

Samenvatting O102 Stofwisseling en Water-zouthuishouding 1

© Chistriaan Mooij, bewerkt door Mark de Leeuw

DEEL 1: Morfologie tractus digestivus

Opbouw

Het spijsverteringskanaal bezit een algemeen bouwpatroon, dat bestaat uit vier lagen:

- de mucosa (het slijmvlies),
- de submucosa (de bindweefesllaag),
- de tunica muscularis externa of muscularis (spierlaag) en
- de serosa (peritoneum en onderliggend bindweefsel).

De mucosa bestaat uit

- een epitheel,
- een lamina propria
- en een tunica muscularis mucosae.

De submucosa bestaat uit:

- losmazig bindweefsel, waarin veel bloed- en lymfevaten voorkomen
- en een zenuwplexus, de plexus submucosus of plexus van Meissner.

De muscularis bestaat uit:

- een dikke laag van gladde spieren
- en daarbuiten een dunnere longitudinale laag.

De muscularis kneedt en stuwt het voedsel voort.

De serosa bestaat uit:

bindweefsel met veel bloed- en lymfevaten, afgedekt met een dunne laag mesotheel.

In de pharynx, slokdarm en maag heeft de mucosa een glad oppervlak, voorbij de pylorus vormt het mucosa villi of darmvlokken. In de oesophagus is het epitheel meerlagig onverhoornend plaveisel epitheel.

De functie van het darmepitheel is:

- selectieve resorptie,
- bijdragen aan het verteren en transporteren van het voedsel
- en de productie van entero-endocriene hormonen.

Het lymfoide apparaat in het darmkanaal beschermt het lichaam tegen het binnendringen van infectieuze organismen en antigenen.

Klieren

Drie paar grote klieren monden uit in de mondholte:

- De glandula parotis
- De glandula submandibularis
- De glandula sublingualis

Ze zijn samengesteld uit:

- Een secretoir gedeelte, de acinus (1 lagig kubisch, sluit aan op 1 lagig cilindrisch v. Afvoergangen en sluit aan op meerrijig en meerlagig cilindrisch in laatste deel afvoergang gaat over in meerlagig plaveisel van mondholte)
- Een schakelstuk waarin een aantal acini samenkomen
- Een speekselbuis (striated duct)

De oesophagus bevat twee soorten klieren:

- de glandulae propriae die door de hele oesophagus voorkomen en gelegen zijn in de submucosa
- de cardiaklieren nabij de maag, die gelegen zijn in de lamina propria, en die met een kortere uitvoergang in het lumen uitmonden.

De maag

Bij de maagingang is er een abrupte overgang van het meerlagig plaveiselepitheel van de oesophagus in het eenlagig cilinderepitheel van de maag.

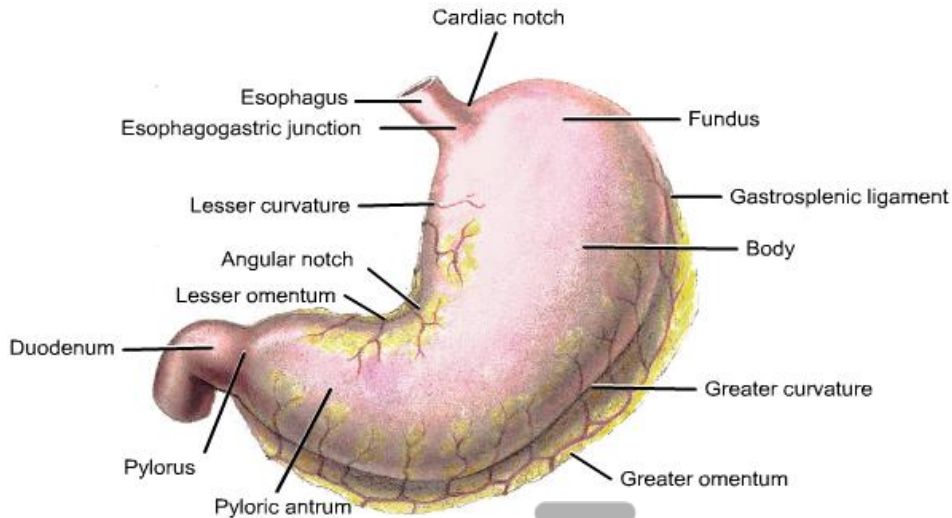
In de maag wordt het voedsel met een grote hoeveelheid vocht gemengd, zodat de bolus overgaat in de halfvloeibare chymus en het voedsel wordt enige tijd bewaard, zodat het verteringsproces kan beginnen.

Het maagslijmvlies is in plooiën gelegen (rugae), die bij vulling van de maag kunnen verstrijken. Naar de aard van de klieren die in de foveolae uitmonden kan de maag in drie zones worden verdeeld:

- het cardiagebied,
- het corpusgebied (in plaatje heet het body)
- het pylorusgebied.

In het corpusgebied wordt anatomisch nog een fundusdeel onderscheiden. Histologisch verschillen beide gebieden echter niet van elkaar.

Het cardia gebied licht rond de monding van de oesophagus. De cardiaklieren komen overeen met de oesofagale cardiaklieren. De cardiaklieren produceren o.a. lysozym. De klieren zijn soms vertakte sterk gekronkelde buizen met wand van mukeuze cellen waartussen af een toe een wandcel zit. Het cardia gebied bevat ook Ondiepe foveola



In de klieren in het corpusgebied kunnen vijf soorten cellen worden gevonden:

- enkele ongedifferentieerde cellen in het halsgebied, die opschuiven in twee richtingen (in de richting van het maagoppervlak en in basalerichting)
- mukeuze halscellen, deze cellen zijn langwerpig hebben een kleine, ronde kern en vormen een koolhydraatrijk secreet dat meer zure kenmerken heeft dan het neutraleslijm van de slijmnapcellen
- wandcellen of pariëtale cellen die opvallen door hun eosinofilie, rondom de kern komen canaliculi voor, instulpingen van het celoppervlak die bekleed zijn met microvilli, de mitochondriën leveren de energie voor de secretie van HCl. Ook zorgen ze voor de productie van zoutzuur en intrinsic factor.
- zymogene celled of hoofdcellen zijn eiwitproducerende cellen, die een basofiel cytoplasma hebben, de secreetgranula bevatten pepsinogeen en lipase.
- (5) entero-endocriene cellen, deze bevatten granula, die in het basale cytoplasma gelegen zijn en produceren serotonine.

Het corpus gebied bevat ook ondiepe foveola

De cellen in de pylorusklieren lijken op mukeuze cellen zoals die in de cardia.
de pylorus bevat:

- Diepere foveolae
- klierbuizen die meer gewonden en vertakt zijn
- veel lysozym
- epitheel bevat g-cellen -> scheiden gastrine af -> zet corpusklier aan tot secretie
- sfincter pylori: verdikking middelste laag van de tunica muscularis externa
- serosa bedekt door mesotheel

Dunne darm

In de dunne darm wordt het verteringsproces voltooid en worden de producten van de vertering geresorbeerd. De dunne darm wordt onderverdeeld in 3 gebieden:

- duodenum,
- jejunum
- ileum.

Het duodenum kan worden herkend aan de klieren van Brunner het jejunum en ileum gaan zonder grens in elkaar over.

Het resorberend oppervlak van de dunne darm wordt op drie manieren vergroot:

- door de plicae circulares, permanente, dwarse plooien van de mucosa,
- door de darmvlokken (villi) dit zijn uitstulpingen van de lamina propria, bekleed met epitheel,
- door de microvilli die tezamen de staafjes(borstel)zoom vormen op de resorberende cellen van het darmepitheel.

De mucosa bevat tussen de villi instulpingen, de crypten.

Het epitheel van de dunne darm bevat een vijftal celtypen:

- enterocyten,
- slijmbekercellen (op de villi),
- entero-enderocriene cellen,
- Paneth-cellen (scheiden lysozym uit)
- stamcellen (in de crypten).

De bloedvaten die de darmwand van bloedvoorzien komen uit het mesenterium door de muscularis externa heen en vormen plexussen in de submucosa.

Op de top van elke villus begint in de lamina propria een lymfecapillair.

De innervatie van de darmwand bestaat uit een inwendige en uitwendige component. De inwendige component, deze bestaat uit de plexus van Meissner in de submucosa, en de plexus van Auerbach tussen de twee spierlagen van de muscularis. De uitwendige component wordt gevormd door preganglionaire parasymphatische cholinerge zenuwvezels die de spierbewegingen via de autonome plexus stimuleren en postganglionaire sympathische adrenerge vezels die deze afremmen.

De vertering van vetten tot monoglyceriden en vetzuren gebeurt door pancreaslipase, nadat het vet door galzouten tot micellen werd geëmulgeerd.

De resorptie vindt voornamelijk plaats in het jejunum.

De dikke darm bestaat uit:

- het caecum met appendix,

- colon
- rectum

en wordt gekenmerkt door het ontbreken van villi. Tot bij de anus is er eenlagig cilindrisch epitheel. In het anale kanaal gaat het epitheel over in meerlagig plaveiselepitheel. Het slijm uit de slijmbekercellen vervult een glijfunctie voor de steeds droger en stijver wordende darminhoud.

De hilus van de lever bevat:

- de grote bloedvaten,
- de afvoerende galgangen,
- de lymfevaten
- een tak van de nervus vagus.

In de dunne darm geresorbeerde stoffen worden via de vena portae aangevoerd en door de microcirculatie over het weefsel verdeeld. Een netwerk van sinusoiden verzorgt de intensieve uitwisseling tussen het bloed en het weefsel, dat voornamelijk bestaat uit grote parenchymcellen.

Het bloed verzamelt zich in de vena centralis en wordt naar de twee venae hepaticae afgevoerd, die op hun beurt in de vena cava inferior uitmonden.

Het weefsel kan worden ingedeeld in functionele eenheden, de leverlobjes of lobuli. De lobuli worden perifeer gemarkeerd door een tak van de vena portae, die samen met een galgang in het periprtale bindweefsel is gelgen (driehoekje van Kiernan), hierin liggen ook nog een tak van de arteria hepatica, een lymfevat en een tak van de nervus vagus.

De parenchymcellen (hepatocyten) zijn veelhoekige, grote cellen en heeft drie functionele oppervlakten (*zie ook Junq fig 17.18, blz 439*):

- (1) de sinusoidale celmembraan met microvilli die grenst aan de ruimte van Disse,
- (2) de vlak verlopende laterale celmembraan tussen twee naburige cellen,
- (3) de membraan die de intercellulaire ruimte van de galcapillair vormt en die ook microvilli draagt.

Parenchymcellen kunnen meerdere kernen bevatten.

Parenchymcellen: uitgebreid GER+RER, veel mitochondrien, vaak ook glycogeen en vet druppels.

In het ER van parenchymcellen bevindt zich:

- enzymen die betrokken zijn bij gluconeogenese en glucogenolyse
- GER zetel van inactivering van endogene en exogene stoffen
- GER heeft VLDL partikels

Het sinusoidaal oppervlak van de parenchymcellen is bedekt met microvilli. De microvilli steken uit in de ruimte van Disse, die van het lumen afgegrensd wordt door het endotheel.

Fenestrae zijn in groepjes gerangschikt en vormen tezamen een endotheliaal filter tussen het sinusoidale lumen en de ruimte van Disse met het oppervlak van de parenchymcellen.

Behalve de eigen eiwitten, nodig voor de cel, produceert de parenchymcel eiwitten voor de export, zoals albumine, protrombine enz.

Lysosomen zijn georiënteerd op de galcapillair (ze komen er dus opvoor) , hetgeen doet vermoeden dat zij een functie bij de galsecretie vervullen. Galproductie in cytoplasma van de levercel (lysosoom)

Tussen (echt er tussen) de parenchymcellen bevinden zich de intercellulaire galcapillairen of galcanaliculi, die zijn afgesloten door zonulae occludens, die beletten dat gal weglekt. De gal wordt afgevoerd naar de periferie van de lobulus, dus in een richting tegengesteld aan de bloedstroom, waar zij via de kanaaltjes van hering wordt overgedragen aan de galductuli.

De vena portae levert 75% van de leverbloedstroom, de overige 25% komt van de arteria hepatica. De centrale vene begint in de lobulus, deze mond uit in de vena sublobularis die uiteindelijk in verbinding staat met de twee grote vena hepaticae, die in de vena cava uitmonden. De lever heeft 15% residuaal bloedvolume.

Gal bevat naast galzuren en bilirubine ook nog water, IgA, ionen en afvalstoffen. Ongeveer 90 % van de galzouten wordt gereproduceerd in de zogenoemde entero-hepatische kringloop, en wordt teruggesorbeerd uit de darminhoud en aan het portalebloed afgegeven. Bilirubine wordt in de milt gevormd uit de ijzervrije restanten van het haemmolecuul.

Koolhydraten en lipiden worden in de parenchym cellen opgeslagen als glycogeen of vetdruppels. Wanneer de glucosespiegel onder een drempelwaarde zakt, wordt glucose vrijgemaakt via glycogenolyse.

De lever zet aminozuren ook om in koolhydraten: gluconeogenese met als bijproduct ureum.

In de periferie van de leverlobulus sluit het galcapillair via een kanaaltje van Hering aan op het ductulaire systeem, dat bekleed is met galgangeepitheel. De galgangen vloeien samen totdat uiteindelijk twee hoofdstammen van de ductus hepaticus de lever aan de hilus verlaten, deze gaan samen tot de ductus hepaticus communis, die via de ductus cysticus is verbonden met de galblaas. Wanneer deze samenkomen noemt met het de ductus choledochus die uimondt in het duodenum. De ductus choledochus bevat een sfincter van oddi die de stroom van gal naar het duodenum regelt. De functies van de galblaas zijn het opslaan en beschikbaarhouden van de gal en het onttrekken van water aan de gal.

Wrijvingsreacties van rode en witte bloedcellen zorgen voor massage en compressie van endotheel; dit helpt vloeistof in ruimte van disse verversen

Kupfer cellen komen voor in sinusoiden en zijn stervormige macrofagen. Het klaart het binnenkomende portale bloed van endotoxinen. Ze hebben heel veel lysosomen. Fat storing cellen liggen in ruimte van disse en slaan vitamine a op in hun vetdruppels.

Pitcellen herkennen en hechten vast aan vreemde getransformeerde of door virussen geïnfecteerde cellen en voeren dan cytotoxische reactie uit. Ze bevatten kleine specifieke granula, welke perforinen bevatten en celmembraan van aangehechte cel permeabel maken, zodat deze sterft.

Pitcellen kunnen hun reactie onafhankelijk van immunocompetente cellen uitvoeren. Als kupfer cellen worden verwijderd, verdwijnen de pitcellen ook.

De parenchymcel produceert eiwitten die hij nodig heeft maar ook eiwitten voor de rest van het lichaam via vesiculair transport worden secretievesikels naar sinusoidaal membraan getransporteerd → exocytose → ruimte van disse

Dieetvetten kunnen in parenchymcellen omgezet of opgeslagen worden

DEEL 2: Lever functies

Haemafbraak en geelzucht

Bilirubine is een afbraakproduct van haem. Wordt in de milt gevormd. De ringstructuur van haem wordt oxidatief gesplitst in biliverdine door haemoxygenase. Via enzymen wordt dit omgezet in bilirubine. Ongeconjungeerd bilirubine wordt in de lever met behulp van glucuron zuur omgezet in geconjungeerde bilirubine. Bilirubine wordt dus gemetaboliseerd door de hepatocyten en uitgescheiden door het gal systeem.

Cholestasis is de klinische naam voor een obstructie in het gal systeem. Geelzucht is klinisch zichtbaar wanneer de plasma concentratie van bilirubine 50 micromol/L hoger is.

De oorzaken van geelzucht zijn te onderscheiden in 3 klassen:

- prehepatische (toename van de productie van bilirubine, haemolyse, dus een probleem met de aanmaak van bilirubine),
- intrahepatische (verhoogde hepatische opname, conjugatie of secretie van bilirubine verandering),
- posthepatische (obstructie van de afvoer van gal).

Oorzaken **prehepatische** geelzucht:

- Auto immuunziekte
- Bloeding
- Abnormale rode bloedcelstructuur

Intrahepatisch:

Door defect in lever krijg je combinatie geconjungeerde en niet geconjungeerde bilirubine. Verhoogde hoeveelheid niet geconjungeerde (indirecte) bilirubine geeft gevaar op kernicterus. Is te behandelen met fotherapie: Uvlicht maakt isotoop van bilirubine dat door plassen wordt uitgescheiden.

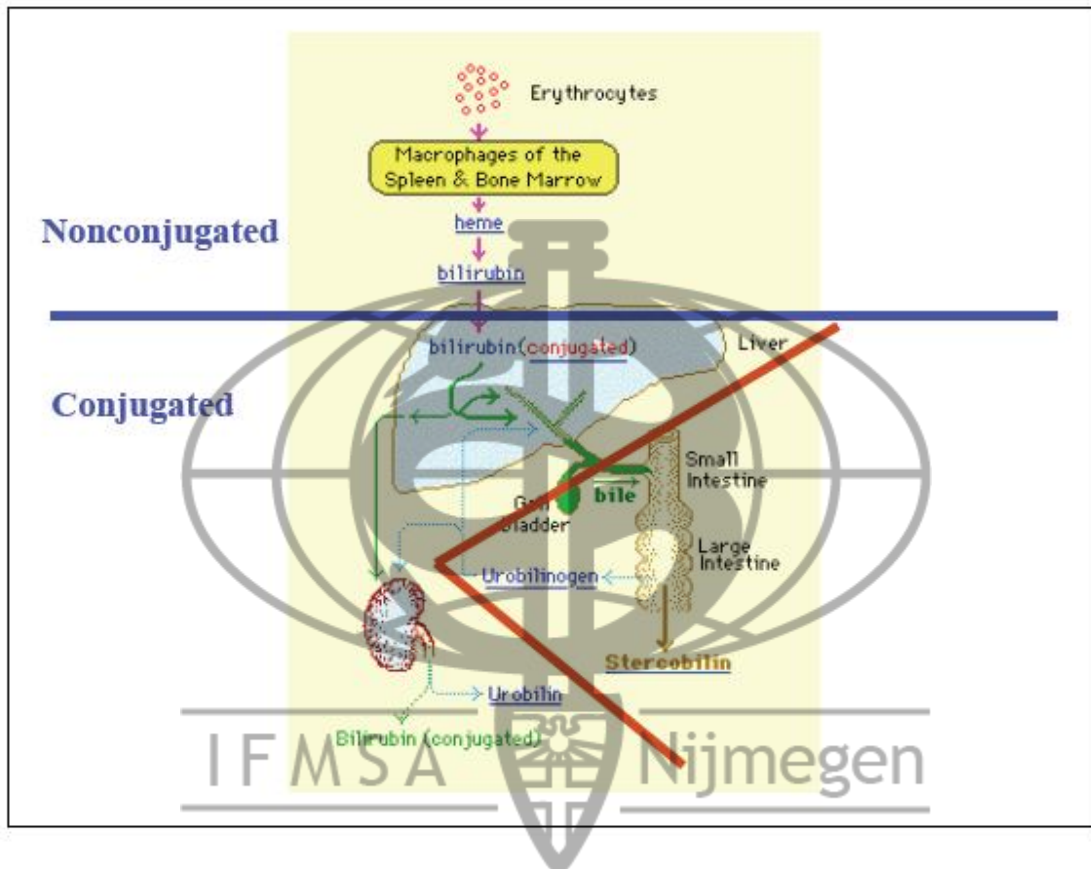
Cirrose en zwangerschap zijn ook oorzaken intrahepatische bilirubine verhoging.

Posthepatisch: geconjugeerd bili kan niet afgevoerd worden alleen naar urine

Oorzaken: intrahepatisch: drugs

Extrahepatisch: galstenen of tumor in bile duct/hoofd van de pancreas/ampulla(uitmonding in duodenum)

Posthepatisch bilirubine verhoging is vooral: verhoging Heam → bilirubine (niet geconjugeerd) → naar lever → geconjugeerd



De normale plasmaconcentratie is minder dan 17 nmol per liter, verhoogde concentraties uitten zich in een vergeling van de huid abnormaliteiten in bilirubine metabolisme zijn belangrijk bij diagnose van leverziekte. Bilirubine is niet oplosbaar en wordt hierdoor als een complex met albumine naar de lever gebracht waar het geconjugeerd wordt door o.a. glucuronic acid.(geconjugeerd bilirubine is wel wateroplosbaar) Het geconjugeerde bilirubine gaat van de hepatocyt via secretie naar de gal canaculi. In de darm wordt de bilirubine door bacterien gemetaboliseerd tot urobilinogeen (kleurloos) of na oxidatie tot stercobulin (gekleurd). De meeste stercobulin gaat naar ontlasting klein deel wordt geresorbeerd door darm. (waarna het naar de nier gaat) hier word het uitgescheiden en dus hergebruikt

Er zijn 3 classificaties leverziekten:

- Hepatocellulaire ziekten (hepatitis)

- Cholestase = galweg obstructie
- Geelzucht (bilirubine > 50 nmol/l)

Heam wordt van zijn ringstructuur ontdaan door heamoxygenase: heam + O₂ + NADPH zorgt voor vrijkomen van Fe³⁺, NADP⁺ en H₂O. Zo ontstaat biliverdin, dit wordt door biliverdin reductase gereduceerd tot bilirubine.

Gevolgen van geelzucht zijn:

- Disfunctioneren van de lever
- Kernicterus
- Verstopping galwegen
- Te hoge bloedafbraak

Eiwitsynthese in de lever

Eiwitsynthese in de lever is belangrijk, want de meerderheid van de plasmaeiwitten wordt gesynthetiseerd in de lever. Alle circulerende eiwitten, (behalve γ-globulines) worden hier gemaakt. De lever ontvangt aminozuren van de darmen en de spieren. Door de snelheid van gluconeogenese en transaminatie te regelen, regelt de lever de hoeveelheid eiwitten in het bloedplasma. Bloedplasma bevat 60-80g/l eiwit, voornamelijk bestaande uit albumine, globuline en fibrinogeen.

De belangrijkste functies van albumine zijn: het instandhouden van de intravasculaire oncotische druk en het transporteren van water onoplosbare substanties. (zoals bilirubine, hormonen, vetzuren en drugs). Verminderde albuminesynthese leidt op lange termijn tot hypoalbuminaemia.

Globuline ??

Fibrinogeen is het precursoreiwit dat door trombine in fibrine wordt omgezet. Fibrine is een eiwit dat een rol speelt in de bloedstolling

Aminozuren worden afgebroken door transaminatie en oxidatieve deaminatie. Hierbij wordt ammonia geproduceerd, wat omgezet wordt tot ureum en uitgescheiden door nieren.

De stollingsfactoren II, VII, IX en X worden alleen in de lever gemaakt.

Hierdoor is het kijken naar de productie van deze factoren een goede index voor hepatocyt productie stoornissen. (protombine=trombinogeen=stollingsfactor II)

Vitamine K is van groot belang bij de posttranslationele γ-carboxylering van deze stollingsfactoren

Andere Eiwitten die alleen door de lever gemaakt worden gemaakt:

- Hepatic alpha1-antitrypsin: elastase inhibitor
- Ceruloplasmine: oxidatie van ijzer
- Ferritin: opslag van ijzer

- Transferrin: transport van ijzer
- AFP(alpha fetoprotein): zelfde functie als albumine

Hoge plasmaconcentraties AFP duiden op leverkanker

Daarnaast synthetiseert de lever het merendeel van de plasma alfa en beta globulines. - fetoproteine en albumine hebben vergelijkbare functies.

In de foetus stimuleert -fetoproteine dezelfde fysiologische processen als albumine bij volwassenen. -fetoproteine wordt in het eerste jaar omgezet in albumine.

Intracellulaire proteïnes worden door proteosomen in het cytosol afgebroken tot kleine peptiden van 6-12 aminozuren. Peptidasen breken dit verder af. Deze eiwitten zijn gemarkeerd door een kleine proteïne: ubiquitin. Dit eiwit is nodig om het proteosoom binnen te komen.

Lipidenmetabolisme

Vet in het dieet is in de vorm:

- Triglyceride (95%) (TAG's)
- Cholesterol
- Cholesterol ester
- Fosfolipiden
- Vrije vetzuren

Lipiden kunnen niet worden afgebroken door wateroplosbare verteringsenzymen, daardoor vindt een emulsificatie proces plaats.

De afbraak van de fysische structuur van lipiden begint in de maag. De hitte helpt de vetten vloeibaar te maken. De vetten vormen een vetemulsie door(m.b.v.):

- de peristaltische bewegingen
- het speeksel
- gastrische lipasen

hydrolyse is in eerste instantie langzaam door:

- aparte water- en vet- fasen
- relatief klein water- vet contactoppervlak

Hydrolyse begint: TAG's worden omgezet in vetzuren, deze werken ook als surfactant en breken de vetbolletjes af tot kleinere partikels. Hierdoor vergroot het oppervlak en versnelt de hydrolyse.

Hydrolyse van TAG's en emulsificatie wordt geholpen door de andere vormen van vetten die ook werken als surfactant. Ze promoten het binden van de lipasen aan het oppervlak.

In het duodenum wordt de emulsie beter oplosbaar gemaakt door galzuren. De secretie van gal uit de galblaas wordt gestimuleerd door cholecystokine.

De pancreas scheidt een pancreatisch lipase uit in het duodenum. Dit enzym is echter inactief op dit moment. Het wordt geactiveerd door co-lipase, dit enzym van de pancreas bindt aan zowel het water- vet oppervlak als het pancreatisch lipase. Dit laatste wordt zo verankerd en geactiveerd.

Heel weinig van de TAG's wordt volledig gehydrolyseerd tot glycerol en Free fatty acids. Dit komt doordat het hydrolyseren van het 2^e en 3^e vetzuur moeilijker gaat dan de 1^e. Pancreatisch lipase produceert daardoor voornamelijk 2-MAG (2-Monoacylglyceride) dit kan door de enterocyten opgenomen worden.

Galzuren zijn eigenlijk galzouten bij de pH van de darmen. Galzuren zijn micellen. Ze hebben een hydrofobe en hydrofiële kant en vormen een ringstructuur met de OH-groepen aan de buitenkant. Het aandeel galzuren in micellen is in evenwicht met de vrije galzuren.

De grootte van de micellen is afhankelijk van:

- galzuur concentratie
- verhouding galzuur – vet

de micellen kunnen vetten oplossen en ze zo transporteren door de darmen naar de brush border van de enterocyt.

Bijna 100 % van de vetzuren en 2-mag's worden door diffusie opgenomen in de enterocyten. Van het cholesterol wordt slechts 30%-40% opgenomen daar dit veel minder oplosbaar is. De galzouten worden in het ileum opgenomen en gaan via de enterohepatische circulatie terug naar de lever.

Vetzuren van minder dan 12 c-atomen gaan direct naar het portale bloed. Vetzuren langer dan 12 c-atomen worden gebonden aan een eiwit en naar het RER gebracht, waar ze weer tot TAG's omgevormd worden. De glycerol nodig voor dit proces wordt gehaald uit:

- geabsorbeerde 2-MAG's
- Hydrolyse van 1-MAG's
- Via glycerol-3-fosfaat dat geproduceerd is tijdens glycolyse

Glycerol dat geproduceerd wordt in het lumen vd darmen wordt niet hergebruikt in de enterocyten maar gaat direct naar het portale bloed.

Vetzuuractivatie door productie van acylCoA via acylCoA synthase.

Chylomicronen zijn grote lipidenrijke partikels die gemaakt worden op het RER. Zo wordt het TAG het lymfevat in gestuurd; enterocyt → exocytose → intercellulaire ruimte → lymfevaten

Apiloproteïne B48 is essentieel voor het loslaten van de chylomicronen van de enterocyt.

Oxidatieve Metabolisme van lipiden in lever en spieren:

In het bloed worden vrije vetzuren aan albumine gebonden, in het cytosol aan vele vetzuur-bindende proteïnes en enzymen.

In het cytosol: vetzuur + CoA + ATP \rightarrow (thiokinase) \rightarrow PPi + AMP + vetzuur CoA (fatty acyl CoA) bij 16 ongeveer 4-atomen

Dus: korte ketens vetzuren door het membraan via passieve diffusie. In Mitochondrium geactiveerd. Hele lange ketens \rightarrow peroxisomen \rightarrow korten ketens \rightarrow cytosol. In cytosol geactiveerd tot fatty acid CoA.

De lange ketens gaan het mitochondrium in via de carnitine cyclus. CPT-I (carnitine palmitcyl transferase-I) transporteert het fatty acyl CoA (dat nu tussen de 2 membranen van het mitochondrium zit) naar carnitine. CPT-I zit in de buitenste membraan van het mitochondrium

Fatty acyl CoA + carnitine \rightarrow CoA + fatty acyl carnitine.

Het fatty acyl carnitine wordt naar de intermembrane getransporteerd door CPT-II dat in dit membraan zit. M.B.V. carnitine-acyl carnitine translocase gaat het fatty acyl carnitine over het binnenste membraan.

Fatty acyl carnitine + CoA \rightarrow fatty acyl CoA + carnitine

Het Fatty acyl CoA ondervindt Beta-oxidatie: de kern wordt om de 2 c-atomen doorgeknipt en na 4 reacties heb je je acetyl CoA, NADH + H⁺ en FADH₂

In de lever worden de acetyl CoA eenheden gebruikt voor de synthese van ketonlichamen.

In andere weefsels wordt er via de TCA-cyclus ATP van gemaakt.

Onverzadigde vetzuren zijn al deels geoxideerd daardoor wordt er tijdens hun oxidatie minder FADH₂ en dus ATP geproduceerd.

De dubbele Banden hebben Cis-geometrie terwijl de verzadigde van de beta-oxidatie trans-geometrie hebben. Hierdoor zijn er voor de oxidatie van onverzadigde vetzuren additionele enzymen nodig.

Bij oneven C-Atomen begint de oxidatie gewoon aan de carboxyl kant. Alleen wordt er tijdens de laatste reactie nu geen acetyl CoA maar propionyl CoA gevormd. Dit wordt Omgezet In succinyl CoA dat de TCA-cyclus ingaat.

Phytanic acids (in planten) zijn vertakt. Daarom gaat hier de Alfa-oxidatie vooraf aan de Beta-oxidatie. Tijdens de alfa oxidatie wordt het 1^e c-atoom verwijderd als Co₂. na beta oxidatie wordt om beurten Propionyl CoA en acetyl CoA afgegeven.

Bij vasten of uithongeren: ATP en NADH komt vooral uit de lever. Dit remt de TCA cyclus doordat de dehydrogenese stap wordt geremd \rightarrow meer malode minder Oxaloacetate \rightarrow lagere activiteit TCA-cyclus. Hierdoor wordt er dus minder van het acetyl CoA verwerkt en stapelt dit in de lever op. Om dit op te lossen is er de ketogenese.

Via ketogenese wordt het acetyl Co-A verwerkt in de CoA component die hergebruikt wordt en de acetaatgroep verschijnt in het bloed in de vorm van 3 water oplosbare producten:

- 1) acetoacetaat
- 2) Beta- hydroxybutyraat
- 3) Aceton (uitgeademd)

Dit zijn de zogenaamde ketonlichamen.

De ketonlichamen worden opgenomen in extrahepatische weefsels waar ze een efficiënte bron van energie vormen.

Adipose tissue = vetweefsel

Lipogenese = synthese van vetzuren

Malfunctioneren van lipogenese is niet levensgevaarlijk. Lipogenese is niet het omgekeerde van de oxidatie van vetzuren. Het vindt plaats in het cytosol.

Na C-10 kan de mens geen dubbele banden meer introduceren. Toch hebben we 2 vetzuren nodig die dat wel hebben W-3 en W-6.

Deze moeten dus in het dieet zitten. Ze zitten in plantaardige olie (linoleenzuur). Dit zijn essentiële vetzuren.

TAG's worden geproduceerd in de lever en in vetweefsel. Beiden maken op verschillende manier glycerol-3-p, om hier op dezelfde manier TAG van te maken. Het TAG uit de lever gaat naar het bloed (na omvorming tot VLDL) het TAG uit vetweefsel wordt opgeslagen.

Insuline promoot de glucose-opname in de lever en vetweefsel, welke nodig is voor de TAG-synthese

Tijdens de cyclus waarbij palmitinezuur wordt omgezet naar tot acetyl-CoA wordt er 1 mol acetyl CoA, NADH +H⁺ en fadh₂ gevormd.

Bij een keten van 16 c-atomen moet je de cyclus 7x doorlopen, dus 8 mol acetyl CoA, 7 mol NADH +H⁺ en 7 mol FADH₂.

Uit 7 mol FADH₂ kan 35 mol atp gevormd worden. Per mol acetyl CoA kan er 12 mol ATP gemaakt worden via de citroenzuurcyclus, dus $8 \cdot 12 = 96$ mol atp extra

Zellweger syndroom ontstaat bij gebrek aan peroxisomen om heel lange ketens vetzuren af te breken.

Cholesterol

De synthese van cholesterol is een lang proces dat begint met Acetyl CoA.

Hmg CoA reductase is de snelheidsbepalende enzym. Hij wordt geremd door de voedselinname van cholesterol, en gestimuleerd door vasten. De activiteit van HMG CoA is omgekeerd verbonden met de hoeveelheid cholesterol in de cel.

Serum cholesterol= hoeveelheid cholesterol in het bloedplasma.

Remmers van HMG CoA reductase verlagen het LDL cholesterol Daarnaast verhogen ze de activiteit van LDL receptoren, waardoor bepaalde lipoproteinen sneller worden verwijderd.

Functies cholesterol

- het zit in de celmembraan waar het de vloeibaarheid reduceert, en ook de permeabiliteit.
- Belangrijk voor de productie van bijnierschors hormonen en geslachtshormonen
- Voorloper galzuren en steroïden (zoals vitamine D)

Galzuren

Er zijn 4 belangrijke galzuren, die alleen verschillen in aantal en plaats van hun OH-groepen.

Biosynthese van galzuren vindt plaats in parenchymcellen vd lever. De snelheidsbeperkende stap is het 7-hydroxylase enzym.

Gal gaat van de lever naar:
Galcanaliculi (kan vertakken)
Direct naar het duodenum
Of Opslag in de galblaas

Een deel van de in de lever gevormde primaire galzuren worden in de darmen omgezet in secundaire galzuren.

De functie van galzuren is het werken als detergentia om te helpen bij de emulsificatie van de lipiden in kleine bolletjes

De galzuren in de darmen:

- worden uitgescheiden via feces (2%)
- gedeconjugerd en gereabsorbeerd (klein deel passief in jejunum in colon, grootste deel actief in Ileum)

Gereabsorbeerde galzuren naar enterohepatische circulatie: -> vena porta (gebonden aan albumine) -> gal

Lipoproteïnen

Vrije vetzuren worden in bloed getransporteerd gebonden aan albumine. Triglyceride kan dat niet (te hydrofoob): door hepatocyten en enterocyten worden ze verpakt tot lipoproteïnen, bestaand uit TAG, cholesterol en apoproteïnen.

Lipoproteïnen veranderen in het plasma van vorm en grootte door onderlinge uitwisseling

Cell heeft balans tussen cholesterol synthese en import. Import via LDL-receptoren.

Bouw lipoproteïne: kern bestaat uit cholesteryl esters en TAG.

De buitenste laag bestaat uit fosfolipiden en vrij cholesterol. Eiwitten kunnen tot diep in het partikel liggen. Een lipoproteïne bevat een hydrofobe staart van cholesterol esters en triglyceriden. Amfifatische fosfolipiden en vrij cholesterol samen met apoproteïnen vormen een buitenlaag.

Lipoproteïnen zijn in te delen naar dichtheid(density):

Chylomicrons

VLDL → tag rijk

IDL

LDL → cholesterol rijk

HDL

. Twee hydrolases, LPL en HTGL, zijn belangrijk in lipoproteïne metabolisme. LPL bindt aan heparansulfaat proteoglycanen en HTGL is geassocieerd met lever plasma membranen LCAT is een ander belangrijk enzym in het lipoproteïne metabolisme. Het uitwisselen van elementen tussen verschillende lipoproteïnen wordt vergemakkelijkt door cholesterol ester transfer proteïne (CETP). Het lipoproteïne metabolisme verloopt langs de volgende stappen:

- de verzameling van lipoproteïne delen. Chylomicronen worden verzameld in de darm en VLDL in de lever
- off-loading van triglyceriden vanaf lipoproteïnen, de enzymen LPL en HTGL spelen een rol in dit proces, de achterblijvende delen worden remnant particles genoemd
- de verbinding, internalization, en afbraak van remnant particles door cellulaire receptoren
- transformatie van sommige remnant in LDL, hun binding aan de receptor en cellulaire internalization

uitwisseling van componenten tussen verschillende typen van delen, dit wordt vermakkelijkt door LCAT en CETP.

Apoproteïne= proteïne in lipoproteïne

Functies apoproteïnen:

- apoproteïnen en cellulaire receptoren werken op elkaar en bepalen zo dus het metabolische lot van het lipoproteïne.
- Ze werken als activatoren en inhibitoren van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van lipoproteïnen.

Chylomicronen's belangrijkste apoproteïne is apo Beta gamma 8 afgeknipt van apo-beta. Verder ook apoproteïnes A, C en E.

VLDL: belangrijkste Apoproteïne is ApoBeta 100
Transporteerd TAG van de lever naar de periferie.
VLDL → IDL → opgenomen door lever
→ LDL

Deze omzettingen door verlies van TAG en Alle, op B100 na, Apoproteïne.

Belangrijkste Apoproteïnen HDL zijn ApoAI en ApoAII, gemaakt in lever en darmen.

Concentratie Lipoproteïne partikels is (nog) niet te meten. Wel is het cholesterol te meten, en alle subfracties van het lipoproteïne. Zo kan de concentratie toch bepaald worden.

Chylomicronen → Maag/darmkanaal → Opgenomen → in enterocyten weer tot chylomicronen gevormd (TAG i.v.g.) → lymfe → plasma

Alle overblijfsels gaan naar de lever.

Cholesterolrijke LDL opgenomen via LDL receptor door lever of perifere weefsels → verteerd door lysosomale enzymen → cholesterol komt vrij.

HDL transporteerd cholesterol van perifere weefsels → lever

“Fuel Distributie” Pathway: het chylomicronen en VLDL metabolisme vormen het TAG distributie netwerk in het lichaam.

“overflow pathway”:

- transformatie overblijfsels → LDL
- hun transport naar lever en perifere weefsel
- het zich eigen maken (ja ik weet het ook niet meer, ik wil in een hoekje huilen)
- verwijderen cholesterol uit cellen door HDL

Grootste gevolg van overmaat van een van beide pathways is schade aan de vaten

LDL → cel door LDL receptor
VLDL → cel door VLDL receptor
Chylomicronen → cel door LRP (hepatische receptor)

Scavenger receptor: A bind aan gemodificeerd LDL
B bind aan HDL in de lever

Atherogenese:

Normale Waarden lipiden in bloed
Triglyceride (mM) 0.6-3.2

Cholesterol (mM)	3.7-6.8
HDL cholesterol	???
VLDL Cholesterol	??
LDL cholesterol	???

Dyslipidemia is de verzamelnaam voor aandoeningen aan het lipoproteïne metabolisme.

De verschillende lipoproteïnen aanwezig in het plasma hebben verschillende functies: chylomicronen transporteren lipiden (vanuit het voedsel),

VLDL verplaatst endogeen gesynthetiseerde lipiden van de lever naar het perifere weefsel),

LDL transporteert vooral cholesterol,

HDL haalt cholesterol weg uit cellen.

Hoge waarden van cholesterol en LDL in het plasma en lage waarden van HDL gaan gepaard met een verhoogd risico op arteriosclerose.

DEEL 3: Secretie en absorptie

- Absorptie = datgene uit darm → bloed
- Secretie = bloed → b.v. darminhoud
- Digestie = vertering
- Motiliteit = beweging, motoriek

9 liter per dag in darmen waarvan 2 l door ons zelf ingenomen, 7,0 l door ons gemaakt (hergebruikt) het is belangrijk dat we dit volume behouden, als we het verliezen is het moeilijk weer aan te vullen.

Darmen hebben autonoom zenuwstelsel

In spijsvertering 4 fasen te onderscheiden

- cefale fase: anticipatie van voedsel
- orale fase: voedsel in de mond
- gastrische fase: voedsel in de maag
- intestinale fase: voedsel in de dunne darm

de 1^e of 1^e en 2^e fase zetten speeksel productie aan.

Als je kinderen eten dwingt ontbreekt de cefale fase en bereid je je lichaam niet goed voor op de spijsvertering.

CZS → lange reflexen → n. Vagus

Doel vd lange en korte reflexen is het op gang brengen van secretie en motiliteit

90% van de spijsvertering in dunne darm

Vitamine B12 is essentieel voor aanmaak erythrocyten. B12 opgenomen door intrinsic factor.

Tekort intrinsic factor → anemie

Gastrische fase → rek op maagwand

→ voedingstoffen in maag

ECL geactiveerd → direct door nervus vagus
→ indirect door gastrine

Als PH in maag zakt geeft hij pepsinogeen af.

Gastrine geremd door somastostatin en $ph < 1,5$

Parietale cel voert uiteindelijke secretie uit

Belangrijkste activator parietale cel is histamine receptor; histamine wordt gemaakt door activatie ECL-cel.

Acetylcholine + gastrine → activatie ECL-cel → histamine → op histamine receptor → activatie parietale cel →

Deze gastrische fase bepaalt 90% van de secretie, intestinale fase de andere 10 %

Gastrine kan afgegeven worden door maag en duodenum.

H⁺k⁺-ATPase kenmerkend voor de maag

Protonpompremmers remmen H⁺k⁺ ATPase; belangrijk farmaceutisch middel

H₂ antagonist remt aanmaak histamine 2. hierdoor kan je maagzuursecretie remmen.

Drie systemen voorkomen het oplossen van de maagwand door de lage ph:

1 afgegeven pepsinogeen dat niet werkt

2 mucuslaag met veel bicarbonaten

3 cellen in maag hoge turn-over (snel opnieuw gemaakt)

Ulcer = zweer, ontstaat door een bacterie (voornamelijk) ulcer tast de maag wand aan.

De helicobacter pylori kan geactiveerd worden door stress alcohol enz

Ulcer leid in ernstig geval tot maagbloeding.

Genezing door tri-therapie 2 antibiotica 1 maagzuursecretieremmer

Pylorus sfincter gereguleerd door voedselbrij in duodenum

Sfincter sluit door:

- Te lage ph
- Te hoge osmotische waarde
- Te veel koolhydraten
- Te veel vetten aanwezig

Pylorus sfincter laat voedselbrij door.

CCK, secretine en GIP worden afgegeven door dunne darm en hebben invloed op pancreas

Pancreas bestaat uit 2 delen:

- endocrien
- exocrien

bicarbonaatrijke vloeistof gemaakt door exocriene deel voor neutraliseren lage ph voedselbrij in duodenum

secretie bicarbonaat is in 3 fasen.(maar welke)

secretie samenstelling is afhankelijk van productiesnelheid:

Lage snelheid → lage HCO_3^-

Hoge snelheid → geen tijd voor uitwisseling met Cl^- ionen → hoge HCO_3^- gehalte

Bij CF wordt HCO_3^- niet gevolgd door Cl^- dus ook niet door H_2O

Darmenzymen zitten vast aan brush border membranen

Pancreasenzymen komen vrij in lumen vd maag

De afgegeven enzymen zijn in eerste instantie inactief in lumen worden ze pas actief.

Pepsinogeen = inactief, pepsine is actief, zet andere inactieve enzymen om in actieve.

Onder normale omstandigheden weinig secretie in de dikke darm.

Diarree door overactivatie Cl^- -kanalen

Het endocriene deel van de pancreas bestaat uit de eilandjes van langerhans.

De exocriene pancreas is een samengestelde acinaire klier, die qua bouw lijkt op de parotis. Ongeveer 15 enzymen worden door de exocriene pancreas uitgescheiden. De secretie wordt gereguleerd door:

- de hormonen secretine (bevordert uitscheiding HCO_3^- bevattend secret) en cholecystokinine (bevordert uitscheiding enzymrijke secret) afkomstig uit de entero-endocriene cellen van de duodenum mucosa
- door neurveuze invloeden van de nervus vagus.

Cholecystokinine, dat meer inwerkt op de acinaire cellen, veroorzaakt de uitscheiding van een geringe hoeveelheid secret, dat rijker is aan enzymen.

Speeksel (saliva) bevat mucinen en -amylase.

Amylase breekt zetmeel af tot maltose. Ook bevat speeksel lipase dat ook door niet speeksel klieren wordt afgegeven en is niet zo actief in de mond, maar vooral in de maag.

Bij de maximale snelheid produceren de klieren hun eigen gewicht in speeksel per minuut. Speeksel is hypotoon ten opzichte van het plasma. Speeksel wordt in twee stappen gesecreteerd. Eerst wordt een primair secret vrijgegeven, het uiteindelijke secret bevat minder Na^+ en Cl^- en meer K^+ en HCO_3^- . De secretie van saliva wordt gecontroleerd via een parasymphatische zenuwstelsel.

Functies van het speeksel zijn:

- zorgen dat het voedsel makkelijker door te slikken is
- oplossen van voedsel zodat we het kunnen proeven
- bescherming

lysozym uit speeksel is anti-bacterie enzym.

Functies maag:

- Het opslaan van voedsel en de doorgang naar het duodenum reguleren
- Digestie van de bolus tot chyme
- Bescherming vd de rest vh het lichaam tegen schadelijke stoffen in het voedsel.

Zodra voedsel in de maag komt initiëren stimuli in het lumen een serie reflexen.

Het bovenste deel vd de maag slaat het voedsel op. Een peristaltische golf duwt het voedsel naar beneden. Daar vindt de digestie plaats. Iedere golf van contractie duwt een beetje chyme door de pyloric valve het duodenum in. Deze motiliteit wordt neuraal gecontroleerd en gestimuleerd door uitrekken vd maag.

Digestie in de maag:

- HCL doodt bacterien en micro-organismen en denatureert proteïnen.
- Pepsine is verantwoordelijk voor de digestie van proteïnen. Voornamelijk effectief op collageen
- Lipase begint de digestie van vet

Secretie in de maag:

Parietaal cellen:

- $H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$

H^+ wordt in het lumen uitgewisseld voor K^+

$OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$ naar interwstitiele vloeistof. Uitgewisseld voor Cl^- in het lumen van de maag

- parietaalcellen secreteren intrinsic factor \rightarrow nodig voor opname vitamine B12 in darmen voor synthese erythrocyten
- hoofdcellen secreteren inactief pepsinogeen, wat door H^+ in het lumen geactiveerd wordt.
- D-cellen secreteren somatostatin (stimuli=zuur)
- ECL cellen secreteren Histamine
- G-cellen secreteren gastrine.

Gestimuleerd door:

- Aminozuren en peptides in de maag
- Uitrekking vd maag
- Nerveuze reflexen gemiddeld door gastrine releasing peptide
- koffie

Geremd door:

- Somatostatin
- $PH < 1,5$
- mukeuze cellen secreteren mucus en HCO_3^- voor bescherming maagwand

Mucus secretie verhoogd door aspirine en alcohol

Fig 21-17 op blz 678 van silverthorn is wel relaxed, en ook wel enigzins belangrijk.

Intestinale fase begint zodra het chyme in de dunne darm komt.

Zure chyme in duodenum → loslaten hormoon secretine → remt zuurproductie en motiliteit in de maag → maag langzamer leeg
Secretine → stimuleert productie HCO_3 in pancreas

Vetten in chyme → hormoon cholecystokine in bloed → remt motiliteit maag en zuursecretie

Koolhydraten in chyme → hormoon GIP vrij → hoge dosis remt zuursecretie in maag

Hoge osmolariteit in chyme → osmoreceptoren in darmen remmen het legen vd maag

HCO_3 secretiedoor voornamelijk pancreas neutraliseert het chyme.

Slijmbekercellen in epitheel vd darmen secreteren mucus voor bescherming en smering

De pancreas en epitheel vd darmen secreteren vloeistof bevattende enzymen voor de digestie van eiwitten, koolhydraten en vetten. Lever voegt gal toe.

Motiliteit darmen gestimuleerd door:

- parasympatische innervatie
- gastrine

geremd door sympatische innervatie

absorptie in de door enterocyten. Meeste gaat naar portale bloed; vetten naar lymfesysteem (huh)

enzymen gesecreteerd door de darmen blijven in de wand zitten, enzymen gesecreteerd door de pancreas komen gewoon in het lumen.

Het brush border enzym enteropeptidase zet pepsinogeen om in pepsine dat weer andere inactieve enzymen activeerd.

HCO_3 - secretie gestimuleerd door neurale stimuli en het hormoon secretine

HCO_3 - productie door carbonic anhydrase. Gesecreteerd door HCO_3 - Cl - antiport proteïne.

De pancreas en de darmen hebben CFTR-kanalen waarlangs Cl - passief het lumen in kan. Dit wordt dan gereabsorbeerd in ruil voor HCO_3 -

Paracellulaire pathway: het verplaatsen van Na^+ van in de cel naar lumen trekt Na^+ aan, wat tussen de cellen door gevolgd door H_2O naar het lumen verplaatst vanaf de interstitiele vloeistof.

CCK is cholecystokinine

Contractie galblaas wordt gestimuleerd door CCK

Glucose en galactose worden in de darmen opgenomen mbv Na⁺-glucose symport proteïne en GLUT-2 transporter.

Fructose opname mbv GLUT-5 transporter.

Darmcellen gebruiken (waarschijnlijk)

Glutamine als belangrijkste energiebron, zodat het opgenomen glucose bespaart blijft.

primaire producten proteïne digestie zijn vrije aminozuren, dipeptiden en tripeptiden.

Deze kunnen geabsorbeerd worden.

Opname vrije aminozuren door Na⁺ afhankelijke cotransport proteïnen. Di en tripeptiden geabsorbeerd door H⁺ afhankelijke cotransport.

Eenmaal in epitheelcel worden di en tripeptiden:

- door peptidasen verteert tot aminozuren → circulatie
- onverteerde di en tripeptiden worden door ander systeem intact naar de circulatie getransporteerd

vetoplosbare vitamines: A,D,E,K

wateroplosbare vitamines worden geabsorbeerd mbv gemedieerd transport

vitamine b12 opgenomen met behulp van intrinsic factor

absorptie mineralen mbv van actief transport

in pancreassap zit:

HCO₃⁻ secretine, cholestikinine, amylase, lipase, fosfolipase, proteases, colipase

CF kan in ieder geval worden veroorzaakt door het disfunctioneren van het CFTR kanaal, hierdoor gaat er geen Cl⁻ meer naar het lumen en dus ook geen Na⁺ en H₂O. De slijmbekercelen secreteren nog wel mucus dus krijg je heel dik slijm.

Overtollig maagzuur kan je onderdrukken door:

- h₂ histamine receptor antagonisten
- proton pump inhibitors
- weinig eiwitten en vetten, kleine beetjes eten

omeprazol blokkeert de H⁺K⁺ ATPase

Digestie en absorptie

Digestie is het proces waarbij via de voeding binnen gekomen moleculen worden gesplitst in kleinere via reacties die gekatalyseerd worden door enzymen in secret uit het maagdarmkanaal of op het lumenale oppervlak van het maagdarmkanaal.

Absorptie is het proces waarbij moleculen worden getransporteerd door de epitheelcellen die het maagdarmkanaal begrenzen en dan het bloed of lymfe ingaan.

Speeksel en pancreassap bevat -amylase die de digestie van zetmeel beginnen. De verdere digestie van oligosacchariden wordt voltooid door enzymen uit het brush border membraan van het epitheel van het duodenum en jejunum.

Deze enzymen zijn:

- lactase,
- sucrase,
- dextrinase,
- glucoamylase.

Glucose, galactose en fructose zijn de enige monosacchariden die goed geabsorbeerd worden. Glucose en galactose worden via transport eiwitten met Na bindingsplaatsen getransporteerd.

De digestie van eiwitten heeft plaats in de maag en het bovenste deel van de dunne darm. Pepsines beginnen met de vertering van eiwitten. In de dunne darm zijn proteases uit de pancreas en peptidasen betrokken bij de vertering van eiwitten, de belangrijkste proteases zijn:

- trypsine,
- chymotrypsine en
- carboxypeptidase.

De belangrijkste producten van de eiwitdigestie zijn kleine peptiden en amino zuren. De absorptie van de producten van de eiwitvertering wordt mogelijk gemaakt via transporteurs voor aminozuren en kleine peptiden.

Dipeptiden en tripeptiden worden snel getransporteerd over de brushborder membraan. Het maagdarmkanaal neemt meer dan 8 liter vloeistof op per dag.

Weinig absorptie vindt plaats in het duodenum, maar daar wordt het mengsel wel isotoon gemaakt.

De grootste waterabsorptie vindt plaats in de dunne darm, waarbij het jejunum actiever is dan het ileum.

Na⁺ wordt over de gehele lengte van de darm geabsorbeerd. De absorptiegraad is het hoogste in het jejunum. Daar wordt de Na⁺ absorptie bevordert door de aanwezigheid van glucose, galactose en neutrale aminozuren in het lumen.

Cl⁻ en bicarbonaat worden vooral geabsorbeerd in het jejunum, maar in het ileum en het colon wordt Cl⁻ meestal geabsorbeerd in ruil voor bicarbonaat.

De absorptie van water heeft tot gevolg dat er een concentratie gradiënt ontstaat die de absorptie van K⁺ bevordert, deze vindt plaats van het lumen naar het bloed in jejunum en ileum.

Ion en watertransport vindt zowel paracellulair als transcellulair plaats.

Paracellulair is over de tight junctions langs de cellen (tussen de cellen door), en transcellulair betekent dwars door de cel heen. Een belangrijk deel van de waterabsorptie wordt mogelijk gemaakt door osmose, dus is er een osmotische gradiënt. Stimulatie van de parasymphatische zenuwen naar de darm doen de ion en waterabsorptie afnemen. In het

jejunum worden grote hoeveelheden Na^+ , Cl^- , bicarbonaat en water geabsorbeerd, onder andere via Na-transporters, $\text{Na}^+\text{-H}^+$ uitwisselaar.

In het ileum wordt Cl^- opgenomen in ruil voor bicarbonaat. (HCO_3^- - toch ?)

In het colon wordt Na^+ geabsorbeerd via een electrogenisch Na^+ -kanaal.

Het duodenum en jejunum zijn vooral actief in het absorberen van Ca^{++} , and zij kunnen Ca absorberen tegen de concentratie gradiënt in.

Het cytosol van de epitheelcellen bevat het Ca binding eiwit calbindine.

De basolaterale plasmamembraan bevat twee transport eiwitten die instaat zijn Ca^{++} te transporteren tegen de elektrochemische gradiënt in.

Vitamine D is essentieel in het bepalen van de capaciteit voor de Ca^{++} absorptie.

IJzer absorptie is gelimiteerd omdat ijzer onoplosbare zouten vormt met hydroxide, fosfaat, bicarbonaat en andere anion in het secret in de darmen. Bij chronische ijzer desuficientie neemt de capaciteit voor ijzeropname in het duodenum en jejunum toe. Ijzer wordt ook in maag opgenomen.

Het grootste deel van de hydrolyse van koolhydraten vindt plaats in het bovenste deel van de darmen door pancreatisch amylase.

De afbraakproducten van zetmeel worden op de brush border membraan gehydrolyseerd tot glucose, galactose en fructose, de oligo en di sacchariden. De monosacchariden worden opgenomen door enterocyten.

Een grote hoeveelheid water en elektrocyten worden gekoppeld aan monosachariden, aminozuren en bicarbonaat opgenomen in het bovenste deel van het jejunum.

Osmotische diarree: je hebt veel stoffen die je niet op kunt nemen doordat;

- je een niet oplosbare substantie hebt gegeten
- je een algemene malabsorptie hebt
- je een specifieke malabsorbtie hebt

het volume van de diarree wordt gereduceerd door absorptie ileum en colon.

Secretoire diarree: er worden extra stoffen aan de darmen toegevoegd door:

- enterotoxines
- hormonen
- galzuren
- vetzuren
- laxerende middelen

ook hier is absorptie verminderd, maar is ook secretie verhoogd.

Inflammatoire diarree: diaarree door defect aan de mucose cel, ook is de absorptie van vloeistoffen en elektrocyten niet goed.

Oorzaken:

- infectie

- ziekte van crohn

beschermingsmechanismen voor de darmen:

- enzymen en immunoglobulines van het speeksel
- zure omgeving van de maag

beschermingsmechanismen in de darmen:

- Galt response (m-cellen)
- Vomiting (emesis) (overgeven)

GALT response; de mucosa van de darmen heeft immuun cellen verdeeld door de mucosa, groepjes immuun cellen in peyer's patches en m-cellen (gespecialiseerde epitheel cellen) die over de peyer's patches liggen.

M-cellen: minder en wijdere microvilli dan gewone epitheel cel. Antigenen binden aan de receptoren vd M-cellen → transcytose → basolaterale membraan.

Als antigeen gevaarlijk is: Immune systeem secreteert cytokines die:

- andere immuuncellen aantrekken
- triggeren inflammatory response
- verhogen cl-, vloeistof en mucus secretie om antigen weg te spoelen.

In inflammatory bowel diseases wordt de immunerespons niet goed op gang gebracht

Er zijn vele sensor receptoren in het lichaam die de medulla aan kan zetten, die op zijn beurt het lichaam aanzet tot overgeven.

Cholera toxine werkt als volgt: cl- secretie in de darmen overschrijdt de normale waarden doordat het G eiwit waar het op bindt CAMP blijft produceren waardoor constant CL- wordt uitgescheiden → H₂O volgt → diarree

Functionele verschillen dunne en dikke darm:

Het epitheel van de dunne darm is "lek", dikke darm heeft tight junction. Hierdoor is de opname in de dunne darm veel meer in hoeveelheid maar veel minder specifiek dan in de dikke darm. Ook de dunne darm meer microvilli, omdat er meer opgenomen moet worden.

Dunne darm;

- Leaky epitheel
- Groot absorberend vermogen
- Heel lang
- Algemene absorptie
- Para en transsympatisch transport
- Microvilli

- Geen plooien
- Functie vooral absorptie

Dikke darm:

- tight junctions
- beperkt absorberend vermogen
- korter
- specifieke absorptie
- alleen transsympatisch transport
- geen microvilli
- wel plooien
- functie vooral transport

symptomen pancreas insufficiënte:

- vet in de urine + eiwit + koolhydraten
- te lage pH in de maag door onvoldoende HCO_3^- voor bufferverwerking

Maag-darm motoriek

Motiliteit heeft 2 doelen:

Verplaatsen voedsel mond → anus

Het mixen van voedsel met verteringsenzymen.

Verschillende soorten contracties door glad spierweefsel:

Tonische contracties: contracties die lang aanhouden zoals in de sfincters

Fase contracties: na de contractie volgt rust; zo'n cyclus duurt slechts een paar seconden.

Slow waves: bovenstaande cycli van contracties komen door spontane de en repolarisaties. Maar in tegenstelling tot in het hart, wordt niet elke cyclus de drempelwaarde voor contractie bereikt. De frequentie van slow waves verschilt per plek in de darmen.

Als potentiaal de drempelwaarde voor contractie bereikt:

Ca^{2+} kanaal in spiervezel open → Ca^{2+} naar binenn → cel vuurt een of meerdere actiepotentialen, Ca^{2+} zorgt dus voor de depolarisatie. Ook geldt: hoe meer Ca^{2+} → hoe meer actiepotentialen → hoe sterker de contractie.

En hoe langer Ca^{2+} de spiervezel in stroomt, hoe langer de contractie duurt.

De duur en sterkte van de contractie kan beïnvloedt worden door neurotransmitters, hormonen of pancrines.

De slow waves beginnen in gladde spiercellen, die interstiele cellen van Cojal worden genoemd en gaan dan via gap junctions naar de andere gladde spiercellen.

Migrerende motorcomplex: tussen de maaltijden door, wanneer de darmen grotendeels leeg zijn, begint er een serie van contracties in de maag die langzaam naar de dikke darm migreert. Zo worden overvlijfselen en bacteriën naar de dikke darm gebracht.

Tijdens de maaltijd 2 contracties:

Peristaltische contracties: de spieren trekken samen achter de bolus om hem zo verder te duwen.

Segmentale contracties: segmenten van contractie en relaxatie wisselen elkaar af voor het mixen van het voedsel. Geen voorwaartse beweging!

Tijdens het kauwen duw je het voedsel tegen de achterkant van de mond. Hierop begint de slikreflex door de medulla oblongata.

De epiglottis vouwt over de opening van de larynx zodat het voedsel de trachea niet in kan. Tegelijkertijd: remming ademhalen + relaxatie upper oesophageal sfincter (UES). De UES verlaagt zijn spanning door de bolus → bolus naar maag.

In de dikke darm:

Chyme wordt gemixt door segmentale contracties. Er is heel weinig beweging vooruitgang. Slechts 3-4 keer per dag treedt er mass movement op, waarbij het colon door zijn diameter te verkleinen het chyme verder duwt.

Mass movement doet het rectum uitrekken waardoor er een reflex voor stoelgang ontstaat. De anale sfincter ontspant en peristaltische contracties duwen het chyme naar de anus.

De stoelgang staat onder invloed van emoties.

Als de feces in de dikke darm blijft hangen wordt het hard door de absorptie van water, zo ontstaat constipatie (verstopping) te behandelen door glycerine via de anus in het rectum te spuiten. Dit trekt het water aan.

De motoriek van het antrum verschilt met die van het fundus en het bovenste deel van het fundus als volgt in et bovenste dele van de maag zijn contracties ononderbroken, in het onderste deel vd maag zijn de contracties peristaltisch. Dit verschil komt doordat het bovenste deel van de maag dient als opslag en het onderste deel voor de vertering.

De snelheid waarmee de maag gelegegd wordt hangt af van:

- secretine → remt motiliteit
- cholestokinine → remt motileit
- hoge osmolariteit → remt motileit

- parasympatische innervatie → stimuleert motiliteit
- gastrine → stimuleert motiliteit
- sympatische innervatie → remt motiliteit
- energie gehalte, vetgehalte en ph van voedsel

zollinger-ellison syndroom: te hoge gastrine productie, meestal door gastrine secreterende tumoren in de pancreas. Hierdoor produceer je dus teveel maagzuur.

Steatorrhoe = ontlasting die te hoog vet gehalte heeft

Sympathische innervatie van het maagdarmkanaal gebeurt voornamelijk via takken van de postganglionaire adrenerge takken. De meeste sympathische zenuwen innervieren niet direct de structuren in het maag darm kanaal maar neuronen in de intramurale plexussen. Parasympatische innervatie vindt vooral plaats via takken van de vagus nervus. Afferente zenuwen in het maagdarmkanaal voorzien de afferente delen van zowel locale als centrale reflexbogen.

Chemoreceptoren en mechanoreceptoren bevinden zich in de mucosa en muscularis externa. Schommelingen van het membraanpotentiaal in rust van de gladde spiercellen in het maagdarmkanaal worden slow waves genoemd.

De frequentie van de slow waves varieert van 3 per minuut in de maag tot 12 per minuut in het duodenum. Slow waves worden gegenereerd door interstitiele cellen. Wanneer de piek van de slow wave boven de grens komt die een actie potentiaal tot gevolg heeft kunnen een of meer actiepotentiaal plaatsvinden op de top van een slow wave. Ca^{++} komt de gladde spiercellen binnen tijdens de actiepotentialen. Hoe groter het aantal actiepotentialen tijdens de pieken van de slow waves, hoe intenser de contractie van de gladde spiercellen.

Veel neuronen in de myenteric ganglia zijn de motorneuronen die de gladde spieren van de muscularis externa stimuleren of remmen.

Gelocaliseerde mechanische of chemische stimulatie van de mucosa van de darm veroorzaakt contractie boven en relaxatie onder het punt van stimulatie.

Kauwen is vaak een reflex.

De slikreflex is een volgorde van gebeurtenissen die het voedsel verplaatst van de mond naar de maag:

De orale fase van slikken is vrijwillig.

De pharyngeale fase van slikken brengt het voedsel in de oesofagus, tijdens deze fase wordt de ademhaling een beetje geremd.

De oesofagale fase: de lage oesofagale sfincter relaxeert in het begin van de oesofagale fase totdat het voedsel er langs is geduwd door de peristaltiek.

De bovenste en onderste oesofagale sfincter zorgen dat geen lucht en maaginhoud in de oesofagus komt.

Wanneer de maag zich vult relaxeren de corpus en fundus van de maag.

Maagcontracties beginnen meestal in het middel van de corpus en lopen naar de pylorus.

De peristaltiekgolven van de maag komen voor in dezelfde frequentie als de slow waves van de maag die door een pacemaker zone nabij het midden van de corpus worden afgegeven.

De pylorus functioneert als een sfincter.

De functies van de grens tussen de maag en het duodenum zijn een gereguleerde lozing van de maag inhoud in de duodenum en voorkomt het teruggaan van inhoud uit het duodenum naar de maag.

De aanwezigheid van vet verteringsproducten in het duodenum en jejunum doet de mate van maaglozing afnemen.

Braken is een reflex gecontroleerd door het braakcentrum in de medulla oblongata.

De meest frequente type van beweging in de dunne darm is segmentatie: op een klein oppervlakte contracties van de circulaire spierlaag.

Peristaltiek is de progressieve contractie van opeenvolgende secties van circulair glad spierweefsel.

Slow waves en actiepotentialen bepalen de frequentie en kracht van de contracties in de dunne darm. Contracties van het duodenum, jejunum en ileum mixen de inhoud met de verteringssecreten. Enkele uren na het verwerken van de vorige maaltijd, is de motiliteit van de dunne darm heel anders, de elektrische contracties nemen af en worden onderbroken door langere perioden van rust.

Een tot drie keer per dag is er een golf van contractie. Hierbij worden resten nog weggeduwd (schoonmaak golven) en deze lopen over de hele lengte van de colon.

Stimulatie van de sympathische zenuwen stopt de bewegingen in het colon.

Stimulatie van de vagus nervus heeft contracties van segmenten aan het begin van het colon tot gevolg. Stimulatie van de heupzenuwen brengen expulsieve momenten van de distale colon en contracties van sommige segmenten. Glad spierweefsel in het colon heeft zowel slow waves en potentiaal schommelingen.

DEEL 4: Eiwit- en aminozuurmetabolisme

Eiwitten worden afgebroken door hydrolyse van peptide verbindingen en door enzymen, peptidases. Het proces van de vertering van eiwitten begint in de maag. In de maag worden eiwitten gedenatureerd door het secret HCl. Hierdoor worden ze meer toegankelijk voor protease. Proteases uit de pancreas hebben een andere substraat specificiteit met betrekking tot de peptidebinding splitsing.

Endopeptidases, dipeptidases en aminopeptidases voltooien de vertering van eiwitten. De stikstof component van amino zuren, de -amino groep moet worden verwijderd voordat de andere metabole pathways bewandeld kunnen worden.

Er zijn verschillende manieren hoe dit kan worden bereikt:

- * transaminatie, de aminogroep wordt verplaatst naar een geschikte ketonzuur acceptor
- * oxidatieve deaminering, de oxidatieve verwijdering van de amino groep, met als gevolg ketonzuren,
- * het verwijderen van een molecuul water door een dehydratase.

Glutamine en alanine zijn belangrijke transporteurs van amino groepen tussen verschillend weefsel en de lever. Glutamine kan dienen als buffer voor het gebruik van ammonia, als bron van ammonia en als carrier van aminogroepen. Het nitraat wordt meestal als ammonia verwijderd van het aminozuur dit is giftig dus wordt het omgezet tot ureum. Dit is minder giftig heel oplosbaar en uit te scheiden via de urine. Een klein deel van het nitraat wordt uitgescheiden in de vorm van urinezuur, creatinine en ammonium.

Ureumcyclus zie ook baynes fig 18.4

De belangrijkste reacties voor het verwijderen van het N uit aminozuren:

Glutamate \rightarrow NH_3 (enzym: glutamate dehydrogenase)

$\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$

Aminozuren \rightarrow aspartate (enzym: amino transferase)

De start van de ureum cyclus kan worden gedefinieerd als de synthese van carbamoyl fosfaat van een ammonium ion en bicarbonaat in het mitochondrion van de lever.

Deze reactie vraagt om 2 ATP. Het netto proces van de ureum cyclus is:

$\text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ + 3 \text{ATP} + \text{asparaat} + 2\text{H}_2\text{O} \gg \text{Ureum} + 2 \text{ADP} + 2 \text{Pi} + \text{AMP} + \text{Ppi} + \text{fumeraat} + 2\text{H}^+$

N- atomen op 2 manieren in ureum:

-Ammonia dat direct geproduceerd wordt uit glutamaat via de glutamaat dehydrogenase reactie (gdh reactie)

- asparaat \rightarrow argininosuccinate \rightarrow fumaraat

\rightarrow arganine \rightarrow uream

Het fumaraat kan via de CZC (citroenzuurcyclus gek) omgezet worden in oxaloacetate dat omgezet kan worden tot asparaat

Glutamaat + $\text{NH}_3 \leftrightarrow$ glutamine + H_2O (enzym: glutaminase)

Alpha-ketoglutarate \leftrightarrow glutamate \leftrightarrow Glutamine (enzymen: glutamaatdehydrogenase en glutamine synthetase + glutaminase)

Glutamate dehydrogenase door GDH reactie

Glutamate + $\text{NAD}^+ \leftrightarrow$ alpha-ketoglutarate + NH_3 + NADH

Glutamine synthetase

Glutamaat + $\text{NH}_3 \leftrightarrow$ glutamine

Ureum cyclus begint met het maken van carbonyl fosfaat door carbamoyl fosfaat synthetase I (CPSI) :

$\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{h}_2\text{n-c-o-p-O-}$ aan de c en p moeten nog een dubbel gebonden o
 $2 \text{atp} \quad 2 \text{adp}$

Glutamine en alanine zijn belangrijke transporteurs van aminogroepen tussen de lever en andere weefsels het is in grotere concentraties in het bloed dan andere aminozuren (pyruvaat + aminogroep =alanine)

CPSI zit in mitochondrien van de lever.

De ureumcyclus vindt in de eerste 2 stappen plaats in het mitochondrium, daarna in het cytosol. Alleen in/van de lever.

CPSI heeft n-acetylglutamate nodig. DE concentratie hiervan is het primaire regelmechanisme van de ureumcyclus. Hoge concentraties van arginine stimuleren de N-acetylation van glutamaat

Bij arginionsuccinaat kan de ureum cyclus overgaan in de citroenzuurcyclus en andersom.

Aangezien het stikstof metabolisme vrij dynamisch is en er geen opslag van stikstofcomponenten of aminocomponenten in mensen plaatsvindt, wordt er een balans gehouden tussen de secretie van stikstof en de stikstof die binnenkomt met de voeding. Op het eerste gezicht kunnen alle carbonskeletten van de aminozuren worden omgezet in tussenstoffen. De enige uitzondering hierop is lysine, dat geen transaminatie ondergaat.

Aminozuren zijn of glucogeen of ketogeen.

De aminozuren die de citroenzuurcyclus ingaan op het niveau van -ketoglutaaraat, succinyl CoA, fumarataat of oxaloacetaat, en die die pyruvaat produceren zijn glucogeen.

De aminozuren die carbongroepen in het centrale metabolisme brengen op het niveau van acetyl CoA of acetoacetyl CoA zijn ketogeen.

Glucogene aminozuren: aspraatzuur, glutamaat zuur, asparagine, glutamine, histidine, proline, arginine, glycinen, alanine, serine, cysteine, methionine en valine.

Ketogene amino zuren: leucine en lysine.

Zowel glucogeen en ketogeen: fenylalaninen, tyrosine, tryptofan, isoleucine, threonine.

Stoornissen in het aminozuur metabolisme hebben verschillende ziekten tot gevolg:

- PKU, PKU leidt tot excessieve urine uitscheiding van fenylpyruvaat en fenyllactaat en geestelijke achterstand. Komt door defect in het enzym fenylalanine hydroxylase (erfelijk)
- desufficientie van een enzym,
- phenylalanine hydroxylase.
- Alkaptonuria is een erfelijke ziekte door defect in het enzym dat de oxidatie van homogentisic acid catalyseert
- MSUD is een erfelijke ziekte door defect in het enzym ketoacid decarboxylase; dit voert oxidatieve decarboxylatie uit op het alpha keto-zuur.

Signaal moleculen en het aminozuur waaruit ze gemaakt kunnen worden:

Histamine; tyrosine, histidine

Dopamine: tyrosine

Serotonine: tryptofaan

Adrenaline; tyrosine

Thyroxine: tyrosine

Gamma aminoboterzuur: glutaminezuur

Functies aminozuren:

- Bouwstenen voor peptiden en proteïnes
- Voorlopers van neurotransmitters en hormonen
- Produceren van energie glycolyse enz
- Produceren van glucose door gluconeogenese
- Produceren van acetylCoA voor ketolichamen

Bijna alle koolstoffen kunnen omgezet worden in stoffen van het glycolyse pathway, CZC of vetmetabolisme. Eerste stap hierbij is transaminatie.

Sommige aminozuren worden verkregen uit o.a. een essentieel ander aminozuur terwijl hij op zich dus niet essentieel is.

Direct na de maaltijd zijn koolhydraten de belangrijkste energiebron. Dan vetten ketonlichamen en eiwitten.

Ketonen uit lever, eiwitten uit spieren.

DEEL 5: De nier: morfologie en hemodynamica

Anatomie en histologie van het uropoëtisch stelsel

De nier, ureter, urineblaas en urethra vormen tezamen het systeem dat zorgt voor de vorming, het transport, de opslag en lozing van urine, waarmee afvalproducten van de stofwisseling uit het lichaam worden verwijderd.

De nieren regelen ook de vocht- en ionenbalans, het zuur-base evenwicht

en produceren de hormonen renine en erytropoïetine (EPO), die een rol spelen bij de bloeddruk en de nieuwvorming van rode bloedcellen.

De nieren zijn aan de concave zijde verbonden met het verwijde begin van de ureter, het nierbekken en aan de hilus, waar zenuwen, bloed- en lymfevaten de nier binnenkomen en verlaten. De menselijk nier is opgebouwd uit tien tot achttien piramiden en aansluitende calyces minores, die de urine uit de piramide opvangen en afvoeren naar het nierbekken en de ureter. De piramiden bezitten elk een merg en een schors.

In de schors zijn bij goede bloedvulling rode puntjes te zien, de nierlichaampjes of lichaampjes van Malpighi. Deze bestaan uit:

een arteriëel vaatkluitje,
de glomerulus en

het eerste deel van het nefron, bestaande uit het viscerale en pariëtale blad van het kapsel van Bowman, dat de filtratieruimte omsluit.

Anatomie nieren:

De nieren liggen elk aan een kant van de wervelkolom. Ze liggen allebei ongeveer van T12 tot L3. Al ligt de rechternier iets lager dan de linker, doordat de lever hem naar beneden drukt. De achterste oppervlakten van de nieren worden bedekt door de muscularis quadratus lumborum. Het diafragma scheidt ze van de thoraxholte. De rechternier is gerelateerd aan de lever het duodenum en de ascending colon.

De rechternier is gerelateerd aan de maag, milt, pancreas, jejunum en descending colon.

De nieren kunnen zich op 2 manieren verplaatsten:

1 bij de ademhaling

2 van achteroverliggende houding gaan staan en andersom

De ureters hebben op 3 plaatsen een constrictie:

- waar de pelvis renalis overgaat in de ureter.
- Waar de ureters de rand van de pelvic inlet overkruisen
- Wanneer ze door de wand van de urineblaas gaan.

Je kunt ze zichtbaar maken door een contrast en dan radiografisch

Humane nier bevat 15-20 pyramiden

Kapsel van Bowman = pariëtaal blad

Lis van Henle = proximale buis + intermediäre buis + distale buis (rechte deel)

De proximale tubulus ontspringt uit het glomerulus

De distale tubulus mondt uit in de urineverzamelbuis

In de mergstraal lopen urineverzamelbuis, proximale en distale buis.

Mergstraal en labyrint in schors

In labyrint lopen proximale en distale buis

In merg lopen alle 4 de buizen

Nefronen van dezelfde lobulus monden uit in dezelfde mergstraal

Proximale tubulus is langer dan distale

Podocyten houden capillair bij elkaar

Lamina basalis gemaakt door podocyt + endotheelcel

Verworteling aan basale zijde cellen van proximale tubulus heet invaginatie of invaginatie

In intermediäre tubulus geen reabsorptie door ontbreken mitochondriën, in distale wel in proximale ook.

Proximale tubuluscel niet hormonaal beïnvloedt; distale door aldosteron en antidiuretisch hormoon

Ductus colligens = urine verzamelbuis.

Ductus colligens onder invloed van antidiuretisch hormoon.

- “ “ mondt uit op area cribosa
- “ “ functie: concentratie voorurine

Macula dense van distale tubulus heeft sensorfunctie voor Na⁺

Nier shizzle:

Nier weegt 150 gram

Iedere 5 minuten 5 L bloed door nier

Functie:

- Instandhouden PH
- Produceren ureum

Nefron = eenheid van nier. Per nier 1 miljoen nefronen

Druk in nier;

- Bloeddruk 60 mmhg
- Tegenwerkende 45 mmhg

Nier zit kort bij aorta voor hoge bloeddruk

Buitenkant= cortex (schors)

Binnenkant = merg, bestaande uit pyramide (medulla)

Onderverdeelt in lobben, pyramide + bijbehorende cortex

Arteria renalis → arteria interlobularis → arteria arcuata (grens merg/schors) hieruit ontspringen aa. interlobularis en afferent arteriolen.

Mergstraal: buizen die naar boven of naar beneden lopen. Dit + labyrint vormt schors

Afferente arteriolen zijn heel kort

Labyrint zit tussen de mergstralen

De buizen van labyrint dwars door elkaar in het midden loopt a. Interlobularis

Lobje = a. En vena lobularis + mergstraal + labyrint (1x)

a. interlobularis eindigt in glomurus

epo gemaakt in endotheelcellen capillair (bevordert aanmaak erythrocyten)

vasa recta: de rechte vaten kunnen ontspringen uit glomurus, a. Interlobularis, a. Arcuata, a. corticalis renalis

urineverzamelbuis loop door mergstraal, tot op top pyramide, dit gebied is acria cribosa

urether= afvoerbuis v/d nier

in glomurus vind filtratie plaats

voorurine komt vrij in ruimte van bowman

podocyt= cel die het capillair ligt heeft uitstekels

kapsel van bowman: 1-lagig plaveiselepitheel

capillair is gefenestreerd: zo wordt het vloeistof (125 cc p.m.) het capillair uitgeperst. De capillairen lopen door glomerulis.

Peritubulaire netwerk de capillairen die direct om de buizen liggen.

De capillairen van glomerulis hebben uitsteeksel pedikels (vingers lamers) van podocyt

Tussen pedikels leggen filtratie spleetjes; hebben weing met filtratie te maken

Lamina basalis bepaalt wat gefiltreerd wordt en wat niet

Lamina basalis podocyt + endotheel zijn versmolten met elkaar.

Podocyt maakt lamina basalis aan. Deze slijpt namelijk dicht.

Mesangiumcel (ofzo) is macrofaag v/d nier

Podocyt is enige cel die in voorurineruimte ligt

In lamina basalis:

- Laminine

- Collageen type IV
- Glycoproteïne

Kapsel van Bowman zit om ruimte van Bowman

Proximale tubulus neemt 85% voorurine op (veel microvilli is donker op foto)

Distale buizen zijn licht omdat ze mindervoorurine opnemen, geen microvilli

Proximale buis mondt uit op intermediaire buis

De cellen van het juxtaglomerulaire apparaat produceren renine.

Proximale tubulus heeft veel lysosomen om de eiwitten uit voorurine te verwerken.

Te weinig Na^+ in distale tubulus: cellen v. Macula densa hebben hier receptor voor die sturen signaal naar de cellen van juxtaglomerulaire apparaat via extra glomerulaire mesangium. Dan laat juxtaglomerulaire apparaat renine vrij in bloed \rightarrow angiotensine \rightarrow aldosteron \rightarrow meer Na^+ vasthouden in distale tubulus.

Macula densa ligt dus buiten glomerulus, bij extraglomerulaire mesangium.

Juxtaglomerulaire cellen zijn ontstaan uit gladde spiercellen

Macula densa maakt deel uit van distale tubulus

Renine beïnvloedt de processen bloeddruk, vasoconstrictie, aldosteron secretie en N^+ huishouding (of Na^+ ??)

Het filtraat, de primaire urine, wordt opgevangen in de filtratieruimte, die het doorgeeft aan het complexe systeem van de niertubulus. Het nefron eindigt waar de niertubulus uitstroomt in de verzamelbuis. Elk nierlichaampje is aan zijn vaatpool verbonden met het vas afferens en het vas efferens.

Aan de tegenoverliggende pool van het nierlichaampje, de urinepool, wordt de gefilterde vloeistof naar de proximale tubulus afgevoerd. De capillaren van de glomerulus zijn aan de binnenzijde bekleed met endotheel dat rust op een dikke basale membraan. Aan de buitenkant zijn de capillairlussen met podocyten bekleed, die het viscerale blad van het kapsel van Bowman vormen. Fijn vertakte uitlopers van de podocyten, die de capillairlussen omgeven, zijn vastgehecht op de basale membraan.

De primaire uitlopers noemt men trabekels, de secundaire uitlopers de pedikels.

Tussen de pedikels bevinden zich de filtratiespleten.

De lamina basalis bestaat uit een lamina densa, aan weerszijde omgeven door een lamina rara interna en externa. Tussen het bloed en de filtratieruimte bevinden zich dus drie filters, namelijk:

- het endotheel,
- de lamina basalis
- de podocyten.

Het primaire filtraat wordt tijdens het verdere transport sterk veranderd in samenstelling en wordt ook in volume gereduceerd.

Het spaarzame bindweefsel dat zich tussen de capillairlussen bevindt wordt mesangium genoemd.

De tubulus valt onder te verdelen in:

- (1) de proximale tubulus met een kronkelig deel en een recht deel,
- (2) een U vormige lus van Henle, die radiaal in het merg gelegen is en die een dun deel bevat dat gedeeltelijk in het dalend been en stijgend been gelegen is.

(3) de distale tubulus gevormd door het rechte stijgende deel van de lis van Henle, dat even later met zijn gekronkeld deel, de dubulus contrortus secundus, aanligt tegen de vaatpool van het eigen nierlichaampje.

Via een kort verbindingsstuk mondt de tubulus uit in de verzamelbuis (ductus colligens). Het plaveiselepitheel van het pariëtale blad van het kapsel van Bowman gaat bij de urinaire pool van het nierlichaampje abrupt over in het kubisch epitheel van de proximale tubulus. Op de apicale celmembraan van de proximale tubulus staat een specifieke hoge borstelzoom. Het basolaterale deel van de proximaletubuluscellen toont zijdelingse cytoplasma-in- en -uitstulpingen. De cellen van de proximale tubulus transporteren natrium en water naar de capillairen, waarvoor de talrijke mitochondriën de energie leveren. De ionen worden vooral getransporteerd over de basolaterale membranen, die door zonulae occludentes aan de apicale zijde zijn afgesloten.

De lis van Henle is een U-vormige buis, bestaande uit een recht afdalend deel van de proximale tubulus, dat abrupt overgaat in een dun deel en dan met een U-bocht na enige afstand overgaat in een dik, recht opstijgend deel van de distale tubulus. Bij het begin van het dikke, distale deel van de lis van Henle wordt het epitheel opnieuw kubisch, terwijl het lumen niet verandert.

Dit blijft zo in de tubulus contortus II. De cellen van de distale tubulus hebben geen borstelzoom, maar bezitten wel de kenmerken van een ionen transporterend epitheel. Op de plaats waar de distale tubulus aan het vas afferens van de vaatpool raakt, vormt het epitheel typisch cilindrische cellen met dicht opeengelegene donkere kernen, macula densa. De cellen van de macula densa hebben een sensorfunctie ten opzichte van de inhoud van de distale tubulus, voor wat betreft de osmolariteit of het natriumgehalte. De tubuli concerti II zijn in het schorsgebied verbonden met een ductus colligens of verzamelbuis die naar het merg toe progressief breder wordt. De verzamelbuizen verenigen zich in het merg tot een kleiner aantal ductus papillares die op hun papil uitmonden.

Bij de vaatpool van het nierlichaampje bevindt zich het juxtaglomerulaire apparaat, een agglomeraat van drie celtypen:

de macula densa (zie boven),

mesangiale cellen (gelegen in de nis tussen het vas afferens en het vas efferens, dus buiten de vaatkluwen, zij worden extraglomerulaire mesangiumcellen genoemd)

en de gladde spiercellen in de tunica media van de afferente arteriolen van het vas afferens (deze zijn gedifferentieerd tot epitheloïde cellen).

Deze cellen bezitten een goed ontwikkeld RER, een Golgi-apparaat en secreetgranula die renine bevatten.

De a. renalis splitst zich meestal voor hij de nier binnengaat in twee hoofdtakken. In de hilus geven deze takken kleinere arteriën af, die zich opsplitsen in interlobaire arteriën, die tussen de nierpiramiden lopen. In het grensgebied tussen schors en merg vormen zich hieruit de aa. Arcuata die evenwijdig aan het nieroppervlak lopen. Uit de aa. Arcuata ontspringen op regelmatige afstanden interlobulaire arteriën die in één richting loodrecht

op het nierkapsel de schors binnendringen. Uit deze interlobulaire arteriën takken zich ten slotte de afferente arteriolen van de glomeruli af. Na de passage door de glomerulus komt het bloed in het arteriële vas efferens. De efferente arteriën van de juxtamedullaire glomeruli vormen lange, dunne, recht vaten in het merg, de vasa recta.

De peritubulaire capillairen in de buitenste lagen van de schors komen samen in de vv. stellatae. Deze komen op hun buurt uit in de vv. interlobulares en vervolgens in de vv. arcuata, vervolgens in de vv. interlobaris en ten slotte in de v. renalis.

De nier regelt de moleculaire samenstelling van het inwendige milieu door een combinatie van processen:

- ultrafiltratie,
- terugresorptie en
- secretie.

De ultrafiltratie vindt plaats in het nierlichaampje.

De verzamelbuizen resorberen water.

De nier levert een belangrijke bijdrage aan de regeling van het osmotisch evenwicht en de hoeveelheid water in het lichaam. Het proces van filtratie door de glomerulus wordt bepaald door verschillende factoren:

- hydrostatische druk in de capillair,
- de colloïd-osmotische druk in de capillair,
- de weefseldruk in de urinaire ruimte,
- de totale oppervlakte van het capillair,
- de permeabiliteit van het filter.

In de proximale tubulus vindt terugresorptie, diffusie en secretie plaats. Zo wordt alle glucose en ongeveer 85% van het natriumchloride en water teruggewonnen. De proximale tubulus resorbeert ook aminozuren, eiwitten en ascorbinezuur.

Het interstitium van het niermerg is hypertonisch, zodat water uit het lumen van het afdalende been van de lis van Henle via de goed doorlaatbare wand wordt onttrokken. In de distale tubulus en de verzamelbuizen vindt ionenuitwisselingen plaats. In aanwezigheid van aldosteron wordt natrium opgenomen en kalium uitgescheiden. Het antidiuretisch hormoon (ADH) regelt het verdunnen of contraheren niet alleen in de distale tubuli, maar vooral in de verzamelbuizen. ADH maakt beide epithelia gemakkelijk permeabel voor water.

ADH heeft de volgende effecten:

- vasoconstrictie van de vasa recta,
- een toename van de permeabiliteit voor water in het hoger deel van de verzamelbuisjes en de distale tubuli door middel van ADH-gevoelige aquaporinen in de basale celmembranen,
- een toename van de permeabiliteit voor ureum in de lagere delen van de verzamelbuisjes
- en een verhoogde natriumopname uit het stijgende deel van de lis van Henle.

Aldosteron uit de bijnierschors verhoogt de resorptie van natriumionen in de distale tubuli; het vergemakkelijkt de uitscheiding van kalium- en waterstofionen.

In de nier wordt ook EPO gemaakt, dit simuleert de erytropoëse. De urinewegen leiden de urine naar buiten, waarbij de blaas als tijdelijk reservoir dienstdoet. De mucosa wordt bekleed met een overgangsepitheel, onder het epitheel ligt een lamina propria die weer omgeven is met gladspierweefsel. De spierlagen in de blaaswand vormen een vervlochten patroon, behalve in de blaashals, waar drie lagen zijn te onderkennen. De urethra voert de urine van de blaas naar buiten.

De mannelijke urethra bestaat uit drie sectoren:

- de pars prostatica,
- de pars membranacea
- de pars spongiosa.

De vrouwelijke urethra heeft een lengte van 4-6 cm en een vrijwel recht verloop, hetgeen infecties van de urinewegen bij de vrouw bevordert.

Glomerulaire filtratie

De eerste stap in de vorming van urine begint met de passieve beweging van plasma ultrafiltraat van de glomerulaire capillairen naar de ruimte van Bowman. Nier zenuwen helpen met de regulatie van:

- de bloedflow door de nier
- de glomerulaire filtratie graad (GFR)
- zout en water resorptie door het nefron.

Micturitie is het proces van het legen van de blaas. Hierbij zijn 2 processen betrokken: het progressieve vullen van de blaas tot de druk een kritieke waarde bereikt en een neurorenale reflex die de blaas doet legen.

De GFR zegt iets over de nierfunctie. Creatinine is een bijproduct van het creatine metabolisme, en kan worden gebruikt om de GFR te meten.

$GFR \times PCr = UCr \times V$, met P de plasma concentratie van creatine, U de urine concentratie van creatine en V de urine flow.

Een stof die kan worden gebruikt om de GFR te bepalen moet aan de volgende eisen voldoen:

- vrij worden gefilterd door de glomerulus in de ruimte van Bowman,
- niet worden geresorbeerd of gesecreteerd door het nefron,
- niet worden gemetaboliseerd of geproduceerd door de nier
- niet van invloed zijn op de GFR.

De filtratiefractie is gelijk aan GFR / RPF (renal plasma flow). De GFR en RPF worden binnen zeer nauwe grenzen gehouden door autoregulatie. Omdat de meeste plasma eiwitten negatief zijn geladen, is de glomerulaire filter negatief geladen, waardoor alleen moleculen met een moleculaire radius van 20 tot 42 of meer door de filter kunnen.

4 krachten zijn verantwoordelijk voor de glomerulaire filtratie: (als je weet waar de afkortingen voor staan, holla at me)

1. PGC (de druk in de glomerulaire capillairen),
2. PBS (de druk in de ruimte van Bowman),
3. GC (de oncotische druk in de glomerulaire capillairen) en
4. BS (de oncotische druk in de ruimte van Bowman).

Kf staat voor de ultrafiltratie coefficient. $GFR = Kf [(PGC - PGC) - (GC - BS)]$.

Door een van deze waarden te veranderen verandert de GFR. PGC wordt beïnvloed op drie manieren:

- verandering in de weerstand van de afferente arteriolen,
- veranderingen in de weerstand van de efferente arteriolen
- veranderingen in de druk van de arteriolen in de nier.

De bloedflow door de nieren:

- beïnvloedt de GFR indirect,
- bepaalt de mate van zout en water resorptie door de proximale tubulus,
- neemt deel aan het concentreren en verdunnen van de urine,
- levert zuurstof, voedingsstoffen en hormonen aan de cellen van het nefron en vervoert CO₂ en geresorbeerde vloeistof en oplossingen naar de hoofdcirculatie,
- levert substraten of voor excretie in de urine.

$Q = P/R$, met Q als bloedflow, P als MAP min de veneuze druk voor dat orgaan en R de weerstand voor de flow door dat orgaan.

$RBF = (aorta\ druk - veneuze\ druk\ in\ de\ nier) / vasculaire\ weerstand\ in\ de\ nier$. Twee mechanisme zijn verantwoordelijk voor de autoregulatie van RBF en GFR.

Een myogeen mechanisme en een mechanisme dat bekend staat als de tubuloglomerular feedback.

Er is geen autoregulatie wanneer de arteriële bloeddruk lager dan 90 mm Hg is.

Autoregulatie is niet perfect, de RBF en GFR variëren licht als de bloeddruk varieert.

Ondanks autoregulatie kunnen de RBF en GFR worden veranderd door verschillende hormonen en veranderingen in de sympathische zenuw activiteit. De sympathische zenuwen stimuleren de efferente en afferente arteriolen en toename van stimulatie heeft een daling van GFR en RBF tot gevolg, angiotensine II heeft dezelfde gevolgen, net als endotheline. Deze hebben allemaal vasoconstrictie tot gevolg. Stikstof oxide is een van de vasodilatoren en doet de GFR en RBF dus stijgen.

Kreatinine gehalte zegt iets over vierfunctie functie slechter: kreatine omhoog (langzame reactie)

Eiwit in urine ook maat voor nierfunctie, functie slechter: eiwit omhoog

Albumine ook

Functies nier

- uitscheiden afvalstoffen(fosfaat urinezuur e.a.)
- regulatie waterhuishouding =osmoregulatie
- regulatie zouthuishouding = volumeregulatie
- regulatie zuur-base evenwicht
- regulatie ion balans
- hormonale functie:
 - a. bloeddrukregulatie (RAAS, NO, endotheline)
 - b. productie rode bloedcellen (erythropietine)
 - c. Ca-P-botmetabolisme (1,25 vitamine D)

Processen in nefronsegmenten:

- filtratie
- reabsorbtie
- secretie

filtratie gaat mis door

- infectie
- diabetes

filter en eiwitten zijn beiden negatief geladen, waardoor de filter minder doorlaat naar de ruimte van bouwman. Zo verlies je niet al je eiwitten.

Bij diabetes worden de eiwitten wel gefilterd door verandering in de lading. Die komen dan in de urine/

- afferent arteriool → glomerulus
- efferent arteriool ← glomerulus

netto filtratie druk neemt af tijdens filtratie proces
filtratie te beïnvloeden door straal arteriolen te veranderen.

Ongeveer 80 % van de nefronen liggen in de cortex de rest in de medulla
Nefron is functionele eenheid van de nier = kleinste structuur dat alle functies kan uitoefenen. Nefron bestaat uit vasculaire en tubulaire elementen.

Arterieel bloed dat aankomt bij een nefron stroomt \van een afferente arteriool de glomerulus i. Alle glomeruli liggen in de cortex in het labyrint \. Hier filtert plasma-achtig vloeistof uit de capillairen naar het lumen van de glomeruli. Het bloed verlaat de glomeruli via de efferente arteriolen naar de peritubulaire capillairen, naar de vasa recta en uiteindelijk naar de vena renalis. Onderweg stroomt er vloeistof van tubuli terug naar het bloed.

Kapsel van bowman omgeeft de glomerulus. Het endotheel van de capillairen is versmolten met het epitheel van de kapsel van bowman.

Lus van henle bestaat uit descending deel dat de medulla ingaat en ascending deel dat weer terug gaat naar de cortex. In werkelijkheid loop de distale tubulis tussen de afferente en efferente arteriolen door. Er is paracrine communicatie tussen de tubuli en de

arteriolen. In een verzamelbuis komen ongeveer 8 distale tubuli uit. Per dag stroomt er 180 liter vocht door de tubuli.

Meer dan 99% daarvan wordt gereabsorbeerd naar het bloed. Uiteindelijk verlaat slechts 1,5 liter urine per dag de nieren.

Drie processen vinden plaats in een nefron

1 filtratie: bloed → lumen nefron (in glomerulus)

2 reabsorptie: lumen nefron → bloed

3 secretie bloed → lumen nefron (na glomerulus)

Secretie is selectiever dan filtratie

De normale osmolariteit is ongeveer 270 mOSm

De proximale tubulus heeft als primaire functie de reabsorptie van het grootste deel van de isoosmotische vloeistof in de proximale tubulus. Dit doet hij door opgeloste stoffen de tubulus uitte transporteren waarna H₂O volgt. 70 % wordt zo gereabsorbeerd.

In de lus van henle wordt nog 20 % gereabsorbeerd hier volgt minder H₂O de oplosbare stoffen waardoor er een hypoosmotische vloeistof ontstaat van rond de 100 mOSm.

In de distale tubulus en verzamelbuis vindt de precieze regulatie van water en zout balansplaats. De verzamelbuis bepaalt als laatste de samenstelling van de urine. Osmolariteit urine varieert tussen de 50 en 1200 Mosm.

Excretie = lichaam uit

Secretie is weg van zijn bron. Hier dus van bloedplasma → lumen nefron.

Excretie hoeveelheid = gefilterde hoeveelheid - gereabsorbeerde hoeveelheid + secretie hoeveelheid. Dus $e = f - r + s$

De gefilterde vloeistof bestaat normaal gesproken alleen uit water en opgeloste stoffen. Dus rode bloedcellen e.d. worden niet gefilterd.

Voordat plasma uit de capillairen in het lumen van de tubuli terechtkomt moet het over 3 barrières:

1 door de fenestrea in het endotheel van het capillair.

Rond de capillairen liggen mesangium cellen die samentrekken en zo de plasmastroom kunnen beperken. Daarnaast secreteren ze cytokines voor immuun en ontstekingsprocessen.

2 de lamina basalis; deze scheidt het endotheel van het capillair, van het epitheel van het kapsel van bowman.

3 het epitheel van het kapsel van bowman

Rond het capillair liggen podocyten, met ertussen filtratiespleetjes.

De filtratie fractie is het percentage van het totale volume van het bloedplasma dat wordt gefiltreerd. Normaal gesproken ligt dit rond 20% de rest van het plasma gaat naar de peritubulaire capillairen.

De krachten die de filtratie beïnvloeden:

- 1 de hydrostatische bloeddruk in de capillairen (55 mmhg)
 - 2 de colloïd osmotische druk in de capillairen (30 mmhg)
 - 3 de hydrastatische druk gecreëerd door de vloeistof in de ruimte van bowman (45 mmHG)
- de nettofiltratiedruk is ongeveer 10 mmhg.

De glomerulaire filter heeft een negatieve lading. Dit zorgt ervoor dat eiwitten worden teruggestoten.

GFR= glomerulaire filtratie snelheid = hoeveelheid vloeistof dat de ruimte van bowman in filtreert in een bepaalde tijd.

Normale waarde is 180 l/dag ofwel 125 ml/min

GFR wordt door 2 factoren beïnvloedt:

- 1) netto filtratie druk
- 2) filtratiecoëfficiënt. Wordt bepaald door de oppervlakte van de glomerulaire capillairen beschikbaar voor filtratie. En door de permeabiliteit capillairen kapsel van bowman.

Als bloeddruk in capillairen verandert, blijft de gfr constant door de bloedstroom te regelen. Maar:

- verhoging weerstand afferent arteriool: verlaging hydrostatische druk → GFR gaat omlaag
- verhoging weerstand efferent arteriool: verhoging hydrostatische druk → gfr gaat omhoog

de nieren kunnen de GFR relatief constant houden door autoregulatie . er zijn 2 mechanismen bekend:

- myogene response: de intrinsieke mogelijkheid van glad spierweefsel om op drukveranderingen te reageren.
- Tubuloglomerulaire feedback. Een paracrien signaalmechanisme om de gfr te beïnvloeden door de vloeistof stroom in de distale tubuli te veranderen.

GFR omhoog → stroming door tubulus omhoog → stroming langs macula densa stijgt → paracrien signaal van macula densa naar afferent arteriool -- > afferent arteriool constrictieerd → weerstand omhoog → hydrostatische druk in glomerulus omlaag → GFR omlaag

GFR ook beïnvloedt door:

- Sympatische activiteit: norepinefrine op alpha-receptor veroorzaken vasoconstrictie

- Hormonen: angiotensine II → vasoconstrictie
prostaglandine → vasodilatie
- Podocyten: als ze de filtratie spleetjes verwijderen neemt gfr toe.
- Mesangiumcel: samentrekken verandert beschikbare oppervlak voor filtratie

Twee redenen waarom we niet gewoon de 1% filtreren en excreteren.

- 1) sommige substanties moeten geheel verwijderd worden uit het plasma
- 2) regulatie water en zouthuishouding word zo makkelijker

meeste reabsorptie gaat dmv van transepitheel transport: substanties gaan over zowel de apicale als basolaterale membraan.

Moleculen die met hun concentratiegradient mee gaan gebruiken open lekke kanalen of diffuse carriers. Moleculen die tegen hun gradient in moeten gebruiken primair of secundair actief transport.

Na⁺ is veel buiten de cel, weinig erin. Daardoor gaat Na⁺ de cel in door Na⁺ kanalen. Maar eruit moet tegen gradient in, mbv Na⁺K⁺ATPase, waarbij K⁺ de cel in gaat.

Glucose gaat de cel in samen met Na⁺, tegen het gradient van glucose in. Vervolgens gaat glucose met een diffusie carier de interstitiele vloeistof in.

Ureaum gaat mv passief transport, als er een gradient ontstaat door:

Osmotische actieve moleculen worden gereabsorbeerd → water volgt → conc. Ureum in voorurine wordt hoger → ureum wordt gereabsorbeerd.

Normaal gesproken gaan plasma eiwitten niet door het filter in de glomerulus. Echter, sommige hele kleine kunnen dit wel. In de tubuli worden ze door endocytose opgenomen, afgebroken tot aminozuren, en door transcytoses naar de interstitiele vloeistof getransporteerd.

Transport maximum= transport snelheid bij verzadiging.

Renale drempelwaarde = de plasma concentratie glucose waarbij glucose voor het eerst in de urine komt.

Glucosuria = excretie van glucose in de urine. Dit kan door verhoogde plasma concentratie glucose of een defect in de glucose carriers in de tubuli.

Secretie is een actief proces; het gaat tegen de concentratie gradient in. Meestal door secundair actief transport.

De excretiesnelheid van een substantie hangt af van:

- 1) filtratie snelheid
- 2) of de substantie wordt geresorbeerd of gesecreteerd

klaring van substantie beschrijft hoe veel ml plasma totaal geklaard wordt van de substantie in een gegeven tijd.

Voor een substantie die vrij wordt gefiltreerd maar niet gesecreteerd of gereabsorbeerd wordt, is de klaring gelijk aan de GFR:

Klaring = urine excretie snelheid van de substantie /plasma concentratie van de substantie
Dit geldt bijv. Inulin en creatinine

Gefilterde hoeveelheid van een substantie= plasma concentratie van de substantie * GFR

De klaring zegt alleen iets over de netto excretie, niets over of het gerrabsorbeerd dan wel gesecreteerd wordt.

De opening tussen blaas en uretra wordt gesloten door 2 sfincters: een intieme en een externe.

Urineren wordt gestimuleerd door rekceptoren in de blaas wanneer de blaas uitzet.

Onder bloeddruk van 40 mmhg vindt er geen glomerulaire filtratie meer plaats

Nefronsegmenten

Bij de vorming van urine zijn 3 processen betrokken:

- ultrafiltratie van plasma door de glomerulus,
- resorptie van water en oplossingen uit en ultrafiltraat
- secretie van gesecreteerde stoffen in de vloeistof in de tubuli.

De proximale tubulus resorbeert ongeveer 67% van de gefiltreerde water, Na⁺, Cl⁻, K⁺ en andere opgeloste stoffen. De proximale tubulus reabsorbeert ook bijna al het glucose en bijna alle aminozuren. Het belangrijkste element in de resorptie in de proximale tubulus is de Na⁺-K⁺ ATPase in het basolaterale membraan(dus de cel uit).

In de eerste helft van de proximale tubulus wordt Na⁺ in de cellen opgenomen gekoppeld aan of H⁺, glucose, amionzuren (transport proteïnen) of andere organische stoffen. Zo wordt meer water dan Cl⁻ gereabsorbeerd, waardoor de concentratie cl⁻ in de tubulaire vloeistof toeneemt.

In de tweede helft van de proximale tubulus wordt Na⁺ voornamelijk geresorbeerd met Cl⁻ (omdat er nog maar weinig glucose over is) door zowel transcellulaire als paracellulaire pathways. De resorptie van Na⁺ en Cl⁻ in de proximale tubulus vindt zowel trans- als paracellulair plaats. 2/3 is transcellulair en de rest paracellulair. Bij paracellulair volgt h₂o

De resorptie van op het eerste gezicht alle organische stoffen, Cl⁻ en andere ionen en water is gekoppeld aan de Na⁺ resorptie. Daardoor hebben veranderingen in de Na⁺ resorptie invloed op de resorptie van water en andere oplossingen door de proximale tubulus.

Eiwitten die zijn gefilterd in de glomerulus worden geresorbeerd in de proximale tubulus.

Gefilterde proteïnen = $\text{gfr} * \text{proteïnconc}$ in ultrafiltraat

Op het oppervlak van de proximale tubulaire cellen worden de proteïnen gedeeltelijk afgebroken. Dit wordt via endocytose opgenomen in de cel. Hier worden ze tot aminozuren afgebroken en teruggestuurd naar het bloed.

Proteinuria = proteïne in de urine kan komen door :

Breuk in filtratie filter

Slechte resorptie

Er zijn veel organische componenten die in het plasma gebonden zijn aan proteïnen en daardoor niet gefilterd kunnen worden. Om deze potentiële toxische stoffen toch uit het lichaam te krijgen, worden ze in de proximale tubulus gesecreteerd.

De lus van Henle (in het dikke dalende deel) resorbeert bijna 25% van het gefilterde sodium chloride en K⁺. Ca⁺⁺ en HCO₃⁻ worden hier ook geresorbeerd. Het sleutelement in de reabsorptie is een Na⁺,K⁺-ATPase in het basolaterale membraan. De lus van henle resorbeert ongeveer 15 % van het gefilterde water, exclusief in het dunne dalende deel.

Na⁺ gaat over het apicale membraan dmv 1Na⁺-1K⁺-2Cl⁻ symporter. En de Na⁺-H⁺ antiporter. Dit in het dikke stijgende deel. Hier worden ook Ca²⁺ en HCO₃⁻ geresorbeerd.

De tubulaire vloeistof is positief geladen t.o.v. het bloed, door de unieke locatie van transport proteïnen.

Verhoogd zouttransport door het dikke stijgende deel verhoogt de hoogte van de positieve lading in het lumen. Dit voltage is belangrijk voor de resorptie van verschillende kationen, o.a. Na⁺ k⁺ en Ca⁺ via de paracellulaire weg.

Dit deel is impermeabel voor water; resorptie verlaagt dus de osmolariteit.

In het begin van de distale tubulus gaat het verdunnen (verlagen vd osmolariteit) verder; dit is ook ompermeabel voor H₂O. Na⁺ en Cl⁻ gaan samen de cel in mbv NaCl- symporter. Na⁺ verlaat de cel mbv Na⁺K⁺ATPase, Cl⁻ diffundeert door kanalen.

Het laatste deel van de distale tubulus bestaat uit 2 typen cellen; Principiele en intercalaire cellen (belangrijk bij zuur base balans, resorberen ook K⁺).

Plaatjes beide cellen hier

De verzamelbuis resorbeert grote hoeveelheden Cl^- , waarschijnlijk paracellulair, gedreven door voltageverschil.

ADH is enige grote hormoon at direct H_2O excretie door de nieren kan regelen.

Angiotensine II stimuleert NaCl en H_2O resorptie in de proximale tubulus
RAAS-systeem geactiveerd door verlaging in volume vd extracellulaire vloeistof.

Aldosteron wordt gestimuleerd door verhoging angiotensine II en verhoging K^+ concentratie. Het stimuleert NaCl resorptie in het dikke stijgende deel vd lus van henle, de distale tubulus en de verzamelbuis. Het stimuleert ook K^+ secretie door distale tubulus en verzamelbuis. In de verzamelbuis stimuleert het ook water resorptie door NaCl resorptie.

ANP wordt door artia uitgescheid agv stijging vd bloeddruk, en verhoging extracellulaire vloeistof volume/

ANP omhoog \rightarrow NaCl en H_2O secretie omhoog \rightarrow perifere weerstand omlaag \rightarrow bloeddruk omlaag.

Norepinephrine wordt vrij gemaakt uit sympatische zenuwen, epinephrine uit de adrenale medulla. Beide zijn catecholamines die NaCl en H_2O resorptie door de proximale tubulus, dikke stijgende deel, distale tubulus en verzamelbuis stimuleren bijvoorbeeld door daling in ECV volume.

ADH (vasopressine) verhoogt H_2O permeabiliteit van verzamelbuis, en ook H_2O resorptie. Gestimuleerd door verhoging plasma osmolaliteit of verlaging ECV volume.

Het netto resultaat van G-T balans is het reduceren van de invloed van veranderingen vd GFR op hoeveelheid Na^+ en H_2O die worden gexcreteerd in de urine.

Er zijn 2 mechanismen verantwoordelijk voor de G-T balans:

- 1) gerelateerd aan oncotische en hydrostatische verschillen tussen peritubulaire capillaren en de laterale intracellulaire ruimte.
- 2) Geïnitieerd door verhoging gefiltreerde hoeveelheid glucose en aminozuren

Het tubulo-glomerulaire-feedback mechanisme brengt de gfr terug naar normaal waarde na een verhoging

Overzicht nefronsegmenten:

Proximale tubulus

- resorbeert 67% van alles
- para en transcellulair
- tight junctions

- Na⁺-gekoppelde resorptie
- Angiotensine II
- Norepinephrine, epinephrine

Intermediare tubulus:

- resorbeert 15 % van gefilterde H₂O
- geen NaCl transport

distale tubulus:

- Na⁺K⁺2Cl⁻ -symporter
- Resorbeert 25 % Na⁺, 4% Cl⁻
- Para en transcellulair
- Geen H₂O resorptie
- Voltageverschil
- Principiele en intercalaire cellen
- Aldosteron
- Norepinephrine, epinephrine
- Cilium

Verzamelbuis

- transcellulair
- voltageverschil
- 8-17% H₂O resorptie dmv ADH
- Veel Cl⁻ resorptie
- Aldosteron
- Anp
- Norepinephrine, epinephrine
- Principiele en intercalaire cellen



De distale tubulus en de verzamelbuis resorbeert ongeveer 7% van het gefilterde NaCl en secreteert variabele hoeveelheden van K⁺ en H⁺ en resorbeert 8 tot 17 % water. De distale tubulus resorbeert Na⁺, Cl⁻ en Ca⁺⁺ is impermeabel voor water. Via een NaCl symporter komen NaCl over het celmembraan. NaCl resorptie wordt geremd door thiazide medicijnen, deze remmen de symporter.

Kwantitatief reguleren angiotensine II, aldosteron en urodilatatie, adrenaline en non-adrenaline afgegeven door de sympathische zenuwen, (dit zijn de belangrijkste hormonen) de NaCl resorptie en zo ook de NaCl excretie via de urine.

ADH is het enige hormoon dat direct invloed heeft op de hoeveelheid water die wordt uitgescheiden door de nieren. ADH reguleert dus de waterbalans. Het netto resultaat van de glomerulotubulaire (G-T) balans is het terug brengen van de impact van GFR veranderingen op de hoeveelheid Na⁺ en water die worden uitgescheiden in de urine.

DEEL 6: Osmo- en volumeregulatie

Vloeistofcompartimenten

De totale hoeveelheid water in het lichaam wordt verdeeld tussen twee grote compartimenten die van elkaar worden gescheiden door een celmembraan. Het intracellulaire vloeistof compartiment is groter en bevat ongeveer 2/3 van het lichaamswater, het andere compartiment is het extracellulaire vloeistof compartiment. Deze wordt onderverdeeld in de interstitiële vloeistof(hier liggen de cellen in) en het plasma, van elkaar gescheiden door de capillairwand.

Het belangrijkste verschil tussen de samenstelling van de interstitiële vloeistof en het plasma is dat het plasma veel meer eiwitten bevat. Water beweegt vrij tussen de verschillende lichaamsvloeistof compartimenten. Twee krachten bepalen deze beweging: de hydrostatische druk (van het hart) en de osmotische druk, deze zijn belangrijk voor het transport over de capillaire wand.

Verschillen in osmotische druk tussen ICF(intracellulair fluid) en ECF zijn verantwoordelijk voor het vloeistof transport over de celmembraan. Behalve bij landingsveranderingen, zijn het ICF en ECF in een osmotisch equilibrium met elkaar.

Twee soorten capillairen:

- continue
- gefenestreerde

hoe hoger de metabolische activiteit van een weefsel hoe meer capillaire er zijn.

De snelheid van de bloedstroom is het laagst in de capillairen

Uitwisseling vindt plaats tussen het plasma en de interstitiële vloeistof op 2 manieren:

- paracellulair; tussen de cellen door
- transcellulair; door de cellen heen
- bulk flow; het verplaatsen van vloeistof tussen plasma en interstitiële vloeistof door hydrostatische of oncotische druk verschillen.

→ capillair = absorptie

Capillair → = filtratie

Hydrostatische druk = de druk die het vloeistof uit de capillairen duwt.

Osmotische druk = het verschil in concentratie tussen 2 compartimenten

Hydrostatische en osmotische druk zijn krachten van Starling.

Colloid osmotische druk = is verschil in concentratie van bijv proteïnen tussen 2 compartimenten. Deze is in het plasma hoger dan in de interstitiele vloeistof

De hydrostatische druk vermindert met de lengte van het capillair doordat energie verloren gaat aan wrijving. De hydrostatische druk van de interstitiele vloeistof is altijd zeer laag.

Filtratie = hydrostatische druk verschil

Absorptie = colloid osmotische druk verschil

Nettodruk = hydrostatische druk verschil + colloid osmotische druk verschil

Verstoringen in de K^+ balans kunnen leiden tot hart en spierproblemen. Ca^{2+} is betrokken bij exocytose, aanspannen van spieren botvormingen en stolling van bloed.

De osmolariteit van de ECV moet binnen bepaalde waarden blijven, anders zwellen of krimpen cellen te veel en zijn ze niet meer in staat hun functie uit te oefenen.

De nieren hebben een langzamere respons dan hart en longen. De nieren springen dan meestal oop pas in als veranderingen te lang aanhouden of heel drastisch zijn.

Plaatje zoals zso12 van marlijn;s aantekeningen hier proppen.

Wateriname door: eten, drinken en metabolisme

Waterverlies door: urine, feces, huid en longen

Volumeregulatie / zoutbalans

Normale Na^+ concentratie in plasma: 135-145 mOsm/l. Dit is ook de concentratie in ECF, omdat Na^+ vrij diffundeert tussen plasma en interstitiele vloeistof.

Aldosteron bepaalt de Na^+ balans, door de resorptie van Na^+ in de distale tubulus en verzamelbuis aldosteron zorgt hierdoor ook voor K^+ secretie door $Na^+K^+ATPase$.

Aldosteron wordt gemaakt in de adrenale cortex. Het wordt uitgescheiden naar het bloed en werkt vervolgens op het laatste 1/3 deel vd distale tubulus en het deel vd verzamelbuis dat in de cortex ligt.

Aldosteron komt de cel in via diffusie, bindt op een receptor en zorgt voor het volgende

- 3) na^+ kanalen staan langer open \rightarrow meer Na^+ in de cel \rightarrow verhoging activiteit $Na^+K^+ATPase$ \rightarrow meer na^+ naar het plasma, meer k^+ gesecreteerd.
- 4) Op langere termijn worden er nieuwe kanalen en pompen gemaakt en in het membraan geplaatst.

Aldosteron secretie gestimuleerd door:

- 1) verhoging k^+ concentratie stimuleren direct de productie in cortex

- 2) verlaging osmolariteit stimuleren direct de productie in cortex
- 3) ANG II (bijv verlaging bloeddruk)

RAAS systeem:

JG cellen secreteren reninen → renine zet angiotensinogeen (gemaakt door de lever) om in ANG I → ANG I wordt door ACE omgezet in ANG II → synthese en loslaten aldosteron in de cortex vd nier.

Stimuli voor het RAAS systeem:

- JG-cellen reageren op lage bloeddruk in afferent arteriolen door renine uit te scheiden.
- Sympatische neuronen worden geactiveerd door de CVCC bij verlaging Bloeddruk. Ze eindigen op de JG-cellen en stimuleren dus de renine afgifte
- Als de flow in de distale tubuli afneemt signaleren cellen vd macula densa de JG cellen om renine uit te scheiden (bij. Door verlaging gfr)

Aldosteron zorgt voor hogere Na⁺ resorptie → H₂O volgt → volume plasma verhoogt → bloeddruk verhoogt

ANG II verhoogt de bloeddruk op 4 manieren:

- 1) ANG II receptoren stimuleren afgifte ADH
- 2) stimuleren van dorst
- 3) vasoconstrictie
- 4) ANG II receptoren in CVCC verhogen sympatische activiteit → verhoging CO en vasoconstrictie

ACE inhibitoren blokkeren de omzetting van ANG I naar ANG II, waardoor de bloeddruk daalt

Bijwerking: verhoging bradykinine → droge hoest

Natriurese = Na⁺ verlies

ANP wordt gemaakt in de myocardiale cellen in de Atria. Bij verhoogde bloeddruk rekken deze cellen verder uit dan normaal en laten anp los. ANP zorgt voor NaCl en H₂O excretie, dus tegenovergestelde van aldosteron.

ANP:

- 1) verhoging GFR
- 2) verlaging NaCl en H₂O resorptie in verzamelbuis
- 3) verlaging afgifte van renine, aldosteron en vasopressine

naast de atria, secreteren ook de hersenen ANP. ANP heeft korte halfwaardetijd

een osmotisch actieve stof is niet vrij om zijn compartiment te verlaten.

Onder normale omstandigheden houden de nieren het ECF volume constant door het aanpassen van de NaCl secretie aan de hoeveelheid ingenomen via de voeding.

Bij een positieve Na⁺ balans is de inname hoger dan de excretie terwijl bij een negatieve balans de inname lager is dan de excretie.

Een afname van het ECF volume, volume contractie, resulteert in een afgenomen vasculair volume, bloeddruk en CO.

Een toename van het ECF volume, volume expansie, resulteert in een toename van het vasculaire volume, de bloeddruk en de CO.

Bij een afname van het ECF volume neemt de NaCl excretie af, bij een toename stijgt de excretie van NaCl.

De belangrijkste sensoren voor het ECF volume zijn de baroreceptoren. Lage-druk baroreceptoren reageren vooral op het vasculaire volume. Een afname in de mate van vulling van de pulmonaire vaten en atria doet de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel stijgen, waardoor de ADH secretie wordt gestimuleerd.

De myocyten van de atria syntheseren een hormoon, atrial natriuretisch peptide (ANP).

Hoge-druk baroreceptoren beantwoorden vooral veranderingen in de arteriële bloeddruk. Een afname in de bloeddruk doet de sympathische zenuwactiviteit stijgen en dus ook de ADH secretie.

Het juxtaglomerulaire apparaat van de nieren reageert meteen op veranderingen in de bloeddruk.

Renale sympathische zenuwen innervieren de afferente en efferente arteriolen van de glomerulus als van de nefroncellen.

Met een negatieve Na balans worden de renale sympathische zenuwen gestimuleerd met de volgende gevolgen:

- vasoconstrictie van de afferente en efferente arteriolen, wat een daling van de GFR tot gevolg heeft,
- de renine secretie is gestimuleerd,
- de NaCl absorptie door het nefron wordt gestimuleerd.

NaCl excretie daalt dus wanneer de renale sympathische zenuwen worden gestimuleerd.

Drie factoren zijn belangrijk in het stimuleren van de renine secretie:

- de perfusie druk (bij een afname van de perfusie druk op de nieren, gaat de renine secretie omhoog),
- de activiteit van de sympathische zenuwen (activatie zorgt tot stimulatie van de secretie),
- afgifte van NaCl aan de macula densa.

Renine alleen heeft geen fysiologische functie. Het substraat van renine is angiotensinogen. Dit wordt gesplitst in angiotensine I en angiotensine II.

Angiotensine II heeft belangrijke fysiologische functies:

- stimulatie van de aldosteron secretie,
- arteriolaire vasoconstrictie met als gevolg een stijging van de bloeddruk,
- stimulatie van de ADH secretie en dorst
- en stimulatie van de NaCl resorptie door de proximale tubulus.

Angiotensine II is een belangrijke stimulus voor de secretie van aldosteron, een toename van de concentratie K^+ in het plasma is de andere stimulus.

Aldosteron stimuleert de Na^+ resorptie door de primaire cellen van het laatste deel van de distale tubulus en de verzamelbuis,

ook stimuleert het de resorptie van Na^+ door cellen in het dikke stijgende deel van de lis van Henle.

Activatie van het renine-angiotenine-aldosteron systeem, zoals bij afname van het ECF volume, doet de excretie van NaCl door de nieren dalen.

ANP stimuleert de NaCl en water excretie door de nier. Acties van het ANP die hier toe bijdragen zijn:

- vasodilatatie van de afferente arteriole
- vasoconstrictie van de efferent arteriole,
- remmen van de renine secretie door de afferente arteriolen,
- remming van de aldosteron secretie,
- remming van de NaCl resorptie door de verzamelbuis
- remming van de ADH secretie.

In een euvolumetisch individu is de dagelijks NaCl excretie via de urine gelijk aan de dagelijks NaCl inname. Bij euvolumetrische subjecten is de verzamelbuis het belangrijkste nefronsegment waar de Na^+ resorptie wordt gelijkgesteld aan de inname via het voedsel.

Sommige mechanisme zorgen ervoor dat er een standaard hoeveelheid gefilterd Na^+ wordt afgegeven aan het begin van de verzamelbuis:

autoregulatie van de GFR,
glomerulotubulaire balans.

Tijdens stijgen van het ECF volume stijgt de excretie van NaCl en water. Dit heeft als gevolg:

- afname van de activiteit van de renale sympathische zenuwen,
- afgifte van ANP,
- remming van de ADH secretie,
- afname van de renine secretie en dus afname van de productie van angiotensine II,
- afname van de aldosteron secretie.

Drie belangrijke reacties op een toename van het ECF volume treden op:

- de GFR neemt toe,
- de resorptie van Na^+ neemt af in de proximale tubulus,

- de Na⁺ resorptie neemt af in de verzamelbuis.

Tijdens een afname van het ECF volume neemt de NaCl en water excretie af.

Signalen op de nieren in zo'n situatie zijn:

- toename van de sympathische activiteit van de zenuwen,
- toename van de secretie van renine met als gevolg een stijging van het angiotensine II gehalte,
- remming van de ANP secretie en stimulatie van de ADH secretie.

Als antwoord daalt de GFR, neemt de Na⁺ resorptie in de proximale tubulus toe, neemt de Na⁺ resorptie in de verzamelbuis toe.

Osmoregulatie / waterbalans

De nieren zijn verantwoordelijk voor het reguleren van de waterbalans en zijn in de meeste gevallen de belangrijkste route voor het weg laten vloeien van water uit het lichaam. De excretie van water door de nieren wordt strak gereguleerd om de waterbalans te handhaven.

Diurese = het verdunnen van de urine door het verwijderen van een overschot aan H₂O. Drugs die dit als gevolg hebben worden diuretica genoemd. De osmolariteit kan hierdoor dalen tot 50 Mosm.

De urine concentratie wordt gecontroleerd door variatie in de hoeveelheid geresorbeerde Na⁺ en H₂O, in de distale regio van het nefron. Dus om de de urine te verdunnen moet er vooral Na⁺ geresorbeerd worden zonder dat H₂O volgt. Om de osmolariteit te verhogen moet het tegenovergestelde gebeuren.

Proximale tubulus permeabel voor H₂O, intermediaire niet, verzamelbuis varieert.

Vasopressine: dit is een hormoon dus komt aan via de vasa recta → vasopressine receptor op basolaterale membraan van verzamelbuis → CAMP → waterkanalen die in blaasjes opgeslagen liggen gaan naar apicale membraan → blaasjes fuseren → waterkanalen komen in apicale membraan → verzamelbuis permeabel voor H₂O → osmolariteit in een verzamelbuis stijgt → urine meer geconcentreerd

Hoe meer ADH. Hoe meer geconcentreerd de urine

Stimuli afgifte vasopressine:

stijging bloed osmolariteit; boven een osmolariteit van 280 mOsm, vuren rekgevoelige osmoreceptoren in de hypothalamus signalen af die de afgifte van ADH stimuleren.

Daling bloeddruk: baroreceptoren in aortaboog en a.carotis signaleren de hypothalamus adh af te geven.

Daling plasma volume: rekgevoelige receptoren in atria signaleren de hypthalamus ADH af te geven

ADH wordt gemaakt door neuronen in de hypothalamus. De vasa recta vangen het H₂O op dat door osmose uit de loop v. Henle wordt gedreven. De interstitiele vloeistof heeft een hogere osmolariteit dan de descending limb van de lus v. Henle. Zodra deze de medulla bereikt wordt hij permeabel voor H₂O, en staat dit dus af aan de de interstitiele vloeistof, en wordt opgenomen door de vasa recte. De descending limb is impermeabel voor ionen. De osmolariteit stijgt dus.

De ascending limb is permeabel voor ionen, maar impermeabel voor H₂O. Door de hoge osmolariteit staat het ascending limb ionen af, die opgevangen worden door de vasa recta. Deze krijgt daar een hogere osmolariteit. Ook geeft hij H₂O af aan het andere deel van de vasa recta. Waardoor de osmolariteit nog meer stijgt. Het andere deel krijgt ook H₂O van de descending limb, waardoor de osmolariteit van de vasa recta weer daalt.

Plaatje van dat ding zoals in aantekeningen

Uiteindelijk ontstaat er dus hypoosmotische vloeistof aan het einde van de lus van henle. Door het wegvangen van H₂O wordt de interstitiele vloeistof niet hypoosmotisch, wat nodig is om het eind van de lus v. Henle hypoosmotisch te krijgen.

Bijna de helft vd interstitiele vloeistof bestaat uit ureum, dat helpt de osmolariteit zo hoog te zijn.

Water drinken is de enige manier om een verlies aan H₂O bij te vullen. Het eten van zout is de enige manier om Na⁺ bij te vullen.

Fysiologische psychologie= de studie van de biologische basis voor gedrag, inclusief eten en drinken.

Dorst wordt geïnitieerd door osmoreceptoren in de hypothalamus bij een osmolariteit hoger dan 280 mOsm.

Dorst wordt geremd door receptoren die reageren op koud water dus zonder dat de plasma osmolariteit is gedaald. Vasopressine afgifte wordt hier ook door geremd.

Doordat wij drinken om sociale redenen en niet alleen om de dorst te lessen, moet ons lichaam in staat zijn het overschot aan vloeistof te elimineren.

Wanneer de plasma Na⁺ concentratie daalt krijgen we de behoefte iets zouts te eten. De centra hiervoor liggen in de hypothalamus. Dicht bij die voor dorst. Zoutbehoefte staat o.i.v. aldosteron en angiotensine.

Vloeistof kan je verliezen door: flink zweten, overgeven, diarree, hemorrhage (flink bloedverlies)

De nieren kunnen nooit alleen water uitscheiden. Dus als je compenseert voor een te lage osmolariteit en te hoog volume, zul je ook zouten verliezen.

Bij bv uitdroging worden er in het lichaam 2 signalen afgegeven die elkaar tegen spreken: geef aldosteron af, geef geen aldosteron af.

In zo'n geval geldt: probeer de osmolariteit normaal te krijgen, boven het normaal krijgen van het volume.

Bij uitdroging zal dus geen aldosteron afgegeven worden, want de osmolariteit is te hoog en Na^+ resorptie oiv aldosteron maakt dit alleen maar erger.

Behoud van osmolariteit is belangrijker omdat het direct invloed heeft op het functioneren van cellen.

Wat gebeuren zal bij uitdroging:

- vasthouden van vloeistof

- hart en bloedvaten systeem verhoogt bloeddruk

- dorst wordt geïnitieerd

om te zien wat er precies gebeurt onder verschillende omstandigheden zie tabel 20.2 (p.643) fig 20.17(644) silverthorn

De belangrijkste bepaler van de plasma osmolaliteit is Na^+ (met zijn anionen Cl^- en HCO_3^-), verstoringen van de waterbalans veranderen de Na^+ plasma concentratie.

Veranderingen in Na^+ balans resulteren in veranderingen van het ECF volume, niet in de osmolaliteit.

De nieren controleren de waterexcretie onafhankelijk van hun mogelijkheid om de excretie van andere belangrijke stoffen te reguleren. ADH (of vasopressine) reguleert het volume en de osmolaliteit van de urine. Wanneer de plasma ADH waarden laag zijn wordt een groot volume van urine geëxcreteerd, wanneer de ADH waarden hoger zijn is het volume van de urine gedaald.

De twee fysiologische regulatoren van de ADH secretie zijn de osmolaliteit van de lichaamsvloeistof en het volume en de druk van het vasculaire systeem. Een verandering in de osmolaliteit van de lichaamsvloeistof is de belangrijkste regulator van de ADH secretie. Osmoreceptoren spelen hierbij een rol. Een afname in bloedvolume of arteriële bloeddruk stimuleert ook de ADH secretie. Hierbij spelen baroreceptoren een rol.

De primaire actie van ADH op de nieren is het doen toenemen van de permeabiliteit van de verzamelbuis voor water. Wanneer de lichaamsvloeistof osmolaliteit toeneemt of het bloedvolume of bloeddruk daalt, heeft het individu dorst. Een toename van de plasma osmolaliteit heeft drinken tot gevolg en via de ADH actie op de nieren, namelijk het vasthouden van water. Onder normale omstandigheden wordt de excretie van water gescheiden van de excretie van stoffen geregeld.

De lis van Henle, en dan vooral het dikke stijgende deel, is de plek waar deze scheiding plaatsvindt. Vloeistof die in het dalende dunne deel van de lis van Henle binnenkomt is isoosmotisch tegenover het plasma. Het dalende dunne deel van de lis van Henle is erg permeabel voor water en veel minder voor stoffen. Wanneer de vloeistof dieper in de hyperosmotische medulla zakt, wordt water geresorbeerd met de osmotische gradient mee.

Het stijgende dunne deel is impermeabel voor water maar permeabel voor NaCl en urea. Het dikke stijgende deel van de lis van Henle is impermeabel voor water en urea. De distale tubulus en het deel van de verzamelbuis in de cortex resorbeert actief NaCl en is impermeabel voor urea, bij afwezigheid van ADG is de membraan ook impermeabel voor water.

Het deel van de verzamelbuis in de medulla resorbeert actief NaCl, dit membraan is een beetje permeabel voor water en urea. De osmotische gradiënt in het medulla wordt veroorzaakt door een tegenstroom principe. De scheiding van water en stoffen is het enige effect van het tegenstroom proces.

Vanwege de NaCl resorptie door het dikke stijgende deel, wordt de vloeistof in dat deel hypoosmotisch met betrekking tot de omgeving.

Aan het begin van de medulla is de osmolaliteit 300 tot 1200 (maximaal) onderin de medulla.

Urea wordt gerecycled van het interstitium naar het nefron en terug naar het interstitium. Dit proces vergemakkelijkt de verzameling van urea in het interstitium van het medulla. De interstitiële medulla NaCl concentratie is verantwoordelijk voor de resorptie van water uit het medullaire deel van de verzamelbuis en daardoor voor het concentreren van niet-urea stoffen (NH_4^+ zouten, K^+ zouten en kreatine) in de urine.

De mogelijkheid van de nieren om water of te excreteren of resorberen hangt af van ADH.

K^+ homeostase

De meeste K^+ zit in de cellen; slechts 2% zit in de ECF

Veranderingen in de ECV concentratie K^+ hebben invloed op het rustpotentiaal van het membraan tussen cytoplasma en ECV:

- verlaging plasma K^+ concentratie \rightarrow concentratieverschil omhoog \rightarrow verhoging K^+ verlaat de cel \rightarrow membraan rustpotentiaal wordt negatiever
- verhoging plasma K^+ concentratie \rightarrow concentratieverschil gaat omlaag \rightarrow minder K^+ verlaat de cel \rightarrow depolarisatie

hypokalemie maakt het voor cellen dus moeilijke te depolariseren en maakt de spieren zo zwa. Dit kan gevaarlijk zijn voor het hart en de longen. Dit kan behandeld worden door K^+ -supplementen en K^+ -rijk voedsel.

Hyperkalemie kan leiden tot arytemie. Ze kunnen niet helemaal repolariseren.

Verhoging Plasmaconcentratie van K^+ stimuleert aldosteron dat via $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ zorgt voor de excretie van K^+

De K^+ concentratie heeft ook invloed op de ph

Voornaamste oorzekn van hypokalemie

- 1) diuretica behandeling

2) hyperaldosteronisme

Twee regelmechanisme zorgen voor een stabiele K^+ homeostase.

Ten eerst, reguleren verschillende mechanismen de $[K^+]$ in het ECF.

Ten tweede wordt de hoeveelheid K^+ in het lichaam constant gehouden door excretie van K^+ door de nieren.

Een verhoging (boven de 5,0 mEq/L) van de $[K^+]$ het ECF is een hyperkaliemie, een verlaging (onder de 3,5) is een hypokaliemie.

Aangezien de excretie van K^+ na een maaltijd langzaam is, is de opname van K^+ door cellen essentieel om niet een levensbedreigende hyperkaliemie te krijgen. Verscheiden hormonen, zoals adrenaline, insuline en aldosteron doen de K^+ opname in cellen stijgen door het stimuleren van de Na^+,K^+ -ATPase.

Een stijging van de plasma $[K^+]$ die wordt gevolgd door K^+ absorptie door het maagdarmkanaal stimuleert de afgifte van insuline, aldosteron en adrenaline.

Insuline en adrenaline werkt in enkele minuten, terwijl aldosteron ongeveer een uur nodig heeft. Een stijging van de hoeveelheid aldosteron veroorzaakt hypokaliemie.

Een metabole acidose doet de plasma $[K^+]$ stijgen, en bij een metabole alkalose dalen.

Respiratoire zuur-base verstoringen hebben geen invloed op de kaliumconcentratie.

Een verlaagde pH bevordert de beweging van K^+ de cellen in en K^+ de cellen uit.???

De osmolaliteit van het plasma beïnvloedt ook de distributie van K^+ over de celmembranen. Een toename van de osmolaliteit van het ECF bevordert de K^+ afgifte door cellen en daardoor stijgt de extracellulaire $[K^+]$. Cellyse veroorzaakt hyperkalemie, wat het resultaat is van de toevoeging van intracellulair K^+ aan het ECF. Tijdens inspanning wordt meer K^+ afgegeven door de skeletspieren dan tijdens rust, de hyperkaliemie hangt af van de mate van inspanning.

Omdat de zuur-base balans, de plasma osmolaliteit, cellyse en inspanning de plasma $[K^+]$ niet in standhouden op de normale waarden, dragen zij niet bij aan de K^+ homeostase. De nieren excreteren 90% tot 95% van de ingenomen hoeveelheid K^+ . K^+ secretie van het bloed in de tubulaire vloeistof door de cellen van de distale tubulus en de verzamelbuis is de sleutelrol in het vaststellen van de urinaire K^+ excretie. Omdat K^+ niet is gebonden aan plasmaeiwitten kan hij vrij worden gefiltreerd door de glomerulus.

De proximale tubulus resorbeert ongeveer 67% van het gefilterde K^+ .

De twee processen van de cellulaire K^+ secretie zijn:

K^+ opname vanuit het bloed over de basolaterale membraan door Na^+,K^+ -ATPase & diffusie van K^+ van de cel in de tubulaire vloeistof.

Na^+,K^+ -ATPase creëert een hoge intracellulaire $[K^+]$ die de chemische kracht vormt voor de afgifte van K^+ over de apicale membraan. De drie belangrijkste factoren die de mate van K^+ secretie door de distale tubulus en de verzamelbuis controleren, zijn:

- de activiteit van Na^+,K^+ -ATPase,
- de drijvende kracht voor K^+ beweging over de apicale membraan
- de permeabiliteit van de apicale membraan voor K^+ .

De regulatie van K^+ excretie wordt vooral bereikt door veranderingen in de K^+ secretie door cellen van de distale tubulus en verzamelbuis. Plasma $[K^+]$ en aldosteron zijn de belangrijkste fysiologische regelaars van de K^+ secretie.

Hyperkaliemie stimuleert $Na^+,K^+-ATPase$ en daardoor stijgt de K^+ opname over de basolaterale membraan en het doet de permeabiliteit van de apicale membraan voor K^+ stijgen, het stimuleert de aldosteron secretie, en het doet de flow rate van de tubulaire vloeistof stijgen.

Hypokaliemie zorgt voor een daling van de K^+ secretie.

ADH laat de elektrochemische kracht achter de K^+ afvoer over de apicale membraan stijgen door de Na^+ opname over de apicale membraan te stimuleren.

De $[H^+]$ van het ECF is belangrijk voor de K^+ secretie.

Alkalose doet de K^+ secretie stijgen, waar een acidose hem laat dalen. Een acute acidose laat de K^+ secretie via twee mechanismen dalen: remmen van de $Na^+,K^+-ATPase$ en daarmee de $[K^+]$ en de elektrochemische kracht achter de K^+ afvoer uit de cel en het doet de permeabiliteit van de apicale membraan voor K^+ afnemen. Het tegenovergestelde geldt voor een alkalose.

Zuur-base homeostase

Normale waarde PH in plasma: 7,38-7,42

De concentratie H^+ is dus heel laag

De Ph van urine varieert tussen de 4,5 en 8,5

Veranderingen in de ph veranderen de tertiaire structuur van proteïnen door interacties met waterstofbruggen. Hierdoor verliezen ze hun activiteit.

Door acidose worden neuronen minder prikkelbaar en spieren dus zwakker. Dit kan leiden tot het stoppen van de ademhaling of het kloppen van het hart en dan ben je harstikke dood.

Door alkalose worden neurone overgevoelig en vuren actiepotentialen bij het kleinste signaal. Dit kan uiteindelijk leiden tot vasthoudende contractie wat weer kan leiden tot verlamming van de ademhalingspiëren.

Verstoring in de zuur-base balans is gerelateerd aan verstroing in de K^+ balans:

Acidose : $H^+K^+ ATPase$ excreteerd H^+ en resorbeerd K^+

Alkalose : $H^+K^+ ATPase$ resorbeerd H^+ en excreteerd K^+

Een verstoring in de K^+ balans komt vooral voor in prikkelbare weefsels, voornamelijk het hart.

Keto-acidose is acidose met aanwezigheid van ketolichamen komt voor bij diabetes mellitus.

De grootste bron van H^+ is door de productie van CO_2 tijdens de ademhaling:



Deze reactie vindt plaats in alle cellen en in het plasma. Normaal gesproken gaat de reactie heel langzaam maar op sommige plaatsen wordt hij sterk versneld door carbonix anhydrase.

De inname van zuren is veel groter dan die van basen. Daarom steekt het lichaam de meeste tijd in het verwijderen van het overschot aan zuren.

Drie mechanismen die compenseren voor veranderingen van de pH:

- buffers (1^e verdediging; seconden)
- ventilatie (2^e verdediging; minuten)
- nieren (3^e verdediging; uren)

Buffers zitten zowel in de cellen als in het plasma. Buffers zijn proteïnen, HPO_4^{2-} en hemoglobine als intracellulaire buffers.

Hemoglobine bindt een H^+ en vormt O.A. HCO_3^- - dit wordt de cel uit getransporteerd in ruil voor een Cl^- (chloride shift)

HCO_3^- IS de belangrijkste extracellulaire buffer. Dit kan het H^+ bufferen dat afkomstig is uit niet-respiratoire bronnen.

Door een stijging van CO_2 , zal er meer CO_2 met water H^+ en HCO_3^- vormen waardoor de pH daalt. Het maakt niet uit dat er hier ook HCO_3^- gevormd wordt, want dit is pas een buffer als het H^+ bindt. De reactie verschuift dus naar rechts, tot een nieuw evenwicht is ontstaan.

Als je zowel H^+ als HCO_3^- toevoegt aan het plasma, ondergaan beide concentraties een absolute verhoging. Echter, omdat de beginconcentratie van HCO_3^- zoveel hoger is dan die van H^+ , ondergaat alleen H^+ een relatieve stijging in de concentratie en blijft de concentratiestijging van HCO_3^- onopgemerkt.

Verandering in ventilatie kunnen een verstoring in de zuur-base balans oplossen, maar ook veroorzaken.

Hypoventilatie doet PCO_2 stijgen, meer H^+ wordt gevormd, de pH gaat omlaag.

Hyperventilatie doet het tegenovergestelde

Als de plasma H^+ concentratie stijgt:

- 1) carotid en aortic chemoreceptoren worden direct geactiveerd → signalen naar respiratoire controle centrum → snelheid en diepte ademhalig wordt verhoogd → plasma PCO₂ omlaag → plasma H⁺ daalt
- 2) plasma H⁺ omhoog → plasma CO₂ omhoog → centrale chemoreceptoren worden geactiveerd → signalen naar respiratoire controle centrum → → plasma H⁺ omlaag

de nieren zorgen voor 25 % van de compensatie die de longen niet kunnen leveren. De nieren hebben via 2 mechanismen invloed op de pH

- 1) direct door de excretie of resorptie van H⁺
- 2) indirect door de excretie of resorptie van HCO₃⁻

renale compensatie voor acidose
plaatje hier, je weet toch

je ziet hier dat tijdens de excretie van H⁺ ook HCO₃⁻ gevormd wordt dat in het bloed als buffer op kan gaan treden.

H₂PO₄⁻ vangt een deel van de H⁺ op, Toch kan de urine een pH van 4,5 bereiken, doordat niet alle H⁺ weg worden gevangen.

H⁺ verlaat de cel via het apicale membraan in ruil voor Na⁺ mbv H⁺Na⁺ antiporter.

HCO₃⁻ verlaat de cel via het basolaterale membraan samen met Na⁺ mbv Na⁺HCO₃⁻ symporter.

H⁺ verlaat de cel ook via het apicale membraan met behulp H⁺ATPase, tegen zijn gradient in.

H⁺ verlaat de cel ook via het apicale membraan in ruil voor K⁺ dat ook zo geresorbeerd wordt: H⁺K⁺ATPase

NH₄⁺ verlaat de cel via het apicale membraan in ruil voor Na⁺ mbv Na⁺-NH₄⁺ antiporter

De proximale tubulus: H⁺ excretie en HCO₃⁻ resorptie

Er zijn in de proximale tubulus 2 wegen om HCO₃⁻ te resorberen

De eerste manier:

- 1) H⁺ wordt gesecreteerd in ruil voor Na⁺ dmv Na⁺ H⁺ antiporter
- 2) Het H⁺ in het lumen vormt met HCO₃⁻ CO₂ en H₂O
- 3) Het CO₂ gaat de cel in door diffusie. Hier vormt hij H₂CO₃ met H₂O. Dit valt uit elkaar tot H⁺ en HCO₃⁻
- 4) Het H⁺ kan weer gesecreteerd worden in ruil van Na⁺
- 5) Het HCO₃⁻ verlaat de cel over de basolaterale membraan door een HCO₃⁻-Na⁺ symporter

De tweede manier:

- 1) glutamine in de cel wordt gedeamineerd en verliest 2 aminogroep, welke ammoniak (NH₃) worden. NH₃ bindt aan H⁺ en wordt NH₄⁺, ammonium
- 2) NH₄⁺ wordt naar het lumen getransporteerd in ruil voor Na⁺

- 3) Het alpha ketoglutaraat dat overbleef na de deaminatie van glutamine wordt gemetaboliseerd tot HCO_3^- dat de cel verlaat over de basolaterale membraan mbv $\text{HCO}_3^- - \text{Na}^+$ symporter.

Distale nefron: H^+ en HCO_3^- secretie dan wel resorptie hangt af van de staat van het lichaam

De intercalaire cellen zijn hiervoor verantwoordelijk.

Intercalair cellen hebben veel carbonic anhydrase. Dit zet $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ om in H^+ en HCO_3^-

H^+ verlaat de cel dmv H^+ATPase of $\text{H}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. HCO_3^- verlaat de cel dmv $\text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ antiporter

Er zijn 2 varianten intercalair cellen A en B

A secretereert H^+ en houdt HCO_3^- vast bij acidose

B secretereert HCO_3^- en resorbeert H^+ bij alkalose.

De 2 typen doen precies hetzelfde maar dan aan de andere kant van de cel.

Dus in type A zit de $\text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$ symporter in de basolaterale membraan, terwijl hij bij type B in het apicale membraan zit.

Acidose is vaak gecombineerd met hyperkaliemie doordat de H^+ in het plasma gesecreteerd worden in ruil voor K^+ .

De H^+ en HCO_3^- worden dus niet uit het plasma of lumen gehaald, maar gemaakt in de intercalair distale tubulaire nefroncellen. De resorptie in de proximale tubulus haalt zijn HCO_3^- wel uit het lumen

Verstoring in zuur-base balans is van oorsprong respiratoir als het komt door CO_2 . anders is hij metabolisch.

Als de verstoring zich uit in een verandering van de PH wil dat zeggen dat de buffers het niet aan kunnen. Je kunt nu alleen nog respiratoir en renaal compenseren.

Wanneer de zuur opname groter is dan de excretie treedt een acidose op, wanneer de excretie groter is dan de opname, treedt een alkalose op.

CO_2 wordt meestal vluchtig zuur genoemd omdat het de mogelijkheid heeft H^+ te generen na hydratatie met H_2O . Zuren die niet direct worden verkregen uit de hydratatie met CO_2 worden niet-vluchtige zuren genoemd.

Niet-vluchtige zuren circuleren niet door het lichaam want ze worden onmiddellijk gebufferd. HCO_3^- in het ECF is een belangrijke buffer.

Om de zuur-base balans te bewaren, moeten de nieren een hoeveelheid zuur uitscheiden die gelijk is aan de niet-vluchtige zuur productie.

Zowel de resorptie van gefilterd HCO_3^- en de excretie van zuur worden verzorgd via de H^+ secretie door de nefronen.

De verschillende buffers in de urine worden titratable acids genoemd. De excretie van H^+ als zo'n zuur is onvoldoende om in balans te komen met de dagelijkse niet-vluchtige zuur productie. Een belangrijk mechanisme dat hiernaast wordt gebruikt is de synthese en excretie van ammonium (NH_4^+). De nieren dragen bij aan de zuur-base homeostate door het resorberen van gefilterd HCO_3^- en het uitscheiden van een hoeveelheid zuur die gelijk is aan de hoeveelheid niet-vluchtige zuur productie per dag. Dit gehele proces noemt men netto zuur excretie (NAE). De proximale tubulus resorbeert het meeste van het gefilterde bicarbonaat. In de cel worden H^+ en HCO_3^- geproduceerd in een reactie die wordt gekatalyseerd door carbon anhydrase.

De H^+ wordt gesecreteerd in de tubulaire vloeistof, waar de HCO_3^- de cel verlaat over de basolaterale membraan en het bloed ingaat. Vanuit fysiologisch perspectief is de belangrijkste factor die de H^+ secretie door de nefron reguleert de verandering in de systemische zuur-base balans. Veranderingen in de intracellulaire pH van een nefron beïnvloeden de H^+ secretie over de apicale membraan. Veranderingen in de Na^+ balans, via de veranderingen in het ECF volume hebben ook een invloed op de H^+ secretie. PTH remt de HCO_3^- resorptie door de proximale tubulus. HCO_3^- resorptie alleen is niet voldoende om de hoeveelheid die verloren gaat tijdens buffering van niet-vluchtige zuren te compenseren.

Om de zuur-base balans te handhaven moeten de nieren de verloren HCO_3^- vervangen door nieuwe HCO_3^- .

NH_4^+ wordt geproduceerd door de nieren en de synthese en volgende excretie ervan worden gereguleerd als antwoord op de zuur-base eisen van het lichaam, daardoor is NH_4^+ excretie nauw betrokken bij de vorming van nieuw HCO_3^- .

NH_4^+ wordt gevormd uit glutamine in de proximale tubulus. Bij deze productie komt een anion vrij dat uiteindelijk 2 HCO_3^- moleculen oplevert. Dit HCO_3^- verlaat de cel over de basolaterale membraan en komt het bloed binnen als nieuw HCO_3^- .

NH_4^+ excretie kan worden gebruikt als "marker" voor het glutamine metabolisme in de proximale tubulus.

Een nieuw HCO_3^- molecuul komt terug in de circulaire tegen een NH_4^+ molecuul dat wordt uitgescheiden in de urine. Verstoringen van de zuur-base balans die resulteren in een verandering van de $[HCO_3^-]$ van het ECF zijn metabole zuur-base verstoringen, wanneer ze resulteren uit een verandering van de pCO_2 worden het respiratoire zuur-base veranderingen genoemd.

Het verdedigingssysteem corrigeert de zuur-base balans niet maar minimaliseert de verandering in de pH. Herstel van de pH naar zijn normale waarde vraagt om herstel van het proces dat ten grondslag ligt aan de verstoring.

Drie mechanismen zijn:

- buffering,
- veranderingen in de pCO_2 via de ademfrequentie
- veranderingen in de NAE.

De pCO_2 van het bloed en de pH zijn belangrijke regulatoren van de ademfrequentie. Wanneer er een alkalose is, wordt de secretie van H^+ door het nefron geremd, als resultaat wordt de Na^+ en HCO_3^- resorptie vermindert.

Een metabole acidose wordt gekenmerkt door een lage plasma bicarbonaat concentratie en een lage pH,

een metabole alkalose wordt gekenmerkt door een gestegen plasma bicarbonaat concentratie en een gestegen pH.

Een respiratoire acidose wordt gekenmerkt door een gestegen bloed pCO₂ en een gedaalde pH,

respiratoire alkalose wordt gekenmerkt door een afgenomen bloed pCO₂ en een gestegen pH.

Bij de analyse van zuur-base verstoringen zijn er drie fase:
vaststellen van de pH (indeling tussen acidose of alkalose kan worden gemaakt),
vaststellen van een metabole of respiratoire verstoring,
analyse van de compensatie (respiratoir bij een metabole aandoening en andersom).

Een gemixte zuur-base verstoring kan ook voorkomen wanneer een patiënt een abnormale pCO₂ heeft en een abnormale [HCO₃⁻], maar een normale pH.

DEEL 7: Ontgiftiging

Lichaamsvreemde stoffen

Medicijnen die oraal, intramusculair of onder de huid worden toegediend moeten membranen passeren om de circulatie te bereiken, ook medicijnen die in de vaten worden gespoten moeten membranen passeren om de extracellulaire of intracellulaire plekken te bereiken waar ze hun actie moeten uitvoeren.

De volgende eigenschappen van medicijnmoleculen bespoedigen het transport over membranen:

- ongeladen zijn,
- niet-polair,
- laag moleculair gewicht
- een hoge lipiden oplosbaarheid.

Veel medicijnen zijn zwakke zuren of basen en nemen op of geven een waterstof ion af. Binnen bepaalde grenzen van de pH zal dit medicijne worden geïoniseerd en daarbuiten worden ontladen. De passieve diffusie van een medicijn dat een zwakke electrolyt is vooral een functie van de pK_a. Alleen de ongeladen vorm van een medicijn kan diffuseren over de membraan. Een medicijn wordt een heel klein beetje geïoniseerd in de maag maar vooral in het bloed. Daarom zou het transport plaats moeten vinden in de maag-plasma richting, maar het transport vindt vooral in de omgekeerde richting plaats. De meeste medicijnen worden getransporteerd over de membranen via passieve diffusie. De concentratie gradiënt is de drijvende kracht hierachter. Actief transport vraagt om specifieke carrier moleculen in de membraan die binden aan het medicijn en het over de membraan vervoeren. Weefsels met een goede perfusie kunnen grote hoeveelheden

medicijnen opnemen. Veel medicijnen kunnen niet in de hersenen komen, dit komt omdat de capillairen in de hersenen een andere structuur hebben, ze zijn namelijk niet gefenestreed. Hierdoor ontstaat een hersen-bloed barrière die het transport van medicijnen en andere stoffen vanuit het bloed naar het hersenweefsel bemoeilijkt. Voor bepaalde stoffen zijn er transportsystemen, alle andere materialen moeten de twee endothele membranen passeren en het endothele cytoplasma. Dus medicijnen kunnen het centrale zenuw stelsel weefsel in door passieve diffusie over de membranen. Eliminatie slaat op het verdwijnen van een medicijn uit het lichaam zonder dat een chemische verandering heeft ondergaan. Metabolisme en biotransformatie slaat op de verdwijning van een medicijn wanneer het chemisch is veranderd in een andere samenstelling, een metaboliet. Sommige medicijnen worden geregistreerd als inactieve "prodrugs". Het medicijnmetabolisme heeft ook betrekking op de verandering van de chemische structuur van het medicijn door een enzym. Meestal heeft de verandering een meer polaire stof als resultaat. Medicijn-metaboliserende systemen zetten de prodrug om in een meer actieve vorming met als gevolg binnenkomst in de systemische circulaire. Voor de meeste medicijnen vindt het metabolisme plaats in de lever. De meeste reacties in het medicijnen metabolisme kunnen worden ingedeeld in een van de volgende categorieën: oxidatie, conjugatie, reductie en hydrolyse. Oxidatie kan op verschillende plaatsen en het medicijnmolecuul plaatsvinden, een oxidatie reactie heeft de overdracht van een of meer elektronen naar een elektronen acceptoren tot gevolg. Veel van deze reacties worden gecataliseerd door een van de cytochrome P450s. De meeste medicijnen zijn een substraat voor een van de vormen van P450. Conjugatie is het koppelen van het medicijnmolecuul aan een endogene groep zodat het eindproduct een grotere wateroplosbaarheid heeft of andere modificaties die leiden tot eliminatie door de nieren of de galblaas. De chemische reacties met betrekking tot het medicijnmetabolisme worden gekatalyseerd door enzymen. $V = \frac{V_{max}(S)}{K + (S)}$ met v = snelheid van de reactie, V_{max} = maximale snelheid, (S) = concentratie van het medicijn, K = Michaelis constante. Veel medicijnen, chemische stoffen uit de omgeving en sigaretten rook stimuleren de synthese van een hogere concentratie van enzymen uit een medicijnmetabolisme. De hepatische of andere bij het medicijnmetabolisme betrokken enzymen opereren bij een concentratie ver onder de waarden voor saturatie. Lever klaring kan worden gedefinieerd als: mate van medicijn verwijdering door de lever / concentratie van medicijn in de poortader. De klaring van de nier: mate van medicijn verwijdering door de nieren / concentratie van medicijn in de nier arteriën. De mechanismen waarmee de klaring van de medicijnen in de nieren gebeurt zijn dezelfde als die verantwoordelijk zijn voor de uitscheiding van endogene stoffen. De processen die een rol spelen bij de klaring van de nieren zijn: GFR, tubulaire secretie en tubulaire resorptie.

Alcohol en paracetamol

Ethanol wordt vooral gebruikt als sociale drug, maar kan ook als medicijn worden gebruikt. Alcohol gebruik heeft onderdrukking van het CZS tot gevolg. Ethanol kan interfereren in de pakking van moleculen in de fosfolipiden bilag van de celmembran, dus de membraanvloeibaarheid doen toenemen. Ethanol onderdrukt alle delen en functies van de hersenen, hierdoor worden de sociale daden en gedrag ook niet meer gecontroleerd. Als de bloed ethanolconcentratie tot 0,1% stijgt komen vergissingen in beoordeling voor. Bij waarden tussen de 0,15 en 0,2% wordt de reactietijd verlengt,

kunnen mensen luidruchtig worden en emotioneel instabiel. Ook kan gewelddadig gedrag voorkomen. Bij waarden tussen de 0,2 en 0,3% kunnen blackouts voorkomen. Bij concentraties van boven de 0,3% kan coma voorkomen. Chronische tolerantie voor alcohol kan voorkomen bij mensen die dagelijks alcohol innemen voor weken of maanden. Chronisch alcohol gebruikt heeft zowel psychische als fysieke afhankelijkheid tot gevolg. Alcohol wordt geabsorbeerd in het maagdarmkanaal via passieve diffusie en wordt veroorzaakt door de concentratie gradiënt. De aanwezigheid van voedsel in de maag, vertraagt de opname van alcohol. Het alcohol metabolisme vindt vooral plaats in de lever. Uitgeademde lucht bevat ethanol, deze concentratie bepaalt via berekeningen de alcohol concentratie in het bloed. Bloedconcentraties van ethanol worden beïnvloed door de hoogte, het gewicht, het geslacht en de hoeveelheid ingenomen ethanol. De meeste ethanol wordt gemetaboliseerd door parenchymcellen in de lever, gekatalyseerd door ADH. Het wordt gemetaboliseerd tot acetyldehyde, wat wordt omgezet in acetaat, dat op zijn beurt wordt geoxideerd tot CO₂ en H₂O. Zowel ADH als ALDH zijn afhankelijk van NAD⁺. Een ander systeem in de lever dat ethanol metaboliseert wordt gekatalyseerd door cytochroom P450. Tussen de verschillende rassen zijn de percentages van de isoenzymen niet gelijk, waardoor het metabolisme van alcohol anders verloopt. De twee belangrijkste enzymen in het ethanolmetabolisme zijn ADH en ALDH. Ethanol heeft veel verschillende effecten op organen en weefsels. In het maagdarm kanaal wordt bepaald dat vrouwen minder goed tegen ethanol kunnen, ethanol kan hier nausea en braken tot gevolg hebben. De consequenties voor de lever kunnen vrij ernstig zijn (o.a. toename van de NADH/NAD⁺ ratio, zie Brody box 33-1, blz. 441). Ethanol is een belangrijke oorzaak voor acute pancreatitis. Grote hoeveelheden ethanol doen de testosteron concentraties bij mannen dalen en verminderen de secundaire geslachtskenmerken. Bij de premonopausale vrouw kan het leiden tot verstoring van de functie van het ovarium. Overmatig alcoholgebruik kan ook gevolgen hebben voor het hart, het nog niet geboren kind, de hersenen en infectie ziekten. De reabsorptie van water in de nieren neemt af door alcoholgebruik. Er bestaat ook chronisch alcoholisme, maar dit is moeilijk vast te stellen. Een behandeling voor alcoholisme is het snel ontgiftigen van het lichaam, het instandhouden van een adequate luchtvoorziening en de hulp bij ventilatie en het instandhouden van de bloeddruk. Chronisch alcoholisme moet zowel medisch als sociaal en vanuit de omgeving worden behandeld. De twee belangrijkste gevolgen van methanol vergiftiging zijn schade aan de oog zenuwen en acidose.

Een andere naam voor paracetamol is acetaminophen. Dit heeft een lage anti-inflammatoire activiteit, is een erg zwak zuur en wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. De plasmaconcentratie bereikt zijn piek binnen 1 uur. Omdat paracetamol minder giftig is dan aspirine, en dat het een effectief alternatief is voor het behandelen van hoofdpijn, middelmatige pijnen en koorts. Paracetamol is een zwakke remmer van de biosynthese van prostaglandine. Paracetamol veroorzaakt geen CZS onderdrukking. Bij een therapeutische dosis is paracetamol geconjugeerd met glucuronide en sulfaat. Een kleine hoeveelheid van paracetamol wordt gemetaboliseerd door oxidase met gemengde functies om een zeer reactieve stof te vormen, die meteen wordt geconjugeerd met glutathione en wordt uitgescheiden als cysteine en mercapturische conjungenten. Bij een overdosis wordt paracetamol gemetaboliseerd door oxidatie, omdat er saturatie optreedt van de sulfaat route. Bij inname van een overdosis paracetamol blijven patiënten normaliter

asymptotisch in de eerste 24 uur, of ontwikkelen anorexia, nausea en braken. Methionine en N-acetylcysteine zijn middelen die kunnen worden toegediend bij een overdosis.

Nieren en lichaamsvreemde stoffen

De nieren zijn ook gevoelig voor bepaalde giftige stoffen. De mechanismen van “renal injury” zijn gelijk aan die van andere organen maar bevatten ook mechanismen die uniek zijn voor de nier, de afgifte van bloedgeboren giftige stoffen aan de nieren is hoog omdat de nieren 25% van de CO ontvangt en zijn functie het filteren, concentreren en elimineren van giftige stoffen inhoud. De nieren verplaatsen verloren functionele capaciteit door hypertroof te worden. Daarnaast heeft de nier bindingseiwitten ontwikkeld om zware metalen te verwijderen. De mate waarin zware metalen worden geabsorbeerd hangt af van de staat waarin ze verkeren. Zij kunnen voorkomen in hun elementaire vorm maar ook gebonden aan anorganische of organische stoffen. Het lichaam heeft verschillende verdedigingsmechanisme ontwikkeld tegen verschillende metalen, hierbij spelen o.a. de nieren een rol. De behandeling voor metaalvergiftiging concentreert zich op het doen toenemen van de excretie van metalen uit het lichaam. Lood is een van de metalen die giftig zijn. Lood is vooral giftig voor het zenuwstelsel. Lood wordt langzaam uitgescheiden door het lichaam.

Vergiftiging van de nier kan nier insufficiëntie tot gevolg hebben. De belangrijkste manifestatie van aminoglycoside nier vergiftiging is een toename van de excretie van brush border enzymen.

