

# Samenvatting O104 Regulatie en Integratie 1

## Systemen

### *De geregelde grootheid/variable*

- Deze wordt door het systeem geregeld, dit is dus de uitkomst.

### *Receptor/sensor*

- Deze meet de waarde van de te regelen grootheid, het heeft doorgaans een andere vorm dan de te regelen grootheid.

### *Referentie/streefwaarde/setpoint*

- Dit is de waarde die de geregelde grootheid moet hebben.

### *De comparator*

- Deze vergelijkt de door de sensor gemeten waarde met de referentie.

### *Effector*

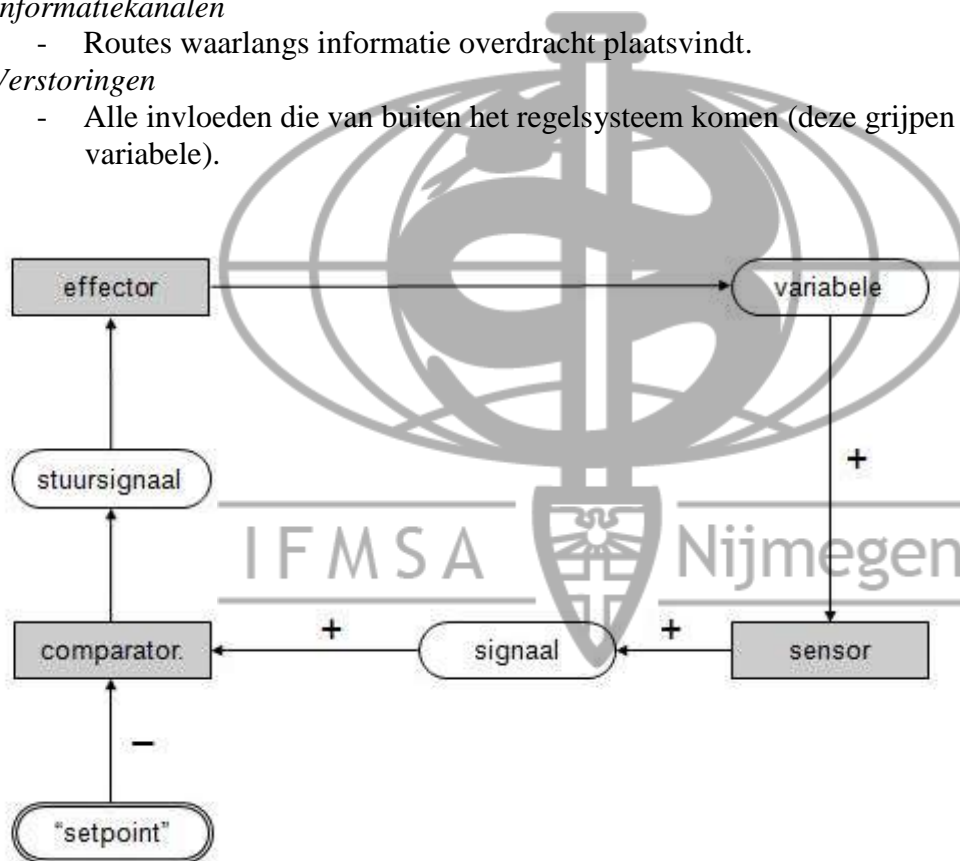
- Brengt de geregelde grootheid terug naar zijn streefwaarde.

### *Informatiekanalen*

- Routes waarlangs informatie overdracht plaatsvindt.

### *Verstoringsen*

- Alle invloeden die van buiten het regelsysteem komen (deze grijpen direct in op de variabele).



Een homeostaat is een regelsysteem dat een bepaalde waarde probeert te handhaven.

## Nieren

Vochtvolume wordt geregeld door de nieren (uitscheiding) en het drinken van vloeistoffen. Osmolaliteit is belangrijker en wordt eerst geregeld, daarna wordt pas het volume geregeld.

De osmosensoren reageren op veranderingen in de osmolariteit van het bloed, ze zijn namelijk reksensitief. De receptoren voor osmolariteit zitten in de hypothalamus. Als de osmolaliteit te laag is, wordt vasopressine-afgifte geremd, en als osmolaliteit te hoog wordt, wordt vasopressine-afgifte gestimuleerd.

De receptoren voor volume zitten in de atria. Als er te weinig volume is stimuleren ze vasopressine release.

De belangrijkste osmoactievemoleculen zijn NaCl en NaHCO<sub>3</sub>. Ook glucose is osmotisch actief. De grotere eiwitten en het kleinere ureum zijn niet osmoactief.

Geregelde grootte = osmotische waarde in het plasma

Receptor = osmosensoren in hypothalamus en atria

Comporator = supraoptische en paraventriculaire nuclie in de hypothalamus

Effector = de nier

Setpoint is gedefinieerd als de waarde waarop ADH (vasopressine) secretie stijgt. Het setpoint ligt ongeveer op 280 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Nicotine stimuleert ADH secretie.

Alcohol remt ADH secretie.

Regulatie van het extracellulaire vochtvolume.

		Osmolariteit		
		Afname	Geen verandering	Toename
Volume	Toename	Veel water drinken	Inname van isotone zoutoplossing	Inname van hypertonische zoutoplossing
	Normaal	Vervangen vocht verloren door zweten door normaal water	Normaal	Zout eten zonder water te drinken
	Afname	Onvoldoende compensatie voor waterverlies	Bloeding	Dehydratie

Zie ook tabel 20-20 op blz 643

En figuur 20-17 op blz 644

Het extracellulair volume wordt geregeld door uitscheiding van water door de nieren en opname van water via drinken (dorstgevoel).

Angiotensine II ontstaat in de longen uit Angiotensine I. Het stimuleert:

- ADH secretie
- Dorstgevoel
- Aldosteron secretie (wat leidt tot versterkte NaCl reabsorptie)
- versterkte NaCl reabsorptie in de proximale tubulus

Het inhibeert:

- Secretie van renine (dit is negatieve terugkoppeling, want renine stimuleert angiotensine I wat de voorloper is van angiotensine II)

Angiotensine II is de laatste stap in het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS). Dit systeem leidt tot versterkte NaCl reabsorptie. Hierdoor is er dus een hoger vochtvolume en een hogere bloeddruk.

Primaire of psychogene polydipsie is dat er zonder een biologische oorzaak is, extreem veel water wordt gedronken.

## Farmacologie

Factoren die bepalen of een farmacon geschikt is als geneesmiddel:

- dosis
- toestand van persoon
- bijwerking bij therapeutisch gebruik

Farmacologie: de wetenschap die zich bezig houdt met de effecten van chemische stoffen op levende systemen.

Ook de studie van het verblijf en het verlaten van de stof in het lichaam valt hieronder.

Therapeutische index/veiligheidsmarge: minimale concentratie van giftigheid gedeeld door de minimale therapeutisch effectieve concentratie in een populatie. Bij 2 of minder wordt het moeilijk om het medicijn te gebruiken zonder bijwerkingen.

Actie/effect/response: allemaal termen die duiden op het resultaat van een medicijn dat met een macromolecuul in het lichaam reageert.

Farmacodynamiek: een preciezer beschrijving van de fundamentele actie van een medicijn op een fysiologisch, biochemisch of moleculair gebied. 'Wat doet het geneesmiddel met de patiënt'.

Farmacokinetiek: medicijnconcentraties in lichaamsvloeistoffen en weefsels die invloed hebben op hoe die concentraties variëren met tijd; lot van het medicijn in zijn reis door het lichaam. 'Wat doet de patiënt met het geneesmiddel'.

Drug receptor: plaats waar de eerste moleculaire gebeurtenissen plaatsvinden, leidend tot de therapeutische respons van de drug.

Farmacogenetica: gebied van de farmacologie dat de relatie tussen genetische verschillen en variaties in medicijnen reacties bestudeert.

Toxicologie: de leer van de giftige werking van chemische stoffen in het lichaam.

Grootte van effect:  $\text{effect} = (1.0 - F/F_0)100$

F is effect na medicijn (bijv kracht)

F<sub>0</sub> is effect voor toediening medicijn.

Agonist: een drug die aan dezelfde plaats bindt als het endogene ligand en het zelfde signaal op de zelfde sterkte of minder produceert.

Antagonist: drug die aan een plaats bindt, maar competitie aangaat met het endogene ligand

en het signaal blokkeert of vervaagt. *Competief* als het op dezelfde plaats aanbindt, *noncompetitief* als het op een andere plaats aanbindt.

Ligand: farmacon of endogene verbinding welke een specifieke binding met de receptor aan kan gaan.

Negatief antagonisme: een stof die door binding aan de receptor de rusttoestand van de receptor doet toenemen en daarmee de spontane activatie van het receptor gekoppelde signaaltransductiemechanisme onderdrukt.

Allostere interactie: wanneer een agonist op een andere plaats op de receptor bindt dan het endogene ligand en zelf de receptor niet activeert maar wel een versterkt signaal geeft wanneer het endogene ligand op zijn eigen plaats bindt.

Specificiteit van een farmacon: hoeveelheid receptoren waarop hij kan binden.

Selectiviteit van een farmacon: hoeveelheid effecten dat hij kan bewerkstelligen.

Tachyphylaxis: de term die het verlies van effect in een orgaan beschrijft na herhaalde blootstelling aan een agonist.

Desensitizatie: verlies in effect van een receptor transmembraan signaal mechanisme.

- Homoloog: als het een klasse agonist is (de klasse waarop de receptor aangrijpt)
- Heteroloog: meerdere klasse agonisten.

Quantal response: een alles of niets reactie.

Frequency of response: hoeveel mensen reageren op een bepaalde dosis.

Magnitude of response: hoe sterk de reactie is op een bepaalde hoeveelheid medicijn.

Graded (graduele) respons: hoe meer receptoren bezet, hoe sterker het effect.

Efficacy: alle drugs produceren hetzelfde maximale effect.

Affinity: geneigdheid om aan een receptor te binden. Een hogere affiniteit betekent dat er een lagere concentratie nodig is voor binding.

Potency: hoe hoger, hoe minder milligram per kilogram van deze druk nodig is.

Rate constant/snelheidsconstante( $k$ ) = de evenredigheidsfactor die aangeeft welke fractie van de heersende plasmaconcentratie per tijdseenheid wordt geelimineerd. ( $k$ )

First order kinetics/eerste orde kinetiek = bij eerste orde eliminatie word per tijdseenheid een constante fractie van de nog aanwezige stof uit het lichaam geelimineerd.

Zero order kinetics/nulde orde kinetiek = per tijdseenheid wordt een constante hoeveelheid geelimineerd.

Half-life/halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) = de tijd die nodig is om bij het proces van eerste orde eliminatie de plasmaconcentratie met de helft te doen verminderen.

Bioavailability/biologische beschikbaarheid (F) = de fractie (F) van de toegediende dosis (D) die in de algemene circulatie terechtkomt.

Verdelingsvolume (V) = de hoeveelheid volume waarin het geneesmiddel wordt opgelost.

Clearance (CL) = de (theoretische) hoeveelheid plasma die per tijdseenheid door het lichaam wordt ontdaan van een bepaalde stof

First pass effect = de fractie van de dosis die na orale toediening bij de eerste passage door de lever wordt omgezet.

Steady state concentratie (C<sub>ss</sub>) = constante plasmaconcentratie van een geneesmiddel die uiteindelijk wordt bereikt na intraveneuze toediening. Bij steady state wordt evenveel geëlimineerd als dat er binnenkomt in het lichaam. Wordt meestal na 3-4x de halfwaardetijd bereikt.

Een aantal formules:

$$T_{1/2} = (\ln 2 \cdot V) / CL \quad \text{dus:} \quad CL = (\ln 2 \cdot V) / T_{1/2}$$

$$V = D / C_0$$

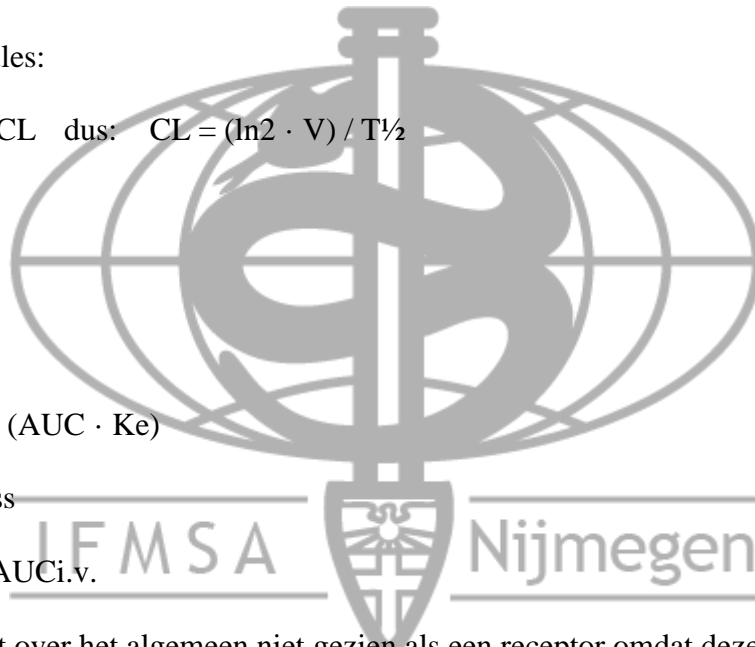
$$X_0 = CL \cdot AUC$$

$$CL = D / AUC$$

$$V = CL / K_e = D / (AUC \cdot K_e)$$

$$CL = (D / T) / C_{ss}$$

$$F = AUC_{\text{oraal}} / AUC_{\text{i.v.}}$$



Een enzym wordt over het algemeen niet gezien als een receptor omdat deze niet altijd aan een cel vast zit, maar sommige farmaca hebben wel effect doordat ze enzymen blokkeren of stimuleren.

Ionkanaal: membraan gebonden receptor direct gekoppeld aan een ionkanaal.

G-eiwitgekoppelde receptoren: membraangebonden receptor gekoppeld via een G-eiwit aan een enzym (adenylaat-cyclase of bepaalde fosfolipases) of ionkanaal.

Receptoren met intrinsieke enzymactiviteit: membraangebonden receptor die zelf ook tyrosine kinase activiteit vertoont.

Intracellulaire receptoren: ligand passeert de membraan en bindt aan een intracellulaire receptor (in cytosol of kern) waarbij het ligand-receptorcomplex op dna-niveau werkt met als resultaat 1: transcriptie en translatie van mediator eiwitten, of 2: onderdrukking van de expressie van bepaalde genen waardoor de productie van bepaalde eiwitten wordt geremd.

Ionkanaal

- Milliseconden
- Nicotine receptoren, Ach receptoren

G-eiwit gekoppelde receptoren

- Seconden
- Muscarine receptoren, Ach receptoren,  $\beta$ -adrenerge receptoren

Intrinsieke tyrosine kinase

- Uren
- Cytokine receptoren, insuline receptoren

Intracellulair

- Uren
- Oestrogeen receptor

Bij up- of downregulatie door een farmacon zal het lichaam tegenovergesteld reageren.

De werking van een farmacon kan door 2 onafhankelijke parameters worden gekarakteriseerd, namelijk:

- De affiniteit die de neiging tot binding van een stof aan zijn receptor aangeeft
- Efficacy als maat voor het vermogen van een bepaalde stof om zijn receptor te activeren. M.a.w. het uiteindelijke resultaat van receptorbezetting.

Spare receptors zijn receptoren waaraan het farmacon wel bindt maar het niet leidt tot een effect. Anders gezegd: er is sprake van spare receptors wanneer een agonist een maximale respons geeft bij een concentratie waarbij nog niet alle receptoren bezet zijn.

Plasmaeiwitten kunnen binden aan farmacons, hierdoor kunnen ze niet aan receptoren binden.

Belangrijkste compartimenten bij de verdeling van geneesmiddelen is:

- Extracellulaire ruimte (intra- en extravasculair)
- Intracellulair water
- Overige vaste stof ( met name vetweefsel)

Veel geneesmiddelen verdelen zich niet gelijk over het lichaam maar hebben de neiging zich in bepaalde weefsels op te hopen.

Farmaca kunnen op de volgende manieren celmembranen passeren:

- Via porien (o.a. capillair endotheel en glomerulus)
- Passieve diffusie, deze is kwantitatief het belangrijkste.
- Carrier transport
- Pinocytose (vloeistof endocytose)

Metabolisme van farmacon kan plaats vinden in de epitheelcellen (bezitten de enzymen hiervoor) in de lever (grootste capaciteit). Metabolisme dat van belang is, kan ook plaatsvinden in de darm, de nieren, de placenta en de longen.

De enterohepatische kringloop van farmaca duidt uit op heropname door de darm nadat de geneesmiddelen in galzouten uitgescheiden worden.

Molecuulgewicht en plasma-eiwitbinding bepalen of een geneesmiddel via glomerulaire filtratie in de urine kan worden uitgescheiden. Van farmaca die aan plasma eiwitten binden kan alleen de vrije fractie gefiltreerd worden

Of een deel weer gereabsorbeerd wordt uit het filtraat is afhankelijk van lipofiliteit en ionisatiegraad. Voor hydrofiele verbindingen kan reabsorptie alleen optreden via carriertransport.

Verzadigbare farmacokinetische processen zijn metabolisme in de lever, carriertransport en plasmaeiwitbinding.

De belangrijkste mechanismen en oorzaken van geneesmiddelenvariabiliteit zijn als volgt.

Mechanismen:

Farmacokinetisch  
Farmacodynamisch  
Idiosyncratisch  
Immunologisch

oorzaken:

leeftijd  
genetische factoren  
geneesmiddelen interacties  
pathofysiologische factoren

Interacties van geneesmiddelen op farmacokinetisch basis

Absorptie

- Antagonisme (door chemische en fysisch chemische binding)
- Beïnvloeding motoriek maagdarmkanaal
- Buiten het maagdarmkanaal, bijvoorbeeld door contraheren bloedvaten

Distributie

- Competitie op het niveau van eiwitbinding

Biotransformatie:

- Versnelling van de omzetting door enzyminductie
- Vertraging van de omzetting door competitie

Excretie

- Op grond van pH partitiemechanisme kan de renale klaring van zwakke zuren of basen bevorderd of geremd worden

Remming tubulaire secretie

Idiosyncrasie is reactie op geneesmiddel die genetisch bepaald is en al bij de eerste blootstelling zich manifesteert.

### Het autonome zenuwstelsel als regelkring

- Autonome processen zijn onwillekeurige processen
- De snelle component vd besturing van onwillekeurige processen verloopt via het autonome zenuwstelsel
- De langzame component verloopt via het endocrien systeem
- Facilitatie = stimulatie
- Synaps = schakeling tussen 2 opeenvolgende zenuwen
- Neurotransmitters orthosympatische zenuwstelsel: nor-adrenaline en andere catecholaminen (adrenerge transmissie)
- Neurotransmitter parasympatische zenuwstelsel: Acetylcholine (cholinerge transmissie)
- Neurotransmitters grijpen aan op post- en/of presynaptische receptoren: alpha-adrenerge, beta-adrenerge en dopaminerge voor sympatische systeem
- Muscarinerge en nicotinerge voor parasympatische systeem

Autonome zenuwstelsel bestaat uit het sympatische en het parasympatische zenuwstelsel

Parasympatisch is dominant wanneer je rust. Dit wordt ook wel het rest and digest genoemd.

Sympatisch is dominant bij stress, en bij bijv. de "fight or flight" reactie.

Sensorische informatie vanuit het lichaam gaat naar controle centra in de hypothalamus, pons en verlengde merg. De output van deze centra resulteert in autonome, endocriene en gedragsreacties.

De hypothalamus heeft zelf osmo- en thermoreceptoren

De sensorische info vanuit het lichaam dat naar de cerebrale cortex en het limbische systeem gaat, heeft emoties tot gevolg die de autonome output beïnvloeden.

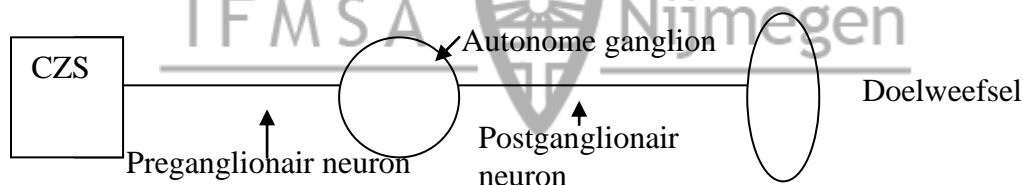
De meeste interne organen staan onder antagonistische invloed: de ene tak stimuleert en de andere remt.

Uitzonderingen hierop zijn de zweetklieren en het gladde spierweefsel in de meeste bloedvaten, deze worden alleen sympatisch geïnnerveerd.

- De pupil wordt parasympatisch geïnnerveerd door de n. oculomotorius
- De sympatische innervatie van de pupil komt van een zenuw die langs de a. carotis interna loopt. Vanaf het glomus caroticum (bij splitsing a. carotis communis) loopt een afferente zenuw van de n. glossopharyngeus, dit is een van de belangrijkste sensoren voor de regelcircuits van de bloeddruk en de ademhaling.
- Huidtakken die uittreden uit de wervelkolom lopen mee met o.a. de intercostaalzenuwen. Daardoor ontstaat voor de autonome innervatie van de huid een patroon van overlappende dermatomen
- De n. vagus doet de parasympatische innervatie van de thorax en de boven buik.

## Neurotransmissie

De sympatische en parasympatische zenuwen hebben de zelfde algemene structuur (zie plaatje).



Een ganglion is een groep zenuwcellichamen die buiten het CZS ligt.

De autonome ganglia bevatten interneuronen die precies tussen de pre- en postganglionaire neuronen liggen. Ze zijn voor de informatie overdracht.

Divergentie is een belangrijk kenmerk van autonome routes. Dit houdt in dat een preganglionair kan synapsen met met meerderdere postganglionaire neuronen.

De meeste sympatische zenuwen ontspringen uit het thoracale en lumbale deel van het ruggenmerg. De sympatische ganglia liggen in een ketting, dicht tegen het ruggenmerg, of langs de dalende aorta. Hierdoor zijn de preganglionaire neuronen meestal korter dan de postsynaptische neuronen.



De meeste parasympatische zenuwen ontspringen uit de hersenstam, de andere uit het sacrale deel van het ruggenmerg. De ganglia liggen dicht bij hun doelweefsels, dus is het postsynaptische neuron korter dan de presynaptische. De zenuwen uit het sacrale deel gaan naar organen die in de pelvis liggen.

Alle preganglionaire neuronen hebben acetylcholine als neurotransmitters dit komt in het autonome ganglion op cholinerge nicotinerge receptoren.

De meeste postganglionaire sympatische neuronen hebben norepinefrine als neurotransmitter. Dit komt op adrenerge receptoren.

De meeste postganglionaire parasympatische neuronen hebben acetylcholine als neurotransmitter. Dit komt op cholinerge muscarinerge receptoren .

Dus acetylcholine eindigt altijd op cholinerge receptoren, norepinefrine eindigt altijd op adrenerge receptoren. Er zijn ook neuronen die norepinefrine noch acetylcholine als neurotransmitter hebben: niet-adrenerge, niet-cholinerge neuronen. Deze kunnen zowel parasympatische als sympatisch zijn.

Neuroeffector junction = de synaps tussen postganglionaire neuron en target.

Een autonoom axon heeft op het eind varicosus zwellingen met neurotransmitters. Deze transmitters worden losgelaten in de interstitiele vloeistof en diffunderen dan naar hun receptoren. Zo bereikt een neuron dus een groot stuk weefsel.

Het loslaten van de neurotransmitters wordt op vele manieren gemoduleerd.

Neurotransmitters worden gemaakt in de varicosus en daar opgeslagen in blaasjes. Zodra een actiepotentiaal aankomt bij de synaps gaan  $Ca^{2+}$  kanalen open, stroomt er  $Ca^{2+}$  het neuron in en worden de neurotransmitters losgelaten dmv exocytose.

Hoe hoger de concentratie neurotransmitter, hoe sterker of langer de respons is. De neurotransmitter activiteit eindigt wanneer:

- hij weg diffundeert.
- hij gemetaboliseerd wordt.
- hij dmv actief transport naar cellen rondom de synaps gaat. Zo kan hij ook hergebruikt worden.

Monoamine oxidase (MAO) is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor het afbreken van catecholamines.

De bijnier (die bovenop de nier ligt) bestaat uit 2 delen; de schors en het merg. De schors secreteert steroïd hormonen, het merg de catecholamines.

Preganglionaire neuron (sympatisch!) synapsen op het merg van de bijnier. De postsynaptische neuronen hebben geen axonen naar targets. In plaats daarvan secreteren de cellichamen, de chromafin cellen, direct epinefrine in het bloed. Epinefrine is een deel van de fight or flight respons.

Sympatische neuronen eindigen op adrenerge receptoren. Deze zijn onder te verdelen in alpha en beta, waar alpha het meest voorkomt.

De beta receptoren zijn onder te verdelen in b1 en b2. De b1 receptoren reageren even sterk op nor-epinefrine en epinefrine. B2 receptoren zijn gevoeliger voor epinefrine dan norepinefrine. Echter de b2 receptoren worden (sympatisch) niet geïnnerveerd, waardoor ze veel minder blootgesteld worden aan norepinefrine.

Alle adrenerge receptoren zijn gekoppeld aan g-proteïnen. Alleen de second messengers zijn anders, net als het effect erop:

Alpha 1 → activeert fosfolipase c

Alpha 2 → remt cAMP

Beta 1 +2 → activeert cAMP

Alpha 1 → spiercontractie (maagdarmkanaal) secretie omhoog

Alpha 2 → spierrelaxatie (maagdarmkanaal) secretie omlaag

Beta 1 → krachtigere hartspiercontractie

Beta 2 → relaxatie glad spierweefsel in vele weefsels

De parasympatische neuronen laten acetylcholine los in de neuroeffector junctions. Dit komt op cholinerge muscarinerge receptoren. Deze zijn allemaal gekoppeld aan g-proteïnen.

Directe agonisten en antagonist combineren met de receptor, indirecte veranderen secretie, heropname of afbraak neurotransmitters.

Somatische neuronen beginnen in het CZS en gaan met een axon naar de skeletspieren. Het axon is gemeyeliniseerd. Aan het eind vertakt het axon en zitten er knobbels aan.

De synaps van een somatisch neuron op een spiervezel heet een neuromusculaire junction.

Over de knobbels ligt een laag van cellen van Schwann. Deze hebben een grote rol gespeeld bij de ontwikkeling van de neuromusculaire junction, en blijven daarna groeifactoren secreteren.

De motorische eindplaat is het postsynaptische deel van de neuromusculaire junction. Het bestaat uit gevouwen membraan van de spiercel. Op de plaat zitten nicotinerge ACh receptoren.

Deze receptoren zijn altijd stimulators die spiercontractie veroorzaken. Er zijn geen antagonist.

Membranproteïnen kunnen de volgende functies hebben:

- structurele elementen
- enzymen
- receptoren
- transporters

de structurele proteïnen hebben 3 functies:

- het membraan verbinden met het cytoskelet
- het membraan verbinden met de extracellulaire matrix
- creëren van junctions

Transporters kun je verdelen in kanalen en carriers. Het verschil tussen deze is dat kanalen de ICV en ECV direct met elkaar verbindt (dus aan 2 kanten open), in tegenstelling tot carriers die maar aan 1 kant open zijn. Carriers zijn dus langzamer en selectiever.

Kanalen laten alleen ionen en H<sub>2</sub>O passeren.

Er zijn open en gesloten kanalen, de gesloten zijn weer onder te verdelen in

- chemisch gated kanalen
- voltage gated
- mechanisch gated

Transport met behulp van carriers is nooit continu dit kan bij kanalen wel.

Receptoren bevinden zich op 3 mogelijk plaatsen

- de nucleus
- de membraan
- het cytosol

Lipofiele liganden diffunderen door het membraan heen en hechten dan aan receptoren in het cytosol of op de nucleus. Dit leidt meestal tot transcriptie, of het remmen of blokkeren ervan.

Lipofiele liganden binden aan membraanreceptoren. De respons tijd is hierbij veel korter.

Vier soorten membraan receptoren

- Ligand gated kanaal
- Receptor enzymen
- G-eiwit gekoppelde receptoren
- Integrine receptoren

Signaal amplificatie zet een signaalmolecuul om in meerdere second messengers. Zo is maar weinig signaal nodig voor een groot effect.

Proteine kinasen zijn enzymen die een fosfaatgroep van ATP naar een proteïne verplaatsen.

G-proteïnen worden geactiveerd door het uitwisselen van GDP tegen GTP, hierdoor:

- openen ionkanalen in het membraan of
- wordt enzymactiviteit gestimuleerd.

G-proteïne gekoppeld adenylyl cyclase-camp systeem:

Het g-proteïne activeert adenylyl cyclase, deze zet ATP om in cAMP, deze activeert vervolgens proteïne kinase a, welke andere intracellulair proteïnen fosforyleert.

G-proteïne-gekoppeld fosfolipase c systeem: het G-proteïne activeert fosfolipase c, deze zet een fosfolipide om in 2 second messengers:

- diacylglycerol (DAG): dit blijft in het membraan en activeert proteïne kinase c, welke proteïnen in het cytosol fosforyleert
- inositol trifosfaat(IP<sub>3</sub>) : dit is H<sub>2</sub>O oplosbaar, bindt aan Ca<sup>2+</sup> kanaal op het ER, het kanaal gaat open waardoor Ca<sup>2+</sup> van het ER het cytosol in stroomt. Ca<sup>2+</sup> is zelf ook weer een signaal molecuul.

Integrine receptoren zitten in de cel vast aan het cytoskelet door middel van anker proteïnen. Ze zijn betrokken bij:

- bloedstolling
- herstel van een wond
- cel-adhesie
- herkenning bij een immun respons
- celbeweging tijdens de ontwikkeling

Niet alle ionkanalen staan o.i.v. signaalmoleculen in het extracellulaire milieu; sommige worden gecontroleerd door intracellulaire second messengers, of zijn indirect aan receptoren gekoppeld via G-proteinen.

Ca<sup>2+</sup> afhankelijke gebeurtenissen in de cel

- Ca<sup>2+</sup> bindt aan calmoduline, dit stimuleert enzym activiteit of opent ionkanalen.
- Het binden van Ca<sup>2+</sup> aan regulatie proteïnen zorgt voor beweging van contractiele proteïnen of proteïnen in cytoskelet
- Het binden van Ca<sup>2+</sup> aan regulatie proteïnen leidt tot exocytose van secretaire blaasjes
- Ca<sup>2+</sup> bindt direct aan ionkanalen en zet ze zo open
- Het binnen dringen van Ca<sup>2+</sup> in een bevrucht eitje initieert de ontwikkeling van het embryo.

NO en CO zijn signaalmoleculen die niet via receptoren werken.

Weesreceptoren zijn receptoren waarvan de ligand nog onbekend is.

Voor de meeste signaal moleculen geldt dat de respons van de cel bepaald wordt door de receptoren en zijn intracellulaire wegen en dus niet door de ligand.

Meerdere sensoren en liganden kunnen strijden om een receptor doordat de receptor meerdere soorten liganden kan binden.

### Farmacologische beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel

Acetylcholine wordt vrijgelaten door:

- postganglionaire zenuwen van het parasympatische systeem
- preganglionaire vezels
- enkele postganglionaire zenuwen van het sympatische systeem (zweetklieren, bloedvaten)
- neuronen van de hersenen.

Cholinomimetica (activatoren van cholinerge receptoren)

Direct:

- Muscarinerge agonisten
- Nicotinerge agonisten

Indirecte activatie cholinerge receptoren door het remmen van acetylcholinesterase waardoor de concentratie acetylcholine verhoogt.

Veel cholinomimetica activeren de parasympathicus. Deze worden parasymphomimetica genoemd.

Muscarinerge receptoren in de hersens spelen een belangrijke rol bij het leren, geheugen, evenwicht en temperatuur.

Nicotine activeert nicotinerge receptoren op de neuromusculaire junction. Hier veroorzaakt eerst een contractie dan paralyse.

Nicotine activeert hart-bloedvaten vooral sympatisch, het maag darm kanaal vooral parasymphatisch.

Cholisterase inhibitor.

Reversibel

- competitieve enzyminhibitoren
- substraat inhibitoren

Irreversibel

Cholinerge receptor blokkers

Muscarinerge antagonisten

Nicotine antagonisten

- neuromusculaire
- ganglionaire

Muscarinerge receptor blokkers blokkeren de parasymphaticus postganglionair en worden daarom ook wel parasympholytica genoemd.

Nicotinerge cholinerge receptoren zitten in het merg van de bijnier en de autonome ganglia. Het blokkeren van deze receptoren door middel van nicotinerge ganglionaire antagonist heeft dus vele gevolgen.

Drugs die de activiteit van de sympaticus stimuleren of nabootsen worden sympaticomimetica genoemd.

Drugs die de activiteit van de sympaticus remmen of blokkeren worden sympaticolytica genoemd.

Sympaticomimetica veroorzaken constrictie van arterien en venen. Ze verhogen dus de bloeddruk.

Bij een al hoge bloeddruk verlagen sympatomimetica de HF.

Adrenerge drugs stimuleren hartspieren, verlagen de tonus van niet vasculair glad spierweefsel (bv bij zwangerschap de baarmoeder), pupildilatatie

Alpha 1 → vasoconstrictie

Beta 2 → dilatatie bronchien, relaxtie glad spierweefsel, lever darm skeletspieren

Beta 1 → hart contractie omhoog hf omhoog cardiac → output omhoog

Epinefrine activeert  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$

Norepinefrine activeert  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$

Isoproterenol activeert  $\beta_1$  en  $\beta_2$

Sommige sympaticomimetica activeren meerdere typen adrenerge receptoren, andere zijn specifiek voor een type. Dit zijn dus directe sympatomimetica.

Indirecte sympatomimetica:

- stimuleren het vrijlaten van norepinefrine
- blokkeren de heropname van norepinefrine

$\alpha 1$  agonisten  $\rightarrow$  vasoconstrictie  $\rightarrow$  verhoging bloeddruk  $\rightarrow$  verlaging HF  
 $\alpha 1$  antagonisten  $\rightarrow$  vasodilatatie  $\rightarrow$  verlaging bloeddruk  $\rightarrow$  verhoging HF  
 Epinefrine activeert alle adrenerge receptoren.

Norepinefrine stimuleert alpha en beta1 receptoren

Als reflex op norepinefrine verlaagt de HF  
 Isoproterenol is een  $\beta$  agonist  
 Dopamine en dobutamine zijn  $\beta 1$  agonisten

Een blokkade door een antagonist kan opgeheven worden door het toedienen van genoeg agonist.  
 Propranolol is  $\beta 1,2$  blokker.

## Thermoregulatie

De lichaamstemperatuur wordt geregeld door het thermoregulatie centrum in de hypothalamus.  
 De normale mechanismen om te compenseren voor uithongeren zijn geremd bij acute infecties.

PUO (pyrexia of unknown origin) is de term die wordt gebruikt om koorts waarvan de oorzaak niet duidelijk is aan te duiden.

Warmte wordt geproduceerd door metabolisme van cellen.

Warmteverlies via

- de huid  $\rightarrow$  vasodilatatie  
 $\rightarrow$  zweten
- de longen

Krampen kunnen voorkomen worden door meer zouten in te nemen.

De warmtebalans wordt geregeld dmv de volgende warmte stromingen:

- verdamping (uit lichaam)
- warmte golven (in + uit lichaam)
- geleiding naar objecten of lucht
- overbrengen warmte dmv bewegende lucht (convectie)

de belangrijkste groepen thermoreceptoren bevinden zich:

- in de hypothalamus
- in de huid (deze 2 zijn de belangrijkste)
- in de reticulaire formatie
- in het septum (deze 2 alleen kou-sensoren)
- in het ruggenmerg
- in en om de grote venen
- in ingeweanden in abdomen

2 typen thermosensoren in de huid:

Kou sensoren en warmtesensoren.

Warmtesensoren komen veel minder vaak voor dan kousensoren.

Het setpoint voor zweten hangt af van de buitentemperatuur; als de buitentemperatuur daalt, daalt de huidtemperatuur en stijgt het setpoint voor zweten. Immers je wilt niet gaan zitten zweten als je huidtemperatuur laag is.

Het omgekeerde geldt voor kouderrillingen: als de buitentemperatuur stijgt, stijgt de huidtemperatuur en daalt het setpoint voor kouderillingen.

Rillingen zijn bedoeld om de kerntemperatuur te laten stijgen.

Pyrogenen zijn drugs die het setpoint voor de kerntemperatuur doen stijgen. Ze grijpen dan ook op dit punt van de regelkring in.

Anitpyretica zijn drugs die het koorst niveau doen dalen. Dit doen ze door in te grijpen in het vormen van prostaglandine E1, wat de koorts reactie veroorzaakt.

Wanneer iemand met een volledige hoge dwarslaesie een hyperthyreoïdie (te snel werkende schildklier) krijgt waardoor hij koorts krijgt, kan hij dit alleen nog maar gedragsmatig regelen. Zweet klieren zijn uitgeschakeld.

Het laatste middel tegen bevriezen is vasodilatatie van de arterien in de huid, waardoor er warm bloed naartoe stroomt.

Als de gevoeligheid van thermoreceptoren afneemt, en het metabolisme ook, zal het lichaam verschillen in de kerntemperatuur minder snel opmerken en bovendien minder goed kunnen compenseren. Als een bejaarde dus aangeeft het koud of koorst te hebben moet je dit zeker serieus nemen. Het is bij wijze van voorzorg goed om regelmatig de temperatuur op te nemen. Zeker als bovenstaande problemen bij de bejaarde bekend zijn.

Zwewet is hypotoon maar het smaakt zout door de verdamping van vocht.

## Regulatie van de glucose huishouding

In rust is glucose de belangrijkste energiebron.

Bij een overschot wordt glucose opgeslagen als glycogeen in lever en spieren of als vet in vetcellen.

Bij een tekort kan glucose gevormd worden uit:

- Glycogeen
  - Vetzuren
  - Aantal aminozuren
- Met als tussenproduct acetylCoA

De eilandjes van Langerhans in de pancreas produceren insuline (beta-cellen) en glucagon (alpha cellen), deze hormonen worden vervolgens naar het bloed gesecreteerd.

In de fase waarin het lichaam nutriënten aan het opnemen is, is de concentratie insuline hoger dan glucagon. Hoe langer na de maaltijd, hoe groter de overhand van glucagon gaat worden.

Insuline stimuleert de opname van glucose vanuit het bloed naar de cellen.

Glucagon concentratie in het bloed blijft redelijk constant. Het gaat immers om de verhouding (relatieve concentraties) tussen glucagon en insuline die de richting van het metabolisme bepaalt. Niet de precieze (absolute) concentraties.

Insuline secretie wordt gestimuleerd door:

- verhoogde glucose concentratie (>100 mg/dl)
- verhoogde aminozuur concentratie (door maaltijd)
- maag darm kanaal hormonen ( bv. Glp-1, GIP, CCK)
- parasympatische activiteit
- sympatische activiteit remt de secretie dmv epinefrine en norepinefrine

De target-weefsels voor insuline zijn de lever, vetweefsel en skeletspieren.

Vetweefsel en spiercellen hebben insuline nodig om glucose op te nemen, insuline zorgt dat de celmembranen voorzien worden van GLUT-4, het proteïne dat glucose de cel in transporteert.

De levercellen hebben insuline niet per se nodig voor de opname van glucose. Wel beïnvloedt insuline de snelheid van opname; levercellen nemen glucose op dmv GLUT-2, de concentratie glucose in de cel wordt dus hoger. Als insuline op een insuline receptor in de membraan gaat zitten, zorgt het intracellulair voor de omzetting van glucose naar glucose-6-fosfaat. Hierdoor daalt dus de intracellulaire concentratie glucose en wordt glucose sneller opgenomen. GLUT2 blijft altijd in de membraan van de hepacyten. In het GLUT 4 bij vetweefsel en skeletspieren, waar GLUT-4 alleen in het membaan zit als er insuline aanwezig is.

Insuline stuurt het metabolisme naar de anabolische oftewel de opbouwende richting.

Insuline stimuleert:

- Glycolyse
- Glycogenese
- Lipogenese
- Proteïnesynthese

Tegelijkertijd remt insuline de omgekeerde processen

GH en cortisol zijn antagonisten van insuline. Net als glucagon.

Het belangrijkste doel van glucagon is het voorkomen van hypoglycemie.

Glucagon wordt vrijgelaten als de concentratie glucose < 100 mg/l. Ook in verlaging van het aantal aminozuren leidt tot glucagon secretie.

Glucagon stimuleert

- glucogenolyse (afbraak glycogeen)
- glyconeogenese (glucose uit proteïnen en lipiden)

Diabetes mellitus is een hyperglycemie.

Dit kan veroorzaakt worden door incorrecte insuline secretie, abnormale respons op insuline of beide.



Type I is meestal een auto-immuun reactie: door een fout in de herkenning van beta cellen, waardoor het lichaam deze kapot maakt met antilichamen en witte bloedcellen. Behandeling: insuline injecties.

Type I leidt, als het niet behandeld wordt, tot :

- Spierafbraak
- Productie van ketonen uit vetten
- Hyperglycemie
- Polyfagie (veel eten)
- Osmotische diurese
- Polyuria (veel plassen)
- Glucosuria (glucose in de urine)
- Dehydratie
- Metabole acidose

Dit alles kan de dood tot gevolg hebben.

Type II is ook wel insuline resistente diabetes. Patienten hebben een gebrek aan insuline, met veel verschillende oorzaken.

Type II kun je testen door de glucose tolerantie test. Bij deze test meet je simpelweg de glucose concentratie na een maaltijd gedurende minstens 2 uur. Bij type II zal de concentratie glucose veel hoger zijn dan normaal. Dit komt door de veel langzamere respons op de glucose stijging. Deze test zegt echter niet over de oorzaak van de diabetes.

Diabetici met type II hebben ook verhoogde concentratie glucagon: alpha cellen in de pancreas nemen geen glucose op, waardoor ze denken dat er een tekort aan glucose is en glucagon gaan secreteren.

De gevolgen van type II zijn veel minder ernstig. Dit komt doordat er wel insuline aanwezig is, en de cellen, hoewel langzaam, wel glucose op kunnen nemen. Gevolgen kunnen zijn:

- atherosclerose
- neurologische verandering
- renale uitval
- blindheid

Het gevaar van type II is dat patienten er in het begin niets van merken. Het is voor hun dan ook lastig om hun manier van leven te veranderen, terwijl ze zich niet ziek voelen. Tegen de tijd dat dat wel zo is, is er al onherstelbare schade aangericht.

Weefsels afhankelijk van insuline voor glucose opname:

- vetweefsel
- skeletspieren
- pancreas cellen

weefsels niet afhankelijk van insuline voor opname glucose:

- hersenen
- lever
- nieren

Een beta-receptoragonist verhoogt de concentratie norepinefrine. Dit stimuleert de sympatische activiteit. Sympatische activiteit remt de release van insuline. Hierdoor verhoogt de plasma concentratie glucose.

## Hypothalamus-hypofysesysteem

Hormonen worden ingedeeld in 3 groepen

- van aminozuren afgeleide verbindingen
- uit aminozuren opgebouwde verbindingen
- van cholesterol afgeleide verbindingen

Endocriene klieren worden aangestuurd

- direct door neurale verbindingen
- door hormonen die op deze klieren werken (hypothalamus-hypofyse systeem)

Det immuunsysteem is door middel van de hypofysesteel verbonden met de hypothalamus en is omgeven door een bindweefsel kapsel.

Neurohypofyse = hypofyse achterkwab + hypofysesteel

Adenohypofyse = hypofyse voorkwab + pars tuberalis + tussenkwab

De neurohypofyse wordt van bloed voorzien door de aa. hypofysealis inferior. De adenohypofyse wordt van bloed voorzien door het poortaderstelsel, dat begint met de a. hypofysialis superior.

De beide capillaire netwerken van het poortaderstelsel bestaan uit gefenestreerde capilliaren. De veneuze afvoer van de hele hypofyse gaat via korte kanalen naar de sinus cavernosus.

Innervatie van de voorkwab door zenuwen uit de plexus caroticus.

De hormonen van de hypothalamus worden geproduceerd in neuronen die verspreid door de hypothalamus liggen.

Een groot aantal van de hormonen die door de adenohypofyse wordt geproduceerd, heeft als doelorgaan weer een endocriene klier. Vanaf de hormonen die door deze klieren worden geproduceerd is er een terugkoppelingsmechanisme naar het primaire hormoon.

Hormonen die voor de neurohypofyse bedoeld zijn en gemaakt worden door neurosecretoire zenuwcellen in de hypothalamus, gaan via ongemeyeliniseerde axonen via de hypofysesteel naar de neurohypofyse (hypofyse voorkwab). Deze hormonen worden eerst opgeslagen en naar behoefte door exocytose afgegeven; de hormonen zijn ADH en oxytocine.

De secretie van oxytocine wordt bevorderd door rekking van de vagine en/of de cervix uteri en bij het zogen van een kind.

De simpele endocriene reflex is de reflex waarbij een endocriene cel een stimulus oppikt en hier meteen op reageert door zijn hormoon te secreteren. Emoties kunnen invloed hebben op het endocriene en neurale systeem. Bijvoorbeeld stress kan het moment van ongesteld worden beïnvloeden.

Neurohormonen zijn hormonen die in het bloed vrijgelaten worden door neuronen. Ons zenuwstelsel kent de volgende groepen:

- Catecholamines gemaakt door het merg van de bijnier.
- Neurohormonen die gemaakt worden in de hypothalamus en in de neurohypofyse afgegeven worden.
- Neurohormonen van de hypothalamus die de afgifte van hormonen van de adenohipofyse controleren.

Het terugkoppelmechanisme heeft de hormonen zelf het signaal van terugkoppeling geven. Hiervoor zijn 3 regelcentra nodig: hypothalamus, hypofyse en het doelwitorgaan.

De trofische hormonen van de hypothalamus bereiken de hypofyse via het poortaderstelsel.

Prolactine en groeihormoon (GH) zijn de enigste hormonen van de adenohipofyse wiens secretie gecontroleerd wordt door zowel stimuleren als remmende hormonen.

De hypothalamus is het centrum voor homeostase, de pijnappelklier secreteert het hormoon melatonine.

De functies van de hypothalamus:

1. Activatie van het sympatische zenuwstelsel:

- controle van de afgifte van catecholamins door het merg van de bijnier
- behouden van de plasma glucose concentratie bij effecten op de pancreas

2. Behouden van de lichaamstemperatuur:

- zweten
- rillen

3. Controle van de osmolaliteit

- dorst en drinkgedrag
- ADH secretie

4. Controle van de voortplantingsfuncties

- secretie oxytocine
- trofische hormonen controle van de adenohipofyse hormonen FSH en LH

5. Controle van de voedselinname:

- voedingscentrum
- verzadigheid

6. Interactie met limbische systeem om gedragen emoties te beïnvloeden

7. Secretie van trofische hormonen om zo de afgifte van hormonen van de adenohipofyse te controleren

Het bijzondere van de vascularisatie van de adenohipofyse is dat deze bestaat uit 2 capillaire netwerken met daartussen een poortader.

De hormonen van de neurohypofyse worden geproduceerd in neuronen in de hypothalamus.

De regulatie van GH is anders dan de regulatie van de andere hormonen van de adenohipofyse, omdat GH zowel stimulerend als inhiberend beïnvloedt wordt, in

tegenstelling tot de anderen die alleen stimulerend beïnvloedt worden. Geen eindorgaan : GH + prolactine

ACTH = bijnierschorsstimulerend hormoon. De bijnier maakt o.a. cortisol en dit is een stress hormoon.

De hypothalamus reageert het eerst op stress.

De vasculaire verbinding tussen hypothalamus en adeno-hypofyse wordt verbroken. Dan:

LH omlaag	ACTH omlaag
fsh Omlaag	GH =
TSH omlaag	Prolactine Omhoog

Cortisol heeft een tegengesteld evenredig effect op CRH, wat een evenredig effect heeft op ACTH.

Cortisol remmend effect op ACTH en CRH, ACTH remmend effect op CRH en stimulerend op Cortisol. Crh stimulerend effect op ACTH.

Dus bij uitval van de bijnier verlaging van cortisol stijgt crh en stijgt ACTH ook.

Dopamine heeft een remmend effect op prolactine. Normaal gesproken zorgt meer dopamine dus voor minder prolactine. Als je prolactine wilt stimuleren moet je dus dopamine remmen dmv een dopamine remmer, dmv een dopamine antagonist.

Bij een tumor in de hypothalamus kun je ontregeling krijgen van alle eerder genoemde functies van de hypothalamus.

Negatieve terugkoppeling zorgt ervoor dat er een juiste balans blijft tussen de verschillende hormonen.

De concentratie TSH bepaalt de concentratie T3/T4 wat gemaakt wordt na aanleiding van TSH. Dus als de concentratie T3/T4 niet goed is komt dat doordat de concentratie TSH niet goed is. Echter het effect van afwijkende concentraties TSH op de concentratie T3/T4 is natuurlijk niet direct aanwezig. Daarom kun je beter de concentratie TSH dan t3/t4 meten.

Wanneer je van Europa naar Amerika vliegt, krijg je door het tijdsverschil een jetlag en raakt lichaam in de stress. De hypothalamus-hypofyse-bijnieras gaat hierdoor sneller werken, om meer cortisol te maken. Na enige tijd zal zich dit herstellen.

Als je door een tumor in de hypofyse veel ACTH produceert, produceer je ook veel cortisol, waardoor de crh-productie daalt.

Als je inactiverende mutatie in GH-receptor hebt kun je geen GH binden. De concentratie GH, en dus ook somatomedine C, zullen constant blijven. Er is namelijk geen reden meer/minder GH te produceren.

## Regulatie menstruatiecyclus

Eitjes kunnen zelf niet bewegen, spermacellen wel.

Vrouwen worden geboren met al hun eitjes die ze ooit zullen hebben. Mannen daarentegen blijven hun hele leven sperma produceren. As ze ouder worden wordt het wel minder, maar het stopt niet.

Het vrijlaten van de eitjes stopt tijdens de menopauze.

Oestrogeen en progesteron worden geproduceerd door zowel mannen als vrouwen, onder controle van de hypothalamus. Echter, oestrogenen zijn dominant in vrouwen.

GNRH van de hypothalamus controleert het vrijlaten van FSH en LH.

FSH is nodig om de gametogenese te initiëren en te behouden.

LH stimuleert de productie van de steroïde sex hormonen.

De geslachtsklieren (gonaden) worden bestuurd vanuit de hersenen, maar ze besturen zichzelf ook. Negatieve feedback van hormoon systeem werkt alleen bij te lage concentraties steroïde, dus niet bij te hoge concentraties, dan verandert het in positieve feedback.

Het vrijlaten van GNRH gaat in pulsen, dus niet continu. Dit omdat de hypofyse anders ongevoelig wordt voor GNRH.

De cervix is de nek van de uterus.

De eierstokken produceren gameten en hormonen.

Ovulatie is het vrijlaten van een eitje door de eierstok.

Het corpus luteum (gele lichaam) secreteert hormonen om de voorbereidingen van de zwangerschap te vervolgen

De cycli van uterus en eierstok staan onder invloed van :

- GNRH uit de hypothalamus
- FSH en LH uit de hypofyse
- oestrogeen progesteron en inhibitie vanuit de eierstok (ovary)

Dag 1 van de cyclus is de 1<sup>e</sup> dag vd menstruatie.

FSH zorgt voor het rijpen van follikels. Als een follikel groeit, gaat hij steroïd hormonen produceren, wat een negatieve feedback heeft op FSH en LH, waardoor er niet meerdere follikels rijpen.

Oestrogeen heeft positieve feedback op zijn eigen productie, waardoor er veel oestrogeen is, terwijl FSH en LH laag zijn.

Later gaat het follikel ook inhibine en progesteron secreteren, en verandert het effect van oestrogeen in een positieve feedback.

Door dit alles wordt de gevoeligheid voor GNRH niet voor de ovulatie verhoogd, waardoor de LH secretie ineens flink stijgt. (FSH ook, maar minder; deze wordt waarschijnlijk geremd) LH zorgt voor de laatste meiose van het follikel, zodat hij klaar is om bevrucht te worden voordat de ovulatie plaatsvindt.

Na de ovulatie produceert het corpus luteum oestrogeen en progesteron; de laatste het meest. Deze is nu dan ook dominant.

Deze hormonen hebben een negatieve feedback op GNRH.

De eerder door oestrogeen begonnen voorbereiding van de uterus worden nu door progesteron doorgezet.

Na de ovulatie stijgt de kerntemperatuur van de vrouw licht, dit blijft zo tot de menstruatie, als het eitje niet bevrucht wordt.

Als het eitje niet bevrucht wordt ondergaat het corpus luteum apoptose. Hierdoor neemt de productie van progesteron en oestrogeen af; het negatieve feedback verdwijnt, FSH en LH nemen weer toe.

Door de terugval van de hormonen contracteren de zojuist ontwikkelde bloedvaten in het endometrium van de uterus. Zonder O<sub>2</sub> en nutrienten sterven deze cellen echter af en begint de menstruatie.

Oestrogeen beïnvloedt de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken.

De combinatiepil voorkomt ovulatie, waarschijnlijk door onderdrukking van GnRH door oestrogeen en progesteron.

Daarnaast verdikt de pil het mucus van de cervix en weerhoudt het endometrium van de uterus zich voor te bereiden op een zwangerschap.

Lang gebruik verkleint de kans op een eierstok en endometrium kanker.

De minipil (progesteron alleen) geeft een iets grotere kans op mislukken dan de combinatiepil.

De minipil onderdrukt FSH en LH concentraties en de ovulatie.

De morning after pil bevat grote dosis van alleen oestrogeen of in combinatie met progesteron. Hij moet binnen 72 uur genomen worden en voorkomt dan innesteling van het eitje.

Contagestatie is een antiprogesteroon; het bindt aan de progesteron receptor als antagonist. Hierdoor wordt de zwangerschap op het niveau van het endometrium gestopt.

Progesteron is nodig om het endometrium intact te houden. Tijdens de zwangerschap (in het begin) produceert de placenta HCG, waardoor het corpus luteum intact blijft, en dus de progesteron spiegel hoog.

Na 7 weken zwangerschap produceert de placenta zelf progesteron. Het corpus luteum sterft dan af.

Tweede functie HCG: stimulatie testosteron productie bij de ontwikkelende testes bij mannelijke fetussen.

HCG is het stofje dat herkend wordt bij de zwangerschapstest.

HPL (HCS) is een hormoon dat tijdens de zwangerschap geproduceerd wordt voor het aanpassen van het glucose en vetzuur metabolisme van de moeder om de groei van de fetus te stimuleren.

Oestrogeen en progesteron spiegels blijven de hele zwangerschap hoog om het rijpen van een 2<sup>o</sup> follikel tegen te gaan via de negatieve feedback.

Oestrogeen is tijdens de zwangerschap ook nodig voor de ontwikkeling van de melk secretie kanalen.

## Schildklierafwijking als verstoring van een regelkring

Schildklier 2 soorten cellen.

- c-cellen --> calcitonine
- follikel cellen --> thyroid hormoon (TH)

TH heeft langdurig effect op het metabolisme, maar is niet essentieel om te overleven. Het is nodig voor de normale groei en ontwikkeling.

Het jodide wordt de cel in getransporteerd door cotransport met Na<sup>+</sup>.

Thyroglobuline is een glycoproteïne waaraan het I- aan tyrosine gekoppeld wordt. Dit gebeurt in het colloid. Het thyroglobuline wordt door de follikels zelf gemaakt.

Door het koppelen van I- aan tyrosine ontstaan de hormonen T3 en T4, die in eerste instantie dus nog aan het thyroglobuline gekoppeld zijn. Dit complex gaat vervolgens door middel van endocytose de epitheelcellen in, waar het T3/T4 door enzymen losgekoppeld wordt.

T3/T4 zijn lipofielen en kunnen dus zo het plasma in diffunderen.

Het enzym thyroid peroxide verwijderd een e- van I-, waarna andere enzymen het I aan tyrosine kunnen plakken.

Thyroid receptoren bevinden zich in de kern van de cel. Binding initieert transcriptie, translatie en de synthese van nieuwe proteïnen.

Thyroid hormonen verhogen de O<sub>2</sub> consumptie in de meeste weefsels. Ze ondergaan ook interactie met andere hormonen om het metabolisme van proteïnen, koolhydraten en vetten te moduleren.

Bij verhoging van de TSH spiegel vergroten de folikel cellen van de schildklier (hypertrophy). Dit resulteert in struma (goiter, zwelling).

Verhoging van de TSH spiegel kan komen door zowel hypo- als hyperthyreoidie.

Het verschil tussen T3 en T4 is dat T4 een I meer heeft.

Thyroglobuline is een glycoproteïne dat ervoor zorgt dat I en tyrosine een plaats hebben om aan gekoppeld te worden.

Regulatie van het enzym deiodinase zorgt ervoor dat doelwitweefsel zelf hun blootstelling aan T3 kunnen bepalen.

TH zorgt voor de productie van nieuwe proteïnen, die er op hun beurt voor zorgen dat de groei normaal verloopt, zoals ook de ontwikkeling vooral in het CZS. De vorming van myeline en synapsen is afhankelijk van T3 en T4. Verder moduleert TH het vet-koolhydraat- en proteïnetabolisme door middel van interactie met andere hormonen.

Bij een zoutloos dieet kan men een I-deficientie verwachten.

Hyperthyreoidie:

Oorzaken:

- ziekte van Graves: antilichamen die aan TSH receptoren binden en zich gedragen als TSH (meest voorkomende oorzaak)
- solidair adenoom: 5% van alle gevallen, goedaardige tumor
- multinodulair struma: vaker bij oudere vrouwen, meerdere knobbels in een te grote schildklier.
- de quervain thyroiditis: acuut ontstekingsproces
- postpartum thyroiditis

Symptomen

- te snelle HF
- diarree
- mager
- kinderen worden lang
- transpireren
- tremor

Bij onderzoek:

TSH is te laag (behalve bij TSH hypersecretie).

T4 is te hoog.

Er zijn 3 soorten behandelingen mogelijk:

- antithyreoïde drug (bv carbimazde): deze remmen het vormen van TH. Door de grote halfwaardetijd van T4 (7dagen) duurt het even voor het effect merkbaar is.
- radioactief jodide: wordt niet gebruikt bij zwangerschap en het geven van borstvoeding. Het is de I-131 zich ophoopt in de schildklier en hem vernietigt. Dit duurt echter enkele maanden
- operatie: totale thyroidectomy: het verwijderen van de schildklier. Dit wordt pas als laatste middel gebruikt wegens de mogelijke complicaties. Ook bij een struma wordt geopereerd omdat medicatie hiertegen niet helpt.

De ziekte van Graves is te herkennen aan de oogverschijnselen. Dit is meestal bilateraal, maar kan ook unilateraal zijn. Typisch zijn uitpuilende bolle ogen die lijken te staren.

Bij patienten met hyperthyreoidie is het aan beta1 receptoren in het hart ook vergroot. beta-blokkers worden wel gebruikt om enkele symptomen te bestrijden.

TH gebrek leidt tot vermindering van de gevoeligheid voor catecholamines

HYPOTHyreoidie

Oorzaken:

- autoimmune hypothyreoidie: meest voorkomend, meer bij vrouwen dan bij mannen.
- hashimoto's thyroiditis: autoimmuni thyroiditis, komt ook vaker voor bij vrouwen en op hogere leeftijd. Leidt tot struma.
- postpartum thyroiditis: kan leiden tot zowel hypo als hyper. Men denkt dat het het gevolg is van modificaties van het immun systeem die nodig zijn tijdens de zwangerschap.



- Iodide deficiëntie. Door dieet, struma treedt vaak op.
- dyshormonogenese: genetische fout in de synthese van TH

Symptomen:

- dik
- zware stem
- dikke huid
- niet tegen kou kunnen
- bradycardie
- constipatie
- kinderen blijven klein

Bij onderzoek:

TSH te hoog

T4 te laag

Cholesterol hoog

Creatine kinase hoog

Aspartaat transferase hoog

Anemie

behandeling: T4 geven gedurende hele leven. De dosis is afhankelijk van hoe erg het is, leeftijd, fitheid van de patient en andere mogelijke aanwezige ziekten.

