

Samenvatting O102 Stofwisseling en Water-zouthuishouding 1

DEEL 1: Morfologie tractus digestivus

Het spijsverteringskanaal bezit een algemeen bouwpatroon, dat bestaat uit vier lagen: de mucosa (het slijmvlies), de submucosa (de bindweefeslaag), 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. In de pharynx slokdarm en maag heeft de mucosa een glad oppervlak, voorbij de pylorus vorm het slijmvlies villi of darmvlokken. De functie van het darmepitheel is: selectieve resorptie, bijdragen aan het verteren en transporteren van het voedsel en de productie van entero-endocriene hormonen. 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 mesothel. Het lymfoïde apparaat in het darmkanaal beschermt het lichaam tegen het binnendringen van infectieuze organismen en antigenen. De oesophagus bevat twee soorten klieren: de glandulae propriae die door de hele oesophagus voorkomen en gelegen zijn in de submucosa & de cardia klieren nabij de maag, die gelegen zijn in de lamina propria, en die met een kortere uitvoergang in het lumen uitmonden. Bij de maagingang is er een abrupte overgang van het meerlagig plaveiselepitheel 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 plooien 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 en 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 cardia klieren komen overeen met de oesofagale cardia klieren. De klieren produceren o.a. lysozym. In de klieren in het corpusgebied kunnen vijf soorten cellen worden gevonden: (1) enkele ongedifferentieerde cellen in het halsgebied, die opschuiven in twee richtingen (in de richting van het maagoppervlak en in basalerichting) (2) 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 (3) 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. (4) zymogene celle of hoofdcellen zijn eiwitproducerende cellen, die een basofiel cytoplasma hebben, de secreetgranula bevatten pepsinogeen. (5) entero-endocriene cellen, deze bevatten granula, die in het basale cytoplasma gelegen zijn. De cellen in de pylorusklieren lijken op mukeuze cellen zoals die in de cardia.

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 en 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 en 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 lymfecaillair. De innervatie van de darmwand bestaat uit een inwendige en uitwendige component. De inwendige component 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 en 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 en 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: (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. Lysosomen zijn georiënteerd op de galcapillair, hetgeen doet vermoeden dat zij een functie bij de galsecretie vervullen. 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 prtae 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. Het sinusoidaal oppervlak van de parenchymcellen is bedekt met microvilli. De microvilli dteken uit in de ruimte van Disse, die vna het lumen afgegrensd wordt door het endotheel. Fenestrae zijn in groepjes gerangschikt en vromen 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. 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 teruggeresorbeerd uit de darminhoud en aan het portaleblood 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 galgangepitheel. 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.

DEEL 2: Lever functies

Haemafbraak en geelzucht

Bilirubine is een afbraakproduct van haem. De ringstructuur van haem wordt oxidatief gesplitst in biliverdine door haemoxygenase. Via enzymen wordt dit omgezet in bilirubine. Ongeconjungeerd 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 (toenamen van de productie van bilirubine, hemolyse), intrahepatische (verhoogde hepatische opname, conjugatie of secretie van bilirubine), posthepatische (obstructie van de afvoer van gal).

Eiwitsynthese in de lever

Eiwitsynthese in de lever is belangrijk, want de meerderheid van de plasmaeiwitten wordt gesynthetiseerd in de lever. Albumine is het meest voorkomende eiwit in het bloed en wordt alleen door de lever gefabriceerd. De stollingsfactoren II, VII, IX en X (allemaal, behalve VIII) worden in de lever gemaakt. Daarnaast synthetiseert de lever het merendeel van de plasma alfa en beta globulines. α -fetoproteïne en albumine hebben vergelijkbare functies. In de foetus stimuleert α -fetoproteïne dezelfde fysiologische processen als albumine bij volwassenen. α -fetoproteïne wordt in het eerste jaar omgezet in albumine. De belangrijkste functies van albumine zijn: het instandhouden van de intravasculaire oncotische druk het transporteren van water onoplosbare substanties.

Lipidenmetabolisme

90 % van de vet inname via het voedsel is in de vorm van triglyceriden. 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 vetemulsie wordt vanuit de maag naar de duodenum gepompt waar de vertering verder gaat onder de invloed van enzymen uit de pancreas en galzouten uit de galblaas. De galzouten zijn essentieel voor het oplossen van lipiden tijdens het verteringsproces. De vetemulsie druppels gaan over in micellulaire structuren. De meeste vetzuren en 2-MAG worden geabsorbeerd in de epitheel cellen, maar wateronoplosbare vetten zijn slecht absorbeerbaar in de dunne darm. Korte en middel vetzuurketens passeren direct door de cel naar de hepatische bloedtoevoer. Vetten vormen de hoofdbron van energie in de lever en de spieren. Triglyceriden zijn de opslag en transport vorm van vetten, vetzuren zijn de onmiddellijke energiebron. In het bloed zijn vetzuren gebonden aan albumine, in het cytosol zijn vetzuren gebonden aan vetzuurbinding eiwitten en enzymen. Kleine en medium vetzuurketens kunnen door passieve diffusie door de membraan heen en worden in het mitochondrion geactiveerd aan hun CoA. Langere vetzuurketens worden ingekort. De carnitine shuttle werkt als een antiport systeem waarbij vrije carnitine en de acyl carnitine in tegengestelde richting over de binnenste membraan worden uitgewisseld. De shuttle is een belangrijke plek in de regulatie van de oxidatie van vetzuren. Vette acyl CoAs worden geoxideerd in een cyclus van reacties waarbij

de β -carbon groep word geoxideerd tot een keto groep. Onverzadigde vetzuren leveren minder FADH₂ dan wanneer de zijn geoxideerd. De oxidatie van vetzuren met een even nummer van carbongroepen verloopt vanaf het carboxyl einde, zoals dat van normale vetzuren, behalve dat propionyl CoA wordt gevormd bij de laatste splitsingsreactie, dit wordt omgezet in succinyl CoA en dit gaat de citroenzuurcyclus in. Gebonden keten vetzuren moeten worden gecataboliseerd tot acetyl CoA en propionyl CoA via α -oxidatie. De lever gebruikt vetzuren als energiebron voor de gluconeogenese tijdens vasten en starvation, de energie om de gluconeogenese te laten verlopen wordt gehaald uit de enzymen van de β -oxidatie. Omdat zo de acetyl CoA verloren gaat die nodig is, bestaat er een cyclus, die ketogenese, wordt genoemd. Hierbij wordt de CoA component geregenereerd en de acetaat groep komt voor in het bloed in de vorm van 3 wateroplosbare vetproducten: acetoacetaat, β -hydroxybutyraat en aceton. Dit worden “ketone bodies” of keto lichamen genoemd. Ketolichamen worden opgenomen in weefsel buiten de lever, waar ze worden omgezet in CoA voor metabolismen. Ketolichamen zijn een belangrijke energie bron tijdens vasten en starvation. Tijdens vasten en starvation wordt levergluconeogenese geactiveerd door glucagon. Het belangrijkste orgaan van lipogenese (de synthese van vetzuren) is de lever. Voor lipogenese is een uitgebreid set van aminozuren noodzakelijk, daarnaast vindt het proces plaats in verschillende celcompartimenten en wordt NADP⁺ gebruikt. Niet alle vetzuren kunnen door het lichaam worden aangemaakt, sommige, essentiële vetzuren, moeten dus via de voeding binnen komen. Vetzuren die in de voeding binnen komen worden opgeslagen en getransporteerd als triglyceriden. TGs worden geproduceerd door een pathway waarbij glycerol-3-fosfaat en fosfaat-zuren als tussenstoffen voorkomen. Insuline is een belangrijk hormoon bij de opslag en synthese van vetzuren.

De belangrijkste metabole producten van cholesterol zijn de galzuren. Deze galzuren hebben 24 carbon atomen met drie carbon atomen die tijdens de synthese worden verwijderd. Alle hydroxyl groepen komen voor in de alfa configuratie. Biosynthese van galzuren vindt plaats in de parenchymcellen in de lever. Galzuren dragen bij bij de vertering van vet. De secretie van gal vanuit de lever en de galgangen wordt gecontroleerd door gastrointestinale hormonen. Galzuren worden gecirculeerd via de enterohepatische circulatie. De meerderheid wordt gedeconjugerd en gereabsorbeerd. Passieve reabsorptie vindt plaats in het jejunum en colon maar de hoeveelheid wordt gereabsorbeerd in het ileum via actief transport.

Lipoproteïnen zijn belangrijk omdat zij de mogelijkheid bieden vet te transporteren tussen organen en weefsel. Daarnaast spelen ze een rol bij de ontwikkeling van arteriosclerose. Het lipidemetabolisme is een deel van het lichaamsenergie metabolisme. Cholesterol is een essentiële stof in celmembranen. Daarnaast is het de voorloper van galzuren en steroïden, zoals vitamine D. Cholesterol wordt gesynthetiseerd uit acetyl CoA. De activiteit van HMG CoA is omgekeerd verbonden met de hoeveelheid cholesterol in de cel. Cellen kunnen cholesterol van buiten de cel binnen halen met LDL receptoren. Een lipoproteïen bevat een hydrofobe staart van cholesterol esters en triglyceriden. Amphifatische fosfolipiden en vrij cholesterol samen met apoproteïnen vormen een buitenlaag. Lipoproteïnen kunnen naar hun dichtheid worden ingedeeld in VLDL (very-low-density-lipoproteïns), LDL en HDL (high-density-lipoproteïns). Chylomicronen transporteren triglyceriden van de darm naar de perifere weefsels. VLDL transporteert triglyceriden van de lever naar de periferie. HDL wordt gevormd in de darmen en de lever. Twee hydrolases, LPL en HTGL, zijn belangrijk in lipoproteïen metabolisme. LPL bindt aan heparaansulfaat proteoglycanen en HTGL is geassocieerd met lever plasma membranen. LCAT is een ander belangrijk enzym in het lipoproteïen metabolisme. Het uitwisselen van elementen tussen verschillende lipoproteïnen wordt vergemakkelijkt door cholesterol ester transfer proteïen (CETP). Het lipoproteïen 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 gemakkelijk door LCAT en CETP.

Chylomicronen transporteren lipiden en worden verzameld in het maagdarm kanaal. De triglyceriden worden het eerst opgenomen door lipases en opgenomen als monoacylglycerol, vrije vetzuren en soms als glycerol. Endogeen gesynthetiseerde triglyceriden worden getransporteerd door VLDL (verzameld in de lever). Het cholesterol-rijke LDL kan worden opgenomen door de lever of door het perifere weefsel. Beide routes vereisen opname door een LDL-receptor. De VLDL-IDL-LDL cascade resulteert in de afgifte van endogene lipiden van de lever naar perifere cellen. De LDL receptoren maken het mogelijk cholesterol van buiten de cel aan te nemen. Scavenger receptoren zijn membraanreceptoren met een brede specificiteit, deze verschillen van de LDL receptor omdat ze geen feedback krijgen. 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

Secretieprocessen en spijsverteringssappen

De pancreas is een gecombineerde exocriene en endocriene klier. Het endocriene deel 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 en cholecystokinine afkomstig uit de entero-endocriene cellen van de duodenum mucosa en door nerveuze invloeden van de nervus vagus. Cholecystokinine, dat meer inwerkt op de acinaire cellen, veroorzaakt de uitscheiding van een geringe hoeveelheid sereet, dat rijker is aan enzymen. Speeksel (saliva) bevat mucinen en α -amylase. 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 sereet vrijgegeven, het uiteindelijke sereet bevat minder Na^+ en Cl^- en meer K^+ en HCO_3^- . De secretie van saliva wordt gecontroleerd via een parasymphatische zenuwstelsel. Afvoercellen worden gestimuleerd door acetylcholine en nonadrenaline. Acinaire cellen worden gestimuleerd door verscheidene neurocrine cellen. De wand van de maag bevat exocriene klieren en endocriene cellen. Het vocht dat in de maag wordt gesecreteerd wordt maagsap genoemd. Maagsap is een mix van de secreten van de oppervlakte epitheelcellen en de maagklieren. De K^+ concentratie is altijd hoger in het maagsap dan in het plasma. De belangrijkste pomp in de H^+ secretie in de maag is een protonpomp ATPase. Ook Cl^- komt het lumen van de maag binnen tegen een groot elektrochemisch potentiaal verschil. De secretie van de intrinsieke factor is de enige functie van de maag die essentieel is voor het menselijk leven. De mucueuze laag en de alkaline secreten vormen een maag mucosa barrière

die beschermt tegen schade aan de mucosa ten gevolge van de maaginhoud. Acetylcholine, histamine en gastrine zijn de drie fysiologische antagonisten van de HCl secretie, ieder van deze antagonisten bindt aan een receptor op het plasmamembraan van de parietale cel en stimuleert de afgifte van het secreet HCl. De maagzuursecretie wordt verdeeld in drie fases: de cephalische fase, de maag fase en de intestinal fase. De cephalic phase van de maag secretie wordt gewoonlijk gestart door het zien, ruiken of proeven van voedsel. In de gastric phase zijn de belangrijkste stimuli het opzwellen van de maag en de aanwezigheid van aminozuren en peptides als resultaat van de actie van pepsine. Tijdens de intestinal phase wordt de maagzuur secretie geregeld door de inhoud van het duodenum. Het exocriene secreet uit de pancreas bestaat uit een waterige component die rijk is aan HCO_3^- en die helpt bij het neutraliseren van de duodenale inhoud en een enzym component die enzymen bevat voor de vertering van koolhydraten, eiwitten en vetten. Na^+ en K^+ concentraties van pancreassap zijn gelijk aan die van het plasma. Wanneer het secreet door de afvoerbuizen vloeit wordt het pancreassap isotoon met het plasma. Het secreet van acinaire cellen dragen bij aan de enzymcomponent in het pancreassap. Proteases in pancreassap worden gesecreteerd in de inactieve zymogen vorm. Pancreas amyase kleeft zetmeel moleculen bijeen tot oligosacchariden. Pancreassap bevat ook lipases. Stimulatie van de takken van de vagus nervus naar de pancreas bevorderen de secretie. Gastrine is een antagonist tijdens de cephalic phase. Het grootste volume van het pancreassecreet wordt uitgescheiden tijdens de intestinale phase. CCK, een hormoon dat wordt afgegeven in het duodenum en het bovenste jejunum als antwoord op de spijsverteringsproducten is de belangrijkste mediator van de enzymcomponent in pancreassap.

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 secreet uit het maagdarmkanaal of op het luminale 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 α -amylase die de digestie van zetmeel beginnen. De verdere digestie van oligosacchariden word voltooid door enzymen uit het brush border membraan van het epitheel van het duodenum en jejunum. Deze enzymen zijn: lactase, sucrase, α -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 peptidases 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. Dipeptides en tripeptides 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 enentrale 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 parasympathische zenuwen naar de darm die de ionen en waterabsorptie afnemen. In het jejunum worden grote hoeveelheden Na^+ , Cl^- , bicarbonaat en water geabsorbeerd, onder andere via Na^+ -transporters, Na^+ - H^+ uitwisselaar. In het ileum wordt Cl^- opgenomen in ruil voor bicarbonaat. 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 secreet in de darmen. Bij chronische ijzer desuficientie neemt de capaciteit voor ijzeropname in het duodenum en jejunum toe.

Maag-darm motoriek

Motiliteit slaat op de beweging in het maagdarmkanaal die de inhoud mixen en circuleren en deze voortstuwen langs de volledige lengte van het kanaal. Veel hormonale en neurale regulatie is kenmerkend voor het maagdarmkanaal. Hormonen en paracriene mediators beïnvloeden de functies van het maagdarmkanaal. Sympathische innervatie van het maagdarmkanaal gebeurt voornamelijk via takken van de postganglionaire adrenerge takken. De meeste sympathische zenuwen innerveren niet direct de structuren in het maag darm kanaal maar neuronen in de intramurale plexussen. Parasympathische 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 actiepotentialen 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. Gelokaliseerde 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 verweken 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 perdag s 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 gedenateerd 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 α -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. 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: $\text{CO}_2 + \text{NH}_4^+ + 3 \text{ATP} + \text{asparaat} + 2\text{H}_2\text{O} > > \text{Ureum} + 2 \text{ADP} + 2 \text{Pi} + \text{AMP} + \text{Ppi} + \text{fumeraat} + 2\text{H}^+$. De ureum cyclus vindt zowel in de mitochondriële matrix als in het cytosol plaats. Bij arginionsuccinaat kan de ureum cyclus overgaan in de citroenzuurcyclus en andersom. De cyclus wordt gereguleerd door de concentratie van N-acetylglutamaat. Hoge concentraties van arginine stimuleren de N-acetylation van glutamaat. 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 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 α -ketoglutaraat, succinyl CoA, fumaraat 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, desufficientie van een

enzym, phenylalanine hydroxylase. PKU leidt tot excessieve urine uitscheiding van fenylypyruvaat en fenyllactaat en geestelijke achterstand. Andere ziekten die kunnen voorkomen zijn: Alkaptonuria, MSUD.

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 vaatkluwtje, 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. 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 capillairen 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. Fijvertakte 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 en 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 lus 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 borstelzoo. 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 lus 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 borstelzool, 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 concorti 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 binnegaat in twee hofdtakken. In de hilus geven deze takken kleinere arteriën af, die zich opsplitsen in interlobulaire 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 glucos 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 celmembraan, 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 niet 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 de onderkennen. De urethra voert de urine van de blaas naar buiten. De mannelijke urethra bestaat uit drie sectoren: de pars prostatica, de pars membranacea en 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 nieren reguleren de lichaamsvloeistof osmolariteit en volumes, electrolyten balans, zuur-base balans, de excretie van metabole producten en lichaamsvreemde stoffen en de productie en secretie van hormonen. Een nier kan worden onderverdeeld in de medulla (het binnenste deel) en de cortex (het buitenste deel). 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 de bloedflow door de nier te reguleren, de glomerulaire filtratiegraad (GFR) en 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. $GFR \times P_{Cr} = U_{Cr} \times V$, 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 en niet van invloed zijn op de GFR. De filtratiefraction 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: P_{GC} (de druk in de glomerulaire capillairen), P_{BS} (de druk in de ruimte van Bowman), π_{GC} (de oncotische druk in de glomerulaire capillairen) en π_{BS} (de oncotische druk in de ruimte van Bowman). K_f staat voor de ultrafiltratie coefficient. $GFR = K_f [(P_{GC} - P_{GC}) - \sigma(\pi_{GC} - \pi_{BS})]$. Door een van deze waarden te veranderen verandert de GFR. P_{GC} wordt beïnvloed op drie manieren: verandering in de weerstand van de afferente arteriolen, veranderingen in de weerstand van de efferente arteriolen en 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. $Q = \Delta P / R$, met Q als bloedflow, ΔP als MAP min de veneuze druk voor dat orgaan en R de weerstand voor de flow door dat orgaan. $RBF = (aorta\ druk - veneuze\ druk\ in\ de\ nier) / \text{vasculaire\ weerstand\ in\ de\ nier}$. Twee mechanisme zijn verantwoordelijk voor de autoregulatie van RBF en GFR. Een myogeene 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 perfecte, 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 de GFR en RBF dus stijgen.

Nefronsegmenten

Bij de vorming van urine zijn 3 processen betrokken: ultrafiltratie van plasma door de glomerulus, resorptie van water en oplossingen uit en ultrafiltraat en secretie van geselceteerde stoffen in de vloeistof in de tubuli. De proximale tubulus resorbeert ongeveer 67% van de gefiltreerde water, Na^+ , Cl^- , K^+ en andere stoffen. Het belangrijkste element in de resorptie in de proximale tubulus is de Na^+ - K^+ ATPase in het basolaterale membraan. In de eerste helft van de proximale tubulus wordt Na^+ in de cellen opgenomen gekoppeld aan of H^+ of andere organische stoffen. In de tweede helft van de proximale tubulus wordt Na^+ voornamelijk geresorbeerd met Cl^- 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. 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. De lis van Henle resorbeert bijna 25% van het gefilterde sodium chloride en K^+ . Ca^{++} en HCO_3^- worden hier ook geresorbeerd. Het sleutelement in de reabsorptie is een Na^+ , K^+ -ATPase in het basolaterale membraan. 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 urodilatine, 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 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 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.

Volumeregulatie / zoutbalans

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 synthetiseren 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 angiotensinogeen. Dit wordt gesplitst in angiotensine I en angiotensine II. Angiotensine II heeft belangrijke fysiologische functies: stimulatie van de aldosteron secretie, arteriële 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 liss van Henle. Activatie van het renine-angiotensine-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 nieren. Acties van het ANP die hier toe bijdragen zijn: vasodilatatie van de afferente en vasoconstrictie van de efferente arteriolen, remmen van de renine secretie door de afferente arteriolen, remming van de aldosteron secretie, remming van de NaCl resorptie door de verzamelbuis en 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 mechanismen 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. 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 gexcreteerd, 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, 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

Twee regelmechanisme zorgen voor een stabiele K^+ homeostase. Ten eerst, reguleren verschillende mechanismen de $[\text{K}^+]$ 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 $[\text{K}^+]$ 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 hromonen, 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 $[\text{K}^+]$ 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 $[\text{K}^+]$ 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 $[\text{K}^+]$. Cellyse veroorzaakt hyperkaliemie, 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 $[\text{K}^+]$ 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 $[\text{K}^+]$ 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 en 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 $[\text{K}^+]$ 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, en het stimuleert de aldosteron secretie, 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 $[\text{H}^+]$ 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 $[\text{K}^+]$ 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

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 met 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. 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 van 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 $[\text{HCO}_3^-]$ 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 en 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 EEN 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 pCO_2 en een gedaalde pH, en respiratoire alkalose wordt gekenmerkt door een afgenomen bloed pCO_2 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 pCO_2 heeft en een abnormale $[\text{HCO}_3^-]$, 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 molecuul bespoedigen het transport over membranen: ongeladen zijn, niet-polair, laag molecuulair

gewicht en 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 medicijn worden geïoniseerd en daarbuiten worden ontladen. De passieve diffusie van een medicijn dat een zwakke electrolyt is vooral een functie van de pKa. 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 celmembraan, 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 antiinflammatoire 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 asymptomatisch in de eerste 24 uur, of ontwikkelen anorexia, nausea en braken. Methionine en N-acetylcysteïne 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.

© Christiaan Mooij 2003

Er kunnen nog een aantal fouten in de samenvatting zitten, dus ik zou er niet blindelings op vertrouwen, vooral het deel over 7 is volgende mij niet geweldig, snapte het zelf niet helemaal.

