekte bewegingspatroon gebruiken wij de klassieke omschrijving van Sherrington: de flexiereflex. Voor de beschrijving van het door ons opgewekte electromyografische patroon kiezen we uitsluitend de term: eerste en tweede reflex(component). Deze omschrijving van het electromyografische beeld geeft de essentie van het tweedelig patroon eenduidig weer en vermijdt interpreterende beschrijvingen. Bij de literatuurbespreking handhaven we doorgaans de terminologie van de desbetreffende auteurs.

I.1.2 Het EMG-patroon van de flexiereflex. Dierexperimenteel onderzoek

In 1943 luidt Lloyd een nieuw hoofdstuk in bij de bestudering van de flexiereflex. Hij verlaat de mechanische registratiemethode en registreert de flexiereflex met behulp van electroneurografie. Deze metingen worden verricht in de efferente zenuwen van de reflexboog.

Stimulatie van de F.R.A. blijkt twee reflexontladingen te geven in de efferente zenuwen naar de flexoren. Deze twee, in tijd na elkaar optredende ont-ladingen, worden door Lloyd geïnterpreteerd als de "flexiereflex" en de "delta flexiereflex"; respectievelijk opgewekt door stimulatie van groep II en groep III afferente vezels (noot 2). Lloyd maakt echter geen gelijktijdige bewegings-

registraties, zodat hij zijn opvatting, dat beide electroneurografische componenten weergaven zijn van flexiereflexen, niet met bewijzen staft.

Lloyd vraagt zich af of het mechanisme van de after-discharge (noot 3) niet minstens voor een deel een rol kan spelen bij deze bevinding. After-discharge is karakteristiek voor exteroceptieve reflexen, zoals b.v. de flexiereflex (Young 1973). Volgens Tureen (1941) treedt after-discharge hierbij echter pas op wanneer A-delta vezels gestimuleerd worden. Ook het werk van Brooks (1952) kan in deze richting wijzen. Zijn registratie van after-discharge komt in feite qua optreden in tijd overeen met de groep III reflex van Lloyd. In zijn annotaties bij het werk van Creed (1932) bespreekt Lloyd (1972) nog eens het patroon van de EMG-registratie van de flexiereflex in relatie tot het begrip after-discharge. Er kan een tweekoppig ontladingspatroon optreden, waarbij opvalt dat beide pieken met onderling gelijke stappen groter worden bij toenemende prikkelsterkten. Daarom, aldus Lloyd, kan de tweede piek niet alleen het gevolg zijn van recruterings van afferente vezels. In een dergelijk geval is de tweede piek vermoedelijk te wijten aan een "reverberating circuit" (noot 7). Hoe de activiteit van een dergelijk reverberating circuit (Lloyd 1972) te onderscheiden is van activiteit tengevolge van groep III vezelstimulatie (Lloyd 1943), bespreekt hij niet.

Ook stimulatie van dunnere vezels dan groep III kan een rol spelen bij de z.g. after-discharge. Koll (1961) beschrijft eveneens groep II en groep III reflexen, maar bij toenemende prikkelsterkten vindt hij na de eerste en tweede component ook nog een "post-delta" en een "C-reflex". Deze C-reflex is ook beschreven door Laporte (1958) en Iwamoto (1978). Zij zijn overigens wel de enige auteurs die met enige zekerheid een uitspraak durven te doen over het al dan niet optreden van meer dan twee reflex componenten. Het moet overigens wel vermeld worden dat wijzelf in Lloyds fraaie registraties (1943) frequent een derde reflex-ontlading zien. Lloyd vermeldt dit zelf echter niet in de tekst. Hij ontkent in zijn conclusie het bestaan van een C-vezel reflex.

De bevinding van Lloyd over de aanwezigheid van twee reflexcomponenten kan worden aangevuld met de studies van Pedersen (1954), Perl (1962), Hugon (1967) en Price (1972). De vraag of het twee verschillende reflexen betreft, met gescheiden afferente reflexboog, of dat er sprake is van centrale processen, welke leiden tot repeterende activiteit, wordt door deze auteurs echter niet of niet eensluidend beantwoord. Hugon, Price en Perl sluiten zich aan bij Lloyd en concluderen dat het twee verschillende reflexen zijn, opgewekt door

stimulatie van resp. groep II en groep III afferenten. Pedersen laat beide mogelijkheden open. Brooks (1952) meent dat er sprake is van after-discharge.

I.1.3 Het EMG-patroon van de flexiereflex. Onderzoek bij de mens

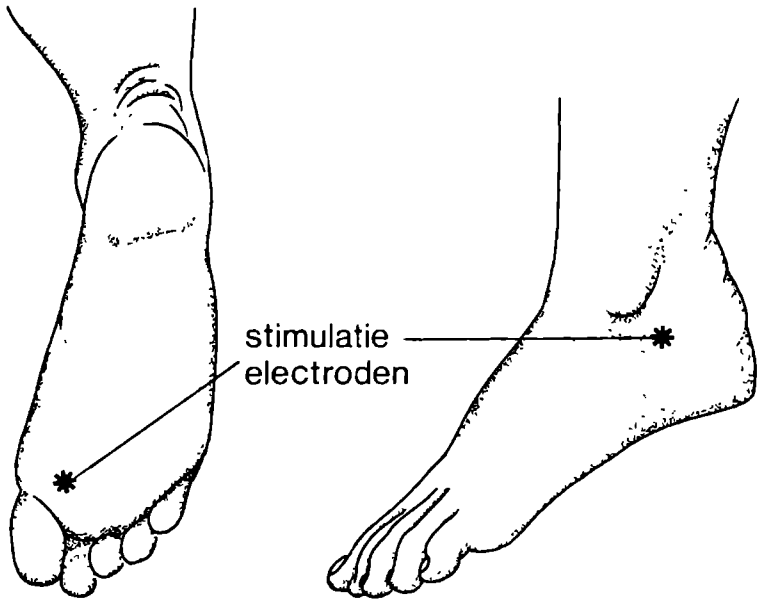
Het valt op dat in het merendeel van de studies over de humane flexiereflex en over de voetzoolreflex het probleem van het eventueel bestaan van twee reflexcomponenten niet besproken wordt. Vermoedelijk is dit dus niet opgevallen.

Kugelberg (1948)sluit zich aan bij de theorieën van Lloyd (1943), met echter het verschil dat Kugelberg de tweede reflexcomponent als het gevolg van stimulatie van C-vezels beschouwt. Hugon (1967, 1969) vindt bij mensen eveneens twee reflexen, opgewekt door stimulering van respectievelijk groep II en groep III vezels. Het optreden van twee reflexcomponenten wordt bevestigd door het onderzoek van Kugelberg (1960), Hagbarth (1960, 1963), Shahani (1971), Faganel (1973) en Ertekin (1975). Deze auteurs registreren de reflexactiviteit met behulp van electromyografie. Indirecte aanwijzingen voor het optreden van twee reflexcomponenten vindt men bij Hoffmann (1948), Dodt (1951), Hugon (1967) en Gassel (1970).

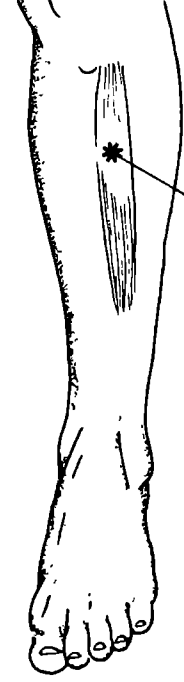
Herhaalde meting met single fiber EMG laat een grote variatie in reflex-latentietijd zien, evenals doorgaans 2 tot 7 repeterende ontladingen per stimulus. Er is echter geen afzonderlijke eerste of tweede component te onderscheiden. Dit laatste is wel het geval bij de blinkreflex (Trontelj 1979).

Pedersen (1954) en Dimitrijevic (1968) vinden een duidelijk verschil in latentietijd van de flexiereflex. Dimitrijevic verklaart dit door het verschil in stimulatie: respectievelijk huidprikkeling (Dimitrijevic) en prikkeling van de n.tibialis posterior (Pedersen). Dit zou aan kunnen sluiten bij de theorie van Willer (1977), volgens welke theorie Pedersen en Dimitrijevic respectievelijk de eerste en tweede reflexcomponent bestudeerd zouden kunnen hebben. Willer stelt namelijk dat huidstimulatie alléén een tweede, zenuwstimulatie zowel een eerste als een tweede reflexcomponent opwekt.

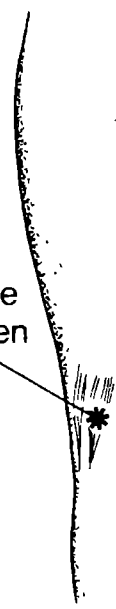
Van Gijn (1977) acht het eventueel optreden van twee reflexcomponenten een artefact, teweegebracht door de elektrische stimulatie. Pedersen (1954) vermeldt slechts terloops dat het EMG-beeld vaak uit twee reflexcomponenten bestaat.



tibialis anterior



registratie elektroden



biceps femoris caput breve

schema 2

I.2 Vraagstelling en methode van onderzoek

I.2.1 Vraagstelling

In de klinische neurofysiologie heeft de registratie van de flexiereflex nimmer die plaats verworven, welke hij heeft bij dierexperimenten. In de loop van de tijd heeft de flexiereflex nooit een plaats bereikt welke vergelijkbaar is met de positie van bijvoorbeeld de H-reflex (noot 4) of de blinkreflex (noot 5). Het ligt niet aan een gebrek aan belangstelling voor deze reflex. Zeer illustere onderzoekers als Sherrington (1910) en Eccles (1931) hebben er uitvoerige studies aan gewijd. Ook het inzien van de literatuurverwijzingen leert dat tegenwoordig nog veel studie over dit onderwerp wordt verricht. Over het praktisch belang van het klinisch correlaat van de flexiereflex: de voetzoolreflex, twijfelt sinds Babinski niemand meer.

Het onderzoek is verricht ter beantwoording van de vraag of bij de registratie van de flexiereflex bij de mens een zelfde tweedelig EMG-beeld wordt gevonden als bij het dierexperiment. Tevens om de vraag te beantwoorden of deze reflexmeting in de praktijk bruikbaar is.

I.2.2 Stimuluslokalisatie

I.2.2.1 Huidstimulatie onder de voet

Stimulatie onder de bal van de voet (schema 2) roept het gemakkelijkst een flexiereflex op (Kugelberg 1962, Dimitrijevic 1968, Shahani 1971); makkelijk opwekbaar in de zin van lage drempelwaarde en reproduceerbare resultaten.

I.2.2.2 Stimulatie van de n.suralis

Er wordt gestimuleerd met oppervlakte electroden. Deze worden op de huid over de n.suralis geplaatst. De cathode ligt proximaal. Bij een goede electrodenlokalisatie voelt de testpersoon tintelingen langs de laterale voetrand (schema 2).

De n.suralis wordt als prikkellokalisatie met name door de "franse school" gebruikt, daar geïntroduceerd door Hugon (1967). Pedersen (1954, 1979) stimuleert bij voorkeur de n.tibialis posterior ter hoogte van de enkel. Hoewel wij

bij enkele oriënterende registraties van de flexiereflex, opgewekt door prikkeling van de n.tibialis posterior, merken dat de methode in de praktijk wat gemakkelijker hanteerbaar is dan suralis stimulatie, beperken wij ons om de volgende reden toch tot deze laatste methode. Bij suralis stimulatie worden geen spierafferenten gestimuleerd. Weliswaar behoren de groep II en groep III spierafferenten ook tot de F.R.A., maar Shahani (1970a) laat zien dat het effect van stimulatie van spierafferenten niet gelijk hoeft te zijn aan het effect van huidprikkeling. Een duidelijke verklaring heeft Shahani hiervoor overigens niet. Tevens worden bij stimulatie van de n.suralis mogelijk storende invloeden vermeden, welke zouden kunnen voortvloeien uit het optreden van een M-response (noot.6).

1.2.3 Voorbereiding van de huid

Indien de electrode zonder meer op de huid wordt geplaatst, wordt door veel proefpersonen aangegeven dat de prikkel een scherpe, brandende pijnsensatie geeft. Dit wordt als bijzonder onaangenaam en pijnlijk ervaren. Een dergelijke reactie treedt bij stimuleren van de droge huid frequent op (Notermans 1962, 1966, 1975). Bij het toepassen van electrodepasta als medium treedt dit probleem niet op. Alvorens electrodepasta te appliceren wordt de huid licht geschuurd met fijn schuurpapier.

Het schuren van de huid wordt gestaakt indien huidletsel de proefpersoon een branderig of pijnlijk gevoel geeft. Hugon (1967) loont namelijk aan dat conditionerende stimuli een duidelijke invloed op de flexiereflex hebben, zodat manipulatie van de voetzool zoveel mogelijk door ons vermeden wordt. Tussen het voorbereiden van de huid en de eigenlijke reflexregistratie ligt een tijdsbestek van tenminste 10 minuten. We veronderstellen dat een eventuele conditionerende invloed, uitgaande van onze huidbewerking, na deze tijd niet meer merkbaar is. Het gevolg van deze overweging is wel, dat de weerstand vaak niet onder 5 K.Ohm daalt. Deze waarde van 5 K.Ohm wordt in de literatuur doorgaans als toelaatbare bovengrens vermeld, wanneer men de drempelwaarde van de reflex voor vergelijkend onderzoek wil gebruiken.

Verschillen in reflexdrempelwaarden zijn deels terug te voeren op verschillen in natuurlijke huidweerstand. Om deze storende invloed van verschillende huidweerstand te omzeilen, voeren wij het begrip sensibele drempelwaarde (= S) in, in navolging van Hugon (1967). Onder S verstaan we de laagste prikkelsterkte welke nog net door de proefpersoon wordt gevoeld. Bij deze prikkel-

sterkte worden dus de snelst geleidende huidvezels geactiveerd. De gevonden waarden van de reflexdrempels worden uitgedrukt in verhouding tot de sensibele drempelwaarde, zodat de invloed van verschil in huidweerstand uitgeschakeld is. We drukken de reflexdrempelwaarde dus uit in een relatieve maat: reflexdrempel mA/sensibele drempel mA.

1.2.4 Samenstelling van de stimulus

Als stimulus kiezen we een 30 ms durende trein, opgebouwd uit 0,5 ms durende rechthoekige pulsen met een frequentie van 300 Hz. Een enkelvoudige stimulus geeft weliswaar een flexiereflex (Brooks 1952, Hagbarth 1952, Gassel 1970, Shahani 1971), doch deze is zelden maximaal te maken (Shahani 1971). Een stimulustrein is meer effectief (Hagbarth 1963, Shahani 1971, Willer 1977). Een enkelvoudige stimulus roept vooral de tweede reflexcomponent op (Hugon 1967); met een trein wordt de eerste reflexcomponent gemakkelijker opgewekt (Hugon 1967, Gassel 1970).

De meeste auteurs stellen dat zij een bepaalde prikkelfrequentie en duur kiezen omdat deze in de praktijk het beste voldoet. Hugon (1967), Willer (1978) en Tørring (1979, 1981) verrichten een vergelijkend onderzoek met verschillende soorten prikkeltreinen. Dit leidt tot de conclusie dat een trein effectiever is dan een enkelvoudige puls.

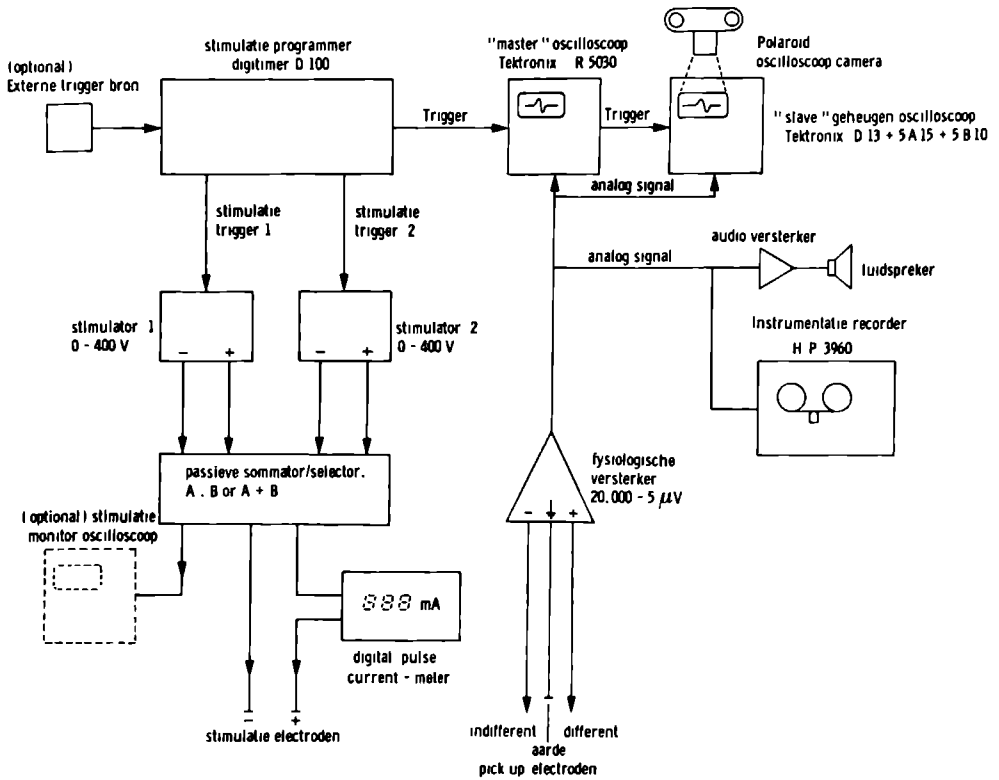
Op grond van bovenstaande gegevens is onze stimulusopbouw gekozen. Deze, voornamelijk op ervaring berustende gegevens, blijken goed in overeenstemming te zijn met de biologische prikkeleigenschappen van de perifere zenuw (Tackmann, 1974a,b).

1.2.5 Spierafleiding

De spieractiviteit wordt met behulp van oppervlakte-electroden afgeleid van de m.tibialis anterior (in het vervolg afgekort als M.T.A.) en van de m.biceps femoris, caput breve (in het vervolg afgekort tot M.B.F.) (zie schema 2). Beide spieren zijn representatief voor de flexiereflex (Pedersen 1954).

De M.T.A. heeft de laagste prikkel drempel bij prikkeling onder de voetzool (Hagbarth 1960, Shahani 1970a). De M.B.F. heeft de laagste prikkel drempel bij suralisprikkeling (Hugon 1967).

Deze spieren worden uit verschillende segmenten van het ruggemerg geïnnerveerd. Dit is van belang bij studies over het local sign fenomeen (noot 9) en segmen-



schema 3

tale reflexen. De M.T.A. wordt uit het 4e (en 5e) lumbale segment geïnnerveerd. De M.B.F. uit de 1e en 2e sacrale segmenten (Spalteholz 1959). Bij de klinische EMG-diagnostiek wordt de M.T.A. karakteristiek geacht voor het 4e lumbale segment. De M.B.F. voor het 1e sacrale segment (Mumenthaler 1973). Ook de stimulus lokalisaties zijn segmentaal te lokaliseren: de stimulus onder de bal van de voet ligt in het grensgebied van het 4e en 5e lumbale segment. De suralis stimulus ligt in het 1e sacrale segment (Mumenthaler 1973).

I.2.6 Apparatuur

Zie schema 3.

I.2.7 Onderzoekprotocol

De proefpersoon wordt verzocht ontspannen op de onderzoekbank te gaan liggen. Hij kan de apparatuur niet zien of horen. We proberen in de onderzoekkamer zoveel mogelijk rust en stilte te handhaven. De onderzochte personen worden voor het onderzoek eventueel zodanig opgewarmd dat aan de voet een huidtemperatuur wordt bereikt van tenminste 30°C. De kamertemperatuur wordt tijdens het onderzoek op 24°C gehouden.

Er wordt in het kort verteld wat het onderzoek inhoudt, waarbij wordt gezegd dat het geen pijnlijk onderzoek betreft.

De prikkels worden in willekeurige frequentie in langzaam oplopende sterkte toegediend. De proefpersoon wordt gevraagd aan te geven wanneer hij de prikkel voelt. Dit moment noemen wij de sensibele drempelwaarde (verder te noemen: S). De proefpersoon geeft antwoord op de vraag: omschrijf eens wat U voelt en waar U dat voelt. Tevens krijgt de proefpersoon de vraag: is dat pijnlijk? Deze vragen worden later bij het optreden van een reflex herhaald.

De proefpersoon geeft aan of er een beweging optreedt, hij probeert tevens aan te geven welke beweging. De onderzoeker observeert het been gedurende het onderzoek.

De opklimmende prikkelreeks wordt gestaakt bij het optreden van de onderzochte reflexen. Eventueel eerder indien de proefpersoon aangeeft dat het toch te pijnlijk is. Deze procedure wordt daarna met aflopende en vervolgens zo nodig met opklimmende prikkelsterkten wederom herhaald. Nadat een reflex is opgetreden, wordt met kleinere prikkelsterkteveranderingen gekeken of de drempel nauwkeuriger kan worden vastgelegd.

Indien we drempelwaarden willen bepalen is de tijd tussen twee prikkels

minimaal 45 seconden. Aldus wordt vermeden dat opvolgende reflexen of stimuli elkaar faciliterend of inhiberend beïnvloeden (Hugon 1967, 1973, Shahani 1971, Price 1972).

Een reflex wordt pas geaccepteerd indien hij minstens eenmaal herhaalbaar is. Eenmalige reflexbevindingen tellen dus niet mee. De laagste prikkelsterkte uit de reeks, waarbij een reflexcomponent is op te wekken, wordt aangenomen als de drempelwaarde van de desbetreffende reflexcomponent. In het vervolg spreken we van S_1 en S_2 , zijnde de drempelwaarden welke nodig zijn voor het opwekken van de eerste en de tweede reflexcomponent.

I.2.8 Definities

I.2.8.1 De drempelwaarden

De sensibele drempel is gelijk aan die prikkelsterkte welke nodig is om een minimale sensatie bij de proefpersoon op te wekken. Zowel bij huidstimulatie onder de bal van de voet als bij stimulatie over de n.suralis is die waarde bepalend, waarbij de proefpersoon een lokale sensatie onder de prikkelelectrode aangeeft.

Bij stimuleren van de n.suralis neemt Hugon (1967) die waarde als drempelwaarde, waarbij de proefpersoon uitstralende paraesthesieën in het gebied van de n.suralis aangeeft. Dit moment blijkt echter bij ons onderzoek veel onnauwkeuriger te bepalen dan de aangifte van een lokale sensatie onder de electrode.

I.2.8.2 Wanneer is een reflexcomponent aanwezig?

Wij stellen dat er een reflex aanwezig is, wanneer deze op het EMG-beeld zichtbaar is bij een meetgevoeligheid van 50 microvolt per centimeter en een katho-destraalsnelheid van 50 ms per centimeter.

Bovendien is het voorwaarde dat het geziene reflexbeeld herhaalbaar is. Het reflexbeeld is herhaalbaar, wanneer de latentietijd in dezelfde orde van grootte ligt. Dit laatste wil in de praktijk zeggen: het EMG reflexbeeld bevindt zich, met het oog geschat, op dezelfde plaats. Amplitudo en reflexduur achten we in dit opzicht niet relevant.

Er wordt tevens gesteld dat er maximaal 5 prikkelreeksen worden toegediend. Bij een bepaalde, of ongeveer gelijke prikkelsterkte moet een reflex eenmaal herhaalbaar zijn.

I.2.8.3 Wanneer is een beweging aanwezig?

Er wordt gesteld dat een geregistreeerde EMG-component met beweging gepaard gaat, wanneer de proefpersoon in aansluiting aan de stimulus een beweging voelt. Dit wordt zonodig door de onderzoeker visueel of palpatoir gecontroleerd. Met behulp van palpatie is te beoordelen of een eventuele beweging samenvalt met de eerste of met de tweede reflexcomponent.

I.2.8.4 De latentietijd

De latentietijd is de tijd, liggende tussen het begin van de stimulus en de vroegst optredende EMG-aktiviteit van de betreffende reflexcomponent.

I.3 Resultaten van het onderzoek

I.3.1 Het EMG-beeld

Shahani (1971) stimuleert onder de bal van de voet en registreert in de M.T.A. De uitslagen van ons onderzoek volgens deze methode staan vermeld in tabel 1.

Hugon (1967) stimuleert de n.suralis en registreert in de M.B.F. De uitslagen van ons onderzoek volgens deze methode staan vermeld in tabel 2.

Ter vergelijking van de methode Shahani en de methode Hugon registreren wij gelijktijdig in beide spieren. In tabel 1 en 2 vermelden wij in welk van beide onderzochte spieren reflexaktiviteit optreedt. De prikkelsterkten, waarbij de reflexaktiviteit optreedt in die spier, welke door ons aan de methode Shahani, respectievelijk Hugon is toegevoegd, hebben wij niet bepaald. Wanneer in beide spieren reflexaktiviteit wordt geregistreeerd, hebben de reflexcomponenten in beide spieren vrijwel dezelfde latentietijd.

De statistische bewerking (noot 16) van de data in tabel 1 en 2 leidt tot enkele belangrijke conclusies.

De variatie coëfficiënt van de drempelwaarden in tabel 1 (huidprikkeling) is veel kleiner wanneer we gebruik maken van de relatieve drempelwaarde S_1/S en S_2/S . De relatieve variabelen verdienen daarom de voorkeur. De waarden voor welving en scheefheid zijn in tabel 1 dusdanig, dat we voor de meeste variabelen een normale verdeling mogen veronderstellen.

In tabel 2 (suralis prikkeling) zijn de resultaten duidelijk anders. Een normale verdeling is, gezien welving en scheefheid, vaak onwaarschijnlijk. Toch

S (mA)	S ₁ (mA)	T _{lat 1} (ms)	S ₁ /S	MBF ₁	S ₂ (mA)	T _{lat 2} (ms)	S ₂ /S	MBF ₂
26	45	70	1.7	+	70	200	2.7	+
25	60	70	2.4	-	98	150	3.9	+
26	64	85	2.4	-	80	175	3.0	-
26	57	80	2.2	-	65	180	2.5	+
13	38	75	2.9	-	38	175	2.9	-
21	42	75	2.0	+	73	140	3.4	+
21	42	90	2.0	+	55	170	2.6	+
18	47	90	2.6	-	68	185	3.7	+
16	22	95	1.4	-	28	200	1.8	+
25	48	80	1.9	+	69	180	2.4	+
24	36	80	1.5	-	45	180	1.9	+
12	26	70	2.1	+	49	155	4.0	+
19	33	90	1.7	-	53	170	2.8	+
25	56	100	2.2	-	95	185	3.8	+
21	42	100	2.0	-	55	170	2.6	+
17	32	95	1.9	+	42	180	2.5	+
28	54	90	1.9	-	62	200	2.2	+
gemiddeld	43.7	84.4	2.0	(35%)	61.8	176.1	2.9	(88%)
S.D.	11.9	10.2	0.3		19.0	16.7	0.6	
mediaan	42.3	85.0	2.0		65.0	178.1	2.7	
welving	-0.7	-1.3	0.3		-0.2	0.3	-0.8	
scheefheid	-0.1	0.0	0.4		0.2	-0.5	0.3	
variatie c.	27 %		19 %		31 %		24 %	

Tabel 1

EMG registratie van reflexactiviteit in M.T.A. Stimulus: trein; oppervlakte-electroden. Stimuluslokalisatie: onder de bal van de voet. Aantal proefpersonen: 17.

Afkortingen: S = sensibele drempelwaarde. S₁ = drempelwaarde 1ste reflexcomponent. S₂ = drempelwaarde 2de reflexcomponent. T_{lat 1} = latentietijd 1ste reflexcomponent. T_{lat 2} = latentietijd 2de reflexcomponent. MBF₁ = aan- of afwezigheid van een 1ste reflexcomponent in M.B.F. bij gelijktijdige registratie in M.B.F. MBF₂ = idem ten aanzien van de 2de reflexcomponent.

Verklaring statistische termen: noot 16. MBF₁ en MBF₂ zijn uitgedrukt als het percentage proefpersonen, waarbij deze reflexcomponent opwekbaar is.

S (mA)	S ₁ (mA)	T _{lat 1} (ms)	S ₁ /S	MTA ₁	S ₂ (mA)	T _{lat 2} (ms)	S ₂ /S	MTA ₂
4	9	75	2.2	+	13	150	3.2	+
2	10	70	5.0	-	15	130	7.5	+
2	6	65	3.0	-	8	100	4.0	-
2	5	65	2.5	-	8	150	4.0	-
2	6	70	3.0	+	9	120	4.5	+
3	14	75	4.6	-	20	130	6.6	+
4	7	65	1.7	-	9	150	2.2	+
2	3	65	1.5	-	5	125	2.5	-
4	8	70	2.0	+	10	125	2.5	+
12	24	60	2.0	-	32	125	2.6	+
11	16	60	1.4	-	28	150	2.5	+
9	14	75	1.5	+	18	150	2.0	+
10	16	60	1.6	-	16	160	1.6	+
3	7	65	2.3	+	9	150	3.0	+
7	30	75	4.2	+	35	175	5.0	+
3	6	90	2.0	-	7	160	2.3	+
6	14	75	2.3	-	18	125	3.0	+
2	11	70	5.5	+	22	125	11.0	-
3	15	85	5.0	+	18	125	6.0	+
2	10	60	5.0	-	14	150	7.0	+
5	12	75	2.4	+	25	130	5.0	+
4	10	70	2.5	-	15	125	3.7	+
4	8	70	2.0	-	10	125	2.5	+
2	10	80	5.0	-	10	180	5.0	-
3	14	75	4.6	+	17	160	5.6	+
3	7	65	2.3	-	15	180	5.0	-
2	12	70	6.0	+	23	160	11.5	-
2	13	100	6.5	-	23	200	11.5	+
2	12	85	6.0	-	13	140	6.5	+
4	9	65	2.2	+	18	150	4.5	+
gemiddeld	11.2	71.6	3.2	(40%)	16.1	144.1	4.7	(77%)
S.D.	5.5	9.3	1.6		7.4	21.9	2.7	
mediaan	10.2	70.3	2.4		15.1	148.1	4.0	
welving	3.9	1.8	-1.1		0.3	0.2	1.2	
scheefheid	1.6	1.2	0.6		0.8	0.5	1.3	
variatie c.	49 %		49 %		46 %		57 %	

Tabel 2

EMG registratie van reflexactiviteit in M.B.F. Stimulus: trein; oppervlakte-electroden. Stimuluslokalisatie: over de n.suralis. Aantal proefpersonen: 30

Afkortingen: S = sensibele drempelwaarde. S₁ = drempelwaarde 1ste reflexcomponent. S₂ = drempelwaarde 2de reflexcomponent. T_{lat 1} = latentietijd 1ste reflexcomponent. T_{lat 2} = latentietijd 2de reflexcomponent. MTA₁ = aan- of afwezigheid van een 1ste reflexcomponent in M.T.A. bij gelijktijdige registratie in M.T.A. M.T.A.₂ = idem ten aanzien van de 2de reflexcomponent.

Verklaring statistische termen: noot 16. MTA₁ en MTA₂ zijn uitgedrukt als het percentage proefpersonen, waarbij deze reflexcomponent opwekbaar is.

achten wij het theoretisch aannemelijk dat de gegevens bij suralis stimulatie dezelfde verdeling moeten vertonen als bij huidprikkeling. Het gaat immers om gelijkwaardige onderdelen van dezelfde flexiereflex. We vermoeden daarom dat de bepaling van de gegevens fout is geschied. Met name tengevolge van de definitie van de drempelwaarde S (zie I.2.8.1). In onze methodiek worden soms prikkels toegediend welke de n.suralis pas bij relatief hoge sterkte aktiveren, omdat de prikkelelectrode soms niet pal boven de n.suralis ligt. Stimulatie van de n.suralis is echter wel noodzakelijk voor een goede reflexregistratie (Hugon 1967).

Wanneer we gebruik maken van de relatieve drempelwaarde bepaling S_1/S en S_2/S wordt de variatie coëfficiënt van de drempelwaarde niet kleiner. Ook dit pleit voor een onjuiste bepaling, aannemende dat we de gegevens uit tabel 1 terecht als referentie gebruiken. Vermoedelijk speelt ook hier de definitie van de drempelwaarde S een rol.

Figuur 1a en 2a geven een grafische weergave van latentietijd en duur van de reflexcomponenten in respectievelijk M.T.A. bij stimulatie onder de bal van de voet en in M.B.F. bij stimulatie van de n.suralis. In figuur 1b en 2b zijn de gegevens uit respectievelijk figuur 1a en 1b per milliseconde opgeteld. Er wordt dus, over het totaal van de populatie proefpersonen, aangegeven hoeveel reflexaktiviteit er in totaal per milliseconde aanwezig is. De figuren 1 en 2 zijn gebaseerd op gegevens, welke bij drempelwaardeprikkelsterkte zijn verkregen.

I.3.2 Latentietijd en reflexduur in relatie tot de prikkelsterkte

Het blijkt dat de latentietijd afhankelijk is van de prikkelsterkte: hoe sterker de prikkel, des te korter de latentietijd. We verklaren dit als volgt: op de alpha-motoneuronen convergeren een groot aantal interneuronen. Deze laatsten worden o.a. door groep II afferenten geaktiveerd (Lundberg 1975). We veronderstellen dat hogere prikkelsterkten naast toenemend dunnere afferenten ook een toenemend aantal dikke afferenten aktiveren tot aan die sterkte waarbij alle dikke afferenten meedoen. Omdat op een alpha-motoneuron meerdere interneuronen convergeren, zal het alpha-motoneuron des te eerder ontladen naarmate meer dikke afferenten meer interneuronen aktiveren. De vereiste depolarisatie van het alpha-motoneuron wordt zo eerder bereikt en dit heeft als gevolg dat de spiercontractie eerder optreedt.

De latentietijden in tabel 1 en 2 zijn berekend bij de respectievelijke reflexdrempelwaarden. Figuur 3 geeft enkele voorbeelden van het reflexpatroon bij toenemende prikkelsterkten.

Figuur 3a laat zien hoe het reflexpatroon zich ontwikkelt bij toenemende prikkelsterkte: de latentietijd neemt af, de duur van de reflexcomponent neemt toe, evenals de amplitudo. Bij de tweede proefpersoon uit deze figuur lijkt een derde reflexcomponent aanwezig. Op deze plaats treedt in een kleine minderheid van de proefpersonen een dergelijke reactie op. Deze reactie is door ons echter niet in dit onderzoek betrokken.

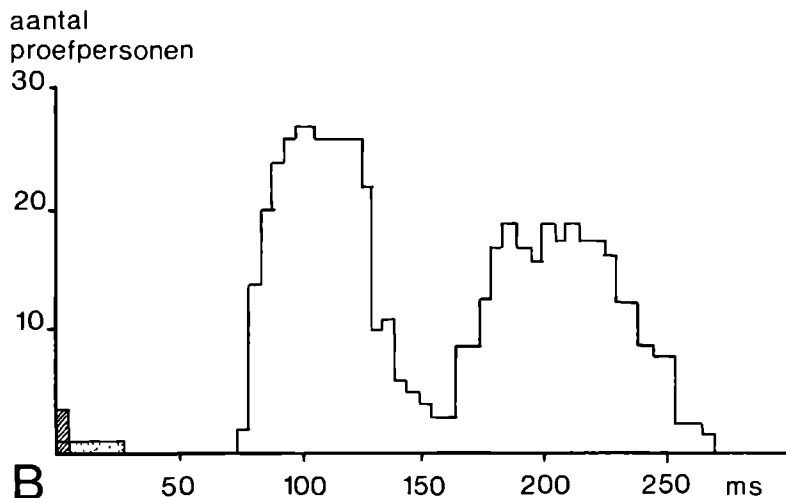
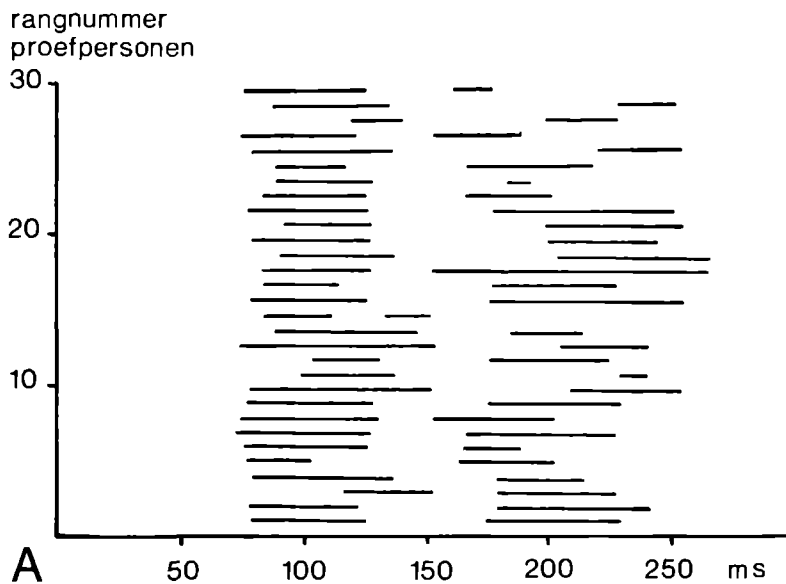
De verkregen reflexpatronen kunnen grafisch uiteengezet worden, zoals in figuur 3b (in dit geval een weergave van de bevindingen bij de eerste proefpersoon uit figuur 3). De resultaten van de drie proefpersonen uit figuur 3 zijn gezamenlijk verwerkt tot figuur 3c. Bij het bestuderen van iedere proefpersoon afzonderlijk moet echter rekening gehouden worden met afwijkende bevindingen (zie figuur 5).

1.3.3 Vergelijking van oppervlakte-electroden en intradermale naaldelectroden

Intradermale naaldelectroden onder de bal van de voet laten dezelfde resultaten zien als oppervlakte-electroden. De prikkelsterkten blijken bij intradermale naaldelectroden doorgaans minstens een factor 10 lager te liggen dan bij oppervlakte-electroden. Omdat het plaatsen van de naalden vaak veel pijnlijker is dan het eigenlijke onderzoek, wordt van deze methode weinig gebruik gemaakt. Een enkele maal is het bij proefpersonen niet mogelijk, tengevolge van technische beperkingen in de maximale sterkte van de stimulus, om een tweede reflexcomponent op te wekken met oppervlakte-electroden. In dergelijke gevallen is het met intradermale elektroden altijd mogelijk om een tweede reflexcomponent en een terugtrekreactie op te wekken.

1.3.4 Invloed van het aantal pulsen per stimulus

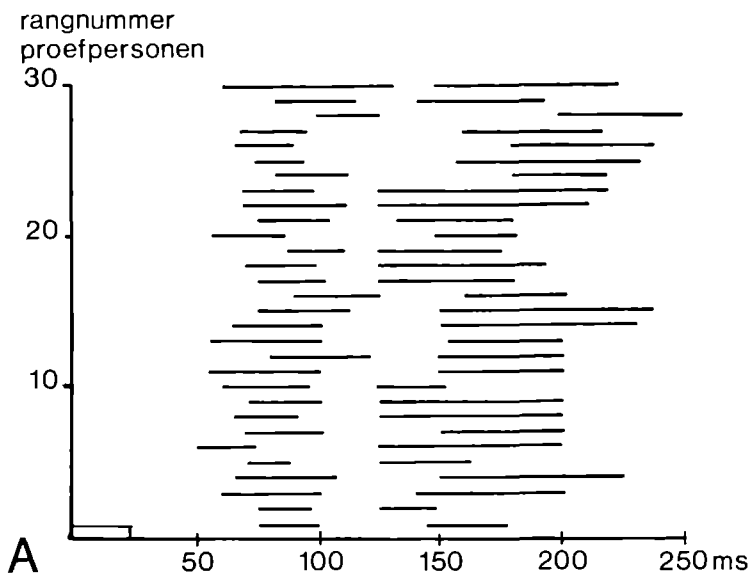
Zoals vermeld in paragraaf 1.2.4 heeft het gebruik van een enkelvoudige puls of een pulstrein verschillend effect op de op te wekken reflex. In figuur 4 laten we zien dat zowel met een enkelvoudige puls als met een pulstrein vrijwel identieke reflexbeelden verkregen kunnen worden. Met een enkelvoudige puls wordt de tweede reflexcomponent bij voorkeur opgeroepen. Bij een pulstrein daarentegen treedt bij lagere prikkelsterkten bij voorkeur de eerste reflexcomponent op. Het stimuleren met enkelvoudige puls of pulstrein



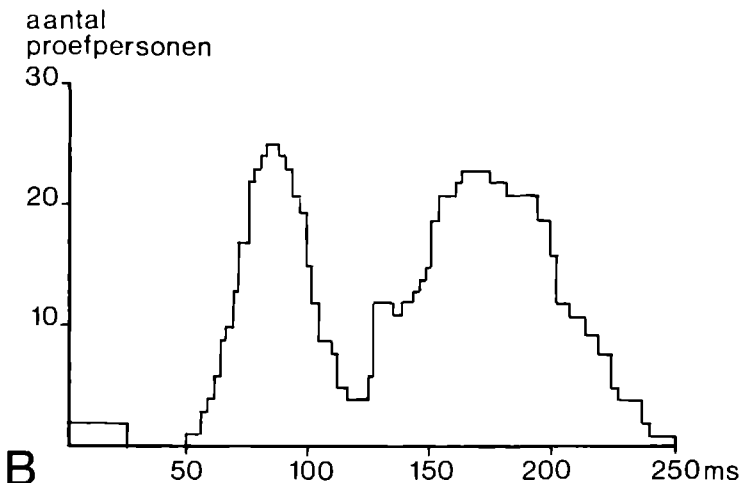
Figuur 1 Schematische weergave van reflexactiviteit in MTA. 30 proefpersonen.

Figuur 1a : duur en verloop in tijd van de 1e en 2e reflexcomponent. Nagetekend van foto's, gemaakt bij prikkelsterkte S_2 . Beide reflexcomponenten zijn dan in één registratie zichtbaar.

Figuur 1b : aantal proefpersonen met reflexactiviteit per ms. Ter verkrijging van figuur 1b zijn de gegevens uit figuur 1a per ms bij alle proefpersonen tesamen opgeteld.



A

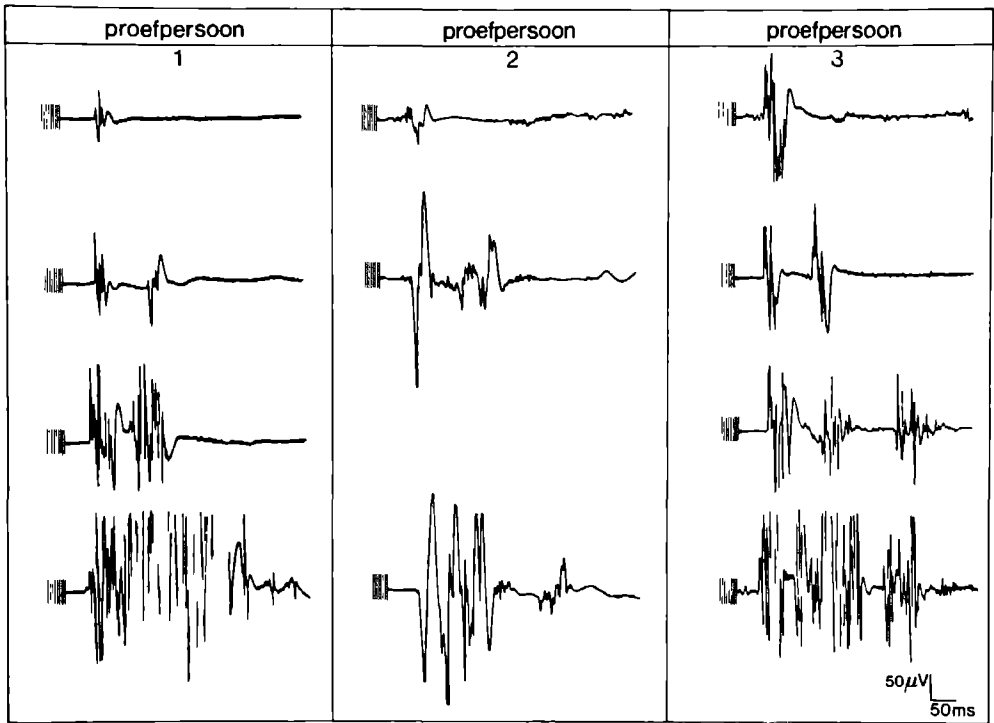


B

Figuur 2 Schematische weergave van reflexactiviteit in MBF. 30 proefpersonen. Stimulatie over de n.suralis.

Figuur 2a : duur en verloop in tijd van de 1e en 2e reflexcomponent. Nagetekend van foto's, gemaakt bij prikkelsterkte S_2 . Beide reflexcomponenten zijn dan in één registratie zichtbaar.

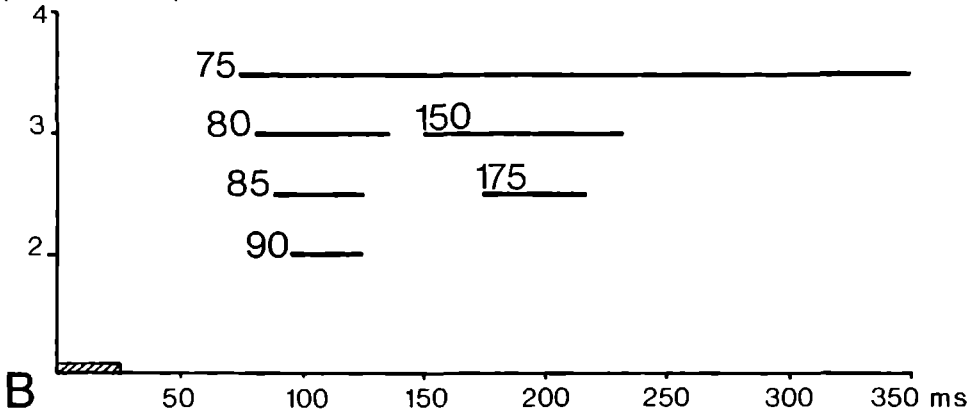
Figuur 2b : aantal proefpersonen met reflexactiviteit per ms. Ter verkrijging van figuur 2b zijn de gegevens uit figuur 2a per ms bij alle proefpersonen tesamen opgeteld.



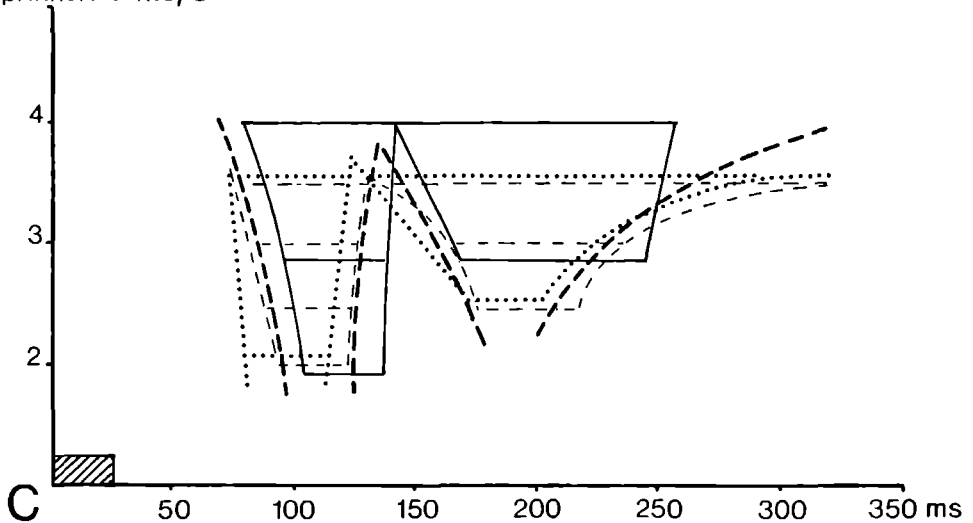
Figuur 3 Het reflexpatroon bij toenemende prikkelsterkten.

Figuur 3a : de registraties zijn van boven naar beneden met toenemende prikkelsterkten gemaakt.

prikkelsterkte/S



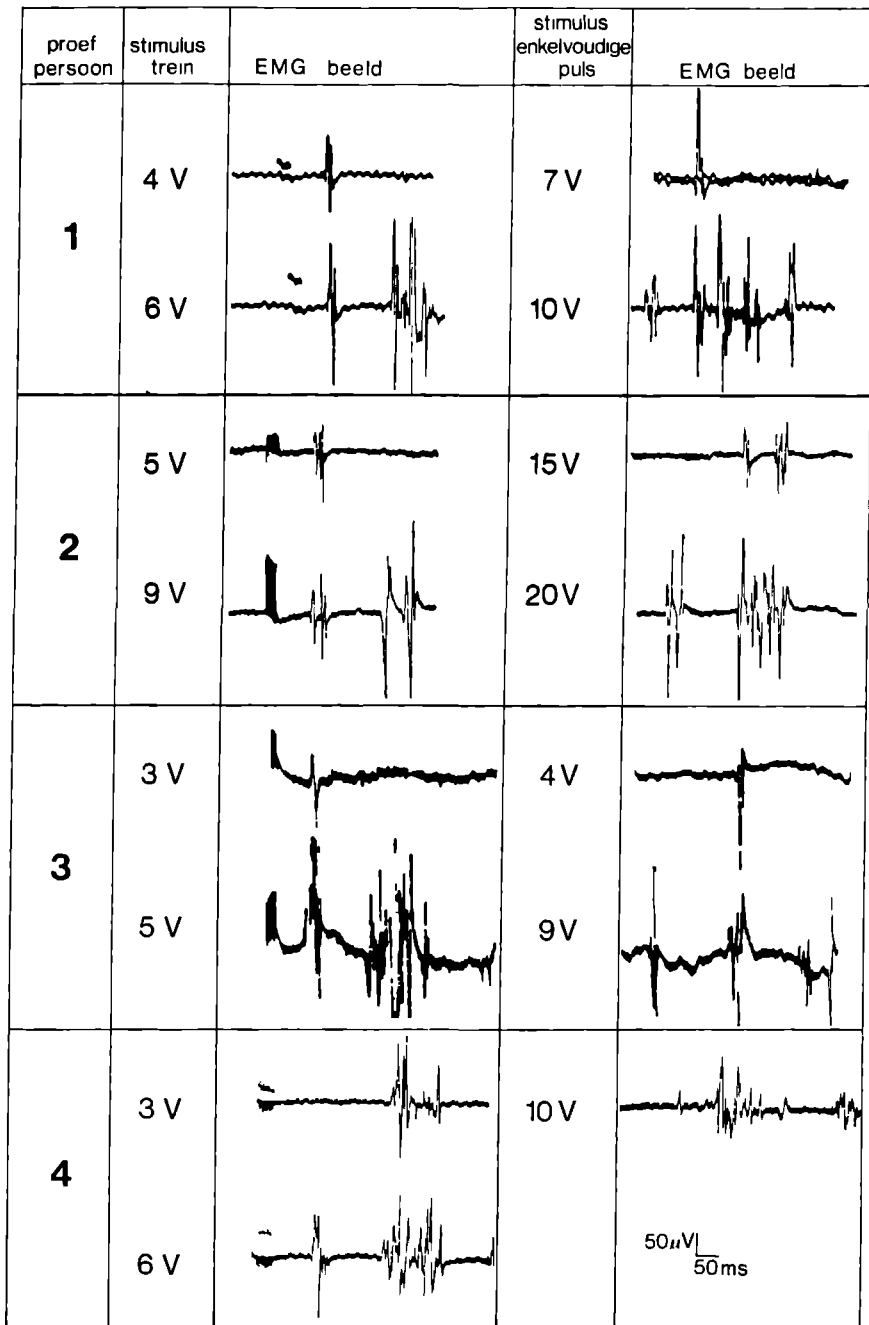
prikkelsterkte/S



Figuur 3 Het reflexpatroon bij toenemende prikkelsterkten.

Figuur 3b : schematische weergave van de reflexactiviteit bij proefpersoon 1 uit figuur 3a.

Figuur 3c : de gegevens van de drie proefpersonen uit figuur 3a zijn verwerkt zoals in figuur 3b is gedemonstreerd. De gearceerde lijn geeft het geschatte gemiddelde aan.



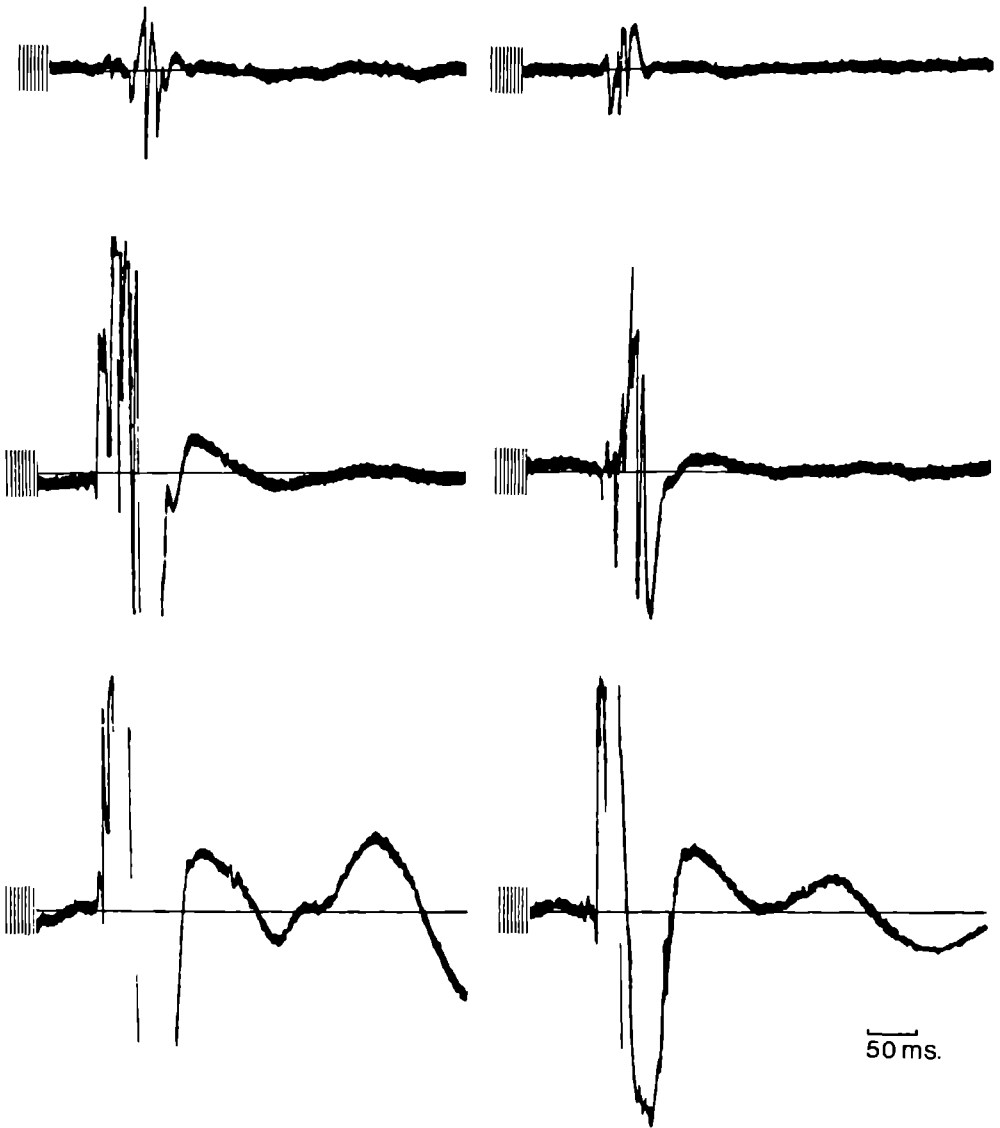
Figuur 4 Vergelijking enkelvoudige puls en pulstrein.

Stimulus: intracutane naalelectroden onder de bal van de voet. De prikkelsterkten zijn aangegeven in volt. Het stimulusartefact van de enkelvoudige puls is op deze registraties niet te zien.

Reactietype → 1		2	3	4	5	6
S ₁						
S _{1a}						
S ₂						
N=42	17 40%	10 23%	5 12%	4 10%	2 5%	4 10%

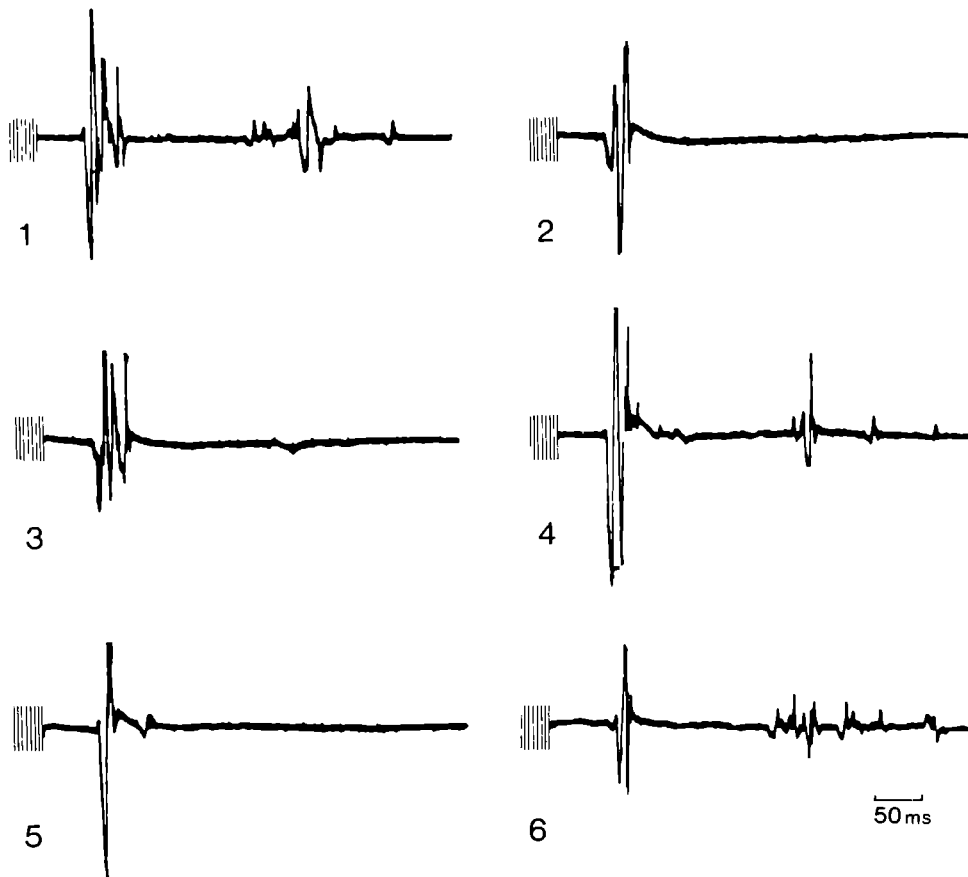
Figuur 5 Recrutering van reflexcomponenten bij toenemende prikkelsterkten.

Per kolom is de volgorde van recrutering van de reflexcomponenten schematisch weergegeven. Afkortingen: S₁ = drempelwaarde 1e reflexcomponent. S_{1a} = herhaalde drempelwaardeprikkeling of iets hogere prikkelsterkte. S₂ = drempelwaarde 2e reflexcomponent. ? = geen bepaald patroon herkenbaar.



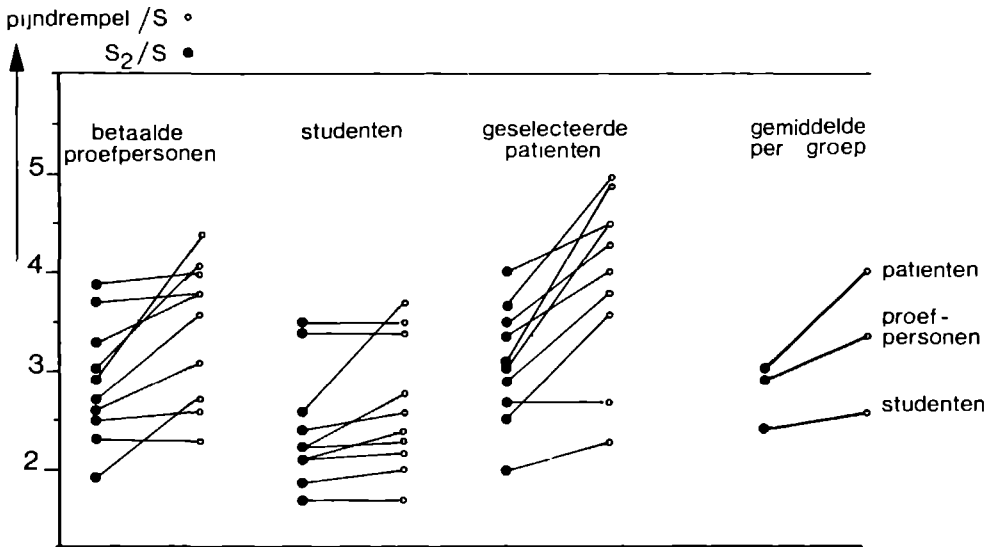
Figuur 6 Het EMG beeld bij toedienen van meerdere gelijke prikkels.

Figuur 6a : in beide kolommen is de eerste reflexcomponent van boven naar beneden bij toenemende prikkelsterkten weergegeven. In de linker kolom de eerste prikkelreeks, in de rechter kolom de tweede prikkelreeks bij gelijke prikkelsterkten als links.



Figuur 6 Het EMC beeld bij toedienen van meerdere gelijke prikkels.

Figuur 6b : tijdens het onderzoek wordt 6x een bepaalde prikkelsterkte iets boven S_2 bereikt. De 1e reflexcomponent is steeds aanwezig, maar met verschillende amplitudo en duur. De 2e reflexcomponent ontbreekt in de helft van de registraties.



Figuur 7 Invloed van verwachting op pijndrempel en reflexdrempel S_2 .

Stimulus: trein; intracutane naaldelectroden onder de bal van de voet. Aantal personen: 28. Zowel pijndrempel als reflexdrempel S_2 zijn uitgedrukt als de relatieve waarden pijndrempel/S en S_2/S .

Op grond van een enkelvoudige variantie-analyse is er een aanwijzing dat de theoretische gemiddelden voor de 3 groepen t.a.v. S_2/S onderling niet gelijk zijn: $p = 0.06$. Dit wordt volgens een nader simultaan Scheffé-onderzoek mogelijk veroorzaakt door een systematisch verschil tussen studenten en patienten ($p = 0.06$) en door een systematisch verschil tussen studenten en het gemiddelde van patienten en proefpersonen ($p = 0.07$).

Volgens een enkelvoudige variantie-analyse t.a.v. de pijndrempelgegevens zijn de theoretische gemiddelden voor de 3 groepen onderling niet gelijk ($p = 0.003$). Een Scheffé-onderzoek leert ons dat de groep studenten significant verschilt van de patienten ($p = 0.003$) en bijna significant van de proefpersonen ($p = 0.09$). Bovendien is er een significant verschil tussen de studenten en het gemiddelde van proefpersonen en patienten ($p = 0.007$).

S (mA)	S _{1a} (mA)	S _{1b} (mA)	S _{1a} - S _{1b} (mA)	%	S _{2a} (mA)	S _{2b} (mA)	S _{2a} - S _{2b} (mA)	%
26	45	49	4	8.8	70	85	15	21.4
26	64	69	5	7.8	80	92	12	15.0
26	57	60	3	5.2	65	81	16	24.6
21	42	46	4	9.5	73	84	11	15.0
21	42	45	3	7.1	55	68	13	23.6
12	26	27	1	3.8	49	54	5	10.2
25	56	59	3	5.3	95	110	15	15.7
28	54	58	4	7.4	62	76	14	22.5
25	60	62	2	3.3	98	118	20	20.4
24	36	39	3	8.3	45	54	9	20.0
19	33	36	3	9.0	53	63	10	18.8
gem.23	46.8	50.0	3.2	6.8	67.7	80.4	12.7	18.8
S.D.4.5	12.2	12.8	1.0	2.1	17.6	20.8	4.0	4.4

Tabel 3

Herhaalde reflexdrempelbepalingen. Registratie in M.T.A. Stimulus:trein.

Oppervlakte-electroden. Stimuluslokalisatie: onder de bal van de voet.

Afkortingen: S = sensibele drempelwaarde. S_{1a} = laagste drempelwaarde 1ste reflexcomponent per zitting. S_{1b} = op één na laagste drempelwaarde 1ste reflexcomponent tijdens die zitting. S_{1a} - S_{1b} = verschil tussen beide drempelwaardebepalingen. % = het verschil, uitgedrukt in percentage van de laagst gevonden waarde (= S_{1a}). S_{2a}, S_{2b} = idem ten aanzien van de 2de reflexcomponent.

N.B.: Daar het aantal testreeksen van persoon tot persoon varieert (minimaal 3, maximaal 5), moet er op gewezen worden dat de resultaten voor de afzonderlijke personen niet volledig vergelijkbaar zijn.

heeft geen duidelijke invloed op de vorm van het EMG-beeld.

I.3.5 Recruitering van de reflexcomponenten bij toenemende prikkelsterkten

De volgorde waarin de respectievelijke reflexcomponenten optreden (de recruitering) wanneer wij de prikkelsterkte vergroten, kan van proefpersoon tot proefpersoon verschillen. Figuur 5 geeft dit schematisch weer.

Reaktiotype 1 wordt algemeen als het normale type beschouwd (Lloyd 1943, Hugon 1967, Shahani 1971, Willer 1977). In onze groep is dit het meest frequent optredende type.

Reaktiotype 2 wordt gekenmerkt door het feit dat de tweede reflexcomponent aanvankelijk enkele malen samen met de eerste reflexcomponent optreedt bij drempelwaardeprikkeling voor de eerste reflexcomponent. Bij herhaalde prikkeling valt de tweede reflexcomponent weg. Hij treedt dan pas weer op bij een duidelijk hogere prikkelsterkte (= S_2). Per definitie hebben we gesteld (paragraaf I.2.8.2) dat een reflex minstens tweemaal opwekbaar moet zijn bij een bepaalde prikkelsterkte, anders wordt de reflex door ons niet meegeteld. Zouden we een dergelijke eenmalige reflex wel meetellen, dan zou de frequentie van reaktiotype 2 ongetwijfeld groter zijn.

Een enkele maal treedt de tweede component telkens samen met de eerste component op: reaktiotype 3. Het is dan in feite arbitrair of de prikkelsterkte, waarbij de reflexcomponenten voor het eerst optreden, geklassificeerd wordt als S_1 of S_2 . Ook de absolute prikkelsterkte, uitgedrukt in mA, of de verhouding tot de sensibele drempel, geeft niet altijd uitsluitsel.

Reaktiotype 4 is op een relatieve maatstaf gebaseerd. Bij de desbetreffende proefpersoon kunnen we met intradermale naaldelectroden altijd een tweede reflexcomponent opwekken. Reaktiotype 4 geeft in feite aan dat de drempel van de tweede reflexcomponent bij 10% van de proefpersonen opvallend hoog is.

Wanneer wij er niet in slagen een herkenbaar EMG-beeld op te wekken, plaatsen we de resultaten onder reaktiotype 6. Bij de registraties wordt wel EMG activiteit gezien, doch deze is niet reproduceerbaar.

De gevallen, waarbij reproduceerbare EMG activiteit wordt verkregen met een latentietijd in het gebied van de tweede reflexcomponent (zie figuur 1), vermelden wij bij reaktiotype 5.

Onder de voorwaarde, dat bij reaktiotype 4 reflexregistraties worden gemaakt met behulp van intradermale naaldelectroden, kunnen we stellen dat we in de

meerderheid der gevallen (85%) bij EMG-registratie van de flexiereflex twee reflexcomponenten zien optreden. De volgorde van optreden van deze beide reflexcomponenten kan echter verschillen bij de onderscheiden proefpersonen.

I.3.6 Stabiliteit van de reflexparameters

I.3.6.1 Drempelwaarden

De reflexdrempelwaarden worden bepaald met behulp van maximaal 5 testreeksen, bestaande uit oplopende en dalende prikkelsterkten. Bij een aantal proefpersonen onderzoeken wij of de drempelwaarde van een reflexcomponent constant is (tabel 3). Hiertoe worden de verkregen waarden uit de testreeksen per proefpersoon afzonderlijk vergeleken. Deze metingen worden verricht tijdens één onderzoekzitting. Een enkele maal kunnen we drempelwaarden vergelijken na een tussenliggende periode van enkele weken. De indruk bestaat dat in deze situaties vergelijkbare uitkomsten verkregen worden.

De ervaring leert dat de drempelwaarden weinig constant zijn bij angstige proefpersonen. Bij hen vermelden wij in tabel 1 en 2 de laagst gevonden waarden uit de testreeksen als drempelwaarde. Het onderzoek, vermeld in tabel 3, is verricht bij de meest stabiele proefpersonen (reaktietype 1 uit figuur 5).

I.3.6.2 Amplitudo en reflexduur

De amplitudo's en de reflexduur van de verkregen reflexen zijn bij een bepaalde prikkelsterkte vaak zo wisselend dat het ons niet mogelijk is amplitudo's en reflexduur in praktisch bruikbare normaalwaarden uit te drukken. De eerste reflexen uit de onderzoekreeks zijn ook vaak hoger van amplitudo en langer van duur dan de daaropvolgende reflexen, welke verkregen zijn door hogere prikkelsterkten.

Figuur 6a geeft een voorbeeld van een stabiele reflexreeks bij een proefpersoon. De reflex drempelwaarde is bij de eerste en bij de tweede testreeks respectievelijk 45 en 43 mA. Reflexamplitudo en reflexduur liggen bij de vergelijkbare prikkelsterkten uit de eerste en de tweede testreeks in dezelfde orde van grootte. Ze zijn echter niet identiek.

Resultaten, zoals weergegeven in 6b, komen we tijdens het onderzoek echter vaker tegen. Bij de proefpersoon uit figuur 6b wordt tijdens het testonderzoek zesmaal de prikkelsterkte S_2 bereikt. Ondanks de gelijke prikkelsterkte variëren reflexduur en amplitudo aanzienlijk. De eerste reflexcomponent is

op de gedemonstreerde registraties wel altijd aanwezig, maar de tweede reflexcomponent niet.

Bij lagere prikkelsterkten komt het ook vaak voor dat de eerste reflexcomponent niet wordt opgewekt, hoewel de drempelwaarde voor deze component is bereikt. Bij hogere prikkelsterkten, boven S_2 , worden zo nu en dan terugtrekreacties van het been gezien, hoewel de tweede reflexcomponent op het EMG ontbreekt. Op het moment waarop wij het optreden van deze tweede reflexcomponent zouden verwachten, wordt dan wel een bewegingsartefact op het EMG geregistreerd. Tijdens het onderzoek worden deze bewegingsartefacten als positieve reflexregistraties meegeteld (noot 10).

Bij vrijwel alle proefpersonen vallen dus tijdens de testreeksen soms reflexen uit, wanneer niet-pijnlijke prikkelsterkten worden gebruikt. Bij sterkere (pijnlijke) prikkels komt dit uitvallen niet voor, doch bij deze prikkelsterkten worden soms een of meer volledig buiten het patroon vallende reacties gezien met zeer afwijkende latentietijden. We hebben niet berekend hoe vaak een verwachte reflex achterwege blijft, evenmin hebben we berekend hoe vaak een aberrant EMG-beeld wordt gezien. Beide onregelmatigheden komen echter per proefpersoon doorgaans meerdere malen voor. We vermelden nog eens ten overvloede dat een EMG-beeld dat slechts eenmalig en niet reproduceerbaar is, door ons niet als reflex wordt geaccepteerd.

Oriënterend onderzoek met afleidingsmanoeuvres, zoals bijvoorbeeld het opdragen van verschillende mentale taken, laat zien dat de wisselende resultaten door deze methoden niet dusdanig worden beïnvloed, dat bij de gemiddelde en ongetrainde proefpersoon duidelijk stabielere waarden worden verkregen.

I.3.7 Prikkelensensatie

I.3.7.1 De sensatie, opgewekt met prikkelsterkte S_1

Bij proefpersonen met normaal opwekbare reflexen, is het opwekken van de eerste reflexcomponent doorgaans niet pijnlijk. De toegediende prikkel wordt door ons als pijnlijk geklassificeerd, al naar gelang de proefpersoon dit zelf aangeeft. Het subjectief beleven, of althans de verbale weergave daarvan door de proefpersoon, is het enige criterium.

Meestal wordt de sensatie, opgeroepen door prikkelsterkte S_1 , door de proefpersoon niet spontaan beschreven met termen welke gevoelskwaliteiten weergeven, zoals tast, pijn, druk, etc. De omschrijvingen betreffen vooral het tijdsaspect van de sensatie: plotseling, onverwacht, heel kort schokje of prik-

je. Vaak gepaard met de opmerking dat het een zo kort durend iets is, dat de sensatie daarom moeilijk kwalificeerbaar is.

Hoewel de prikkel niet pijnlijk is, is hij klaarblijkelijk soms onaangenaam door het onverwachte aspect. Hierbij speelt vermoedelijk ook mee dat de proefpersoon niet weet wat hem verder nog te wachten staat. Na enkele prikkelherhalingen bij gelijke prikkelsterkten verdwijnt het onaangename aspect.

Wanneer de prikkelduur bij prikkelsterkte S_1 wordt verlengd ("continue trein") horen wij uitspraken als: gevoel van stroom, druk, zwaarte. Dit wordt doorgaans niet als onaangenaam of pijnlijk gekwalificeerd. In het begin van een dergelijke continue trein met S_1 sterkte wordt de sensatie soms gedurende enkele seconden licht pijnlijk.

I.3.7.2 De sensatie, opgewekt met prikkelsterkte S_2

Prikkelsterkte S_2 wordt niet altijd als pijnlijk ervaren, wel als hinderlijk, onaangenaam of onverwacht. De proefpersoon schrikt er vaak van. Wordt prikkelsterkte S_2 enkele malen in regelmatige frequentie toegediend, dan treedt een gewenning op: zowel de pijnbeleving als het optreden van de reflexcomponent dooft uit.

Meestal is de sensatie momentaan. Napijn, zoals altijd wordt aangegeven na inbrengen van intradermale naaldelectroden, treedt bij drempelwaardeprikkeling S_2 slechts bij enkele proefpersonen op. Indien de prikkels als erg pijnlijk worden aangegeven (reden om geen sterkere prikkels meer toe te dienen) dan is er vaak wel even napijn.

Het stimuleren met een continue trein bij een prikkelsterkte S_2 is doorgaans pijnlijk en moet daarom meestal snel gestaakt worden.

Het valt ons op dat bij het inbrengen van de intradermale naaldelectroden (hierbij wordt de proefpersoon altijd even gewaarschuwd) nooit een EMG-reflexbeeld wordt gezien van het type zoals opgewekt door stroomprikkels. Meestal beweegt het been wel even of trekt het been terug, doch dit is geen terugtrekbeweging binnen de latentietijden zoals bij elektrische stimulatie wordt gezien. Ook ontbreekt een tweedeling van het EMG-beeld (cf. Faganel 1973).

Tenslotte kan vermeld worden dat die onverwachte prikkels, welke ook als pijnlijk worden aangegeven, altijd een flexiereflex en EMG-activiteit opwekken. Indien de proefpersoon weet wanneer de prikkel komt, is het soms mogelijk om op verzoek de EMG-reflexactiviteit geheel te onderdrukken en het been stil te houden.

Figuur 7 laat zien hoe de verwachting ten aanzien van het onderzoek de testresultaten kan beïnvloeden (cf. Willer 1975a). Drie groepen proefpersonen worden met elkaar vergeleken naar pijndrempel en optreden van tweede reflexcomponent.

De eerste groep bestaat uit betaalde proefpersonen, gerecruteerd uit de studentenpopulatie. Zij zijn opgeroepen via een publikatie op het mededelingenbord van de universiteit. Het onderzoek is nauwkeurig beschreven bij deze oproep (de uitkomsten van deze groep zijn deels ook in tabel 1 en 2 verwerkt).

De tweede groep bestaat uit medische studenten, werkzaam op de afdeling neurologie. De onderzoeker vraagt de studenten of zij willen meewerken aan een eenvoudig, niet pijnlijk onderzoekje. In het kort wordt hen een en ander uitgelegd. Andere stafleden suggereren later dat het onderzoek "met naalden en stroomschokken" best pijnlijk kan zijn.

De derde groep bestaat uit speciaal geselecteerde patiënten, welke op grond van hun ziekte reeds veel onderzoek hebben ondergaan. We kiezen die patiënten uit welke op grond van hun eigen ziektegeschiedenis tot de conclusie zijn gekomen, dat het heel nuttig is een bijdrage te leveren aan research. Deze patiënten is wel duidelijk verteld dat het onderhavige onderzoek geen rechtstreeks verband houdt met de diagnose en/of therapie van de ziekte waaraan zij zelf lijdende zijn.

Uit figuur 7 blijkt dat de reflexdrempels van de tweede reflexcomponent bij de betaalde proefpersonen en bij de patiënten ongeveer gelijk zijn ($S_2 = \pm 3 \times S$). Deze uitkomsten stemmen overeen met het gemiddelde van het totale onderzoek (zie tabel 1).

De pijndrempel ligt hoger dan de reflexdrempel S_2 . Bij de patiënten is het verschil tussen verbale weergave van pijnbeleving en optreden van tweede reflexcomponent het grootst. De medische studenten vertonen de laagste drempelwaarden, zowel bij de reflexdrempel als bij de pijndrempelbepalingen.

De vermelde resultaten zijn de uitkomsten van de eerste testreeks per proefpersoon. Wordt de testreeks herhaald, dan worden vaak hogere drempelwaarden gevonden, zowel voor pijndrempel als voor reflexdrempel. De proefpersoon is dan inmiddels op de hoogte van het feit dat er geen sterkere prikkels zullen worden toegediend dan in de eerste testreeks zijn gegeven.

De gegevens van de patiënten en van de medische studenten zijn niet verwerkt in tabel 1 en 2. In deze tabellen willen wij de reacties bij ongetrainde

en onbevooroordeelde proefpersonen weergeven, de twee onderhavige groeperingen voldoen niet aan deze voorwaarden.

Niet alleen het verwachtingspatroon ten aanzien van het onderzoek speelt een rol, klaarblijkelijk is ook de houding van de onderzoeker en de gang van zaken tijdens de zitting van invloed. Zo lukt het bijvoorbeeld tijdens de beginfase van dit onderzoek toch zelden om fraaie reflexbeelden op te wekken. De proefopstelling en het testprotocol zijn echter in de jaren van het onderzoek niet wezenlijk veranderd.

Tijdens het onderzoek blijkt bovendien herhaaldelijk dat er een storende invloed uitgaat van onverwachte gebeurtenissen in de onderzoekruimte. Deze externe beïnvloeding van de proefpersonen kan zowel een verhogend als een verlagend effect op de drempelwaarden hebben.

1.3.9 Bewegingspatroon

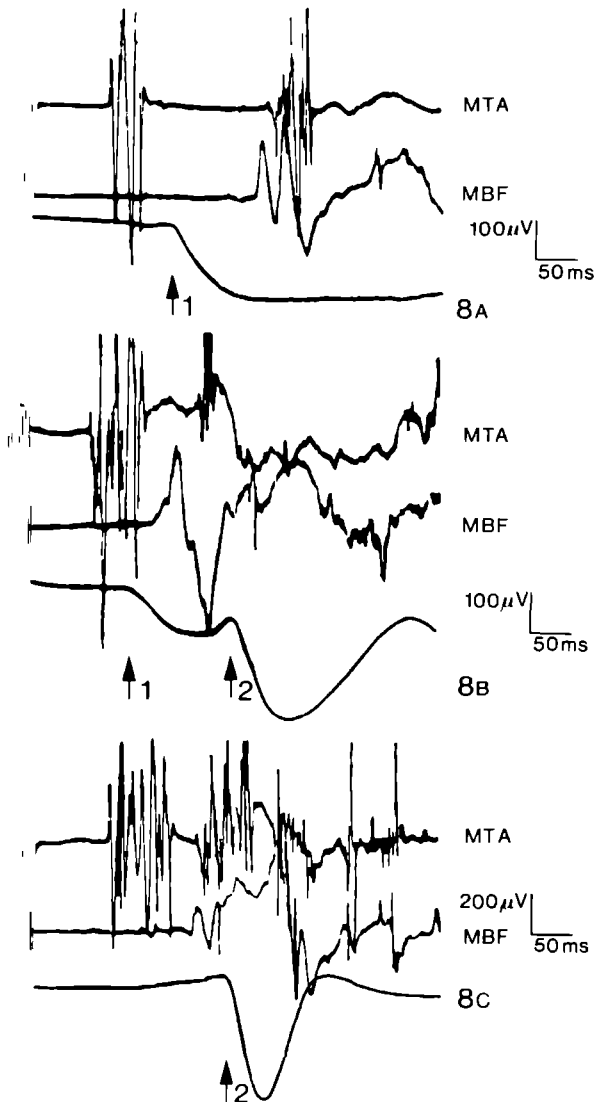
1.3.9.1 De reflexbeweging, synchroon met de eerste reflexcomponent

Observatie en navraag bij de proefpersoon leert dat zowel de eerste als de tweede reflexcomponent met beweging gepaard kan gaan.

De eerste component veroorzaakt soms een kleine beweging, meestal inversie of plantairflexie van de voet. Dit is het duidelijkst te zien bij prikkeling onder de bal van de voet. Bij prikkeling over de n. suralis is het vaak niet mogelijk om zeker uit te maken of de beweging vanuit de voet of vanuit het been ontstaat. De proefpersonen hebben soms het gevoel dat het been in gestrekte stand even van de onderzoekbank opspringt.

Bij sterkere prikkels moet men rekening houden met de mogelijkheid dat er rechtstreeks aktivatie van spieren of motore zenuwen optreedt, welke gelokaliseerd zijn onder of naast de prikkelelectrode. Bij stimuleren onder de bal van de voet kunnen dan storende plantairflexies van de teen optreden. Zo nodig controleren wij dit door middel van EMG-afleidingen van de desbetreffende spier. Spieraktiviteit welke optreedt tijdens of binnen 10 ms na de stimulus, is het gevolg van rechtstreekse aktivatie van spieren of motore zenuwen.

Bij prikkeling met drempelwaarde S_1 treedt doorgaans geen merkbaar bewegingseffect op. Bij hogere prikkelsterkten, welke met bewegingseffect gepaard gaan, kan een eventuele beweging niet zonder meer aan aktiviteit van de eerste re-



Figuur 8 EMC en gelijktijdige bewegingsregistratie.

Registratie in MTA en MBF. Bewegingsregistratie: onderste spoor.

Figuur 8a : prikkelsterkte S_2 . Geen terugtrekreflex, geringe voetbeweging (pijl 1).

Figuur 8b : prikkelsterkte boven S_2 . Duidelijke terugtrekreflex been (pijl 2), voorafgegaan door geringe voetbeweging (pijl 1). In figuur 8a en 8b is de bewegingsregistrator bevestigd op de voet.

Figuur 8c : prikkelsterkte boven S_2 . Het been wordt door de onderzoeker zo goed mogelijk op de onderzoeksbank gefixeerd. Desondanks treedt een terugtrekreflex op, synchroon met het optreden van de 2e reflexcomponent (pijl 2). In figuur 8c is de bewegingsregistrator bevestigd op de knie.

flexcomponent toegeschreven worden. Men weet immers niet zeker of de beweging niet wordt geprovoceerd door reflexactiviteit in andere spieren, dan die welke op dat moment geregistreerd worden. Hierbij denken we dan met name aan de soms duidelijk optredende flexiereflexen, zonder synchrone EMG-activiteit in de geregistreerde spieren. Om deze redenen is de vorm en de lokalisatie van eventuele beweging synchroon aan de eerste reflexcomponent, niet verder onderzocht.

I.3.3.2 De reflexbeweging, synchroon met de tweede reflexcomponent

Terugtrekken van het been, gepaard gaande met flexie in enkel, knie en heup, treedt pas op bij prikkelsterkten welke de tweede reflexcomponent oproepen. De knieflexie is bij niet te sterke prikkels soms gering. De terugtrekbeweging valt samen met het optreden van de tweede reflexcomponent op het EMG. Zo nodig wordt dit gecontroleerd via palpatie van het been.

Figuur 8 laat een EMG-registratie plus gelijktijdige bewegingsregistratie zien.

Figuur 8a demonstreert het bewegen van de voet bij een prikkelsterkte, welke leidt tot het optreden van de eerste reflexcomponent. Er treedt op dat moment geen zichtbare terugtrekreactie van het been op.

Bij figuur 8b is de prikkel sterker. Er treedt een terugtrekreactie op (zie pijl 2) ná de aanvankelijke voetbeweging (zie pijl 1). Deze twee bewegingsfasen zijn overigens niet met het oog te onderscheiden: de onderzoeker en de proefpersoon zien en voelen één flexiebeweging van het been.

Het moment waarop de terugtrekreactie optreedt is bij afbeelding 8c nauwkeuriger bepaald. De onderzoeker fixeert hier het been ter hoogte van de knie. Het bewegen van de knie wordt geregistreerd. Ondanks de manuele fixatie van het been treedt bij een voldoende sterke prikkel een flexiereflex op, synchroon met het ontstaan van de tweede reflexcomponent.

I.4 Bespreking van de onderzoeksresultaten en vergelijking met de literatuurgegevens

I.4.1 Het EMG-patroon van de flexiereflex

Figuur 1 en 2 laten zien dat in het EMG-correlaat van de flexiereflex twee reflexcomponenten te onderscheiden zijn, wanneer men de door ons gebruikte methode hanteert.

Het optreden van deze twee afzonderlijke componenten is afhankelijk van de

prikkelsterkte: alleen in het traject tussen drempelwaarde S_2 en niet al te hoge prikkelsterkten daarboven, treedt dit typische beeld op. Bij lagere prikkelsterkten ontstaat alleen de eerste reflexcomponent, bij hogere prikkelsterkten vloeien de componenten in elkaar over. De bovengrens van de prikkelsterkten, waarbij nog twee afzonderlijke componenten onderscheiden kunnen worden, is voor ons onderzoek niet relevant. Wij hebben deze waarden dan ook niet bepaald.

Uit tabel 1 en 2 blijkt dat de prikkelsterkten, welke nodig zijn voor het opwekken van de tweede reflexcomponent, groter zijn dan die welke nodig zijn voor het oproepen van de eerste reflexcomponent. Respectievelijk 2,9 en 4,3 x S , afhankelijk van prikkelplaats en afgeleide spier.

In de praktijk treden de twee componenten niet altijd afzonderlijk op (figuur 5 type 3). Men neemt aan dat de verklaring hiervoor gezocht moet worden in supraspinale invloeden op de onderhavige reflexen (Shahani 1971, Bathien 1971a, Willer 1975a, 1979). Hugon (1967) en Willer (1977) merken op dat het niet altijd mogelijk is een eerste reflexcomponent op te wekken bij overigens gezonde proefpersonen. Dit komt in ons onderzoek in 15% van de gevallen voor (figuur 5 type 5 en 6).

De proefpersonen uit het eigen laboratoriumpersoneel of de medische staf, behoren tot reaktietype 1 of 2. Klaarblijkelijk ondergaan zij het onderzoek meer ontspannen dan mensen die niet vertrouwd zijn met dergelijke onderzoekssituaties.

I.4.2 Latentietijd, drempelwaarde en reflexamplitude

I.4.2.1 Onderling verband tussen latentietijd, drempelwaarde en oppervlakte van het EMG reflexbeeld

Kunnen wij het optreden van twee reflexcomponenten als een vaststaand feit aannemen (wanneer tenminste aan de voorwaarden van prikkeling met bepaalde sterkten en het toepassen van elektrische stimuli wordt voldaan), de parameters drempelwaarden, latentietijd en reflexamplitude verschillen echter tussen de verschillende proefpersonen en bij de proefpersonen zelf.

De verkregen resultaten suggereren, dat er een verband moet zijn tussen prikkelsterkte, latentietijd en reflexamplitude. Bij toenemende prikkelsterkte neemt de latentietijd af en de reflexamplitude toe (cf. Hugon 1967, Dimitrijevic 1970, Shahani 1971, Ertekin 1975). De minimale latentietijd wordt gemid-

deld bereikt bij een prikkelsterkte van $2,3 \times S_1$ (maximaal $3 \times S_1$) (Pedersen 1954).

In het dierexperiment is bij de eerste reflexcomponent een lineaire input/output relatie aantoonbaar. De latentietijd neemt bij toenemende prikkelsterkten af. Dit laatste verloopt overigens niet lineair. Wanneer achtereenvolgens enige reflexen met een bepaalde prikkelsterkte worden opgewekt, is er echter weinig correlatie tussen latentietijd en hoeveelheid ontlading (= reflex output) (Lloyd 1957). Dit gebrek aan correlatie tussen latentietijd en reflex output is ogenschijnlijk vreemd, doch latentietijd is een maat voor het moment van ontlading van alpha-motoneuronen aan het begin van de reflexontlading; hoeveelheid ontlading is daarentegen een maat voor het numerieke aantal ontladende alpha-motoneuronen in tijd en ruimte (= discharge zone) gedurende de reflexontlading (Lloyd 1975). Lloyd gaat uit van de opvatting dat de latentietijd in zijn proefopstelling niet wordt verkort tengevolge van recruterings van sneller geleidende afferenten.

Bij onze proefpersonen blijkt een constante relatie tussen de parameters vaak afwezig te zijn. Indien zowel invloed van habituatie (Faganel 1970, Dimitrijevic 1972 (noot 11)) als ook de invloed van de recovery cycle (noot 12) (Shahani 1971, Dimitrijevic 1972) door een juiste prikkelfrequentie vermeden wordt, blijft een supraspinale beïnvloeding van de reflex onzes inziens als meest storende factor over (zie figuur 7).

Onderzoek bij een patient met een totale dwarslaesie laat ook duidelijk stabielere resultaten zien. Dit resultaat pleit voor supraspinale invloeden als oorzaak van wisselvallige resultaten. Tot dezelfde conclusie komen Hill (1952), Hagbarth (1963), Bathien (1971a) en Willer (1975a, 1979).

De minimale reflexlatentietijd, verkregen door maximale stimuli, is wel constant (Pedersen 1954). Shahani (1971) komt tot de conclusie dat de latentietijd de meest stabiel reproduceerbare parameter is, veel stabiel dan reflexamplitudo of reflexduur.

1.4.2.2 Latentietijd

De latentietijden, welke wij meten, liggen in dezelfde orde van grootte als de waarden bij andere onderzoekers: zie tabel 4. Hierbij moet worden aangetekend dat wij latentietijden bepalen bij minimale prikkelsterkten (= drempelwaardeprikkeling), terwijl in de literatuur vaak maximale prikkelsterkten wor-

1ste comp. (ms)	2de comp. (ms)	Auteur	Spier- afleiding	Stimulus- lokalisatie
60 - 80	+ 120	Hagbarth 1960	M.T.A.	bal voet
50 - 60	110 - 400	Shahani 1971	M.T.A.	bal voet
84.4 ± 10.2	176.1 ± 16.7	Horstink 1982	M.T.A.	bal voet
50 - 80	80 - 90	Hugon 1967	M.B.F.	n.suralis
40 - 70	90 - 130	Willer 1977	M.B.F.	n.suralis
71.6 ± 9.3	144.1 ± 21.9	Horstink 1982	M.B.F.	n.suralis
min. 40	min. 110	Gassel 1970	recovery cycle	zie tekst

Tabel 4

De latentietijden van de reflexcomponenten volgens de diverse auteurs.

den gegeven of de prikkelsterkten niet worden vermeld.

Gassel (1970) meet de kortste latentietijd, welke ons uit de literatuur bekend is: minimaal 40 ms. Hij maakt echter gebruik van een geheel andere meetmethodiek. Gassel bepaalt met behulp van de H-reflex de excitability curve van de triceps surae motoneuronen (noot 12). Een toegenomen prikkelbaarheid van het alpha-motoneuron wil echter nog niet zeggen dat het alpha-motoneuron op dat moment ook werkelijk ontladend. Het is zelfs zeer waarschijnlijk dat er een verhoogde prikkelbaarheid van de alpha-motoneuronen in tijd voorafgaat aan het moment van de werkelijke alpha-motoneuron ontlading.

1.4.2.3 Drempelwaarde

Hugon (1967) vindt een drempelwaarde voor de eerste en tweede reflexcomponent van respectievelijk 2 en 3 x S. Hij vermeldt echter in zijn zeer uitvoerige en diepgaande thesis over dit onderwerp niets over een eventuele spreiding van deze waarden. Zijn resultaten zijn vrijwel gelijk aan de onze, wanneer we onze gemiddelde waarden voor S_1 en S_2 in M.T.A. nemen: respectievelijk 2,0 x S en 2,9 x S.

Het onderzoek van Hugon betreft metingen in M.B.F. bij stimulatie van de n.suralis. Wij vinden in dat geval voor de eerste en tweede reflexcomponent drempelwaarden van respectievelijk 3,2 en 4,7 x S. De drempelwaarde S is echter in ons onderzoek anders bepaald: het door ons gehanteerde criterium is de eerst gevoelde, lokale sensatie onder de prikkelelectrode. Hugon gaat uit van prikkelsterkten, waarbij rechtstreekse prikkeling van de n.suralis optreedt: de patient merkt dan een uitstralende sensatie langs de laterale voetrand. Zoals vermeld in paragraaf 1.2.8.1 vinden wij het criterium van Hugon in de praktijk echter moeilijker te bepalen.

De onderlinge verhouding van de drempelwaarden voor de eerste en tweede reflexcomponent is echter bij onze metingen vrijwel gelijk aan de drempelwaardenverhouding bij Hugon: $S_1 : S_2 = 3,2 : 4,7 = 0,68$ (eigen onderzoek); $S_1 : S_2 = 2 : 3 = 0,67$ (Hugon). De getalverschillen tussen de waarden van Hugon en die uit ons onderzoek lijken te verklaren door het verschil in de wijze waarop de bepaling van de absolute drempelwaarde S is geschied.

Willer (1977), gebruik makende van dezelfde methodiek als Hugon, vindt drempelwaarden voor S_1 en S_2 van respectievelijk $5 \pm 0,6$ mA en 10 ± 1 mA. Bij huidstimulatie met intradermale elektroden vindt Willer een drempelwaarde van $5 \pm 0,5$ mA voor de tweede reflexcomponent.

Vergeleken bij onze uitkomsten vindt Willer een opvallend kleine spreiding van de drempelwaarden.

Willer (1975b) onderscheidt drie groepen proefpersonen op grond van verschil in reflexdrempelwaarden (met name betreffende de tweede reflexcomponent). Een groep met een drempel van 17 ± 1 mA, een tweede groep van 10 ± 1 mA en een derde groep van $5 \pm 0,5$ mA. Doch ook een dergelijke onderverdeling kan de grote spreiding, zoals wij die vinden, niet verklaren. De spreiding per subgroep is bij Willer erg klein, iets dergelijks zien wij bij onze proefpersonen niet optreden.

Een groter interindividueel verschil in huidweerstand, omdat bij onze proefpersonen de huid vermoedelijk minder wordt geschuurd, kan een gedeeltelijke verklaring zijn voor de grote spreiding welke wij vinden bij de drempelwaardebepaling. Deze verklaring lijkt niet op te gaan bij het gebruik van intradermale elektroden en ook daar vinden wij een veel grotere spreiding dan Willer vermeldt.

Zowel Hugon als Willer maken echter gebruik van medische studenten en fysiologen "already familiar with the experimental atmosphere and with pain inducing stimuli" (Willer). Training heeft dus klaarblijkelijk een stabiliserende invloed op de uitkomsten (cf. Bathien 1971a, Willer 1975a, 1979). Bij bepaling van de pijndrempel met behulp van elektrische prikkeling komt Notermans (1962, 1966) tot vergelijkbare conclusies ten aanzien van factoren die de pijndrempel kunnen modifieren. Bij het gebruikelijk neurologisch onderzoek van de sensibele functies treden eveneens wisselingen in drempelwaarden op. Ook deze wisselingen zijn hoofdzakelijk te wijten aan verschillen in centrale informatieverwerking, met name tengevolge van psychologische variabiliteit (Fagius 1981).

Ons onderzoek is echter juist mede gericht op het beantwoorden van de vraag in hoeverre de door ons gekozen flexiereflexregistratie bruikbaar is voor onderzoek bij een willekeurige, niet getrainde, populatie proefpersonen.

1.4.3 Invloed van de stimulus lokalisatie

1.4.3.1 Local sign en eerste reflexcomponent

Het optreden van de eerste reflexcomponent is niet alleen afhankelijk van de prikkelsterkte, maar ook van de lokalisatie van de stimulus. Uit tabel 1 en 2 blijkt dat het local sign fenomeen geldt voor de eerste component. Tot eenzelfde conclusie komen Hagbarth (1952), Lloyd (1957) en Gassel (1970).

De eerste reflexcomponent heeft een veel beperkter huidareaal van waaruit hij kan worden opgewekt (het zogenaamde receptieve veld) dan de tweede component. Hugon (1967) is van mening dat de eerste reflexcomponent een segmentale reflex is. De eerste reflexcomponent is dus niet opwekbaar, indien men buiten het beperkte (segmentale?) receptieve veld stimuleert.

Dit kan de uitspraak van Willer (1977) verklaren dat huidstimulatie geen eerste reflexcomponent opwekt. Onze resultaten weerleggen deze mening echter duidelijk. Willer stelt dat suralisprickeling wel, doch huidprickeling geen eerste reflexcomponent opwekt. Deze huidprickeling wordt door Willer toegediend onder de voetzool. Wij veronderstellen dat deze huidstimulus buiten het receptieve veld van de eerste reflexcomponent in M.B.F. ligt.

I.4.3.2 Local sign en de tweede reflexcomponent

De tweede reflexcomponent is in beide onderzochte spieren vanuit beide prikkel-lokalisaties opwekbaar.

Bij drempelwaardeprickeling vertoont de tweede component meestal wel een local sign: prikkeling onder de bal van de voet roept een reflex op in M.T.A., bij iets hogere prikkelsterkten treedt ook een reflex op in M.B.F. Hetzelfde principe geldt bij prikkeling van de n.suralis: bij lagere prikkelsterkten ontstaat een reflex in M.B.F., bij iets hogere prikkelsterkten treedt ook een reflex in M.T.A. op.

Bij de tweede reflexcomponent is de prikkelsterkte van grote invloed op het recruteringspatroon van de reflectoir geactiveerde spieren. Bij de eerste reflexcomponent is daarentegen de prikkellokalisatie doorslaggevend voor de vraag welke spieren reflectoir geactiveerd zullen worden.

I.4.4 Reflexcomponenten en pijnbeleving

De samenstelling van de stimulus kiezen wij op grond van literatuurinformatie over het opwekken van de flexiereflex. Deze stimulus voldoet echter ook aan de voorwaarden, welke aan een stimulus moeten worden gesteld, indien men een betrouwbaar onderzoek naar pijnsensatie wil verrichten (Notermans 1962).

I.4.4.1 De sensatie, opgewekt door stimulus S_1

Bij het onderzoek, zoals door ons verricht, is het opwekken van de eerste reflexcomponent niet pijnlijk. De literatuur (Hugon 1967, Dehen 1971, Willer

1977) spreekt soms expliciet over een tactiele sensatie, leidende tot een "tactiele plaatsingsreflex". Tijdens ons onderzoek wordt meer gesproken over een niet-pijnlijk schokje. De proefpersonen raken wel eens in verwarring bij het beschrijven van de prikkelsensaties: een soms als pijnlijk prikje omschreven S_1 sterkte wordt bijvoorbeeld achteraf als niet pijnlijk geklassificeerd, wanneer de proefpersonen sterkere prikkels met duidelijke terugtrekreacties hebben ervaren.

Het lijkt ons waarschijnlijk dat de S_1 prikkelsensatie zo moeilijk te omschrijven is, omdat met kortdurende elektrische, niet natuurlijke prikkels wordt gewerkt. De subjectieve interpretatie van zo'n prikkel kan sterk verschillen (Notermans 1962).

De literatuur en eigen gegevens samenvattend kunnen we stellen dat prikkelsterkte S_1 gepaard gaat met een tactiele sensatie. Dit wijst er op dat de desbetreffende reflexcomponent opgewekt wordt door stimulatie van groep II afferenten. Deze afferenten spelen namelijk een rol bij tactiele sensaties (Heinbecker 1933, Collins 1960, Hallin 1976).

We kunnen niet met zekerheid zeggen of een S_1 stimulus een bepaald type mechanoreceptor aktiveert en zo ja, welk type (noot 13). Een bepaald type R.A. receptor codeert door middel van puls-frequentie de deformatiesnelheid van de huid. Bij een bepaalde deformatiesnelheid is deze frequentie 300 Hz (Dickhaus 1976). Het is dus mogelijk dat onze stimulus (met een gelijke frequentie) de codering van dit type receptor imiteert.

1.4.4.2 De sensatie opgewekt door stimulus S_2

Het meten van pijn (afgezien nog van een adequate definitie van pijn) is nog altijd een probleem (zie Notermans 1967, Merskey 1973, Loeser 1975). Wij hebben ons beperkt tot de verbale weergave van pijn door de proefpersoon. In het ideale geval, namelijk een getraind proefpersoon in een exact gedefinieerde experimentele situatie, kan een proefpersoon de mate van pijn correleren met stimulusintensiteit; maar zelfs dan blijft er een grote variatie optreden tussen de verschillende laboratoria (Sternbach 1964, geciteerd door Wall 1978).

Wij vragen ons daarom af of het optreden van de tweede reflexcomponent correleert met en een bepaalde maat is voor het beleven van pijn. Deze tweede reflexcomponent is immers de electromyografische weergave van de flexiereflex en homolog aan de flexiereflex uit het dierexperiment (Lloyd 1943, Brooks 1952, Hugon 1967, Shahani 1970a, Price 1972). In het dierexperiment wordt deze

reflex frequent gebruikt bij onderzoek over pijn en nociceptoren.

De oude term "nociceptor" is ook in de moderne neurofysiologie geaccepteerd en omvat een klasse van letsel registrerende receptoren (Burgess 1967, Perl 1968, Iggo 1974). Sommige van deze nociceptoren zijn verbonden met A-delta, andere met C-vezels (van Hees 1972, Hallin 1973). Prikkeling van de nociceptoren leidt bij de mens tot pijnbeleving (Iggo 1974) (noot 14).

Een S_2 prikkelsterkte is eenduidig pijnlijk en roept een flexiereflex op (Kugelberg 1948, Ashby 1949, Hagbarth 1963, Hugon 1967, Struppler 1972, Price 1972, Ertekin 1975, Willer 1977).

De pijsensatie, gepaard gaande met een S_2 prikkel, moet als first pain (noot 15) geklassificeerd worden (Koll 1961, 1963, Hallin 1976, Willer 1977, 1978). Price (1972) stelt zich als enige op het standpunt dat de flexiereflex correleert met second pain.

Onderzoek met behulp van selectieve blokkade van dikke of dunnere afferenten maakt aannemelijk dat first pain aan A-delta vezels is gekoppeld en second pain aan C-vezels (Torebjörk 1973).

Voorhoeve (1979) merkt op dat het organisme gebaat is bij een waarschuwing voor dreigende weefselbeschadiging. Het lijkt dus nuttig dat er een aparte klasse receptoren bestaat die het grensgebied van prikkelintensiteit tussen wel of geen weefselbeschadiging omvat en aan het centrale zenuwstelsel doorgeeft. Of dit dan ook "pijnreceptoren" zijn, hangt af van de verdere centrale verwerking. Theoretisch zijn deze veronderstelde waarschuwende receptoren onzes inziens uitermate geschikt om de tweede reflexcomponent op te roepen: het is immers beter voor het organisme wanneer de extremititeit terugtrekt alvorens de dreigende beschadiging ook feitelijk plaats vindt!

Onze bevindingen laten zien dat het optreden van de tweede reflexcomponent niet altijd gepaard hoeft te gaan met een pijsensatie. Het onverwachte en plotse aspect van de prikkeltoediening, leidende tot schrikken, is ook vaak bepalend voor het optreden van de tweede reflexcomponent. Dit hoeft niet met een sensatie van pijn gepaard te gaan, maar wel altijd met een sensatie van onlust of schrik. Het optreden van de flexiereflex is dus niet alleen afhankelijk van het voelen van pijn.

Wanneer sensibele zenuwen worden gestimuleerd (Collins 1960, Burke 1975), blijken de proefpersonen ongeveer dezelfde sensaties weer te geven als wij tijdens het onderzoek vernemen. Er is ook een grote overeenkomst tussen deze en

onze onderzoeken wat betreft prikkelsterkte en aktivatie van de respectievelijke afferenten enerzijds en subjectieve sensatie anderzijds.

Het zou ons niet verbazen wanneer bij goed getrainde proefpersonen pijn wel de enige voorwaarde is voor het ontstaan van de flexiereflex. Bij ongetrainde proefpersonen geldt wel dat een eenduidig pijnlijke en onverwacht toegediende prikkel altijd een flexiereflex oproept, synchroon optredend met het verschijnen van een tweede reflexcomponent op het EMG.

Onze resultaten passen geheel bij de bevinding dat pijnbeleving en flexiereflex, hoewel nauw met elkaar verbonden, verschillend door supraspinale invloeden gereguleerd kunnen worden (Struppler 1972, Willer 1975a, 1979). Bij ongetrainde proefpersonen kan onze methode dus niet gebruikt worden als een exacte parameter voor pijnbeleving.

1.4.5 De flexiereflex

1.4.5.1 Beweging, synchroon met de eerste reflexcomponent

De eerste reflexcomponent heeft een uni- of olisegmentale uitbreiding, hetgeen blijkt uit het beperkte receptieve huidveld en de beperkte uitbreiding over de musculatuur. Deze bevindingen stemmen overeen met de conclusies van Lloyd (1957) en Hugon (1967), zij spreken over een segmentale reflex. De eerste reflexcomponent is dus vergelijkbaar met de fijn geregelde cutaneomusculaire reflexorganisatie bij de kat (Hagbarth 1952).

Bij onze proefpersonen gaat de eerste reflexcomponent niet met een flexiereflex gepaard. In de literatuur vermeldt men soms het optreden van een spiertrekking, synchroon met het optreden van de eerste reflexcomponent (Brooks 1952, Koll 1961, Shahani 1971). Figuur 8 laat zien dat er soms enige beweging optreedt, synchroon aan de eerste reflexcomponent. Het betreft een beperkte beweging van de voet, deze is voelbaar voor de proefpersoon en vaak ook zichtbaar voor de onderzoeker.

Dit wil echter niet zeggen dat er tijdens het registreren van de eerste reflexcomponent geen andere beweging van het been kan optreden. Soms treden

bewegingen op met een veel langere latentietijd dan de latentietijden van de door ons onderzochte reflexcomponenten. Deze reacties zijn verder buiten beschouwing gelaten. Vermoedelijk betreft het vooral bewuste terugtrekreacties.

1.4.5.2 Beweging, synchroon met de tweede reflexcomponent

De flexiereflex treedt synchroon aan de tweede reflexcomponent op (figuur 8). Ook Hugon (1967), Shahani (1971) en Willer (1977) komen tot deze conclusie.

De observatie leert ons dat het been heftiger terugtrekt, naarmate de prikkel als pijnlijker wordt ervaren. Bij de ongetrainde proefpersonen blijken schrik- en pijnreacties elkaar te beïnvloeden: er treden vaak flexiereflexen op, zonder dat er volgens de proefpersoon sprake is van een pijnlijke prikkel.

Ten aanzien van de reflexbeweging geldt hetzelfde als voor de EMG-beelden: de variatie in reflexbeweging en mate van beweging is bij drempelwaardeprikkeling groot. Het al dan niet optreden van een terugtrekreactie bij drempelwaardeprikkeling mag dan ook niet zonder meer gelijk gesteld worden aan het voelen van pijn of een bepaalde mate van pijn. Wel geldt het omgekeerde, namelijk dat, indien een prikkel onverwacht wordt toegediend en door de proefpersoon als pijnlijk wordt ervaren, er altijd een flexiereflex optreedt.

1.5 Conclusies

1.5.1 Het reflexpatroon bij EMG-registratie van de flexiereflex

Elektrische stimulatie van de huid of van een huidzenuw bij de voet, roept twee reflexcomponenten in de onderzochte spieren op. Deze reflexcomponenten manifesteren zich als twee na elkaar optredende EMG-ontladingen (figuur 1 en 2). Het optreden van dit reflexpatroon en de vorm van de reflexcomponenten afzonderlijk, is afhankelijk van bepaalde voorwaarden.

1.5.2 Voorwaarden voor het optreden van de twee reflexcomponenten

Het optreden van de twee reflexcomponenten is slechts onder bepaalde voorwaarden te registreren.

- 1) Er moet gebruik gemaakt worden van elektrische stimuli. Noch ons eigen onderzoek, noch het onderzoek van anderen levert bij toediening van natuurlijke stimuli resultaten op, welke vergelijkbaar zijn met figuur 1 en 2.

Dit houdt in dat er in zekere zin sprake is van een "artefact": via een kunstgreep (elektrische stimulus) worden reflexorganisaties gemanipuleerd op een manier zoals dat bij natuurlijke beïnvloeding door fysiologische stimuli niet voorkomt. Deze opgedrongen reacties maken natuurlijk wel gebruik (of misbruik?) van aanwezige neurofysiologische systemen en verschaffen dus inzicht in de werking van deze systemen. Het interpreteren van de resultaten naar hun betekenis bij fysiologische processen, dient echter onder voorbehoud te geschieden.

Ten aanzien van het electromyografische correlaat van de flexiereflex geldt het volgende: de tweede electromyografische reflexcomponent is de weergave van de flexiereflex terugtrekbeweging. Aan deze flexiereflex gaat een andere reflex vooraf: de eerste reflexcomponent. Deze eerste reflexcomponent treedt op omdat elektrische stimuli worden tegediend, welke stimuli niet alleen A-delta (= groep III) afferenten aktiveren, doch ook groep II afferenten. Dit zijn afferenten welke tactiele informatie doorgeven. Op de betekenis van deze eerste reflex(component) gaan we in hoofdstuk V dieper in.

- 2) Voor het opwekken van de twee reflexcomponenten zijn bepaalde minimale prikkelsterkten nodig. De eerste reflexcomponent wordt bij een lagere prikkelsterkte (S_1) opgeroepen dan de tweede reflexcomponent. Deze laatste treedt op bij prikkelsterkte S_2 . De prikkelsterkten S_1 en S_2 verhouden zich ongeveer als 2:3 (tabel 1 en 2).

Bij toename van de prikkelsterkte neemt de amplitudo van de reflexcomponenten toe, evenals de duur van de reflexontlading. De latentietijd neemt bij toenemende prikkelsterkte af. De veranderingen, welke deze parameters onder invloed van toenemende prikkelsterkte ondergaan, zijn ten aanzien van beide reflexcomponenten niet gelijk (figuur 3).

Bij te hoge prikkelsterkten (ruim boven S_2) zijn de twee reflexcomponenten niet meer afzonderlijk te onderscheiden (figuur 3). Voor praktisch gebruik is de methode, waarbij wordt gestimuleerd onder de bal van de voet en waarbij wordt geregistreerd in M.T.A., te verkiezen boven de methode waarbij wordt geregistreerd in M.B.F. na stimulatie van de n.suralis. De statistische verwerking van de resultaten in tabel 1 en 2 laat zien dat bij de eerste methode de variatie van de testresultaten het kleinst is.

Het invoeren van de relatieve drempelwaarden S_1/S en S_2/S is nuttig: het verkleint de variatie van de testresultaten.

3) Het optreden van de eerste reflexcomponent is afhankelijk van de plaats van prikkeling. Buiten het segmentaal (?) beperkte receptieve veld kan deze reflex niet of slechts in een minderheid der gevallen opgeroepen worden (tabel 1 en 2).

Het optreden van de tweede reflexcomponent, welke synchroon verloopt met de flexiereflex, is niet zozeer afhankelijk van de stimuluslokalisatie, dan wel van de stimulussterkte. De tweede reflexcomponent wordt niet alleen door pijnlijke (nociceptieve) prikkels opgeroepen. Een niet-pijnlijke, onverwacht toegediende prikkel kan deze reflexcomponent ook oproepen.

4) Het optreden van de twee reflexcomponenten is alleen betrouwbaar weer te geven met behulp van EMG en ENG. Bewegingsregistraties (figuur 8) blijken bij ons onderzoek onbetrouwbaar te zijn.

I.5.3 Wordt het meetresultaat beïnvloed?

Het goede verloop van een reflexregistratie hangt van meerdere omstandigheden af, welke de praktische waarde van het onderzoek kunnen beïnvloeden en beperken. Supraspinale mechanismen hebben een sterke invloed op het geregistreeerde reflexpatroon en de pijnsensatie. Uit ons onderzoek blijkt dat de reflexparameters drempelwaarde, latentietijd en amplitudo bij de verschillende proefpersonen onderling zeer kunnen verschillen (tabel 1 en 2, figuur 5 en 7). Ook herhaald onderzoek bij een en dezelfde proefpersoon levert variaties op (tabel 3, figuur 6). Deze resultaten kunnen waarschijnlijk verbeterd worden door gebruik te maken van getrainde proefpersonen.

I.5.4 Opmerkingen ten aanzien van het onderzoeksprotocol

Ter voorkoming van storende invloed welke uitgaat van habituatie, sensitivering en recovery cycle van de flexiereflex, dienen de stimuli at random, doch met een bepaalde minimale tussenpauze te worden toegediend. Wij sluiten ons aan bij de literatuurgegevens en kiezen een minimale wachttijd van 45 ms tussen twee opeenvolgende prikkels.

Het gebruik van een enkelvoudige puls of pulstrein als stimulus lijkt geen grote invloed op het EMG-reflexbeeld te hebben. Oriënterend onderzoek (figuur 4) sluit aan bij de gangbare opinie in de literatuur: een enkelvoudige puls roept met name de tweede reflexcomponent gemakkelijk op; een pulstrein roept daarentegen bij voorkeur de eerste reflexcomponent op.

LOCAL SIGN EN FLEXIEREFLEX

EEN BIJDRAGE TOT HET NEUROFYSIOLOGISCH MODEL VAN DE VOETZOOLREFLEX

II.1 Inleiding en vraagstelling

Een van de belangrijkste en meest bestudeerde reflexen uit de klinische neurologie en de neurofysiologie is de reflex van Babinski. Over zijn praktische diagnostische waarde bestaat geen twijfel: het optreden van de Babinski reflex wijst naar een stoornis van de piramidebaan en dus naar een aandoening van het centrale zenuwstelsel.

De praktische diagnostische waarde van deze reflex staat of valt met de eenduidigheid waarmee zijn verschijning geïnterpreteerd kan worden. Dat die eenduidigheid in de praktijk niet altijd aanwezig is, weet iedere ervaren neuroloog. Onlangs is dit nog eens uitvoerig aangetoond door van Gijn (1976, 1977).

Om zowel praktische als theoretische redenen vragen wij ons af of de door ons bestudeerde cutaneomusculaire reflexorganisatie een bepaalde, eventueel kenmerkende, verandering ondergaat bij patiënten met voetzoolreflexen volgens Babinski. Tevens rijst de vraag of een eventueel gevonden verandering geplaatst kan worden in en verklarend kan zijn bij het neurofysiologisch model van de voetzoolreflex.

Veel EMG studies tonen immers wel aan dat bij de pathologische voetzoolreflex een verandering van het bewegingspatroon optreedt, met name door recrutering van de m.extensor hallucis longus (Landau 1959, Kugelberg 1960, Grimby 1963b, Nakanishi 1974, van Gijn 1976, 1977), doch het onderliggende neurofysiologische mechanisme is grotendeels onbekend.

Zowel de normale als de pathologische voetzoolreflex ontstaan door stimulatie van een huidareaal, dat ook als stimuluslokalisatie dient bij onze testopstelling: n.l. het innervatiegebied van de n.suralis. Deze verzorgt de sensibiliteit van de laterale voetzool. De andere prikkellokalisatie uit onze proefopstelling, namelijk de bal van de voet, is dan weliswaar niet de meest geijkte plaats voor het opwekken van de voetzoolreflex, maar het is wel de lokalisatie van waaruit de flexiereflex het gemakkelijkst op te wekken is (Sherrington 1910). De Babinski reflex maakt deel uit van deze reflex (Marie 1912, Walshe

1914, van Gijn 1977).

Indien de electromyografisch gemeten reflexeffekten weergaven zijn van de voetzoolreflex, dan is het te verwachten dat het optreden van piramidebaanletsels invloed heeft op het electromyografisch reflexpatroon. De vraag rijst dan of de normale voetzoolreflex iets te maken heeft met het local sign fenomeen (noot 9). Het is immers een bekend feit dat deze normale voetzoolreflex slechts vanuit een beperkt huidareaal, te weten de voetzool, opwekbaar is.

II.2 Literatuuroverzicht

II.2.1 Local sign en flexiereflex (dierexperiment)

De plaats van de prikkel heeft invloed op de bewegingsvorm (de "reflexfiguur" zegt Sherrington) van de flexiereflex. Dit verschijnsel heet local sign (noot 9). Zowel bij stimulatie van afferente zenuwen als bij huidprikkeling "there comes to be some accentuation of movement at this joint or that, according as the skin point stimulated lies in this limb region or that" (Sherrington 1910). De waarneembare bewegingsveranderingen bij verschillende prikkelplaatsen zijn overigens klaarblijkelijk niet groot: Sherrington vangt zijn artikel aan met de opmerking, dat vanuit alle delen van het receptieve veld (i.c. het hele been) flexiereflexen opgewekt kunnen worden "so closely similar that the observer at once recognizes that it constitutes a single type reflex".

Het local sign wordt echter duidelijker wanneer de mate van contractie van iedere spier afzonderlijk wordt bekeken in relatie tot verschillende prikkelplaatsen. Het valt dan op dat bepaalde spieren soms wel en soms niet meedoen, afhankelijk van de prikkellocalisatie. De grootste verschillen in mate van spiercontractie treden op naarmate de prikkelplaatsen of spieren segmentaal verder uit elkaar liggen (Sherrington 1910).

Een dergelijk local sign kan alleen maar optreden wanneer de spieren niet maximaal aanspannen bij de flexiereflex. Zouden alle spieren maximaal meedoen, dan zou er sprake zijn van een onveranderlijke bewegingsvorm. Het blijkt dan ook dat slechts een deel van de motorunits van een bepaalde spier ontladst, wanneer deze spier tijdens de flexiereflex wordt geactiveerd.

Hiervoor is de term: "fractionering van het reflexcentrum" ingevoerd (Creed 1932). Deze fractionering staat toe dat de beweging van de extremititeit (de reflexfiguur) verschillende vormen aan kan nemen onder invloed van local sign.

Sherrington concludeert dat de reflexbeweging, opgewekt door nociceptieve stimulatie van de extremititeit, altijd uit flexie van het gestimuleerde lidmaat bestaat, gepaard gaande met gelijktijdige inhibitie van extensoren. Als uitzonderingen op deze regel beschrijft Sherrington de extensor thrust reaction (noot 17) en bepaalde extensie reflexen. Deze laatsten zijn op te wekken vanuit de proximale regio, met name het perineum en de lendenen. Deze conclusie is later nog eens bevestigd door R.Eccles (1959a).

Hagbarth (1952) meet daarentegen ook aktivatie van extensoren bij distaal toegediende stimuli. Dit treedt op wanneer het huidareaal over de onderzochte extensor wordt gestimuleerd. Voor flexoren geldt dat ze vanuit alle huidarealen worden gefaciliteerd (cfr. Sherrington), behalve wanneer de huid over de antagonist (zijnde de extensor) wordt gestimuleerd. In dit laatste geval wordt de extensor gefaciliteerd en treedt inhibitie van de flexor op. Dit laatste is dus een aanvulling op Sherringtons conclusie, dat door middel van distaal toegediende stimuli alleen maar flexoren geactiveerd kunnen worden.

Er is echter een belangrijk verschil tussen datgene wat Sherrington en Hagbarth in feite meten: Sherrington meet spierspanningen en bewegingspatronen, Hagbarth meet in feite geen beweging maar een verandering in prikkelbaarheid van alpha-motoneuronen. Hagbarth stelt de zeggingskracht hiervan gelijk aan spieractiviteit en beweging. Het is echter de vraag of de resultaten van een dergelijk monosynaptisch testen van alpha-motoneuronen zonder meer vertaald mogen worden in reflexeffekten, ook al lopen deze reflexen over dezelfde motoneuronen. Granit (1952) beredeneert dat beide methoden wezenlijk verschillend zijn (noot 18).

Lloyd (1943) meet, in tegenstelling tot Hagbarth, de reflectoir opgewekte aktiviteit via afleiding van de efferente zenuwen. Stimulatie van groep III afferenten leidt tot reflexaktiviteit in flexoren, niet tot aktiviteit in extensoren. Ook wanneer groep III afferenten uit het huidgebied boven een extensor worden gestimuleerd, treedt alleen maar aktiviteit in flexoren op. De desbetreffende extensor wordt niet geactiveerd. Lloyd komt tot dezelfde conclusie als Sherrington: nociceptieve distale prikkeling geeft alleen aktiviteit in flexoren.

Bij het toedienen van niet nociceptieve stimuli, dus bij het stimuleren van groep II afferenten, vindt Lloyd (1943) evenals Hagbarth, wel aktiviteit in extensoren. Deze reflexaktiviteit noemt Lloyd: residuale ipsilaterale extensie (noot 19).

Vergelijken we het werk van Sherrington, Hagbarth en Lloyd dan kunnen we concluderen dat een deel van het verschil in bevindingen ongetwijfeld te wijten moet zijn aan het verschil in methode. Hagbarth trekt zijn conclusies over het logal sign uit reflectoïr verkregen aktiviteitsveranderingen, welke berusten op het effect van stimulatie van groep II vezels. Sherrington daarentegen beschrijft effecten van stimulatie van groep III vezels. Dit zien we aan de korte latentietijd welke Hagbarth vindt: soms maar 4 ms. Deze latentietijd stemt overeen met de groep II vezelreflex van Lloyd (1943): 6 ms.

De klassieke flexiereflex van Sherrington moet echter gelijkgesteld worden met het effect, verkregen door stimulatie van groep III vezels. Dit kunnen we stellen op grond van de volgende gegevens:

- 1) De latentietijden van de groep III reflex van Lloyd en de flexiereflex van Sherrington stemmen overeen: de flexiereflexbeweging treedt na gemiddeld 10,4 ms op (Creed 1932). De electroneurografisch gemeten reflexaktiviteit na groep III vezelstimulatie treedt op na 11 ms (Lloyd 1943) bij vergelijkbaar preparaat en proefopstelling.
- 2) De tweede reflexcomponent bij EMG of ENG, zijnde het effect van groep III vezelstimulatie, gaat met de feitelijke terugtrekreactie gepaard (Kugelberg 1948, Brooks 1952, Shahani 1970a, Dimitrijevic 1970, paragraaf I.4.5).
- 3) Reciproke inhibitie van extensoren, zoals optreedt bij de flexiereflex, wordt gezien bij de tweede reflexcomponent, niet bij de eerste (Shahani 1970a).
- 4) De groep III vezelreflex van Lloyd kan, evenals de flexiereflex van Sherrington, vanuit alle regio's van de extremititeit opgewekt worden.
- 5) De groep III vezelreflex treedt, evenals de flexiereflex, tengevolge van nociceptieve stimuli op.
- 6) Tenslotte vermelden we het onderzoek van Blinn (1980). Hij registreert aktiepotentialen in de ventrale wortel, verkregen door stimulatie van de n.suralis. Zo ontstaan in de ventrale wortel drie successievelijke reflexontladingen, respectievelijk tengevolge van groep II, groep III en C-vezelstimulatie. Het effect van groep III en C-vezelstimulatie is geheel te onderdrukken met morfine, vergelijkbaar met de onderdrukking van de flexiereflex bij het intacte dier door morfine. Het reflexeffect van groep II vezelstimulatie wordt niet door morfine beïnvloed.

Het is dus niet juist om, zoals vaak gebeurt, de "excitatory and inhibitory skin areas for flexor and extensor motoneurons" (Hagbarth 1952) rechtstreeks te vertalen naar of gelijk te stellen aan excitatoire en inhibitoire huid-

arealen voor de flexiereflex. Een deel van Hagbarth's meetresultaten berust namelijk op effecten welke verkregen zijn door stimulatie van groep II vezels. Dit laatste kan niet gelijk gesteld worden aan de flexiereflex. In een inleidende studie vermeldt Hagbarth (1950) zelf ook dat er twee reflexeffecten optreden bij huidstimulatie. Eén effect met korte latentietijd, een tweede effect met langere latentietijd. Accornero (1973) onderschrijft dit. Deze stimulatie van groep II afferenten is inherent aan het toedienen van elektrische stimuli.

Op grond van de hierboven vermelde overwegingen nemen we aan dat het local sign, zoals Hagbarth dat beschrijft, berust op stimulatie van groep II afferenten.

II.2.2 Local sign en flexiereflex (bij de mens)

De vraag of er sprake is van local sign bij een normaal funktionerend, niet door transectie of anaemische decerebratie verstoord centraal zenuwstelsel, is voornamelijk onderzocht bij de mens. Elektrische stimulatie van de voet-huid geeft verschillende reflexpatronen ("figuren"), al naar gelang de plaats van stimulatie.

Een stimulus onder het midden van de voetzool of onder de bal van de voet roept een plantairflexie van de tenen op, tegelijkertijd gepaard met flexie in enkel, knie en heup. De antagonistenvertonen een reciproke inhibitie. Dit is de beweging welke de neuroloog bij een normale voetzoolreflex aantreft.

Een stimulus, toegediend onder de grote teen, geeft daarentegen een dorsaal extensie van de grote teen, terwijl de overige gewrichten onveranderd reageren: zij vertonen een flexie. Deze situatie lijkt dus op de vorm van de Babinski reflex, zoals de neuroloog die bij patienten met piramidaal lijden aantreft (Eklund 1959, Kugelberg 1960, Grimby 1963b).

Stimuli, toegediend elders op het been, wekken een dusdanige reflexbeweging op, dat de extremititeit altijd van de nociceptieve stimulus af beweegt. Bij bepaalde stimuluslokalisaties houdt dit dus in, dat extensor aktivatie optreedt als lokaal onderdeel van de totale terugtrekbeweging (Eklund 1959, Kugelberg 1960).

Dit patroon past geheel bij de algemeen geaccepteerde opvatting, dat de flexiereflex het neurofysiologisch mechanisme is, met behulp waarvan de extremititeit zich terugtrekt van en beschermt tegen letsel.

In paragraaf II.2.1 komen we tot de conclusie dat het local sign, zoals Hagbarth dat beschrijft, zich voornamelijk afspeelt bij reflexeffekten van groep II afferenten. Vinden we hiervoor nog meer argumenten in de literatuur?

Meestal wordt het effect van stimulatie van groep II afferenten op extensor alpha-motoneuronen bestudeerd. Met name de motoneuronen van de m.triceps surae worden bij voorkeur onderzocht; doorgaans met behulp van de H-reflex recovery cycle. Hugon (1967) en Shahani (1970a) vinden facilitatie van deze motoneuronen. Deze facilitatie kan slechts vanuit een beperkt huidareaal verkregen worden. Bathien (1964), Castaigne (1972) en Pierrot-Deseilligny (1973a, 1973b) zien een inhibitie van deze extensor alpha motoneuronen optreden. Pierrot-Deseilligny merkt op dat er verschil in reflexeffekt is, al naar gelang de prikkellocalisatie. Het stimuleren van respectievelijk de grote of kleine teen brengt een duidelijk verschil in motoneuron prikkelbaarheid te weeg.

Gassel (1970) toont aan dat het effect van groep II vezelstimulatie afhankelijk is van de plaats van prikkeling. Facilitatie van motoneuronen is slechts te verkrijgen vanuit een beperkt huidareaal. Jaren na zijn oorspronkelijke publikatie in 1943 stelt Lloyd (1957) vast dat er bij de reflexeffekten tengevolge van groep II vezelstimulatie sprake is van een local sign: de desbetreffende reflexboog heeft een afferent deel wat beperkt is tot een bepaalde huidzenuw. Het efferente deel van de reflexboog is beperkt tot bepaalde segmentale zenuwen en musculatuur. Ook Hugon (1967) beschouwt de eerste reflexcomponent, gemeten in M.B.F. en opgewekt door prikkeling van groep II afferenten in de n.suralis als een segmentale reflex. Delwaide (1974) registreert een eerste reflexcomponent in M.B.F. bij stimulatie van groep II afferenten in de n.suralis. Wanneer groep II afferenten in de n.tibialis posterior worden geprikkeld, verschijnt een eerste reflexcomponent in de m.soleus.

Zowel Eklund (1959), Kugelberg (1960) en Grimby (1963a,b, 1965a,b) valt het op dat er sprake is van vroege en late reflexontladingen. Doch zij hechten verder geen speciale betekenis aan dit tweedelige EMG beeld. Wel vermelden deze auteurs dat hun conclusies ten aanzien van de veronderstelde bewegingspatronen zijn gebaseerd op de vroegste reflexeffekten op het EMG. Dit houdt vermoedelijk in dat hun beschouwingen over local sign gebaseerd zijn op reflexeffekten tengevolge van stimulatie van groep II afferenten. Deze gegevens tonen aan dat het local sign fenomeen zich afspeelt bij de reflexeffekten, welke verkregen worden door stimulatie van groep II afferenten.

II.2.4 *Local sign en de tweede reflexcomponent*

Hagbarth (1952) onderzoekt dit door middel van hittestimulatie van de huid. Het bij-effekt van de elektrische prikkeling (het stimuleren van groep II afferenten) treedt bij deze methode niet op. In deze proefopstelling treedt een facilitatie van extensor motoneuronen op, wanneer de hitteprikkel wordt toegepast op de huidregio boven de desbetreffende extensor. Deze bevinding is in strijd met de klassieke stelling van Sherrington. Deze leert dat alleen flexoren meedoen bij de flexiereflex, wanneer deze wordt opgewekt door distaal toegediende nociceptieve stimuli.

De bevindingen van Bathien (1964) en Hugon (1967) zijn wel in overeenstemming met Sherrington. Beide auteurs vinden een inhibitie van extensor alpha-motoneuronen na stimulatie van groep III vezels in de n.suralis. Gassel (1970) vindt daarentegen wel extensor aktivatie. Gassel kan echter, in tegenstelling tot Hagbarth, geen local sign bij deze reflex aantonen. Volgens Rosenberg (1970) treedt er slechts bij uitzondering extensor alpha-motoneuronenaktivatie op na prikkeling van groep III vezels.

De discussie, opgeroepen door het invloedrijke werk van Hagbarth (1952), zet Megirian (1962) aan tot het herhalen van Hagbarth's onderzoek in een nagenoeg vergelijkbare proefopstelling. Dit levert ten aanzien van de extensorenreactie op nociceptieve stimuli grotendeels dezelfde bevindingen op als het onderzoek van Hagbarth. Maar met die belangrijke restrictie, dat alléén proximale ventromediale nociceptieve stimuli tot reflectoire extensoraktivatie kunnen leiden. Vanuit distaal toegediende stimuli ontstaat altijd een flexiereflex. Bij mensen met een spastische paraplegie treedt bij huidstimulatie een zelfde verdeling van flexie- en extensiereflexen op (Marshall 1954). Ook bij deze patienten kan een lokalisatoir verband tussen stimuluslokalisatie en effectorreactie niet worden aangetoond.

De bevindingen van Megirian en Marshall sluiten dus geheel aan bij de conclusie van Sherrington (1910). Het lijkt ons aannemelijk dat de resultaten van Hagbarth (1952) samenhangen met zijn proefopstelling. Megirian maakt gebruik van spinale preparaten; Hagbarth bestudeerde ook gedecerebreerde preparaten. De arealen van waaruit een ipsilaterale extensoren aktivatie kan worden opgeroepen, breiden bij decerebratie echter aanzienlijk uit (Laporte 1958, Holmqvist (1961).

Tenslotte een opmerking over het bewegingspatroon van de flexiereflex wanneer herhaaldelijk stimuli op één en dezelfde plaats worden toegediend. Elektrische stimuli, sterk genoeg om een terugtrekreactie te veroorzaken, roepen reflexactiviteit op met een korte latentietijd (de eerste reflexcomponent) (Hagbarth 1960). Deze initiële EMG-effecten gaan, afhankelijk van de stimuluslokalisatie, niet altijd gepaard met een adequate (d.w.z. een beschermende) terugtrekreactie van het been. Een adequate reactie, d.w.z. een zich van de nociceptieve stimulus af verplaatsen, vindt plaats op het moment dat er op het EMG een tweede reflex optreedt met een latentietijd van minimaal 110 ms. Wanneer de elektrische stimulus op een dusdanige plaats wordt toegediend, dat extensoraktivatie is vereist voor een beschermende reactie, dan treedt die tweede reflex doorgaans pas op na toedienen van meerdere stimuli.

Dit zinvol bewegingspatroon bestaat niet altijd uit een eenvoudige flexiebeweging, maar uit een aan de situatie aangepast patroon. Er is daarom, volgens Hagbarth, geen sprake van een stereotiep reflexbeeld, maar van een hoog georganiseerd reactiepatroon. Het blijkt dat de flexiereflex (met name de tweede EMG-component) bij herhaalde prikkeling kan leren zijn reflexvorm aan te passen aan de situatie van het moment. Bij dit proces is er geen sprake van local sign, maar van adaptatie aan een bepaalde stimulus.

De gegevens in deze paragraaf leiden tot de conclusie dat de tweede reflexcomponent niet onderhevig is aan local sign.

II.3 Eigen onderzoek

II.3.1 Patientenpopulatie

De patienten (tabel 5), die meedoen aan het onderzoek, hebben allen klinisch eenduidige voetzoolreflexen volgens Babinski. Naast de aanwezigheid van een duidelijke Babinski reactie stellen wij tevens als voorwaarde dat de sensibiliteit van de voethuid geen duidelijke stoornissen mag vertonen. Andere neurologische stoornissen, zoals extrapiramidale afwijkingen of ataxie, zijn zoveel mogelijk uitgesloten.

De patienten hebben de maand, voorafgaand aan het onderzoek geen medikatie gebruikt, waarvan verondersteld zou kunnen worden dat deze het onderzochte reflexmechanisme zou kunnen beïnvloeden.

Pat.	Stimulatie onder bal van de voet					Stimulatie over de n.suralis					local sign		Diagnose
	MTA	MBF	comp.	T.lat (ms)	S _{1,2} /S	MTA	MBF	comp	T.lat (ms)	S _{1,2} /S	+	-	
01	-	+	2	140	3.0	-	+	2	160	2.2	-	MBF	gecombineerde strengziekte fam. sp. sp. paralyse cervicaal proces lateraal sclerose syringomyelie multiple sclerose sp. sp. paralyse varicosis spinalis fam. sp. sp. paralyse fam. sp. sp. paralyse sp. sp. paralyse CVA hemiparese radiatie myelopathie medullaire ischaemie sp. sp. paralyse
02	+	-	1+2	100-120	2.6	+	-	2	110	3.5	-	MTA	
03	+	-	2	175	1.7	+	-	1+2	70-200	4.0	-	MTA	
04	-	+	2	180	2.5	-	+	1+2	110-175	3.0	-	MBF	
05	+	-	2	150	3.7	-	+	2	175	6.1	+		
06	+	-	1+2	95-100	1.5-1.8	-	+	2	200	3.0	+		
07	-	+	2	150	1.5	-	+	2	150	3.2	-	MBF	
08	-	+	1+2	75-150	6.2	-	+	1+2	75-150	4.9	-	MBF	
09	+	-	1+2	90-180	2.3-2.7	+	-	2	160	2.4	-	MTA	
10	+	-	2	200	2.0	+	-	2	250	2.9	-	MTA	
11	+	-	2	160	3.8	+	-	2	175	6.0	-	MTA	
12	+	-	2	155	1.5	+	-	2	200	2.1	-	MTA	
13	+	-	1+2	100-250	1.9	+	-	2	200	3.1	-	MTA	
14	+	-	2	175	1.4	-	+	2	150	3.1	+		
15	+	-	1+2	80-160	1.6-3.2	-	+	1+2	75-125	3.3-4.0	+		
(16)	+	-	1+2	100-175									dwarslaesie Th.9
(17)	na 5 dagen geen reacties, na 3 weken												
	-	-	-	-	-	+	-	2de	150	-			acute dwarslaesie Th.5
N=15	11x	4x	6x1e 15x2e	1ste 90.0+10.5 2de 163.0+34.6	S ₂ /S 2.6+1.3	7x	8x	4x1e 15x2e	1ste 82.5 2de 172.0+34.9	S ₂ /S 3.6+1.2	4x	7xMTA 4xMBF	

Tabel 6

Reflexactiviteit in M.T.A. en M.B.F. bij piramidaal syndroom. Stimulatie onder de bal van de voet en over de n.suralis. Met + of - is aangegeven welke spier bij drempelwaardeprikkeling reflexactiviteit vertoont. Onder "comp." is aangegeven welke reflexcomponenten registreerbaar zijn. T.lat: latentietijd van 1ste, respectievelijk 2e reflexcomponent. S_{1,2}/S: drempelwaarde prikkelsterkte voor respectievelijk 1ste en 2e reflexcomponent. Bij gelijke drempelwaarden voor beide reflexcomponenten is één getal vermeld. Local sign +: normaal local sign aanwezig. Local sign -: local sign afwezig; de spier welke bij beide prikkel-lokalisaties bij drempelwaardeprikkeling reflexactiviteit vertoont, is vermeld. Diagnose: fam. sp. sp. paralyse: familiale spastische spinaal paralyse.

Indien mogelijk is de etiologie van het aanwezige piramidaal lijden vermeld. Indien geen etiologie bekend is, is het klinisch syndroom vermeld. In het geval van een klinisch geïsoleerd optredend piramidaal lijden zonder vast te stellen hoogtelokalisatie en zonder klinische aanwijzingen voor supraspinale stoornissen, is de diagnose spastische spinaalparalyse vermeld.

II.3.2 Onderzoek

De patienten worden electromyografisch onderzocht volgens de methodiek, zoals vermeld in hoofdstuk I. Bij de controlepopulatie wordt vrijwel altijd het rechterbeen onderzocht. Bij de onderhavige patientenpopulatie wordt het onderzoek verricht aan het been waar de duidelijkste Babinski reflex aanwezig is. Eventueel aan dat been waar bijkomende andere lichte neurologische stoornissen het minst of nauwelijks merkbaar zijn.

Bij patienten met sterke terugtrekreacties of met spontane flexiekrampen wordt na enige reflexbeweging of na een spontane kramp minstens een minuut gewacht, alvorens een nieuwe prikkel toe te dienen.

II.3.3 Resultaten

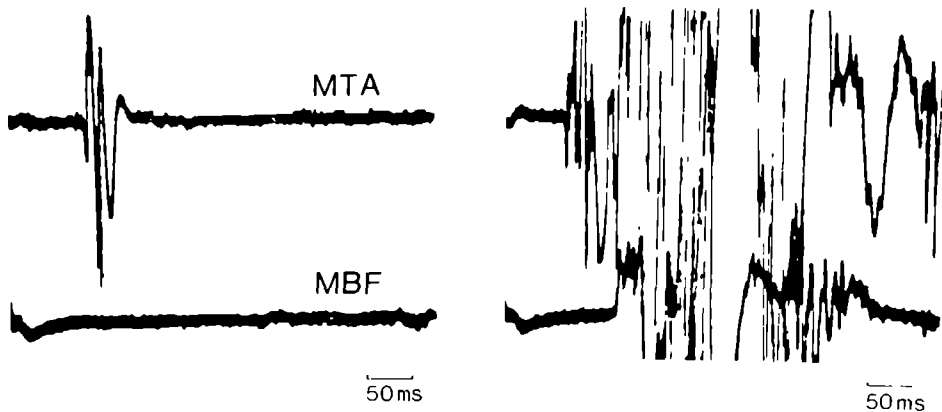
In tabel 5 zijn de resultaten vermeld. De patienten 16 en 17 hebben beiden klinisch een totale dwarslaesie. Zij zijn niet meegeteld bij het berekenen van de gemiddelden en zijn niet verwerkt in figuur 11, omdat wij bij deze patienten slechts incomplete gegevens verkregen hebben.

Indien slechts één EMG-component geregistreerd kan worden, wordt op grond van de latentietijd bepaald of er sprake is van een eerste of tweede reflexcomponent. Hierbij moet worden vermeld dat we er van zijn uitgegaan dat een eventuele eerste reflexcomponent per definitie alleen maar op kan treden binnen de tijdslimieten, zoals vermeld in tabel 1 en 2.

Indien twee reflexcomponenten te onderscheiden zijn, hebben deze bij deze patientenpopulatie meestal een gelijke drempelwaarde.

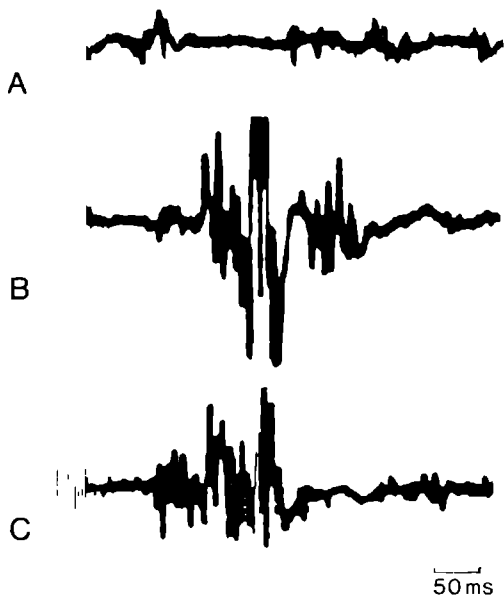
Bij geringe verhoging van de prikkelsterkten neemt de latentietijd van de tweede reflexcomponent sterk af, zodat al gauw in elkaar overlopende EMG-componenten worden gezien (zie figuur 9). Het patroon in figuur 3 is bij deze patienten niet of nauwelijks te vinden.

Wanneer we een eerste reflexcomponent zien, is deze meestal niet zo duidelijk afgetekend en niet zo hoog gevolveerd als bij proefpersonen. Figuur 9 (patient nr. 6) vormt in dit opzicht een gunstige uitzondering. Figuur 10



Figuur 9 Reflexactiviteit in MTA en MBF bij piramidaal syndroom.

S = 40 mA. S₁ (linker registratie) = 61 mA. S₂ (rechter registratie) = 74 mA.



Figuur 10 Reflexactiviteit in MTA bij piramidaal syndroom.

In figuur 10b is de le reflexcomponent slechts te onderkennen na vergelijking met figuur 10a. In figuur 10c zijn geen onderscheiden componenten meer te zien. S = 36 mA. Prikkelsterkte figuur 10a = 93 mA ($S_1/S = 2.6$). Prikkelsterkte figuur 10b en 10c = 96 mA. ($S_2/S = 2.6$).

(patient nr. 2) laat een beeld zien wat we frequenter aantreffen.

De resultaten van ons onderzoek naar local sign en de eerste reflexcomponent zijn weergegeven in figuur 11a en 11b. Bij proefpersonen zien we bij de laagste prikkelsterkten meestal alleen een eerste reflexcomponent optreden. In welke spier deze eerste reflexcomponent optreedt, blijkt af te hangen van de plaats van de prikkeling. Er is dus een local sign, hetgeen zich uit in een verband tussen de prikkelplaats en de zich reflectoir ontladende spier.

In geval van prikkeling onder de bal van de voet, wordt reflexactiviteit gezien in M.T.A., bij prikkeling over de n.suralis in M.B.F. Deze resultaten passen bij de opvatting dat local sign te maken heeft met een segmentaal verband tussen prikkelplaats en geactiveerde spier (zie paragraaf I.2.5). Ook bij prikkelsterkten waarbij de tweede reflexcomponent duidelijk registreerbaar is, is local sign ten aanzien van de eerste reflexcomponent aanwezig. In slechts 35% bij stimulatie onder de bal van de voet en slechts 40% bij stimulatie over de n.suralis is de eerste reflexcomponent dan in beide onderzochte spieren aanwezig.

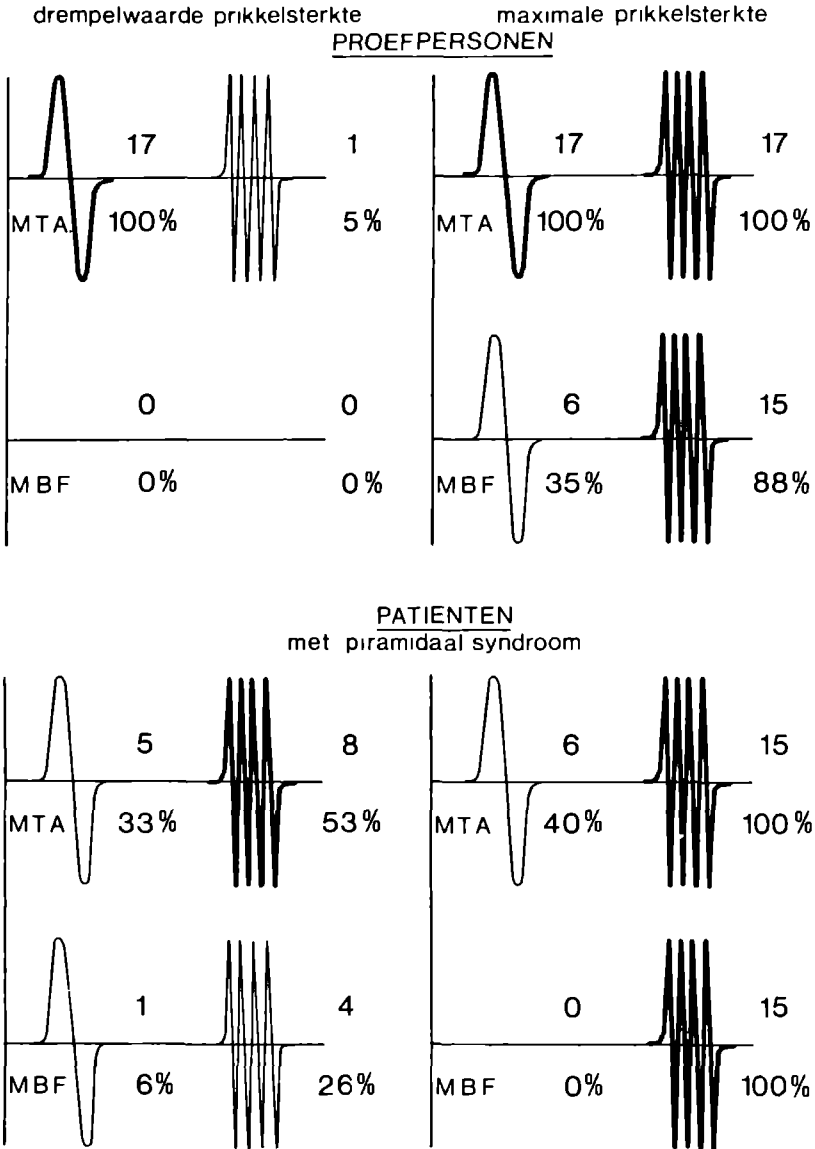
In figuur 11 is niet vermeld dat bij proefpersonen de tweede reflexcomponent doorgaans bij zijn drempelwaarde ook alleen in de spier met local sign optreedt. Bij sterkere prikkels treedt deze tweede component wel in beide spieren op.

Bij patienten met voetzoolreflexen volgens Babinski zien we een ander beeld.

De eerste reflexcomponent is meestal afwezig. Indien hij toch optreedt, heeft hij meestal een drempelwaarde van ongeveer gelijke sterkte als de tweede reflexcomponent. Bij geringe prikkelsterkteverhoging vloeien de twee reflexcomponenten in elkaar over. De tweede reflexcomponent treedt bij patienten met reflexen volgens Babinski vaak al bij lage prikkelsterkten in beide spieren op.

Het verlies van de typische local sign organisatie is opvallend. Bij de 15 patienten wordt bij drempelwaardeprikkeling onder de bal van de voet bij 4 (= 26%) patienten een tweede reflexcomponent in M.B.F. gezien. Eenmaal zelfs een eerste reflexcomponent in M.B.F. Bij prikkeling over de n.suralis zien we bij 7 (= 46%) patienten een tweede reflexcomponent in M.T.A. optreden, eveneens eenmaal een eerste reflexcomponent in M.T.A. Een normaal local sign bij drempelwaardeprikkeling, onafhankelijk van de vraag of dit local sign zich manifesteert via een eerste of tweede reflexcomponent of via beide reflexcom-

Stimulus localisatie onder bal van de voet



Figuur 11a Local sign bij stimulatie onder de bal van de voet.

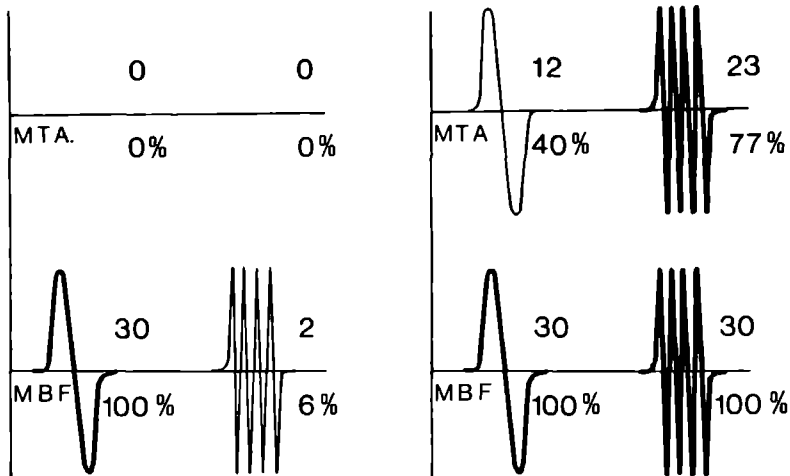
Schematische weergave van EMG patroon bij gelijktijdige registratie in MTA en MBF. Proefpersonen: zie tabel 1. Patienten: zie tabel 5. Het aantal en het percentage personen waarbij een bepaalde reflexcomponent optreedt is vermeld. Boven 50%: aangegeven met dikke lijntekening. Maximale prikkelsterkte: die sterkte waarbij de 2e reflexcomponent in beide spieren wordt opgewekt.

Stimulus localisatie over de N SURALIS

drempelwaarde prikkelsterkte

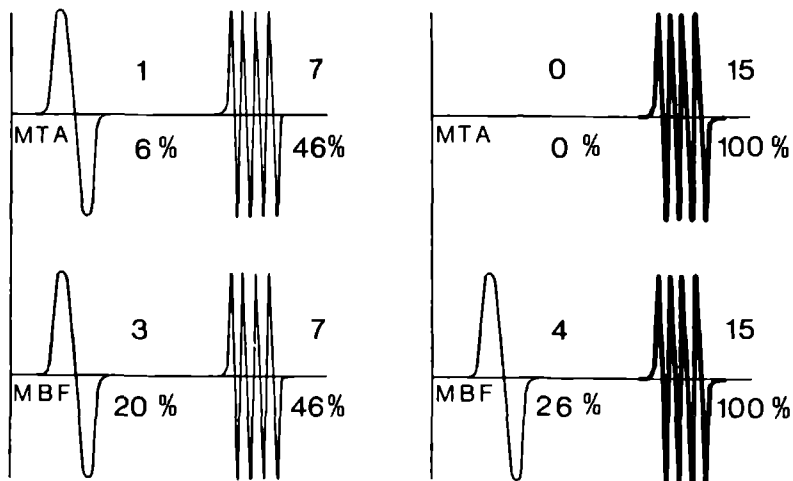
maximale prikkelsterkte

PROEFPERSONEN



PATIENTEN

met piramidaal syndroom



Figuur 11b Local sign bij stimulatie over de n.suralis,

Schematische weergave van EMG patroon bij gelijktijdige registratie in MTA en MBF. Proefpersonen: zie tabel 2. Patienten: zie tabel: 5. Het aantal en het percentage personen waarbij een bepaalde reflexcomponent optreedt is vermeld. Boven 50%: aangegeven met dikke lijntekening. Maximale prikkelsterkte: die sterkte waarbij de 2e reflexcomponent in beide spieren wordt opgewekt.

ponenten, treedt slechts vier maal op. Bij de patienten zonder local sign is de voorkeur voor de spier met de laagste reflexdrempel niet uniform: 7 maal (= 47%) betreft dit de M.T.A., 4 maal (= 27%) betreft het de M.B.F.

Uit ons onderzoek volgt dat bij aandoeningen van de piramidebaan de cutaneo-musculaire reflexen hun typische local sign organisatie verliezen. Samen met het local sign fenomeen verdwijnt de eerste reflexcomponent. De flexiereflex gaat volgens een meer stereotiep patroon verlopen. Dit patroon kan echter per individu enigszins verschillen.

Omdat kunstmatige elektrische stimuli tot geheel andere resultaten kunnen leiden dan natuurlijke stimuli, bekijken we bij een aantal patienten het EMG beeld tijdens strijken onder de voetzool. Dit is de wijze waarop de neuroloog de voetzoolreflex opwekt.

Nu zien we altijd een reflexontlading in M.T.A. Soms tevens en gelijktijdig in M.B.F., maar nooit geïsoleerd in M.B.F. Indien we de m.extensor hallucis longus in plaats van M.B.F. meeregistreren met M.T.A., blijkt de m.extensor hallucis longus zich hetzelfde te gedragen als M.T.A. Men dient zich dus altijd te realiseren dat het resultaat van elektrische stimuli niet identiek is of hoeft te zijn aan hetgeen gezien kan worden na natuurlijke stimuli.

II.4 Bespreking van de onderzoeksresultaten

II.4.1 De voetzoolreflex en de flexiereflex

In ons onderzoek hebben we die voetspieren, welke de dorsaal-extensie en de plantairflexie van de grote teen bewerkstelligen, niet onderzocht. Deze bewegingen worden veroorzaakt door contractie van de m.extensor hallucis longus (dit geeft dorsaal-extensie) en de m.flexor hallucis brevis (geeft plantairflexie). Het hangt van de activiteit van deze spieren af of de neuroloog bij zijn onderzoek spreekt van een reflex volgens Strümpell (in geval van plantairflexie) of volgens Babinski (in geval van dorsaal-extensie).

Het lijkt ons echter aannemelijk dat de reflectoire bewegingspatronen van deze voetspieren worden bewerkstelligd door dezelfde reflexorganisatie welke ook de reflexcomponenten in M.T.A. en M.B.F. oproepen. In de m.flexor hallucis brevis en de m.extensor hallucis longus treden namelijk reflexeffekten op met dezelfde latentietijden als wij in M.T.A. registreren (Kugelberg 1960, Hagbarth 1960, 1963, Grimby 1963a, 1965a, Mahoudeau 1971, Bathien 1972).

Mahoudeau en Bathien zijn van mening dat de eerste reflexcomponent in de m. flexor hallucis brevis onderdeel uitmaakt van hetzelfde extensiereflexmechanisme als waartoe ook de eerste reflexcomponent in M.B.F. behoort.

Op grond van bovenstaande overeenkomst gaan we er in het vervolg van uit, dat onze conclusies ten aanzien van de reflexcomponenten in M.T.A. en M.B.F. representatief zijn voor vergelijkbare reflexactiviteit in de m. extensor hallucis longus en m. flexor hallucis brevis.

We willen er hier bovendien nog eens op wijzen dat de normale voetzoolreflex niet identiek is aan de flexiereflex van Sherrington. Van Gehuchten (1900), Marie (1912), Walshe (1914), Riddoch (1917) en van Gijn (1977) tonen aan dat de normale voetzoolreflex (plantairflexie van de grote teen) een segmentale reflex is, evenals de buikhuidreflex. Deze segmentale reflexen vallen uit bij het piramidaal syndroom. Bij het piramidaal syndroom wordt de voetzoolreflex vervangen door het humane homoloog van de flexiereflex van Sherrington. Als onderdeel van deze laatste flexiereflex treedt de Babinski reactie op.

Ook bij gezonde mensen kan natuurlijk een flexiereflex opgewekt worden. Deze verschilt echter qua vorm van de pathologische flexiereflex, omdat de reactie van de grote teen anders verloopt: deze vertoont dan een plantairflexie.

Deze laatste opvatting is niet in strijd met de stelling van Kugelberg (1960). Kugelberg stelt dat ook bij gezonde mensen een fysiologische dorsaal-extensie van de grote teen kan optreden. Volgens Kugelberg is deze dorsaal-extensie identiek aan de Babinski reflex. Bij gezonde mensen treedt deze fysiologische dorsaal-extensie alleen maar op wanneer de stimulus wordt toegediend onder de bal van de grote teen.

Wij nemen daarentegen aan dat deze fysiologische dorsaal-extensie optreedt in het kader van de local sign, leidende tot dorsaal-extensie van de grote teen bij stimuli op deze specifieke plaats. Aldus treedt dan wel een reactie op met een vorm, welke identiek is aan de reflex van Babinski, maar deze reactie heeft geen identiek onderliggende neurofysiologische organisatie. Bij de pathologische flexiereflex treedt altijd een Babinski reactie op, ongeacht de plaats van de prikkel. Dit laatste is dus duidelijk anders dan bij de dorsaal-extensie bij de gezonde mens.

Bij het bestuderen van de pathologische voetzoolreflex moeten we ons beperken tot literatuurstudie over onderzoek bij de mens. Dit omdat de dorsaal-flexie van de hallux bij dieren alleen bij primaten gevonden wordt (Fulton 1932).

Primaten zijn, zoals bekend, zoolgangers met 5 tenen. Of dit in oorzakelijk verband staat met het ontstaan van de bekende voetzoolreflexen bij de mens, is ons onbekend.

II.4.2 Voetzoolreflex en reflexcomponenten

Ons onderzoek leidt tot de conclusie dat de eerste reflexcomponent aanwezig is bij mensen met een normale voetzoolreflex. Bij patienten met een reflex volgens Babinski is deze eerste reflexcomponent niet of nauwelijks opwekbaar. Vinden we vergelijkbare gegevens in de literatuur betreffende het verband tussen aan- of afwezigheid van een bepaalde reflexcomponent en optreden van een bepaalde voetzoolreflex?

Bij strijken onder de voetzool met een naald vindt Kugelberg (1948) twee reflexontladingen in M.T.A. bij patienten met een piramidaal syndroom. De effecten van ischaemie en procaine op de perifere zenuw tonen aan dat er van twee groepen afferenten sprake moet zijn. Kugelberg concludeert daarom tot het bestaan van twee flexiereflexen, beide gepaard gaande met een dorsaal-extensie van de grote teen. Deze beide flexiereflexen worden volgens Kugelberg opgeroepen door prikkeling van A-delta en C-vezels. De vraag rijst echter of de tweede reflexontlading wel een C-vezelreflex is, zoals Kugelberg veronderstelt. Het is natuurlijk wel mogelijk dat bij strijken onder de voetzool C-vezels geactiveerd worden zonder dat dit pijnlijk hoeft te zijn (Burgess 1974), doch Pedersen (1954), Dimitrijevic (1968) en Shahani (1971) achten het waarschijnlijker dat dergelijke late reacties het gevolg zijn van repeterende activiteit op basis van centrale processen. Bij dergelijke lange latentietijden kunnen bovendien ook nog bewuste terugtrekreacties of reflexen, welke over supraspinale structuren lopen, een rol spelen. Als voorbeeld van de laatste mogelijkheid vermelden we de spinobulbospinale reflexen (Shimamura 1964, 1973a,b, Mori 1970, Meier-Ewert 1972).

Dergelijke mechanismen ten aanzien van late reflexontladingen, lijken ook een rol te spelen bij de bevindingen van Ashby (1949). Hij is van mening dat de Babinski reflex in twee fasen verloopt: allereerst een dorsaal-extensie van de grote teen en pas daarna het terugtrekken van het been. Volgens Walshe (1956) en Landau (1959) is dit onmogelijk: er treedt nimmer een geïsoleerde dorsaal-extensie van de grote teen op bij de voetzoolreflex volgens Babinski. Bij de normale voetzoolreflex is een geïsoleerde teenreactie zonder bijkomende activiteit in beenmusculatuur daarentegen wel mogelijk (Landau 1959). Ashby con-

cludeert dat de Babinski reflex opgeroepen wordt door aktiviteit in A-delta vezels. Wij achten het daarom aannemelijk dat de eerste bewegingsreaktie van Ashby vergelijkbaar is met de tweede reflexcomponent bij onze EMG registratiemethode. Het terugtrekken van het been, door Ashby de tweede bewegingsreaktie genocmd, lijkt ons geen onderdeel van de flexiereflex. Ashby vermeldt namelijk nadrukkelijk dat er bij deze tweede fase géén dorsaal-extensie van de grote teen optreedt. Er kan dus per definitie geen sprake zijn van de pathologische flexiereflex, er is vermoedelijk sprake geweest van bewust terugtrekken.

Bij patienten met ruggemerglaesies is een eerste reflexcomponent niet of nauwelijks op te wekken (Shahani 1971). De reaktie met de laagste drempelwaarde heeft hier altijd een langere latentietijd dan normaal. Bij patienten met cerebrale laesies is een discrete eerste reflexcomponent evenmin te zien (Shahani 1971). Hugon (1967) beschrijft een patient met een totale dwarslaesie tengevolge van doorsnijding van het ruggemerg. In tegenstelling tot Shahani vindt Hugon wel een eerste reflexcomponent bij deze patient, doch hij vermeldt daarbij dat dit een zwakke ("faible") reaktie is, slechts met moeite op te wekken.

Het effekt van stimulatie van groep II afferenten op alpha-motoneuronen neemt af of verdwijnt bij het piramidiaal syndroom. De lokalisatie van de stoornis bepaalt of de reflex verdwijnt of dat hij afneemt. Zo is er nauwelijks enig effekt meer te zien van stimulatie van groep II afferenten bij laesies van de hemisfeer, met name van de paracentrale lobulus. Ook bij spinale processen is het effekt van stimulatie van groep II afferenten duidelijk verminderd (Castaigne 1972, Pierrot-Deseilligny 1973b).

Het onderzoek van Bathien (1970, 1972) en Mahoudeau (1971, 1972, 1973) komt qua proefopstelling en methode het beste overeen met ons onderzoek. Hun bevindingen kunnen als volgt worden samengevat: aktivatie van groep II afferenten roept een reflex op in de m.flexor hallucis brevis. Bij gezonde mensen leidt dit tot plantairflexie van de grote teen. Tegelijkertijd treedt ook reflexaktiviteit op in M.B.F. en M.T.A., doch deze aktiviteit leidt niet tot een bepaalde beweging van het been. Deze reflexaktiviteit in de m.flexor hallucis brevis lijkt ons het elektrisch opgewekte equivalent van de normale voetzoolreflex. Deze wordt immers opgewekt door stimulatie van groep II afferenten door middel van strijken onder de voetzool, hetgeen tot reflexaktiviteit in de m.flexor hallucis brevis leidt (Landau 1959, van Gijn 1977).

Het aktiveren van groep III afferenten roept de tweede reflexcomponent op in M.B.F. en M.T.A. Bij patienten met voetzoolreflexen volgens Babinski ook in de m.extensor hallucis longus. Deze aktiviteiten leiden gezamenlijk tot flexie

van het been en dorsaal-extensie van de grote teen (Bathien 1970, 1972, Mahoudeau 1971, 1972, 1973). Bij patiënten met een piramidaal syndroom vinden Bathien en Mahoudeau overigens vaak nog een eerste reflexcomponent, óók in de m. flexor hallucis brevis. Deze eerste reflexcomponent leidt volgens hen echter niet meer tot bewegingseffekt bij patiënten met een piramidale stoornis.

Nakanishi (1974) weerlegt deze bevinding van Bathien en Mahoudeau. De desbetreffende reflexactiviteit in de m. flexor hallucis brevis bij het piramidaal syndroom is volgens Nakanishi een gevolg van het toepassen van elektrische stimuli. Wanneer fysiologische stimuli worden toegediend (lokaal prikken onder de voet) treedt geen activiteit in de m. flexor hallucis brevis op. Ook Landau (1959) en van Gijn (1977) stellen dat co-aktivatie van de m. extensor hallucis longus en de m. flexor hallucis brevis bij het toepassen van natuurlijke stimuli nauwelijks voorkomt.

Daarnaast merkt van Gijn zelfs op dat bij elektrische prikkeling de m. extensor hallucis longus bij ongeveer 33% van de patiënten met een reflex volgens Babinski niet meedoet! Dit is zeer opvallend omdat deze spier toch de effector is van de dorsaal-extensie van de grote teen bij de reflex van Babinski. Dit toont duidelijk aan dat kortdurende elektrische stimuli neurofysiologisch heel anders verwerkt kunnen worden dan natuurlijke stimuli.

Samenvattend kunnen we stellen dat onze onderzoeksbevindingen geheel in overeenstemming zijn met vergelijkbare gegevens uit de literatuur.

Bij gezonde mensen leidt stimulatie van groep II afferenten tot de normale voetzoolreflex volgens Strümpell. In ons onderzoek is het functioneren van deze reflexbaan te zien aan het optreden van de eerste reflexcomponent.

Bij het piramidaal syndroom treedt de voetzoolreflex volgens Babinski op. Deze reflex wordt opgeroepen door activiteit in de groep III (= A-delta) vezels. Het functioneren van deze reflexbaan is te zien aan het optreden van de tweede reflexcomponent. Onzes inziens is de eerste reflexcomponent bij het piramidaal syndroom niet of nauwelijks opwekbaar. In de literatuur vinden we soms de mening weergegeven dat deze eerste reflexcomponent niet uitvalt. Hij is in dat geval dan nog wel aanwezig, doch niet meer van functionele betekenis.

II.4.3 Voetzoolreflex en local sign

Wij vinden een duidelijk local sign bij de eerste reflexcomponent. Iets dergelijks zien we bij de tweede reflexcomponent niet. Is onze bevinding in over-

eenstemming met vergelijkbare literatuurgegevens?

Een dergelijke reflexorganisatie is niet aantoonbaar bij patiënten met een piramidaal syndroom (Dimitrijevic 1968). De belangrijkste reden hiervoor is de disinhibitie van de flexiereflex. Kugelberg (1960) en Grimby (1963b, 1965b) zijn beiden van mening dat local sign bij de pathologische voetzoolreflex uitvalt. Zij hebben echter niet onderzocht of local sign samenhangt met reflexactiviteit in een speciale groep afferente vezels.

Bij veel patiënten treden bovendien individuele bewegingspatronen op, gekarakteriseerd door het feit dat bepaalde spieren bij voorkeur ontladen. Daarnaast zijn er bij individuele patiënten spieren welke bij voorkeur niet meedoen bij de reflexbeweging. Het frequentst treedt M.T.A. op als de spier met de laagste prikkeldrempel bij de flexiereflex (Dimitrijevic 1968). Ons onderzoek is hiermee in overeenstemming. Brissaud (1896) en Pedersen (1954) menen overigens dat de m.tensor fasciae latae de laagste prikkeldrempel heeft. Walshe (1914) noemt in dit verband de m.semitendinosus en de m.semimembranosus. Terecht gaat Dimitrijevic dieper in op de soms erg individuele patronen, door hem "idiosyncratische reacties" genoemd. Zij leiden soms zelfs tot het ontstaan van extensiereflexen (Dimitrijevic 1968), doch de flexiereflex blijft verreweg de frequentst voorkomende reflex bij piramidale stoornissen (Riddoch 1917, Kuhn 1950, Dimitrijevic 1968).

Bathien (1970, 1972) en Mahoudeau (1971, 1972, 1973) vinden dat bij suralisprickeling M.B.F. de laagste drempelwaarde heeft. Bij wat hogere prikkelsterkten ontlaadt ook M.T.A. Bij het piramidaal syndroom keert volgens deze auteurs de volgorde om: nu ontlaadt eerst M.T.A., en bij hogere prikkels pas M.B.F. De m.extensor hallucis longus reageert bij dezelfde prikkelsterkte als M.T.A. (cfr. Landau 1959, van Gijn 1977). Op deze bevinding baseert Mahoudeau (1973) zijn "test polysynaptic sural", welke test dient voor het aantonen van piramidebaanletsel. Deze test bestaat in feite uit het aantonen dat de prikkeldrempel van M.T.A. lager is geworden dan de prikkeldrempel van M.B.F. Volgens ons onderzoek is deze methode echter niet bruikbaar: bij meerdere patiënten heeft niet M.T.A. doch M.B.F. de laagste prikkeldrempel.

II.4.4 Het neurofysiologisch model van de voetzoolreflex

De vraag of de door ons bestudeerde reflexorganisatie een rol speelt bij het optreden van de normale en pathologische voetzoolreflex, kan bevestigend worden beantwoord.

De eerste reflex representeert een reflexmechanisme, waarbij local sign een grote rol speelt. Dit local sign lijkt gebaseerd op een segmentaal verband tussen prikkelplaats en reflectoir contraherende spier. Dit reflexmechanisme wordt door tactiele huidprikkelers geactiveerd. Het afferente deel van de reflexboog wordt gevormd door groep II afferenten uit de huid. Deze reflex leidt bij de mens tot de normale voetzoolreactie volgens Strümpell (plantairflexie van de grote teen). Deze voetzoolreflex kan dus, gezien zijn onderliggende neurofysiologische organisatie, slechts vanuit een beperkt huidareaal opgewekt worden. In de praktijk strijkt men doorgaans over de voetzool.

Bij piramidaal lijden, klinisch gekenmerkt door het optreden van een voetzoolreflex volgens Babinski (dorsaaal-extensie van de grote teen) valt de eerste reflex uit. Daarom kan bij het opwekken van de voetzoolreflex geen reflectoire plantairflexie van de grote teen meer plaatsvinden. Indien nu een flexiereflex wordt opgewekt, vertoont de grote teen, nu bewegend als onderdeel van de pathologische flexiereflex, een dorsaaal-extensie. Deze pathologische flexiereflex wordt, evenals de normale flexiereflex, opgewekt door prikkeling van groep III (= A-delta) afferenten. Local sign speelt bij dit reflexeffekt geen grote rol meer.

Deze pathologische voetzoolreflex kan dus vanuit een ruimer huidareaal opgewekt worden dan bij de normale voetzoolreflex het geval is. In de neurologische praktijk wordt dit getest door middel van de zogenaamde varianten van de voetzoolreflex. Bijvoorbeeld de reflexen van Oppenheim, Chaddock en Schaefer. Babinski merkt overigens zelf al op dat deze varianten geen nieuwe reflexen voorstellen, doch slechts berusten op uitbreiding van de reflexogene zone (zie van Gijn 1977).

Aanvankelijk gingen wij uit van de veronderstelling dat de pathologische voetzoolreflex opgeroepen wordt door het eerste, tactiele reflexsysteem. Met name is deze gedachte ingegeven door het feit dat de pathologische voetzoolreflex soms gemakkelijk opwekbaar is door middel van zeer lichte en in geen geval nociceptieve stimuli. De ogenschijnlijke tegenspraak, welke resulteert uit ons model en welke ligt in de constatering dat niet-nociceptieve stimuli een nociceptieve reflex opwekken, is vooral gebaseerd op de aanname dat het afferente deel van de reflexboog gebonden is aan een bepaalde vezeldiameter. In dat geval is het moeilijk voorstelbaar dat stimulatie van groep II vezels leidt tot een effect wat we toeschrijven aan activiteit van groep III vezels.

Deze tegenspraak vervalft, indien we aannemen dat de poorttheorie een rol speelt bij het verwerken van de afferente informatie, welke leidt tot de re-

flexactiviteit. We moeten dan aannemen dat bij piramidaal lijden de afferente invloed, welke normaal leidt tot het ontstaan van de eerste reflex, naar het circuit van de tweede reflex wordt gesluisd.

In het licht van deze veronderstelling zijn de volgende observaties belangrijk. Fetz (1968) merkt op dat de piramidebaan presynaptische interneuronen in lamina IV beïnvloedt, alwaar cutane afferenten uit omschreven huidarealen arriveren. Nathan (1976) beschrijft lamina IV als een cutane mechanoreceptieve laag, welke onder constante inhibitie staat van de piramidebaan. We kunnen deze gegevens weliswaar niet rechtstreeks inpassen in ons reflexmodel, doch zij tonen aan dat de piramidebaan een rol speelt bij de verwerking van sensore informatie.

Dit is overigens niet de enige reden waarom de flexiereflex bij het piramidaal syndroom en bij spinalisatie ontremd raakt. Ontremming van de interneuronen in de flexiereflexbaan, anders dan ter hoogte van de dorsale hoorn, is hier ook in grote mate verantwoordelijk voor (R.Eccles 1959b, Holmqvist 1961, Lundberg 1967).

Bij aandoening van de piramidebaan treedt, zoals uit alle studies duidelijk naar voren komt, een meer stereotiep reflexpatroon op. De normale voetzoolreflex heeft hier zijn supraspinale controlemechanismen verloren, hetgeen zich o.a. uit in het verlies van local sign. De plaats van de prikkel is niet meer bepalend voor de vorm van de beweging. Individuele stereotypen blijven bestaan, zoals ook door ons is aangetoond. Deze individuele reacties hebben wel als gevolg dat de testmethode, zoals wij deze beschrijven, niet als een diagnostische test te gebruiken is.

Het door ons veronderstelde verband tussen de piramidebaanfunctie en local sign wordt ook gevonden door Asanuma (1968): piramidale cellen, welke leiden tot aktivatie van een bepaalde spier, worden geactiveerd door cutane stimuli, welke gelokaliseerd zijn in omschreven huidarealen. Deze huidarealen zijn gelokaliseerd in de richting van de beweging welke ontstaat door contractie van de desbetreffende spier.

Het is ons niet duidelijk of het beschreven model ook toegepast mag worden op andere huidreflexen dan de normale en pathologische voetzoolreflex. Met name kan men zich afvragen of bepaalde andere reflexen, welke opwekbaar zijn vanuit de voetzool door middel van niet-nociceptieve stimuli, ook worden verwerkt door het mechanisme van de eerste reflex. Wij doelen hierbij op de extensor thrust reaction (Sherrington), de magneetreactie (Magnus 1926), de

tactiele plaatsingsreactie (Bard 1933) en de plantar cushion toe extensor reflex (Engberg 1964). Dit zijn weliswaar extensiereflexen, welke worden opgewekt door tactiele voetzoolprikkeling, doch zij treden in een geheel andere neurofysiologische context op dan de normale of pathologische voetzoolreflex bij de mens. Theoretisch is het echter mogelijk dat de perifere reflexboog en de bijbehorende spinale segmentale organisatie identiek zijn aan die van de voetzoolreflex. Het verschil met de voetzoolreflex wordt dan veroorzaakt door verschil in spinale of supraspinale beïnvloeding. Het verloop van huidreflexen wordt namelijk niet alleen bepaald door het al dan niet intact zijn van de piramidebaan. Ook b.v. extrapiramidale invloeden spelen een rol, zoals Duensing (1952) laat zien bij het optreden van huidreflexen bij extrapiramidale ziekten.

De beschreven reflexsystemen bieden een verklaring voor een observatie van Sherrington (1903, 1911). Vanuit een en hetzelfde huidareaal kan men soms tegengestelde reflexen opwekken. Sherrington stelt dat het soort stimulus en de sterkte van de stimulus bepalen of er flexie of extensie op zal treden. Tactiele stimuli (druk) of lage stroomsterkte leiden tot een extensiereflex. Pijnlijke stimuli of hoge stroomsterkte leiden tot een flexiereflex. Sherrington (1903) schrijft: "different kind of nerve endings situated in one and the same cutaneous field possess reflex spinal connections differing wholly inter se". Wij hebben deze bevinding nader uitgewerkt en de onderliggende neurofysiologische reflexsystemen gedemonstreerd, welke een bepalende rol spelen bij het optreden van de normale en pathologische voetzoolreflex.

II.5 Conclusie

Uit ons onderzoek wordt het bestaan van twee reflexmechanismen duidelijk. Deze reflexmechanismen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van de normale en de pathologische voetzoolreflex.

De eerste reflexcomponent is het elektrisch opgewekte EMC-equivalent van de normale voetzoolreflex. Het afferente deel van de reflexboog wordt gevormd door de groep II afferenten uit de huid, zij verzorgen tactiele informatie. Dit reflexsysteem vertoont een zeer duidelijk local sign. Dit verklaart waarom de normale voetzoolreflex slechts vanuit een beperkt huidareaal kan worden opgewekt.

De tweede reflexcomponent is het elektrisch opgewekte equivalent van de flexiereflex. Het afferente deel van de reflexboog wordt gevormd door groep

III (= A-delta) afferenten uit de huid, zij verzorgen nociceptieve informatie. Dit reflexsysteem staat nauwelijks onder invloed van local sign.

Uitval van de piramidebaan gaat gepaard met uitval van het eerste reflexsysteem. Dit is zichtbaar aan het niet meer opwekbaar zijn van de eerste reflexcomponent: klinisch gaat dit gepaard met het verdwijnen van de normale voetzoolreflex volgens Strümpell. De beweging welke nu optreedt wordt veroorzaakt door het tweede reflexsysteem. Dit gaat klinisch gepaard met het optreden van een stereotiepe flexiereflex. De reflex van Babinski is een onderdeel van deze (pathologische) flexiereflex.

DE FLEXIEREFLEX BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON EN ANDERE EXTRAPIRAMIDALE AAN-DOENINGEN

III.1 Inleiding en vraagstelling

Er bestaat een uitgebreide literatuur over de invloed van monoaminen, met name L-Dopa, op het ruggemerg en op de flexiereflex in het dierexperiment. Onderzoek bij Parkinson patienten is ons weinig bekend.

De orbicularis oculireflex (noot 5) is eveneens een cutane polysynaptische reflex met twee componenten bij EMG-registratie. Deze reflex is veel vaker onderwerp van studie bij Parkinson patienten dan de flexiereflex. We nemen aan dat dit komt door het feit dat de orbicularis oculireflex minder variatie in drempelwaarde en latentietijd laat zien dan de flexiereflex. Ook het bekende feit dat het oogknippen zowel spontaan als reflectoair bij de ziekte van Parkinson is veranderd, is vermoedelijk een reden waarom juist deze huidreflex bij de ziekte van Parkinson uitvoerig is bestudeerd. Conclusies, welke getrokken kunnen worden uit bevindingen bij de orbicularis oculireflex hoeven echter niet a priori te gelden voor de flexiereflex.

Om deze redenen onderzoeken wij de flexiereflex bij patienten met de ziekte van Parkinson. Bij deze aandoening zijn met name stoornissen in dopamine en noradrenaline huishouding aanwezig, stoornissen welke in het dierexperiment invloed uitoefenen op de flexiereflex. Wij vragen ons af of de flexiereflex bepaalde veranderingen ondergaat bij de ziekte van Parkinson. Deze veranderingen kunnen ons mogelijk een beter inzicht verschaffen in het motor functioneren van de Parkinson patient.

III.2 Literatuuroverzicht

III.2.1 Invloed van L-Dopa en noradrenaline op de flexiereflex

In de acute spinale cat geeft toediening van L-Dopa (L-3,4 - dihydroxyphenylalanine, het voorstadium van de catecholaminen dopamine, noradrenaline en adrenaline) een sterke toename van de flexiereflex. Deze toename uit zich door een heftige terugtrekreactie, terwijl bij electromyografische registratie een

vergroting van amplitude en een verlenging van de ontladingsduur wordt gezien (Carlson 1963, Anden 1963). Tevoren was overigens reeds bekend dat adrenerge agonisten een faciliterende werking hebben op de flexiereflex (Hinsey 1931, Jacobsen 1933, Bulbring 1941), hetgeen later nog eens is bevestigd door Martin (1967).

Dit effect van L-Dopa en noradrenaline op de flexiereflex in het spinale preparaat, toont aan dat er in het ruggemerg dopaminerge of noradrenerge receptoren moeten zijn welke een rol spelen bij de flexiereflex.

Farmacologische experimenten hebben aangetoond welke van deze neurotransmitters een rol speelt bij de flexiereflex. De monoamineoxydase remmer nialamide geeft een sterke potentiëring van het L-Dopa effect. De decarboxylase remmer meta-hydroxybenzylhydrazine voorkomt het L-Dopa effect (Anden 1964a, 1966b). Dit laatste wijst er op dat niet L-Dopa maar een L-Dopa metaboliet de fysiologische effecten teweeg brengt. Het L-Dopa effect wordt teniet gedaan door alpha-receptor blokkade door middel van phenoxybenzamine (Anden 1964a, 1967) en geïmmiteerd door de alpha-adrenerge agonist clonidine (Anden 1974, Nygren 1976). Pimozide (voornamelijk een dopaminereceptor blokkeerder) heeft daarentegen geen effect op de door L-Dopa gefaciliteerde flexiereflex (Anden 1970). Deze farmacologische onderzoeken wijzen er op dat het L-Dopa effect teweeg wordt gebracht door stimulatie van noradrenerge alpha-receptoren.

Waar worden deze monoaminerge systemen in het ruggemerg aangetroffen?

De concentratie van dopamine in het ruggemerg is vrij laag, vergeleken bij de concentratie van noradrenaline (Anden 1965, Commissiong 1975, 1978; Fleetwood-Walker 1981). Daarom werd het dopamine in het ruggemerg in het verleden vooral beschouwd als een precursor van noradrenaline en niet als een ter plaatse werkzame neurotransmitter. Inmiddels zijn er echter dopaminerge neuronen in het ruggemerg aangetoond (Commissiong 1979, Bjorklund 1979, Blessing 1979, Dupelj 1981), evenals een (ongekruiste) nigrospinale baan (Commissiong 1979). De dopamine concentraties zijn het hoogst in het midden van de dorsale hoorn (Commissiong 1979).

Noradrenaline wordt in het ruggemerg in de hoogste concentraties gevonden in zenuweindingen in de meer ventrale delen van de grijze stof, alwaar de dopamine concentratie laag is (Fleetwood-Walker 1981). Ook in de dorsale hoorn is overigens noradrenaline duidelijk aanwezig (Nygren 1977). Deze noradrenerge zenuweindingen in het ruggemerg maken deel uit van descenderende noradrenerge banen, waarvan die uit de locus coeruleus de belangrijkste zijn (Nygren 1977,

Commissiong 1981). Deze kern speelt een rol in de motoriek (Donaldson 1976, 1978, Hornykiewicz 1980, Fung 1981). Mogelijk oefent deze kern een syner-gistisch effect uit op dopaminerg locomotoor gedrag (Donaldson 1978).

In het bovenstaande bespreken we slechts die systemen, waarvan bekend is dat ze een rechtstreekse projectie naar het ruggemerg bezitten. Bij de regulatie van de motoriek spelen natuurlijk meerdere noradrenerge systemen een rol (Moore 1979).

III.2.2 De invloed van L-Dopa op de reflexcomponenten

Bij elektrische stimulatie van de n.suralis en electroneurografische meting over de ventrale wortel blijkt na L-Dopa toediening een ontremde flexiereflex op te treden. Deze flexiereflex wordt voorafgegaan door reflexeffekten met korte latentietijd. Amfetamine toediening geeft eenzelfde effect als L-Dopa toediening (Vyklicky 1964). Gezien de lange latentietijd denkt Anden (1964b) dat er sprake is van een "new spinal flexor reflex", enerzijds gekenmerkt door het afhankelijk zijn van L-Dopa toediening, anderzijds gekenmerkt door de lange latentietijd. D.w.z., lang in vergelijking met de normale latentietijden volgens R.Eccles (1959a). Het ontstaan van deze late reflex loopt parallel met aktiviteitsafname van het vroege reflexeffect (Anden 1964b). Het primaire effect van L-Dopa bestaat daarom volgens Anden (1966a) uit het remmen van de reflexeffekten met korte latentietijd. Dit laatste leidt op zijn beurt tot een disinhibitie van de late reflexeffekten.

Een dergelijke bevinding heeft Anden niet verwacht: hij merkt op dat Carlson (1963) ontdekt dat L-Dopa de flexiereflex, opgewekt door nociceptieve stimuli op de huid, sterk doet toenemen. Het is dus, zegt Anden, een verrassende vondst dat L-Dopa de effecten van FRA stimulatie inhibeert. Deze inhibitie betreft echter de reflexeffekten met korte latentietijd, door R.Eccles opgewekt met stimulatie van groep II afferenten. In hoofdstuk II tonen we aan dat dit niet de flexiereflex betreft.

De lange latentietijd van de door L-Dopa geprovoceerde reflex berust op centrale processen in het ruggemerg, niet op veranderingen in de periferie (Anden 1964b). Het lijkt ons dat Anden's zogenaamde late reflexeffect correleert met de terugtrekreactie van Carlson (1963). Beide effecten zijn weergaven van de flexiereflex van Sherrington. Zij het dan dat door acute spinalisatie de latentietijd van deze reflex is verlengd. In de volgende paragraaf zullen we de overeenkomst tussen Sherrington's flexiereflex en de late EMG-

reactie van Anden nader bespreken.

III.2.3 De neurofysiologische organisatie van de flexiereflex, opgewekt na toediening van L-Dopa

Deze, door L-Dopa gefaciliteerde flexiereflex vertoont, evenals de flexiereflex van Sherrington, een homolaterale aktivatie van flexoren en inhibitie van extensoren. Bij stimulatie aan de contralaterale zijde treedt een inhibitie van flexoren op, evenals een facilitatie van extensoren. Dit wijst op een normale reciproke organisatie, zoals past bij de flexiereflex (Jankowska 1965), 1967a). Deze reciproke organisatie wordt bemiddeld op interneuronaal niveau en is vermoedelijk identiek aan de "halve centra" van Graham Brown (1914) (noot 20) (Jankowska 1965, 1967b).

Tijdens het late reflexeffekt treedt er een hooggevolteerde dorsale wortelpotentiaal op. Deze berust volgens Anden op een depolarisatie in 1A-afferenten. Dit heeft tot gevolg dat eventuele storende extensor rekreflexen tijdens de flexiereflex worden voorkomen (Anden 1964b, Jankowska 1967a). Normaal wekt stimulatie van huidvezels géén primaire afferentendepolarisatie in 1A-afferenten op (Eccles 1962, Lund 1965, Anden 1966c, Schmidt 1971). In dit opzicht (depolarisatie van 1A-afferenten door huidstimuli) verschilt de door L-Dopa beïnvloede flexiereflex dus van de normale flexiereflex. Ook dit laatste L-Dopa effect wordt geëffectueerd via alpha-noradrenerge receptoren in het ruggemerg (Anden 1966c). Registraties in interneuronen suggereren overigens dat de depolarisatie in 1A-afferenten door andere interneuronen wordt opgewekt dan de interneuronen welke de flexiereflex zelf opwekken (Jankowska 1967b).

Deze late reflex effecten treden overigens pas op wanneer groep III afferente vezels gestimuleerd worden (Jankowska 1965). Registraties in efferenten naar de verschillende beenspieren laten eenzelfde verdeling van activiteit over flexoren en extensoren zien als bij de flexiereflex van Sherrington (1910) en R.Eccles (1959a) (Jankowska 1965).

We concluderen dat de flexiereflex, opgewekt onder invloed van L-Dopa qua bewegingsvorm en neurofysiologische organisatie identiek is aan de flexiereflex van Sherrington. L-Dopa toediening beïnvloedt echter wel onderliggende neurofysiologische mechanismen, zoals de verandering in depolarisatie van 1A-afferenten. Dit laatste demonstreert nog eens de belangrijke invloed van supra-

spinale banen op de prikkelbaarheid van primaire afferenten (Schmidt 1971).

III.2.4 Het effect van L-Dopa, vergeleken bij het acute en chronische spinale dier

Het L-Dopa effect op de flexiereflex vermindert sterk in het chronische spinale preparaat (Anden 1966b). Hetzelfde geldt voor de faciliterende invloed van reserpine op de flexiereflex (Engberg 1968). Het afnemen van het L-Dopa effect correleert met het verdwijnen van noradrenaline uit het ruggemerg, distaal van de transsectie (Magnusson 1963, Anden 1964c). In het chronisch spinale preparaat (3-11 maanden na transsectie) blijft overigens nog wel enige facilitatie van de flexiereflex na amfetamine toediening aanwezig (Martin 1967). Ook het effect van reserpine op de flexiereflex blijft in principe bestaan. Dit effect treedt enkele minuten na intraveneuze injectie op en duurt ongeveer 90 minuten. Gedurende dit tijdsbestek geeft reserpine een release van monoaminen (Martin 1967).

Een verklaring voor deze veranderingen van L-Dopa effect in het chronische spinale preparaat vinden wij bij Nygren (1976). 6-14 dagen na destructie van de cellichamen (Nygren 1976) of na een spinale transsectie (Carlson 1964) verdwijnen de spinale noradrenerge zenuweindigingen bijna volledig. Dit gaat gepaard met een denervatie overgevoeligheid van de noradrenerge receptor. Deze denervatie overgevoeligheid test Nygren door het toedienen van L-Dopa en clonidine en het meten van het effect op de flexiereflex. Deze receptor overgevoeligheid neemt in de volgende zes maanden af. Gedurende deze tijd ontstaan nieuwe noradrenerge zenuweindigingen in het lumbale ruggemerg. Deze regeneratie treedt volgens Nygren (1974) "de novo" op.

Het lijkt ons dat Anden's constatering, dat de flexiereflex in het acute spinale dier niet of nauwelijks meer opwekbaar is, correleert met het begrip spinale shock, welke fase na transsectie o.a. gekenmerkt wordt door het uitvallen van alle reflexen. In deze fase kan de flexiereflex dus nog wel opgewekt worden na toediening van L-Dopa. Na deze shockfase treedt een periode van overgevoeligheid op voor L-Dopa. De flexiereflex is dan overigens ook zonder L-Dopa gemakkelijk opwekbaar. Dit laatste is permanent, de L-Dopa overgevoeligheid vermindert geleidelijk.

III.2.5 Invloed van monoaminen op afferente informatie uit de huid

Bij het bestuderen van monoaminerge beïnvloeding van de flexiereflex is het belangrijk dat men zich realiseert dat monoaminen óók een directe regulerende invloed hebben op de afferenten, dus op sensore informatie vanuit de huid.

De pijndrempel verandert na ingrepen op de locus coeruleus (Segal 1977, Bodnar 1978). Elektrische stimulatie van de locus coeruleus remt het effect van nociceptieve stimuli. Deze remming wordt door monoaminen teweeggebracht (Hodge 1979, 1981). Deze elektrische stimulatie van de locus coeruleus leidt tot het vrijkomen van noradrenaline in de coeruleospinale zenuwendingen (Ader 1979). Een deel van deze coeruleospinale vezels eindigt in de dorsale hoorn (Nygren 1977). Dit is het gebied waar de sensibele input wordt verwerkt.

Wordt adrenaline rechtstreeks in de dorsale hoorn toegediend, dan treedt een remming op van interneuronen welke door nociceptieve huidstimuli worden geactiveerd (Engberg 1966, Belcher 1978, Satoh 1979). Het effect van spinaal intrathecaal toegediende alpha-noradrenerge agonisten en antagonist, toont aan dat een spinaal noradrenerg systeem een remmende invloed heeft op nociceptieve informatie (Kuraishi 1979a, Reddy 1980).

Er is ook een nigrostriatair feedback systeem betrokken bij de regulatie van spinale nociceptieve input en bij de regulatie van pijn (Grossmann 1973, Segal 1977, Jurna 1979, Blinn 1980). Grossmann (1973) veronderstelt dat de invloed van het nigrostriataire systeem niet op veranderingen in de pijndrempel berust, doch dat de gemeten reacties op de pijnprikkels (zoals de flexiereflex, tail-flick reactie, hot-plate test), vertraagd of verminderd optreden op grond van een verminderd motorisch reactievermogen. Belcher (1978), Kuraishi (1979a) en Takagi (1979) zijn daarentegen van mening dat het noradrenaline selectief nociceptieve input beïnvloedt.

Monoaminen en met name noradrenaline spelen ook een rol bij de pijn dempende werking van morfine (Kuschinsky 1972, Grossmann 1973, Cicero 1974, Akil 1975, Price 1975, Jurna 1979, Yaksh 1979, Kuraishi 1979b). De morfinewerking betreft alleen de tweede reflexcomponent, morfine manipulaties hebben geen invloed op de eerste reflexcomponent welke wordt opgewekt door groep II vezelstimulatie (Koll 1963, Blinn 1980). Morfine oefent zijn remmend effect op pijnreacties, en met name op de flexiereflex, niet alleen uit via supraspinaal aangrijpende (Teschmacher 1973, Vigouret 1973), doch ook via een lokaal spinaal aangrijpende werking (Koll 1963, McClane 1967, Willer 1980a, 1980b). Deze lokale spinale werking van morfine wordt niet beïnvloed door monoaminerge neurotransmitters (Grossmann 1973, Yaksh 1978, Reddy 1980). Russell (1981) meent echter dat

dit wel het geval is.

Ondanks de duidelijke invloed welke L-Dopa (in feite zijn metaboliët noradrenaline) heeft op de input uit primaire afferenten uit de huid, achten wij het waarschijnlijk dat de L-Dopa effecten, zoals Anden en Jankowska die meten, niet het gevolg zijn van veranderde afferente input in het ruggemerg. De desbetreffende effecten op de flexiereflex worden namelijk teweeggebracht door interneuronen in het dorsolaterale deel van lamina VII (Anden 1964b, Jankowska 1967b). Deze lamina ligt dorsaal van de motore kern in de voorhoorn. De veranderingen in input uit primaire afferenten vinden daarentegen vooral plaats in de dorsale hoorn. Aldaar wordt geen aktiviteit gemeten welke coincideert met de door L-Dopa gefaciliteerde flexiereflex (Jankowska 1967a,b).

Ook het feit dat de flexiereflex onder invloed van noradrenaline wordt gefaciliteerd, pleit tegen een veronderstelling dat de facilitatie van de flexiereflex wordt veroorzaakt door noradrenalinewerking op de sensore input. In dat geval zou n.l. eerder een inhibitie van de flexiereflex te verwachten zijn geweest. Noradrenaline remt immers de nociceptieve input in het ruggemerg.

III.2.6 De betekenis van de flexiereflex bij farmacologisch onderzoek

De mate waarin een facilitatie of inhibitie van de flexiereflex optreedt wordt door Anden (1970, 1974, 1978) gebruikt als maat voor de alpha-adrenerge receptor stimulering of blokkade van neuroleptica. Maj (1976) is van mening dat de flexiereflex bij het spinale dier mogelijkheden biedt om serotonerge en noradrenerge effecten van geneesmiddelen te differentiëren. De werking of interacties van verschillende geneesmiddelen kunnen zo bestudeerd worden. (Martin 1967, 1968, 1970, Vaupel 1976, Nozaki 1977, Maj 1978).

III.2.7 Invloed van serotonine op de flexiereflex

Men zou uit bovenstaand overzicht de conclusie kunnen trekken dat alleen noradrenerge mechanismen een rol spelen bij de flexiereflex. Dit is echter onjuist. Er is ook een belangrijke rol weggelegd voor serotonine. Zowel facilitatie als inhibitie van de flexiereflex door serotonerge stoffen is beschreven (Martin 1970, Akil 1972, Pearson 1974a, Palider 1975, Maj 1976, Vaupel 1976, Nozaki 1977). Sommige auteurs zijn van mening dat toediening van L-5HTP het optreden van extensiereflexen provoceert bij het spinale dier (Martin 1970, Nygren 1974). Er zijn bovendien aanwijzingen dat L-5HTP ook als neuro-

transmitter optreedt bij descenderende systemen welke als taak hebben de spinale transmissie van nociceptieve informatie te moduleren. Op deze wijze hebben deze systemen een regulerende invloed op de flexiereflex en pijn (Belcher 1978, Yaksh 1978, Duggan 1979, Griersmith 1980).

Ons eigen onderzoek van de flexiereflex richt zich op patienten met de ziekte van Parkinson. Bij deze patienten komen met name dopaminerge en noradrenerge stoornissen voor. Om deze reden is de invloed van andere, bijvoorbeeld serotonerge stoffen, niet uitputtend behandeld.

III.3 Eigen onderzoek

III.3.1 Patientenpopulatie

Bij de patienten, lijdende aan de ziekte van Parkinson, is de diagnose op klinische criteria en per exclusionem gesteld (Korten 1969). Het klinisch beeld, zijnde het Parkinson syndroom, dient aanwezig te zijn. Symptomatische vormen van Parkinson syndroom worden, voorzover mogelijk, uitgesloten.

De patienten moeten, alvorens tot het onderzoek toegelaten te worden, een of meer van de volgende hoofdverschijnselen van het Parkinsonsyndroom vertonen: Parkinson tremor, hypo- of bradykinesie en rigiditeit. In de eerste fase van het onderzoek wordt duidelijk dat een beentremor storend werkt op de reflexregistraties. Tremor en reflexbeeld blijken namelijk bij electromyografische registratie niet of moeilijk te onderscheiden. Alle onderzochte patienten hebben subjectieve of objectieve bewegingsstoornissen aan het been, maar patienten met een duidelijke beentremor sluiten we uit.

Alle patienten zijn ingesteld op anti-Parkinson medikatie. Vrijwel alle patienten gebruiken L-Dopa (doorgaans met decarboxylaseremmer) en anticholinergica. Desondanks vertonen alle patienten nog steeds de bovenvermelde klachten of symptomen.

Alle patienten vertonen een dubbelzijdig Parkinsonsyndroom. Het overgrote deel van de patienten verkeert qua ziekte-ernst in stadium 3 of 4 volgens Hoehn en Yahr (1967). De patientgegevens staan vermeld in tabel 6. De symptomenscore geeft de klinische toestand weer tijdens het onderzoek.

We onderzoeken ook enkele patienten met athetotisch-dystone syndromen. In de moderne neurologie ontstaat de tendens athetotische nevenbewegingen gelijk te stellen aan of verwant te zien met dystone nevenbewegingen van de distale ex-

Patient nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Leeftijd	63	47	67	64	74	70	60	73	69	69	63	58
Medicatie: L-Dopa	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
: Anticholinergica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Stadium Hoehn-Yahr (1967)	3	3	4	4	3	3	3	3	3	3	4	3
Symptomatologie												
Tremor	1	0	2	3	2	1	1	1	3	3	1	2
Rigiditeit	2	1	3	3	2	3	2	1	2	2	2	2
Akinesie	2	1	3	3	2	3	2	2	2	2	3	2
Lopen	2	1	3	2	2	2	1	1	1	3	3	2
Houding	2	1	3	2	1	2	2	2	1	2	3	2
Houdingsstabiliteit	1	2	3	2	2	2	2	2	1	2	2	2
Spraak	1	3	2	2	1	2	1	2	2	3	3	3
Gelaat	2	1	2	2	2	1	2	2	2	3	2	2

Tabel 6

Symptomatologie van de patienten met de ziekte van Parkinson.

Tremor

- 0 niet aanwezig
- 1 in rust niet altijd aanwezig (lijnslagig)
- 2 voortdurend aanwezig, aanvankelijk verdwijnend bij actie
- 3 in rust en actie aanwezig

Rigiditeit

- 0 niet aanwezig
- 1 licht aanwezig bij passieve beweging
- 2 matig aanwezig met tandradfenomeen
- 3 sterk aanwezig met uitgesproken tandradfenomeen

Akinesie

- 0 niet aanwezig
- 1 lichte verlangzaming met beginnende pro/supinatie, moeilijkheden bij schrijven e d
- 2 duidelijke verlangzaming
- 3 sterke verlangzaming (schrijven e d niet meer mogelijk)

Lopen

- 0 normaal
- 1 passen verkort, 8 - 16 passen per 4 meter
- 2 16-32 passen per 4 meter
- 3 meer dan 32 passen per 4 meter

Houding

- 0 normaal
- 1 beginnend voorovergebogen
- 2 voorovergebogen, ook armen en benen gebogen
- 3 sterke flexie romp/armen/benen

Houdingsstabiliteit

- 0 normaal
- 1 geringe neiging tot pro/retropulsie met spontaan herstel
- 2 idem met veel neiging/gemakkelijk omverduwen
- 3 kan niet blijven staan zonder hulp

Spraak

- 0 normaal
- 1 zacht en monotoon, letter R onduidelijk
- 2 dysartrisch, monotoon en zacht
- 3 stotterend, dysartrisch, vrijwel onverststaanbaar

Gelaat

- 0 normaal
- 1 lichte hypomimiek, mond blijft gesloten
- 2 maskergelaat, mond soms open met lichte speekselvloed
- 3 maskergelaat met open mond en sterke speekselvloed

tremiteit (Denny-Brown 1962, Cooper 1969, Marsden 1974, 1976). Athetose betekent letterlijk: zonder vaste stand, of: zonder vaste houding. Het is het onvermogen om vingers en tenen in een bepaalde stand te houden bij een continue aanwezige beweging van vingers en tenen (Hammond 1871, geciteerd door Carpenter 1950). Onder dystonie wordt een abnormale houdingsfixatie verstaan tengevolge van een aanhoudende spiercontractie (Denny-Brown 1962, Cooper 1969, Marsden 1974b, 1976b).

De onderzochte patienten hebben distaal athetotische, c.q. dystone nevenbewegingen. Eén van de patienten is lijdende aan een "athetose double". De tweede patient toont daarnaast neiging tot houdingsfixatie van de distale extremiteit, een beeld dat beantwoordt aan het begrip: distale dystonie. De derde patient is lijdende aan een congenitaal (?) hemiplegisch athetotisch-dystoon syndroom, zonder piramidale of cerebellaire verschijnselen. De onderzochte patienten hebben bij lichamelijk onderzoek geen stoornissen welke wijzen op een piramidaal syndroom, Parkinsonisme of cerebellaire stoornis.

We onderzoeken bovendien een patient met een zogenaamde dystone of tonische voet (Goldstein 1938, Denny-Brown 1962, Landau 1966, Cohen 1967, Alajouanine 1968, Manfredi 1975, Messina 1979). Mogelijk beschrijven deze auteurs overigens toch niet een en hetzelfde fenomeen. Over de oorzaak is men het niet eens: men veronderstelt etiologieën als een piramidale stoornis, een stoornis in het kader van de ziekte van Parkinson, een dystone stoornis of een stoornis tengevolge van frontale processen. Als provocatie van de stoornis worden zowel niet-pijnlijke als pijnlijke huidstimuli vermeld, evenals lopen. Vaak wordt een ontregeld cutaneomusculair reflexmechanisme als (mede-)oorzaak van de stoornis gezien.

De onderzochte patient klaagt over pijnlijke krampen in onderbeen en voet. Deze verergeren bij lopen. De grote teen gaat dan spontaan in een dorsaalexten-sie staan, de kleine tenen neigen bij lopen naar geforceerde plantairflexie. De M.T.A. en m.peroneus vertonen eveneens een spontane kramp. Jaren geleden heeft de patient een cerebrovasculair accident doorgemaakt (passagère hemiparese) aan die zijde waar nu de klachten optreden. Lichamelijk onderzoek levert geen aanwijzing voor piramidaal, extrapiramidaal hypokinetisch of cerebellair lijden op. De C.T.-scan laat een lichte caudatus atrofie contralateraal van de aangedane zijde zien. Toedienen van een pijnlijke stimulus lijkt de krampen kortdurend te doen afnemen.

Het feit dat bij onze patient strijken onder de voetzool geen EMG-activiteit laat zien in de m.extensor hallucis longus, kan als bewijs gelden dat er

geen sprake is van een reflex van Babinski. Bij strijken onder de voetzool treedt bovendien een plantairflexie van de grote teen op. Lokale blokkade van de n.tibialis posterior (marcaine infiltratie) geeft tijdelijk een zeer duidelijke vermindering van de krampen. Bij vergelijkbare patienten uit de literatuur geeft men bovendien een zeer gunstig effect aan van anaesthesie van de voethuid (chloorethyl spray) (Manfredi 1975, Cohen 1967). Dit pleit voor een rol van huidafferenten bij het optreden van de abnormale voetbeweging.

III.3.2 Onderzoek

De patienten worden onderzocht volgens de methodiek zoals vermeld in hoofdstuk I. Bij de controlepopulatie onderzoeken we vrijwel altijd het rechterbeen. Bij de onderhavige patientenpopulatie onderzoeken we eventueel het linkerbeen, wanneer rechts een storende tremor aanwezig is. Gezien de duidelijke loopstoornissen welke onze patienten vertonen, wordt de voethuid niet of slechts licht geschuurd. We hopen hiermede te voorkomen dat het onderzoek het lopen tijdelijk verslechtert. Irritatie van de voet kan bij deze patienten vaak een duidelijk negatieve invloed op het lopen hebben.

Patienten, bij wie nu of in het verleden dopa-hyperkinesieën of "off-fenomenen" optraden, zijn niet onderzocht. Soms treedt n.l. akinesie periodisch of paroxysmaal op, al dan niet als nevenwerking van de L-Dopa therapie. Voor deze episodische fenomenen hanteert men de beschrijving: akinesia paradoxa, paroxystic hypotonic freezing, off-effect, end of dose akinesia, wearing-off effect en start hesitation (Marsden 1980, Barbeau 1980). De hypokinesie welke onze patienten allemaal - ondanks de therapie - nog vertonen, moet gezien worden als een symptoom van de ziekte van Parkinson.

Weliswaar nemen onze patienten L-Dopa in, doch uit de symptoom-score (tabel 6) blijkt dat de patienten in feite nog steeds dopamine deficient functioneren. We achten het dus gerechtvaardigd deze behandelde patienten toch te beschouwen als model voor een dopamine deficient zenuwstelsel. Het feit dat Shahani (1971) en Delwaide (1974) vergelijkbare resultaten vinden bij onbehandelde Parkinson patienten, is een extra argument voor de juistheid van onze stellingname.

III.3.3 Resultaten

De resultaten van het onderzoek zijn verwerkt in tabel 7 en 8. Het blijkt dat de patienten een ander reflexpatroon vertonen dan de proefpersonen. Zowel de

eerste als de tweede reflexcomponent vertonen karakteristieke afwijkingen van het normaal verkregen reflexpatroon.

III.3.3.1 De eerste reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson

De eerste reflexcomponent is bij de ziekte van Parkinson duidelijk makkelijker opwekbaar dan bij proefpersonen.

Het komt bij proefpersonen herhaaldelijk voor dat er geen reflexen optreden wanneer een niet al te sterke stimulus achtereenvolgens in wisselende frequentie en met wisselende sterkte wordt toegediend. Bij Parkinson patienten roept vrijwel iedere stimulus boven drempelwaarde ook een reflex op. We hebben bij proefpersonen het aantal malen dat de eerste reflexcomponent niet optreedt in een dergelijke situatie, niet berekend. We schatten het aantal van deze "uitvallers" op ongeveer 25% van het totaal aantal toegediende stimuli per proefpersoon. Bij Parkinson patienten kunnen daarentegen langdurig stimuli worden toegediend, zonder dat er reflexen uitvallen. Mogelijk komt dit toch omdat de normale habituatie (noot 11) bij de ziekte van Parkinson is gestoord.

Naast deze stabiliteit van de reflex valt ook de lage drempelwaarde op: $S_1/S = 1,3 \pm 0,3$ (normaal $2,0 \pm 0,3$).

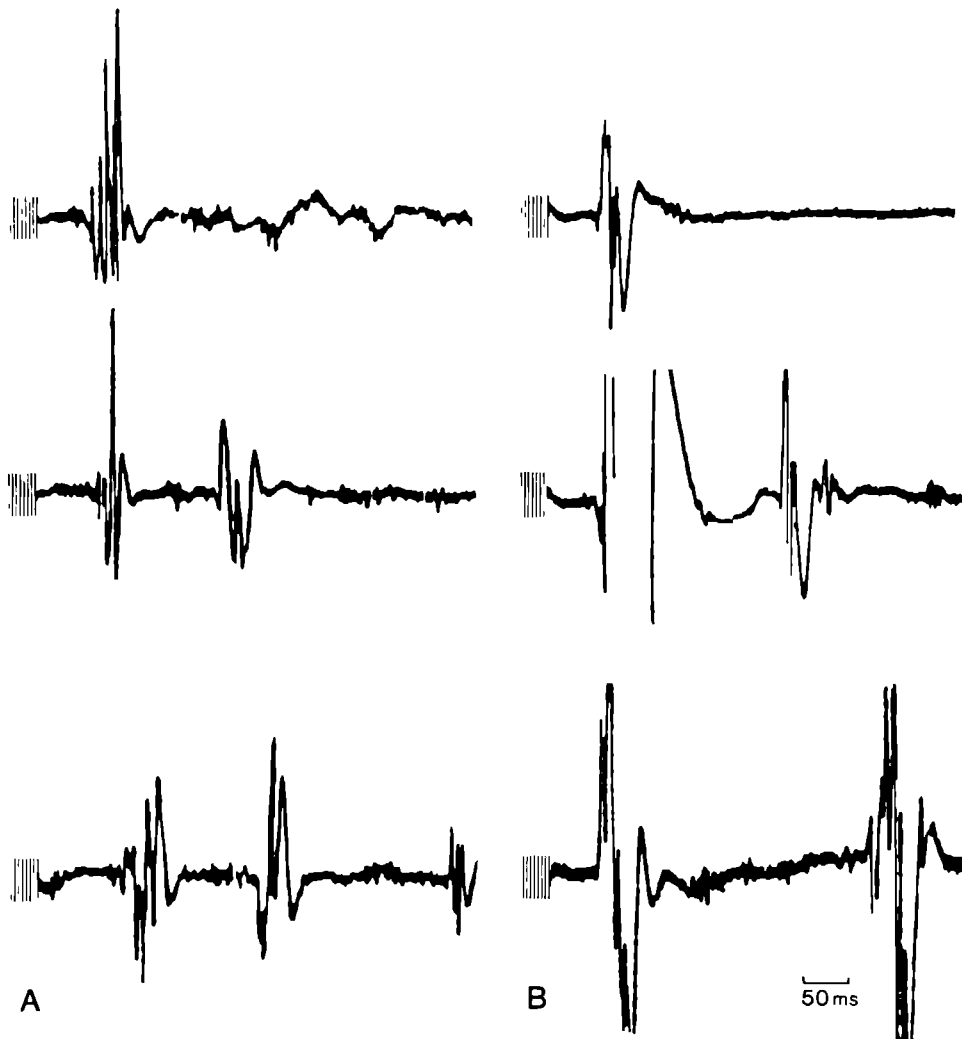
Tenslotte blijkt dat bij Parkinson patienten het electromyografisch beeld van de eerste reflexcomponent doorgaans een hogere amplitudo en een langduriger reflexontlading laat zien, vergeleken bij de proefpersonen.

III.3.3.2 De tweede reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson

De tweede reflexcomponent ondergaat bij de ziekte van Parkinson andere veranderingen dan de eerste reflexcomponent.

Allereerst valt op dat de tweede reflexcomponent moeilijker opwekbaar is dan bij proefpersonen. Zo is de tweede reflexcomponent vaak veel lager gevoltageerd dan de eerste reflexcomponent en dat nog wel bij sterkten die tot een duidelijk zichtbare terugtrekreactie van het been leiden. Bij proefpersonen is dit doorgaans niet het geval. Bij 5 patienten (42%) treedt geen tweede reflexcomponent op, ook niet wanneer we een evident pijnlijke prikkel toedienen.

We zien bij Parkinson patienten nog een ander fenomeen. De tweede reflexcomponent treedt vaak repeterend op (figuur 12a en 14). De electromyografische zichtbare componenten van dit gebeuren zijn door ons in tabel 7 respectievelijk tweede en derde component genoemd. De tweede component komt overeen met de normale tweede reflexcomponent bij proefpersonen. De derde component wordt



Figuur 12 Reflexactiviteit bij de ziekte van Parkinson.

Figuur 12a : de reflexactiviteit treedt repeterend op (2e en 3e reflexcomponent).

Figuur 12b : wanneer de 2e reflexcomponent wegvalt, lijkt er een 2e reflexcomponent op te treden met lange latentietijd, in feite dus een 3e reflexcomponent.

Pat. nr.	S_1/S	S_2/S	S_3/S	$T_{lat 1}$ (ms)	$T_{lat 2}$ (ms)	$T_{lat 3}$ (ms)	Terugtrekken bij 2de of 3de EMG component
01	1.7	1.7	--	100	210	--	2
02	1.3	1.8	1.8	90	215	405	3
03	1.3	2.0	2.0	90	250	380	3
04	1.5	--	--	90	--	--	-
05	1.5	1.9	1.9	110	235	350	3
06	1.8	2.0	2.0	100	185	345	-
07a	1.1	--	--	100	--	--	-
07b	1.4	--	2.1	95	--	350	-
08	1.2	--	1.4	85	--	345	3
09	1.6	2.2	2.0	90	230	350	3
10	1.1	2.7	2.7	85	225	325	3
11	1.1	--	1.3	85	--	320	-
12	1.0	--	1.3	95	--	350	-
	1.3 ± 0.3	1.9 ± 0.3		93.4 ± 7.5	221.4 ± 20.7	352.2 ± 26.1	+ : 58% - : 42%

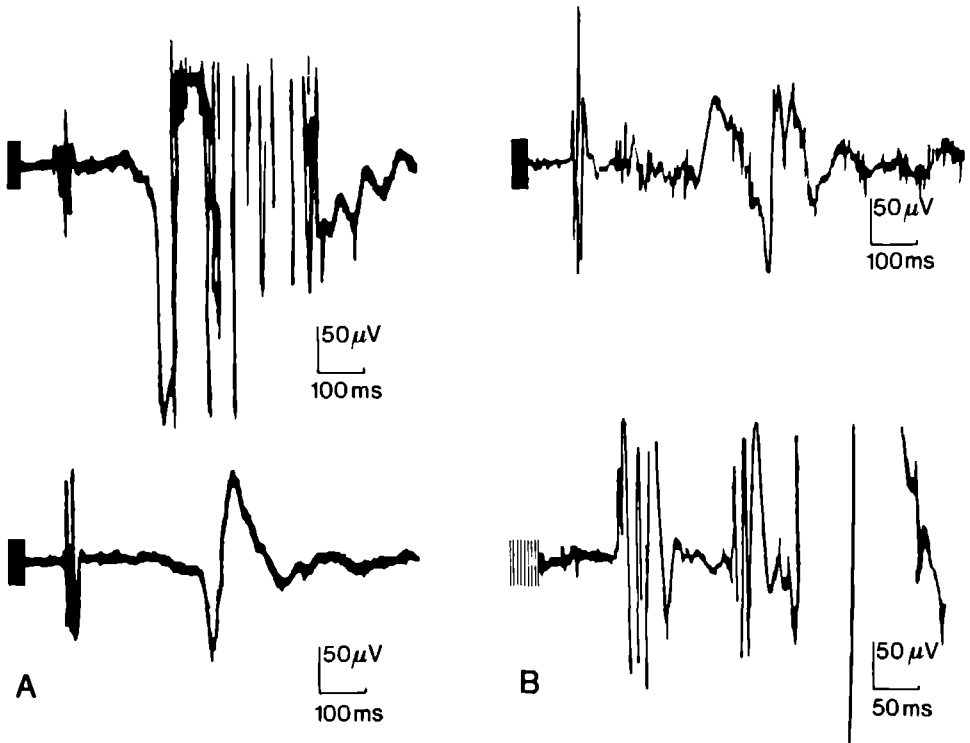
Tabel 7

Reflexactiviteit in M.T.A. bij de ziekte van Parkinson. Stimuluslokalisatie: onder de bal van de voet.

Stimulus: trein. Oppervlakte-electroden.

Afkortingen: S = sensibele drempelwaarde. $S_{1,2,3}$: drempelwaarde 1ste, 2de en 3de reflexcomponent (zie tekst).

$T_{lat 1,2,3}$: latentietijd van de 1ste, 2de en 3de reflexcomponent. In de laatste kolom is aangegeven op welk moment de terugtrekreactie van het been optreedt. -: geen terugtrekreactie of terugtrekreactie na 500 ms.

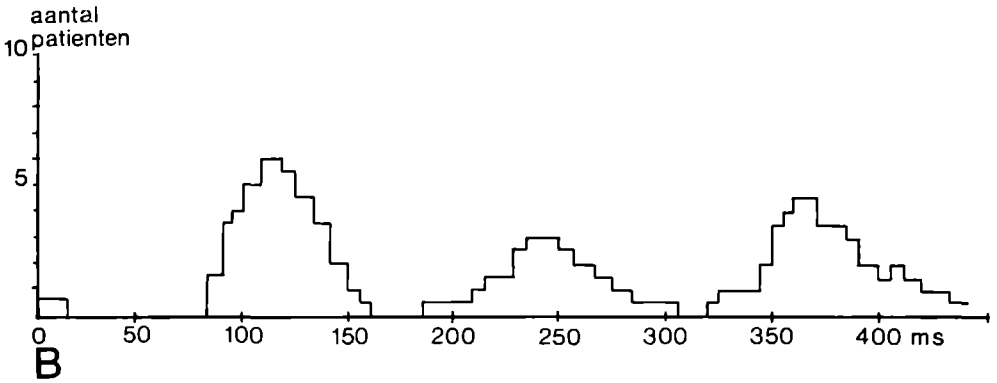
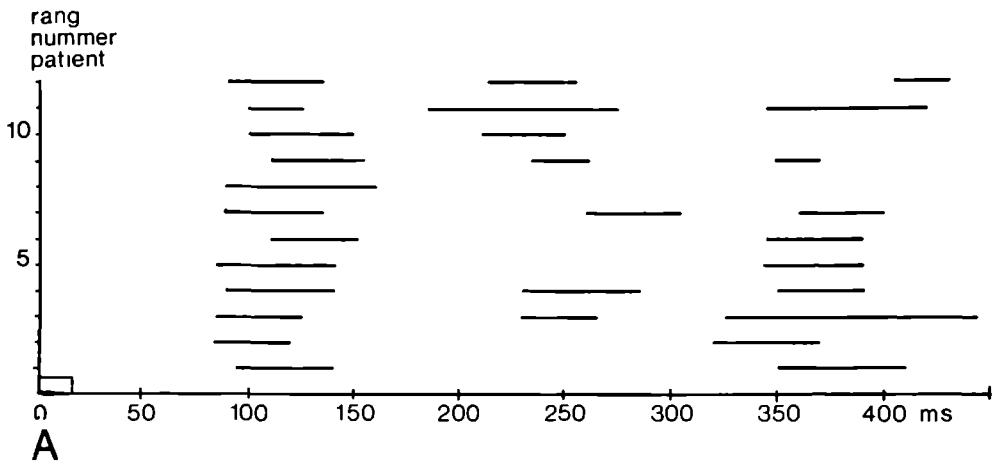


Figuur 13 De reflectoire terugtrekbeweging bij de ziekte van Parkinson.

EMG registratie in MTA. Deze afleidingselectroden geven het bewegingsartefact.

Figuur 13a : de reflexbeweging bij 2 patienten

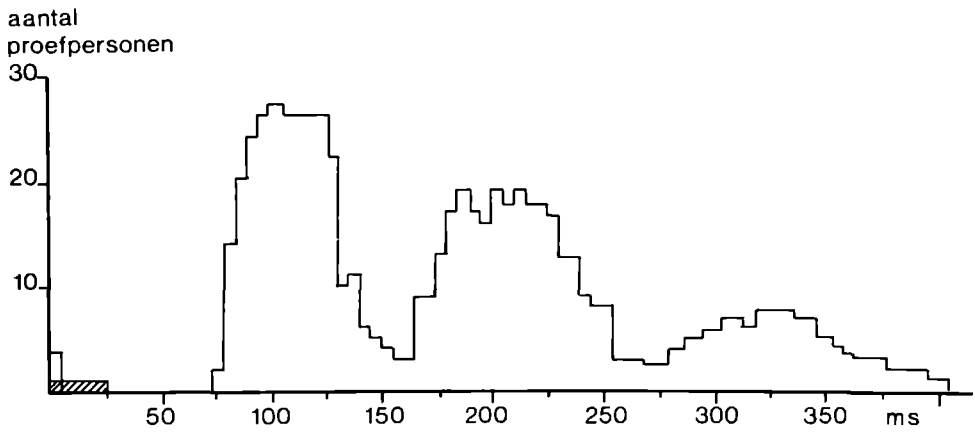
Figuur 13b : bij toenemende prikkelsterkte neemt de latentietijd van de terugtrekreflex af. Bovenste registratie: terugtrekreactie tijdens de 3e reflexcomponent. Onderste registratie: bij sterkere prikkel treedt de terugtrekreflex op tijdens de 2e reflexcomponent.



Figuur 14 Schematische weergave van reflexactiviteit in MTA bij ziekte van Parkinson.

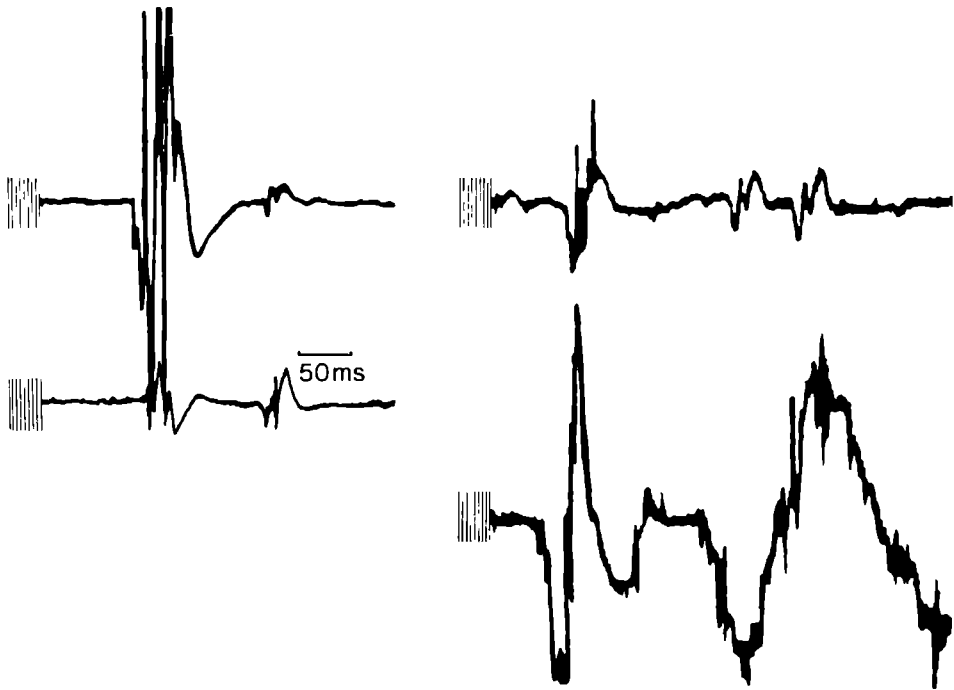
Figuur 14a : duur en verloop in tijd van de reflexcomponenten. Nagetekend van foto's, gemaakt bij drempelwaardeprikkeling voor de 2e reflexcomponent.

Figuur 14b : aantal patienten met reflexactiviteit per ms. Ter verkrijging van figuur 14b zijn de gegevens uit figuur 14a per ms bij alle patienten opgeteld.



Figuur 15 Schematische weergave van reflexactiviteit in MTA bij proefpersonen.

Bij de proefpersonen uit figuur 1 is nagegaan in hoeverre ook hier sprake is van een 3e reflexcomponent, c.q. repeterende reflexactiviteit. Figuur 15 is dus een aanvulling aan figuur 1b.



Figuur 16 Cocontractie van MTA en m. soleus.

Registratie bij patient 4 (dystone voet). Linker figuur: gelijktijdige registratie in MTA (bovenste spoor) en m. soleus (onderste spoor). Rechter figuren: m. soleus. Het bewegingsartefact in de figuur rechtsonder wordt veroorzaakt door de flexiereflex. Op dat moment is er voornamelijk activiteit in MTA (niet in deze figuur weergegeven!).

Patient nr.	S_1/S	S_2/S	$Tlat_1$ (ms)	$Tlat_2$ (ms)	Cocontractie m. soleus
1	1.5	2.6	85	175	+
2	1.3	3.2	100	200	+
3	1.5	3.5	90	180	+
4	1.7	2.7	110	225	+
gemiddeld:	1.5	3.0	96	195	

Tabel 8

Reflexactiviteit in M.T.A. bij het athetose-dystonie complex.

Stimuluslokalisatie: onder bal van de voet. Stimulus: trein.

Oppervlakte-electroden.

Afkortingen: S = sensibele drempel; $S_{1,2}$: drempelwaarde voor de 1e, respectievelijk 2e reflexcomponent.

bij proefpersonen ook wel eens gezien (zie proefpersoon 3 in figuur 3a), doch slechts bij een duidelijke minderheid (figuur 15). Het optreden van een dergelijke derde component heeft bij Parkinson patienten tot gevolg dat er een reflexontlading optreedt met zeer lange latentietijd, wanneer de eigenlijke tweede reflexcomponent wegvalt en de zogenaamde derde component overblijft (figuur 12b).

In figuur 13b is te zien waarom de tweede reflexcomponent bij Parkinson patienten ook echt de tweede reflexcomponent is en niet bijvoorbeeld een repeterend optredende eerste component. Wordt de prikkelsterkte verhoogd, dan treedt de terugtrekbeweging niet meer synchroon met de derde, maar met de tweede reflexcomponent op. In paragraaf I.3.9 laten we zien dat de terugtrekbeweging altijd optreedt tijdens de tweede en niet tijdens de eerste reflexcomponent. Op dit gegeven baseren wij onze conclusie dat bij Parkinson patienten geen repeterend eerste component optreedt.

Het optreden van de terugtrekbeweging zelf verloopt bij Parkinson patienten ook anders dan normaal. Wanneer we als maximale prikkelsterkte die sterkte hanteren welke een duidelijk zichtbare terugtrekbeweging oproept, dan vindt die terugtrekbeweging bij 5 (= 42%) van de patienten nog later plaats dan het moment van optreden van de tweede of derde reflexcomponent. Bij de overige 7 (= 58%) patienten treedt de beweging op rond het tijdstip waarop de tweede of derde reflexcomponent optreedt (tabel 7). Het optreden van de terugtrekbeweging kan aan het bewegingsartefact gezien worden (figuur 13).

Ook proefpersonen vertonen soms terugtrekreacties met een lange latentietijd, doch deze zijn òf eenmalig òf treden op na 500 ms. Eenmalige fenomenen, of bewegingen welke optreden na 500 ms, hebben we zowel bij proefpersonen als bij Parkinson patienten buiten het onderzoek gelaten.

De stimulussterkte, nodig voor het opwekken van een tweede (of derde) electromyografische reflexcomponent, is bij de patienten niet pijnlijk. De prikkel-drempel ligt ook laag: $S_{2-3}/S = 1,9 \pm 0,3$ (normaal: $2,9 \pm 0,6$).

III.3.3.3 De reflexcomponenten bij het athetose-dystonie complex

Zowel de drie patienten met athetose-dystonie als ook de patient, welke lij-dende is aan een zogenaamde dystone voet, vertonen een levendige eerste reflexcomponent. Levendig in de zin van lage drempelwaarde (tabel 8) en hoge reflex-amplitudo.

De tweede reflexcomponent lijkt ons geen opvallende afwijkingen te vertonen. De latentietijd lijkt niet evident afwijkend: 195 ms (normaal: $176,1 \pm 16,7$ ms). De relatieve prikkel drempel S_2/S lijkt normaal: 3,0 (normaal: $2,9 \pm 0,6$). Dit laatste is overigens niet geheel in overeenstemming met Bathien (1979). Hij vermeldt een gefaciliteerde tweede reflexcomponent bij athetotische ziektebeelden.

Geen van de onderzochte vier patienten vertoont de opvallende stabiliteit van de reflex, zoals we dat bij de Parkinson patienten zien (paragraaf III.3.3.1).

De vier patienten laten allen een opvallende cocontractie zien in de M.T.A. en de m. soleus (figuur 16). Delwaide (1974) acht dit een karakteristiek fenomeen bij de ziekte van Parkinson. Bij Parkinson patienten is ons dit echter bij een oriënterend onderzoek niet opgevallen, zodat we dit fenomeen bij de ziekte van Parkinson niet verder hebben onderzocht.

III.4 Bespreking van de onderzoeksresultaten

III.4.1 Huidreflexen en extrapiramidale stoornissen

Bij de ziekte van Parkinson treden de huidreflexen, voorzover bekend, normaal op. Klawans (1971) beschrijft een toename van het aantal huidreflexen bij Parkinson, doch Gossman (1980) komt tot de conclusie dat deze huidreflexen bij Parkinson patienten toch niet méér voorkomen dan bij gezonde leeftijdsgenoten.

Het typisch fenomeen dat de huidreflexen niet uitdoven bij toedienen van repeterende prikkels (habituatie, noot 11) valt buiten dit kader.

Eenmaal vinden we bij de ziekte van Parkinson verandering in huidreflexen beschreven onder invloed van L-Dopa therapie. De desbetreffende patient vertoont Babinski reacties, welke optreden in een periode van L-Dopa dyskinesie. Buiten deze periode vertoont de patient normale voetzoolreflexen (Seyfert 1977). Wij vragen ons echter af of er in dit geval geen sprake is van een zogenaamde dystone voet (zie paragraaf III.3.1).

Bij andere extrapiramidale aandoeningen, met name bij athetose, komen wel pathologische huidreflexen voor.

In tegenstelling tot de huidreflexen bij gezonde mensen, welke door prikkelsummatie worden opgeroepen, worden de huidreflexen bij athetose gemakkelijk opgewekt door kortdurende stimuli als aanraking, naaldprik of stroomstootje.

Duensing (1952) beschrijft een aantal van deze reflexen. Het receptieve veld van deze huidreflexen heeft een zekere topografische samenhang met de reagerende spier of spieren. Deze reflexen worden waarschijnlijk opgewekt door neurofysiologische mechanismen, welke ook een rol spelen in het door ons beschreven reflexsysteem. Dit concluderen wij uit het vergelijken van de latentietijden: in de musculi flexor digitorum longus en brevis treden reflexen op met latentietijden van respectievelijk 60-80 en 80-90 ms. De prikkels worden toegediend op het onderbeen. Deze latentietijd ligt in dezelfde orde van grootte als die van de eerste reflexcomponent uit ons onderzoek ($84,4 \pm 10,2$ ms).

We kunnen hier niet voorbijgaan aan de ideeën van Denny-Brown (1962, 1966) over de invloed van tactiele informatie op de motoriek. Denny-Brown heeft talloze publikaties op zijn naam staan, we zullen ons echter beperken tot twee klassieke monografieën, respectievelijk over de basale ganglia (1962) en over de cerebrale controle van beweging (1966).

Denny-Brown onderscheidt twee basale bewegingsstoornissen. De eerste treedt op bij laesies van het mediane deel van de frontaalkwab. In deze toestand ontstaat een facilitatie van tactiel gestuurde reflectoire palpatoire reacties. Het optreden van een ontremde grijppreflex geldt als bekend klinisch voorbeeld. De tweede stoornis bestaat uit een ontremming van tactiel gestuurde reflectoire ontwijkingsreacties (avoidance). Deze stoornis treedt op bij laesies van de parietaal kwab. In de opvatting van Denny-Brown vormen deze twee tactiel gestuurde bewegingspatronen twee gedragsantagonisten. De athetose wordt gekenmerkt door het feit dat deze twee tactiel gestuurde en functioneel tegenstrijdige motore gedragspatronen tegelijkertijd zijn ontremd (Denny-Brown 1962).

III.4.2 Ziekte van Parkinson en de eerste reflexcomponent

We komen tot de conclusie dat de drempelwaarde van de eerste reflexcomponent duidelijk is verlaagd. Zoals in paragraaf I.2.3 is uitgelegd, drukken wij de drempelwaarde echter uit als relatieve maat: S_1/S .

Theoretisch kan een verkleining van deze waarde S_1/S ook berusten op een verhoging van de sensibele drempelwaarde S . Uit onze eigen onderzoeksgegevens is dit niet zeker op te maken. Bij de patienten is de huid namelijk niet geschuurd, zodat weerstandsverschillen met de controlegroep een vergelijking van absolute drempelwaarden onmogelijk maken. Hoewel met name noradrenaline de sensibele input theoretisch kan beïnvloeden (paragraaf III.2.5), nemen we toch aan dat dit

bij ons reflexonderzoek geen duidelijke rol speelt. Objectieve sensibiliteitsstoornissen zijn bij de ziekte van Parkinson afwezig, althans nooit aangetoond (Korten 1969, Snider 1976).

Shahani (1971) en Delwaide (1974) komen eveneens tot de conclusie dat de drempelwaarde van de eerste reflexcomponent verlaagd is. Zij drukken de drempelwaarde wel in een absolute maat uit. Shahani tekent daarbij aan, dat de ziekte van Parkinson de enige aandoening is waarbij hij een verlaagde drempelwaarde voor de eerste reflexcomponent vindt.

Evenals wij vindt ook Delwaide bij Parkinson patienten een wat grotere reflexamplitudo bij de eerste reflexcomponent. Het belangrijkste verschil ligt volgens hem echter in het gemak waarmee deze reflexcomponent kan worden opgeroepen. Onze constatering, dat bij de ziekte van Parkinson geen of bijna geen reflexen uitvallen wanneer meerdere prikkels worden toegediend, wordt door Delwaide (1974) eveneens onderschreven.

Samenvattend kunnen we stellen dat de eerste reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson is gefaciliteerd, met name in de zin van een verlaagde drempelwaarde. Kijken we vanuit deze conclusie naar de dierexperimentele studies, dan blijkt er een duidelijke overeenkomst te zijn tussen het dierexperiment en de bevindingen bij de ziekte van Parkinson. In het dierexperiment worden onder invloed van L-Dopa de reflexen met korte latentietijd onderdrukt (paragraaf III.2.2). Indien we deze reflexen met korte latentietijd en optredend in de acute spinale kat, vergelijken met de eerste reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson, kunnen we daaruit concluderen dat de ziekte van Parkinson gepaard gaat met een ontremde eerste reflexcomponent tengevolge van een verminderde noradrenalinewerking op spinaal niveau. Noradrenaline toedienen bij het diermodel geeft immers precies het omgekeerde effect!

Uit deze constatering kunnen we geen zekere conclusies trekken aangaande de neurofysiologische betekenis van de eerste reflexcomponent en zijn rol bij de normale, c.q. Parkinson motoriek. Mogelijk heeft het ontremmen van de eerste reflexcomponent te maken met het symptoom rigiditeit.

Reserpine, een stof welke leidt tot monoamine depletie, faciliteert de reflectoire ontlading van alpha-motoneuronen (Steg 1964). Geeft men na reserpine L-Dopa, dan normaliseert deze ontlading weer (Roos 1964). Reserpine roept rigiditeit op, L-Dopa doet het weer verdwijnen (Steg 1964, Roos 1964). Steg en Roos nemen daarom aan dat het symptoom rigiditeit berust op of gepaard gaat met overprikkelbaarheid van de alpha-motoneuronen. Diamantopoulos (1965) en

Lance (1980) achten deze overprikkelbaarheid bij Parkinson patienten ook aanwezig. Dierexperimentele gegevens over de invloed van noradrenaline op het alpha-motoneuron zijn echter tegenstrijdig en laten geen definitieve conclusie toe (Weight 1967, Phillis 1968, Baker 1970, Engberg 1976, White 1980).

De patienten uit ons onderzoek vertonen normale peesreflexen. Hoewel de ontremming van de eerste reflexcomponent wel optreedt bij het symptoom rigiditeit, kunnen we ons dus niet aansluiten bij de opvatting dat de ontremming van de eerste reflexcomponent of het symptoom rigiditeit berust op een overprikkelbaarheid van het alpha-motoneuron.

III.4.3 Ziekte van Parkinson en de tweede reflexcomponent

We constateren dat de tweede reflexcomponent moeilijker opwekbaar is bij de ziekte van Parkinson. Niet alleen blijkt deze reflexcomponent over het algemeen lager gevolteerd te zijn, hij heeft ook de neiging tot repeterend optreden alvorens er uiteindelijk een beweging resulteert. Ons dringt zich hierbij het beeld op van een haperende, slecht aanslaande startmotor. Delwaide (1974) acht het optreden van de tweede reflexcomponent bij de ziekte van Parkinson eveneens gestoord: normaal treedt bij een pijnlijke stimulus over de n.suralis een tweede reflexcomponent op in M.B.F., doch bij Parkinson patienten gebeurt dit niet. Een eventueel bewegingseffekt tengevolge van de stimulus is door Delwaide niet bestudeerd.

Bij Parkinson patienten met L-Dopa hyperkinesieën is de tweede reflexcomponent in de hyperkinetische fase gefaciliteerd, in de rigide fase geïnhibeert (Bathien 1979).

Uit ons onderzoek blijkt tevens dat de terugtrekbeweging verlaat optreedt. Dit manifesteert zich electromyografisch door een verlaat of repeterend optreden van de tweede reflexcomponent. Indien de bevinding van Carlson (1963) en Anden (1964a, b), namelijk dat noradrenaline de flexiereflex faciliteert, ook omgekeerd geïnterpreteerd mag worden, in die zin dat noradrenaline insufficientie de flexiereflex remt, dan is onze bevinding geheel in overeenstemming met het dierexperiment.

Als extra argument voor de juistheid van deze gedachtengang wijzen wij op de bevinding dat L-Dopa de inhibitie van de flexiereflex opheft (Delwaide 1974). Bij een van de onderzochte patienten (nr. 7 in tabel 7) kunnen wij dit Dopa-effekt ook aantonen; de registraties, zoals vermeld onder 7a, zijn gemaakt tijdens de hypokinetisch-rigide toestand. De registratie onder 7b is

gemaakt tijdens een latere fase, toen er sprake was van een L-Dopa intoxicatie. Dit manifesteerde zich door motore onrust en verwardheid. Per abuis nam de patient meer dan het dubbele van de voorgeschreven dosering in. De sensibele drempelwaarde S is in beide situaties gelijk. De eerste reflexcomponent heeft een lagere drempelwaarde in de hypokinetisch-rigide fase. De tweede reflexcomponent is niet opwekbaar in deze hypokinetisch-rigide fase, maar verschijnt wel bij de toestand van dopaintoxicatie.

Onze conclusie luidt dat bij de ziekte van Parkinson de reflectoire terugtrek-beweging en het daarbij behorende electromyografische substraat moeilijker, d.w.z. verlaat, optreedt op grond van noradrenaline deficiëntie. Dat dopamine deficiëntie in het nigrostriataire systeem een van de belangrijkste onderliggende stoornissen is bij de ziekte van Parkinson, mogen we als bekend veronderstellen, evenals het feit dat er ook van noradrenaline deficiëntie sprake is.

Wat is de betekenis van deze flexiereflex stoornis voor de Parkinson motoriek?

Het niet optreden of het bemoeilijkt, d.w.z. na herhaalde poging pas verlaat optreden van beweging, wordt gedekt door het klinisch begrip hypokinesie. Het is een van de hoofdsymptomen van de ziekte van Parkinson. Een van de aspecten van het verschijnsel hypo- of akinesie is een verlengde reaktietijd, alvorens een beweging geïnitieerd wordt (Barbeau 1966, Angel 1970, Flowers 1976, Hallett 1980, Everts 1981).

Indien we de stoornissen in de flexiereflex verbinden met het Parkinson symptoom hypokinesie, impliceert dit dat we een belangrijke rol moeten toekennen aan de neurotransmitter noradrenaline. De Scandinavische school toont immers duidelijk aan dat L-Dopa zijn invloed op de flexiereflex uitoefent via noradrenaline (paragraaf III.2).

Barbeau (1976) is van mening dat noradrenaline een belangrijke rol speelt bij sommige aspecten van de motoriek, met name bij het moduleren van de kinetische initiatie ("drive") van bewegen. Bij het ontbreken van noradrenaline is er als het ware geen startenergie meer. De locus coeruleus is mogelijk verantwoordelijk voor het uitvoeren van deze functie (Barbeau 1976). Degeneratie van deze locus coeruleus wordt frequent bij de ziekte van Parkinson gezien (Hassler 1938, Greenfield 1953).

Ook anderen komen tot de conclusie dat noradrenaline een rol speelt bij hypokinesie. Hornykiewicz (1980) neemt dit verband aan op grond van een correlatie tussen intracerebrale noradrenaline metingen en symptoom score. Door

middel van farmacologische testen komen Anden (1973) en Marsden (1974a) tot de conclusie dat noradrenaline een belangrijke rol speelt bij het verdwijnen van de zogenaamde reserpine akinesie, wanneer tijdens die akinesie L-Dopa wordt toegediend. Remmen van centrale noradrenerge activiteit reduceert het locomotore effect van L-Dopa in grote mate en leidt tot hypokinesie; het toedienen van noradrenerge agonisten herstelt dit locomotore effect weer.

Op grond van bovenstaande overwegingen achten we het aannemelijk dat de noradrenerge flexiereflex stoornis bij de Parkinson patienten optreedt in het kader van en (deels) een verklaring is voor het verschijnsel hypokinesie. Hypokinesie, in zoverre dit veroorzaakt wordt door een vertraagd starten van beweging.

III.4.4 Het athetose-dystonie complex

De onderzoeksbevindingen suggereren dat er bij het athetose-dystonie complex sprake is van een ontremde eerste reflexcomponent. Dit feit lijkt in overeenstemming met de klinische bevinding van Duensing (1952), Twitchel (1959) en Denny-Brown (1962, 1966). De ontremde eerste reflexcomponent, zijnde de electromyografische weergave van een tactiele cutaneomusculaire reflex, coïncideert met een toestand waarbij tactiele huidstimuli tot abnormale bewegingspatronen leiden. Onze bevindingen passen met name bij de theorie van Denny-Brown (1962), welke behelst dat bij athetose sprake is van een ontremde en abnormaal verwerkte tactiele huidinformatie, leidende tot gestoorde reflectoire motoriekcontrole.

Bij de patienten uit ons onderzoek treedt tevens een cocontractie van de M.T.A. en m. soleus op. Delwaide (1974) is van mening dat dit wordt veroorzaakt door een gestoorde reciproke inhibitie op spinaal niveau. Deze inhibitie staat onder dopaminerge invloed (Delwaide 1974). We kunnen geen uitspraak doen over de vraag of de gestoorde reciproke inhibitie bij het athetose-dystonie complex het gevolg is van een deficient dopamine systeem. Wij hebben ook geen onderzoek in deze richting gedaan. Alle onderzochte patienten zijn zonder medikatie; proefmedikatie lijkt ons bij deze beelden niet verantwoord.

Onze bevinding bij de patient, lijdende aan een dystone voet, lijkt een extra argument voor de opvatting dat bij deze stoornis een foutieve verwerking van

huidsensibiliteit mede een rol speelt. De ontremde eerste reflexcomponent pleit hiervoor. De vraag rijst dan waarom bij Parkinson patienten huidreflexen, zoals beschreven bij het athetose-dystonie complex, niet worden gezien. De door ons veronderstelde onderliggende neurofysiologische stoornis (t.w. een ontremde tactiele cutaneomusculaire reflex) is namelijk wel aanwezig bij de ziekte van Parkinson.

Op deze vraag kunnen wij geen definitief antwoord geven. Wij vragen ons af of de rigiditeit of de nigrostriataire destructie storend kan werken. Storend in die zin, dat rigiditeit het lichaam de mogelijkheid tot subtiel reageren op huidprikkel ontnemt. Naast deze veronderstelling moeten we wel opmerken dat met name de dystone voet wél een frequent verschijnsel is bij de ziekte van Parkinson (Alajouanine 1968, Duvoisin 1972, Nausieda 1980). Stoornissen zoals Twitchel (1959) en Denny-Brown (1962) deze beschrijven bij athetose zijn ons echter niet bekend bij de ziekte van Parkinson.

III.5 Conclusie

Met name de neurofysiologische en neurofarmacologische dierexperimenten uit de Scandinavische school brengen ons op het idee om de flexiereflex te onderzoeken bij patienten met aandoeningen van het extrapiramidale systeem. De desbetreffende dierexperimenten tonen aan dat L-Dopa een grote invloed heeft op het optreden van de flexiereflex. Deze invloed wordt op spinaal niveau bemiddeld door de neurotransmitter noradrenaline.

Zoals bekend berust een belangrijk deel van de Parkinson symptomatologie op deficiënte dopaminerge en noradrenerge systemen.

Patienten met de ziekte van Parkinson blijken stoornissen in de flexiereflex te vertonen, welke vergelijkbaar zijn met L-Dopa (in feite noradrenaline) afhankelijke stoornissen in het dierexperiment. Dopamine deficiëntie leidt tot facilitatie van de eerste reflexcomponent en tot inhibitie van de tweede reflexcomponent.

We komen tot de conclusie dat de facilitatie van de eerste reflexcomponent de electromyografische weergave is van een ontremd tactiel cutaneomusculair reflexsysteem. Bij de ziekte van Parkinson houdt dit mogelijk verband met het symptoom rigiditeit. Bij het zogenaamde athetose-dystonie complex is deze ontremde tactiele cutaneomusculaire reflex de neurofysiologische basis van de klinisch aantoonbare abnormale huidreflexen en abnormale huidcontrole over de motoriek.

Bij de ziekte van Parkinson brengen we de stoornis bij de tweede reflex-component in verband met het symptoom hypo- of akinesie, een bewegingsstoornis waarbij noradrenaline een rol speelt. Ons testmodel laat de uitspraak toe, dat er bij hypokinesie sprake is van een vertraagd starten van beweging.

DE RELATIE TUSSEN HET ELECTROMYOGRAFISCHE REFLEXPATROON EN DE DIAMETERS VAN DE AFFERENTE VEZELS IN DE REFLEXBOOG. EEN ONDERZOEK AAN DE HAND VAN BIOPSIEËN VAN DE NERVUS SURALIS.

IV.1 Inleiding en vraagstelling

In hoofdstuk I hebben we aangetoond dat de reflectoire terugtrekreactie van het been gepaard gaat met het optreden van twee reflexontladingen: respectievelijk de eerste en de tweede reflexcomponent genaamd.

De meeste auteurs zijn van mening dat het optreden van deze eerste en tweede reflexcomponent het gevolg is van aktivatie van specifieke afferente vezels, namelijk de groep II en de groep III afferenten. Anderen leggen echter niet zo'n eenduidig verband tussen diameter van afferente vezels enerzijds en electromyografische reflexcomponent anderzijds (Brooks 1952, Pedersen 1954, Grimby 1963, Shahani 1971, Fagancl 1973). Zij achten de tweedeling van het electromyografische reflexpatroon eerder veroorzaakt door centraal geïnduceerde repeterende aktiviteit of after-discharge (noot 3).

Hugon (1967) neemt een tussenpositie in. Enerzijds toont hij aan dat het optreden van de eerste, respectievelijk de tweede electromyografische reflexcomponent, afhankelijk is van het al dan niet geactiveerd worden van groep II, respectievelijk groep III afferenten. Anderzijds laat hij zien dat deze twee reflexen niet onafhankelijk van elkaar functioneren, maar elkaars optreden beïnvloeden. Conditionerende stimulatie van groep II afferenten heeft door middel van presynaptische inhibitie een remmend effect op het optreden van de reflexcomponenten. Dit remmend effect past geheel in het pijnmodel, oftewel: "the nature of cutaneous sensory mechanisms", volgens Melzack (1962, 1965) en Wall (1978). Hugon vermoedt dat de facilitatie van de reflex, welke optreedt na conditionerende aktivatie van groep III afferenten, niet op presynaptische mechanismen, maar op facilitatie van interneuronen berust.

Een aantal onderzoekers stellen dat de eerste en tweede reflexcomponent door afzonderlijke afferente systemen worden opgeroepen. Zij dragen dus bij tot de opvatting dat er ten aanzien van de onderhavige reflexsystemen sprake is van specifieke vezels. Specifiek in die zin, dat een bepaalde reflexfunctie afhankelijk is van en uitgeoefend wordt door afferente vezels met een bepaalde diameter. Of anders gezegd - en een parallel trekkend met de theorieën over de pijn - : voor de electromyografische reflexcomponenten geldt dan de opvatting

van Johannes Müller (1826, geciteerd door Melzack 1962, 1965), de zogenaamde "wet van de specifieke zintuigenergie". Müller stelt dat de aard van de gewaarwording afhangt van het geprikkelde zintuig en de daarbij behorende neuronale verbinding.

Mogelijk geldt echter ten aanzien van het optreden van de electromyografische reflexcomponenten een soort mechanisme, zoals voor de pijn wordt voorgesteld door Noordenbos (1959): pijn is een kwantiteit. Hugon pleit voor een mechanisme analoog aan het poortmodel van Melzack en Wall (1962, 1965).

IV.2 Literatuuroverzicht

We zullen ter beantwoording van de boven opgeworpen vragen nagaan op grond van welke feiten de auteurs, die de functie van de afferente vezels bij het ontstaan van de reflexcomponenten hebben onderzocht, tot hun conclusie komen.

Kugelberg (1948) berekent dat de pathologische flexiereflex (gemeten bij patienten met voetzoolreflex volgens Babinski), gebruik maakt van A-delta vezels. Zijn berekening gaat uit van de gemeten reflex latentietijd. Kugelberg's onderzoek kan passen bij de opvatting dat de tweede electromyografische reflexcomponent (= de flexiereflex terugtrekbeweging) tot stand komt via groep III vezels. Het vergelijkbare onderzoek van Dimitrijevic (1970) leidt tot een zelfde conclusie.

Lloyd (1943), in feite de eerste onderzoeker die ingaat op het bestaan van twee electromyografische reflexcomponenten, baseert zijn conclusies op de ervaring dat bij toenemende prikkelsterkten steeds dunnere vezels worden geactiveerd. Wat Lloyd ziet is dat bij sterkere prikkels een tweede reflexcomponent ontstaat. Deze tweede reflexcomponent is in die spieren te zien welke volgens Sherrington de flexiereflex vormen. Deze flexiereflex is een nociceptieve reflex, en het is Lloyd bekend dat bij nociceptieve prikkels groep III afferenten een rol spelen. Op grond van deze overwegingen stelt Lloyd de eerste electromyografische reflexcomponent gelijk aan stimulatie van groep II vezels, de tweede electromyografische reflexcomponent aan stimulatie van groep III vezels.

Hugon (1967) en Gassel (1970) meten de latentietijd van de eerste en de tweede electromyografische reflexcomponent. Uitgaande van bekende geleidingstijden in efferente zenuwen en uitgaande van een bekende centrale latentietijd in het ruggemerg, berekenen zij de geleidingstijd van de impulsen in het afferente deel van de reflexboog. Deze geleidingstijd wordt omgerekend in vezeldikte. Zo tonen Gassel en Hugon het functioneren van twee onderscheiden groepen afferente vezels aan.

Hugon (1967) vergelijkt bovendien bij identieke prikkelsterkten het electroneurogram van de n.suralis met het electromyografische reflexeffekt. De eerste reflexcomponent treedt op wanneer het electroneurogram activiteit van groep II vezels laat zien. De tweede reflexcomponent verschijnt gelijktijdig met het optreden van groep III vezelactiviteit in het electroneurogram.

Koll (1961) hanteert dezelfde methode als Hugon. Bovendien stimuleert Koll groep III vezels selectief. Het al dan niet optreden van een bepaalde electromyografische reflexcomponent blijkt dan afhankelijk te zijn van de diameter van de gestimuleerde afferente vezels. Selectief elektrisch stimuleren van groep III afferenten geeft géén eerste reflexcomponent, wel een tweede reflexcomponent.

Price (1972), bekend met de theorieën van Melzack en Wall (1962, 1965) en Noordenbos (1959), vraagt zich af of de flexiereflex volgens een vergelijkbaar mechanisme verloopt. Price vindt inderdaad een overeenkomst tussen flexiereflexmechanisme en pijnverwerkend mechanisme. De flexiereflex (door Price bestudeerd in dierexperimenten) vertoont bepaalde karakteristieken welke Price eveneens vindt bij studies over second pain (bestudeerd bij proefpersonen) (noot 15). Op grond hiervan concludeert Price dat de flexiereflex opgewekt wordt door stimulatie van C-vezels.

Ertekin (1975) stimuleert het afferente deel van de reflexboog op twee verschillende plaatsen op het been. Deze twee verschillende stimulatieplaatsen leveren twee verschillende reflex latentietijden op. Op grond van dit verschil berekent Ertekin de diameter van de desbetreffende gestimuleerde afferenten. Ertekin berekent dat de groep III vezels de afferente reflexboog vormen van de nociceptieve flexiereflex (equivalent aan de tweede reflexcomponent). Omdat echter de beide electromyografische reflexcomponenten zowel door pijnlijke als door niet pijnlijke stimuli opgewekt kunnen worden, vermoedt Ertekin dat het optreden van de reflexcomponenten toch niet alleen maar bepaald wordt door sneller of langzamer geleidende vezelgroepen.

Shahani (1971) is eveneens van mening dat het optreden van de twee reflexcomponenten niet bepaald wordt door de activiteit van twee verschillende afferente systemen. Hij verklaart dit vanuit zijn constatering dat beide reflexcomponenten onder bepaalde omstandigheden afzonderlijk kunnen optreden, ondanks identieke stimuli. Zo verdwijnt b.v. de eerste reflexcomponent tijdens de slaap (Shahani 1968).

Willer (1978) laat zien dat de tweede reflexcomponent opgewekt kan worden door stimulatie van groep II vezels. Dit fenomeen treedt op bij toedienen van repeterende prikkels. Deze prikkels zijn bij enkelvoudige toediening sublimi-

naal voor de tweede reflexcomponent en geven geen pijnsensatie. Zij aktiveren, volgens een gelijktijdig geregistreerd electroneurogram, alléén groep II, doch geen groep III afferenten. Het gelijktijdig geregistreerde electroneurogram laat zien dat ook bij repeterende prikkels alleen groep II en géén groep III afferenten worden geaktiveerd. De proefpersoon voelt bij dergelijke repeterende stimulatie van groep II afferenten een lichte pijnlijke sensatie. Temporele summatie van prikkels kan er dus toe leiden dat de desbetreffende afferente zenuwen tot andere effecten leiden, dan bij enkelvoudige stimulatie het geval is. Uitval van de dikke gemyeliniseerde vezels, verkregen met behulp van een ischaemisch blok, leidt tot een afname van de eerste reflexcomponent en een ontremming van de tweede reflexcomponent. Onder dergelijke omstandigheden treedt ook een toename van de gevoelde pijn op (Willer 1977).

Faganel (1973) bestudeert eveneens de gevolgen van ischaemische blokkade van de perifere zenuw en de invloed hiervan op de flexiereflex. Faganel vindt in geen enkele fase van de ischaemie een verandering van latentietijd of in optreden van reflexcomponenten. Op grond hiervan concludeert hij dan ook dat de tweedeling in het electromyografische reflexbeeld niet het gevolg kan zijn van onderscheiden groepen afferenten, doch dat een en ander centraal veroorzaakt moet zijn.

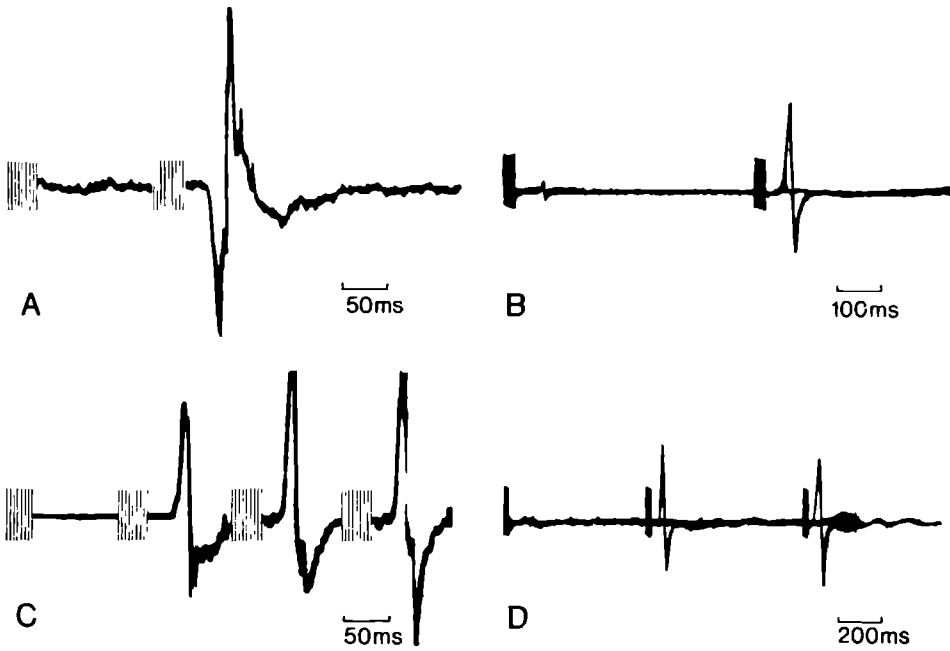
IV.3 Eigen onderzoek

IV.3.1 Neurofysiologische observaties

We vragen ons af of de tweede reflexcomponent opgewekt kan worden zonder dat hiervoor aktivatie van groep III afferenten nodig is. Een dergelijke bevinding zou tegen de specificiteit van afferente vezelgroepen pleiten.

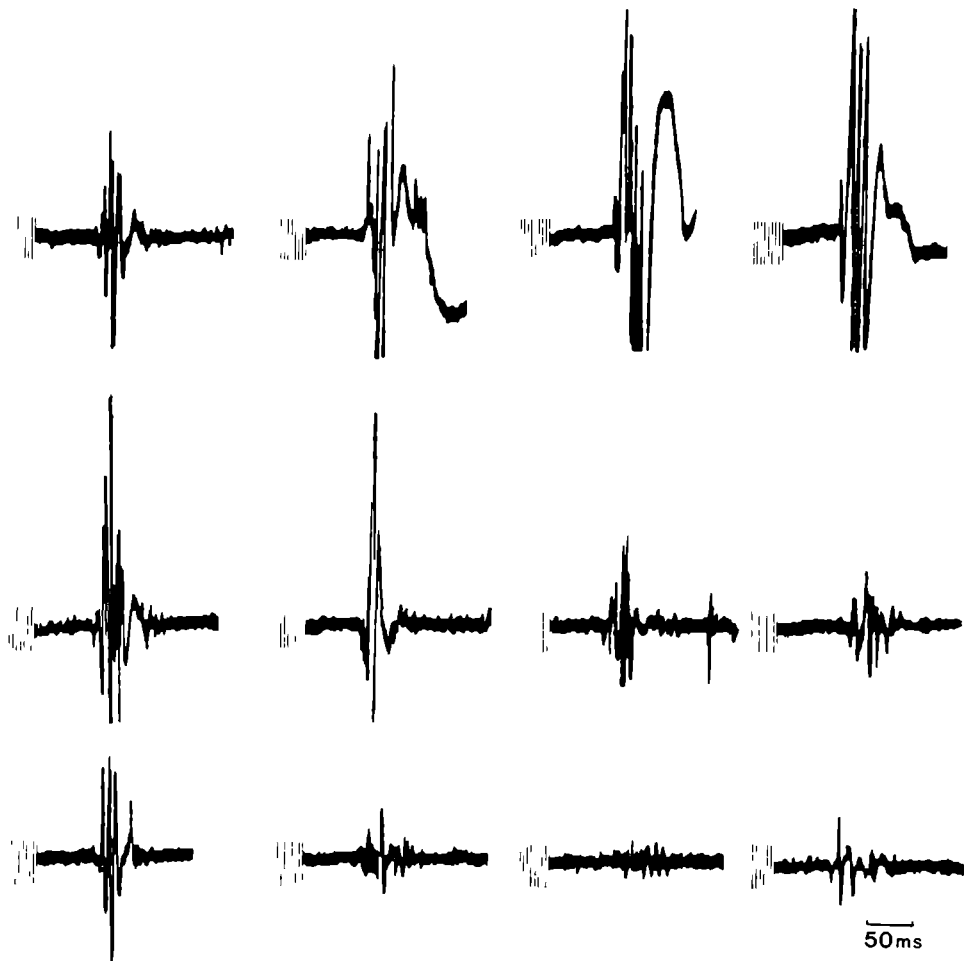
Een herhaalde, op zich voor beide reflexcomponenten subliminale prikkeltrain, is in staat de eerste reflexcomponent op te wekken (figuur 17a). Wanneer de toegediende prikkels subliminaal zijn voor de eerste reflexcomponent (en door de proefpersoon gevoeld worden als een zacht schokje) treedt echter geen tweede reflexcomponent op. Deze verhoogde centrale excitatie toestand, opgeroepen door de conditionerende (= de eerste) prikkel, is ook na 500 ms nog aanwezig (figuur 17b). Opeenvolgende subliminale prikkels verhogen de centrale excitatie toestand, doch roepen geen tweede reflexcomponent op (figuur 17c en d).

Het prikkelinterval van 125 ms is gekozen op grond van de berekening van



Figuur 17 Reflexactiviteit bij opeenvolgende stimuli.

De prikkelsterkten zijn subliminaal voor de le reflexcomponent, maar worden wel gevoeld. Prikkelinterval 17a: 140 ms. 17b: 500 ms. 17c: 125 ms. 17d: 560 ms. Herhaalde subliminale prikkeling roept een le reflexcomponent op.



Figuur 18 Habituatie en sensitivering van de 1e reflexcomponent.

Prikkelfrequentie: om de 3 sec. Na een aanvankelijke toename van reflexactiviteit (= sensitivering) treedt een afname van reflexactiviteit op (= habituatie).



Figuur 19 Reflexactiviteit bij opeenvolgende stimuli.

Figuur 19a : herhaalde pulstrein met sterkte iets boven S_1 . De 1e reflexcomponent treedt na de 2e prikkel gefaciliteerd op. Er ontstaat geen 2e reflexcomponent.

Figuur 19b : enkelvoudige puls met sterkte S_1 , gevolgd door pulstrein met sterkte S_2 . De 2e prikkel roept ook een 2e reflexcomponent op.

Figuur 19c : subliminale pulstrein, gevolgd door enkelvoudige puls met sterkte S_2 . De 2e prikkel roept ook een 2e reflexcomponent op. Prikkelinterval in 19a, 19b, 19c: 125 ms.

Hugon (1967). Bij een dergelijke prikkelinterval is het mogelijk dat de laatste impulsen, opgewekt door de eerste prikkel, gelijktijdig bij het ruggemerg arriveren met de allereerste impulsen, opgewekt door de tweede prikkel. Hugon stelt namelijk dat de faciliterende invloed van de conditionerende prikkel (zoals te zien in figuur 17) alléén optreedt wanneer de effecten van zowel conditioneren- de als teststimulus gelijktijdig bij het ruggemerg arriveren. Bij een langer tijdsinterval treedt er volgens Hugon inhibitie van de testreflex op.

Onze bevindingen (figuur 17b en d) laten echter zien dat ook na een langer tijdsinterval dan 125 ms een facilitatie van de testreflex (= de tweede prikkel) op kan treden. Stimulatie van de dikke gemyeliniseerde afferenten heeft dus niet altijd een inhiberend effect op afferente input, zoals de poorttheorie suggereert.

Het gaat te ver om in het kader van dit hoofdstuk diepgaand op deze ogenschijnlijke tegenstrijdigheid in te gaan. We willen toch in het kort aanstippen hoe deze tegenstrijdige bevinding vermoedelijk verklaard kan worden.

In het algemeen kan gesteld worden dat herhaalde stimuli een toenemende respons kunnen oproepen. Met name wordt dit gezien bij aversieve stimuli en bij stimuli welke een positieve reinforcement opwekken (Thompson 1966). Thompson toont deze zogenaamde sensitivering aan bij de flexiereflex, evenals het omgekeerde fenomeen: habituatie. Wall (1967) bedenkt in dit verband de term: "novelty detectors". Een omschrijving voor bepaalde interneuronen welke een rol zouden kunnen spelen bij dit soort processen.

Meestal bestudeert men de reflectoire terugtrekbeweging bij deze experimenten. Soms laat men zich niet expliciet uit over de vraag of de eerste reflexcomponent zich overeenkomstig gedraagt (Spencer 1966, Faganel 1970, Dimitrijevic 1972). Eigen onderzoek (figuur 18) laat zien dat de eerste reflexcomponent zich dienovereenkomstig gedraagt: eerst een fase van responstoename (= sensitivering), welke fase na enkele stimuli overgaat in een responsafname (= habituatie). Bij het optreden van habituatie en sensitivering spelen prikkelsterkte, prikkelfrequentie en regelmaat van de prikkeltoediening overigens een belangrijke rol (Thompson 1966, Faganel 1970, Dimitrijevic 1972).

We concluderen dat de responstoename, zoals wij die vinden bij het toedienen van subliminale prikkels, waarschijnlijk het gevolg is van sensitivering. Een proces wat in de eerste fase na kennisname van een repeterend toegediende prikkel klaarblijkelijk de werking van het poortmechanisme opschort. Of de later optredende habituatie neurofysiologisch wordt verwezenlijkt door het mechanisme van presynaptische inhibitie, is onbekend (Dimitrijevic 1972,

We keren weer terug naar de vraag of stimulatie van groep II afferenten de tweede reflexcomponent op kan wekken.

Wanneer de testprikkel niet meer subliminaal, doch voldoende sterk is om een eerste reflexcomponent op te wekken, treedt het volgende op: in figuur 19a zien we dat er wederom geen tweede reflexcomponent opgewekt kan worden. De prikkels bestaan uit niet-pijnlijke prikkeltreintjes. In figuur 19b en 19c is in b de conditionerende, in c de testprikkeltrain vervangen door een enkelvoudige puls. Een dergelijke enkelvoudige puls, welke voldoende sterk is om de eerste reflexcomponent op te wekken (zie figuur 19b), is meestal toch wel iets pijnlijk. Deze enkelvoudige puls levert in combinatie met een prikkeltrein, bij welke trein de sterkte rond de drempelwaarde van de eerste reflexcomponent ligt, vaak wél een tweede reflexcomponent op (figuur 19b en c). Gezien de sensatie, opgewekt door de enkelvoudige puls, moeten we toch wel aannemen dat bij deze prikkel ook groep III nociceptieve afferenten worden geactiveerd.

De resultaten, zoals verkregen uit de onderzoeken vermeld in figuur 17 en 19, pleiten voor de conclusie dat het optreden van de respectievelijke reflexcomponenten afhankelijk, of op zijn minst mede-afhankelijk is van het type gestimuleerde afferenten. Type dan te verstaan in de betekenis van diameter.

Anderzijds maken zowel het recruteringspatroon volgens reaktietype 2 (zie figuur 5) als ook het feit dat de manoeuvre van Jendrassik bij subliminale sterkte voor de tweede reflexcomponent toch een tweede reflexcomponent op kan wekken, het waarschijnlijk dat het optreden van de tweede reflexcomponent onafhankelijk van eventuele aktivatie van groep III afferenten kan geschieden en door centrale mechanismen wordt bepaald. Ook het vaak optreden van een tweede reflexcomponent bij onverwachte gebeurtenissen in de onderzoekruimte, terwijl de prikkelsterkte op zich geen aanleiding lijkt te geven voor het optreden van een tweede reflexcomponent, maakt dit waarschijnlijk.

Het aanvechtbare moment bij dit soort testmethodiek blijft echter het feit dat men nimmer zeker weet welke vezels van welke diameter nu geactiveerd worden door de toegediende stimuli.

De vraag of de eerste reflexcomponent opgewekt kan worden door aktiviteit in groep III vezels, is met behulp van onze methodiek niet op te lossen. We moeten immers aannemen dat het bij de elektrische prikkelmethode onmogelijk is groep III afferenten te stimuleren zonder gelijktijdige aktivatie van groep II afferenten.

Het is theoretisch wel mogelijk dat de snelst geleidende groep III vezels activiteit oproepen met eenzelfde latentietijd als de laatst optredende reflexfenomenen, welke opgewekt worden door stimulatie van groep II vezels (Hugon 1967, Gassel 1970).

Omdat noch ons eigen onderzoek, noch de literatuurstudie definitief uitsluitend geeft over de vraag of het optreden van de beide electromyografische reflexcomponenten wordt bepaald door activiteit in verschillende afferente vezels of niet, besluiten wij bij patiënten, wier vezelverdeling in de perifere zenuw we middels biopten exact weten, het electromyografische reflexpatroon nader te onderzoeken.

IV.3.2 Patienten populatie

Tabel 9 vermeldt patiënten, lijdende aan tabes van Friedreich. De diagnose is gesteld op grond van klinische, electromyografische en neuro-anatomische (suralis biopt) criteria. Bij deze aandoening vallen groep II vezels uit.

Tabel 10 vermeldt de overige patiënten, waarbij een afname is gevonden in het aantal gemyeliniseerde vezels uit groep II. Bij lichamelijk onderzoek hebben deze patiënten geen aantoonbaar piramidaal syndroom of extra-piramidaal lijden.

Tabel 11 vermeldt patiënten met stoornissen welke berusten op afwijkingen in de dunne gemyeliniseerde en in de ongemyeliniseerde vezels. De drie gehanteerde selectiecriteria, t.w.: pijnzinstoornissen, negatieve histamine flare reactie (noot 21) en anatomische afwijkingen in de n.suralis, hoeven niet te samen aanwezig te zijn.

IV.3.3 Onderzoek

IV.3.3.1 Electromyografische registratie

Bij alle patiënten is gebruik gemaakt van de methode, zoals beschreven in hoofdstuk I. De stimulus is in alle gevallen toegediend onder de bal van de voet. De registraties zijn alle in M.T.A. De huid is schoongemaakt met een desinfectans. De huid is licht geschuurd. De meeste patiënten, lijdende aan tabes van Friedreich of aan een Friedreichachtige polyneuropathie, hebben een hyperpathie bij summatie van pijnprikkels. Dit is ons duidelijk gebleken uit het klinisch onderzoek van deze patiënten. Ook schuren van de huid kan een

hyperpathische reactie geven, welke aanleiding kan zijn tot een langdurige motore onrust. Om deze reden is de huid slechts licht geschuurd.

De absolute drempelwaarden mogen niet zonder meer vergeleken worden met de normaalwaarden uit tabel I. Ook bij patiënten met pijnzinstoornissen is de huid niet of licht geschuurd. Het risico van ongemerkt letsel (b.v. infectie) achten wij te groot.

IV.3.3.2 *Biopt van de n.suralis*

De gegevens zijn ons ter beschikking gesteld door de "Interdisciplinaire Werkgroep Neuromusculaire Aandoeningen" te Nijmegen (hoofd: Dr. E.M.G. Joosten).

In het histogram van gezonde personen is er een uitgesproken bimodale verdeling van de diameters der gemyeliniseerde vezels. De top van de dunne gemyeliniseerde vezels ligt rond een diameter van 4 μ , de top van de dikke gemyeliniseerde vezels rond een diameter van 9 μ . Het normale histogram (figuur 20) is gecorrigeerd naar de leeftijd.

Voor een aantal vezeldiameters hebben wij de absolute aantallen vezels per mm^2 berekend en uitgedrukt als percentage van de normaal aanwezige aantallen (tabel 9, 10 en 11). Hierbij hanteren wij de volgende formule:

$$\% \text{ resterende vezels} = \frac{\% \text{ in histogram populatie} \times \text{vezeldichtheid per } \text{mm}^2}{\% \text{ in normale hist.pop.} \times \text{normale vezeld. per } \text{mm}^2} \times 100\%$$

In tabel 9 en tabel 10 vermelden wij het resterend percentage 6 μ en 8 μ vezels. Shahani (1970a, 1971) berekent een geleidingssnelheid van 35-40 m/s voor de vezels die de eerste reflexcomponent oproepen. Dit komt overeen met een vezeldiameter van 8 μ (Buchthal 1975, Lambert 1975, Behse 1978, Stegeman 1981). Gassel (1970) komt tot een diameter van 6 μ . Hij vergelijkt de latentietijd van de H-reflex met de latentietijd van de eerste reflexcomponent en neemt een lineaire verhouding aan tussen geleidingssnelheid en vezeldiameter.

In tabel 11 vermelden we het totaal van de resterende percentages van de vezels met een diameter van 3 en 4 μ . Deze vezels vormen het grootste deel van de groep III (= A-delta) vezels.

Bij deze berekening is uitgegaan van de vezeldichtheid per mm^2 , uitgaande van de veronderstelling dat vezelverval tot verminderde vezeldichtheid aanleiding geeft. Ook toename van de hoeveelheid niet-neuronaal weefsel bij gelijkblijven van het totaal aantal axonen in de zenuw, kan tot een verminderde vezeldichtheid per mm^2 leiden. In de onderhavige patiëntenpopulatie speelt dit echter geen rol.

Nr.	Lftd. jaren	1e reflexcomponent				2e reflexcomp.		Drempelwaarden					Pijn
		+/-	T _{lat} (ms)	% 6 mu vezels	% 8 mu vezels	+/-	T _{lat} (ms)	S (mA)	S ₁ (mA)	S ₁ /S	S ₂ (mA)	S ₂ /S	+/-
01	15	+	75	38	14	+	175	35	78	2.2	86	2.4	-
02	20	-	--	6	0	+	150	71	--	-	86	1.2	-
03	27	+	90	96	13	+	250	35	48	1.4	48	1.4	-
04	18	+	95	42	52	+	175	49	60	1.2	79	1.6	-
05	37	+	90	48	17	+	170	nb	nb	1.5	nb	1.7	nb
06	27	-	--	15	0	+	250	nb	nb	-	nb	1.3	-
07	45	+	90	128	44	+	175	45	60	1.3	67	1.5	+
08	20	-	--	4	0	+	225	nb	nb	1.4	nb	1.7	-
09	22	+	90	nb	nb	+	250	27	40	1.5	52	1.9	-
10	27	-	--	nb	nb	+	275	60	--	-	65	1.1	-
11	24	+	100	nb	nb	+	225	30	50	1.6	71	2.3	-
		+7x	90.0			+11x	210.9	44.0	56.0	1.5	69.2	1.6	
		-4x	<u>+ 7,6</u>				<u>+ 42.8</u>	<u>+ 15.3</u>	<u>+ 13.2</u>	<u>+ 0.3</u>	<u>+ 14.3</u>	<u>+ 0.4</u>	

Tabel 9

Reflexactiviteit en suralisbiopt bij tabes van Friedreich.

% vezels: berekend percentage resterende vezels/mm² (zie tekst). nb = niet bepaald. Pijn: het antwoord op de vraag of het opwekken van de 2e reflexcomponent pijnlijk is, wordt weergegeven als + (= ja) of - (= nee).

Nr.	Lftd. jaren	diagnose	1ste reflexcomponent			2e reflexcomponent		drempelwaarde (mA)	
			+/-	T _{lat} (ms)	% 6 mu vezels	% 8 mu vezels	+/-		T _{lat} (ms)
12	20	T.M.C.H.	-	--	34	9	+	150	zie opmerking
13	25	T.M.C.H.	+	110	55	13	+	200	"
14	14	??	-	--	31	4	+	210	"
15	22	ataxia teleangiect. ?	-	--	18	0	+	180	"

Tabel 10

Reflexactiviteit en suralisbiopt bij uitval van dikke gemyeliniseerde afferenten.

% vezels: berekende percentage resterende vezels/mm² (zie tekst).

Opmerking: deze patiënten zijn onderzocht met behulp van een andere proefopstelling. Zij zijn deels (12, 14 en 15) beschreven in 1975 (zie Horstink 1975). T.M.C.H. = ziekte van Tooth-Marie-Charcot-Hoffman.

Nr.	Lftd jaren	Diagnose	1e reflexcomp.		2e reflexcomponent			Drempelwaarden					Pijn histamine	
			+/-	T _{lat} (ms)	+/-	T _{lat} (ms)	%3-4 mu	S (mA)	S ₁ (mA)	S ₁ /S	S ₂ (mA)	S ₂ /S	+/-	flare +/-
16	60	prim.neurogene amyloidose	+	110	-	--	19	50	50	1.0	--	--	+ ¹⁾	-
17	58	?	+	110	-	--	7	23	51	2.2	--	--	+ ²⁾	-
18	45	lepra	+	90	+	135	50	40	110	2.7	130	3.2	+ ³⁾	- ⁴⁾
19	23	cong.sens. neuropathie	+	90	-	--	6	43	60	1.4	--	--	+	-
20	43	Fabry	+	100	+	225	6	20	34	1.7	46	2.3	+	+
21	47	diabetes	+	125 ²⁾	-	--	9	18 ²⁾	18 ²⁾	1.0	--	--	-	-
22	35	cong.sens. neuropathie	+	100 ²⁾	-	--	n.b.	10 ²⁾	10 ²⁾	1.0	--	--	+	-

Tabel 11

Reflexactiviteit en suralisbiopt bij patienten met uitval van dunne gemyeliniseerde vezels.

% vezels: berekend percentage resterende vezels (zie tekst)

n.b.: niet bepaald.

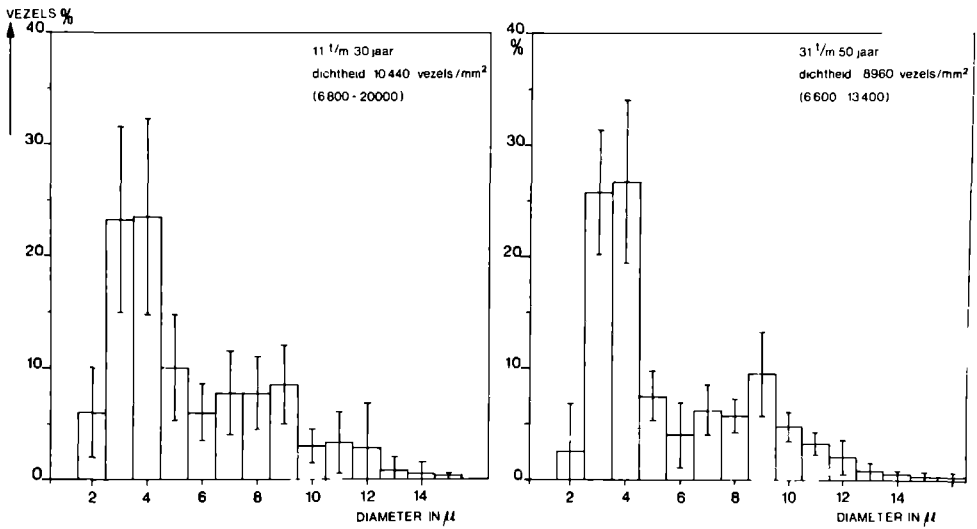
1): pijnsensatie alleen opwekbaar met repeterende prikkels (prikkelinterval: 125 ms).

2): bepaald met intradermale naaldelectroden. Oppervlakte elektroden hebben onvoldoende resultaat.

3): patient vertoont een pleksgewijze gedissocieerde sensibiliteit. Op de standaard prikkelplaats (onder de bal van de voet) zijn metingen verricht.

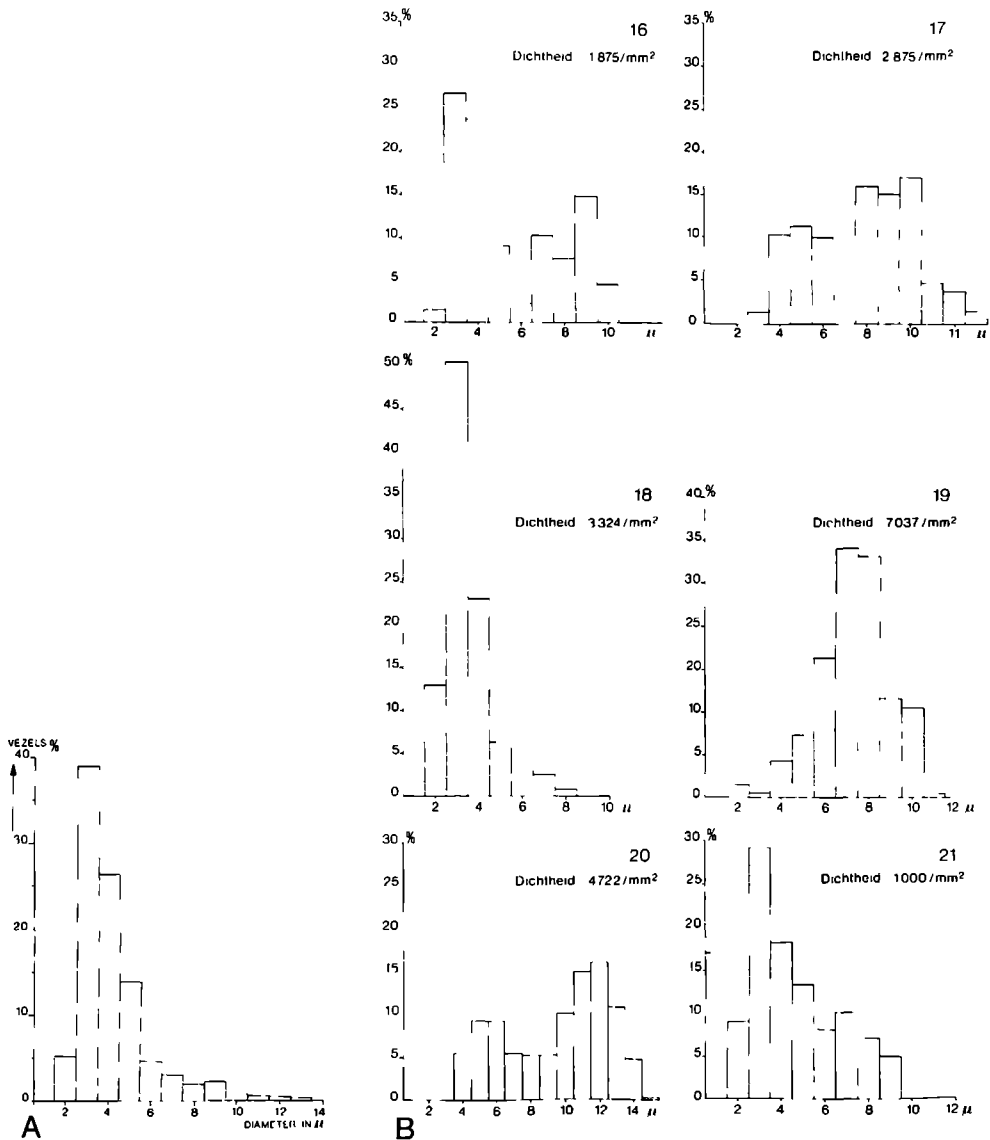
4): bepaald in een anaesthetische zone.

Maximale prikkelsterkte: duidelijk pijnlijke prikkel, welke tot terugtrekken leidt of, indien geen pijn optreedt: 100 mA (prikkeltrain (met pulsduur 0.05 ms), intradermale elektroden).



Figuur 20 Histogram gemyeliniseerde axonen.

Normaalwaarden (1 SD). De histogrammen zijn gecorrigeerd voor de leeftijd.



Figuur 21a Histogram gemyeliniseerde axonen bij tabes van Friedreich.

Het histogram geeft het gemiddelde beeld weer bij de onderzochte patienten (patient 1 t/m 8 uit tabel 9). Er is een ernstig verval van dikke gemyeliniseerde vezels.

Figuur 21b Histogram gemyeliniseerde axonen bij patienten met uitval van groep III afferenten (= A-delta vezels).

De nummers van de histogrammen komen overeen met de patientnummers uit tabel 11. Er is een ernstig verval van dunne gemyeliniseerde axonen. Per histogram is de vezeldichtheid vermeld.

IV.3.4 Resultaten

IV.3.4.1 *Tabes van Friedreich*

In tabel 9 is vermeld of de eerste reflexcomponent al dan niet opwekbaar is. Tevens is vermeld hoeveel percent van de normaal aanwezige 6 mu vezels nog aanwezig is. Het blijkt dat in de onderzochte groep een eerste reflexcomponent aanwezig is, indien nog ongeveer 1/3 van de hoeveelheid 6 mu vezels resteert.

Het percentage resterende 8 mu vezels is dermate gering dat we aannemen dat deze vezels bij tabes van Friedreich geen rol meer spelen bij het optreden van de vaak zelfs zeer gemakkelijk opwekbare eerste reflexcomponent.

De latentietijd van de eerste reflexcomponent ligt binnen de norm: $90,0 \pm 7,6$ ms (normaal: $84,4 \pm 10,2$ ms).

De tweede reflexcomponent heeft een lage relatieve drempelwaarde: $1,6 \pm 0,4$ (normaal: $2,9 \pm 0,6$). De latentietijd is iets verlengd: $210,9 \pm 42,8$ ms (normaal: $176,1 \pm 16,7$ ms). Het electromyografisch reflexbeeld heeft doorgaans een hoge amplitudo en een lange reflexduur.

IV.3.4.2 *Uitval van dikke gemyeliniseerde afferenten*

In tabel 10 is aangegeven of de eerste reflexcomponent al dan niet opwekbaar is. Tevens is vermeld hoeveel percent van de normaal aanwezige 6 en 8 mu vezels nog aanwezig is.

Patient 12 en 13 vertonen bij routine neurologisch onderzoek geen centraal neurologische afwijkingen. Patient 14 en 15 hebben tevens atactische verschijnselen. Een piramidaal of extra-piramidaal syndroom is niet aantoonbaar, de VZR worden echter als dubieus beoordeeld.

De latentietijd van de eerste reflexcomponent is 110 ms bij patient 13. Bij deze lange latentietijd speelt echter de vertraagde geleiding, welke gezien wordt bij de ziekte van Tooth-Marie-Charcot-Hoffman, een rol. Uit de totale registratie van de twee reflexcomponenten blijkt dat de desbetreffende reflexactiviteit toch de eerste reflexcomponent moet betreffen.

IV.3.4.3 *Uitval van dunne gemyeliniseerde afferenten*

In tabel 11 zijn de reacties op elektrische stimuli (pijnreactie, flexiereflex) en op intracutane histamine injectie vermeld. Als maat voor het aantal

resterende dunne gemyeliniseerde vezels is het totaal van de resterende 3 en 4 mu vezels opgeteld. Bij deze groep patienten berekenen we geen gemiddelde waarden. De onderliggende ziektebeelden zijn te verschillend. De eerste reflexcomponent is bij deze patienten goed opwekbaar. Bij patienten 21 en 22 moeten we echter gebruik maken van intradermale naaldelectroden. De latentietijd is soms verlengd, dit komt door het feit dat bij deze patienten ook de dikke gemyeliniseerde afferenten aangedaan kunnen zijn, hetgeen vertraagde geleiding geeft.

De meeste patienten geven aan dat een sterke prikkel pijnlijk is (patient 16, 17, 18, 19, 20, 22). Een tweede reflexcomponent wordt daarentegen meestal niet waargenomen. De patienten vertonen wel terugtrekreacties, doch meestal pas na minstens 500 ms (patient 16, 17, 19, 22). Patient 21 voelt ook bij maximale sterkten geen enkele pijnreactie.

Patient 21 is lijdende aan een diabetische polyneuropathie. De verlengde latentietijd van de eerste reflexcomponent houdt verband met de aanwezige polyneuropathie (latentietijd H-reflex: 35 ms, normaal: 26 ms); geleidingssnelheid n.peroneus: 32 m/s, normaal: > 40 m/s). Deze patient vertelt geen pijn te kennen, maar wel normaal tast te voelen.

Patient 18 is lijdende aan een lepra polyneuritis. Het klinisch onderzoek laat pleksgewijs gebieden met een gedissocieerde sensibiliteit zien. Op de standaard prikkelplaats onder de bal van de voet voelt patient wel pijn. De histamine flare test is negatief in een pijnloos gebied op de voetrug. Patient vertelt geen pijn te voelen, maar wel fijne tast.

Patienten 16, 17 en 19 waren zich aanvankelijk niet duidelijk bewust van pijnzinstoornissen, doch zij blijken deze bij navraag wel te hebben. Patient 16 stelde zich onder behandeling in verband met een zeer ernstige orthostatische hypotensie. Op grond hiervan kon patient niet meer staan of zitten. Patient was van mening dat zijn pijnbeleving normaal is. Patient 17 stelde zich onder behandeling in verband met een distale spieratrofie. Patient 19 werd door de oogarts doorverwezen. Patiente had herhaaldelijk cornea letsel. Patienten kan ook meerdere littekens elders op het lichaam laten zien welke zij heeft opgelopen tengevolge van letsel. Naar haar zeggen reageert zij verlaat op pijn-prikkels.

Gedurende alle jaren van het onderzoek ontmoetten we nimmer een patient die zo angstig was voor het onderzoek als patient 22. Deze patient heeft ernstige deformerende mutilaties en ernstig cornea letsel. Ook aan deze patient is verteld dat op zijn aangeven de prikkelsterkte niet verhoogd zal worden. Geheel in tegenstelling bijvoorbeeld tot patient 21 ("U doet maar, ik ken toch geen pijn") is voor deze patient omgaan met een schadelijke stimulus een grote

bedreiging.

Patient 20 is lijdende aan de ziekte van Fabry, een van de klassieke aandoeningen, gepaard gaande met gedissocieerde pijnstoornissen op polyneuropathische basis. Patient stelde zich onder behandeling omdat bij een routine keuring toevallig een cardiale stoornis was ontdekt. Gezien de typische angiokeratomen op de huid kon de diagnose gesteld worden. Neurologisch onderzoek laat geen afwijking zien. De verwachte uitval van pijnstoornissen en tweede reflexcomponent is nog (?) niet aanwezig.

IV.4 Bespreking van de onderzoeksresultaten

IV.4.1 Uitval van groep II afferenten

IV.4.1.1 Invloed op de eerste reflexcomponent

Shahani (1971) vindt het opmerkelijk dat de eerste reflexcomponent bij patiënten, lijdende aan tabes van Friedreich, bij het merendeel van de patiënten normaal, en zelfs gemakkelijk, opwekbaar is. Het is immers bekend (Hughes 1968, Dyck 1968) dat er bij tabes van Friedreich ernstige uitval optreedt van dikke gemyeliniseerde vezels. Vezels waarvan men veelal aanneemt dat ze de eerste reflexcomponent oproepen. Het is moeilijk voorstelbaar dat de eerste reflexcomponent door de spaarzaam overgebleven dikste vezels (8 mu) opgeroepen wordt, zodat we aan moeten nemen dat dunnere vezels (welke bij tabes van Friedreich intact blijven (Hughes 1968, Dyck 1968)) de reflexactiviteit opwekken.

Uitgaande van de metingen door Shahani (1970a, 1971) berekenen wij een diameter van 8 mu voor de afferenten die de eerste reflexcomponent oproepen (paragraaf IV.3.3.2). Deze afferenten zijn niet of nauwelijks meer aanwezig bij tabes van Friedreich (figuur 21a). Uit tabel 9 blijkt dat de eerste component aanwezig is wanneer nog 1/3 van het oorspronkelijk aantal 6 mu vezels resteert. De latentietijd van de eerste reflexcomponent is ongeveer normaal (paragraaf IV.3.4.1). Omdat de geleidingssnelheid van de afferenten bij tabes van Friedreich doorgaans niet afwijkend is (Lambert 1975) mogen we aannemen dat bij tabes van Friedreich dezelfde afferenten in het geding zijn als bij gezonde mensen. Dit zijn dan òf de resterende 6 mu afferenten òf toch afferenten uit groep III (= A-delta). Wanneer de prikkel pijnlijk is, treedt ook de tweede reflexcomponent op, zodat we moeten aannemen dat dan pas groep III vezels in het geding komen. We veronderstellen daarom dat de eerste reflexcomponent bij de tabes van Friedreich door 6 mu vezels wordt opgewekt.

De bevindingen bij de andere patienten met groep II vezeluitval zijn hiermede niet tegenstrijdig. Bij patient 12 en 14 kunnen we op grond van vezelaantallen een eerste reflexcomponent verwachten. Bij deze patienten is het echter waarschijnlijk dat de aanwezige segmentale demyelinisatie tot geleidingsstoornissen en daarmee samenhangende neurofysiologische stoornissen leidt.

Het blijkt dat de sensibele drempel S ($= 44$ mA) bij de Friedreichgroep hoger ligt dan bij de controlegroep ($= 21$ mA). Ook de reflexdrempel van de eerste reflexcomponent ligt hoger ($56,0 \pm 13,2$ mA, controlegroep: $43,7 \pm 11,9$ mA). De verhouding S_1/S ($= 1,5 \pm 0,3$) is bij de Friedreichgroep kleiner dan bij de controlegroep ($2,0 \pm 0,3$). Uit deze getallen blijkt dat de uitval van de dikste vezels relatief meer repercussies heeft voor de sensibele huidfunctie, dan voor de reflexfunctie: de sensibele drempel S is namelijk ernstiger gestoord dan de reflexdrempel S_1 . Kijken we naar het histogram (figuur 21a) bij Friedreich patienten, dan kunnen we stellen dat bij tabes van Friedreich de dikste vezels het ergst getroffen zijn. Deze stoornis laat zich klinisch aflezen aan sensibiliteitsstoornissen. De iets dunnere vezels (6 mu) zijn minder sterk aangedaan. Deze stoornis is klinisch te onderkennen aan de drempelwaardeveranderingen bij de eerste reflexcomponent. Deze conclusie sluit overigens niet uit, dat de vermelde functies (respectievelijk sensibele en reflexfunctie) ook niet door 6 mu, respectievelijk dikkere vezels uitgeoefend kunnen worden!

In een voorlopige mededeling (Horstink 1975) vragen wij ons af of regenererende vezels, welke van dunner kaliber zijn dan de oorspronkelijke vezels, mogelijk de functie van gedegenererde dikke gemyeliniseerde vezels overgenomen zouden kunnen hebben. Functieherstel door middel van vezelregeneratie kan namelijk optreden (Brown 1962, Burgess 1973, Werner 1974). Deze verklaring is echter overbodig geworden als we aannemen dat het resterende aantal 6 mu vezels voldoende is voor het volbrengen van de reflexfunctie.

Evenals Shahani (1971) moeten ook wij toch nog constateren dat het optreden van de eerste reflexcomponent bij tabes van Friedreich onverwacht blijft. Deze opmerking baseren we op onze bevinding dat de eerste reflexcomponent uitvalt bij een laesie van de piramidebaan (zie hoofdstuk III). Alle onderzochte patienten, lijdende aan tabes van Friedreich, vertonen een voetzoolreflex volgens Babinski. Vaak zeer duidelijk. Deze bevinding wijst er op dat de eerste reflexcomponent bij patienten met tabes van Friedreich een andere neurofysiologische verwerking moet hebben dan bij patienten lijdende aan een piramidebaanstoornis. Deze conclusie benadrukt nog eens onze overweging, zoals vermeld aan het slot van hoofdstuk III, alwaar we opmerken dat het centrale zenuw-

stelsel het programma maakt dat bepaalt hoe de toegediende elektrische impuls verwerkt zal worden en tot welke motore reacties deze impuls zal gaan leiden.

IV.4.1.2 Invloed op de tweede reflexcomponent

De tweede reflexcomponent is bij tabes van Friedreich opwekbaar met prikkelsterkten ($69,2 \pm 14,3$ mA), welke grotendeels binnen de standaarddeviatie bij de controlegroep liggen ($61,8 \pm 19$ mA). Deze prikkelsterkte is bij tabes van Friedreich nimmer pijnlijk. Desondanks is de reflex en de daarmee parallel verlopende terugtrekbeweging vaak zeer levendig. De heftigste terugtrekbewegingen, welke wij zagen gedurende onze gehele onderzoeksperiode, treden op bij patienten met tabes van Friedreich. Bij één patient (nr. 6) kunnen intradermale naaldelectroden zelfs niet aangelegd worden op grond van de hevige terugtrekreacties.

Deze sterk ontremde terugtrekreactie bij tabes van Friedreich past geheel bij het poortmodel (Melzack 1962, Melzack 1965). Een dergelijke hevige terugtrekreactie is reeds in 1929 beschreven in het Handboek van Kroll: "Nun ist es noch eigenartig, das gerade in diesem Fall die Abwehrreflexe sehr ausgesprochen waren, (--), trotzdem die Reize auch nicht oder mangelhaft empfunden wurden. Mit anderen Worten, bei erhöhter Reizschwelle für Schmerzreize erhöhte Reaktion auf Schmerzreize".

Bij het lichamelijk onderzoek van Friedreich patienten is onze ervaring dat bij prikkelsummatie (b.v. herhaaldelijk strijken van de voetzool) hevige terugtrekreacties kunnen optreden. Deze reacties ontbreken meestal bij kortdurende stimuli zonder temporele summatie van de prikkel (Cfr. Boissevain (1972) over hyperpathie bij perifere zenuwletsel).

De resultaten bij tabes van Friedreich kunnen in de bevinding van Handwerker (1973) gepast worden: nociceptieve huidafferenten worden in de achterhoorn gehinbeerd door interneuronen, welke op hun beurt door mechanoreceptoren worden geactiveerd. De mechanoreceptor functie blijkt bij tabes van Friedreich verminderd te zijn (Dyck 1976). Bovendien is aangetoond dat mechanoreceptoren, welke geactiveerd worden door huiddeformatie, hun informatie doorgeven via de dikke gemyeliniseerde afferenten (Dickhaus 1976). Dientengevolge ontremde nociceptieve functies zijn door ons aangetoond (ontremde tweede reflexcomponent).

Bij deze neurofysiologische visie, welke is gemodelleerd naar de poorttheorie, past een uitval of vermindering van de eerste reflexcomponent. Dit laatste is echter niet het geval! We moeten stellen dat de eerste reflexcompo-

nent zich bij tabes van Friedreich niet volgens verwachting gedraagt. Noch ten aanzien van de aanwezige piramidebaanstoornis, noch ten aanzien van de bevindingen welke parallel lopen aan het poortmechanisme.

We zien hiervoor drie mogelijke verklaringen, een definitieve keuze hieruit kunnen we vooralsnog niet maken. Ten eerste: de theorie van de onderzoeker is onjuist. Ten tweede: regenererende vezels zijn bij tabes van Friedreich verantwoordelijk voor de reflexfunctie, deze vezels onttrekken zich mogelijk aan centrale stuurmechanismen. Ten derde: de desbetreffende vezels van 6 μ hebben ongetwijfeld een poortsluitend effect (zie Handwerker 1973) maar de totale groep gemyeliniseerde afferente vezels met een diameter groter dan 6 μ , heeft mogelijk een veel groter poortsluitend effect. Het evidente verval van vezels uit deze laatste groep is dan op zich al voldoende om de ontremde nociceptieve input te verklaren. Bovendien moeten we stellen dat we in de literatuur nergens antwoord hebben gevonden op de vraag of onze stilzwijgende aanname, dat het poortsluitend effect van een bepaalde zenuwstimulatie identiek is aan of onlosmakelijk verbonden is met het reflexopwekkend effect van deze zenuwstimulatie, juist is. Onze onderzoeksbevindingen zouden er wel eens voor kunnen pleiten dat het juist onafhankelijke neurofysiologische mechanismen zijn.

IV.4.2 Vitval van groep III afferenten

IV.4.2.1 Invloed op de eerste reflexcomponent

Over de sensibele drempel kunnen we bij deze groep patiënten geen duidelijke uitspraak doen. De huid wordt niet of licht geschuurd. Dit impliceert dat we gevonden waarden niet met de controlegroep mogen vergelijken. De patiënten (uitgezonderd nr 22) geven bij het bepalen van de sensibele drempel allemaal een normale sensatie aan, normaal vergeleken bij de controlegroep: kortdurend, niet pijnlijk schokje. Met behulp van intradermale naaldelectroden wordt bij patiënt 21 en 22 een sensibele drempel bereikt van 18, respectievelijk 10 mA, hetgeen een zeer hoge waarde is. Naar onze ervaring is bij intradermale naaldelectroden een sensibele drempel vaak al bereikt bij enkele mA's. Willer (1977) vermeldt bij een dergelijke proefopstelling een pijndrempel bij 5mA.

De eerste reflexcomponent lijkt geen verandering te ondergaan, behalve dan veranderingen in latentietijd en drempelwaarde tengevolge van de polyneuropathie.

De vraag, welke tot dit onderzoek leidt, is of een tweede reflexcomponent opgewekt kan worden door stimulatie van groep II afferenten. Groep II afferenten, althans afferenten welke de eerste reflexcomponent oproepen, zijn bij deze patienten aanwezig en functioneel intact (tabel 11, figuur 21b).

Bij geen van de onderzochte patienten met uitval van dunne vezels en klinisch pijnzinstoornissen op de plaats van stimulatie, is het echter mogelijk een tweede reflexcomponent op te wekken. Een tweede reflexcomponent achten we aanwezig, wanneer er reflexactiviteit optreedt binnen de tijdsduur zoals vermeld in figuur 1, welke reflexactiviteit ook herhaalbaar moet zijn. We vinden in de literatuur slechts één geval vermeld van flexiereflex onderzoek bij een patient met uitval van dunne vezels (amyloidose, Young 1973). Bij deze patient is wel een eerste, doch geen tweede reflexcomponent opwekbaar.

Wel zijn pijnsensaties en terugtrekreacties opwekbaar. De terugtrekreacties treden echter zeer verlaat op, ná 500 ms. Deze reacties zijn vermoedelijk te verklaren als bewuste terugtrekreacties op de pijnsensatie. Voor het optreden van deze pijnsensaties zijn vaak zeer hoge prikkelsterkten nodig; patient 17: 67 mA (pijndrempel/S = 13,4), patient 18: 30 mA (pijndrempel/S = 5,9). Dit zijn bepalingen bij intradermale naaldelectroden!

Het optreden van spontane pijn is vaker onderzocht bij patienten met polyneuropathie (Thomas 1974, Dyck 1976). Zowel bij primaire neurogene amyloidose, bij hereditaire sensore neuropathie als bij de ziekte van Fabry (alle aandoeningen met uitval van A-delta en C-vezels) kan spontane pijn voorkomen (Thomas 1974).

Het stimuleren van intacte groep II afferenten leidt niet, ook niet bij toenemende prikkelsterkte, tot het optreden van een tweede reflexcomponent, indien de dunne vezels afwezig zijn en de patienten pijnzinstoornissen hebben. Ten aanzien van de tweede reflexcomponent lijkt er dus toch sprake te zijn van vezelspecificiteit: de reflex kan slechts opgewekt worden indien een speciale klasse van vezels gestimuleerd wordt, zijnde in dit geval de groep III (A-delta) afferenten. Deze bevinding sluit aan bij de moderne neurofysiologische opvattingen over nociceptoren en vezelspecificiteit (zie hoofdstuk I.4.4.2).

De resterende populatie dunne gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde afferenten is klaarblijkelijk nog wel in staat om, zij het met vertraging, pijnsensatie door te geven. Het is niet aannemelijk dat deze pijn optreedt door overmatige prikkeling van groep II afferenten. De patienten krijgen standaard

stimuli toegediend en verhoging van de prikkelsterkte leidt wel tot recrutering van steeds dunnere afferenten, doch niet (voorzoover ons bekend) tot een toenemende ontladingsfrequentie in de dikkere afferenten. Gezien de soms benodigde extreem sterke elektrische stimuli, nodig voor het opwekken van pijn, mogen we aannemen dat bij deze sterkten de dikkere gemyeliniseerde afferenten hun maximale ontladingsmogelijkheid reeds lang hebben bereikt.

IV.5 Conclusie

Bij patienten met aangetoonde uitval van dikke of dunne gemyeliniseerde afferenten hebben wij onderzocht of beide electromyografische reflexcomponenten opwekbaar blijven of dat er sprake is van vezelspecificiteit. Specificiteit in die zin dat een bepaalde reflexfunctie door een bepaalde vezelklasse (in termen van diameters) wordt opgewekt. Neurofysiologische testen suggereren namelijk dat de tweede reflexcomponent op kan treden tengevolge van stimulatie van groep II afferenten. In dat geval leidt groep II vezelactiviteit tot een reactie welke gewoonlijk aan groep III vezelactiviteit wordt toegeschreven.

Uit het onderzoek blijkt dat de eerste reflexcomponent opwekbaar is, wanneer nog ongeveer 1/3 deel van het oorspronkelijk aantal 6 mu vezels resteert. Wanneer minder vezels resterend wordt de reflex in onze groep patienten niet door dunnere vezels opgewekt. Deze bevindingen wijzen in de richting van vezelspecificiteit.

De tweede reflexcomponent is niet opwekbaar, wanneer dunne gemyeliniseerde vezels uit de klasse A-delta (groep III) uitvallen en de patienten pijnzinstoornissen hebben. Ook dit pleit voor vezelspecificiteit ten aanzien van de onderzochte reflexen.

Het optreden van de eerste reflexcomponent bij tabes van Friedreich is niet in tegenspraak met de aangetoonde uitval van dikke gemyeliniseerde afferenten, indien we mogen aannemen dat het resterend van ongeveer 1/3 deel van het oorspronkelijke vezelaantal voldoende is voor het uitoefenen van de reflexfunctie. Het lijkt wel in tegenspraak met het tevens aanwezige piramidebaan lijden. Mogelijke verklaringen hiervoor worden belicht, de definitieve oplossing is nog niet gegeven.

V.1 Inleiding

De fylogenetisch oude neurale organisatie in de spinale segmenten coördineert relatief stereotiepe flexie en extensie synergismen (Creed 1932). Deze synergismen komen in aktie in de vorm van bijvoorbeeld defensiereflexen (met name de flexiereflex) en locomotore reflexen. Deze bewegingen worden opgeroepen door interne spinale programma's en voor een deel gecontroleerd door regelkringen (servoloops). Deze regelkringen worden in aktie gebracht door signalen vanuit de bewegende extremititeit. Als voorbeeld van een dergelijke spinale organisatie noemen wij het model van Miller (1979, 1980). Hij beschrijft een model waarin inhiberende interneuronen, Renshaw cellen, gamma-motoneuronen en alpha-motoneuronen samen het netwerk vormen wat ten grondslag ligt aan locomotie.

Naarmate dieren hoger op de fylogenetische ladder staan, worden deze neurale spinale mechanismen meer ondergeschikt aan supraspinale organisaties. Dit is ook te zien aan het feit dat in chronisch spinale toestand bij lagere diersoorten veel meer reflexaktiviteit is op te wekken dan bij hogere diersoorten en mensen (Riddoch 1917, Creed 1932).

De hoogste diersoorten (primaten) en de mens bezitten een groot repertoire aan motor gedrag. Sommige onderdelen van het gedrag zijn geheel specifiek voor het individu. Dit vereist een efficiënte cerebrale organisatie voor beweging. Het is dan efficiënter wanneer een deel van de cerebrospinale projecties voorbij gaat aan het oude segmentale apparaat met zijn lokale reflexen en locomotore programma's. Complexe geïntegreerde motore commando's of programma's kunnen dan snel rechtstreeks naar de alpha-motoneuronen gestuurd worden (Phillips 1978).

Dit gebeurt via de piramidebaan. Via deze baan is de cortex slechts één synaps van de neuromusculaire overgang verwijderd. Deze baan bereikt zijn hoogste ontwikkeling bij de mens (Kuypers 1973). Wanneer de piramidebaan letterlijk aan een aantal segmentale functies en stereotiepe programma's voorbijgaat, wil dat nog niet zeggen dat de biologische voordelen van deze functies niet gebruikt worden. Supraspinale motore commando's kunnen deze segmentale programma's (functies) ook bespelen (Phillips 1978).

Ten aanzien van de veel door ons gebruikte term: "spinale of segmentale reflexen" kunnen we hier dus concluderen dat uiteindelijk de gemeten resultaten bij het intacte (niet-spinale) individu, aanwijzingen geven over het motor functioneren van het individu als geheel. Sherrington noemt dit laatste de "total posture" en de "total locomotion" (Sherrington 1906, geciteerd door Phillips 1978). De onderliggende reflexen vervullen slechts een detailfunctie bij het verwerklijken van motor gedrag. Nadere analyse van deze detailfunctie kan verder licht doen schijnen op de regulatie van de normale en gestoorde motoriek.

V.2 De spinale organisatie van de cutaneomusculaire reflexen

V.2.1 De spinale lokalisatie van de cutaneomusculaire reflexen

Beide reflexcomponenten kunnen opgewekt worden in het spinale dier (Lloyd 1943). Dit houdt in dat de onderliggende basale reflexbogen van deze cutaneomusculaire reflexen in oorsprong op spinaal niveau zijn gelokaliseerd. Eigen onderzoek (hoofdstuk II) en het onderzoek van Hugon (1967) en Lloyd (1957) toont aan dat de reflexboog van de eerste reflexcomponent vermoedelijk tot een enkel segment is beperkt. Dit laatste geldt niet voor de tweede reflexcomponent. Deze component kan vanuit vele segmenten opgewekt worden. Bij deze reflex worden spieren uit meerdere segmenten geactiveerd. (Sherrington 1910, Lloyd 1943, Hagbarth 1952, Hugon 1967, eigen onderzoek in hoofdstuk II).

V.2.2 Het begrip F.R.A.

Met name Rosamond Eccles (1959a) heeft argumenten aangevoerd voor de opvatting dat stimulatie van groep II afferenten alleen maar tot een flexiereflex kan leiden. Zij introduceert ook de term F.R.A. (= Flexie Reflex Afferenten) (noot 8). Zij vermeldt overigens dat er toch wel eens extensor aktivatie wordt gezien. Zij wijt dit dan aan de slechte toestand van het preparaat.

Door andere auteurs is echter aangetoond dat stimulatie van groep II afferenten vaak tot extensor aktivatie leidt (Hagbarth 1952, Holmqvist 1961, Engberg 1964, Wilson 1965, Lundberg 1977, Appelberg 1977).

Ook ten aanzien van de groep II spierafferenten (door ons overigens niet onderzocht) is het begrip "flexiereflex afferenten" een omstreden punt. Meerdere auteurs tonen aan dat deze spierafferenten extensor alpha-motoneuronen kunnen aktiveren, en bijgevolg extensiereflexen kunnen oproepen (Wilson 1965,

V.2.3 Spinale flexie- en extensiesynergismen

In de inleiding merkten wij op dat de fylogenetisch oude neurale organisatie van de spinale segmenten relatief stereotiepe flexie- en extensiesynergismen coördineert.

De tweede reflexcomponent roept de terugtrekbeweging op (hoofdstuk I), daarom is de conclusie gerechtvaardigd dat de tweede reflexcomponent van oorsprong onderdeel uitmaakt van een flexiesynergisme. Dit flexiesynergisme, de flexiereflex, dient ter bescherming tegen schadelijk letsel. In de literatuur bestaat hierover geen meningsverschil. Supraspinale mechanismen hebben grote invloed op deze reflex (Hagbarth 1954, R.Eccles 1959b, Holmqvist 1961, Grimby 1965b, Lundberg 1967, Hugon 1967, Chambers 1970, Dougherty 1970).

Over de oorsprong van de eerste reflexcomponent blijven de meningen verdeeld. Hugon (1967), en met hem de franse school, is van mening dat deze eerste reflexcomponent een extensiereflex weergeeft. Deze extensiereflex speelt een rol bij de locomotie: Hugon spreekt van een tactiele plaatsingsreflex. Lloyd (1943) is van mening dat de eerste reflexcomponent een flexiereflex oproept, hoewel hij opmerkt dat soms extensoraktivatie wordt gezien in het spinale preparaat. Uit het onderzoek, zoals vermeld in hoofdstuk V.2.2, kunnen we de concluderen dat de eerste reflexcomponent zowel flexie- als extensiesynergismen op kan roepen. Deze synergismen hebben tevens het kenmerk dat daarbij een lokalisatoir (vermoedelijk segmentaal) verband aanwezig is tussen prikkelplaats en geactiveerde spier: het local sign (hoofdstuk II). Ofschoon in het spinale preparaat groep II vezelstimulatie bij voorkeur leidt tot aktivatie van flexor alpha-motoneuronen, hangt het feitelijke reflexeffekt af van het soort preparaat en de wijze van supraspinale controle over de relevante interneuronen in de desbetreffende reflexbanen (Hagbarth 1954, Holmqvist 1961, Lundberg 1962, 1977).

V.3 De neurofysiologische betekenis van de eerste reflexcomponent (= de tactiele cutaneomusculaire reflex)

V.3.1 Inleiding

De studies, vermeld in hoofdstuk V.2, tonen aan dat de reflexpatronen, zoals optredend in spinale toestand, bij het intacte zenuwstelsel door supraspinale

invloeden worden gemodelleerd. Zij tonen niet aan wat de betekenis is van de eerste reflexcomponent. Aan de hand van eigen onderzoek en literatuurstudie zullen we dit trachten op te helderen.

7.3.2 Tactiel-kinaesthetische invloed op motoriek

Huidafferenten, welke tactiele informatie doorgeven, spelen een rol bij de kinaesthesie. Onder kinaesthesie verstaan we de gewaarwording van een standsverandering van de extremitet tengevolge van actieve beweging (Roland 1977). Kinaesthesie speelt een rol bij de controle van de motoriek: cutane afferenten dragen, tesamen met spier- en gewrichtsafferenten, bij tot informatie over het verloop van bewegingen, welke continu via kinaesthetische feedback worden gecontroleerd (Gandevia 1976, Roland 1977, McCloskey 1980). De kinaesthesie wordt dan ook minder exact na anaesthesie van de huid (Roland 1977).

Stimulatie van de huid kan tot reflectoire spiercontractie en dus tot beweging of bewegingsverandering leiden.

Enkele van deze tactiel opgewekte spiercontracties zijn algemeen bekend en hebben een diagnostische betekenis in de neurologie. We doelen hier op bepaalde exteroceptieve reflexen, n.l. de huidreflexen. De bekendsten van deze huidreflexen zijn de normale voetzoolreflex, de buikhuidreflex en de cremasterreflex. Deze huidreflexen hebben een belangrijke eigenschap gemeen: voor hun optreden is een intacte piramidebaan vereist.

In paragraaf III.4.1 bespreken wij het optreden van huidreflexen in het kader van extrapiramidale aandoeningen (Duensing 1952, Twitchel 1959, Denny-Brown 1962, 1966, Alajouanine 1968). Zo kan men in veel gevallen van athetose een vingerextensie teweegbrengen door middel van een distaal bewegend contact over de vingers. Een bewegend contact over de handpalm leidt tot een progressief sluiten van de hand. Stevig contact met de voetzool wekt een plantairflexie van de tenen op. Een distaal bewegend licht contact onder de voetzool geeft een dorsaal extensie van de tenen (Twitchel 1959, Denny-Brown 1962, 1966). Dit laatste is een bewegingsvorm, gelijk aan de bewegingsvorm bij de voetzoolreactie van Babinski. Doch qua betekenis en ontstaanswijze verschillend van de Babinskireflex. Bij de athetose neemt Denny-Brown aan dat de bewegingsstoornis (voorzover afhankelijk van en teweeggebracht door tactiele informatie) wordt veroorzaakt door een foute tactiele informatieverwerking op cerebraal niveau. Dit leidt tot een onjuiste besturing van de motoriek tengevolge van ontregelde (= fout geprogrammeerde) cutaneomusculaire reflexen.

Denny-Brown meent dat de piramidebaan een functie heeft bij het ruimtelijk aanpassen van de beweging aan de eisen welke de stimulus (= het te betasten object) met zich meebrengt: bij het reflectoir aanpassen van de beweging aan de tactiele huidinformatie treedt de piramidebaan als efferent deel van de reflexboog op.

Wij hebben geen patienten met een pathologische grijpreflex onderzocht. In de literatuur wordt dergelijk onderzoek wel beschreven. De conclusies zijn echter tegenstrijdig.

Cambier (1972) vindt in een dergelijk geval een uitbreiding van het normaal aanwezige local sign, c.q. de normaal aanwezige segmentale reflexorganisatie van de eerste reflexcomponent. Cambier ziet deze bevinding als een argument voor de opvatting dat de pathologische grijpreflex het gevolg is van stoornissen in de verwerking van tactiele huidinformatie. Cambier wijst er nog eens op dat de pathologische grijpreflex berust op een stoornis van de tactiele cutaneomusculaire reflex, hetgeen duidelijk in tegenstelling is met de pathologische voetzoolreflex. Deze laatste wordt opgeroepen door de nociceptieve cutaneomusculaire reflex.

Shahani (1970b) ziet beide reflexcomponenten optreden in die fase van de ziekte, waarin ook de grijpreflex opwekbaar is. Na enige maanden is alleen de eerste reflexcomponent opwekbaar, op dat moment is er klinisch ook geen grijpreflex meer aanwezig. Zijn conclusie is dan ook dat de grijpreflex door de nociceptieve tweede reflexcomponent wordt teweeggebracht. Shahani vermeldt echter dat noch bij hemzelf, noch aan de gezonde kant bij de patient enige reflexactiviteit opwekbaar is. Dit doet ons vermoeden dat in Shahani's proefopstelling het optreden van de eerste reflexcomponent klaarblijkelijk ook pathologisch is. Theoretisch kan dit beter in verband met de grijpreflex gebracht worden.

Het verband tussen athetose, grijpreflex en dystone voet, welk verband wij kunnen vermoeden op grond van de bij alle drie optredende coincidentie met abnormale activiteit in de tactiele cutaneomusculaire reflexorganisatie, (paragraaf III.3.3.3), wordt door Denny-Brown (1962, 1965) als volgt verklaard: athetose, grijpreflex en dystone voetreactie hebben gemeen dat in deze gevallen sprake is van abnormale reflexreacties op tactiele stimuli. Deze abnormale reflexreacties op tactiele stimuli worden subcorticaal veroorzaakt en ontstaan tengevolge van verlies aan corticale controle over deze reacties. Bij de pathologische grijpreflex en de dystone voet (voorzover deze laatste optreedt als tactiele plaatsingsreactie) is de aanwezigheid van een normaal funktionerende

piramidebaan vereist: grijpreflex en tactiele plaatsingsreflex keren niet terug na piramidebaan doorsnijding (Denny-Brown 1966 (noot 23)).

Samenvattend kunnen we stellen dat de tactiele cutaneomusculaire reflexen bij de mens een rol spelen bij de motoriek. In de praktijk vallen deze reflexen onder twee omstandigheden op. Bij het piramidaal syndroom zien we een uitval van deze reflexen. Daarentegen zien we bij bepaalde extrapiramidale stoornissen juist cutaneomusculaire reflexen optreden. Er zijn sterke aanwijzingen dat ook deze reflexen zich slechts kunnen manifesteren bij een intacte piramidebaan.

V.3.3. De neuroanatomische en neurofysiologische organisatie van de tactiel-kinaesthetische bewegingscontrole.

Bij apen kan een stoornis opgewekt worden in het tactiel exploreren met de hand, terwijl de handigheid bij het slingeren in bomen onverminderd blijft (Lawrence 1968). Het type tastzin dat actief is bij de tactiele exploratie, is georiënteerd op kleine objecten en oppervlakten. Deze tastbeweging wordt gestuurd door tactiele receptoren in kleine huidarealen. Deze receptoren geven hun informatie via de dorsale kolom door naar het cerebrum (Andersson 1962). Lawrence roept deze stoornis in tactiele exploratie op door doorsnijding van de piramidebaan. Het is waarschijnlijk dat het effect van de piramidebaanlaesie berust op het dientengevolge optredende onvermogen om de tactiel-kinaesthetische bewegingscontrole door te geven via de piramidebaan aan de desbetreffende alpha-motoneuronen. Zowel de evolutie van de piramidebaan als zijn anatomische verbindingen en zijn uitvalsverschijnselen, suggereren dat de piramidebaan samen met de dorsale kolom is ontwikkeld ten behoeve van het accuraat functioneren van de vingers, in het bijzonder in relatie met hun tactiele oppervlakte (Phillips 1969, 1973, 1978).

We zullen nagaan of de tactiele cutaneomusculaire groep II reflex een rol speelt bij deze tactiel-kinaesthetische controle van beweging.

Alvorens tot de bespreking van deze vraag over te gaan moeten we stellen dat studies over deze bewegingscontrole doorgaans zijn verricht aan de hand. A priori kan gesteld worden, dat het eventueel vinden van een gelijke reflexbaan in hand en voet, nog niet wil zeggen dat er dan ook sprake moet zijn van een identieke reflexfunctie. De handfunctie verschilt bij de mens zodanig van de voetfunctie, dat het bij voorbaat duidelijk moet zijn dat in oorsprong (bij lagere diersoorten) identieke hand- en voetreflexbanen, in de loop van de evo-

lutie verschillende funkties hebben gekregen, ingepast als zij worden in verschillende bewegingsfunkties. Bij de hand speelt de tactiele exploratie een grote rol. Bij de voet heeft de sensibiliteit van de huid invloed op locomotie en plaatsingsreflexen.

V.3.4 Vergelijking van de eerste reflexcomponent met de funktionele rekreflex (F.S.R.)

V.3.4.1 De funktionele rekreflex (F.S.R.; noot 22)

Tijdens bewegingen, waarbij alpha- en gamma-motoneuronen worden gecoactiveerd (en dat is bij geïntendeerde bewegingen meestal het geval (Matthews 1980)) reageren de spierspoelen op de beweging. Dientengevolge verloopt de activiteit in de spierspoelafferenten volgens een gepland patroon. Indien een geplande spierverkorting wordt belemmerd of indien de spier wordt verlengd door een onverwachte last ("load") geeft de hierdoor veranderende activiteit van spierspoelafferenten een verschil aan tussen geplande en feitelijke mate van spierverkorting. Toenemende activiteit in spierspoelafferenten draagt dan bij tot toenemende excitatie van de alpha-motoneuronen en corrigeert aldus de teweeggebrachte afwijking ("load compensating reflex" noot 22).

Deze feedback regulatie verloopt als een zogenaamde "long loop" reflex. Long loop genaamd omdat de reflexbaan een grote boog beschrijft welke boven de segmentale spinale organisatie uitkomt en via de hersenen verloopt. Phillips (1969, 1973, 1978) veronderstelt dat de spinale rekreflex in de loop van de evolutie is overvleugeld door een transcorticaal circuit ("transcorticale servo loop"). De piramidebaan treedt hierbij op als het efferente deel van de reflexbaan. De afferente informatie uit de bewegende extremiteit wordt cerebraal verwerkt en vergeleken met het geplande bewegingspatroon. Geregistreerde afwijkingen worden door correctiesignalen via de piramidebaan doorgegeven aan de bewegende spier. Aldus treedt de piramidebaan op als een "summing point" in een closed loop motor control systeem (Evarts 1978).

Ten aanzien van de F.S.R. wordt over het algemeen aangenomen dat het afferente deel van de reflexboog door Ia-afferenten uit de spierspoelen wordt gevormd en dat het centrale deel van de reflexboog over de cortex loopt. Het blijft echter mogelijk dat er sprake is van een spinale reflexboog, welke wordt bespeeld door de piramidebaan (Marsden 1977, Chez 1978, Hultborn 1980).

V.3.4.2 Invloed van tactiele huidinformatie op de F.S.R.

Tengevolge van anaesthesie van de duimhuid neemt de F.S.R. sterk af (Marsden 1971, 1972, 1973). Huidsensibiliteit speelt dus een belangrijke rol bij deze servocontrole over beweging. Huidreceptoren oefenen als het ware een faciliterende werking uit op een verder proprioceptieve reflex (Marsden). De cutane bijdrage aan de F.S.R. is in de hand overigens veel duidelijker dan in de voet (Marsden 1976a, Iles 1977, Chan 1979a,b).

Inmiddels is meerdere malen bevestigd dat huidafferenten een rol spelen bij het opwekken van de F.S.R.

Appelberg (1977) en Hendrie (1978) zijn van mening dat ook andere afferenten dan 1A-afferenten uit spierspoelen, bijvoorbeeld groep II afferenten uit de huid, bijdragen tot het optreden van een F.S.R.

Upton (1971), Caccia (1973) en Stanley (1978) vermoeden dat een huidprikkel een reflex opwekt welke mogelijk identiek is aan de V_2 respons. Conrad (1977) komt tot een zelfde conclusie. Hij merkt bovendien op dat een stimulus-trein veel effectiever is dan een single puls. Tevens ziet hij dat het reflex-effekt afhankelijk is van de instructie (noot 22).

Stephens (1976) registreert een facilitatie van de alpha-motoneuron-ontlading tijdens de F.S.R., wanneer hij een elektrische huidprikkel toedient.

Bawa (1981) laat de mogelijkheid open dat huidafferenten een rol spelen bij de reflex gain (noot 22).

Stimulatie van groep II afferenten uit de huid roept dus een reflexeffekt op dat invloed heeft op de F.S.R. Deze huidreflex (Upton 1971, Caccia 1973, Stephens 1976, Conrad 1977, Stanley 1978) is qua wijze van opwekken en registreren en qua latentietijd geheel identiek aan de zogenaamde eerste reflexcomponent van de flexiereflex in de hand (zie Dehen 1971, Bathien 1971b, Cambier 1974).

Wij zijn daarom van mening dat beide huidreflexen één en dezelfde reflex weergeven; alleen het theoretisch kader waarin deze reflexen worden bestudeerd, verschilt! Suggesties in deze richting zijn ook gemaakt door Caccia (1973) en Stanley (1978).

Ook in het been is de latentietijd van de F.S.R. vergelijkbaar met de latentietijd van de eerste component van de flexiereflex. Men vergelijke hiervoor tabel 4 met de latentietijd van de F.S.R.: Herman (1970): ± 100 ms; Marsden (1976a): ± 75 ms; Iles (1977): ± 50 ms; Chan (1979 a,b): ± 100 ms.

V.3.4.3 De eerste reflexcomponent en de F.S.R. in pathologische situaties

Een opvallende coincidentie, mogelijk daarom een extra argument voor een verwantschap in functie tussen de tactiele cutaneomusculaire reflex en de F.S.R., vinden we in de humane pathologie. Beide reflexen treden in bepaalde pathologische situaties versterkt of verminderd op.

Bij de ziekte van Parkinson neemt de F.S.R. in activiteit toe (Tatton 1975, 1979, Lee 1975, 1978, Upton 1975, Mortimer 1978). De eerste reflexcomponent heeft bij de ziekte van Parkinson een verlaagde drempelwaarde hetgeen we interpreteren als een verhoogde prikkelbaarheid van de tactiele cutaneomusculaire reflex (hoofdstuk III).

Bij aandoeningen van de piramidebaan vermindert de activiteit van de F.S.R. (Conrad 1977, Lee 1978, Marsden 1978, Chan 1979b). De eerste reflexcomponent valt bij deze aandoening uit of is verminderd opwekbaar (hoofdstuk II).

V.3.5 De neurofysiologische betekenis van de eerste reflexcomponent

De eerste reflexcomponent is de electromyografisch zichtbare manifestatie van een tactiele reflex, omdat de eerste reflexcomponent opgewekt wordt door activiteit in groep II huidafferenten. Deze huidafferenten geven tactiele informatie door.

Ons onderzoek laat zien dat de aanwezigheid van een bepaald ziekteproces (piramidaal syndroom, ziekte van Parkinson, athetose-dystonie complex) de activiteit in deze cutaneomusculaire reflex bepaalt. Dit pleit voor een cerebrale controle over deze cutaneomusculaire reflexboog.

Naast deze coincidentie van optreden van eerste reflexcomponent en aanwezigheid van een bepaald cerebraal ziekteproces, vinden we bij dergelijke ziekteprocessen eveneens een coincidentie tussen de activiteit van de eerste reflexcomponent en het klinisch aantoonbaar zijn van bepaalde motore patronen welke opgewekt worden door huidstimuli. Er is een overmatige reactie op huidstimuli bij het athetose-dystonieccomplex, er is een verminderde reactie op huidstimuli bij het piramidaal syndroom.

Tenslotte zien we een coincidentie tussen het optreden van de tactiele cutaneomusculaire reflex en het optreden van de F.S.R. bij bepaalde ziekten van het zenuwstelsel (paragraaf V.3.4.3), hetgeen niet zo onverwacht is als men op de hoogte is van de relatie tussen deze twee reflexen (paragraaf V.3.4.2). Deze relatie wordt nog extra ondersteund door het feit dat tactiele

huidinformatie de motoneuronen in de cortex op een topografische wijze bespeelt (Rosen 1972, Wiesendanger 1973). Deze laatste gegevens passen ook bij de theorie dat de tactiele cutaneomusculaire reflex over de cortex loopt of door de piramidebaan wordt bespeeld.

Het niet opwekbaar zijn van de eerste reflexcomponent bij letsel van de piramidebaan pleit voor een belangrijke rol van de piramidebaan als de uitvoerende weg van de cerebrale controle over deze cutaneomusculaire reflexactiviteit. Wij benadrukken in dit verband nog eens de belangrijke taak welke de piramidebaan heeft als uitvoerende baan (output systeem) van het extrapiramidale systeem (Nieuwenhuys 1977, 1978). Ook benadrukken we nog eens de functie van de piramidebaan als voorlaatste gemeenschappelijke weg ("penultimate common path") naar de uiteindelijke gemeenschappelijk uitvoerende motore baan: de perifere zenuw ("final common path") (Phillips 1978). De piramidebaan, zegt Denny-Brown (1962), is zinloos voor het organisme, zonder de aanwezigheid van het extrapiramidale systeem.

Dierexperimenteel onderzoek laat zien (hoofdstuk I, met name Lloyd 1943) dat bij niet-primaten, waarbij de piramidebaan een minder belangrijke rol speelt in de motoriek, de eerste reflexcomponent wel opwekbaar is. Klaarblijkelijk funktioneert dit reflexmechanisme bij deze dieren op een lager (spinaal) organisatorisch niveau. Deze stelling wordt ondersteund door de opvatting van Creed (1932), Denny-Brown (1966) en Phillips (1978). Zij zijn van mening dat lagere (spinale) motore patronen in de loop der evolutie opgenomen worden in of overvleugeld worden door hogere supraspinale en corticale mechanismen (zie paragraaf V.1).

Kornhüber (1971, 1974a,b) lokaliseert de controlefunctie welke de tactiele informatie uitoeft op de motoriek in de motore cortex. Ook wij halen argumenten aan voor de opvatting dat de cutaneomusculaire reflexboog bij de mens een transcorticaal verloop heeft, of, als alternatief, in zijn funktioneren bespeeld wordt door de motore cortex (de piramidebaan).

De eerste reflexcomponent kan in feite ook onderdeel vormen van een transcorticale cutaneomusculaire regelkring. De S.E.P. (somatosensory evoked potential) heeft een gemiddelde latentietijd van 41 ms bij stimuleren van de distale voethuid (gecorrigeerd voor lichaamslengte, Desmedt 1979), of van 48 ms bij suralisprikkeling (Burke 1981). Dit is de primaire evoked potential, welke potentiaal een weergave is van de aankomst van sensibele informatie in zijn corticale projectieveld (de gyrus postcentralis). De motore tijd van motore cortex

naar m.tibialis anterior is ongeveer 30 ms (Pagni 1964). De gemiddelde latentietijd van de eerste reflexcomponent is $84,4 \pm 10,2$ ms bij stimulatie van de huid onder de voet en bij registratie in de m.tibialis anterior (tabel 1). Dit houdt in dat er voor de centrale verwerking van de tactiele impuls $84 - (41+30) = 13$ ms of $84 - (48+30) = 6$ ms beschikbaar is. Het is ons onbekend of deze tijdsduur voldoende is voor het cerebraal verwerken van tactiele informatie. Marsden (1973) berekent dat er ongeveer 15 ms beschikbaar zijn voor de cerebrale verwerking van de F.S.R. We vermoeden daarom dat een transcorticale reflexboog bij de cutaneomusculaire reflex in principe mogelijk is.

Op grond van de rol welke de huidinformatie bij de motoriek speelt en op grond van de verwevenheid van de tactiele cutaneomusculaire reflex en de F.S.R., veronderstellen wij dat de tactiele cutaneomusculaire reflex een met de F.S.R. vergelijkbare servoactie uitoefent ten dienste van de motoriek. Naar analogie van de gangbare terminologie bij de F.S.R. veronderstellen we daarom dat de eerste reflexcomponent, zijnde de electromyografische weergave van een tactiele cutaneomusculaire reflex, fungeert als een tactiel feedback mechanisme ten behoeve van tactiel-kinaesthetisch gestuurde motoriek. De eerste reflexcomponent is onderdeel van een servosysteem, vergelijkbaar met en ondersteunend aan het F.S.R. servosysteem (voor het F.S.R. servosysteem: zie Marsden 1972, Phillips 1973, Desmedt 1978).

V.4 De neurofysiologische betekenis van de tweede reflexcomponent

7.4.1 De tweede reflexcomponent en locomotie

Een pijnlijke prikkel leidt tot het optreden van de flexiereflex, electromyografisch weergegeven door het optreden van de tweede reflexcomponent. In het kort bespreken wij hier nu het effect van huidstimulatie op locomotore activiteit. Onder locomotore activiteit verstaan we de automatische loop- en plaatsingsbewegingen, zoals die opgewekt kunnen worden in het spinale en gedecerebreerde preparaat. Sherrington (1910) noemt dit fenomeen: reflex stepping. Grillner (1973) en Jankowska (1976a,b) concluderen dat de "long latency flexor reflex" en locomotore activiteit door één en dezelfde spinale organisatie worden uitgevoerd. Reflectoire flexie en locomotie lijken dus verwante functies.

Ter verduidelijking brengen we hier nog eens de neurofysiologische studies van Carlson, Anden en Jankowska in herinnering, welke we uitvoerig bespreken in hoofdstuk III. Carlson ontdekt dat in het acute spinale dier de flexiereflex

slechts op te wekken is na L-Dopa toediening. Zonder L-Dopa roept prikkeling van de voethuid geen of nauwelijks een flexiereflex op in het acute stadium. Anden bestudeert de onderliggende neurofysiologische organisatie van deze flexiereflex en bemerkt dat deze flexiereflex teweeggebracht wordt door reflexontladingen met lange latentietijd. Jankowska bestudeert de intraspinale reflexorganisatie c.q. coördinatie van deze reflex en zij laat zien dat deze reflex georganiseerd en gecoördineerd is volgens het flexiereflex model van Sherrington. Deze late flexiereflex lijkt dus identiek aan de flexiereflex van Sherrington.

Toedienen van L-Dopa aan het spinale preparaat heeft echter nog meer gevolgen dan alleen het opwekbaar maken van bovenvermelde flexiereflex. L-Dopa leidt bij het spinale preparaat ook tot het spontaan optreden van locomotore activiteit (Maj 1972, Grillner 1973, 1975, Anden 1977).

Jankowska (1976a,b) veronderstelt dat de late reflexontladingen van de flexiereflex ook een rol spelen bij locomotie of andere alternerende bewegingen. De bevinding dat het niet mogelijk is de late reflexontlading op te wekken, zonder dat tevens locomotie optreedt (Jankowska 1976a,b) pleit voor deze opvatting. Jankowska en Grillner zijn beide van mening dat de flexiereflex generator identiek is aan de halve centra van Graham Brown (1914) (noot 20). Viala heeft een andere opvatting: zijn conclusie is dat de locomotore generator nauw geliëerd is met, maar toch niet identiek is aan de structuur welke de late reflexactiviteit van de flexiereflex oproept (Viala 1975, geciteerd door Miller 1980). Ook Miller (1977) laat de mogelijkheid open dat interneuronen, welke een rol spelen bij locomotore activiteit, niet identiek zijn aan de interneuronen welke actief zijn in de late flexiereflex.

Het locomotore programma kan, evenals de flexiereflex, geactiveerd worden door pijnlijke huidprikkelers (stimulatie van groep III afferenten, Jankowska 1976a,b). Het programma zelf is spinaal gelokaliseerd en gepreprogrammeerd. Locomotie kan namelijk optreden in het chronisch spinale preparaat (Sherrington 1910) en stereotiepe locomotore activiteit blijft aanwezig bij denervatie van de huid en bij totale deafferentatie van de extremititeit (Sherrington 1910, Grillner 1975). Wel kunnen tactiele huidstimuli het gepreprogrammeerde stereotiepe loopautomatisme beïnvloeden en desgewenst reflectoir bijsturen (Grillner 1975, Forssberg 1975, Duysens 1976, 1980, Andersson 1978). Miller (1977, 1980) spreekt ten aanzien van locomotie over een "centrale klok" welke in zijn loop wordt beïnvloed en gestuurd door o.a. afferente input.

V.4.2 De tweede reflexcomponent en de flexiereflex

In het spinale preparaat is er sprake van een vastliggend flexiereflex reactiepatroon (Sherrington 1910, Creed 1932, Denny-Brown 1966). Bij de mens is dit reactiepatroon opgenomen in een hogere cerebraal gestuurde motoriekregeling (Denny-Brown 1962, 1966; paragraaf V.1, V.2.3).

Bij de mens is er sprake van een geconditioneerde nociceptieve reactie, ontwikkeld door ervaring (Hagbarth 1963). De flexiereflex verloopt weliswaar stereotiep, doch via training en toediening van prikkels op een andere plaats dan onder de voet is een andere, voor de nieuwe situatie zinvolle beweging, aan te leren. Alleen bij dwarslaesie patienten is de primitieve, archaische fundering van de terugtrekreflex vermoedelijk in min of meer gezuiverde toestand te herkennen. We wijzen ter verduidelijking nog eens op de conclusie van Denny-Brown (1966): zonder het piramidaal systeem wordt reflectoir vermijden (= avoidance) een eenvoudig stereotiep terugtrekken (= withdrawal).

Vergelijken we de latentietijden van de tweede reflexcomponent bij proefpersonen (tabel 1) met de latentietijden bij patienten met een piramidebaanuitval (tabel 5), dan blijken deze latentietijden in dezelfde orde van grootte te liggen. Er is dus geen reden om op grond van reflex latentietijden bij patienten met een piramidaal syndroom een andere (kortere) reflexbaan te moeten veronderstellen dan bij proefpersonen. De reflex latentietijden op zich zijn overigens lang genoeg om een corticale reflexboog te kunnen veronderstellen. We nemen echter, evenals Pedersen (1954) aan, dat er sprake is van een spinale reflexboog (gezien de resultaten bij patienten met dwarslaesie), welke boog bij het intacte individu in zijn functie door cerebrale structuren gereguleerd en getraind wordt (zie Hagbarth 1963).

Bij de beweging valt op dat er als het ware sprake is van een kortdurende spieractiviteit welke de extremititeit lanceert. De beweging duurt langer dan de fase van spieractiviteit zelf (figuur 8).

V.4.3 De neurofysiologische betekenis van de tweede reflexcomponent

We concluderen dat de tweede reflexcomponent onderdeel uitmaakt van een organisatie welke op spinaal niveau de motoriek van de flexiereflex en locomotie programmeert. In paragraaf V.4.2 zagen we reeds dat de beweging, welke gepaard gaat met het optreden van de tweede reflexcomponent, uit een gepreprogrammeerd patroon bestaat. Met andere woorden, de pijnlijke stimulus prikkelt een kant en klaar bewegingspatroon in zijn geheel. De stimulus oefent tijdens de bewe-

ging geen invloed uit op het bewegingspatroon en de beweging laat tijdens de uitvoering ook geen bijsturing of aanpassing meer toe. Het bewegingspatroon, oftewel het motore programma, ligt reeds in het centrale zenuwstelsel opgeslagen. Dit verklaart waarom er bij de flexiereflex geen of nauwelijks sprake is van local sign (hoofdstuk II).

Het flexiereflex motor programma is gepreprogrammeerd in de zin zoals Desmedt (1978) dat omschrijft: " a movement may be preprogrammed by the motor centers and triggered of as a unit, in which case it has to run its full course without the possibility of modification; the latter situation would be roughly like that of a projected missile for which no corrections are possible after the trigger has been pulled". We veronderstellen dat de tweede reflexcomponent de weergave is van een gepreprogrammeerd motor programma, geactiveerd door een pijnlijke of onverwachte huidstimulus. Een dergelijke stimulus "produceert" beweging, doch een dergelijke stimulus "vormt" geen beweging. Het opwekbaar zijn van de tweede reflexcomponent is dan een maat voor de mogelijkheid tot aktiveren van gepreprogrammeerde bewegingsprogramma's.

V.5 De functie van de twee cutaneomusculaire reflexen in het motor gedrag

De twee neurofysiologische karakteristieken van de respectievelijke reflexcomponenten (paragraaf V.3.5 en V.4.3) hebben veel gemeen met de karakteristieken waarmee twee basisprincipes van volitionele bewegingen worden onderscheiden.

V.5.1.1 De geleide beweging ("ramp movement")

Eenzijds kennen we het principe van de langzame, geleide beweging, waarbij de beweging continu wordt gecontroleerd door sensor feedback vanuit de bewegende extremiteit. Deze sensor feedback wordt gebruikt om het motore programma dusdanig bij te stellen dat de beweging op de juiste wijze verloopt. Dit type beweging wordt meestal aangeduid met de engelse term "ramp movement", in het Duits soms verbasterd tot "Rampenförmiger Bewegungen" (Schmidt 1977).

In termen van regelsystemen (Zimmermann 1977) is bij deze beweging een gesloten regelkring (closed-loop system) aktief, waarin sensor informatie via terugkoppeling het motore patroon corrigeert. De term reflex is in een dergelijk geval descriptief onvoldoende: het begrip reflex geeft slechts aan dat een prikkel via een reflexcentrum tot een bepaald stereotiepe reactie leidt. De term reflex impliceert niet dat het reflexresultaat de regelkring weer kan

beïnvloeden; evenmin geeft deze omschrijving aan dat in principe de informatie instroom in een dergelijk systeem continu kan zijn.

Indien tijdens een beweging de regelgrootte van een dergelijke regelkring wisselt en afhankelijk is van het verloop van de op gang zijnde beweging, spreekt men van een servosysteem.

In kybernetische termen is een geleide beweging een motore act waarbij een sensomotor closed-loop servo-systeem optreedt als corrigerend mechanisme.

V.5.1.2 De eerste reflexcomponent en geleide beweging

De F.S.R. voldoet aan de eisen welke men kan stellen aan een servosysteem ten behoeve van geleide bewegingen. De F.S.R. speelt dan ook een belangrijke rol bij deze bewegingsvorm (Marsden 1972, Phillips 1973, Desmedt 1978).

Op grond van de theorie over de functie van de tactiele cutaneomusculaire reflex, zoals wij deze in paragraaf V.3 ontwikkelen, kunnen we de eerste reflexcomponent zien als de electromyografische weergave van een tactiel sensomotor closed-loop systeem dat fungeert bij de controle van geleide beweging. Naast of in samenwerking met de F.S.R.

V.5.2.1 De ballistische beweging

Kennen we enerzijds de langzame, geleide beweging, anderzijds kennen we het principe van de gepreprogrammeerde snelle beweging. Deze wijze van contraheren noemt Richer (1895a,b) een "contraction balistique": een snelle contractie welke het been als het ware lanceert. De contractie is reeds opgehouden voordat het been zijn beweging heeft voltooid. Bij langzame geleide bewegingen blijft de spier gedurende de gehele beweging aangespannen (Richer 1895a,b). Stetson (1923) gaat dieper in op de observatie dat na het ballistisch contraheren van de agonist, de antagonist via een ballistische contractie de geplande bewegingsrichting als het ware veilig stelt door doorschieten te voorkomen. De beweging, veroorzaakt door een dergelijke ballistische contractie, is men ballistische beweging gaan noemen.

Electromyografische registratie van een ballistische beweging laat één of meer alternerende contracties zien van a- en antagonist (Wachholder 1926, Dijkstra 1973, Angel 1974, 1977). Deze alternerende activiteit is centraal gepreprogrammeerd en berust niet op reciproke innervatie, uitgaande van de contraherende spier (Hallett 1975, Waters 1981).

De ballistische beweging is gepreprogrammeerd, hij verloopt te snel om aan-

passing of correctie tijdens de beweging toe te laten (Vince 1948, Desmedt 1978). Het hangt van de precisie van de ballistische spiercontractie aan het begin van de beweging af of de gelanceerde beweging accuraat verloopt.

Flowers (1975, 1976) vat onder het begrip ballistische beweging iedere "open loop" beweging samen. Hieronder verstaat hij iedere beweging welke gepreprogrammeerd verloopt en volbracht wordt zonder controle van sensore feedback tijdens de beweging. Met alle andere auteurs is Flowers het eens dat de pre-programmering van de beweging een essentieel (en volgens Flowers zelfs het enige essentiële) aspekt van de ballistische beweging is. De overige auteurs voegen daar nog aan toe dat de spiercontractie, welke tot de beweging leidt, dusdanig kort duurt, dat de agonist reeds vóór het einde van de beweging inactief is geworden.

V.5.2.2 De tweede reflexcomponent en ballistische beweging

Gewoonlijk stelt men in de literatuur dat Richer het begrip ballistische beweging introduceert. Dat is niet juist. Richer spreekt over een ballistische spiercontractie: een snelle hevige spiercontractie welke de extremiteit lanceert. In deze zin is de spiercontractie bij de flexiereflex eveneens een ballistische spiercontractie, welke de extremiteit lanceert (figuur 8). De flexiereflex heeft eveneens met de ballistische beweging gemeen dat het vereiste motore programma gepreprogrammeerd is; dat wil zeggen: tijdens de eenmaal gaande beweging niet bijgestuurd wordt, vóór het bewegen is het programma reeds klaar.

Het flexiereflex programma verschilt echter van het programma bij een volitionele ballistische beweging in de wijze waarop het programma geformeerd wordt. Bij de flexiereflex wordt een klaarliggend programma door een pijnlijke stimulus in werking gezet. Over het ontstaan van neuronale impulspatronen, welke tot een volitioneel bewegingsprogramma leiden, is daarentegen vrijwel niets bekend. Men is in de neurofysiologie gedwongen om aan te nemen dat denken de neuronale activiteit van de hersenen verandert en aldus de vorming van een motor programma initieert. Bij een volitionele ballistische beweging is er sprake van cerebrale activiteit welke op dat moment een motor programma samenstelt, hetwelk de beweging uiteindelijk als het ware lanceert.

Een tweede verschil tussen de flexiereflexbeweging en ballistische beweging is te zien in het EMG-patroon van een doelgerichte ballistische beweging. De doelgerichte ballistische beweging gaat gepaard met antagonistactiviteit

(Wachholder 1926, Dijkstra 1973, Angel 1974, 1977, Hallett 1975). Deze antagonist contractie treedt in tijd op na de agonistcontractie. Tijdens het optreden van de flexiereflex beweging zien we daarentegen geen activiteit in de antagonist (in onze proefopstelling zijn wij dat nagegaan in de m.triceps surae). Dit verschil hangt ongetwijfeld samen met de strategie van de beweging: de geïntendeerde beweging is door de finaliteit bepaald en vereist daarom een remmende werking van de antagonist om doorschieten langs het doel te voorkomen. De flexiereflexbeweging is niet door finaliteit bepaald, maar de beweging is bepaald vanuit zijn vertrekpunt: weg van de schadelijke prikkel. Corrigerende werking van de antagonist is hierbij niet nodig. Op het moment van vertrek (= agonistcontractie) is het doel (= het vertrek) bereikt. De flexiereflex beweging is in dit opzicht te vergelijken met een niet-doelgerichte ballistische beweging. In het laatste geval ontbreekt de antagonistactiviteit eveneens (Waters 1981).

Een derde verschil treedt op tegen het einde van de ballistische beweging. Er treedt dan een tweede ontlading in de agonist op. Hallett (1975) vermoedt verband tussen deze twee agonist-ontladingen en de twee componenten van de flexiereflex. Over de betekenis van de eerste reflexcomponent verschillen wij dus van mening met Hallett: de eerste flexiereflexcomponent staat onszins los van de ballistische terugtrekbeweging, omdat deze beweging opwekbaar is zonder optreden van de eerste component (zie hoofdstuk I; Hugon 1967). Bovendien gebeurt dit laatste vooral bij toedienen van een single puls (Hugon 1967), zodat prikkelsoort relevanter lijkt dan het optreden van de beweging zelf bij het ontstaan van de twee componenten. Daarnaast hanteren wij nog als argument dat het optreden van de eerste reflexcomponent klinisch niet of nauwelijks met beweging, laat staan met een ballistische beweging gepaard gaat.

In onze opvatting is de flexiereflex, zijnde een gepreprogrammeerde ballistische contractie, als het ware het archetypische van ballistisch bewegen. In de loop der evolutie heeft het organisme mogelijkheden geschapen om deze snelle en efficiënte wijze van bewegen ook toepasbaar te maken voor het volitioneel en doelgericht bewegen.

V.5.3 Functiegeneratoren

Kornhüber (1971, 1974a,b) ontwikkelt de theorie dat motore commando's resulteren uit informatieverwerking in corticale sensore, associatieve en motivatie arealen. Dit is de zogenaamde "level of decision". Op dit niveau speelt de motore planning en motore organisatie zich af. De motore commando's moeten door

subcorticale "functiegeneratoren" omgezet worden in spatiotemporele motore patronen. Dit is de "level of execution", alwaar de adequate motore programma's worden vervaardigd.

In Kornhübers model fungeren de basale ganglia als functiegenerator voor geleide beweging, het cerebellum voor ballistische bewegingen. Voor die beweging welke een verfijnde aanpassing aan tactiele informatie vereist, wordt de output van cerebellum en basale ganglia in de motore cortex verder geprogrammeerd. Tenslotte verlaat het bewegingsprogramma de motore cortex om de structuren te aktiveren welke voor de uitvoering van houding en beweging verantwoordelijk zijn (b.v. spinale interneuronen, de alpha- en gamma-motoneuronen).

Intracerebrale metingen in de basale ganglia (DeLong 1974, 1979, Andersson 1979) laten echter zien dat de basale ganglia zowel bij geleide bewegingen als bij ballistische bewegingen een rol spelen. De definitieve oplossing van de vraag of functiegeneratoren in de zin van Kornhüber ook als aparte centra in de hersenen lokaliseerbaar zijn, is nog niet gegeven. Het grote belang van Kornhübers model ligt in de wijze van denken waarop dit model is gebaseerd. Een vruchtbare denkwijze, gezien de grote hoeveelheid verrijkende discussie welke Kornhüber heeft opgeroepen.

V.6 Een visie op de betekenis van pathologisch funktionerende cutaneomusculaire reflex systemen voor het moloor gedrag

V.6.1 Het piramidaal syndroom

Onder piramidaal syndroom verstaan we in deze context slechts die stoornis, welke het gevolg is van een letsel in de eigenlijke piramidebaan. (Zie Brodal (1969) over: "the pyramidal tract syndrome"; a misnomer). Een stoornis in de piramidebaan wordt klinisch gekenmerkt door uitval van de normale voetzoolreflex (plantairflexie van de tenen). Electromyografisch manifesteert het piramidaal syndroom zich door een uitval van de eerste reflexcomponent. De tweede reflexcomponent, gepaard gaande met de flexiereflexbeweging, is ontremd.

In onze opvatting fungeert de tactiele cutaneomusculaire reflex als een servosysteem ten behoeve van tactiel gestuurde beweging. In ons onderzoek hebben wij de voetzoolreflex onderzocht; dit is een reflectoir opgewekt bewegingspatroon van de voet ten dienste van het tactiel-reflectoir gestuurd plaatsens ("tactiele plaatsingsreflex" Denny-Brown 1966). De onderliggende neurofysiologische organisatie is bij het piramidaal syndroom gestoord, hetgeen te zien is aan de uitval van de eerste reflexcomponent in het been (hoofdstuk II) en in de

hand (Shahani 1970, Cambier 1972).

Deze uitval heeft ver strekkende gevolgen voor het individu: er treedt een stoornis op in het uitvoeren van die bewegingen welke bij hun uitvoering gestuurd worden door deze tactiele cutaneomusculaire reflexorganisatie. Dit zijn bewegingen welke een taak hebben bij het verkennend en dus lerend omgaan met de wereld. Wanneer we de functie van de tactiel gestuurde motoriek een betekenis geven in het menselijk gedrag, kunnen we stellen dat deze neurofysiologische organisatie een rol speelt bij of ten dienste staat van de cognitieve intentionaliteit. Lawrence (1968) demonstreert dit fraai in zijn experimenten met piramidebaandoorsnijding. Dit heeft tot gevolg dat de tactiele exploratie gestoord raakt, bij behoud van grovere motoriek welke geen continue feed-back vereist.

De tweede reflexcomponent van de flexiereflex is bij het piramidaal syndroom wel aanwezig en, gemeten naar de maatstaven latentietijd en prikkelrempel, niet gestoord, wel gefaciliteerd (hoofdstuk II). Dit maakt waarschijnlijk dat piramidebaanletsel geen invloed heeft op het programma, maar vermoedelijk wel een faciliterende invloed heeft op het starten van deze ballistische beweging. Uit ons onderzoek mogen we in feite geen directe conclusies trekken ten aanzien van de mogelijkheid tot volitionele ballistische beweging; zoals in paragraaf V.5.2.2 gesteld, beschouwen we de flexiereflex slechts als een archetype van ballistisch bewegen. In tegenstelling tot de flexiereflex, welke opwekbaar blijft bij dwarslaesies en waarbij de motore cortex dus geen rol speelt bij het onderliggende motore programma, is de volitionele ballistische beweging wel mede afhankelijk van de motore cortex (Delong 1974). Het EMG-correlaat van een volitionele ballistische beweging is, evenals de bewegingssnelheid, ongestoord bij het piramidaal syndroom (Angel 1975). Onze veronderstelling dat de intacte tweede reflexcomponent indicatief is voor het intact zijn van de mogelijkheid tot volitioneel ballistisch bewegen, lijkt dus juist.

De hier beschreven motore consequenties van het piramidaal syndroom betreffen alleen de gevolgen van het uitvallen van de tactiele cutaneomusculaire servo-kring. Dit leidt tot gestoorde tactiel gestuurde geleide beweging en tot uitval van de bekende huidreflexen welke via deze cutaneomusculaire reflex verlopen, te weten de voetzoolreflex en de buikhuidreflex. De mogelijkheid tot ballistisch bewegen blijft vermoedelijk grotendeels intact. Dit manifesteert zich in ons onderzoek door het blijven bestaan van de tweede reflexcomponent, de flexiereflex. Dit beeld past goed bij de klinische symptomatologie: een zuivere

piramidebaanstoornis gaat met name gepaard met onhandigheid van de fijne vingermotoriek bij behoud van grovere, meer stereotiepe bewegingsmogelijkheden (Brodal 1969, Kuypers 1973).

V.6.2 Het athetose-dystonie complex

Patienten met distale athetotisch-dystone nevenbewegingen worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een zeer levendige eerste reflexcomponent. Levendig in de zin van lage drempelwaarde en hoog voltage. Tevens zien we coaktivatie van a- en antagonist. Bij deze patienten kunnen we daarom spreken van een ontremd tactiel sensomotorisch feedback systeem. Duensing (1952), Twitchel (1959) en Denny-Brown (1962) laten het klinisch bewegingscorrelaat van deze ontremde feedback zien. Deze ontremde sensomotore feedback past in Kornhübers hypothese (1971) dat er bij de athetose sprake is van een stoornis in de geleide beweging.

In onze opvatting is er sprake van een stoornis tengevolge van hyperactiviteit van de cutaneomusculaire feedback. Dit dus in tegenstelling tot het zogenaamde piramidale syndroom, waarbij de motoriek de controle van deze tactiele cutaneomusculaire feedback juist moet missen. Voorzover deze twee motore stoornissen bepaald worden door ontregelingen in een cutaneomusculaire feedback, zouden we het piramidaal syndroom en de athetose dus kunnen zien als twee tegengestelde ontregelingen van een en hetzelfde tactiele cutaneomusculaire servosysteem. Het is in dit licht dan ook begrijpelijk dat beide aandoeningen zich vooral in die lichaamsdelen manifesteren, welke in de sensomotore cortex het meest uitgebreid zijn gerepresenteerd. We zien dit ook als een aanwijzing voor het belang van de sensomotore controle bij de desbetreffende motoriek. Indien we terecht veronderstellen dat de onderhavige tactiele cutaneomusculaire regelkring ten dienste staat van de cognitieve intentionaliteit, houdt dit in dat de athetotisch-dystoon gestoorde patient vooral gehandicapt zal zijn bij het cognitief intentioneel hanteren van de dingen. De observatie van deze patienten lijkt dit te bevestigen

V.6.3 De ziekte van Parkinson

Bij de ziekte van Parkinson vallen twee bijzonderheden op bij het opwekken van de cutaneomusculaire reflexen. De eerste reflexcomponent is ontremd (lage drempelwaarde). De tweede reflexcomponent treedt op na een langere latentietijd. Noch op grond van literatuurstudie, noch op grond van eigen ervaring met Parkinson patienten, hebben wij echter de indruk dat cutaneomusculaire

stoornissen zoals Duensing (1952), Twitchel (1959) en Denny-Brown (1962) bij athetose beschrijven, bij de ziekte van Parkinson optreden. De eerste reflexcomponent is bij de ziekte van Parkinson wel ontremd, doch leidt tengevolge van de nigrostriataire stoornis bij de ziekte van Parkinson toch tot een andere uitingsvorm van deze reflexontremming dan bij de athetose.

De F.S.R. is gefaciliteerd bij rigiditeit (paragraaf V.3.4.3). Gezien de normale peesreflexen bij de ziekte van Parkinson, de gefaciliteerde tactiele cutaneomusculaire reflex en de gefaciliteerde F.S.R., moeten we aannemen dat de facilitatie van deze cutaneomusculaire reflex berust op een ontremming in de reflexbaan tengevolge van disinhibitie van de afferente input. Men verklaart deze facilitatie van F.S.R. (Lee 1975, Tatton 1975) door te veronderstellen dat de basale ganglia het bereik van de proprioceptieve feedback (de transcorticale servo loop) beïnvloeden (Flowers 1975, Lee 1975, Tatton 1975). De coincidentie tussen verhoogde activiteit in de tactiele cutaneomusculaire reflex en de F.S.R. enerzijds en de neurofysiologische verwevenheid van deze twee reflexen anderzijds (paragraaf V.3.4), doen vermoeden dat bij de ziekte van Parkinson zowel tactiele als proprioceptieve afferente informatie centraal niet wordt gedempt. De ontremming van de F.S.R. correleert met het symptoom rigiditeit, zodat wij veronderstellen dat de ontremming van de tactiele cutaneomusculaire reflex parallel verloopt aan en mogelijk zelfs mede verantwoordelijk is voor het symptoom rigiditeit. Rigiditeit is in deze opvatting dan te beschouwen als een ontremde sensomotore regelkring: er is een te sterke sensore feedback.

Het intacte tactiele cutaneomusculaire reflexsysteem pleit voor de opvatting dat de Parkinson patient het vermogen tot uitvoeren van tactiel geleide bewegingen, of met andere woorden: tot tactiele exploratie in het kader van een rationeel verkennend omgaan met de wereld, behoudt. Het gaat te ver te stellen dat de ontremde tactiele cutaneomusculaire reflex een weerspiegeling is van de hyperrationele en steeds via overmatige zelfcontrole behoedzaam de wereld explorerende Parkinson patient; doch de vergelijking dringt zich wel op.

Bij de ziekte van Parkinson treedt ook een stoornis op bij de tweede reflexcomponent. Deze component brengen wij in verband met een ballistische beweging (paragraaf V.5.2.2). Ballistisch in de zin van het uitvoeren van een geprogrammeerde beweging, opgeroepen door een ballistische spiercontractie. De tweede reflexcomponent is bij de ziekte van Parkinson veel moeilijker opwekbaar. De latentietijd is verlengd en er treden meerdere agonistcontracties op alvorens er uiteindelijk een beweging resulteert. Wij interpreteren dit als een moeilijk starten van een ballistisch bewegingspatroon.

Er is een opvallende overeenkomst met het EMG-correlaat van een volitionele ballistische beweging bij de Parkinson patient (Hallett 1977, 1980). Dit bestaat bij de ziekte van Parkinson niet uit het normale driedelige EMG-patroon (te weten: eerste agonistontlading, antagonistontlading, tweede agonistontlading), doch er treden meerdere cycli van activiteit op. Eenzelfde fenomeen zien we bij de flexiereflex ook optreden (extra agonistontlading, de zogenaamde derde reflexcomponent in figuur 14). Echter met dit verschil dat er bij de flexiereflex aanvankelijk sprake is van een niet succesvolle startpoging, de beweging treedt pas op bij een latere reflexcomponent. Hallett stelt dat tijdens een volitionele ballistische beweging als het ware meerdere malen gestart en bijgestuurd moet worden om de uiteindelijke afstand te kunnen overbruggen. Vergelijken we de illustraties van ballistische bewegingspatronen bij proefpersonen (Hallett 1975) met die bij Parkinson patienten (Hallett 1977), dan zien we echter dat bij de Parkinson patienten meerdere agonistontladingen vooraf gaan aan die agonistontlading welke uiteindelijk de beweging oproept. Onze opvatting dat er sprake is van herhaalde en falende startpogingen, gaat klaarblijkelijk ook op voor de volitionele ballistische beweging. Het electromyografisch patroon is per "startcyclus" normaal bij Parkinson patienten (Hallett 1977, 1980).

Hallett's bevinding komt overeen met de gegevens uit het onderzoek van Flowers (1976): tijdens bewegingen welke door proefpersonen ballistisch ("open loop") worden uitgevoerd, valt de Parkinson patient terug op "closed-loop" controle. De patient controleert zichzelf herhaalde malen tijdens die bewegingen en dient zichzelf telkens bij te sturen. In ons model van ballistisch bewegen is dit niet aan te tonen: de flexiereflex is niet vanuit de finaliteit bepaald en vereist dientengevolge geen enkele tussentijdse doelgerichte controle. Ten aanzien van het bemoeilijkt of vertraagd starten van een ballistische beweging zijn onze conclusies geheel in overeenstemming met Flowers (1975, 1976, 1978a,b) en Hallett (1977, 1980).

Flowers (1976) vraagt zich af waarom de Parkinson patient geen ballistische bewegingen kan uitvoeren. Flowers merkt dan op dat een oorzaak lijkt te liggen in het feit dat de patient niet "weet" waar zijn hand in de ruimte is of waar zijn hand is ten opzichte van andere objecten. De patient kan ook niet voorspellen (of voorzien) waar de hand in een bepaalde situatie naar toe moet (Flowers 1978b). We concluderen hieruit dat het de Parkinson patient dan onmogelijk is van te voren (vóór de feitelijke beweging) een adequaat motor patroon te programmeren. De patient zal van moment tot moment stap voor stap moeten contro-

leren of hij zijn doel wel bereikt. Onzes inziens stemt deze conclusie overeen met de omschrijving van Korten (1969): "het zou kunnen zijn dat het symptoom hypokinesie, opgevat als een gedrag, de personale twijfel is in zijn lijfelijke verschijningsvorm". Hieraan zouden wij dan in deze context willen toevoegen: twijfel over zijn plaats in de wereld en dientengevolge twijfel over de zin en de richting van het bewegen.

Alle visies (Korten 1969, Flowers 1976, 1978a,b, Hallett 1977, 1980) leiden in overeenstemming met onze bevindingen, tot de conclusie dat de typische bewegingsarmoede (hypokinesie) bij de ziekte van Parkinson het gevolg is van onvermogen tot adequaat programmeren en starten van ballistische (= spontane, niet rationeel gecontroleerde) bewegingen. Bewegingen, welke als gedragsvorm lijken te behoren tot de conatieve intentionaliteit.

De kinesia paradoxa is een extra bewijs dat niet het uitvoerend bewegingsapparaat maar de hantering (= de programmering) daarvan het niveau is waarop de oorzakelijke stoornis zich bevindt. Wat in de ene situatie niet kan, kan in een andere situatie wel! Het onvermogen tot adequaat programmeren speelt zich dus vooral af bij het ballistisch bewegen, het dwingt de patient tot een rationeel verkennend omgaan met de wereld. De neuroloog kent deze fenomenen ook uit de dagelijkse praktijk: de Parkinson patient, die b.v. niet spontaan links of rechts af kan slaan (open-loop ballistisch) kan wel draaien wanneer hij over een getekende draaiende streep moet lopen (closed-loop geleide beweging).

V.7 Samenvatting

In dit hoofdstuk bespreken wij de betekenis van de respectievelijke cutaneomusculaire reflexcomponent voor de motoriek. Aan de hand van literatuuronderzoek komen we allereerst tot de conclusie dat de eerste reflexcomponent niet alleen maar optreedt in het kader van flexiereflex activiteit. Tactiele (groep II) huidvezels projecteren zowel naar flexoren als extensoren. Supraspinale mechanismen bepalen echter welke alpha-motoneuronen in bepaalde situaties worden geactiveerd.

Tactiele huidprikkel, welke in onze proefopstelling de eerste reflexcomponent oproepen, spelen een rol bij het programmeren van bewegingspatronen. Deze opvatting stoelen wij vooral op een vergelijking met de F.S.R. en op vergelijkend onderzoek bij het piramidiaal syndroom en extrapiramidale aandoeningen. Wij veronderstellen dat de eerste reflexcomponent de electromyografische weergave is van een tactiele (mogelijk transcorticale) cutaneomusculaire regelkring. Deze regelkring heeft tot taak bewegingen, welke continu via tactiele

feedback worden bijgestuurd, volgens plan te laten verlopen. Dit betreft de zogenaamde geleide beweging; deze motoriek speelt een rol bij het explorerend gedrag.

Pijnlijke huidprikkelers, welke in onze onderzoeksofstelling de flexiereflex terugtrekbeving (de tweede reflexcomponent) oproepen, aktiveren (starten) geprogrammeerde bewegingen. In onze opvattingen fungeert de flexiereflex, te weeggebracht door de tweede reflexcomponent, als het archetype van een ballistische beweging.

Ten aanzien van de onderzochte klinische syndromen komen we tot de volgende conclusies over de betekenis van de gevonden cutaneomusculaire reflexafwijkingen:

De piramidebaan speelt een belangrijke rol bij het uitvoeren van tactiel (en proprioceptief) geleide bewegingen. Een stoornis in het tactiele cutaneomusculaire reflexsysteem leidt tot een onvermogen om tactiel-explorerend met de dingen om te gaan. De tweede reflexcomponent blijft intact, hetgeen suggereert dat bij een zuiver piramidaal syndroom de mogelijkheid tot grovere, ballistische motoriek behouden blijft. Er resulteert een "onhandige" motoriek. Het lichamelijk onderzoek laat deze verstoring van de motoriek op een zeer basale wijze zien: het uitvallen van de normale voetzoolreflex tengevolge van uitval van het tactiele cutaneomusculaire reflexsysteem illustreert de verstoring van het tactiel-explorerend contact met de dingen. Het optreden van de meer stereotiepe flexiereflex (waarvan de Babinskireflex onderdeel uitmaakt!) laat het behoud van ballistische motoriek zien.

Bij het athetose-dystonie complex, voorzover beïnvloed door tactiele huidinformatie, is er sprake van een ontremde tactiele cutaneomusculaire regelkring. Dit leidt tot abnormale tactiele controle over bewegingen, hetgeen zich uit in abnormale bewegingspatronen bij huidcontact. Voorzover er bij het piramidaal syndroom en bij athetose-dystonie complex sprake is van ontregelde tactiele cutaneomusculaire regelkringen, zijn deze twee aandoeningen elkaars tegenovergestelde.

Bij de ziekte van Parkinson coincideert een ontremd tactiel cutaneomusculair reflexsysteem met het symptoom rigiditeit. We veronderstellen dat rigiditeit het gevolg is van falende (ontremde) tactielkinaesthetische feedback, passende bij en indicatief voor de overmatige zelfcontrole van de Parkinson patient. De typische stoornis bij het optreden van de tweede reflexcomponent geeft ons aanleiding tot de conclusie dat bij het symptoom hypokinesie (akine-

sie) een onvermogen tot starten van ballistische beweging een rol speelt. De Parkinson patient mist daardoor de mogelijkheid om op een spontane geroutineerde wijze (= ballistische wijze) met de wereld om te gaan.

We vangen deze studie aan met een onderzoek van cutaneomusculaire reflexen, waarbij we ons noodgedwongen moeten beperken tot het bestuderen van de parameters latentietijd en prikkel drempel. Een nadere bestudering van de relevante neurofysiologische organisatie binnen het zenuwstelsel is uiteraard in het kader van een klinische studie als deze, waarbij we moeten afzien van intraspinale of intracerebrale metingen, onmogelijk.

Door vergelijkend onderzoek te verrichten bij proefpersonen en bepaalde patienten en door de aldus verkregen bevindingen te vergelijken met, onzes inziens, in functie verwante motore stoornissen, komen we uiteindelijk toch tot een visie over de neurofysiologische betekenis van de onderzochte reflexsystemen en over hun functie bij het volitioneel motor gedrag. Een gedrag wat door het individu verwezenlijkt wordt door mede gebruik te maken van het "werktuig" of het mechanisme dat door de onderhavige cutaneomusculaire reflexen wordt gerepresenteerd.

De gegeven visie vraagt om een bevestiging en verdere uitwerking van de rol van sensore informatie bij de besproken vormen van motor gedrag.

Proefopstellingen als die van DeLong (1974, 1979) en Anderson (1979) bieden de mogelijkheid om dierexperimenteel intracerebrale metingen te verrichten tijdens geleide en ballistische bewegingen. De mogelijkheid is dan ook aanwezig om de invloed van huidinformatie op de onderzochte onderliggende motore programma's na te gaan.

Proefopstellingen als die van Gandevia (1976), Roland (1977) en McCloskey (1980) bieden de mogelijkheid om bij de mens de invloed van tactiel-kinaesthetische informatie op de beweging te bestuderen.

Proefopstellingen als die van Flowers (1976, 1978a,b) en Hallett (1977, 1980) bieden de mogelijkheid om de wijze van programmeren van volitionele bewegingen bij de mens na te gaan.

In samenwerking met de afdelingen neurofarmacologie en medische psychologie is reeds een eerste begin gemaakt met het bestuderen van dergelijke stoornissen in het programmeren van motor gedrag.

- 1) De term *nociceptief* omschrijft de werking van veronderstelde schade registrerende structuren: de nociceptoren. Men is algemeen de omschrijving "nociceptieve prikkel" gaan gebruiken wanneer men een prikkel bedoelt van dusdanige aard dat de huid hierdoor beschadigd wordt of dreigt te worden.
- 2) *De afferente zenuwen kunnen naar dikte groepsgewijze worden onderverdeeld* (Lloyd 1943). Groep I: 12-20 μ ; groep II: 6-12 μ ; groep III: 3-4 μ ; groep IV: ongemyleiniseerde vezels. De groep III vezels uit de klassificatie van Lloyd worden ook vaak A-delta vezels genoemd naar de oudere indeling van Erlanger en Gasser (zie Gasser 1935). Groep IV vezels heten in deze laatste klassificatie C-vezels.
- 3) *After-discharge*. Boven een bepaalde prikkelsterkte blijft de reflexontlading doorgaan ná de initiële grote ontlading. Deze langdurige ontlading ontstaat volgens de theorie in het reflexcentrum. After-discharge is de ontlading van een reflexcentrum welke door blijft gaan nadat de externe stimulus reeds is teruggetrokken (Creed 1932).
- 4) *De Hofmann reflex ("H-reflex")* is het elektrisch opgewekte equivalent van de peesreflex. Hierbij worden de 1A-afferenten uit de spierspoelen geactiveerd. Deze 1A-afferenten schakelen monosynaptisch over op de alpha-motoneuronen van de desbetreffende spier.
- 5) *Blinkreflex*. De oogknipreflex. Aanraken van de cornea leidt tot reflectoir oogsluiten. Het electromyografisch beeld, verkregen na elektrische stimulatie van de n.supraorbitalis en geregistreerd in de m.orbicularis oculi, laat (evenals de flexiereflex) 2 reflexcomponenten zien.
- 6) *M-respons*. Stimulatie van een motore zenuw leidt tot contractie van de spier welke door de zenuw wordt geïnnerveerd: de M-respons geheten.
- 7) *Reverberating circuit*. Een neuronale schakeling waarin de impuls via terugkoppeling in een circuit blijft rondlopen en aldus als het ware weergalmt (= reverberate).

- 8) *F.R.A. Flexie Reflex Afferenten*. Een verzamelnaam voor alle naar het ruggemerg toevoerende vezels die bij aktivatie een flexiereflex op kunnen roepen (R. Eccles 1959a).
- 9) *Local sign fenomeen*. Wanneer de bewegingsrichting van een reflex wordt bepaald door de positie van de stimulus, is er sprake van local sign. Deze uitdrukking is ingevoerd door Sherrington (Creed 1932). Hij bestudeerde dit fenomeen vooral aan de krabreflex. In de moderne neurofysiologie wordt de term local sign vaak gebruikt om aan te geven dat er slechts vanuit een beperkt huidareaal reflectoire aktiviteit in de onderzochte alpha-motoneuronen of spieren verkregen kan worden.
- 10) *Bewegingsartefact*. Beweging van de registratie elektroden leidt tot spanningsveranderingen bij deze elektroden. Deze bewegingsartefacten mogen niet verward worden met een zogenaamde bewegingsregistratie. In het laatste geval wordt een speciale bewegingsregistrator toegepast.
- 11) *Habituatie*. Wanneer herhaalde stimuli regelmatig worden toegediend, neemt de reactie af. Dit verschijnsel wordt habituatie genoemd. Wanneer de prikkel frequentie zo hoog is dat absolute en relatieve refractaire periode een rol gaat spelen, is er geen sprake van habituatie. Wanneer we een algemene definitie van leren accepteren, zoals b.v. "verandering in gedrag tengevolge van praktijkervaring", dan kan habituatie beschouwd worden als een aspect van leren (Thompson 1966).
- 12) *Recovery cycle*. De flexiereflex gaat gepaard met neuronale aktiviteit in het centrale zenuwstelsel. De neuronen worden geactiveerd tijdens de reflex en komen daarna weer tot rustaktiviteit. Dit proces wordt de recovery cycle genoemd. Shahani (1971) vindt 10 tot 15 seconden na een stimulus een fase van sterk verminderde prikkelbaarheid van het ruggemerg. De flexiereflex is dan minder goed opwekbaar. Binnen \pm 50 seconden na de stimulus herstelt het centrale zenuwstelsel zich weer en er ontstaat dan weer een normale prikkelbaarheid. Een dergelijke recovery cycle wordt gemeten met een zogenaamde *excitability curve*. Deze wordt verkregen door toedienen van twee identieke stimuli met wisselend tijdsinterval tussen de eerste (= conditionerende) en de tweede (=test) stimulus. Vaak wordt een iets gemodificeerde methode gebruikt om het effect van huidstimuli op alpha-motoneuronen te meten: een huidstimulus (in dit geval de conditionerende stimulus)

geeft veranderingen in de prikkelbaarheid van alpha-motoneuronen. Deze prikkelbaarheidsverandering wordt met behulp van de H-reflex gemeten; aldus wordt een zogenaamde "*H-reflex excitability curve*" verkregen (zie noot 18).

- 13) *Mechanoreceptoren*. In de huid bevinden zich receptoren welke reageren op mechanische stimuli. Deze receptoren worden in twee groepen onderverdeeld: rapidly adapting (= R.A.) en slowly adapting (= S.A.). De R.A. receptoren reageren alleen tijdens beweging van de receptor, de S.A. receptoren reageren zowel bij beweging als ook gedurende het verplaatst of gedefformeerd zijn. Mechanoreceptoren geven hun informatie zowel via A-alpha (Hagbarth 1970) als via A-delta vezels (Järvilehto 1981) door.
- 14) De recente onderzoeken over *nociceptoren* (reviews: Nathan (1976), Wall (1978), Cervero (1980), Bernards (1980)) brengen Wall (1978) tot de uitspraak: "the facts (waarop in 1962 de poorttheorie werd gebaseerd) were wrong". Dat wil nog niet zeggen, aldus Wall (1978), dat alle nociceptieve vezels ook pijnvezels zijn, in die zin dat zij altijd pijn geven, wanneer ze geactiveerd worden. Letsel ("if the stimulus reach noxious levels") wordt niet alleen door speciale vezels doorgegeven. Sommige A-delta en C-vezels reageren alleen bij letsel, terwijl andere vezels met lagere drempelwaarde hun ontladingsfrequentie verhogen wanneer de stimulus een schadelijke sterkte bereikt (Wall, 1978).
- 15) *First en second pain*. Bij letsel treedt een primaire, scherpe en goed lokaliseerbare pijn op (= first pain), even later gevolgd door een langerdurende, doffe en moeilijk lokaliseerbare pijn (= second pain). First pain ontstaat door prikkeling van groep III (= A-delta) vezels, second pain ontstaat door prikkeling van C-vezels.
- 16) In de geneeskunde gaat men bij statistische berekeningen vaak uit van de veronderstelling dat de onderzochte gegevens uit een *normale verdeling* (= *Gaussische verdeling*) stammen. Een dergelijke verdeling is te karakteriseren met behulp van het *gemiddelde* en van de *spreiding* (de *standaard deviatie*). In onze resultaten hebben we tevens een schatting voor de *mediaan* opgenomen, namelijk de meest in het midden liggende observatie of een geïnterpoleerde waarde voor de middelste observaties. Als descriptieve maat heeft de mediaan-schatting het voordeel dat hij minder beïn-

vloed wordt door extreme observaties. De mate van asymmetrie van de verdeling wordt uitgedrukt door de *scheefheid*, de mate waarin de platheid van de verdeling afwijkt van die van een volkomen normale verdeling heet *welving*. In het ideale geval bedragen scheefheid en welving 0. Sterk afwijkende schattingen pleiten tegen een normale verdeling. Onder *variatie coëfficiënt* wordt de relatieve spreiding van de gegevens verstaan; deze coëfficiënt wordt verkregen door de standaard deviatie te delen door het gemiddelde. In ons onderzoek bekijken we met deze variatie coëfficiënt, welke berekeningsmethode van de drempelwaarde de minste spreiding oplevert.

- 17) *Extensor thrust reaction*. In het spinale preparaat geeft druk, uitgeoefend onder de voetzool, een krachtige, kortdurende extensiereactie. Dit noemt Sherrington de extensor thrust reaction.
- 18) Granit (1952) stelt: een dergelijke *H-reflex excitability curve* (zie noot 12) geeft een maat voor het aantal alpha-motoneuronen wat reageert op de conditionerende stimulus. Met deze methode kan men echter niet weten hoe die alpha-motoneuronen op de conditionerende stimulus reageren: ontladen zij dan ook of wordt hun prikkelbaarheid alleen maar beïnvloed? Met de test H-reflex wordt in feite alleen maar gemeten hoeveel alpha-motoneuronen deze H-reflex test shock doorgeven. Het is eigenlijk een *transmissie test* en geen *discharge test*. Dit laatste meet hoeveel alpha-motoneuronen feitelijk ontladen. De juiste discharge test is de directe meting van de reflex in efferente zenuwen of spieren.
- 19) *Residuale ipsilaterale extensie*. Stimulatie van het proximale deel van een doorgesneden zenuw naar een der koppen van bijvoorbeeld knie- of enkelextensoren inhibeert reflexmatig de andere extensor koppen (tengevolge van de reciproke innervatie bij de flexiereflex). Is de stimulus zwak, dan wordt deze inhibitie voorafgegaan door een extensie (Creed 1932). Wij zouden zeggen: een zwakke stimulus activeert groep II afferenten en deze geven spiercontractie met local sign (cfr. Hagbarth 1952).
- 20) De "*half centres*" van T. Graham Brown (1914). Het ruggemerg bevat een generator voor locomotie. Brown veronderstelt dat iedere extremiteit zijn eigen centrum heeft. Elk centrum is in twee halve centra verdeeld: een helft voor flexoren, de andere helft voor extensoren. De centra voor de twee on-

derste extremiteiten kunnen gezamenlijk functioneren in een synchroon of in een alternerend ritme.

- 21) *Histamine flare*. Een axonreflex. Intracutaan inspuiten van histamine geeft een axoaxonale reflex, welke tot vasodilatatie en roodheid (= flare) leidt. Deze reflex wordt negatief als de axonen beschadigd zijn. Men veronderstelt dat deze reflex over axonen van C-vezels loopt.

- 22) We prefereren in een klinische studie als deze het gebruik van de functie-omschrijvende term: "*funktionele rekreflex*" (F.S.R. = *Functional Stretch Reflex*; Melvill-Jones 1971). In de literatuur zijn een aantal minder suggestieve terminologieën in zwang. Zo spreekt men in navolging van Upton (1971) over V_2 -response, wanneer men deze reflex bestudeert door middel van elektrische stimulatie van een perifere zenuw (V = volitional, d.w.z. wilsafhankelijk). Lee en Tatton (1975) introduceren de term M_2 -response. Hiermede geven zij aan dat er sprake is van een tweede spierreactie. (De eerste spierreactie, de M_1 -response, is de monosynaptische peesreflex). Marsden (1971, 1972, 1973) spreekt over A- en B-response. Conrad (1977) over een C-response (C = Cortical). Iles (1977) en Tatton (1979) stellen de V_2 reactie gelijk aan de F.S.R. De gemeten reflexactiviteit bij de funktionele rekreflex is variabel. De instructie, welke de proefpersoon krijgt, bepaalt de reactie in hoge mate. Het meegeven of verzetten tegen de opgedrongen beweging leidt tot afname, respectievelijk versterking van reflex. De intensiteit van de F.S.R. wordt bepaald door de taak van de spier (de uitgeoefende kracht), hetwelk fenomeen wordt omschreven als de *reflex gain* (Marsden). Training heeft eveneens invloed op de reflexamplitudo (Marsden).

- 23) Bij baby's is een *grijpreflex* aanwezig. Deze verdwijnt gedurende de eerste levensmaanden. Dit wordt gewoonlijk verklaard door het ontstaan van corticale dominantie over lagere centra. Er zijn overigens ook argumenten te vinden voor de opvatting dat de grijpreflex bij kinderen niet identiek is aan de pathologische grijpreflex. Deze laatste ontstaat tengevolge van letsel van de supplementaire motore zone (Brodal 1969).

In hoofdstuk I bestuderen wij het EMG patroon van de flexiereflex bij de gezonde mens. Wij wekken deze reflex op door toedienen van een elektrische prikkel onder de bal van de voet of over de n.suralis. Bij een bepaalde prikkelsterkte trekt het been dan reflectoir terug: dit is de flexiereflex.

We laten zien dat tijdens EMG registratie van deze reflex - waarbij wij ons beperken tot het registreren in m.tibialis anterior en m.biceps femoris caput breve - achtereenvolgens twee fasen van EMG activiteit optreden, respectievelijk de eerste en de tweede reflex(component) genaamd. Het optreden van deze reflexcomponenten blijkt echter afhankelijk te zijn van prikkelsoort, prikkelsterkte en prikkellocalisatie. De eerste reflexcomponent heeft een lagere prikkel drempel dan de tweede reflexcomponent en is beter opwekbaar met behulp van een puls trein. De vereiste prikkelsterkte gaat volgens de onderzochte personen gepaard met een sensatie van stroom, druk of zwaarte. De tweede reflexcomponent wordt door sterkere, pijnlijke en/of onverwachte prikkels opgewekt. Deze tweede reflexcomponent gaat met de feitelijke terugtrek beweging gepaard. Tijdens de eerste reflexcomponent treedt geen of slechts geringe beweging op. De resultaten van het onderzoek worden sterk beïnvloed door angst en verwachting. Dit verklaart de vaak wisselvallige resultaten.

In hoofdstuk II gaan wij dieper in op het verschijnsel "local sign". Dit zegt dat de vorm van de reflexbeweging bepaald wordt door de plaats van de stimulus. Local sign blijkt een belangrijke rol te spelen bij de eerste reflexcomponent, gemeten naar de veranderingen in reflexactiviteit tengevolge van een verandering van stimuluslocalisatie. Zo leidt bij gezonde proefpersonen stimulatie onder de bal van de voet tot het optreden van een eerste en een tweede reflexcomponent in m.tibialis anterior, terwijl in m.biceps femoris meestal alleen de tweede reflexcomponent optreedt. Stimulatie van de n.suralis leidt daarentegen tot het optreden van beide reflexcomponenten in m.biceps femoris, meestal treedt dan in m.tibialis anterior alleen de tweede reflexcomponent op. Hieruit concluderen wij dat er bij de eerste reflexcomponent sprake is van een lokaal, vermoedelijk segmentaal verband tussen prikkelplaats en reagerende spieren. Dit local sign is niet aanwezig bij de tweede reflexcomponent, aangezien deze component vanuit beide stimuluslocalisaties wordt opgewekt. Alleen bij drempelwaarde prikkelsterkte voor de tweede reflexcomponent vertoont deze tweede reflexcomponent ook vaak local sign, gelijk aan het patroon bij de eerste component.

Bij gezonde mensen zien wij dus in onze proefopstelling bij electromyografie twee reflexen optreden: allereerst de lokale, monosegmentaal verlopende eerste reflex en daarna de plurisegmentale (het hele been betreffende) tweede reflex. Deze laatste gaat gepaard met de normale flexiereflex. Bij het piramidiaal syndroom valt de eerste reflex uit. Het optreden van de tweede reflex verloopt nu volgens een stereotiep patroon, welk patroon overigens per individu iets kan verschillen. Wij komen tot de conclusie dat de normale voetzoolreflex wordt gevormd door de monosegmentaal verlopende eerste reflex. Deze lokale reflex valt uit bij het piramidiaal syndroom.

De beweging welke dan bij stimulatie onder de voetzool optreedt, wordt opgewekt door de stereotiep verlopende tweede reflex. Dit is de pathologische flexiereflex, de Babinskireflex is hier een onderdeel van. Deze pathologische flexiereflex komt overeen met de nociceptieve flexiereflex uit de dierexperimenten van Sherrington.

Uit dierexperimenteel onderzoek is bekend dat spinale noradrenerge mechanismen de flexiereflex faciliteren. In hoofdstuk III beschrijven wij hoe de flexiereflex bij de ziekte van Parkinson verloopt. Zoals bekend is er bij de ziekte van Parkinson, naast de dopamine deficiëntie, ook sprake van noradrenaline deficiëntie.

De eerste reflex is bij de ziekte van Parkinson gefaciliteerd: er is een verlaagde prikkeldrempel. Dit zien wij ook bij athetotisch-dystone beelden.

De ontremde eerste reflex heeft bij de ziekte van Parkinson mogelijk te maken met het verschijnsel rigiditeit. Bij athetotisch-dystone beelden lijkt ons deze ontremde eerste reflex de neurofysiologische basis te zijn van klinisch aantoonbare abnormale tactiele cutaneomusculaire reflexen en abnormale tactiele controle over de motoriek.

Alvorens de terugtrekbeweging bij Parkinsonpatiënten optreedt, zien wij de tweede reflex enkele malen na elkaar optreden. De flexiereflex start bij de ziekte van Parkinson als het ware enkele malen tevergeefs, alvorens er uiteindelijk beweging resulteert. Deze feiten interpreteren wij als een vertraagd en bemoeilijkt starten van beweging. Dit, in ons testmodel op noradrenaline deficiëntie wijzend fenomeen, achten wij van betekenis bij het symptoom hypokinesie.

Op grond van de sensaties, welke gepaard gaan met de drempelwaarde prikkelsterkte voor de eerste en tweede reflex, spreken wij over de tactiele, respectievelijk de nociceptieve cutaneomusculaire reflex. In de literatuur is men het niet

eens over de vraag of de twee reflexen elk door een specifieke groep afferente vezels worden opgewekt. Namelijk enerzijds de dikke gemyeliniseerde vezels met een diameter van 6-12 μ (groep II), welke bij stimulatie tot tactiele sensaties leiden en anderzijds de dunne gemyeliniseerde vezels met een diameter van 3-4 μ (groep III, oftewel A-delta vezels) welke bij stimulatie tot pijnsensaties aanleiding geven.

Onze experimenten (hoofdstuk IV) met verschillende prikkelcombinaties laten de mogelijkheid open dat de tweedeling van het reflexpatroon niet berust op twee aparte afferente vezelsystemen in de reflexbogen, maar op centrale processen in het ruggemerg. De vraag, of de tweedeling van het reflexpatroon afhangt van het al dan niet geactiveerd worden van specifieke afferente vezels, trachten wij in hoofdstuk IV op te lossen door het reflexpatroon te bestuderen bij patienten met aangetoonde uitval van groep II of groep III afferenten (biopt van de n.suralis).

Bij de patienten met uitval van groep II afferenten zijn vrijwel alle vezels verdwenen welke dikker zijn dan 6 μ . De eerste reflex blijft echter opwekbaar, wanneer nog 1/3 deel van het normale aantal 6 μ vezels resteert. Bij deze patienten heeft de eerste reflex een vrijwel normale latentietijd, zodat wij concluderen dat de eerste reflex normaal ook door 6 μ vezels wordt opgewekt. Het feit dat de eerste reflex ook optreedt bij patienten met tabes van Friedreich, blijft onverklaard: deze patienten hebben immers allemaal een piramidiaal syndroom, hetgeen een uitval van de eerste reflex zou doen verwachten (zie hoofdstuk II). De tweede reflex is bij patienten met uitval van groep II afferenten gefaciliteerd, hetgeen wij in verband brengen met de poorttheorie. Uitval van groep III afferenten gaat gepaard met het verdwijnen van de tweede reflex. Onze bevindingen leiden tot de conclusie dat het ontstaan van de twee reflexen het gevolg is van het feit, dat tengevolge van elektrische stimulatie twee verschillende groepen afferente vezels worden geactiveerd.

In hoofdstuk V gaan wij dieper in op de neurofysiologische betekenis van de beide reflexen, of, beter gezegd, de neurofysiologische betekenis van de tactiele, respectievelijk de nociceptieve cutaneomusculaire reflex.

Wij gaan na hoe tactiele informatie de piramidale en extrapiramidale motoriek beïnvloedt. Deze klinisch aantoonbare tactiele invloed op de motoriek loopt parallel met de aan- of afwezigheid van de eerste reflex, zodat wij veronderstellen dat de tactiele cutaneomusculaire reflex deel uitmaakt van de onderliggende neurofysiologische organisatie. Wij vinden in de literatuur belang-

rijke argumenten voor de conclusie dat tactiele informatie invloed heeft op de zogenaamde "long loop" component van de rekreflex, ook wel "functional stretch reflex" (F.S.R.) genaamd. Tevens blijkt dat in pathologische gevallen, waarin de eerste reflex is gestoord (zie hoofdstuk II en III), de F.S.R. volgens de literatuur vergelijkbare stoornissen vertoont. Op grond van de rol, welke tactiele informatie bij de motoriek speelt en op grond van de verwevenheid van de tactiele cutaneomusculaire reflex met de F.S.R., veronderstellen wij dat de tactiele cutaneomusculaire reflex, naar analogie van de F.S.R., fungeert als een tactiel feed-back mechanisme ten behoeve van tactiel gestuurde motoriek.

De nociceptieve cutaneomusculaire reflex representeert een geheel ander neurofysiologisch mechanisme. De dierexperimentele literatuur leert ons dat er bij deze tweede reflex, de flexiereflex, geen sprake is van feed-back controle tijdens de beweging. De spatiotemporele organisatie van deze beweging, het zogenaamde motore programma, is reeds "gepreprogrammeerd" aanwezig. Een pijnlijke prikkel triggert dit programma, maar heeft tijdens het bewegingsverloop geen invloed op de vorm van de beweging. Wij tonen aan dat de flexiereflex-beweging wordt opgeroepen door kortdurende spiercontractie, welke de extremitet als het ware lanceert.

Wij komen tot de conclusie dat de neurofysiologische karakteristieken, zoals wij die menen te kunnen geven aan de tactiele, respectievelijk de nociceptieve cutaneomusculaire reflex, overeenkomen met de gangbare neurofysiologische omschrijving van twee vormen van beweging: n.l. de geleide (= continu gecontroleerde) en de ballistische (= "gepreprogrammeerde") beweging. Overeenkomst en verschil tussen de flexiereflex en een volitionele ballistische beweging wordt besproken.

Tenslotte keren wij in het kort terug naar de onderzochte klinische syndromen om onze visie te geven over de betekenis van de reflexstoornissen voor het motor gedrag. Wij zien dat er bij het piramidaal syndroom sprake is van uitval van tactiele sensomotore feed-back, leidende tot een stoornis bij het tactiel exploreren. Een stoornis welke de patient dus vooral belemmert bij het cognitief hanteren der dingen. Bij athetose-dystonie is er daarentegen juist sprake van een overmatige tactiele sensomotore feed-back, hetgeen eveneens leidt tot een stoornis bij het cognitief hanteren. Ook bij de ziekte van Parkinson is de tactiele sensomotore feed-back ontremd; wij vermoeden dat dit hier echter in relatie staat met het symptoom rigiditeit. De typische stoornis bij het optreden van de tweede reflex lijkt ons indicatief voor een onvermogen tot starten van ballistische bewegingen. Een onvermogen wat de Parkinson patient - geheel in overeenstemming met zijn karakter - beperkt bij spontaan en geroutineerd motor gedrag.

SUMMARY

In chapter I, we examine the EMG pattern of the flexor reflex in normal subjects. We elicit the reflex by application of an electrical stimulus on the ball of the foot or over the sural nerve. At a certain stimulus strength the leg withdraws with a reflex action - the flexor reflex.

We show that two successive phases of EMG activity - the first and second reflex(component) - appear during EMG registration of the reflex, in which we limit ourselves to the m.tibialis anterior and m.biceps femoris caput breve. However, the appearance of these reflex components is dependant upon the type, strength and site of the stimulus. The first reflex component has a lower threshold than the second component and is more effectively elicited with a pulse train. According to the subjects, the required stimulus is accompanied by a sensation of current, pressure or heaviness. The second reflex component is elicited by stronger, painful and/or unexpected stimuli. This second reflex component is related to the actual withdrawal of the leg, whereas there is little or no movement during the first reflex component. Our experimental findings are strongly influenced by fear and anticipation in the subjects, which explains the varying results.

In chapter II, we discuss the phenomenon "local sign" in greater detail. This says that the reflex movement is specifically orientated in relation to the position of the peripheral stimulus. Local sign is an important factor for the first reflex component as measured by changes in the patterns of muscle activity produced by changes in stimulus site. Stimulation of the ball of the foot in normal subjects induces the appearance of a first as well as a second reflex component in the m.tibialis anterior, while usually only the second reflex component appears in the m.biceps femoris. Conversely, stimulation of the n.suralis induces the appearance of both reflex components in the m.biceps femoris and usually only the second reflex component appears in the m.tibialis. We conclude that there is a local, presumably segmental connection between the stimulus site and the responding muscles in the first reflex component. This local sign is not present in the second reflex component, as this component is elicited from both stimulus sites. Only at the threshold strength does the second reflex component often display local sign, similar to the pattern in the first component.

So, with our method, we see two reflexes appearing in normal subjects: first, the local, monosegmental reflex followed by the second, plurisegmental

reflex (effecting the entire leg). The latter constitutes the normal flexor reflex. The first reflex is absent in the pyramidal syndrome, in which the second reflex occurs according to a stereotypic pattern - a pattern which can vary from one individual to the next. We conclude that the monosegmental first reflex constitutes the normal plantar reflex. This local reflex is absent in the pyramidal syndrome, in which the movement that occurs as a result of stimulation of the sole is produced by the stereotypically proceeding second reflex. This is the pathological flexor reflex of which the Babinski sign is a part. The pathological flexor reflex is comparable to the nociceptive flexor reflex of Sherrington in animals.

It is known from animal experiments that spinal noradrenergic mechanisms facilitate the flexor reflex. In chapter III, we describe the occurrence of the flexor reflex in Parkinson's disease. As is known, there is a dopamine deficiency as well as a deficiency of noradrenaline in Parkinson's disease.

The first reflex is facilitated in Parkinson's disease as shown by a lowered threshold. This also occurs in athetotic-dystonic syndromes.

The disinhibited first reflex is possibly related to rigidity in Parkinson's disease. With respect to athetotic-dystonic syndromes, it seems that this disinhibited first reflex is the neurophysiological basis of clinically demonstrable abnormal tactile cutaneomuscular reflexes and abnormal tactile motor control.

Before the withdrawal appears in Parkinson's disease, the second reflex occurs a few times in succession. The flexor reflex starts a number of times in these patients, but, so to speak, without success, before movement finally results. We interpret these observations as a slowed or hindered starting of movement. We consider this phenomenon, which in our testmodel indicates that there is a noradrenaline deficiency, to be important in hypokinesia.

On the basis of the sensations which accompany threshold stimulation for the first and second reflexes, we are dealing with a tactile and nociceptive cutaneomuscular reflex respectively. There has been disagreement about whether the two reflexes are each elicited by a specific group of afferent fibers, such as the largest myelinated fibers, 6-12 μ in diameter (group II), which give rise to tactile sensation when stimulated and the smaller myelinated fibers, 3-4 μ in diameter (group III, or A-delta fibers), which give rise to pain sensations when stimulated.

Our experiments (chapter IV) with various combinations of stimuli allow

for the possibility that bipartition of the reflex pattern does not indeed rely on two separate afferent fiber systems in the reflex arcs but rather on central processes in the spinal cord. By studying the reflex pattern in patients showing a loss of group II or group III afferents (biopsy of sural nerve), we attempt to answer the question whether bipartition of the reflex pattern depends upon the activation of specific afferent fibers.

In patients with a loss of group II afferent fibers, nearly all of the fibers thicker than 6 μ have disappeared. However, the first reflex can still be elicited if approximately one-third of the normal number of 6 μ fibers remains. Because the first reflex has an essentially normal latency period in these patients, we conclude that normally the first reflex is also elicited by activity in 6 μ fibers. The fact that the first reflex also appears in patients with Friedreich's ataxia remains unexplained, since these patients all have a pyramidal syndrome, which would lead one to expect a disappearance of the first reflex (see chapter II). The second reflex is facilitated in patients with a loss of group II afferent fibers, which we relate to the gate control theory. Loss of group III afferent fibers is accompanied by the disappearance of the second reflex. Our findings lead to the conclusion that the appearance of the two reflexes is the result of the fact that two different groups of afferent fibers are activated by electrical stimulation.

In chapter V we discuss in further detail the neurophysiological significance of the two reflexes, or, more specifically, the neurophysiological significance of the tactile and nociceptive cutaneomuscular reflex.

We investigate how tactile information influences pyramidal and extrapyramidal motor functions. This clinically demonstrable tactile influence on movement parallels the presence or absence of the first reflex; therefore we presume that the tactile reflex is part of the underlying neurophysiological organization. We find important arguments in other studies supporting the conclusion that tactile information influences a "long loop" component of the stretch reflex: the "functional stretch reflex" (F.S.R.). Furthermore, in pathological cases in which the first reflex is disturbed (see chapter II and III) similar abnormalities in F.S.R. are described by others. Based on the role of the tactile information in motor performance as well as on the basis of the interrelationship between the tactile cutaneomuscular reflex and the F.S.R., we presume that the tactile cutaneomuscular reflex operates, by analogy with the F.S.R., as a tactile feed-back mechanism in sensory controlled motor functions.

The nociceptive cutaneomuscular reflex represents an entirely different

neurophysiological mechanism. Animal experiments show that there is no feedback control during this second reflex, i.e. the flexor reflex. The spatiotemporal organization of the movement - the "motor program" - is "preprogrammed". A painful stimulus triggers this program, but does not influence the configuration of the movement during its course. We show that the flexor reflex-withdrawal is evoked by brief muscle contraction, which launches the extremity.

We conclude that the neurophysiological characteristics, which in our opinion may be attributed to the tactile and to the nociceptive cutaneomuscular reflex, are in agreement with the current neurophysiological description of two types of movement: i.e. the ramp (continuously controlled) and the ballistic ("preprogrammed") movement. Similarities and differences between the flexor reflex and volitional ballistic movement are discussed.

Finally we briefly return to the investigated clinical syndromes to give our opinion about the implications of the reflex disturbances for motor behavior. We see that there is a loss of tactile sensomotor feed-back in the pyramidal syndrome, leading to a disturbance in tactile exploration; a disturbance which especially impedes the patient in cognitive manipulation of objects. Conversely, in athetosis-dystonia there is an excessive tactile sensomotor feed-back, which likewise leads to a disturbance in cognitive manipulation. The tactile sensomotor feed-back is also disinhibited in Parkinson's disease; however, we suspect that this is related to rigidity. The typical disturbance in the occurrence of the second reflex seems to be indicative of an inability to start ballistic movements. An inability that restricts the Parkinson patient - entirely compatible with his personality structure - in spontaneous and skilled motor behavior.

- ACCORNERO, N., BINI, G., LENZI, G.L., MANFREDI, M. (1973). Differential effects of cutaneous myelinated and unmyelinated afferents on monosynaptic reflex of the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 34: 803
- ADER, J.P., POSTEMA, F., KORF, J. (1979). Contribution of the locus coeruleus to the adrenergic innervation of the rat spinal cord: a biochemical study. *J. Neural. Trans.* 44: 159-173
- AKIL, H., MAYER, D.J. (1972). Antagonism of stimulation produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Research* 44: 692-697
- AKIL, H., LIEBESKIND, J.C. (1975). Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. *Brain Research* 94: 279-296
- ALAJOUANINE, Th., CASTAIGNE, P., HELD, J.P., CAMBIER, J., PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1968). Flexion tonique des orteils au cours de la marche chez l'hémiplégique. *Rev. Neurol.* 118: 343-354
- ANDÉN, N.E., LUNDBERG, A., ROSENGREN, VYCKLICKÝ, L. (1963). The effect of Dopa on spinal reflexes from the FRA (Flexor Reflex Afferents). *Experientia* 19: 654-655
- ANDÉN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A. (1964a). Spinal reflexes and monoamine liberation. *Nature* 202: 1222-1223
- ANDÉN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A., VYCKLICKÝ, L. (1964b). A new spinal flexor reflex. *Nature* 202: 1344-1345
- ANDÉN, N.E., HÄGGENDAL, J., MAGNUSSON, T., ROSENGREN, E. (1964c). The time course of the disappearance of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the spinal cord after transection. *Acta Physiol. Scand.* 62: 115-118
- ANDÉN, N.E., (1965). Distribution of monoamines and dihydroxyphenylalanine decarboxylase activity in the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.* 64: 197-203.
- ANDÉN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A., VYCKLICKÝ (1966a). The effect of Dopa on the spinal cord. 1. Influence on transmission from primary afferents. *Acta Physiol. Scand.* 67: 373-386
- ANDÉN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A. (1966b). The effect of Dopa on the spinal cord. 2. A pharmacological analysis. *Acta Physiol. Scand.* 67: 387-397.
- ANDÉN, N.E., JUKES, M.G.M., LUNDBERG, A., VYCKLICKÝ, L. (1966c). The effect of Dopa on the spinal cord. 3. Depolarization evoked in the central terminals of ipsilateral Ia afferents by volleys in the flexor reflex afferents. *Acta Physiol. Scand.* 68: 322-336
- ANDÉN, N.E., CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T. (1967). Increased impulse flow in bulbospinal noradrenaline neurons produced by catecholamine receptor blocking agents. *Europ. J. Pharmacol.* 2: 59-64
- ANDÉN, N.E., BUTCHER, S.G., CORRODI, H., FUXE, K., UNGERSTEDT, U. (1970). Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Europ. J. Pharmacol.* 11: 303-314
- ANDÉN, N.E., STRÖMBOM, U., SVENSSON, T.H. (1973). Dopamine and noradrenaline receptor stimulation: reversal of reserpine-induced suppression of motor activity. *Psychopharmacologia* 29: 289-298

- ANDÉN, N.E., STRÖMBOM, U. (1974). Adrenergic receptor blocking agents: effects on central noradrenaline and dopamine receptors and on motor activity. *Psychopharmacologia* 38: 91-103
- ANDÉN, N.E., STRÖMBOM, U., SVENSSON, T.H. (1977). Locomotor stimulation by L-Dopa: relative importance of noradrenaline receptor activation. *Psychopharmacology* 54: 243-248
- ANDÉN, N.E., GOMES, C., PERSSON, B., TROLIN, G. (1978). R 28935 and Prazosin: effects on central and peripheral alpha-adrenoreceptor activity and on blood pressure. *Naun. Schmied. Arch. Pharmacol.* 302: 299-306
- ANDERSON, R.J., ALDRIDGE, J.W., MURPHY, J.T. (1979). Function of caudate neurons during limb movements in awake primates. *Brain Research* 173: 489-501
- ANDERSSON, S.A. (1962). Projection of different spinal pathways to the second somatic sensory area in cat. *Acta Physiol. Scand.* 56, suppl. 194
- ANDERSSON, O., FORSSBERG, H., CRILLNER, S., LINDQUIST, M. (1978). Phasic gain control of the transmission in cutaneous reflex pathways to motoneurons during 'fictive' locomotion. *Brain Research* 149: 503-507
- ANGEL, R., ALSTON, W., HIGGINS, R. (1970). Control of movement in Parkinson's disease. *Brain* 93: 1-14
- ANGEL, R.W. (1975). Electromyographic patterns during ballistic movement of normal and spastic limbs. *Brain Research*, 99: 387-392
- ANGEL, R.W. (1977). Antagonist muscle activity during rapid arm movements: central versus proprioceptive influences. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 40: 683-686
- ANGEL, R.W. (1974). Electromyography during voluntary movement: the two-burst pattern. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 36: 493-498
- APPELBERG, B., JOHANSSON, H., KALISTRATOV, G. (1977). The influence of group II muscle afferents and low threshold skin afferents on dynamic fusimotor neurones to the triceps surae of the cat. *Brain Research* 132: 153-158
- ASANUMA, H., STONEY Jr., S.D., ABZUG, C. (1968). Relationship between afferent input and motor outflow in cat motor sensory cortex. *J. Neurophysiol.* 31: 670-681
- ASHBY, M. (1949). Delayed withdrawal reflex and perception of pain: studies in a case of syphilitic meningomyelitis and tabes with extensor plantar responses of a type not previously described. *Brain* 72: 599-612
- BAKER, R.G., ANDERSON, E.G. (1970). The effects of L-3,4-dihydroxyphenylalanine on spinal reflex activity. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 173: 212-223
- BARBEAU, A. DE GROOT, J.A. (1966). The problem of measurement of akinesia. *J. Neurosurg.* 24: 331-334
- BARBEAU, A. (1976). Pathophysiology of the oscillations in performance after long-term therapy with L-Dopa. in: *Advances in Parkinsonism*. Eds.: Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (Roche-Basel) pp. 424-434
- BARBEAU, A. (1980). High level levodopa therapy in severely parkinsonian patients: twelve years later. in: *Parkinson's Disease*. Eds: Rinne, U.K., Klingler, M., Stamm, G. (Elsevier-Amsterdam) pp. 229-240
- BARD, P. (1933). Studies on the cerebral cortex. I. Localized control of placing and hopping reactions in the cat, and their normal management by small cortical remnants. *Arch. Neurol. Psychiat.* 30: 40-74

- BATHIEN, N., HUGON, M. (1964). Etude, chez l'homme, de la dépression d'un réflexe monosynaptique par stimulation d'un nerf cutané. *J. Physiol.* 56: 285-286
- BATHIEN, N., BOURDARIAS, H., SINGER, B., MAHOUDEAU, D. (1970). Analyse électrophysiologique du réflexe cutané de défense du membre inférieur: approche d'une interprétation du signe de Babinski. *Rev. Neurol.* 123: 418-423
- BATHIEN, N. (1971a). Réflexes spinaux chez l'homme et niveaux d'attention. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 30: 32-37
- BATHIEN, N., DEHLN, H. (1971b). Mise en évidence de deux réflexes polysynaptiques d'origine cutanée du membre supérieur chez l'homme normal. *J. Physiol.* 63: 164A
- BATHIEN, N., BOURDARIAS, H. (1972). Lower limb cutaneous reflexes in hemiplegia. *Brain* 95: 447-456
- BEHSE, F., BUCHTHAL, F. (1978). Sensory action potentials and biopsy of the sural nerve in neuropathy. *Brain* 101: 473-493
- BELCHER, G., RYALL, R.W., SCHAFFNER, R. (1978). The differential effects of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non-nociceptive dorsal horn interneurons in the cat. *Brain Research* 151:307-321
- BERNARDS, J.A. (1980). Pijn. Neurophysiologische aspecten. Bohn-Scheltema-Holkema, Deventer
- BJORKLUND, A., SKAGERBERG, G. (1979). Evidence for a major spinal cord projection from the diencephalic All dopamine group in the rat using transmitter-specific fluorescent retrograde tracing. *Brain Research* 177: 170-175
- BLESSING, W.W., CHALMERS, J.P. (1979). Direct projection of catecholamine (presumably dopamine) containing neurones from the hypothalamus to the spinal cord. *Neurosci. Lett.* 11: 35-40
- BLINN, G., HEINZ, G., JURNA, I. (1980). Effects of substantia nigra stimulation on suralis-evoked spinal reflex activity. *Neuropharmacology* 19: 75-85
- BODNAR, R.J., ACKERMANN, R.F., KELLY, D.D., GLUSMAN, M. (1978). Elevations in nociceptive thresholds following locus coeruleus lesions. *Brain Res. Bull.* 3: 125-130
- BOISSEVAIN, A.C.H. (1972). Hyperaesthesia following peripheral nerve injury. Thesis.
- BRISSAUD, E. (1896). Le réflexe du fascia lata. *Gaz. hebd. Méd. Chir.* 43: 253-256
- BRODAL, A. (1969). Neurological anatomy in relation to clinical medicine. 2nd edn. New York Oxford University Press.
- BROOKS, C.McC., FUORTES, M.G.F. (1952). Electrical correlates of the spinal flexor reflexes. *Brain* 75: 91-95
- BROWN, A.G., IGGO, A. (1962). The structure and function of cutaneous "touch corpuscles" after nerve crush. *J. Physiol.* 165: 28P-29P
- BROWN, A.G. (1981). The terminations of cutaneous nerve fibres in the spinal cord. *TINS* 4: 64-67
- BROWN, T., GRAHAM (1914). On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of rhythmic activity. *J. Physiol.* 48: 18-46

- BUCHTHAL, F., ROSENFALCK, A., BEHSE, F. (1975). Sensory potentials of normal and diseased nerve. in: *Peripheral neuropathy*, vol I. Eds.: Dyck, P.J., Thomas, P.K., Lambert, E.H. (Saunders - Philadelphia) pp. 442-464
- BULBRING, E., BURN, J.H. (1941). Observations bearing on synaptic transmission by acetylcholine in the spinal cord. *J. Physiol.* 100: 337-368
- BURGESS, P.R., PERL, E.R. (1967). Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *J. Physiol.* 190: 541-562
- BURGESS, P.R., HORCH, K.W. (1973). Specific regeneration of cutaneous fibers in the cat. *J. Neurophysiol.* 36: 101-114
- BURGESS, P.R., (1974). Patterns of discharge evoked in cutaneous nerves and their significance for sensation. in: *Advances in Neurology*. vol. 4. Ed.: Bonica J.J. (Raven Press-New York) pp. 11-18
- BURKE, D., MACKENZIE, R.A., SKUSE, N.F., LETHLEAN, A.K. (1975). Cutaneous afferent activity in median and radial nerve fascicles: a microelectrode study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 855-864
- BURKE, D., SKUSE, N.F., LETHLEAN, A.K. (1981). Cutaneous and muscle afferent components of the cerebral potential evoked by electrical stimulation of human peripheral nerves. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 51: 579-588
- CACCIA, M.R., McCOMAS, A.J., UPTON, A.R.M. BLOGG, T. (1973). Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 36: 960-977
- CAMBIER, J., DEHEN, H., BATHIEN, N. (1972). La préhension pathologique. *Rev. Neurol.* 126: 17-29
- CAMBIER, J., DEHEN, H., BATHIEN, N. (1974). Upper limb cutaneous polysynaptic reflexes. *Neurol. Sci.* 22: 39-49
- CARLSSON, A., MAGNUSSON, T., ROSENGREN, E. (1963). 5-hydroxytryptamine of the spinal cord normally and after transection. *Experientia* 19: 359
- CARLSSON, A., FALCK, B., FUXE, K., HILLARP, N.-A. (1964). Cellular localization of monoamines in the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.* 60: 112-119
- CASTAIGNE, P., HELD, J.-P., CATHALA, H.-P., PIERROT-DESEILLIGNY, E., BUSSEL, B., MORIN, C. (1972). Modifications de l'excitabilité médullaire induites par une stimulation cutanée chez différentes catégories d'hémiplégiques. *Rev. Neurol.* 126: 393-400
- CERVERO, F., IGGO, A. (1980). The substantia gelatinosa of the spinal cord. *Brain* 103: 717-772
- CHAMBERS, W.W., LIU, C.-N., McCOUCH, G.P. (1970). Cutaneous reflexes and pathways affecting them in the monkey, macaca mulatta. *Exp. Neurol.* 28: 243-256
- CHAN, C.W.Y., MELVILL JONES, G., KEARNEY, R.E., WATT, D.G.D. (1979a). The "late" electromyographic response to limb displacement in man. I. Evidence for supraspinal contribution. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 46: 173-181
- CHAN, C.W.Y., MELVILL JONES, G., CATCHLOVE, R.F.H. (1979b). The "late" electromyographic response to limb displacement in man. II. Sensory origin. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 46: 182-188
- CICERO, T.J., MEYER, E.R., SMITHLOFF, B.R. (1974). Alpha adrenergic blocking agents: antinociceptive activity and enhancement of morphine-induced analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189: 73-82
- McCLANE, T.K., MARTIN, W.R. (1967). Effects of morphine, nalorphine, cyclazocine and nalaxone on the flexor reflex. *Int.J.Neuropharmacol.* 6: 89-98

- McCLOSKEY, D.I. (1980). Kinaesthetic sensations and motor commands in man. in: Progress in Clinical Neurophysiology, Vol. 8. Ed. Desmedt, E. (Karger-Basel) pp. 203-214
- COHEN, L., IANNONE, A. (1967). The tonic foot response. Arch. Neurol. 17: 419-428
- COLLINS, W.F., NULSEN, F.E., RANDT, C.T. (1960). Relation of peripheral nerve size and sensation in man. Arch. Neurol. 3: 381-385
- COMMISSIONG, J.W., SEDGWICK, E.M. (1975). Dopamine and noradrenaline in the human spinal cord. Lancet i: 347
- COMMISSIONG, J.W., GALLI, C.L., NEFF, N.F. (1978). Differentiation of dopaminergic and noradrenergic neurons in rat spinal cord. J. Neurochem. 30: 1095-1099
- COMMISSIONG, J.W., GENTLEMAN, S., NEFF, N.H. (1979). Spinal cord dopaminergic neurons: evidence for an uncrossed nigrospinal pathway. Neuropharmacology 18: 565-568
- COMMISSIONG, J.W. (1981). Evidence that the noradrenergic coeruleospinal projection decussates at the spinal level. Brain Research 212: 145-151
- CONRAD, B., ASCHOFF, J.C. (1977). Effects of voluntary isometric and isotonic activity on late transcortical reflex components in normal subjects and hemiparetic patients. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 42: 107-116
- COOPER, I.S. (1969). Involuntary movement disorders. (Harper & Row-New York)
- CREED, R.S., DENNY-BROWN, D., ECCLES, J.C., LIDDELL, E.G.T., SHERRINGTON, C.S. (1932). Reflex activity of the spinal cord. (Clarendon Press-Oxford)
- DEHEN, H., BATHIEN, N., (1971). Les réflexes polysynaptiques du membre supérieur chez l'homme normal. Presse Médicale 79: 1898-1900
- DELONG, M., STRICK, P.L. (1974). Relation of basal ganglia, cerebellum and motor cortex units to ramp and ballistic movements. Brain Research 71: 327-335
- DELONG, M., GEORGOPOULOS, A.P. (1979). Motor functions of the basal ganglia as revealed by studies of single cell activity in the behaving primate. in: Advances in Neurology, Eds. Poirier, L.J., Sourkes, T.L., Bedard, P., vol. 24 (Raven Press-New York) pp. 131-140
- DELWAIDE, P.J., SCHWAB, R.S., YOUNG, R.R. (1974). Polysynaptic spinal reflexes in Parkinson's disease. Neurol. 24: 820-827
- DENNY-BROWN, D. (1962). The basal ganglia and their relation to disorders of movement. (Oxford University Press-London)
- DENNY-BROWN, D. (1966). The cerebral control of movement (Liverpool University Press, Liverpool)
- DESMEDT, J.E., GODAUX, E. (1978). Ballistic skilled movements: load compensation and pattering of the motor commands. in: Progress in Clinical Neurophysiology, vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 21-55
- DESMEDT, J.E. (1979). Somatosensory evoked potentials in man: maturation, cognitive parameters and clinical uses in neurological disorders. in: Human evoked potentials. Eds: Lehmann, D, Callaway, E. (Plenum Press-New York), pp. 83-99
- DIAMANTOPOULOS, E., Gassel, M.M. (1965). Electrically induced monosynaptic reflexes in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 28: 496-502

- DICKHAUS, H., SASSEN, M., ZIMMERMANN, M. (1976). Rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors (R.A.). in: Sensory functions of the skin. Ed. Zotterman, Y. (Pergamon Press-Oxford) pp. 45-54
- DIMITRIJEVIC, M.R., NATHAN, P.W. (1968). Studies of spasticity in man. 3. Analysis of reflex activity evoked by noxious cutaneous stimulation. *Brain* 91: 349-368
- DIMITRIJEVIC, M.R., NATHAN, P.W. (1970). Studies on spasticity in man. 4. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain* 93: 743-768
- DIMITRIJEVIC, M.R., NATHAN, P.W. (1971). Studies on spasticity in man. 5. Dishabituation of the flexion reflex in spinal man. *Brain* 94: 77-90
- DIMITRIJEVIC, M.R., FAGANEL, J., GREGORIC, M., NATHAN, P.W., TRONTELJ, J.K. (1972). Habituation: effects of regular and stochastic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 35: 234-242
- DODT, E., KOEHLER, B. (1950). Über das receptive Feld des Beugereflexes beim Menschen. *Pflüger Arch. ges. Physiol.*, 252: 362-368
- DODT, F., FLECHTENMACHER, C. (1951). Untersuchungen über das Verhalten von Fremd- und Eigenreflexen bei experimenteller Erregbarkeitsänderung des menschlichen Rückenmarks durch Strychnin. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 253: 503-517
- DONALDSON, I.MacG., DOLPHIN, A., JENNER, P., MARSDEN, C.D., PYCOCK, C. (1976). The involvement of noradrenaline in motor activity as shown by rotational behaviour after unilateral lesions of the locus coeruleus. *Brain* 99:427-446
- DONALDSON, I.MacG., DOLPHIN, A.C., JENNER, P., PYCOCK, C., MARSDEN, C.D. (1978). Rotational behaviour produced in rats by unilateral electrolytic lesions of the ascending noradrenergic bundles. *Brain Res.* 138: 487-509
- DOUGHERTY, M., SHEA, S., LIU, C.N., Chambers, W.W. (1970). Effects of spinal cord lesions on cutaneously elicited reflexes in the decerebrate cat. *Exp. Neurol.* 26: 551-570
- DUENSING, F. (1952). Zur Pathologie der exteroceptiven Reflexe des Menschen. *J. Nerv. Ment. Dis.* 116: 973-987
- DUGGAN, A.W., GRIERSMITH, B.T. (1979). Inhibition of the spinal transmission of nociceptive information by supraspinal stimulation in the cat. *Pain*: 6: 149-161
- DUPELJ, M., GEBER, J. (1981). Dopamine as a possible neurotransmitter in the spinal cord. *Neuropharmacology* 20: 145-148
- DUVOISIN, R.C., YAHR, M.D., LIEBERMAN, J., ANTUNES, J., RHEE, S. (1972). The striatal foot. *Trans. Amer. Neurol. Assoc.* 97: 267
- DUYSSENS, J., PEARSON, K.G. (1976). The role of cutaneous afferents from the distal hindlimb in the regulation of the step cycle of thalamic cats. *Exp. Brain Res.* 24: 245-255
- DUYSSENS, J., LOEB, G.E., WESTON, B.J. (1980). Crossed flexor reflex responses and their reversal in freely walking cats. *Brain Res.* 197: 538-542
- DYCK, P.J., LAMBERT, E.H. (1968). Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. *Arch. Neurol.* 18: 619-625
- DYCK, P.J., O'BRIEN, P.C., BUSHEK, W., OVIATT, K.F., SCHILLING, K., CLARKE STEVENS, J. (1976a). Clinical vs quantitative evaluation of cutaneous sensation. *Arch. Neurol.* 33: 651-655

- DYCK, P.J., LAMBERT, E.H., O'BRIEN, P.C. (1976b). Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurol.* 26: 466-471
- DIJKSTRA, S.J., DENIER VAN DER GON, J.J. (1973). An analog computer study of fast, isolated movements. *Kybernetik*, 12: 102-110
- ECCLES, J.C., SHERRINGTON, C.S. (1931). Studies on the flexor reflex. V. General conclusions. *Proc. Roy. Soc.* 107B: 597-605
- ECCLES, J.C., KOSTYUK, P.G., SCHMIDT, R.F. (1962). Presynaptic inhibition of the central actions of flexor reflex afferents. *J. Physiol.* 161: 258-281
- ECCLES, R.M., LUNDBERG, A. (1959a). Synaptic actions in motoneurons by afferents which may evoke the flexion reflex. *Arch. Ital. Biol.* 97: 199-221
- ECCLES, R.M., LUNDBERG, A. (1959b). Supraspinal control of interneurons mediating spinal reflexes. *J. Physiol.* 147: 565-584
- EKLUND, K., GRIMBY, L., KUGELBERG, E. (1959). Nociceptive reflexes of the human foot. The plantar responses. *Acta Physiol. Scand.* 47: 297-324
- ENGBERG, I. (1964). Reflexes to foot muscles in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 62, Suppl.235
- ENGBERG, I., RYALL, R.W. (1966). The inhibitory action of NA and other monoamines on spinal neurones. *J. Physiol.* 185: 298-322
- ENGBERG, I., LUNDBERG, A., RYALL, R.W. (1968). The effect of reserpine on transmission in the spinal cord. *Acta Physiol. Scand.* 72: 115-122
- ENGBERG, I., FLATMAN, J.A., KADZIELAWA, K. (1976). Lack of specificity of motoneuron responses to microiontophoretically applied phenolic amines. *Acta Physiol. Scand.* 96: 137-139
- ERTEKIN, C., ERTEKIN, N., KARCIOGLU, M. (1975). Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 959-965
- EVARTS, E.V., FROMM, C. (1978). The pyramidal tract neuron as summing point in a closed-loop control system in the monkey. in: *Progress in clinical Neurophysiology*, Vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 56-69
- EVARTS, E.V., TERÄVÄINEN, H., CALNE, D.B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain* 104: 167-186
- FAGANEL, J. (1970). An analysis of flexor reflex elicited by rhythmic and stochastic stimulation in normal man. *Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta* 6: 145-149
- FAGANEL, J. (1973). Electromyographic analysis of human flexion reflex components. in: *New Developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Vol. 3. Ed. Desmedt J.E. (Karger-Basel) pp. 730-733
- FAGIUS, J., WAHREN, L.K. (1981). Variability of sensory threshold determination in clinical use. *J. Neurol. Sciences* 51: 11-27
- FETZ, E.E. (1968). Pyramidal tract effects of interneurons in the cat lumbar dorsal horn. *J. Neurophysiol.* 31: 69-80
- FLEETWOOD-WALKER, S.M., COOTE, J.H. (1981). Contribution of noradrenaline-, dopamine- and adrenaline-containing axons to the innervation of different regions of the spinal cord of the cat. *Brain Res.* 206: 95-106
- FLOWERS, K.A. (1975). Ballistic and corrective movements on an aiming task: intention tremor and Parkinsonian movement disorders compared. *Neurology* 25: 413-421

- FLOWERS, K.A. (1976). Visual "closed-loop" and "open loop" characteristics of voluntary movement in patients with parkinsonism and intention tremor. *Brain* 99: 269-310
- FLOWERS, K.A. (1978a). Some frequency response characteristics of parkinsonism on pursuit tracking. *Brain* 101: 19-34
- FLOWERS, K.A. (1978b). Lack of prediction in the motor behaviour of parkinsonism. *Brain* 101: 35-52
- FORSBERG, H., GRILLNER, S., ROSSIGNOL, S. (1975). Phase-dependent reflex reversal during walking in chronic spinal cats. *Brain Res.* 85: 103-107
- FULTON, J.F., KELLER, A.D. (1932). The sign of Babinski - a study of the evolution of cortical dominance. (Charles C. Thomas-Springfield)
- FUNG, S.J., BARNES, C.D. (1981). Evidence of facilitatory coeruleospinal action in lumbar motoneurons of cats. *Brain Res.* 216: 299-311
- GANDEVIA, S.C., McCLOSKEY, D.I. (1976). Effects of related sensory inputs on motor performances in man studied through changes in perceived heaviness. *J. Physiol.* 252: 653-672
- GASSEL, M.M., OTT, K. (1970). Local sign and late effects on motoneuron excitability of cutaneous stimulation in man. *Brain* 93: 95-107
- GASSER, H.S. (1935). Conduction in nerves in relation to fibre types. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* 15: 35-59
- GEHUCHTEN, A. van (1900). Réflexes cutanés et réflexes tendineux. *Rev. Neurol.* 8: 736-739
- GHEZ, C. SHINODA, Y. (1978). Spinal mechanisms of the functional stretch reflex. *Exp. Brain Res.* 32: 55-68
- GOLDSTEIN, K. (1938). The tonic foot response to stimulation of the sole: its physiological significance and diagnostic value. *Brain*, 61: 269-283
- GOSSMAN, M.D., JACOBS, L. (1980). Three primitive reflexes in parkinsonism patients. *Neurology* 30: 189-192
- GRANIT, R., JOB, C. (1952). Electrographic and monosynaptic definition of reflex activity during muscle stretch. *J. Neurophysiol.* 15, 409-420
- McGRATH, G.J., MATTHEWS, P.B.C. (1973). Evidence from the use of vibration during procaine nerve block that the spindle group II fibres contribute excitation to the tonic stretch reflex of the decerebrate cat. *J. Physiol.* 235: 371-408
- GREENFIELD, J.G., BOSANQUET, F.D. (1953). The brain-stem lesions in parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 16: 213-226
- GRIERSMITH, B.T., DUGGAN, A.W. (1980). Prolonged depression of spinal transmission of nociceptive information by 5-HT administered in the substantia gelatinosa: antagonism by methysergide. *Brain Res.* 187: 231-236
- GRILLNER, S., SHIK, M.L. (1973). On the descending control of the lumbosacral spinal cord from the mesencephalic locomotor region. *Acta Physiol. Scand.* 87: 320-333
- GRILLNER, S. (1975). Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. *Physiol. Rev.* 55: 247-304
- GRIMBY, L. (1963a). Normal plantar response: integration of flexor and extensor reflex components. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 26: 29-50

- GRIMBY, L. (1963b). Pathological plantar response: disturbances of the normal integration of flexor and extensor reflex components. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 26: 314-321
- GRIMBY, L. (1965a). Pathological plantar response. Part I. Flexor and extensor components in early and late reflex parts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28: 469-475
- GRIMBY, L. (1965b). Pathological plantar response. Part II. Loss of significance of stimulus site. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28: 476-481
- GROSSMANN, W., JURNA, I., NELL, T., THERES, C. (1973). The dependence of the anti-nociceptive effect of morphine and other analgesic agents on spinal motor activity after central monoamine depletion. *Eur. J. Pharmac.* 24: 67-77
- GIJN, J. van (1976). Equivocal plantar responses: a clinical and electromyographic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 39: 275-282
- GIJN, J. van (1977). The plantar reflex. Thesis.
- HAGBARTH, K.-E., NAESS, K. (1950). Reflex effects of tetanic stimulation of different afferent fibre-systems in the hind limb of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 21: 336-361
- HAGBARTH, K.-E. (1952) Excitatory and inhibitory skin areas for flexor and extensor motoneurons. *Acta Physiol. Scand.* 26: suppl. 94.
- HAGBARTH, K.-E., KERR, D.I.B. (1954). Central influences on spinal afferent conduction. *J. Neurophysiol.* 17: 295-307
- HAGBARTH, K.-E. (1960). Spinal withdrawal reflexes in the human lower limbs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23: 222-227
- HAGBARTH, K.-E., FINER, B.L. (1963). The plasticity of human withdrawal reflexes to noxious skin stimuli in lower limbs. *Progr. Brain Res.* 1: 65-81
- HAGBARTH, K.-E., HONGELL, A., HALLIN, R.G., TOREBJÖRK, H.E. (1970). Afferent impulses in median nerve fascicles evoked by tactile stimuli of the human hand. *Brain Res.* 24: 423-442
- HALLETT, M., SHAHANI, B.T., YOUNG, R.R. (1975). EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 1154-1162
- HALLETT, M., SHAHANI, B.T., YOUNG, R.R. (1977). Analysis of stereotyped voluntary movements at the elbow in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 40: 1129-1135
- HALLETT, M., KHOSBIN, S. (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 103: 301-314
- HALLIN, R.G. (1973). Electrically induced A and C fibre responses in intact human skin nerves. *Exp. Brain Res.* 16: 309-320
- HALLIN, R.G., TOREBJÖRK, H.E. (1976). Studies on cutaneous A and C fibre afferents, skin nerve blocks and perception. in: *Sensory functions of the skin.* Ed. Zotterman, Y. (Pergamon Press-Oxford) pp. 137-150
- HANDWERKER, H.O., IGGO, A., ZIMMERMANN, M. (1973). Dorsal horn neurones driven by cutaneous input: interaction between mechanoreceptors. *J. Physiol. London*, 234: 84-85P.
- HARREVELD, van (1964). Effects of spinal cord asphyxiation. *Progr. Brain Res.* 12: 280-310

- HASSLER, R. (1938). Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalischen Parkinsonismus. *J. Psychol. Neurol.* 48: 387-476
- HEES, J. van, GYBELS, J.M. (1972). Pain related to single afferent C fibres from human skin. *Brain Res.* 48: 397-400
- HEINBECKER, P., BISHOP, H., O'LEARY, J. (1933). Pain and touch fibres in peripheral nerves. *Arch. Neurol. Psychiat.* 29: 771-789
- HENDRIE, A., LEE, R.G. (1978). Selective effects of vibration on human spinal and long-loop reflexes. *Brain Res.* 157: 369-375
- HERMAN, R. (1970). Electromyographic evidence of some control factors involved in the acquisition of skilled performance. *Amer. J. Phys. Med.* 49: 177-191
- HILL, H.E., KORNETSKY, C.H., FLANARY, H.G., WINKLER, A. (1952). Studies on anxiety associated with anticipation of pain. I. Effects of morphine. *Arch. Neurol. Psychiat.* 67: 612
- HINSEY, J.C., RANSON, S.W., ZEISS, S.R. (1931). Observations on reflex activity and tonicity in acute decapitate preparations with and without ephedrine. *J. Comp. Neurol.* 53: 401-417
- HODGE, C.J., WOODS, C.I., DELATIZKY, J. (1979). The effects of L-Dopa on dorsal horn cell responses to innocuous skin stimulation. *Brain Res.* 173: 271-285
- HODGE, C.J., APKARIAN, A.V., STEVENS, R., VOGELANG, G., WISNICKI, H.J. (1981). Locus coeruleus modulation of dorsal horn unit responses to cutaneous stimulation. *Brain Res.* 204: 415-420
- HOEHN, M.H., YAHR, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17: 427-442
- HOFFMANN, P., SCHENCK, E., TONNIES, J.F. (1948). Über den Beugereflex des normalen Menschen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 250: 724-732
- HOLMQVIST, B., LUNDBERG, A. (1961). Differential supraspinal control of synaptic actions evoked by volleys in the flexion reflex afferents in alpha motoneurons. *Acta Physiol. Scand.* 54: suppl. 186
- HORNYKIEWICZ, O. (1980). Biochemical abnormalities in some extrastriatal neuronal systems in Parkinson's disease. in: *Parkinson's Disease*. Eds.: Rinne, U.K., Klingler. M., Stamm. G. (Elsevier-Amsterdam) pp. 109-120
- HORSTINK, M.W.I.M., KORTEN, J.J., JOOSTEN, E.M.G., VAN HASSELT, P.C.A. (1975). Flexor reflex components in relation to afferent stimulation and sural nerve biopsies. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* 15: 83-89
- HUGHES, J.T., BROWNELL, B., HEWER, R.L. (1968). The peripheral sensory pathway in Friedreich's ataxia. *Brain* 91: 803-818
- HUGON, M. (1967). Réflexes polysynaptiques cutanés et commande volontaire. Thesis.
- HUGON, M. (1969). Réflexes polysynaptiques et réflexes monosynaptiques évoqués dans le muscle biceps femoris capitis brevis chez l'homme normal. *Rev. Neurol.* 120: 492-494
- HUGON, M. (1973). Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. in: *New Developments in Electromyography and clinical Neurophysiology*. vol. 3. Ed: Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 713-729
- HULTBORN, H., WIGSTRÖM, H. (1980). Motor response with long latency and maintained duration evoked by activity in la afferents. in: *Progress in clinical neurophysiology*. vol. 8. Ed.: Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 99-116

- IGGO, A. (1974). Activation of cutaneous nociceptors and their actions on dorsal horn neurons. in: *Advances in neurology*, vol. 4. Ed.: Bonica, J.J. (Raven Press-New York), pp. 1-10
- ILES, J.F. (1977). Responses in human pre-tibial muscles to sudden stretch and to nerve stimulation. *Lxp. Brain Res.* 30: 451-470
- IWAMOTO, G.A., RYU, H., WAGMAN, I.H. (1978). Contribution of unmyelinated afferents from the sural nerve to spinal reflex activity. *Exp. Neurol.* 62: 260-267
- JACOBSEN, C.F., KENNARD, M.A. (1933). The influence of ephedrine sulphate on the reflexes of the spinal monkey. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 49: 362-374
- JANKOWSKA, E., JUKES, M.G.M., LUND, S., LUNDBERG, A. (1965). Reciprocal innervation through interneuronal inhibition. *Nature* 206: 198-199
- JANKOWSKA, E., JUKFS, M.G.M., LUND, S., LUNDBERG, A. (1967a). The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. *Acta Physiol. Scand.* 70: 369-388
- JANKOWSKA, E., JUKES, M.G.M., LUND, S., LUNDBERG, A. (1967b). The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. *Acta Physiol. Scand.* 70: 389-402
- JÄRVILEHTO, T., HÄMÄLÄINEN, H., SOININEN, K. (1981). Peripheral neural basis of tactile sensations in man. *Brain Res.* 219: 13-27
- JURNA, I., HEINZ, G. (1979). Anti-nociceptive effect of morphine, opioid analgesics and haloperidol injected into the caudate nucleus of the rat. *Naun-Schmied. Arch. Pharmacol.* 309: 145-151
- KIRSTEIN, L., (1954), Early effects of oxygen lack and carbon dioxide excess on spinal reflexes. *Acta Physiol. Scand.* 23: Suppl. 80
- KLAWANS, H.L., PAULSON, G.W. (1971). Primitive reflexes in parkinsonism. *Confin. Neurol.* 33: 25-32
- KOLL, W., HAASE, J., SCHÜTZ, R.M., MÜHLBERG, B. (1961). Reflexentladungen der tiefspinalen Katze durch afferente Impulse aus hochschwelligen nociceptiven A-Fasern (post δ -Fasern) und aus nociceptiven C-Fasern cutaner Nerven. *Pflügers Archiv.* 272: 270-289
- KOLL, W., HAASE, J., BLOCK, G., MÜHLBERG, B. (1963). The predilective action of small doses of morphine on nociceptives spinal reflexes of low spinal cats. *Int. J. Neuropharmacol.* 2: 57-65
- KOLMODIN, G.M., SKOGLUND, C.R. (1959). Influence of asphyxia on membrane potential level and action potentials of spinal moto- and interneurons. *Acta Physiol. Scand.* 45: 1-18
- KORNHUBER, H.H. (1971). Motor functions of cerebellum and basal ganglia: the cerebello-cortical saccadic (ballistic) clock, the cerebellonuclear hold regulator, and the basal ganglia ramp (voluntary speed smooth movement) generator. *Kybernetik* 8: 157-162
- KORNHUBER, H.H. (1974a). Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions. in: *The Neurosciences. Third Study Program.* Eds. Schmitt, F.O., Worden, F.G. (MIT Press, Cambridge, Massachusetts) pp. 267-280

- KORNHÜBER, H.H. (1974b). The vestibular system and the general motor system. in: Handbook of Sensory Physiology. Vol. VI-2. Ed. Kornhüber, H.H. (Springer-Berlin) pp. 581-620
- KORTEN, J.J. (1969). Enkele aspekten van de ziekte van Parkinson. Thesis
- KRASNE, F.B., BRYAN, J.S. (1973). Habituation: Regulation through presynaptic inhibition. *Science* 182: 590-592
- KROLL, M. (1929). Die neuropathologischen Syndrome. (Springer-Berlin)
- KUGELBERG, E. (1948). Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathological flexion reflex. *Brain* 71: 304-319
- KUGELBERG, E., EKLUND, K., CRIMBY, L. (1960). An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain* 83: 394-410
- KUGELBERG, E. (1962). Polysynaptic reflexes of clinical importance. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* 22: 103-111
- KUHN, R.A. (1950). Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain* 73: 1-51
- KURAIISHI, Y., HARADA, Y., TAKAGI, H. (1979a). Noradrenaline regulation of pain-transmission in the spinal cord mediated by α -adrenoceptors. *Brain Research*, 174: 333-336
- KURAIISHI, Y., HARADA, Y., SATOH, M., TAKAGI, H. (1979b). Antagonism by phenoxybenzamine of the analgesic effect of morphine injected into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. *Neuropharmacology*, 18: 107-110
- KUSCHINSKY, K., HORNYKIEWICZ, O. (1972). Morphine catalepsy in the rat: relation to striatal dopamine metabolism. *Eur. J. Pharmac.* 19: 119-122
- KUYPERS, H.G.J.M. (1973). 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.* Ed. Desmedt (Karger-Basel) pp. 38-68
- LAMBERT, E.H., DYCK, P.J. (1975). Compound action potentials of sural nerve in vitro in peripheral neuropathy. in: Dyck, P.J., Thomas, P.K., Lambert, E.H.: *Peripheral neuropathy.* (Saunders-Philadelphia) pp.427-441
- LANDAU, W.M., CLARE, M.H. (1959). The plantar reflex in man, with special reference to some conditions where the extensor response is unexpectedly absent. *Brain* 82: 321-355
- LANDAU, W.M., CLARE, M.H. (1966). Pathophysiology of the tonic innervation in the foot. *Arch. Neurol.* 45: 252-263
- LAPORTE, Y., BESSOU, P. (1958). Réflexes ipsi-latéraux d'origine exclusive-ment amyélinique chez le chat. *Compt. Rend. Sceances Soc. Biol.* 152: 161-164
- LAWRENCE, D.G., KUYPERS, H.G.J.M. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 91: 1-14
- LEE, R.G., TATTON, W.G. (1975). Motor response to sudden limb displacements in primates with specific CNS lesions and in human patients with motor system disorders. *Can. J. Neurol.Sci.* 2: 285-293

- LEE, R.G., TATTON, W.G. (1978). Long loop reflexes in man: clinical applications. in: Progress in clinical neurophysiology. vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 320-333
- LLOYD, D.P.C. (1943). Neuron patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J. Neurophysiol.* 6: 293-326
- LLOYD, D.P.C. (1957). Input-output relation in a flexor reflex. *J. gen. Physiol.* 41: 297-306
- LLOYD, D.P.C. (1972). Reflex activity of the spinal cord. Creed, R.S., Denny-Brown, D., Eccles, J.C., Liddell, E.G.T., Sherrington, C.S. Reprinted with annotations by D.P.C. Lloyd (University Press-Oxford).
- LOESER, J.D., BLACK, R.G. (1975). A taxonomy of pain. *Pain* 1: 81-84
- LUND, S., LUNDBERG, A., VYCKLICKY, L. (1965). Inhibitory action from the flexor reflex afferents on transmission to IA-afferents. *Acta Physiol. Scand.* 64: 345-355
- LUNDBERG, A., VOORHOEVE, P. (1962). Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiol. Scand.* 56: 201-219
- LUNDBERG, A. (1967). The supraspinal control of transmission in spinal reflex pathways. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* 25:35-46
- LUNDBERG, A., MALMGREN, K., SCHOMBURG, E.D. (1977). Comments on reflex actions evoked by electrical stimulation of group II muscle afferents. *Brain Research* 122: 551-555
- MAGNUS, R. (1926). Some results of studies in the physiology of posture. *Lancet* 211: 531-536
- MAGNUSSON, T., ROSENGREN, E. (1963). Catecholamines of the spinal cord normally and after transection. *Experientia* 19: 229-230
- MAHOUDEAU, D., BOURDARIAS, H., SINGER, B., BATHIEN, N. (1971). Analyse électrophysiologique du réflexe cutané plantaire normal et du signe de Babinski. *Rev. Neurol.* 125: 339-346
- MAHOUDEAU, D., BATHIEN, N., BOURDARIAS, H., SINGER, B. (1972). Le "test polysynaptique sural": un procédé électrophysiologique de détection d'une atteinte pyramidale. *Nouv. Presse Med.* 39: 2627-2628
- MAHOUDEAU, D. (1973). Un procédé électrophysiologique de détection d'une atteinte pyramidale: le "test polysynaptique sural". *Le Journal des Agrégés* 6: 173-175
- MAJ, J., SOWINSKA, H., KAPTURKIEWICZ, A., SARNEK, J. (1972). The effect of L-Dopa and (+)-amphetamine on the locomotor activity after pimozone and phenoxybenzamine. *J. Pharm. Pharmacol.* 24: 412-414
- MAJ, J., PALIDER, W., BARAN, L. (1976). The effects of serotonergic and anti-serotonergic drugs on the flexor reflex of spinal rat. *J. Neural. Transmission* 38: 131-147
- MAJ, J., PALIDER, W., RAWLÓW, A. (1978). The effect of haloperidol, spiperone and pimozone on the flexor reflex of the hind limb of the spinal rat. *J. Neural. Transmission* 43: 113-120
- MANFREDI, M., SACCO, G., SIDERI, G. (1975). The tonic ambulatory foot response. *Brain* 98: 167-180

- MARIE, P., FOIX, Ch. (1912). Les réflexes d'automatisme médullaire et le phénomène des raccourcisseurs; leur valeur sémiologique, leur signification physiologique. *Rev. Neurol.* 23: 657-676
- MARSDEN, C.D., MERTON, P.A., MORTON, H.B. (1971). Servo action and stretch reflex in human muscle and its apparent dependence on peripheral sensation. *J. Physiol.* 216: 21P-23P
- MARSDEN, C.D., MERTON, P.A., MORTON, H.B. (1972). Servo action in human voluntary movement. *Nature, London.* 238:140-143
- MARSDEN, C.D., MERTON, P.A., MORTON, H.B. (1973). Is the human stretch reflex cortical rather than spinal? *Lancet* 1: 759-761
- MARSDEN, C.D., DOLPHIN, A., DUVOISIN, R.C., JENNER, P., TARSY, D. (1974a). Role of noradrenaline in levodopa reversal of reserpine akinesia. *Brain Research* 77: 521-525
- MARSDEN, C.D., PARKES, J.D. (1974b). Abnormal movement disorders. *Br. J. Hosp. Med.* 10: 428-450
- MARSDEN, C.D., MERTON, P.A., MORTON, H.B. (1976a). Servo action in the human thumb. *J. Physiol. Lond.* 257: 1-44
- MARSDEN, C.D. (1976b). Dystonia: the spectrum of the disease. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Diseases* 55: 351-367
- MARSDEN, C.D., MERTON, H.B., ADAM, J. (1977). The effect of lesions of the sensorimotor cortex and capsular pathways on servo responses from the human long thumb flexor. *Brain* 100: 503-526
- MARSDEN, C.D., MERTON, P.A., MORTON, H.B., ADAM, J. (1978). The effect of lesions of the central nervous system on long-latency stretch reflexes in the human thumb. in: *Progress in clinical neurophysiology, vol.4.* Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 334-341
- MARSDEN, C.D. (1980). "On-off" phenomena in Parkinson's disease. in: *Parkinson's disease.* Eds. Rinne, U.K., Klingler, M., Stamm, G. (Elsevier-Amsterdam) pp. 241-254
- MARSHALL, J. (1954). Observations on reflex changes in the lower limbs in spastic paraplegia in man. *Brain* 77: 290-304
- MARTIN, W.R., EADES, C.G. (1967). Pharmacological studies of spinal cord adrenergic and cholinergic mechanisms and their relation to physical dependence on morphine. *Psychopharmacologia* 11: 195-223
- MARTIN, W.R., EADES, C.G. (1968). Interactions between norepinephrine antagonists and potentiators and sympathetic amines on the flexor reflex of the chronic spinal dog. *Int. J. Neuropharmacol.* 7: 493-501
- MARTIN, W.R., EADES, C.G. (1970). The action of tryptamine on the dog spinal cord and its relationship to the agonistic actions of LSD-like psychotogens. *Psychopharmacologia* 17: 242-257
- MATTHEWS, P.B.C. (1969). Evidence that the secondary as well as the primary endings of the muscle spindles may be responsible for the tonic stretch reflex of the decerebrate cat. *J. Physiol. Lond.* 204: 365-393
- MATTHEWS, P.B.C. (1980). Developing views on the muscle spindle. in: *Progress in clinical neurophysiology. Vol. 8.* Ed. Desmedt, J.E., (Karger-Basel) pp. 12-27
- MEGIRIAN, D. (1962). Bilateral facilitatory and inhibitory skin areas of spinal motoneurons of cat. *J. Neurophysiol.* 25: 127-137

- MEIER-EWERT, K., HUMME, U., DAHM, J. (1972). New evidence favouring long-loop reflexes in man. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 215: 121-128
- MELVILL-JONES, G., WATT, D.G.D. (1971). Observations on the control of stepping and hopping movements in man. *J. Physiol. Lond.* 219: 709-727
- MELZACK, M., WALL, P.D. (1962). On the nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*, 85: 331-356
- MELZACK, M., WALL, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, New York 150: 971-979
- MERSKEY, H. (1973). The perception and measurement of pain. *J. Psychosom. Res.* 17: 251-255
- MESSINA, C., DI ROSA, E.A. DATTOLA, R., GIRLANDA, P. (1979). Tonic foot: clinical and neurophysiological study of a case. *Eur. Neurol.* 18: 19-25
- MILLER, S., SCOTT, P.D. (1977). The spinal locomotor generator. *Exp. Brain Res.* 30: 387-403
- MILLER, S., SCOTT, P.D. (1980). Spinal generation of movement in a single limb: functional implications of a model based on the cat. in: *Progress in clinical neurophysiology*, vol. 8. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 263-281
- MOORE, R.Y. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 113-168
- MORI, S., SIMEONE, A. (1970). Hemorrhagic shock and central nervous functions: spinal and spino-bulbo-spinal reflexes. *Surgery* 68: 870-877
- MORTIMER, J.A., WEBSTER, D.D. (1978). Relationship between quantitative measures of rigidity and tremor and the electromyographic responses to load perturbations in unselected normal subjects and Parkinson patients. in: *Progress in clinical neurophysiology*, vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 342-360
- MUMENTHALER, M., SCHLIACK, H. (1973). *Läsionen peripherer Nerven.* (Thieme-Stuttgart
- MURAYAMA, S., SMITH, C.M. (1965). Rigidity of hind limbs of cats produced by occlusion of spinal cord blood supply. *Neurology* 15: 565-577
- NAKANISHI, T., SHIMADA, Y., TOYOKURA, Y. (1974). An electromyographic study of the pathological plantar response. *J. Neurol. Sci.* 23: 71-79
- NATHAN, P.W. (1976). The gate-control theory of pain. *Brain* 99: 123-158
- NAUSIEDA, P.A., WETNER, W.J., KLAWANS, A.L. (1980). Dystonic foot response of Parkinsonism. *Arch. Neurol.* 37: 132-136
- NEILSON, P.D., LANCE, J.W. (1978). Reflex transmission characteristics during voluntary activity in normal man and patients with movement disorders. in: *Progress in clinical neurophysiology*, vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 263-299
- NIEUWENHUIJS, R. (1977). Aspects of the morphology of the striatum. in: *Psychobiology of the striatum.* Eds. Cools, A.R., Lohman, A.H.M., van den Bercken, J.H.L. (North-Holland Publ. Comp-Amsterdam) pp. 1-20
- NIEUWENHUIJS, R., VOOGD, J. VAN HUYZEN, Chr. (1978). *The human central nervous system.* (Springer-Berlin)

NOORDENBOS, W. (1959). Pain. Thesis

NOTERMANS, S.L.H. (1962). Bepaling van de pijndrempel door middel van elektrische prikkels en haar klinische toepassing. Thesis

NOTERMANS, S.L.H. (1966). Measurement of the pain threshold determined by electrical stimulation and its clinical application. Part I. Neurology 16: 1071-1086

NOTERMANS, S.L.H. (1967). Measurement of the pain threshold determined by electrical stimulation and its clinical application. Part II. Neurology: 17: 58-73

NOTERMANS, S.L.H., TOPHOFF, M.M.W.A. (1975). Sex difference in pain tolerance and pain apperception. in: Pain:. Ed. Weisenberg, M. (Mosby Comp.-St. Louis) pp. 111-116

NOZAKI, M., BELL, J.A., VAUPEL, D.B., MARTIN, W.R. (1977). Responses of the flexor reflex to LSD, tryptamine, 5-hydroxytryptophan, methoxamine, and d-amphetamine in acute and chronic spinal rats. Psychopharmacology 55: 13-18

NYGREN, L.-G., FUXE, K., JONSSON, G., OLSON, L. (1974). Functional regeneration of 5-hydroxytryptamine nerve terminals in the rat spinal cord following 5,6-dihydroxytryptamine induced degeneration. Brain Research 78: 377-394

NYGREN, L., OLSON, L. (1976). On spinal noradrenaline receptor supersensitivity: correlation between nerve terminal densities and flexor reflexes various times after intracisternal 6-hydroxydopamine, Brain Research 116: 455-470

NYGREN, L.G., OLSON, L. (1977). A new major projection from locus coeruleus; the main source of noradrenergic nerve terminals in the ventral and dorsal columns of the spinal cord. Brain Research 132: 85-93

PAGNI, C.A., ETTORE, G., INFUSO, L., MAROSSERO, F. (1964). EMG responses to capsular stimulation in the human. Experientia 20: 691-692

PALIDER, W., PRZEWLOCKA, B. (1975). The influence of LSD on the hind limb flexor reflex in the spinal rat. Pol. J. Pharmacol. Phar, 27, Suppl. 173-179

PEARSON, J.A., MacDONALD, J.F. (1973). Habituation of the flexor reflex: inhibitory build-up or synaptic depression? Brain Research 53: 451-454

PEARSON, J.A., WILLS, L., MacDONALD, J.E. (1974). The effect of ρ -CPA and lesions of the dorsal raphe nucleus on habituation of the flexor withdrawal reflex. Brain Research 77: 515-520

PEDERSEN, E. (1954). Studies on the central pathways of the flexion reflex in man and animal. Arch. Psychiat. neurol. Scand. suppl. 88, 1-81

PEDERSEN, E., KLEMAR, B., TØRRING, J. (1979). Counting of flexor spasms. Acta Neurl. Scand. 60, suppl. 73: 232

PERL, E.R. (1962). Observations on the discharge of flexor motoneurons. J. Physiol. Lond. 164: 450-464

PERL, E.R. (1968). Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their responses to noxious stimuli. J. Physiol. Lond. 197: 593-615

PHILLIPS, C.G. (1969). Motor apparatus of the baboon's hand. Proc. R. Soc. B 173: 141-174

PHILLIPS, C.G. (1973). Pyramidal apparatus for control of the baboon's hand. in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, vol. 3. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 136-144

- PHILLIPS, C.G. (1978).. Significance of the monosynaptic cortical projection to spinal motoneurons in primates. in: Progress in clinical neurophysiology, vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 1-9
- PHILLIS, J.W., TEBECIS, A.K., YORK, D.H. (1968). Depression of spinal motoneurons by noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and histamine. *Europ. J. Pharmacol.* 4: 471-475
- PIERROT-DESEILLIGNY, E., BUSSEL, B., SIDERI, G., CATHALA, H.P., CASTAIGNE, P. (1973a). Effect of voluntary contraction on H-reflex changes induced by cutaneous stimulation in normal man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 34: 185-192
- PIERROT-DESEILLIGNY, E., BUSSEL, B., MORIN, C. (1973b). Supraspinal control of the changes induced in H-reflex by cutaneous stimulation, as studied in normal and spastic man. in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, vol. 3. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 550-555
- PRICE, D.D. (1972) Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. *Exp. Neurol.* 37: 371-387
- PRICE, D.D., BROWE, A.C. (1975). Spinal cord coding of graded nonnoxious and noxious temperature increases. *Exp. Neurol.* 48: 201-221
- REDDY, S.V.R., MADERDRUT, J.L., YAKSH, T.L. (1980). Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception. *J. Pharm. Exp. Ther.* 213: 525-533
- RICHER, P. (1895a). Du mode d'action des muscles antagonistes dans les mouvements tres rapides, alternativement de sens inverse. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 47: 171-173
- RICHER, P. (1895b). Note sur la contraction du muscle quadriceps dans l'acte de donner un coup de pied. *Compt. Rend. Seanc. Soc. Biol.* 47: 204-205
- RIDDOCH, G. (1917). The reflex functions of the completely divided spinal cord in man, compared with those associated with less severe lesions. *Brain* 40: 264-401
- ROLAND, P.E., LADEGAARD-PEDERSEN, H. (1977). A quantitative analysis of sensations of tension and of kinaesthesia in man. *Brain* 100: 671-692
- ROOS, B.-E., STEG, G. (1964). The effect of L-3,4-dihydroxyphenylalanine and DL-5-hydroxytryptophan on rigidity and tremor induced by reserpine, chlorpromazine and phenoxybenzamine. *Life Sci.* 3: 351-360
- ROSEN, I., ASUNAMA, H. (1972). Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp. Brain Res.* 14: 257-273
- ROSENBERG, M.E. (1970). Synaptic connexions of alpha extensor motoneurons with ipsilateral and contralateral cutaneous nerves. *J. Physiol. Lond.* 207: 231-255
- RUSSELL, B., YAKSH, T.L. (1981). Antagonism by phenoxybenzamine and pentazocine of the antinociceptive effects of morphine in the spinal cord. *Neuropharmacol.* 20: 575-579
- SATOII, M., KAWAJIRI, S.I., UKAI, Y., YAMAMOTO, M. (1979). Selective and non-selective inhibition by enkephaline and noradrenaline of nociceptive responses of lamina V type neurons in the spinal dorsal horn of the rabbit. *Brain Research* 177:384-387

- SCHMIDT, R.F. (1971). Presynaptic inhibition in the vertebrate central nervous system. in: Reviews of physiology 63 (Springer-Berlin) pp. 21-102
- SCHMIDT, R.F. (1977). Grundriss der Neurophysiologie. Ed. Schmidt, R.F. (Springer-Berlin)
- SEGAL, M., SANBERG, D. (1977). Analgesia produced by electrical stimulation of catecholamine nuclei in the rat brain. Brain Research 123: 369-372
- SEYFERT, S., STRASCHILL, M. (1977). Reversible spastic and pyramidal tract signs in a patient with Parkinson's disease on L-Dopa. J. Neurol. 216: 223-226
- SHAHANI, B. (1968). Effects of sleep on human reflexes with a double component. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31: 574-579
- SHAHANI, B. (1970a). Flexor reflex afferent nerve fibres in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 786-791
- SHAHANI, B., BURROWS, P., WHITTY, C.W. (1970b). The grasp reflex and perseveration. Brain 73: 181-192
- SHAHANI, B.T., YOUNG, R.R. (1971). Human flexor reflexes. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34: 616-627
- SHERRINGTON, C.S. (1903). Qualitative difference of spinal reflex corresponding with qualitative difference of cutaneous stimulus. J. Physiol. Lond. 30: 39-46
- SHERRINGTON, C.S. (1910). Flexion reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing. J. Physiol. Lond. 40: 28-121
- SHERRINGTON, C.S., SOWTON, S.C.M. (1911). Reversal of the reflex effect of an afferent nerve by altering the character of the electrical stimulus applied. Proc. Roy. Soc, London 83: 435-446
- SHIMAMURA, M., MORI, S., MATSUSHIMA, S., FUJIMORI, B. (1964). On the spino-bulbo-spinal reflex in dogs, monkeys and man. Jap. J. Physiol. 14: 411-421
- SHIMAMURA, M. (1973a). Neural mechanisms of the startle reflex in cerebral palsy, with special reference to its relationship with spino-bulbo-spinal reflexes. in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, vol. 3. Ed. Desmedt, J.E., (Karger-Basel) pp. 761-766
- SHIMAMURA, M., (1973b). Spino-bulbo-spinal and propriospinal reflexes in various vertebrates. Brain Research 64: 141-165
- SNIDER, S.R., FAHN, S., COTE, L.J., ISGREEN, W.P. (1976). Primary sensory symptoms in Parkinson's disease. in: Advances in Parkinsonism. Ed. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O. (Roche-Basel) pp. 367-376
- SPALTEHOLZ, W., SPANNER, R., (1959). Handatlas der Anatomie des Menschen, vol. 1. 15 Auflage. (Scheltema-Holkema-Amsterdam)
- SPENCER, W.A., THOMPSON, R.F., NEILSON, D.R.Jr. (1966). Response decrement of the flexion reflex in the acute spinal cat and transient restoration by strong stimuli. J. Neurophysiol. 29: 221-239
- STANLEY, E.F. (1978). Reflexes evoked in human thenar muscles during voluntary activity and their conduction pathways. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41: 1016-1023
- STEG, G. (1964). Efferent muscle innervation and rigidity. Acta Physiol. Scand. 61, suppl. 225
- STEGEMAN, D.F. (1981). Compound nerve action potentials. Thesis

- STEPHENS, J.A., USHERWOOD, T.P. (1976). Changes in the probability of firing of human motor units following cutaneous nerve stimulation. *J. Physiol.* 258: 49P-50P
- STETSON, R.H., McDILL, J.A. (1923). Mechanisms of different types of movements. *Psychological Monographs* 32: 18-45
- STRUPPLER, A. (1972). Simultaneous registration of the nociceptive flexor reflex and the pain threshold. in: *Pain*. Eds. Payne, J.P., Burt, R.A.P. (Churchill-Livingstone-London) pp. 47-50
- TACKMANN, W., ULLERICH, D., LEHMANN, H.J. (1974a). Transmission of frequent impulse series in human sensory nerve fibres. *Europ. Neurol.* 12: 261-276
- TACKMANN, W., LEHMANN, H.J. (1974b). Refractory period in human sensory nerve fibres. *Europ. Neurol.* 12: 277-292
- TAKACI, H., SHIOMI, H., KURAIISHI, Y., FUKUI, K., UEDA, H. (1979). Pain and the bulbospinal noradrenergic system. *Europ. J. Pharmacol.* 54: 99-107
- TATTON, W.G., LEE, R.G. (1975). Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Research* 100: 671-676
- TATTON, W.G., BAWA, P., BRUCE, I.C., LEE, R.G. (1978). Long-loop reflexes in monkeys: an interpretative base for human reflexes. in: *Progress in clinical neurophysiology*, vol. 4. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 229-245
- TATTON, W.G., BAWA, P., BRUCE, I.C. (1979). Altered motor cortical activity in extrapyramidal rigidity. in: *Advances in neurology*, vol. 24. Eds. Poirier, L.J., Sourkes, T.L., Bedard, P.J. (Raven Press-New York) pp. 141-160
- TESCHEMACHER, H.J., SCHUBERT, P., HERZ, A. (1973). Autoradiographic studies concerning the supraspinal site of the antinociceptive action of morphine when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits. *Neuropharmacol.* 12: 123-131
- THOMAS, P.K. (1974). The anatomical substratum of pain. Evidence derived from morphometric studies on peripheral nerve. *Can. J. Neurol. Sci.* 1: 92-97
- THOMPSON, R.F., SPENCER, W.A. (1966). Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behaviour. *Psychol. Rev.* 73: 16-43
- TORBÄCK, H.E., HALLIN, R.G. (1973). Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre: responses in intact human skin nerve. *Exp. Brain Res.* 16:321-332
- TUREEN, L.L. (1941). Form of the reflex response in relation to the pattern of afferent stimulation. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 46: 543-550
- TWITCHELL, T.E. (1959). On the motor deficit in congenital bilateral athetosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* 129: 105-132
- TØRRING, J., PEDERSEN, E., KLEMAR, B. (1979). Human flexor reflexes elicited by electrical stimulation and recorded by electromyography. *Acta Neurol. Scand.* 60, suppl. 73: 210
- TØRRING, J., PEDERSEN, E., KLEMAR, B. (1981). Standardisation of the electrical elicitation of the human flexor reflex. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 44: 129-132
- UPTON, A.R.M., McCOMAS, A.J., SICA, R.E.P. (1971). Potentiation of "late" responses evoked in muscles during effort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 34: 699-711

- UPTON, A.R.M. (1975). Discussie van voordracht van Lee en Tatton (1975). *Can. J. Sci.* 2: 291-292
- VAUPEL, D., MARTIN, W.R. (1976). Actions of methoxamine and tryptamine and their interactions with cyproheptadine and phenoxybenzamine on cat spinal cord segmental reflexes. *J. Pharm. Exp. Ther.* 196: 87-96
- VIGOURET, J., TESCHMACHER, H.J., ALBUS, K., HERZ, A., (1973). Differentiation between spinal and supraspinal sites of action of morphine when inhibiting the hindleg flexor reflex in rabbits. *Neuropharmacol.* 12:111-121
- VINCE, M.A. (1948). Corrective movements in a pursuit task. *Q. Jl. exp. Psychol.* 1: 85-103
- VOORHOEVE, P. (1979). De fysiologie van de pijn. in: *Pijn en pijnbehandeling*. Ed. Admiraal, P.V. (De Tijdstroom-Lochem) pp. 12-30
- VYKLYCKY, I., TABIN, V. (1964). The effect of amphetamine on spinal reflexes. *Nature* 204: 384-385
- WACHHOLDER, K., ALTENBURGER, H. (1926). Beiträge zur Physiologie der willkürlichen Bewegung. Einzelbewegungen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 214: 642-661
- WALL, P.D. (1967). The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J. Physiol. Lond.* 188: 403-424
- WALL, P.D. (1978). The gate control theory of pain mechanisms. *Brain* 101: 1-18
- WALSHE, F.M.R. (1914). The physiological significance of the reflex phenomena in spastic paralysis of the lower limbs. *Brain* 37: 269-336
- WALSHE, F.M.R. (1956). The Babinski plantar response, its forms, and its physiological and pathological significance. *Brain* 79: 529-556
- WATERS, P., STRICK, P.L. (1981). Influence of "strategy" on muscle activity during ballistic movements. *Brain Res.* 207: 189-194
- WEIGHT, F.F., SALMOIRAGHI, G.C. (1967). Motoneurone depression by norepinephrine. *Nature* 213: 1229-1230
- WERNER, J.K. (1974). Trophic influence of nerves on the development and maintenance of sensory receptors. *Am. J. Phys. Med.* 53: 127-142
- WHITE, S.R., NEUMAN, R.S. (1980). Facilitation of spinal motoneurone excitability by 5-hydroxytryptamine and noradrenaline. *Brain Research* 188: 119-127
- WIESENDANGER, M. (1973). Input from muscle and cutaneous nerves of the hand and forearm to neurones of the precentral gyrus of baboons and monkeys. *J. Physiol. Lond.* 228: 203-219
- WILLER, J.C. (1975a). Influence de l'anticipation de la douleur sur les fréquences cardiaque et respiratoire et sur le réflexe nociceptif chez l'homme. *Physiol. Behav.* 15: 411-415
- WILLER, J.C., BATHIEN, N. (1975b). Determination of an indication of pain by the sapheno-bicipital reflex method: physiological and pharmacological variations. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* 15: 127-135
- WILLER, J.C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3: 69-80
- WILLER, J.C., BOUREAU, F., ALBE-FESSARD, D. (1978). Role of large diameter cutaneous afferents in transmission of nociceptive messages. *Brain Research* 152: 358-364

- WILLER, J.C., BOUREAU, F., ALBE-FESSARD, D. (1979). Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Research* 179: 61-68.
- WILLER, J.C., BUSSEL, B. (1980a). Possible explanation for analgesia mediated by direct spinal effect of morphine. *Lancet* I: 158-159
- WILLER, J.C., BUSSEL, B. (1980b). Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans. *Brain Research* 187: 212-215
- WILSON, V.J., KATO, M. (1965). Excitation of extensor motoneurons by group II afferent fibers in ipsilateral muscle nerves. *J. Neurophysiol.* 28: 545-554
- YAKSH, T.L., RUDY, T.A. (1978). Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques. *Pain* 4: 299-359
- YAKSH, T.L. (1979). Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Brain Research* 160: 180-185
- YOUNG, R.R. (1973). The clinical significance of exteroceptive reflexes. in: *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, vol. 3. Ed. Desmedt, J.E. (Karger-Basel) pp. 697-712
- ZIMMERMANN, M. (1977). Regelung im Nervensystem: Beispiel Spinalmotoriek. in: *Grundriss der Neurophysiologie*. Ed. Schmidt, R.F. (Springer-Berlin). pp. 212-225

CURRICULUM VITAE

Martin W.I.M. Horstink werd geboren te Nijmegen op 20 december 1940. Hij volgde daar het gymnasium bèta aan het Canisius College.

De opleiding tot arts werd gevolgd aan de Universiteit te Nijmegen. Het arts-examen werd afgelegd op 4 oktober 1968. De militaire dienstitijd bracht hij door in het Centraal Militair Hospitaal "Dr. A.Mathijssen" te Utrecht op de afdeling psychiatrie (Dr. E.L.K. Zeldenrust). De verdere opleiding tot zenuw-arts (hoofdvak neurologie) vond plaats te Nijmegen; in het Canisius Ziekenhuis op de afdelingen Neurologie (Drs. J.J. Prick) en Neurochirurgie (Prof. dr. H.A.D. Walder) en in het St. Radboud Ziekenhuis op de afdelingen Neurologie (destijds Prof.dr. J.J.G. Prick), Kinderneurologie (Prof.dr. F.J.M. Gabreëls) en Psychiatrie (Prof.dr. S.J. Nijdam). Op 1 augustus 1974 werd de opleiding beëindigd en vond de inschrijving in het specialistenregister plaats. De aantekening "Klinische Neurofysiologie" (opleider: Prof.dr. S.L.H. Notermans) werd behaald op 1 augustus 1975.

Sinds 1 januari 1976 is hij werkzaam als chef van de Polikliniek van het instituut voor Neurologie te Nijmegen (hoofd: Prof.dr. B.P.M. Schulte).

- 1) Electricische stimulatie van de voethuid of van een huidzenuw wekt -afhankelijk van prikkelplaats en prikkelsterkte - twee electromyografisch registreerbare reflexcomponenten op. Deze twee reflexcomponenten zijn de weergave van twee aparte cutaneomusculaire reflexen.

dit proefschrift.

- 2) Bij het piramidaal syndroom verandert de normale voetzoolreflex niet in, maar wordt hij vervangen door de pathologische voetzoolreflex.

van Gehuchten, A. 1900. Rev.Neurol. 8: 736 - 739
Marie, P.,Foix,Ch. 1912. Rev.Neurol. 23: 657 - 676
Walshe, F.M.R. 1914. Brain 37: 269 - 336

Dit berust op een uitvallen van de monosegmentale tactiele cutaneomusculaire reflex.

dit proefschrift.

- 3) De gegevens in dit proefschrift doen veronderstellen dat de zogenaamde pseudobabinski bij athetotisch-dystone syndromen (Twitchell, Denny-Brown) wél berust op een verandering van de normale reflectoire plantairflexie in een dorsaal-extensie.

Twitchell, T.E. 1959. J.Nerv.Ment.Dis. 129: 105 - 132 (fig. 5a)
Denny-Brown, D. 1962. The Basal Ganglia. (fig. 30e en 30f)

- 4) Only patients who show loss of skilled foot movements are 'entitled' to a Babinski sign.

van Gijn, J. 1977. The Plantar Reflex. Proefschrift Rotterdam.

Omdat bij deze patiënten de bewegingscontrole door middel van sensomotore feedback uitvalt.

dit proefschrift.

- 5) Thus it appears that parkinsonian patients are unable to generate internal programmes for movement so readily; and rely much more on help from peripheral feedback.

Stein, J.F. 1981. Brain 104: 637
dit proefschrift.

- 6) De tweede reflexcomponent treedt alleen op wanneer groep III (= A-delta) vezels worden gestimuleerd. Bij stimulatie van groep II vezels gebeurt dit niet. Dit pleit voor het bestaan van specifieke nociceptoren.

dit proefschrift.

- 7) Een negatieve histamine flare reactie bij intacte sensibiliteit kan wijzen op een dysautonomie.

Horstink,M. et al. 1974. Clin.Neurol.Neurosurg. 3/4: 212 - 224.

- 8) Houding en gedrag hebben een duidelijke invloed op het optreden van L-Dopa hyperkinesieën.

Eigen observaties.

- 9) Bij patiënten met een torticollis treedt "contralaterale" rotatie, zoals bij het dierexperimentele model van Sambrook verkregen kan worden, niet op.

Sambrook, M.A. et al. 1979. Exp. Neurol. 63 583 - 593

Eigen observaties.

- 10) De deskundigheid van de arts dient niet afgemeten te worden aan de deskundigheid waarmee hij bij klachten over het bewegingsapparaat de rontgenfoto's bekijkt, maar aan de motivatie waarmee hij een relatie tussen klachten en rontgenbevinding aanneemt of afwijst.

- 11) Parkinsonpatiënten vertonen -bij onaangetast intelligentieniveau- een selectief defect in de vorm van een verminderd vermogen om bij het oplossen van verbale, figurale alsmede motore taken van strategie te veranderen.

Cools, A., van den Bercken, J., Horstink, M., van Spaendonck, K., Berger, H. 1981. TINS 4 124

- 12) Het voorlichten van de patiënten over het feit dat wisseling van arts-assistenten op een opleidingspolikliniek onontkoombaar is (⁺), ontheft de betrokken afdelingen niet van de plicht om deze wisselingen -in het belang van patientenzorg en van opleiding- tot een minimum te beperken

(⁺) conclusie en advies van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (1980)

- 13) Het is onjuist de promovendus te verzoeken zijn gedachten te onderbreken om voor U een humoristische stelling te bedenken. Het getuigt van meer inzicht wanneer U daarentegen met een welgekozen opmerking de doctor weer op normale gedachten probeert te brengen.

