

Junqueira, hoofdstuk 12: 'Het circulatiesysteem'

Een mens van 75 kg heeft ongeveer 16 liter extracellulaire vloeistof, 5 liter bloed en een kleine hoeveelheid lymfe. De 5 liter bloed bestaat uit ongeveer 3 liter plasma en 2 liter bloedcellen, voornamelijk rode.

Verdeling van het bloed in het bloedvatstelsel:

Venen	60%
Arteriën	23%
Hart en longen	12%
Capillairen	5%

Behalve bij de zuurstofvoorziening speelt de bloedsomloop ook een rol bij het transport van hormonen en de warmtehuishouding.

Het gesloten bloedvatstelsel is bekleed met endotheel. Deze zijn zeer dun, plat en uitgestrekt. In de wand van capillairen en venulen wordt de wand alleen door endotheelcellen gevormd.

Normaal kunnen we in de vaatwand de volgende lagen onderscheiden:

- Tunica intima: - Aaneengesloten endotheel en een lamina basalis
 - In het cytoplasma zijn naast de normale celorganellen trombocyten aanwezig, die te beschouwen zijn als een beschermings- en afdekkingsmechanisme
- Tunica media: Circulair gerangschikte gladde spiercellen, met daartussen extracellulaire matrix die rijk is aan proteoglycanen en elastische en collagene vezels
- Tunica adventitia: - Bindweefsel, soms met enige gladde spiervezels, dat overgaat in het omgevende bindweefsel
 - Bij grotere vaten zorgen de vasa vasorum uit dit omliggende bindweefsel de voorziening van de perifere vaatwand
 - In de grotere vaten bevinden zich hier ook de vasa lymphatica vasorum
 - Ongemyeliniseerde vasomotorische zenuwen vormen een netwerk in de adventitia en kunnen eindigen bij gladde spiercellen aan de buitenzijde van de media

Bloedvaten die met het blote oog kunnen worden waargenomen behoren tot de macrocirculatie, en de overige bloedvaten behoren tot de microcirculatie.

Endotheel

Endotheelcellen zijn zeer plat, de kern puilt enigszins in het lumen uit. In het cytoplasma komen cisternen van het ER voor en intermediare filamenten zoals desmine en vimentine. In de buurt van de kern vinden we het Golgi-apparaat, centriolen, transportvesikels ('diacytose') en weinig mitochondriën. Endotheelcellen kunnen contraheren en dus een rol spelen in het opbouwen van de bloeddruk.

Grotere moleculen kunnen de endotheelcellen langs twee wegen passeren:

- Periculaire passage: Via intracellulaire spleten
- Diacytose of transcytose: Met behulp van pinocytose en endosomen

Endotheelcellen hebben een aantal belangrijke metabole functies:

- Activeren van angiotensine I tot angiotensine II
- Inactiveren van bradykinine, serotine, prostaglandinen, norepinefrine en trombine
- Metaboliseren van lipoproteïnen tot triglyceriden en cholesterol (dmv lipasen aan het celoppervlak)
- Produceren van vasoactieve stoffen dat oa gladde spiercellen doet contraheren
- Produceren van stollingsfactoren
- Produceren van bloedgroepantigenen

Endotheelcellen kennen onderling weinig of geen adherenscontacten. Zij dragen adhesiemoleculen aan hun oppervlak, die het aanhechten van witte bloedcellen bewerkstelligen. Bij ontsteking kan de expressie van deze moleculen toenemen. Occludensverbindingen limiteren de lekkage van moleculen tussen de endotheelcellen door. Verder komen nexusverbindingen voor.

Hart

Het hart is een holle spier, die ritmisch contraheert en daardoor het bloed in de circulatie pompt.

De hartspierwand bestaat uit 3 lagen:

- Endocard: - Bekleed met endotheel, waaronder een dunne laag losmazig bindweefsel
 - Deze laag is verbonden met de subendocardiale laag, een dicht bindweefsel dat venen, senuwen en het impulsgeleidende systeem huisvest
- Myocard: Hartspiervezels die gerangschikt zijn in complexe spiralen, te midden van bindweefsel dat zeer rijk is aan capillairen
- Pericard (Hartzakje): - Sereuze membraan dat aan de binnenzijde bekleed is door eenlagig mesotheel, gesteund door een dunne laag bindweefsel
 - Hierin komen ook coronairvaten en zenuwen met ganglia voor
 - Het vetweefsel aan de buitenzijde van het hart is in deze laag geconcentreerd

Het hart heeft een hartskelet van dicht bindweefsel, dat beide atria en ventrikels onderscheidt, waaraan bundels hartspiervezels aanhechten en waaraan ook de hartkleppen vastzitten.

De belangrijkste anatomische componenten zijn de annuli fibrosi, de trigona fibrosa en het septum membranaceum. De structuren bestaan alledrie uit dikke collage vezels, die in allerlei richtingen verlopen. Op sommige plaatsen komt vezelig kraakbeen voor.

Hartkleppen bestaan uit een kern van dichtvezelig bindweefsel, dat via een dunne laag van losser bindweefsel is verbonden met het endotheel dat de hartkleppen bekleedt.

Hartspiercellen kunnen spontaan contraheren, zonder dat zij van het zenuwstelsel impulsen ontvangen. De cellen die het snelst contraheren, kunnen hun tempo opleggen aan andere cellen. Normaal fungeren de cellen van de SA-knoop als gangmaker.

Het prikkelvormende geleidingssysteem van het hart verzorgt de coördinatie van de contractie van atria en ventrikels, zodat het hart als een efficiënte pomp functioneert. Het geleidingssysteem bestaat uit gespecialiseerd hartspierweefsel en omvat:

- De Sinu-atriale knoop (SA-knoop) of Sinusknoop, die ligt in de wand van het rechter atrium tussen de uitmondingen van de vena cava superior en inferior
- De Atrioventriculaire knoop (AV-knoop) in de wand van het rechter atrium bij het septum

Het weefsel van deze knopen bestaat uit kleine hartspiercellen, die weinig myofibrillen te midden van talrijke mitochondriën en veel glycogeen bevatten. In de AV-knoop ontspringt de bundel van His, die zich in het septum tussen de ventrikels splitst in twee bundeltakken. Na deze splitsing nemen de cellen geleidelijk in omvang toe, tot hun diameter groter wordt dan gewone hartspiercellen. Deze vezels van Purkinje vormen het geleidingssysteem. De cellen zijn door nexusverbindingen elektrisch gekoppeld.

Arteriën

Arteriën worden naar toenemende grootte ingedeeld in:

- Arteriolen of kleine arteriën
- Musculeuze arteriën
- Elastische arteriën

Arterie	Diameter	Bouw
Arteriolen	Vanaf 15 µm	- Intima (soms met lamina elastica interna) - 1 tot 5 lagen gladde spiercellen
Musculeuze arterie	1-10 mm	- Intima met lamina elastica interna - Dikke media; 5-40 lagen - Adventitia (soms een lamina elastica externa)
Elastische arterie	5-15 mm	- Intima met een dikke subendotheliale laag en een lamina elastica interna - Dikke media met concentrische gefenestreeerde elastische membranen met daartussen collageenvezels en amorfe tussenstof - Adventitia met een lamina elastica externa

Door periodieke expansie compenseert de elastische wand van de aorta en de overige elastische arteriën de systolische maxima in druk en volume van het hartdebiet. Als gevolg van deze windketelfunctie ontstaat verder in het vaatsysteem een min of meer constante bloedstroom. Elastische arteriën gaan altijd over in musculeuze arteriën. Bij de geboorte heeft de aorta nog grotendeels de structuur van een musculeuze arterie. De differentiatie in elastische en musculeuze arteriën komen in de eerste 20 levensjaren tot stand.

Het arteriële systeem kent sensorische zenuwen. Baroreceptoren in de adventitia bestaan uit een concentratie van vrije zenuwuiteinden, die gestimuleerd worden door rekking.

Directe verbindingen tussen het arteriële en veneuze systeem komen betrekkelijk vaak voor. Zij bestaan uit een arteriolaire zijtak met een lengte van 100-300 µm, verbonden met een venule. Deze arterioveneuze anastomosen (AVA's) worden sterk geïnnerveerd door vasomotorische, autonome zenuwen.

Venen

Venulen, met een diameter tot 0,3 mm, en de grotere venen hebben een wand die dunner is dan die van arteriën.

Postcapillaire venulen (10-30 µm) spelen een rol bij de uitwisseling van gassen, metabolieten en vloeistof. Ook spelen venulen mee bij het ontstaan van oedeem en bij ontstekingsprocessen. Buiten de basale membraan van het endotheel komen pericyten voor, terwijl gladde spiercellen ontbreken.

Gladde spiercellen worden dan wel weer gevonden bij vaatjes vanaf een diameter van ongeveer 50 µm, ook wel verzamelvenulen genoemd.

Bij musculeuze venulen vormen de spiervezels weer een aaneengesloten laag. Pas bij venen vanaf een doorsnede van 300 µm vormt zich een echte media die meer dan 1 spierlaag dik is.

Bij venen heeft de intima een dunne subendotheliale laag. De adventitia bevat longitudinale collagene vezels en vormt een belangrijk deel van de wand. In de venen van de dura mater en de placenta ontbreekt de media.

Grote venen hebben een duidelijk ontwikkelde intima. De media is relatief dunner dan in arteriën, met meer bindweefsel tussen de lagen gladde spiercellen, die ook lengtegeoriënteerd kunnen voorkomen. De adventitia vormt het grootste deel van de wand. In de binnenste lagen hiervan komen bundels gladde spiercellen voor.

Venen bezitten kleppen, die bestaan uit 1 of 2 halvemaanvormige plooien. Deze bevatten geen spierweefsel, maar het zijn plooien van de intima met in het centrum een bindweefsel skelet en in de randen een concentratie van elastine.

In de vena pulmonalis en soms ook in de vena cava komt hartspierweefsel voor.

Capillairen

Capillairen zijn buizen met een diameter van 7-9 µm, gevormd door een enkele laag van aaneensluitende endotheelcellen, die de uitwisseling tussen het bloed en de omgevende weefsels ondersteunen. Bij aanhechting van 2 endotheelcelranden ontstaan soms randplooien (marginal folds). In en rond de endotheelcellen kunnen structuren voorkomen die het type en de functie van het capillair bepalen:

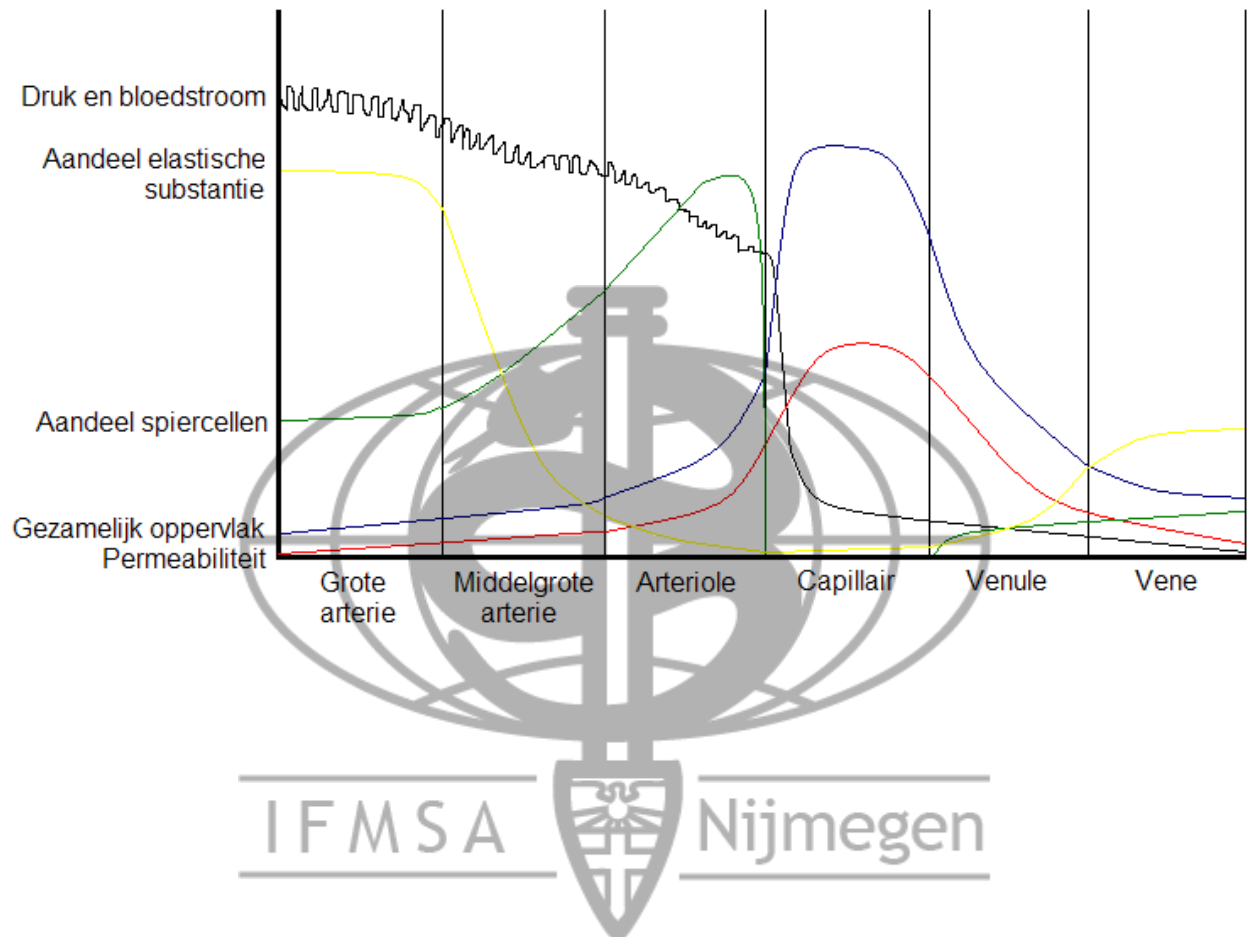
- Lamina basalis
- Fenestrae
- Diafragma

Capillairen kunnen worden ingedeeld in 4 typen:

- Continue capillair: Continue endotheellaag met lamina basalis
spieren, bindweefsel, exocriene klieren, zenuwweefsel
- Gefenestreerde capillairen met diafragma: Endotheelcellen met lamina basalis
endocriene klieren en darmkanaal
- Gefenestreerde capillairen zonder diafragma: Endotheelcellen met lamina basalis
nierglomerulus
- Sinusoiden: Gefenestreerde endotheelcellen zonder diafragma en lamina basalis
lever, beenmerg en bijniermerg

Capillairen ontstaan als massieve strenetjes in het mesenchym, terwijl sinusoiden ontstaan door het ingroeien van parenchymale celstrengen in wijde, dunwandige embryonale vaten.

Capillairen bezitten eigenschappen die gunstig zijn voor de uitwisseling tussen bloed en weefsels. Het capillair endotheel is dun en beslaat een groot oppervlak (600 m²). Bovendien is de stroomsnelheid van het bloed veel minder dan in de macrocirculatie.



Silverthorn, Circulatie

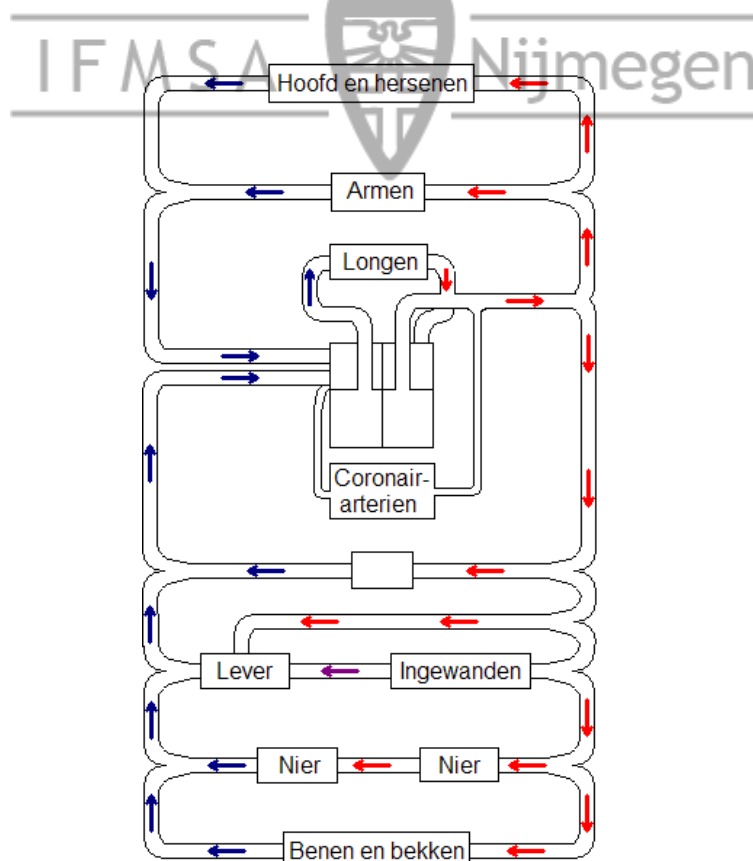
William Harvey (1578-1657) liet zien dat het bloed dat ons hart in een uur rondpompt, de massa heeft van het totale lichaamsgewicht. Hij toonde aan dat arteriën en venen een aaneengesloten circuit, waarin bloed door de ventrikels van het hart in één richting wordt rondgepompt.

De primaire functie van het cardiovasculaire systeem is het transport van materiaal van en naar alle lichaamsdelen:

- Voedingsstoffen, water en gassen
- Materiaal dat van cel tot cel beweegt
- Afvalstoffen die de cel verlaten

Verplaatste substantie	Van	Naar
<i>Het lichaam in getransporteerd materiaal</i>		
Zuurstof	Longen	Alle cellen
Voedingsstoffen en H ₂ O	Ingewanden	Alle cellen
<i>Van cel tot cel getransporteerd materiaal</i>		
Afvalstoffen	Sommige cellen	Lever
Antilichamen	Altijd in bloed aanwezig	Cellen waar ze nodig zijn
Hormonen	Endocriene cellen	Doelcellen
Opgeslagen voedingsstoffen	Lever en vetweefsel	Alle cellen
<i>Het lichaam uit getransporteerd materiaal</i>		
Metabolische afvalstoffen	Alle cellen	Nieren
Warmte	Alle cellen	Huid
Koolstodioxide	Alle cellen	Longen

De van cel naar cel transportie is het meest belangrijke deel van het cardiovasculaire systeem.



Bloed stroomt door het cardiovasculaire systeem door het drukverschil: Bloed stroomt van plaatsen met een hoge druk naar plaatsen met een lage druk. De druk wordt gecreëerd door samentrekking van de ventrikels. Door verplaatsing van het bloed door het systeem gaat druk verloren door botsing tussen de vloeistof en de wand van de vaten.

Drukverdeling (van hoog naar laag):

Aorta
Arteriën
Arteriolen
Capillairen
Venulen
Venen
Venae Cavae

De druk in een stilstaande vloeistof wordt de hydrostatische druk genoemd. De druk is dan overal gelijk. Als vloeistof beweegt, is de druk afhankelijk van de afstand die is afgelegd.

De druk in het cardiovasculaire systeem wordt meestal hydrostatische druk genoemd, terwijl het bloed toch in beweging is. Soms wordt dit al de hydraulische druk genoemd, een term voor vloeistof dat in beweging is.

De druk kan veranderen zonder dat daarvoor een volumeverandering nodig is. De druk die in de ventrikels wordt veroorzaakt wordt de 'driving pressure' genoemd. De flow is recht evenredig met het drukverschil: Hoe groter het drukverschil, hoe groter de flow. De flow hangt af van het drukverschil, en niet van de absolute druk.

$$\text{Flow} \propto \Delta P$$

Alle beweging veroorzaakt weerstand, en zo ook de neiging van het cardiovasculaire systeem zich te verzetten tegen de bloedstroom. Een verhoging van de weerstand in de bloedvaten resulteert in een afname van de flow door die bloedvaten.

$$\text{Flow} \propto 1/R$$

De weerstand hangt af van 3 componenten:

- Straal (r) van het bloedvat
- Lengte (L) van het bloedvat
- Viscositeit (η) van het bloed

$$R = 8L\eta / \pi r^4$$

Omdat de waarde van $8/\pi$ constant is, kan worden gezegd dat de weerstand recht evenredig is met $L\eta / r^4$. Er geldt dus dat:

- De weerstand toeneemt als de lengte toeneemt
- De weerstand toeneemt als de viscositeit toeneemt
- De weerstand afneemt als de straal toeneemt

Omdat de viscositeit over het algemeen constant is en een klein lengteverschil weinig effect heeft, is vooral de straal van het bloedvat bepalend voor de weerstand, en dus de bloedstroom in een bloedvat.

$$R \propto 1/r^4$$

Een kleine verandering van de straal van een bloedvat, heeft grote gevolgen voor de bloedstroom door dat vat.

Vasoconstrictie = Afname van de straal van een bloedvat

Vasodilatie = Toename van de straal van een bloedvat

Vasoconstrictie vermindert de bloedstroom door een bloedvat, en vasodilatie vergroot de bloedstroom door een bloedvat.

De bloedstroom is rechtevenredig met het drukverschil, en omgekeerd evenredig met de weerstand in een bloedvat.

$$\text{Flow} \propto \Delta P/R$$

Flow (bloedstroom) = de hoeveelheid bloed die een bepaald punt passeert per bepaalde tijdseenheid (L/min of mL/min)

De meeste cellen liggen binnen 0,1 mm van de dichtstbijzijnde capillair vandaan, zodat diffusie snel kan plaatsvinden. De verdeling van bloed gebeurt varieert naar de vraag van de weefsel naar bloed. Zo ontvangen skeletspieren in rust ongeveer 20% van het bloed, terwijl dit bij inspanning 80% is. Weefsel met een grote metabolische functie ontvangen meer zuurstof en voedingsstoffen.

In spierweefsel, bindweefsel en neuronweefsel bevinden zich continue capillairen. In de nieren en ingewanden bevinden zich gefenestreerde capillairen.

De stroomsnelheid hangt af van de diameter van de totale doorstroomoppervlakte van het soort bloedvat. Hoe groter deze oppervlakte, hoe lager de stroomsnelheid. Dat verklaart waarom het bloed in de capillairen het langzaamst stroomt, en in de aorta het snelst.

Stroomsnelheid = snelheid waarmee een bepaalde hoeveelheid bloed een bepaald punt passeert

$$\text{Stroomsnelheid (v)} = \frac{\text{Flow rate (Q)}}{\text{Cross-sectional area (A)}}$$

De meeste hartspiercellen kunnen contraheren, maar 1% van de hartspiercellen zijn gespecialiseerd in het spontaan opwekken van een actiepotentiaal. Het hart kan contraheren zonder dat daarvoor een verbinding met andere organen nodig is, omdat het signaal voor contractie 'myogenic' is: De oorsprong ligt in het hart zelf.

Hartspiercellen verschillen op een aantal gebieden met 'gewone' spiercellen:

- zijn kleiner en bevatten slechts één celkern
- vormen een complex netwerk met naburige cellen; de celverbindingen, bekend als 'intercalated disks', bestaan uit dunne vliezen
- verbindingen in de intercalated disks zijn via elektrische verbindingen verbonden
- grotere t-tubuli met vertakkingen in de hartspiercellen
- kleiner sarcoplasmatisch reticulum; hartspiercellen zijn afhankelijk van extracellulair Ca^{2+} om te kunnen contraheren
- 1/3 deel van het celvolume in een hartspiercel wordt ingenomen door mitochondria

Tijdens grote inspanning gebruikt het hart bijna alle zuurstof die beschikbaar is dankzij de coronaire arteriën.

\Het contractiesignaal komt vanuit de autoritmische cellen. Autoritmische cellen zijn kleiner dan contractiele hartspiercellen en bevatten minder contractievezels.

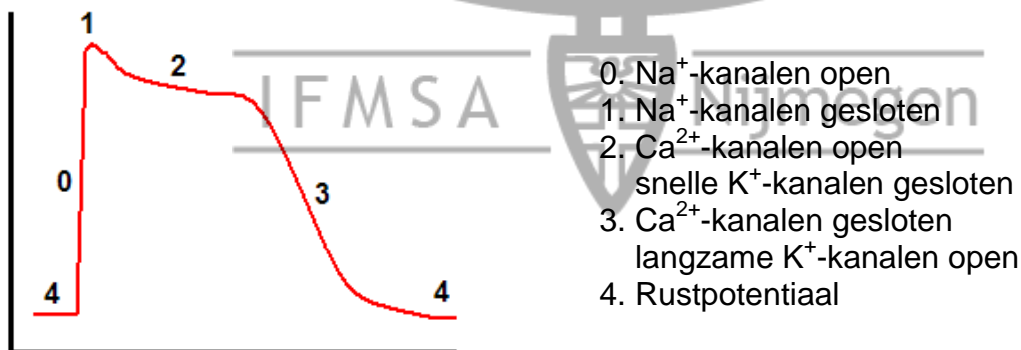
Een actiepotentiaal die een contractiele cel binnenkomt door het membraan de t-tubuli in, waar het de voltage-gated Ca^{2+} kanalen in de celmembranen. Ca^{2+} stroomt de cel binnen en opent de ryanodine receptor-kanalen in het sacroplasmatisch reticulum. Dit zijn Ca^{2+} kanalen zodat meer Ca^{2+} de cel instroomt. 90% van de Ca^{2+} die nodig is voor spiercontractie is afkomstig uit het sacroplasmatisch reticulum. Ca^{2+} gaat door het cytosol naar de contractie-elementen.

Ontspanning van de hartspier is vrijwel gelijk aan die van de skeletspieren. Als de Ca^{2+} concentratie in het cytosol daalt, wordt door myosine actine vrijgegeven. Dat zorgt ervoor dat de contractie-elementen hun ontspannen positie aannemen. Ca^{2+} wordt teruggetransporteerd naar het sacroplasmatisch reticulum met behulp van Ca^{2+} -ATPase. Elke Ca^{2+} wordt 'vervangen' door 3 Na^+ .

De kracht van de hartspier wordt bepaald door:

- De hoeveelheid aan troponine gebonden Ca^{2+}
- Sacromeerlengte aan het begin van de contractie

De snelle depolarisatiefase van de actiepotentiaal is het resultaat van Na^+ -instroom, en de langzame repolarisatiefase komt door de K^+ -uitstroom. Het belangrijkste verschil tussen de hartspiercel en de skeletspiercel is dat in een hartspiercel een langere actiepotentiaal heeft veroorzaakt door de Ca^{2+} -instroom (fase 2).



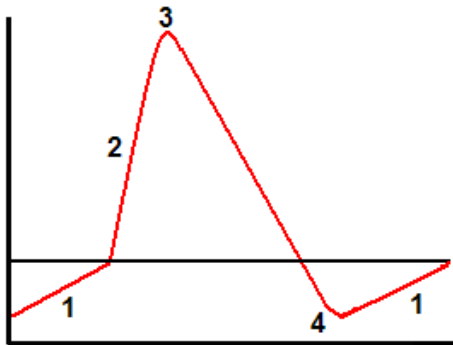
In een skeletspiercel duurt de actiepotentiaal tussen de 1 en 5 msec.

In een hartspiercel duurt de actiepotentiaal 200 of meer msec.

De hartspier heeft een lange actiepotentiaal om de hartspier te beschermen tegen spierkramp. Ook moet het hart de kans krijgen de ventrikels te kunnen vullen met bloed.

De hartspier heeft de mogelijkheid om een actiepotentiaal op te wekken door de onstabiele membraanpotentiaal van de autoritmische cellen. Omdat de membraanpotentiaal nooit een constante waarde heeft, wordt dit ook wel de 'pacemaker potentiaal' genoemd.

Als de celmembraan -60 mV is, zijn de I_f -kanalen (doorlaatbaar voor Na^+ en K^+) open. Na^+ stroomt dan naar binnen, en K^+ naar buiten. De membraanpotentiaal wordt dan langzaam positiever. Uiteindelijk sluiten de I_f -kanalen en gaan er Ca^{2+} -kanalen open. De instroom van Ca^{2+} zorgt voor verdere depolarisatie. Op de top van de actiepotentiaal sluiten de Ca^{2+} -kanalen en gaan de K^+ -kanalen open. Dan begint de repolarisatie.



1. I_f -kanalen open
2. I_f -kanalen gesloten
 Ca^{2+} -kanalen open
3. Ca^{2+} -kanalen gesloten
 K^+ -kanalen open
4. K^+ -kanalen gesloten

De snelheid waarmee de autoritmische cellen depolariseren hangt af van de hartfrequentie. Sympathische stimulatie van de autoritmische cellen zorgt voor een verhoging van de hartfrequentie, evenals noradrenaline en adrenaline. Deze binden aan β_1 -receptoren op de autoritmische cellen. Deze receptoren gebruiken een cAMP second messenger systeem, waardoor ionkanalen open kunnen gaan.

De hartfrequentie wordt vertraagd door de parasympathische neurotransmitter acetylcholine. Acetylcholine activeert 'muscarinic cholinergic receptors' die K^+ - en Ca^{2+} -kanalen beïnvloeden.

Weg van signaaloverdracht voor de contractie van het hart:

1. Sinoatrial node (SA-knoop)
2. Internodal pathway
3. Atrioventricular node (AV-knoop)
4. Atrioventricular bundle (AV-bundel/Bundel van His), bestaande uit Purkinjevezels
5. Right & Left bundle branches
6. Purkinjevezels

Om te voorkomen dat signalen vanuit de atria van bovenaf de ventrikels inkomen, zit tussen de atria en de ventrikels een laagje kraakbeen. De signalen gaan eerst door het septum naar de apex van het hart, zodat de ventrikels van onderuit geprikkeld worden om samen te trekken. Anders zou het bloed richting de apex worden geperst.

De cellen in de SA-knoop bepalen de hartfrequentie. De andere cellen hebben een onstabiel rustpotentiaal, en hebben een eigenfrequentie.

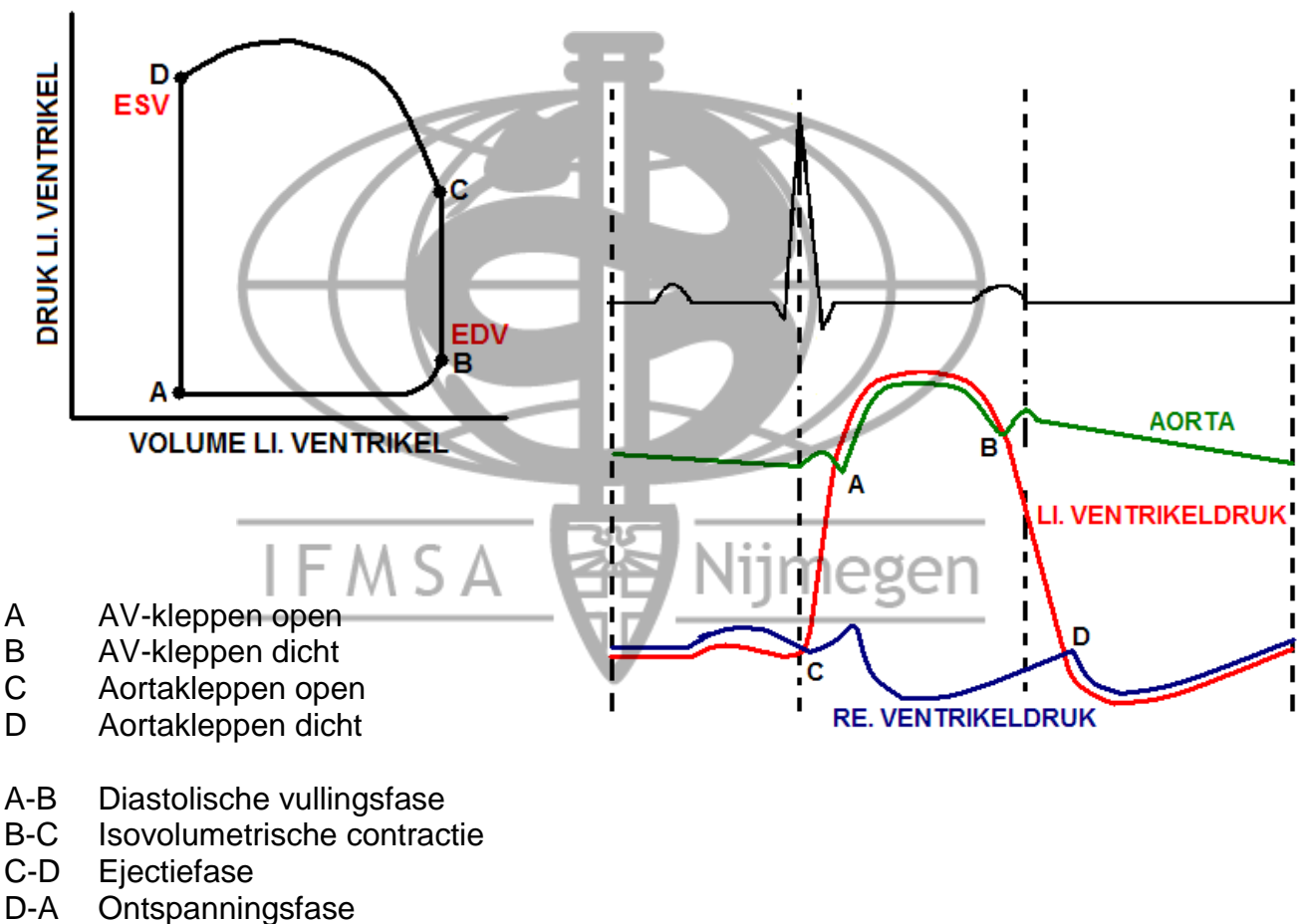
- Purkinjevezels 35 keer per minuut
- AV-knoop 50 keer per minuut
- SA-knoop 70 keer per minuut

De hartfrequentie is altijd de hoogst mogelijke frequentie. Als die om een bepaalde reden uitvalt, wordt automatisch de daarna hoogste frequentie gevolgd. Ook is het mogelijk dat verschillende delen van het hart een andere frequentie hebben.

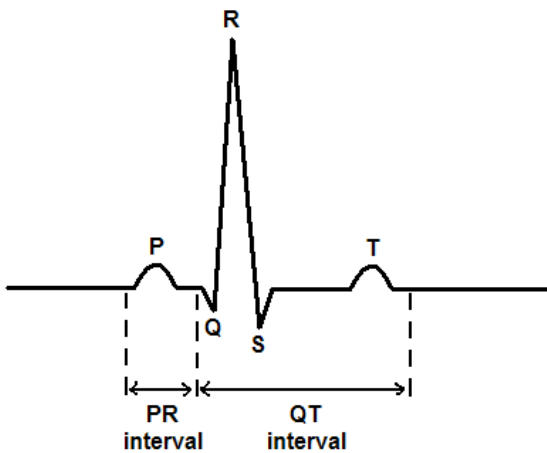
Elke hartcyclus bestaat uit twee delen: de diastole en de systole. We kunnen de hartcyclus indelen in 5 fasen:

1. Hart in rust: diastole van de atria en ventrikels
2. Voltooiing van de ventrikelvulling: systole van de atria om zo de laatste 20% van het bloed uit de atria in de ventrikel te krijgen
3. Isovolumetrische ventrikelcontractie en 1^e hartgeluid door het dichtslaan van de AV-kleppen
4. Hartpomp: ejectie van het ventrikel waarbij de semilunaire kleppen worden geopend
5. Ontspanning van de ventrikels en 2^e hartgeluid door het dichtslaan van de semilunaire kleppen

Een hartcyclus is weer te geven met behulp van een druk-volume curve:



Een ECG laat de totale elektrische potentialen zien die worden opgewekt door alle cellen in het hart.



- P Depolarisatie van de atria
- P-Q Contractie atria
- Q Geleiding door de branches
- R Geleiding door de Purkinjevezels
- S Geleiding door ventrikels
- S-T Contractie ventrikels
- T Repolarisatie van de ventrikels

QRS-complex Depolarisatie ventrikels

Mogelijke afwijkingen die in het ECG te zien zijn:

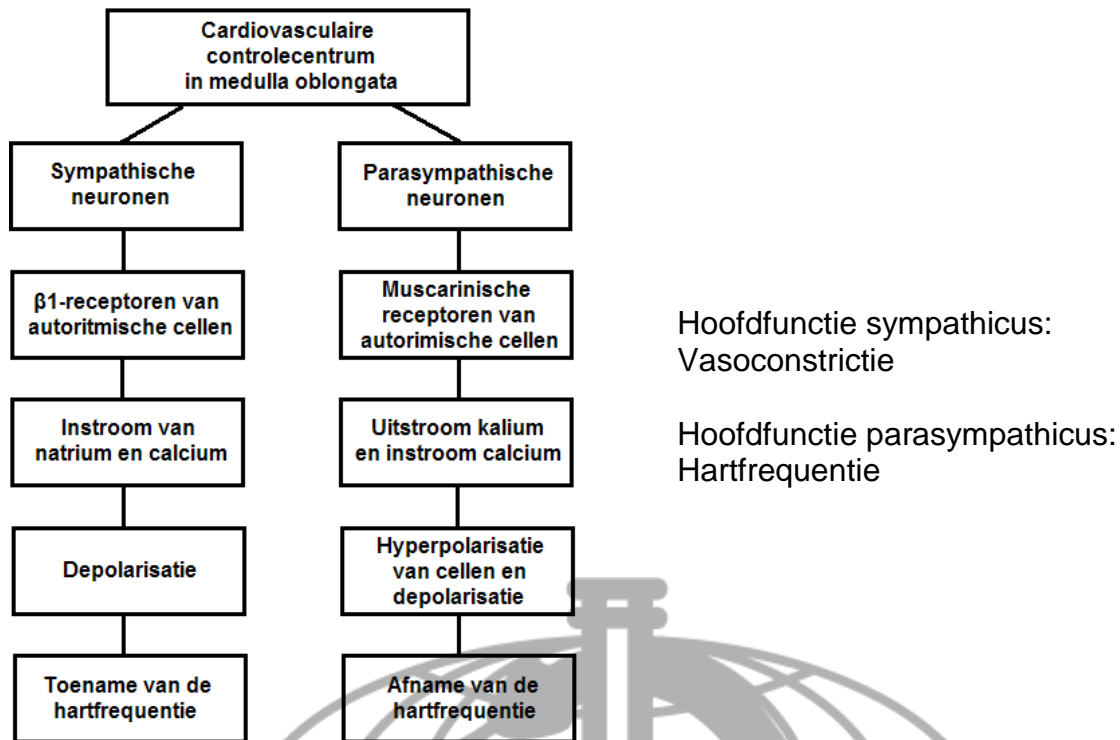
- Tachycardia: Te snelle hartfrequentie
- Bradycardia: Te langzame hartfrequentie
- Aritmie: Atrium- of ventrikelfibrillatie: P-toppen, QRS-complex en T-toppen houden geen juiste volgorde aan
- Heart-block: Geleidingsprobleem door de AV-knoop: Er volgt niet na elke P-top een QRS-complex

$$\text{Slagvolume} = \text{Einddiastolisch volume (EDV)} - \text{Eindsystolisch volume (ESV)}$$

Om de effectiviteit van de hartpomp te meten, kunnen we de Cardiac output gebruiken. Dit is gelijk aan het hartminuutvolume (HMV). Cardiac Output is een indicator voor de totale bloedstroom door het lichaam, maar vertelt ons niet hoeveel bloed er ook daadwerkelijk wordt opgenomen door de weefsels. De gemiddelde Cardiac Output voor een persoon in rust is 5 liter per minuut.

$$\text{Cardiac Output} = \text{Hartfrequentie} \times \text{Slagvolume}$$

De sympathica zorgt voor een toename van de hartfrequentie, en de parasympathica voor een afname van de hartfrequentie. De hartfrequentie wordt normaal gedomineerd door de parasympathica. De SA-knoop geeft immers een frequentie af van 90-100 keer per minuut, en deze moet tot ongeveer 70 naar beneden gebracht worden. Dit gebeurt door de parasympathica.



Aan het begin van een capillair bed bevinden zich precapillaire sfincters. Dit zijn gladde spieren rond de wand van de arteriole. In principe zijn de precapillaire sfincters gesloten, maar zij kunnen openen bij de volgende omstandigheden:

- Te lage concentratie O_2
- Te lage concentratie CO_2
- Te lage pH
- Te lage bloeddruk
- Tekort aan voedingsstoffen
- Te hoge lichaamstemperatuur

De meeste capillairen zijn nauw verwant met cellen bekend als pericyten. Deze sterk contractiele cellen rondom de capillairen vormen een laag tussen het endotheel en de interstitiële vloeistof. Zij dragen bij aan de doorlaatbaarheid van het endotheel. In de hersenen vormen pericyten samen met vetcellen voor de 'blood-brain barrier'.

Angiogenese is het proces waarbij nieuwe bloedvaten ontstaan. Bij kinderen is dit nodig voor de normale ontwikkeling, maar bij volwassenen is dit alleen nodig voor wondheling en bij de vorming van de binnenwand van de baarmoeder.

De bloeddruk wordt gecreëerd door de contractie van de ventrikels. De aorta en arteriën zetten uit om dit bloed op te kunnen vangen. De wanden trekken daarna terug, waardoor het bloed verder door de arteriën wordt gepompt.

Bij het meten van de bloeddruk wordt gelet op de systolische druk en de diastolische druk. De gemiddelde bloeddruk is 120/80. De snelle druktoename tijdens de systole is te voelen als een pulsatie. In de venen is de druk in zoverre gedaald, dat deze pulsatie niet meer te voelen is.

Het verschil tussen de systolische en diastolische druk wordt de polsdruk genoemd.

$$\text{Polsdruk} = \text{Systolische druk} - \text{Diastolische druk}$$

Om de veneuze stroom te helpen, zitten er in de venen kleppen die terugstromend bloed tegenhouden. Ook wordt de veneuze stroom ondersteund door de spierpomp en de respiratoire pomp.

Om de drijvende druk in de vaten weer te geven, wordt de Mean Arterial Pressure (MAP) gebruikt. Deze ligt meer bij de diastolische druk, omdat de diastole twee keer zo lang duurt als de systole.

$$\text{MAP} = \text{Diastolische druk} + \frac{1}{3}(\text{Systolische druk} - \text{Diastolische druk})$$

Hypotensie (te lage bloeddruk) leidt tot duizeligheid of moeheid, doordat het bloed de hersenen niet goed kan bereiken. Hypertensie (te hoge bloeddruk) kan leiden tot zwakke plekken in de vaten, doordat er continu een hoge druk op de vaatwand staat.

De MAP wordt beïnvloed door de Cardiac Output en de perifere weerstand in de vaten.

$$\text{MAP} \propto \text{Cardiac Output} \times R_{\text{arteriolen}}$$

Als de Cardiac Output groter wordt, pompt het hart meer bloed in de arteriën. Als de weerstand in de arteriolen niet verandert, zal de bloeddruk stijgen.

Als het bloedvolume toeneemt, zal de bloeddruk stijgen. Als het bloedvolume afneemt, zal de bloeddruk dalen.

De gladde spieren in de bloedvaten kunnen uit zichzelf contraheren, een proces dat 'myogenic autoregulation' wordt genoemd.

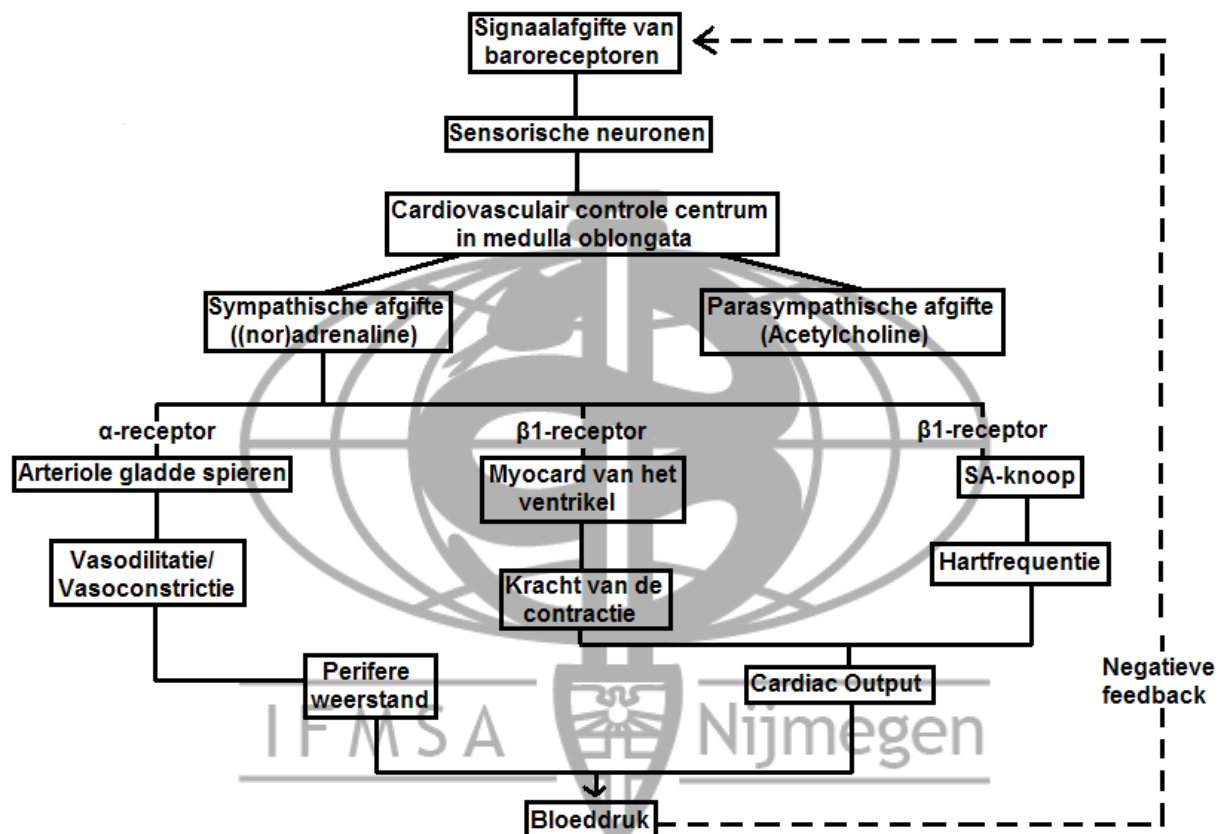
De belangrijkste chemische stoffen die de contractie van bloedvaten beïnvloeden zijn:

- Vasoconstrictie:
 - Adrenaline (α -receptoren)
 - Noradrenaline (α -receptoren)
 - Angiotensine II

- Vasodilatie:
 - Acetylcholine (β_2 -receptoren)
 - Adenosine
 - Histamine

Het centraal zenuwstelsel coördineert de bloeddruk. Het hoofdcentrum hiervoor is de medulla oblongata. De primaire functie hiervan is het behouden van een adequate bloedstroom naar het brein en het hart. De bloedstroom wordt gemeten door de baroreceptoren in de wand van de aorta en de sinus carotis.

Het belangrijkste reflexsysteem van de bloeddruk is het baroreceptorreflex. Als de bloeddruk stijgt geven de baroreceptoren meer signalen af, en als de bloeddruk daalt geven de baroreceptoren minder signalen af. Actiepotentialen van de baroreceptoren komen in het medullaire cardiovasculaire controle centrum via sensorische neuronen. De response van het baroreceptorreflex gaat erg snel: Veranderingen van de Cardiac Output en de perifere vaten treden binnen 2 hartslagen op.



Silverthorn, Respiratie

De vier hoofdfuncties van het respiratoire systeem zijn:

- Uitwisseling van gassen
- Homeostatische regulatie van de pH van het lichaam
- Bescherming van het lichaam tegen ingeademde stoffen
- Creëren van geluid

Binnen het respiratoire systeem heersen een aantal gegevens, die altijd gelden:

- Stroming vindt plaats van gebieden met een hoge druk naar gebieden met een lage druk
- Verschillende ademhalingspijpen creëren een drukverschil
- Weerstand wordt vooral beïnvloed door de diameter van de buis waardoor de lucht moet

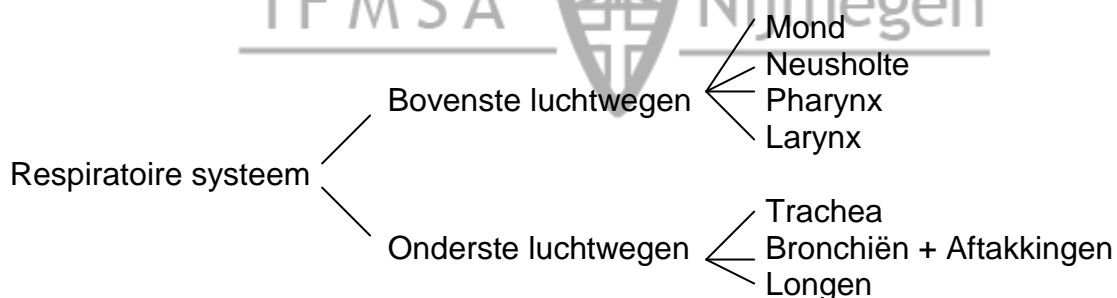
Het belangrijkste verschil tussen de luchtstroom van het respiratoire systeem en de bloedstroom van het cardiovasculaire systeem is dat lucht een samenpersbare mix van gassen is, en dat bloed niet samenpersbaar is.

Cellulaire respiratie heeft betrekking op de intracellulaire reactie op zuurstof met organische moleculen om zo CO_2 , water en ATP te vormen. Externe respiratie is de uitwisseling van gassen tussen het lichaam en de omgeving.

Dit kan worden opgedeeld in vier onderdelen:

- Uitwisseling tussen de atmosfeer en longen
- Uitwisseling tussen O_2 en CO_2 tussen longen en bloed
- Transport van O_2 en CO_2 door het bloed
- Uitwisseling van gassen tussen bloed en cellen

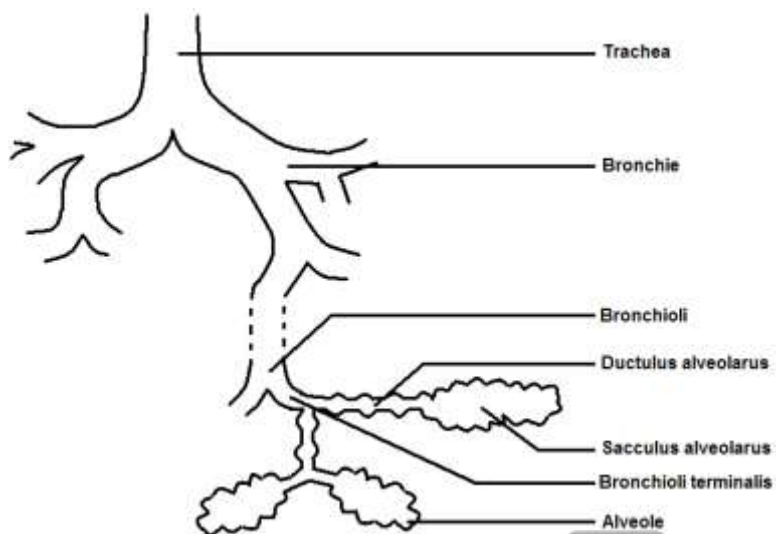
Het respiratoire systeem bestaat uit het 'buisstelsel', de alveoli en de botten en spieren van de thorax en abdomen.



De interne en externe intercostale spieren verbinden de 12 ribben met elkaar. De bijkomende spieren, de sternocleidomastoiden en de scalene spieren, lopen van het hoofd en de nek naar het sternum en de eerste twee ribben.

De longen bestaan uit licht, spongeus weefsel waarvan het volume vooral bestaat uit lucht. Elke long is omgeven met een dubbele pleura, die de binnenzijde van de thorax en de buitenzijde van de long bekleedt. De tegenover elkaar liggende pleura's worden bij elkaar gehouden door een dun laagje vloeistof.

Lucht legt de volgende weg af:

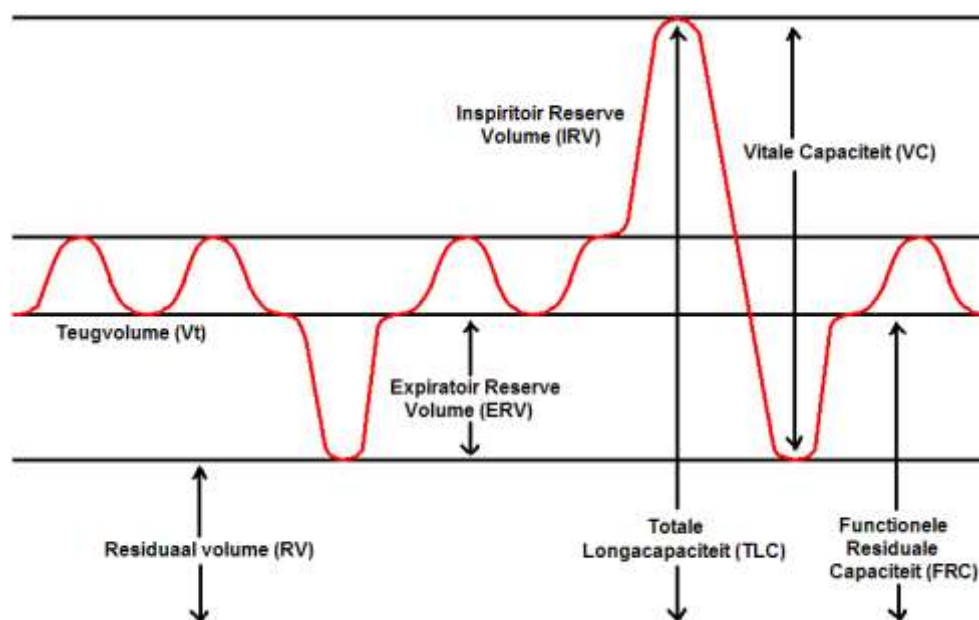


Elke alveole bestaat uit een dunne laag epitheel. De kleine, dikkere type II alveolaire cellen bouwen surfactant en geven deze af. Surfactant zorgt ervoor dat de oppervlaktespanning wordt verlaagd. De grotere type I alveolaire cellen zijn erg dun, zodat gaswisseling snel en gemakkelijk kan plaatsvinden.

In de alveole zijn geen spiervezels aanwezig, want deze zouden de gasuitwisseling bemoeilijken. Longweefsel kan dan ook niet zelf contraheren. Bloedvaten bedekken ongeveer 80 tot 90% van het alveolaire oppervlak. De pulmonaire circulatie bevat ongeveer 0,5 liter bloed, waarvan in 75 mL gasuitwisseling plaatsvindt in de capillairen rondom de alveole. In de longen is de bloedstroom erg groot, terwijl de druk in de pulmonaire arteriën erg laag is.

De atmosfeer bestaat uit een mix van gassen, die samen een totale druk hebben. Deze druk is gelijk aan de som van de druk die elk individueel gas heeft.

Druk van een individueel gas = $P_{\text{atmosfeer}} \times \% \text{ van het gas in de atmosfeer}$



Lucht stroomt de longen in door een drukverschil dat wordt opgebouwd door een pomp die bestaat uit het diafragma en de spieren van de thoraxwand. Als deze spieren samentrekken, zet de thoraxwand uit naar buiten, en wordt de long meegetrokken door de vloeistof tussen de pleura's.

Bij rustige ademhaling worden de volgende spieren gebruikt:

- Diafragma
- Externe intercostale spieren
- Scalenes

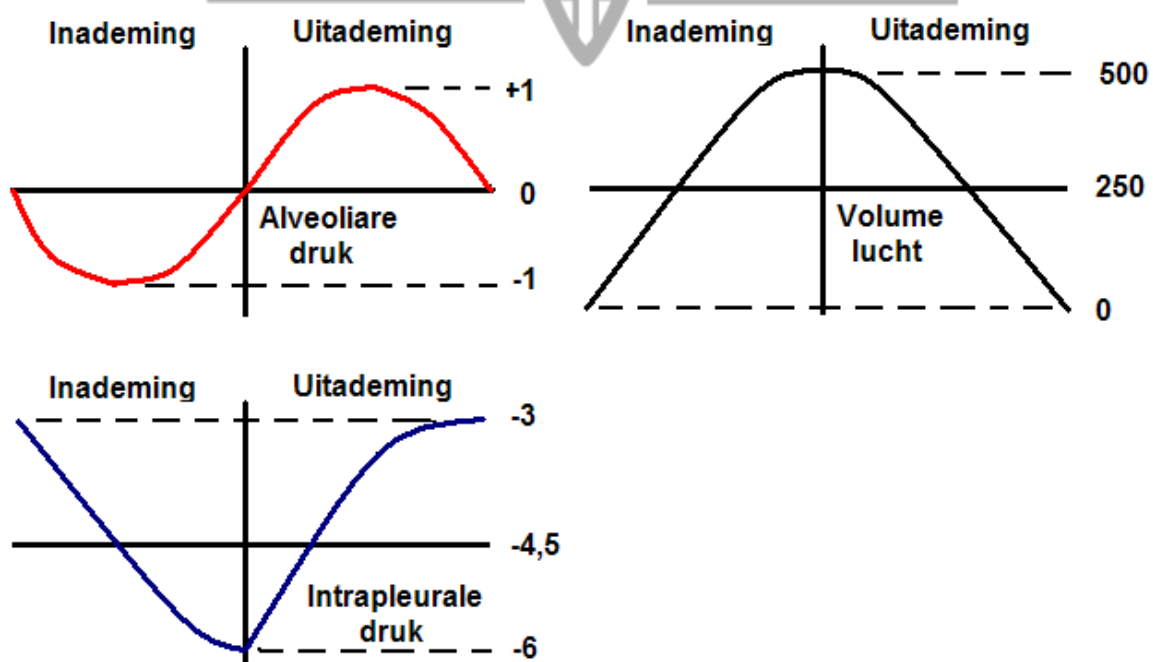
Bij diepe inademing worden de volgende extra spieren gebruikt:

- Interne intercostale spieren
- Sternocleidomastoiden

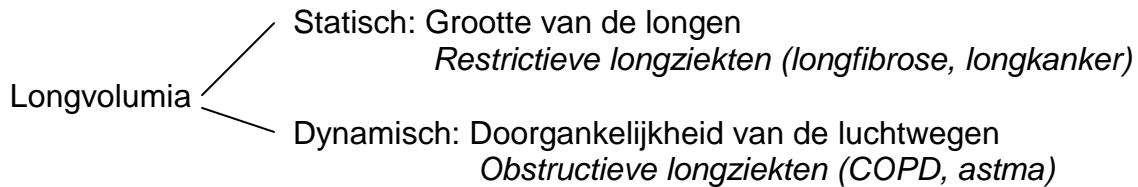
Samentrekking van het diafragma veroorzaakt 60 tot 75% van de luchtinstroom in de longen. Samentrekking van de intercostale spieren veroorzaakt ongeveer 25 tot 40% van de luchtinstroom.

De ademhalingscyclus bestaat uit de volgende 'stappen':

1. Spieren contraheren
2. Thoraxvolume neemt toe
3. Intrapleurale druk neemt af
4. Longen zetten uit
5. Druk in de longen neemt af
6. Lucht stroomt de longen in
7. Spieren ontspannen
8. Thoraxvolume neemt af
9. Intrapleurale druk neemt toe
10. Longen worden ingedrukt
11. Druk in de longen neemt toe
12. Lucht stroomt de longen uit



De mogelijkheid van de long om zich uit te rekken wordt de compliantie genoemd. Dit hoeft niet te betekenen dat de long ook een grote elasticiteit heeft. De elasticiteit geeft de mate aan waarin de long zijn 'oorspronkelijke' vorm weer aanneemt. Ziekten waarbij de compliantie van de long is afgenomen, zijn meestal restrictieve longziekten genoemd.



Obstructieve longziekten zijn, in tegenstelling tot restrictieve longziekten, vaak reversibel.

		TLC	FRC	RV	VC	FEV ₁	FEV ₁ /VC
Restrictief	Statisch	↓	↓	↓	↓		
	Dynamisch					↓	↓
Obstructief	Statisch	↑ / =	↑ / =	↑ / =	=		
	Dynamisch					↓	↓

	VC	RV	TLC	FEV ₁	Peakflow	Tl _{CO}	Restrictief	Obstructief
Astma (normaal)	=	=	=	=	=	=		
Astma (aanval)	↓	↑	↓ ↑	↓	↓	↓ / =		X
Chronische bronchitis	↓	=	↓ / =	↓	↓	↓ / =		X
Emfyseem	↓	↑	↑	↓	↓ / =	↓		X
Kyphoscoliose	↓	↓	↓	↓	↓	↓	X	
Fibrose	↓	↓	↓	↓	↓	↓	X	

De diameter van de luchtweg is bepalend voor de weerstand van de luchtweg. Hier geldt dezelfde formule als voor de weerstand in de bloedvaten:

$$R = 8L\eta / \pi r^4 \longrightarrow R \propto 1/r^4$$

Bijna 90% van de weerstand die door de luchtwegen wordt geboden, is te danken aan de trachea en de bronchiën. Doordat deze zijn omgeven door kraakbeen, zal de diameter vrijwel niet veranderen. Wel kan dit gebeuren door slijm dat in de trachea of bronchiën blijft hangen.

Bronchiolen kunnen wel contraheren. Deze bronchoconstrictie kan optreden door bijvoorbeeld het paracriene hormoon histamine. Bronchodilatatie kan worden veroorzaakt door een toename van CO₂ in de luchtwegen.

In de luchtwegen is de parasympathicus bepalend voor de luchtwegdoorgang. De parasympathicus is verantwoordelijk voor de bronchoconstrictie. Dit is een reflex om de onderste delen van de longen te beschermen tegen ingeademde vuildeeltjes. De sympathicus heeft geen directe taak in de luchtwegen. Wel zorgen β_2 -receptoren voor de binding van adrenaline, zodat de gladde spieren in de wand van de bronchiolen zich ontspannen. Dit wordt vaak therapeutisch toegepast.

De effectiviteit van het respiratoire systeem kan bepaald worden met de totale pulmonaire ventilatie

$$\text{Totale pulmonaire ventilatie} = \text{Ventilatiefrequentie} \times \text{Teugvolume}$$

Niet alle lucht die wordt ingeademd bereikt de alveoli. Met deze lucht vindt dus ook geen gasuitwisseling plaats. Het deel waar geen gaswisseling plaatsvindt, en zich wel lucht bevindt, wordt de anatomische dode ruimte genoemd. Dit is ongeveer 150 mL. Om te bepalen hoeveel lucht er daadwerkelijk gebruikt wordt voor de uitwisseling van gassen, is dus ook een andere formule nodig.

$$\text{Alveolaire ventilatie} = \text{Ventilatiefrequentie} \times (\text{Teugvolume} - \text{Dode ruimte})$$

De bloedstroom (perfusie) langs de alveoli moet groot genoeg zijn om genoeg zuurstof op te kunnen nemen. Niet overal zal de verhouding tussen de aangeboden lucht en het aangeboden bloed ideaal zijn. Dit wordt de ventilatie-perfusie mismatch genoemd.



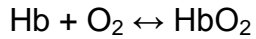
	Bronchiolen	Pulmonaire arteriolen	Arteriolen in de bloedsomloop
P_{CO_2} neemt toe	Dilatie	Constrictie	Dilatie
P_{CO_2} neemt af	Constrictie	Dilatie	Constrictie
P_{O_2} neemt toe	Constrictie	Dilatie	Constrictie
P_{O_2} neemt af	Dilatie	Constrictie	Dilatie

De verplaatsing van gasmoleculen van lucht in vloeistof is afhankelijk van 3 factoren:

- Het drukverschil van het gas
- De oplosbaarheid van de gasmoleculen
- Temperatuur

Hemoglobine bindt reversibel aan zuurstofmoleculen. Aan 1 Hb kunnen 4 zuurstofmoleculen worden gebonden. Meer dan 98% van de zuurstof die in bloed aanwezig is, is aan Hb gebonden. De hoeveelheid zuurstof die aan Hb wordt gebonden is afhankelijk van de volgende factoren:

- De P_{O_2} in het bloedplasma
- Beschikbare bindingsplaatsen aan het Hb



In principe is nooit meer dan 3% zuurstof los in bloed aanwezig. Als er weinig Hb in het bloed is, zal de zuurstofopname dus erg laag zijn.

Totale zuurstofopname van arterieel bloed per liter = 3 mL O_2 + 197 mL HbO_2

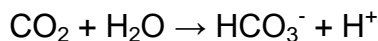
De zuurstofbinding wordt weergegeven door middel van de saturatie. Saturatie is het aantal procent van de mogelijke bindingsplaatsen op Hb dat door de zuurstof benut wordt. Bij normale alveolaire en arteriële P_{O_2} is deze 98%.

Factoren die een negatieve invloed hebben op de saturatie:

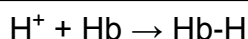
- Toename van de temperatuur
- Toename van de P_{CO_2}
- Afname van de pH
- Toegevoegd 2,3-difosfoglyceraat

Een verandering in de saturatie die veroorzaakt is door een verandering in het pH wordt het Bohr-effect genoemd.

De cellen produceren meer CO_2 dan dat door het plasma kan worden weggevoerd. Slechts 7% wordt door het plasma vervoerd, de overige 93% diffuseert in de rode bloedcel. 70% is omgezet in bicarbonaat, en 23% bindt aan hemoglobine. De omzetting van koolstofdioxide in bicarbonaat gebeurt onder invloed van het enzym carbonic anhydrase, die zich bevindt in de rode bloedcel.



Een ander mechanisme verwijdert de H^+ -ionen uit het cytoplasma van de rode bloedcel. Dit gebeurt door een reactie met Hb.



In de longen krijgen alle stoffen die afkomstig zijn van de moleculen koolstofdioxide hun oorspronkelijke vorm weer terug, zodat CO_2 uit het bloed de alveoli in kan diffunderen.

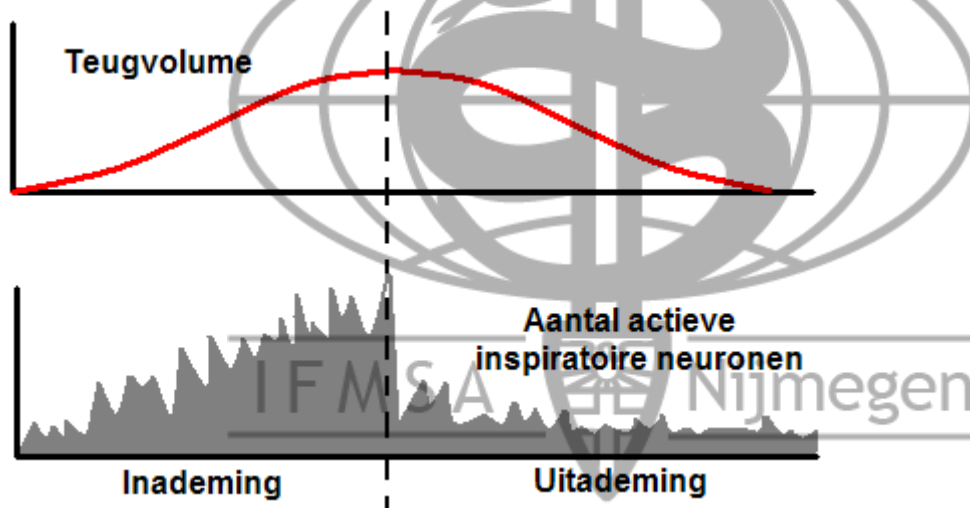
Ademen is een proces dat constant gebeurt zonder de continue wetenschap dat je ademt. Het gaat samen met het ritmisch kloppen van het hart. De ademhaling wordt geregeld vanuit de medulla in de hersenstam.

De ademhalingscontrole gaat als volgt:

1. Respiratoire neuronen in de medulla controleren de in- en uitademing
2. Neuronen in de
3. Het ademritme ontstaat vanuit een netwerk van spontaan ontladende neuronen
4. Ventilatie wordt gemoduleerd door verschillende chemoreceptorreflexen en hersencentra

De respiratoire neuronen zijn geconcentreerd in twee centra in de medulla oblongata:

- Dorsale respiratoire groep: Vooral inspiratoire neuronen die het diafragma 'bedienen'
- Ventrale respiratoire groep: Beheren de spieren voor actieve uitademing en enkele spieren voor de inademing
Zorgen dat de spieren in de larynx, de pharynx en de tong om de bovenste luchtweg open te houden tijdens de ademhaling



CO₂ is de belangrijkste factor voor de ademhaling. Zuurstof en pH-gehalte spelen een minder belangrijke rol. Er zijn twee soorten chemoreceptoren:

- Perifere chemoreceptoren: Aanwezig in de sinus carotis en de aortaboog. Deze meten de veranderingen in P_{O₂}, P_{CO₂} en pH
- Centrale chemoreceptoren: Aanwezig in de hersenstam. Deze meten de veranderingen in P_{CO₂}

De perifere receptoren worden geactiveerd bij:

- Verlaagde P_{O₂}
- Verlaagde pH
- Verhoogde P_{CO₂}

Als de perifere chemoreceptoren worden geactiveerd, neemt de ademhaling toe. Normaal zijn vooral de centrale chemoreceptoren belangrijk voor de ademhaling.