

Samenvatting O104 Regulatie en integratie 1

1 Regulatie en integratie

ZSO 1: Regulatie en integratie

Het model en de daarmee verbonden theorie is een gestructureerde hoeveelheid kennis waarmee de geobserveerde werkelijkheid kan worden vergeleken en geheel of gedeeltelijk inzichtelijk kan worden gemaakt. Het model kan gebruikt worden om voorspellingen te doen. Een belangrijke voorwaarde waaraan een model dient te voldoen is dat het gedrag ervan reproduceerbaar en controleerbaar is. In sommige gevallen wordt het systeem beschreven door het bepalen van de reactie van het systeem op de aangeboden interventie. Deze aanpak heet de black-box analyse: het systeem wordt uitsluitend beschreven aan de hand van z'n ingangs-uitgangsrelatie. Zowel de input als de output van een systeem kan meerdimensionaal zijn. Bij een nulde-ordesysteem bestaat tussen ingangssignaal $X(t)$ en uitgangssignaal $Y(t)$ de relatie $a_0Y(t) = b_0X(t)$. Door het ontbreken van een tijdsafgeleide in deze relatie behoren deze systemen tot de klasse van statische systemen. Aan de ingangszijde van een fysiologische keten komen de receptoren voor, zoals: fotoreceptoren, thermoreceptoren, chemoreceptoren en mechanoreceptoren. Bij gesloten systemen vindt terugmelding van het resultaat van de signaalbewerking plaats. Hierdoor kunnen afwijkingen van het gewenste resultaat geconstateerd worden, wat een noodzakelijke voorwaarde is voor correctie. Het menselijk lichaam kent een aantal gesloten systemen: het bewaren van het evenwicht, de regulatie van de bloeddruk, de pupilreactie, de warmteregulatie en het handhaven van het bloedglucosegehalte. Het gesloten systeem wordt een regelsysteem genoemd. Wanneer de belangrijkste taak van het regelsysteem is het constant houden van de te regelen grootheid, spreekt men van een homeostaat. Wanneer het doel is de te regelen zo goed mogelijk een variërende ingangswaarde te laten volgen noemt men het een servosysteem. In ieder gesloten regelsysteem worden de volgende elementen onderscheiden:

- de referentie (setpoint): dit is de waarde van de grootheid die constant gehouden of gevolgd moet worden
- de sensor/omzetter/receptor: waarnemen van de waarde van de grootheid, in de fysiologie ook wel receptor genoemd
- de comparator: vergelijkt de te regelen grootheid met de gewenste waarde, de comparator bepaalt het verschil, geeft een signaal af dat evenredig is met het verschil
- de effector: het corrigerende element
- de te regelen grootheid: bijvoorbeeld temperatuur, bloeddruk, hartfrequentie
- verstoringen: hieronder verstaan we alle van buiten het regelsysteem komende invloeden waardoor de toestand van het proces kan afwijken van de gewenste toestand
- kanalen: de hiervoor genoemde elementen zijn onderling verbonden via leideingen of kanalen (zenuwvezels, toevoerend naar de comparator (afferent), afvoerend van de comparator naar de effector (efferent))

Fysiologische variabelen moeten worden weergegeven door afgeronde blokjes en de organen door rechthoekige blokjes. Wanneer variabelen verbonden zijn door pijlen met een + betekent dit dat een verandering in de ene variabele zal leiden tot een verandering in dezelfde richting van de andere variabele. Pijlen met een - betekenen dat de richtingen van de verandering juist tegengesteld zijn. Indien sprake is van onderscheiden deelsystemen voor up- en downregulatie is het in de werkelijkheid meestal zo dat de comparator niet ineens de "wissel" omzet.

ZSO 2: Regulatie van de osmolaliteit

De nieren zijn verantwoordelijk voor het reguleren van de waterbalans en zijn in de meeste gevallen ook de belangrijkste route voor het verwijderen van water uit het lichaam. Renale excretie van water is gereguleerd zodat de waterbalans in stand blijft. Omdat de Na^+

concentratie de belangrijkste schakel is in de plasma osmolaliteit doen veranderingen van de waterbalans de plasma Na^+ concentratie veranderen. ADH of vasopressine werkt in op de nieren om het volume en de osmolaliteit van de urine te reguleren. Bij een lage ADH waarde is er een groot volume aan urine. De 2 fysiologische regulatoren van de ADH secretie zijn de osmolaliteit van de lichaamsvloeistof en volume en druk van het vasculaire systeem. Een verandering in de osmolaliteit van de lichaamsvloeistof is de belangrijkste regulator van de ADH secretie. Osmoreceptoren meten veranderingen in de osmolaliteit van de lichaamsvloeistof. Een afname in het bloedvolume of de arteriële bloeddruk stimuleert ook de ADH secretie. Baroreceptoren nemen veranderingen in deze waarden waar. De comparator in het systeem van de regulatie van de osmolaliteit zijn de kernen in de hypothalamus die een downregulatie hebben (dorstgevoel, drinken) en een upregulatie (ADH productie, wateruitscheiding). Nicotine stimuleert de ADH-productie evenredig, alcohol stimuleert de ADH-productie omgekeerd evenredig.

ZSO 3: Regulatie van het extracellulaire vochtvolume

Onder normale condities houden de nieren het ECV constant door het aanpassen van de NaCl excretie aan de ingenomen hoeveelheid. Een afname van het ECV resulteert in een afgenomen vasculair volume, afgenomen bloeddruk en CO. De belangrijkste receptoren in dit regelsysteem zijn de baroreceptoren. Lage druk baroreceptoren reageren vooral op het vasculaire volume. ANP zorgt voor een daling van de bloeddruk en een toename van de excretie van NaCl en water door de nieren. Hoge druk baroreceptoren reageren vooral op arteriële bloeddruk. Een toename van de renale sympathische zenuw activiteit doet de NaCl excretie dalen. Angiotensine II ontstaat in de long uit angiotensine I, het stimuleert de ADH secretie, het dorstgevoel, de aldosteron secretie en versterkte NaCl reabsorptie in de proximale tubulus. Het inhibeert de secretie van renine. Het is de laatste stap in het Renine-Angiotensine-Aldosteron systeem, stimulatie van dit systeem leidt tot versterkte NaCl reabsorptie, dus tot groter vochtvolume en hogere bloeddruk. De regulatie van het ECV gebeurt dus door de uitscheiding van water door de nieren en door het dorstgevoel en drinken. In dit systeem is er geen comparator aan te wijzen, de effector is de nier en de sensoren zijn de hoge- en lage-druk baroreceptoren.

ZSO 4: Interacties en verstoringen

De osmolaliteit wordt geregeld door het aanpassen van het ECV. Als het lichaam het ECV wil verminderen doet het dit door osmotisch actieve NaCl uit te scheiden. Een andere voorbeeld van interacterende regelsystemen is de regulatie van de ademhaling of het zuur base evenwicht. Een verstoring kan zijn een uitgevallen signaalroute, een door een tumor of infarct uitgevallen hersenkern waarin zich het setpoint en de comparator bevinden, een op hol geslagen effector. Een verstoring in het ene regelsysteem kan onverwachte symptomen opwekken via een ander regelsysteem. De primaire symptomen worden veroorzaakt door de eigenlijke verstoring in de onderhavige regelkring. De secundaire symptomen zijn de symptomen die ontstaan t.g.v. interacties met andere regelkringen.

Verstoringen van de vasopressine secretie of activiteit omvatten: deficiëntie door een ziekte aan de hypothalamus (diabetes insipidus), niet voldoende kracht van het hormoon. Bij het syndroom van onvoldoende uitscheiding van ADH (SIADH) wordt door een tumor extra veel ADH afgescheiden (er zijn ook andere oorzaken voor). Het drinken van vrij veel water leidt tot een kleine verlaging van de osmolaliteit, waterige urine. Het ECV zal verhoogd zijn en ook de bloeddruk zal verhoogd zijn. De renine spiegel zakt om proberen het ECV te laten dalen, daarom is de ANP spiegel verhoogd. Bij SIADH wordt water vastgehouden en is er een lage plasma osmolaliteit, de urine is hyperosmotisch.

2 Algemene principes van de werking van farmaca

ZSO 5: Algemene farmacologische principes

De farmacotherapie: de behandeling van zieken met medicamenten. Farmacologie wordt gedefinieerd als de wetenschap die zich bezighoudt met de interactie tussen levende systemen en chemische stoffen, die van buitenaf aan het systeem zijn toegediend. De leer van giftige werking van chemische stoffen in het lichaam, de toxicologie, is nauw verwant aan de farmacologie. Het farmacon heeft bepaalde waarneembare effecten, bijvoorbeeld een spiercontractie, remming van de ovulatie, koortsverlaging, stimulering van de insulineproductie. Voor de arts die bij een bepaalde patiënt een geschikt geneesmiddel moet uitkiezen is het van groot belang te weten welk werkingsmechanisme aan het gewenste effect ten grondslag ligt en hoe dit past bij de pathofysiologische verstoring van de betrokken regelkring(en). Het geheel aan werkingsmechanismen en daar uit resulterende effecten noemt men de farmacodynamie. Opname in de bloedbaan is daartoe in de regel de eerste stap. Afhankelijk van de toedieningsweg en de toedieningsvorm verstrijkt er een bepaalde tijd voordat het preparaat uiteenvalt, oplost en het werkzame bestanddeel in het bloed wordt opgenomen. Men duidt het tijdsverloop dat nodig is voor het beschikbaar komen van het geneesmiddel uit de toedieningsvorm aan als de farmaceutische fase. Deze wordt gevolgd door de farmacokinetische fase (absorptie, distributie, biotransformatie en excretie) en de farmacodynamische fase (farmacon-receptor en interactie). De lotgevallen van farmaca in het lichaam en de snelheid waarmee die processen zich voltrekken wordt dus farmacokinetiek genoemd. Bij de toepassing van farmaca moet men er rekening mee houden dat als gevolg van de natuurlijke homeostase, tegenregulaties in werking worden gesteld om het effect van het farmacon te neutraliseren. Tegenregulaties leiden veelal tot zogenaamde secundaire effecten. Zo zullen na toediening van een bloeddrukverhogende stof de baroreceptorreflexen worden geactiveerd, hetgeen kan leiden tot een verlaging van de hartfrequentie, zonder dat dit een werking van het farmacon is.

Bij het kiezen van het geschikte medicijn zijn er verschillende factoren waarmee rekening gehouden moet worden: * iedere patiënt is uniek, * in levenbedreigende situaties moet vaak worden gestart met de behandeling voordat de diagnose is bevestigd door onderzoek, * de situatie van de patiënt kan met de tijd veranderen, * het gebruik van verschillende medicijnen tegelijkertijd kan invloed hebben op de werking van de medicatie. Farmacodynamie is de werking van farmaca in het lichaam, bestudeerd wordt welke effecten een farmacon in het lichaam tot stand brengt en welke werkingsmechanismen daarmee gemoeid zijn. Een farmacon-receptor is een specifiek macromolecuul, meestal een membraangebonden eiwit, waar het farmacon op moleculair niveau op aangrijpt, deze interactie leidt tot het farmacologische effect. Farmacogenetica is een onderdeel van de farmacologie dat zich bezighoudt met de erfelijke factoren die een rol spelen bij afwijkende reacties van het lichaam op farmaca. Dosis, toestand van de persoon en de bijwerkingen van therapeutisch gebruik zijn factoren die uitmaken of een farmacon bruikbaar is als geneesmiddel. De therapeutische index is de verhouding tussen de minimaal toxische plasmaconcentratie van een geneesmiddel en de minimaal effectieve concentratie, ook wel veiligheidsmarge genoemd.

ZSO 6: Receptoren

Een receptor is een macromolecuul dat selectief een geneesmiddel of endogene verbinding kan binden, waardoor een respons in de cel of het weefsel tot stand komt. De hoofdfunctie van een receptor is om te fungeren als specifiek herkenningspunt; een effect wordt alleen geproduceerd wanneer een ligand (farmacon of endogene verbinding) wordt gebonden, in ongebonden toestand is de receptor functioneel inactief. Na de binding stelt zich een equilibrium in, het gebonden en vrije ligand moeten dan snel gescheiden worden. Er zijn 4 mechanismen voor signaal transmissie: receptoren die ion-kanalen controleren, receptoren die verbonden zijn met G-eiwitten, intracellulaire receptoren, en receptoren met intrinsieke

enzym activiteit. Een agonist is een farmacon dat net als het endogene ligand op dezelfde plaats op de receptor kan binden, de receptor kan activeren en hetzelfde type signaal kan veroorzaken, de omvang van het signaal is doorgaans gelijk of sterker aan dat van het endogene ligand. Een antagonist is een farmacon dat een interactie kan aangaan met de receptor zonder deze te activeren, maar waardoor agonisten niet meer in staat zijn tot receptoractivatie, de antagonist kan binden op de plaats waar de agonist op de receptor aangrijpt (competitief) of op een andere plaats (noncompetitief). Negatief antagonisme berust op het volgende; een stof die door binding aan de receptor de rusttoestand van de receptor doet toenemen en daarmee de spontane activiteit van het receptor-gekoppelde signaaltransductiemechanisme onderdrukt. Allosterische interactie is 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: de eigenschap slecht op een beperkt aantal typen van receptoren aan te grijpen. Selectiviteit van een farmacon: eigenschap slechte een beperkt aantal effecten tot stand te brengen. De bindingsconstante (K_d) is de concentratie farmacon die nodig is om 50% van de receptorbindingsplaatsen te bezetten. De nicotinereceptor is een voorbeeld van een ionkanaal, met als agonist acetylcholine, de β -adrenerge receptor is een voorbeeld van een G-eiwit gekoppelde receptor met als agonist (nor)adrenaline, de insulinerceptor is een voorbeeld van i receptoren met intrinsieke tyrosine kinase activiteit met als agonist insuline, de oestrogenreceptor is een voorbeeld van intracellulaire steroïd/thyroid receptor met als agonist steroïden. De signaal overdracht via ionkanalen is het snelste en die via intracellulaire steroïd/thyroid receptoren het langzaamste. Bij homologe desensitisatie is er sprake van een verminderde receptorgevoeligheid voor de groep van agonisten die specifiek op de receptor aangrijpen, bij heterologe desensitisatie is de gevoeligheid van de receptor verminderd door verschillende klasse van farmaca die niet noodzakelijkerwijs direct met de receptor een interactie aangaan, maar die wel dezelfde route van signaal-transductie delen. Een upregulatie, toename van het aantal receptoren, zal optreden in aanwezigheid van een antagonist, bij aanwezigheid van een agonist zal down-regulatie, een afname van het aantal receptoren, optreden.

ZSO 7: De concentratie-effectrelatie

Een quantale respons is een alles-of-niets effect, een graduele respons kan in één proefobject worden gemeten in afhankelijkheid van verschillende doseringen of concentraties van het farmacon. Een maximaal effect treedt op wanneer een zodanige concentratie is gegeven dat alle receptoren bezet zijn door het farmacon. De waarden aangeduid met ED en een percentage geven de dosis (concentratie) aan die nodig is om dat percentage van de receptoren te bezetten. Wanneer medicijnen hetzelfde maximale effect bereiken hebben zij dezelfde efficacy. Het medicijn dat met de minste concentratie dit effect bereikt heeft de hoogste affiniteit. Een medicijn met een hogere potency heeft een kleinere concentratie nodig om dezelfde farmacologische respons op te wekken. De affiniteit geeft de neiging tot binding van een stof aan zijn receptor aan. Spare receptors zijn receptoren die het vermogen hebben farmaca te binden maar dit leidt niet tot een effect.

ZSO 8: Klinische farmacokinetiek

K (rate constant) is de (eliminatie)snelheidsconstante, de evenredigheidsfactor die aangeeft welke fractie van de heersende plasmaconcentratie per tijdseenheid wordt geëlimineerd. Bij eerste-orde eliminatie wordt per tijdseenheid een constante fractie van de nog aanwezige stof uit het lichaam geëlimineerd. Bij nulde-orde kinetiek wordt echter per tijdseenheid een constante hoeveelheid geëlimineerd. De halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van een geneesmiddel is gedefinieerd als de tijd die nodig is om tijdens het proces van eerste-orde eliminatie de plasmaconcentratie met de helft te doen afnemen. F, de biologische beschikbaarheid, is de fractie van de toegediende dosis (D) die in de algemene circulatie terecht komt. Het schijnbaar

verdelingsvolume, V , is een empirisch verkregen kengetal dat de verhouding aangeeft tussen de hoeveelheid geneesmiddel die op een bepaald tijdstip in het lichaam aanwezig is en de concentratie die daarbij in het plasma gemeten wordt. De totale lichaamsklaring, CL , is de theoretische hoeveelheid plasma die per tijdseenheid door het lichaam wordt ontdaan van een bepaalde stof. Het first-pass effect is de fractie van de dosis die na orale toediening bij de eerste passage door de lever wordt omgezet. De steady-state concentratie of plateauconcentratie (C_{ss}) is de constante plasmaconcentratie van een geneesmiddel die uiteindelijk wordt bereikt na intraveneuze infusie. Tijdens steady-state wordt precies evenveel geneesmiddel geëlimineerd als er binnenkomt. De belangrijkste farmacokinetische kengetallen zijn het verdelingsvolume, de klaring, de halfwaardetijd en de biologische beschikbaarheid. $t_{1/2} = \ln(2/k_E)$. Een schatting van V kan worden gemaakt door de concentratie op tijdstip $t=0$ te bepalen: $V=D/C_0$. $CL = (\ln 2 \times V) / t_{1/2}$. CL is ook met een andere formule te berekenen: $CL=D/AUC$ (area under the curve).

Algemeen worden routes onderscheiden waarlangs het farmacon het lichaam binnen kan gaan, namelijk via het maag-darm kanaal of anders. De snelste route is die van intraveneuze toediening. Via verschillende processen verlaat het farmacon het plasma: * distributie over membranen naar weefsel of andere lichaamsvloeistoffen, * excretie door renale routes, * metabolisme naar andere actieve of inactieve onderdelen, * exhalatie via de longen. $CL =$ mate van verwijdering van het farmacon (mg/min) / plasma concentratie van het farmacon (mg/ml). Vaak is er een oplaaddosis, loading dose nodig om meteen op het goede niveau te komen: oplaaddosis (mg) = C_{ss} (mg/L) $\times V_d$ (L). Het binden van farmaca aan het plasma of serum onderdelen vraagt om albumine, α 1-zuur glycoproteïne of lipoproteïne. Een dosis over langere tijd wordt meestal gegeven via een continu IV infuus of een discreet doseringsschema. Er is ook een formule voor de steady-state concentratie: $C_{ss} = k_0 / k_E V_d$. De dosis die gegeven moet worden om op een bepaalde concentratie te blijven, maintenance dose: maintenance dose rate = target concentratie \times klaring. Een maintenance dose wordt vaak voorafgegaan door één hele hoge oplaaddosis. Meestal is de steady-state ingesteld nadat 5 halfwaardetijden zijn verstreken.

ZSO 9: Lotgevallen van geneesmiddelen in het lichaam

Een geneesmiddel dat aan een patiënt wordt toegediend, kan pas werken als het in voldoende concentratie op de plaats van inwerking is terechtgekomen. Soms kan dit worden bereikt door het geneesmiddel zo dicht mogelijk bij die plaats aan te brengen. De bloedcirculatie speelt bij het transport een belangrijke rol, maar eerst moet het geneesmiddel van de plaats van toediening naar het bloed worden vervoerd (absorptie). De snelheid van dissolutie (oplossen van het geneesmiddel) is in hoge mate afhankelijk van de farmaceutische eigenschappen van de toedieningsvorm. Eenmaal geabsorbeerd vindt er verdeling (distributie) in weefsels en organen plaats. Doorgaans komt maar een kleine fractie van de toegediende dosis op de beoogde plaats bij de receptoren terecht, om daar zijn farmacodynamische werking uit te oefenen. De meeste geneesmiddelen verdwijnen na kortere of langere tijd weer uit het lichaam (eliminatie), hetzij door onveranderde uitscheiding via urine of ontlasting, hetzij door chemische omzetting van het toegediende geneesmiddel (biotransformatie) waarna de omzettingsproducten, metabolieten, worden uitgescheiden. Geneesmiddelen kunnen op vele manieren worden toegediend, namelijk oraal, intramusculair, subcutaneus (onder de huid), intraveneus. Geneesmiddelen met een hoge vetoplosbaarheid, een laag molecuulgewicht, niet geladen en niet polair passeren zijn het makkelijkst te transporteren. Het meeste transport vindt plaats via passieve diffusie. Veel soorten reactie kunnen optreden in het metabolisme van geneesmiddelen: oxidatie, conjugatie, reductie en hydrolyse. Farmaconmetaboliserende enzymen bevinden zich in alle epitheel, maar de lever heeft de grootste capaciteit. Sommige geneesmiddelen die via de gal uit het bloed worden uitgescheiden kunnen daarna weer voor een groot gedeelte opnieuw uit de darm worden opgenomen, het effect van deze

enterohepatische kringloop is dat de werkingsduur van dergelijke geneesmiddelen wordt verlengd. De excretie van een zuur geneesmiddel kan worden bevorderd door de urine meer alkalisch te maken.

ZSO 10: Belangrijke farmacotherapeutische problemen

Niet iedere patiënt heeft dezelfde dosis van een geneesmiddel nodig om het gewenste effect daarvan te ondervinden. Gevoeligheidsverschillen (variabiliteit) tussen individuen onderling of binnen één individu bij verschillende gelegenheden, kunnen zowel uit farmacokinetische als uit farmacodynamische verschillen voortkomen. De belangrijkste oorzaken van variabiliteit zijn leeftijd, veranderde fysiologie, genetische variatie in farmaconmetabolisme en interactie met andere farmaca. Idiosyncrasie is het verschijnsel dat bepaalde geneesmiddelen bij sommige mensen geheel andere effecten dan gebruikelijk teweegbrengt. Variabiliteit in het effect van een geneesmiddel kan ook worden veroorzaakt door de gelijktijdige inwerking (interactie) van één of meer andere farmaca. Dit is meestal van kwantitatieve aard maar kan ook kwalitatief zijn. We spreken van een farmacodynamische interactie wanneer toediening van een geneesmiddel (a) de werking van een ander middel (b) verandert, door beïnvloeding van de farmacon-receptorinteractie zonder dat de concentratie van b op de plaats van inwerking is verandert. Bij een farmacocinetische interactie is de concentratie van b ter hoogte van de receptoren onder invloed van a. Alle geneesmiddelen zijn in staat zowel therapeutische als schadelijke effecten teweeg te brengen. Schadelijke effecten en bijwerkingen veroorzaakt door geneesmiddelen kunnen worden onderverdeeld in effecten gerelateerd aan de farmacologische hoofdwerking en effecten die daarmee niet gerelateerd zijn. Patiënten met farmacogenetische abnormaliteiten kunnen een leven leiden zonder enig probleem zolang het farmacon met de abnormale reactie niet wordt geslikt. Farmacon allergie, of hypersensitisatie, kunnen worden ingedeeld in 4 typen: type I (onmiddellijke of anaphylactoïde reactie), type II (cytotoxische of autoimmune respons), type III (immuun complex gestuurde reactie) en type IV (cel stuurde respons). Bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die langdurig gebruikt worden moet men beducht zijn op interacties. Ook zijn er farmacokinetische verschillen tussen verschillende leeftijdsgroepen. Bij de geboorte zijn de activiteit van het geneesmiddel metabolisme enzym in de lever en de mogelijkheid tot renale eliminatie zijn minimaal. Renale eliminatie bij ouderen toont ook een afgenomen glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Dosisafhankelijke schadelijke effecten treden in alle patiënten op als de dosis maar voldoende hoog is. Geneesmiddelen kunnen antigeen-antilichaamreacties oproepen die tot uiting komen in symptomen die geheel afwijken van de farmacologische eigenschappen van het betrokken middel. Een mogelijke reactie is de anafylactische shock, de patiënt raakt hierbij kort na toediening van het geneesmiddel in een shocktoestand, waarbij sterke bloeddrukdaling, gestoorde circulatie en ademhaling op de voorgrond staan. Een idiosyncrasie voor een geneesmiddel is meestal genetisch bepaald in tegenstelling tot een geneesmiddelallergie. Daarnaast verschilt idiosyncrasie van allergie doordat het dosis-afhankelijk is en het zich als bij de eerste blootstelling manifesteert. Voor de 8^e week van de zwangerschap is het gevaar voor embryonale misvormingen door geneesmiddelen het grootst omdat de organogenese nog niet is voltooid.

3 Het autonome zenuwstelsel als regelkring

ZSO 11: Bouw en functie van het autonome zenuwstelsel

De verschillende onwillekeurige processen die zich in het lichaam afspelen, moeten enerzijds individueel worden geregeld en anderzijds op elkaar worden afgestemd. Deze besturing kent een snelle en een trage component. De snelle component verloopt via het autonome zenuwstelsel. Het autonome zenuwstelsel regelt het metabolisme, de ademhaling, de circulatie, de maag-darmfunctie en vele andere vitale processen. Het autonome zenuwstelsel regelt het metabolisme, de ademhaling, de circulatie, de maag-darmfunctie en vele andere

vitale processen. Het zenuwstelsel beschikt over stimulerende (facilitatie) en over remmende (inhibitie) delen. Op basis van de functie verdelen we het autonome zenuwstelsel in een (ortho)sympathisch zenuwstelsel en een parasympathisch zenuwstelsel. De overdracht van zenuwprikkels bij een schakeling tussen 2 opeenvolgende zenuwen (synaps) of van zenuw op effectororgaan, wordt verzorgd door een neurotransmitter. In het orthosympathische systeem zijn dit noradrenaline en andere catecholaminen (adrenerge transmissie), in het parasympathische zenuwstelsel is dit acetylcholine (cholinerge transmissie). Deze neurotransmitters grijpen aan op postsynaptische en/of presynaptische receptoren, die afhankelijk van de transmitter worden benoemd: α -adrenerg, β -adrenerg en dopaminerg voor het orthosympathische systeem en muscarinerg en nicotinerg voor het parasympathische systeem. Door het toedienen van stoffen die dezelfde werking hebben als de neurotransmitters (agonisten), of door toediening van stoffen die de receptoren blokkeren (antagonisten), kan de functie van het autonome zenuwstelsel farmacologisch worden beïnvloed. Het autonome zenuwstelsel is een motorisch systeem dat zich bezighoudt met de regulatie van glad spierweefsel, hartspierweefsel en klieren. De belangrijkste functie van het autonome zenuwstelsel is homeostase. Het sympathische zenuwstelsel kent preganglionaire en postganglionaire neuronen. Wanneer de sympathische preganglionaire axonen in een gegeven witte ramus bij het sympathische paravertebrale ganglion komen van hetzelfde segment kunnen zij: synapsen in dat ganglion, draaien en synapsen naar een ganglion op een ander segment niveau, op doorlopen naar een prevertebraal ganglion. Het parasympathische zenuwstelsel is veel minder verspreid dan het sympathische. Veel van de parasympathische stimulatie is bedoeld voor de organen in de thoraxholte en buik. De hersenzenuwen III, VII, IX en X bevatten parasympathische neuronen en er zijn ook enkele sacrale parasympathische kernen. Het sympathische zenuwstelsel reguleert actief de functies van de organen onder normale omstandigheden, de werking van de parasympathische tak is meestal omgekeerd aan die van de sympathische wanneer een orgaan zowel sympathisch als parasympathisch geïnnerveerd wordt. Activatie van de sympathische outflow wordt gestimuleerd door woede, angst, stress enz. Activatie van de parasympathische outflow is geassocieerd met het bewaren van de energie en het in stand houden van orgaanfuncties in periodes met minder activiteit. Het parasympathische systeem is in tegenstelling tot het sympathische systeem essentieel voor het leven. De parasympathische postganglionaire neuronen gebruiken acetylcholine als neurotransmitter. De receptoren op de target organen zijn van het muscarine type. Sympathische postganglionaire neuronen gebruiken noradrenaline als neurotransmitter, α -adrenerge en β -adrenerge receptoren zijn hiervoor aanwezig. De neurotransmitters worden vrijgegeven door een van calcium afhankelijk proces dat we kennen als exocytose. De acetylatie van choline, een proces gekatalyseerd door acetyltransferase, met acetyl coA als acetyl donor, veroorzaakt dat acetylcholine wordt gesynthetiseerd in cholinerge neuronen. Noradrenaline komt voor in de adrenale medulla. Acetylcholine en noradrenaline gebruiken verschillende receptoren om hun uiteindelijke opdracht uit te voeren, en iedere neurotransmitter kan samenwerken met verschillende receptor subtypen. Responsen opgewekt door acetylcholine of door activatie van het parasympathische zenuwstelsel worden beschreven als nicotisch of muscarinisch en hebben geleid tot een subclassificatie van cholinerge receptoren in muscarine en nicotine receptoren. De β -adrenerge receptoren kunnen worden onderverdeeld in β 1-, β 2- en β 3-receptoren. α -adrenerge receptoren kunnen worden verdeeld in α 1- en α 2-adrenerge receptoren. Stimulatie van een van de 3 β -adrenerge receptor typen leidt tot activatie van het enzym adenylaat cyclase. Hierbij zijn G-eiwitten betrokken. α 2-adrenerge receptoren remmen adenylaat cyclase door een remmend G eiwit. Activatie van α -1 adrenerge receptoren leidt tot stimulatie van het membraan gebonden fosfolipase C. M1, M3 en M5 stimulatie leidt ook tot activatie van fosfolipase C. Activatie van M2 en M4 leidt tot remming van de adenylaat cyclase. De nicotine receptor, hoort tot de familie van ligand-

gated kanalen. Veel organen ontvangen zowel cholinerge als adrenerge innervatie, en antwoorden in deze organen zijn een samenspel tussen het parasympathische en sympathische zenuwstelsel. Autonome functies worden gecontroleerd door hogere autonome centra, waaronder de hypothalamus en delen van het limbische systeem. Het limbische systeem controleert motivatie direct langs neurale wegen en indirect via het endocriene systeem. De hypothalamus heeft vele functies, waaronder het regelen van homeostase, motivatie en emotioneel gedrag. Stimulatie in het laterale en posteriore deel van de hypothalamus veroorzaakt stimulatie van het sympathische systeem, stimulatie van het anteriore deel zorgt voor stimulatie van de output langs het parasympathische systeem. Bij een afname van de omgevingstemperatuur past het lichaam zich aan door het verminderen van het warmteverlies en het laten toenemen van de warmteproductie. Afkoeling leidt tot rillen, wat leidt tot een toename van de warmteproductie. Warmteverlies wordt gereduceerd door vasoconstrictie en piloerectie. Warmteverlies wordt vermeerderd door zweten en vasodilatatie.

ZSO 12: Farmacologische beïnvloeding van het autonome zenuwstelsel

Medicijnen die de activiteit van parasympathische zenuwen veranderen zijn vaak antagonisten van de acties die worden uitgevoerd door acetylcholine. Medicijnen die de acties van acetylcholine nadoen zorgen voor een afname van de oogdruk, toename van de motiliteit in het maagdarmkanaal en urinaire kanalen. Medicijnen die de acties van acetylcholine antageneren verwijdt de pupillen, zorgt voor een afname van de motiliteit, verwijdt de luchtwegen. Medicijnen die cholinerge receptoren activeren worden cholinomimetica genoemd en worden onderverdeeld in directe en indirecte. Directe cholinomimetica produceren hun effect door het binden aan en activeren van cholinerge receptoren. Indirecte cholinomimetica produceren hun effecten door acetylcholinesterase te remmen en door de concentratie van acetylcholine op de cholinerge synapsen te doen toenemen. Deze cholinomimetica hebben een effect op de activatie van de parasympathische zenuwen en worden daarom parasymphomimetica genoemd. Wanneer M1, M3 en M5 door een agonist worden geactiveerd werken zij samen met G eiwitten om de fosfoinositide hydrolyse te stimuleren en de afgifte van intracellulair calcium. Muscarinerge agonisten bereiken zelden een concentratie die hoog genoeg is om invloed te hebben op het systeem. Nicotine activeert nicotine receptoren, maar ook sympathische en parasympathische ganglia, maar het effect op het cardiovasculaire systeem is vooral sympathisch, en het effect op het maagdarmkanaal is vooral parasympathisch. Nicotine doet de bloeddruk en de hartslag stijgen, dit wordt tegengegaan door bradycardie. De meeste remmers van acetylcholinesterase die klinisch wordt gebruikt maakt geen verschil tussen acetylcholinesterase en plasma cholinesterase. De remmers van cholinesterase worden verdeeld in reversibel en irreversibel. Substraat remmers worden gehydrolyseerd door acetylcholinesterase. Remmers van cholinesterase doen de effecten van acetylcholine door het hele systeem stijgen. Remmers van cholinesterase doen de hartslag verlagen en de CO maar heeft bijna geen effect op de contractiekracht van de ventrikels. Blokkers van de cholinerge receptoren worden verdeeld in muscarinerge antagonisten en nicotinerge antagonisten. Muscarinerge antagonisten blokkeren competitief de receptoren, hierdoor worden de postganglionaire parasympathische zenuwen geremd, daarom wordt er soms gesproken van parasymphatolytica. Muscarinerge antagonisten relaxeren niet-vasculair glad spierweefsel. Medicijnen die acties van het sympathische systeem nadoen of vergemakkelijken worden sympathomimetica genoemd, medicijnen die deze acties juist blokkeren of verminderen worden sympatholytica genoemd. Sympathomimetica zorgen voor constrictie van arteriolen en venen. Deze medicijnen worden ook gebruikt om de bloeddruk te verhogen. Medicijnen die de activiteit van het sympathische systeem doen dalen worden vaak gebruikt bij hypertensie. α 1-receptoren zorgen voor de contractie van arteriële delen, β 2-receptoren zorgen voor de relaxatie van bronchiaal glad spierweefsel. De β 1-receptoren bevinden zich op het hartspierweefsel. Een farmacologische

dosis adrenaline activeert α 1- β 1- en β -2 adrenerge receptoren, noradrenaline activeert α 1 en β 1- adrenerge receptoren. Isoproterenol activeert β 1- en β -2 adrenerge receptoren. Indirect opererende sympathomimetica activeren receptoren niet direct maar vergemakkelijken de afgifte van noradrenaline. Het sympathische zenuwstelsel heeft een grote invloed op de regulatie van het cardiovasculaire systeem. De MAP fluctueert niet hevig omdat er voldoende mechanismen (o.a. baroreceptor reflex) zijn om de homeostase te bewaren. Medicijnen die vasoconstrictie veroorzaken (bijvoorbeeld α 1 adrenerge receptor agonisten) veroorzaken daarnaast reflexmatig een lagere hartslag. Medicijnen die vasodilatatie veroorzaken, hebben een tachycardie tot gevolg via het baroreflex mechanisme. Adrenaline is het prototype van een direct werkende sympathomimetica. Door de activatie van β 1 adrenerge receptoren verandert adrenaline de kracht, aantal en ritme van de hartcontracties. Adrenaline is in sommige gevallen een vasoconstrictor. Adrenaline heeft een toename van de bloedflow in skelet spieren en andere bloedbedden tot gevolg maar verlaagt de vloedflow in de huid en nieren. Noradrenaline heeft een lage potency voor β 2 receptoren, dus farmacologische acties hebben allen invloed op β 1 receptoren en de α -receptoren. Noradrenaline heeft vasoconstrictie tot gevolg en verhoogt daarmee ook de diastolische bloeddruk. Phenoxybenzamine en phentolamine blokken zowel de α 1 als α 2 receptoren, zij veroorzaken vasodilatatie, door het blokkeren van de sympathische tonus naar de bloedvaten. De bloeddruk wordt iets lager. Tachycardie en bradycardie komen voor door deze blokkades. Propranolol is het prototype voor een β -adrenerge blokker. Voor beide β -receptoren is het een potente reversibele antagonist. Propranolol doet de hartslag en de contractiliteit van het hart dalen in rust, maar zorgt voor versterkte effecten tijdens beweging. Een bijwerking van propranolol is dat het de weerstand van de luchtwegen verhoogd. Er is een onderscheid te maken tussen selectieve en niet selectieve β -blokkers, selectieve remmen alleen de 1 of de 2 variant.

4 Thermoregulatie

ZSO 13: Thermoregulatie

De chemische processen in het menselijk lichaam verlopen optimaal bij een temperatuur van 37 °C. Het lichaam beschikt dan ook over middelen om zich op deze temperatuur te brengen en te houden. Enerzijds zijn er de warmtebronnen (metabolisme, warm voedsel, warmte vanuit de buitenwereld) en anderzijds zijn er de warmte verliezen naar de buitenwereld (straling, convectie, conductie en verdamping). Er zijn 2 regeltechnische problemen: de warmtebalans moet in evenwicht zijn en dit moet gebeuren bij de correcte temperatuur. Bij een gezond persoon wordt de inwendig gegenereerde warmte via diffusie en de circulatie afgevoerd naar de huid en daar aan de omgeving afgegeven. Er wordt zo een temperatuurgradiënt opgebouwd tussen de diepste delen van het lichaam (de kern) en de buitenste lagen van het lichaam (de schil). De waarde van de kerntemperatuur is als volgt te schatten: $T_{\text{kern}} = Q/D + T_{\text{uit}}$ met als Q de warmteproductie en D de transportcapaciteit. De evenwichtstemperatuur heeft geen vaste waarde maar hangt af van de buitentemperatuur en de verhouding van de warmteproductie met de warmtetransportcapaciteit. Om de thermoregulatie te begrijpen is een goed inzicht nodig in de driedeling tussen kern, schil en buitenwereld. De thermoregulatie streeft ernaar de kerntemperatuur op 37 °C te houden. De kerntemperatuur wordt constant gehouden door het aanpassen van de warmtetransportcapaciteit D van de schil, het warmteafgevend vermogen van de huis (via zweten) en de warmteproductie Q (koude rillingen). Ook kan het setpoint voor zweten en kouderillingen enigermate worden aangepast. Deze mechanismen worden aangestuurd door het orthosympathische zenuwstelsel. In rust wordt de meeste warmte ontwikkeld in de lever, bij inspanning worden de actieve spieren de belangrijkste warmtebron. De lichaamstemperatuur kan stijgen boven de streefwaarde van 37 °C als de warmteafgifte onvoldoende is. Dit kan het geval zijn bij een hoog inspanningsniveau, te warme omgeving,

isolerende kleding, er is dan sprake van warmte stuwning. De kerntemperatuur kan ook zijn verhoogd omdat het setpoint hoger is ingesteld, er is dan sprake van koorts. Het setpoint wordt hoger ingesteld door pyrogenen. Wanneer de kerntemperatuur daalt tot onder de 35 °C is er sprake van hypothermie. Dit wordt ook gezien bij een aantal metabole afwijkingen als hypothyreoïde, hypoglycaemie, bij ondervoeding en overmatig alcohol gebruik. De gevolgen van hypothermie zijn een vertragen van de metabole processen en een mindere energieproductie. Naarmate de kerntemperatuur daalt, verschijnen en verdwijnen er symptomen. Hierbij worden 3 fasen onderscheiden, de eerste fase (dynamische fase) komt tot uiting bij een kerntemperatuur tussen 33 °C en 35 °C met de volgende kenmerken: psychische afwijkingen, koudeklachten, rillingen, perifere vasoconstrictie leidend tot een verkleuring van de huid en slijmvlies, tachycardie, tachypneu, koude-diurese en stollingsstoornissen. De 2^e of adynamische fase treedt op bij een kerntemperatuur tussen de 30 °C en 33 °C, er ontstaat spierstijfheid en een verdere daling van het bewustzijn, er is ook een bradycardie en een afwijkend ECG. De derde of paralytische fase treedt op bij een kerntemperatuur onder de 30°C waarbij bewusteloosheid intreedt, ademhaling is onvoldoende of afwezig. Opwarming kan het beste plaatsvinden met maag-darmspoeling of peritoneale dialyse. Wanneer de mens de kerntemperatuur niet constant kan houden bij wisselende omstandigheden en de kerntemperatuur meer dan 2°C gaat afwijken afhankelijk van de omstandigheden spreekt men van poikilothermie. De oppervlakte temperatuur past zich normaliter in tegenstelling tot de kerntemperatuur aan, aan de omgeving. De huid en onderhuidse weefsel is een van de belangrijkste isolatoren van het lichaam. De bloedflow naar de huid is een van de meest effectieve mechanismen voor warmtetransport van de kern van het lichaam naar de huid. Vasoconstrictie als antwoord op veranderingen in de kern en omgevingstemperatuur wordt gereguleerd door het sympathische zenuwstelsel. Warmte productie komt door metabolisme, toename van het metabolisme door spieractiviteit (waaronder rillen), toename van het metabolisme door het effect van thyroxine op cellen, toename van het metabolisme door sympathische stimulatie, adrenaline en noradrenaline, toename van het metabolisme wordt ook veroorzaakt door een stijging van de temperatuur in de lichaamscellen. Het lichaam verliest warmte door straling. Het verlies van warmte door conductie aan de lucht is een belangrijk deel van het warmte verlies van het lichaam. Het verlies van warmte van het lichaam door convectie is ook een vorm van verlies, maar hierbij moet eerst convectie optreden waarna convectie optreedt. Evaporatie is ook een vorm van warmteverlies. Evaporatie is de enige vorm om warmte te verliezen wanneer de temperatuur van de huid hoger is dan die van de omgeving. Zweeten wordt veroorzaakt door stimulatie van het preoptische gebied in het anteriore deel van de hypothalamus. De zweetklieren worden geïnnerveerd door de sympathische cholonerge vezels. Een zweetklier bestaat uit een diep in de huid gelegen kliertje dat het zweet secreteert, en een buis die het zweet naar de huidoppervlakte vervoert. Wanneer de zweetklieren licht worden gestimuleerd is het lichaam in staat alle natrium en chloride ionen te reabsorberen, bij een sterke stimulatie is er wel natrium en chloride aanwezig in het zweet. De temperatuurregulatie hangt voor een deel af van de temperatuur regulatie centra in de hypothalamus. Wanneer het preoptische deel van de hypothalamus is verwarmt breekt het lichaam in zweeten uit en treedt vasodilatatie van de bloedvaten op. Naast in de hypothalamus bevinden thermoreceptoren zich ook in de huid (koude en warme), het ruggenmerg, buikorganen en grote venen. Deze receptoren komen niet uit in het preoptische deel maar in een deel van het posteriore deel van de hypothalamus. Dit geheel van warmte controle mechanisme wordt hypothalamus thermostaat genoemd. Om lichaamswarmte te verliezen kan optreden: vasodilatatie, zweeten en een afname van de warmteproductie. Mechanismen om de temperatuur te doen stijgen zijn: vasoconstrictie in de huid, piloerectie, toename van de warmteproductie. In het dorsomediale deel van de posteriore hypothalamus bevindt zich het primaire motorische centrum voor rillen. Cellulair metabolisme neemt toe

door sympathische stimulatie, noradrenaline en adrenaline. Wanneer de temperatuur van de huid heel hoog is begint zweten bij een lagere temperatuur van de hypothalamus. Ook controle van het gedrag heeft invloed op de lichaamstemperatuur, een persoon kan aanpassingen aan de omgeving doen zodat de lichaamstemperatuur comfortabeler is. Bloedflow naar de huid fluctueert met de behoefte om warmte kwijt te raken of te behouden. De bloedflow naar de huid wordt voornamelijk gereguleerd door het sympathische zenuwstelsel. Koudediurese ontstaat door perifere vasoconstrictie om warmteverlies tegen te gaan waardoor centraal een relatieve overvulling ontstaat, dit leidt tot extra diurese. Zweet is hypotoon maar smaakt door de evaporatie van het vocht zo zout.

5 Regulatie van de glucosehuishouding

ZSO 14: Glucosehuishouding

In rust is glucose de belangrijkste energiebron. Glucose is normaal afkomstig van koolhydraten in de voeding. Bij voldoende aanbod wordt het overschot aan glucose opgeslagen als glycogeen in lever en spieren en als vet in vetcellen. Is de energiebehoefte groter dan het directe aanbod van glucose dan wordt het glycogeen teruggevormd tot glucose. Bij een nog grotere energiebehoefte wordt de vetzuurverbranding (β -oxidatie) eveneens ingeschakeld. De afbraak van glucose en vetzuren leidt tot een gemeenschappelijk tussenproduct, acetyl-CoA. Vanuit dit kruispunt van metabole wegen kunnen glucose, vetzuren en betreffende aminozuren in elkaar worden omgezet. Deze omzettingen staan onder controle van de hormonen insuline, glucagon en adrenaline. De afgifte van deze hormonen wordt in belangrijke mate aangestuurd door de glucoseconcentratie in het bloed. Een verstoring van het glucosemetabolisme kan belangrijke gevolgen hebben voor de energievoorziening, vet- en eiwitmetabolisme, pH en osmolaliteit. Glucagon en insuline coördineren de verdeling van de input van voedingsmiddelen uit maaltijden maar ook de flow van endogene substraten tijdens vasten, via acties van de lever, vetweefsel en spiermassa. De eilandjes in de pancreas bevatten insuline secreterende β -cellen en glucagon secreterende α -cellen. Insuline en glucagon worden vaak reciprook gesecreteerd en hebben een reciproke werking. Wanneer één van beide nodig is, is de ander dat niet. Insuline wordt gesecreteerd via exocytose van zijn granules. De belangrijkste stimulator van de afgifte van insuline is glucose. Een belangrijke glucose transporteur vergemakkelijkt de diffusie naar de β -cel en handhaaft de intracellulaire glucose concentratie op een niveau gelijk aan dat van de interstitiële vloeistof. Glucokinase is een enzym dat optreedt als sensor die de waarden van glucosegebruik controleert. De producten van het glucosemetabolisme omvatten ATP, NADH, NADPH. De secretie van insuline wordt bestuurd door een feedback relatie met de exogene voedingsstoffen toevoer. Het belangrijkste regulerende molecuul is glucose, afhankelijk van de plasmagluucose waarden wordt wel of geen insuline gesecreteerd. Wanneer vasten enkele dagen wordt volgehouden dan daalt de insuline secretie. Insuline secretie wordt ook gemoduleerd door cholinerge en β -adrenerge stimulerende en α -adrenerge remmende invloeden. De insuline concentratie in de poortader is twee tot tien keer hoger dan in de perifere circulatie. Insuline is een sterk anabool hormoon. Insuline doet de plasmaconcentraties van glucose, vrije vetzuren en ketonzuren dalen. Onder maximale insuline stimulatie, neemt het gebruik van glucose door perifere weefsel vijf tot zes keer toe. Insuline laat de vet oxidatie met meer dan 90% dalen. Insuline stimuleert de glucose opname door cellen en de opslag als glycogeen. Daarnaast stimuleert insuline de glycolyse en de oxidatie van glucose. Insuline remt de omzetting van glycogeen in glucose. Daarnaast verschuift het evenwicht tussen glycolyse en gluconeogenese in de richting van de glycolyse. In wet weefsel stimuleert insuline de opslag van vet door afgifte van het enzym lipoproteïn lipase. Insuline is sterk antiketogeen. Insuline stimuleert ook de synthese van vrije vetzuren uit glucose. Insuline stimuleert de opslag van eiwitten, draagt bij aan de groei, regeneratie van

weefsel en remodellering van bot, reguleert de plasmaconcentraties van kationen en anionen. Insuline werkt via een tyrosine kinase receptor. Insuline stimuleert een bepaalde glucose carrier (GLUT4) systeem binnen het plasmamembraan van de targetcellen. Glucagon is een belangrijke regulator van intrahepatische glucose en het metabolisme van vrije vetzuren. In tegenstelling tot insuline wordt de glucagon synthese geremd door hoge glucose gehalten en wordt gestimuleerd door lage glucose gehalten. De belangrijkste functie van glucagon is stimulatie van glucose output door de lever en het handhaven van plasma glucose waarden. De acties die glucagon tot gevolg heeft zijn tegengesteld aan de acties van insuline. Glucagon kan worden gezien als het hormoon dat de glucose productie door de lever reguleert en de ketogenese. Glucagon stimuleert ook de gluconeogenese. Glucagon doet de concentratie van fructose 2,6 bifosfaat, een actie die de flow van fructose 1,6 difosfaat naar fructose 6 fosfaat bevordert en daarmee de gluconeogenese stimuleert. Glucagon is een ketogeen hormoon. Glucagon werkt door een plasmamembraan via een G-eiwit dat de productie van adenylaat cyclase en cyclisch AMP stimuleert. De insuline/glucagon ratio is een relatieve waarde voor de glycolyse en de gluconeogenese door de veranderende hoeveelheden van 2,6-bifosfaat. Het C-peptide reageert parallel met insuline. Hersenen, erythrocyten, lever, pancreas α -, en β -cellen nemen glucose op zonder tussenkomst van insuline. Cellen die zijn aangewezen op glucoseverbranding en niet kunnen overschakelen op vetzuurverbranding zijn gevoelig voor hypoglycaemie. Ten gevolge van hyperglycaemie ontstaat osmotische diurese, en verhoogd vochtverlies. Een overdosis van insuline is dodelijk, door de plotselinge en vaak diepe hypoglycaemie krijgt het zenuwweefsel te weinig energie om te overleven, door de hoge insulineconcentratie is er geen ketonvorming, dus ook deze energiebron is niet beschikbaar. Tijdens inspanning wordt het sympathische systeem actief, het noradrenaline remt de afgifte van insuline en stimuleert de afgifte van glucagon. Samenvattend: voedselopname verhoogt de bloedsuiker, dit stimuleert de hypothalamus, deze stimuleert adrenaline dat de comparator activeert, bij een waarde boven het setpoint worden beta cellen gestimuleerd, insuline wordt afgegeven, spieren en vetweefsel vormen glucose tot glycogeen en vet wordt opgeslagen, er wordt een nieuwe stimulans gegeven aan de bloedsuiker. Bij een waarde onder het setpoint worden de alfa-cellen gestimuleerd, glucagon wordt afgegeven, de lever wordt gestimuleerd, glycogeen wordt omgezet in glucose en er wordt een nieuwe bloedsuiker gevormd.

6 Hypothalamus-hypofysesysteem

ZSO 15: Hypothalamus-hypofysesysteem

De hormonen, door endocriene cellen geproduceerd, worden aan het omgevende bindweefsel of direct aan de bloedbaan afgegeven. De weefsels of organen waarop een hormoon specifiek inwerkt worden target organen genoemd. Hormonen zijn organisch-chemische verbindingen en kunnen in 3 groepen worden ingedeeld: van aminozuur afgeleide verbindingen (bijv. thyroxine en (nor)adrenaline), uit aminozuren opgebouwde verbindingen (insuline en thyeotroophormoon) en van cholesterol afgeleide verbindingen (steroïdhormonen, zoals cortisol en testosteron). De communicatie van het CZS met de periferie door middel van humorale factoren geschiedt via het hypothalamo-hypofysaire systeem. In een aantal kernen van de hypothalamus worden hormonen geproduceerd die via een aantal banen naar de hypofyse worden getransporteerd. De producten van de banen die in de hypofyseachterkwab eindigen worden daar opgeslagen in de axonuiteinden, waarna ze aan de bloedbaan worden afgegeven. Producten die in de hypofysesteel eindigen, worden daar in een capillairnetwerk opgenomen en naar de hypofysevoorkwab gevoerd. Daar reguleren zij de afgifte van aldaar geproduceerde hormonen. De hypofyse ligt aan de schedelbasis in de sella turcica, een uitholling in het os sphenoidale. De sella turcica is afgesloten door het vliesvormige diaphragma sellae dat de hypofysesteel omvat. De neurale component (neurohypofyse) ontstaat als trechtervormige uitstulping van de bodem van het diëncephalon. Een uitstulping

van het ectoderm van het monddak, het zakje van Rathke, legt zich aan de voorzijde tegen dit uitgroeijsel aan. Uit het zakje van Rathke ontwikkelt zich de adeno-hypofyse. De neurohypofyse bestaat uit de hypofyseachterkwab en de hypofysteel. De adeno-hypofyse bestaat uit de hypofyse voorkwab, de pars tuberalis en de hypofyse tussenkwab. De bloedvoorziening van de hypofyse gebeurt via de a. hypophysealis en inferior en superior. Aan het primaire capillairnetwerk dat in de eminentia mediana is gelegen, worden hormonen afgegeven, die via de poortaderen en het secundaire capillair netwerk de cellen van de hypofyse voorkwab kunnen bereiken. De innervatie van de voorkwab wordt verzorgd door zenuwen uit de plexus caroticus. De pars distalis, bestaat uit verschillende soorten secretoire cellen, gerangschikt in strengen of velden van epitheliale cellen, rijkelijk doorschoten door een capillairnetwerk. In de hypofyse voorkwab worden chromofobe en chromofiele cellen onderscheiden. Chromofobe cellen vormen ongeveer de helft van de epitheelcellen in de voorkwab en liggen vaak in groepjes bijeen. Chromofiele cellen bevatten specifieke granula, die met bepaalde kleurstoffen selectief kunnen worden aangekleurd. In de acidofiele cellen worden de hormonen groeihormoon en prolactine geproduceerd, in de basofiele cellen worden thyreotrop, goadotrop en corticotrop hormoon geproduceerd. Somatotrope cellen produceren groeihormoon. Mammotrope cellen produceren prolactine. Gonadotrope cellen produceren zowel het follikel stimulerend hormoon (FSH) als het luteïniserend hormoon (LH). Deze hormonen bevorderen respectievelijk de follikelrijping, de spermatogenese, alsook de productie van oestrogeen / progesteron c.q. testosteron. Thyreotrope cellen produceren het thyreoïd stimulerend hormoon (TSH), dat een stimulerende werking heeft op de vorming en afscheiding van de schildklier hormonen. Corticotrope cellen produceren ACTH en LPH. De secretie van al deze hormonen wordt gereguleerd door een serie hormonen die van de hypothalamus afkomstig zijn, onder te verdelen in realising en inhibiting hormones. Een groot aantal hormonen die door de voorkwab van de hypofyse worden geproduceerd hebben zelf weer als doelorgaan een endocriene klier. De hormonen die door deze endocriene klieren zijn geproduceerd, spelen op hun beurt, via een terugkoppelingsmechanisme, een rol bij de synthese en secretie van het primaire, uit de hypofyse afkomstige, stimulerende hormoon. De pars tuberalis omgeeft het infundibulum van de neurohypofyse. Cellen in de pars tuberalis produceren zowel FSH als LH. Bij de mens is de pars intermedia alleen in het foetale stadium duidelijk af te grenzen als tussenkwab. De neurohypofyse bestaat uit de eminentia mediana en het infundibulum, beide gelegen in de hypofysteel, en de pars nervosa of hypofyseachterkwab. Neurosecretoire cellen hebben alle eigenschappen van normale zenuwcellen, aan het einde van het axon wordt het secretie product opgeslagen en naar behoefte via exocytose afgegeven aan de bloedbaan via een netwerk van gevasculariseerde capillairen. Neurosecretoire cellen produceren vasopressine, ADH. Via de hypothalamus kan de hypofyse worden beïnvloed door slaap, wakkerheid, pijn, emotie, angst, geur, licht en mogelijk ook door gedachten. Axonale verbindingen binnen de hypothalamus geven de mogelijkheid hypofyse hormonen te antwoorden op veranderingen in het autonome zenuwstelsel. Het afgeven en remmen van hormonen reageert via plasmamembraan receptoren in de voorste hypofyse kwab. Bepaalde hormonen van de adeno-hypofyse reguleren de concentraties van hormonen die gesecreteerd worden door de schildklier, de adrenal gland en reproductieve glands, perifeer gegenereerde peptide producten, substraten zoals glucose of vrije vetzuren & substraten zoals glucose en vrije vetzuren. Deze stoffen verzorgen de long-loop feedback om de afgifte van hormonen uit de hypothalamus en de hypofyse te reguleren. Negatieve terugkoppeling kan ook worden verzorgd door hormonen uit de hypofyse voorkwab. Dit noemt men short-loop feedback. Ook een hormoon uit de hypothalamus kan een negatieve terugkoppeling op zichzelf hebben (ultrashort-loop feedback). Cellen in de adeno-hypofyse die geen hormonen bevatten worden null cellen genoemd. Het belangrijkste effect van het groeihormoon (GH) is stimulatie van de somatische groei en ontwikkeling na

de geboorte. De synthese en secretie van GH worden gesimuleerd en geremd door factoren uit de hypothalamus en metabole signalen uit de periferie. GHRH stimuleert de afgifte van GH, somatostatine (GHRH) remt de afgifte van GH. Kort vasten en lang verbruik van eiwitten verhoogt de afgifte van GH. Kinderen, vooral in de pubertijd, geven meer GH af dan volwassenen. Beide insuline groei factoren (IGF) maar vooral IGF-1, nemen af in het plasma van GH afhankelijke onderdelen. IGFs begeleiden de groeiprocessen gestart door GH in botten, spieren, vetweefsel, fibroblasten en tumoren. Mensen die geen IGF kunnen produceren hebben hele hoge GH spiegels. GH heeft ook invloed op het koolhydraat en vetten metabolisme. Het stimuleert de expressie van insuline, maar induceert ook weerstand tegen de acties uitgevoerd door insuline. Eiwit vertering stimuleert zowel de secretie van GH als insuline, wanneer alleen koolhydraten worden opgenomen neemt de secretie van insuline toe terwijl de afgifte van GH onderdrukt wordt. Tijdens vasten neemt de insuline secretie af maar stijgt de GH afgifte. Prolactine is een hormoon dat zich bezighoudt met borstontwikkeling en melkproductie bij vrouwen. Prolactine is een eiwit met 198 aminozuren en 3 disulfide bruggen. De belangrijkste invloed op de secretie van prolactine is de combinatie van zwangerschap, verhoogde oestrogenen niveaus en nursing. Dopamine, uit de hypothalamus, remt de afgifte van prolactine, verder zijn er geen factoren die de afgifte van prolactine beïnvloeden. De belangrijkste stimulator van het schildklierhormoon is TSH, dit wordt door TRH (uit de hypothalamus) gestimuleerd. De schildklier hormonen, T4 en T3 remmen de synthese en afgifte van TSH en die van TRH. TRH zorgt ervoor dat de synthese en afgifte van TRH wordt gestimuleerd. TSH stimuleert de processen van het vrijkomen van iodide, iedere stap in de synthese van T4 en T3, maar ook de endocytose en afgifte van T4 en T3. TSH doet de oxidatie van glucose toenemen. Negatieve terugkoppeling zorgt dat de plasma concentraties van T4 en T3 constant blijven. T3 onderdrukt de afgifte van TSH en zorgt voor een downregulatie van de TRH receptoren. De belangrijkste stimulator van de cortisol secretie is adrenocorticotropine (ACTH) uit de hypofyse. De belangrijkste stimulator van de ACTH secretie is het neuropeptide corticotropinreleasing hormoon (CRH) uit de hypothalamus. Cortisol zorgt voor terugkoppeling: hierbij remt het de afgifte van ACTH door de CRH afgifte te onderdrukken, remt het de synthese van ACTH en blokkeert de afgifte van CRH. ACTH stimuleert ook de cholesterol opname door de cel, ester hydrolyse van cholesterol, transport van cholesterol naar mitochondria en stimuleert bepalende stappen in de synthese van cortisol. De secretie van cortisol is pulsatiel en wordt gestimuleerd door druk.

ZSO 16: Regulatie van de menstruatiecyclus

De ovaria scheiden oestrogenen uit. De dominante zone in een ovarium is de cortex bedekt met epietheel bevat de oocyt, ingebed in een follikel. De andere twee zones zijn de medulla en de hilum. Een follikel bestaat uit een oocyt omgeven door granulosa en theca cellen. Tijdens het grootste deel van het leven van de vrouw kunnen geëe nieuwe oogonia worden gevormd, dus de hoeveelheid eicellen ligt dan al vast. Een follikel bouwt zich in fases: primordiaal follikel, primair follikel, secundair follikel en Graafse follikel. Na de menarche ontwikkelt een klein aantal follikels zich verder. De selectie van een dominant follikel is essentieel voordat de eisprong plaatsvindt. Deze ontwikkelt zich dan nog verder totdat de ovulatie plaatsvindt. Het corpus luteum zorgt voor de nodige balans van steroïde hormonen zodat de condities voor implantatie van een bevruchte eicel optimaal zijn en houdt de sygoet in stand totdat de placenta deze taak kan overnemen. Wanneer er geen bevruchting plaatsvindt treedt er necrose op van het corpus luteum. Het lot van niet succesvolle follikels is celdood. De menstruatiecyclus wordt verdeeld in 3 fasen. De folliculaire fase begint met het begin van het menstruele bloeden en duurt gemiddelde 15 dagen. De hierop volgende ovulatoire fase duurt 1 tot 3 dagen. De laatste fase, de luteale fase duurt 13 tot 14 dagen en eindigt met het begin van het menstruele bloeden. Afhankelijk van de lengte van de folliculaire fase duurt een menstruatie cyclus tussen de 21 en 35 dagen. De belangrijkste regulatoren van de cyclus zijn

FSH en LH. Vlak voor de start van de folliculaire fase zijn de LH en FSH waarden op hun laagste niveau. Het FSH niveau stijgt vanaf 1 dag voordat de bloedingen beginnen. Het LH niveau begint later te stijgen. Estradiol wordt gesecreteerd door de granulosa cellen van het dominante follikel. De hoge estradiol concentraties zorgen voor een daling van de FSH waarden. De ovulatoire fase wordt gekenmerkt door een sterke maar kort piek in het LH niveau, en een iets minder sterke piek van FSH. Na de ovulatie zorgt negatieve terugkoppeling door het corpus luteum voor een afname van LH en FSH tijdens de luteale fase. Tijdens de luteale fase neemt de plasma concentratie van progesteron toe. Ook het estradiol niveau stijgt weer. Wanneer er geen zwangerschap optreedt degenerereert het corpus luteum, progesteron en estradiol waarden dalen dramatisch. De FSH secretie neemt toe en de menstruele bloeding start. FSH stimuleert de activiteit van het enzym aromatase, dat zorgt voor de synthese van estradiol. De unieke rol van LH in het tweede deel van de folliculaire fase is het stimuleren van theca cellen tot het produceren van grote hoeveelheden androstenedion en testosteron. Het follikel met de hoogste dichtheid aan FSH receptoren en met de hoogste aromatase activiteit komt tot ovulatie. Wanneer er zwangerschap optreedt redt een hormoon van de placenta (HCG) het corpus luteum van atresia. Meteen na het optreden van de zwangerschap begint de placenta met het produceren van HCG. De signalen uit de ovaria zijn sterker dan alle andere signalen om de ovulatie te induceren. Het baarmoederslijmvlies, endometrium, is dun bij het begin van iedere menstruele cyclus. Kort nadat een vrouw ovuleert, stijgt de plasma concentratie progesteron en hierdoor verandert het endometrium. Tijdens de gehele cyclus wordt het endometrium steeds dikker totdat bevruchting uitblijft. Hierna gaat het endometrium kapot wat een belangrijke oorzaak van de bloeding is. Orale anticonceptiva worden onderverdeeld in combinatiepreparaten (oestrogeen en progestativum) en progestativa. De meest gebruikelijk orale anticonceptiva worden genomen voor 21 dagen en gevolgd door 7 dagen zonder hormonen waarbij de bloeding optreedt. Combinatiepreparaat oestrogeen en progesteron zorgen voor een overmaat van deze hormonen in het begin van de cyclus. Daardoor ontstaat een negatieve terugkoppeling van de hypofyse waardoor LH en FSH niet die hoogte kunnen bereiken die nodig is voor follikelrijping en ovulatie. Anticonceptiva die alleen progesteron bevatten hebben niet de nadelige bijwerkingen van oestrogeen. Deze geven meestal onvoldoende ovulatierekking, maar werken door negatieve beïnvloeding van het cervixslijm en van de opbouw van het endometrium daardoor komt er geen bevruchting tot stand en indien dit toch gebeurt, kan de bevruchte eicel niet innestelen in het endometrium. Bij gebruik van een combinatie preparaat is er door de toevoeging van geslachtshormonen van buiten af een normale opbouw van het endometrium. In de week dat er geen hormoon wordt toegediend, ontbreekt de factor tot het in stand houden van het endometrium, daardoor treedt er een 'onttrekkingsbloeding' op.

7 Schildklierafwijkingen als verstoring van een regelkring

ZSO 17: Het schildklierhormoon

De schildklier is een endocriene klier. De schildklier produceert 2 hormonen, thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃). Deze hormonen beïnvloeden het zuurstofgebruik en metabolisme en de warmte productie. De schildklier is gelegen in de nek. De schildklier synthetiseert en geeft de hormonen af onder invloed van de hypothalamus en de hypofyse. Thyroxine, T₄, is het belangrijkste product van de schildklier en is 3,5,3',5'-tetraiodothyroïne. Dit hormoon functioneert vooral als circulerend prohormoon. 3,5,3'-triiodothyronine is T₃. Een derde hormoon geproduceerd in de schildklier is het reverse T₃ hormoon. 3 belangrijke stappen zijn betrokken bij de synthese van deze schildklier hormonen: opname en concentratie van iodide in de klier, oxidatie en incorporatie van de iodide in de fenol ring van tyrosine en het koppelen van twee geïodeerde tyrosine moleculen om of T₃ of T₄ te vormen. Iodide wordt actief opgenomen in de schildklier tegen de chemische en elektrische gradiënt in. Tyrosine wordt

geïodeerd door een eiwit, thyrolobuline. Een zogenaamd DIT molecuul wordt gekoppeld aan een ander DIT molecuul om T4 te vormen, of wordt gekoppeld aan een MIT molecuul om T3 te vormen. De secretie van de schildklierhormonen vindt plaats via endocytose. De belangrijkste stimulator van het schildklierhormoon is TSH, dit wordt door TRH (uit de hypothalamus) gestimuleerd. De schildklierhormonen, T4 en T3 remmen de synthese en afgifte van TSH en die van TRH. TRH zorgt ervoor dat de synthese en afgifte van TRH wordt gestimuleerd. TSH stimuleert de processen van het vrijkomen van iodide, iedere stap in de synthese van T4 en T3, maar ook de endocytose en afgifte van T4 en T3. TSH doet de oxidatie van glucose toenemen. Negatieve terugkoppeling zorgt dat de plasma concentraties van T4 en T3 constant blijven. T3 onderdrukt de afgifte van TSH en zorgt voor een downregulatie van de TRH receptoren. T4 en T3 zijn meestal gebonden aan eiwitten, het belangrijkste eiwit is thyroxine-binding globuline (TBG). In verandering in de TBG concentratie verandert de ratio tussen vrij en gebonden T4. De lever, nieren en skeletspieren zijn de belangrijkste plaatsen van degradatie van schildklierhormonen. Wanneer er meer actie van schildklierhormonen wordt verlangd wordt er meer T3 en minder rT3 gegenereerd. Het T3 receptor complex werkt samen met DNA om de transcriptie van mRNA's te stimuleren of te remmen. De schildklierhormonen verbeteren de ventilatie, zodat meer zuurstof kan worden verbruikt. Daarnaast doet het de CO stijgen waardoor voldoende zuurstof wordt geleverd aan de weefsels. Schildklierhormonen stimuleren ook de biosynthese van gal in zijn oxidatie, omzetting in gal zuren en de galsecretie. De activiteit van het sympathische zenuwstelsel neemt af door het schildklierhormoon. Daarnaast heeft het ook een invloed op de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel.

ZSO 18: Hyperthyreoidie

Hyperthyreoidie is het te hard werken van de schildklier. Er zijn verschillende vormen van hyperthyreoidie: bij de ziekte van Graves is er een autoimmuunproces waardoor de hele schildklier te sterk wordt geactiveerd, bij palpatie is er een egale, symmetrische vergroting van de schildklier. Bij hyperthyreoidie bij een multinodeuze struma zijn er in de schildklier afwisselend partijen die te hard werken en partijen die niet of te weinig werken. Er is in dit geval sprake van een onregelmatige vergrote schildklier. Bij hyperthyreoidie door toxisch adenoom is er één gedeelte van de schildklier dat te hard werkt. Bij palpatie is er een éénzijdige vergroting van de schildklier. Bij de ziekte van Graves komen uitpuilende ogen voor en gezwollen oogleden (myxoedema). Bij hyperthyreoidie zijn de serum waarden van TSH verlaagd, de diagnose wordt bevestigd door een verhoogde serum waarde voor T4. Er zijn drie mogelijke behandelingsvormen: antithyroïde medicijnen, radioiodine en operatie. Bij antithyroïde medicijnen wordt de schildklierhormoon synthese heel snel geremd, maar pas na 10-20 dagen is verbetering zichtbaar. Antithyroïde medicijnen remmen of de iodinisatie of inactiveren het thyroïd peroxidase, andere vormen blokkeren de gehele synthese van schildklierhormonen. Symptomen bij hyperthyreoidie zijn nervositeit, versterkt transpireren, warmte-intolerantie, hartkloppingen, vermoeidheid en oogklachten e.a.

ZSO 19: Hypothyreoidie

Hypothyreoidie is onderactiviteit van de schildklier. Er zijn verschillende oorzaken voor hypothyreoidie: atrofie (autoimmuun), dat houdt in dat autoantilichamen leiden tot infiltratie van de klier en zelfs kunnen leiden tot atrofie en fibrose. Hashimoto's thyroiditis: veranderingen in de atrofie leidend tot struma. Postpartum thyroiditis treedt op na zwangerschappen aangezien hierbij het immuunsysteem wordt aangepast. Andere oorzaken zijn iodide deficiëntie en dys-hormonogenese. De symptomen van hypothyreoidie zijn traagheid, dikke huid, hese stem, koude-intolerantie, droge huid, vermoeidheid. Sommige groepen (kinderen, jonge vrouwen en ouderen) tonen deze symptomen vaak niet. Een hoge serum waarde voor TSH is een aanwijzing voor hypothyreoidie. Het geven van thyroxine is een belangrijke therapie, dit moet het gehele leven worden genomen.

??? Struma, schildkliercarcinoom en thyroiditis

Bij thyroiditis is er een zwelling en oedeem bij de spieren buiten het oog, waardoor beweging van het oog wordt beperkt en proptosis kan optreden. Dit kan unilateraal zijn maar is meestal bilateraal. Er zijn verschillende behandelingen mogelijk die dit kunnen tegengaan.

Struma, een vergrote schildklier, komt bij relatief veel mensen voor maar gaat meestal niet gepaard met pijn en ongemak. Door struma kunnen wel ongemakken ontstaan, zoals moeite bij het ademen, de trachea en de oesophagus kunnen worden beklemd. Er zijn verschillende vormen van struma: eenvoudige struma, autoimmuun ziekte aan de schildklier (Hashimoto's leidt tot struma), thyroiditis leidt tot een zwelling van de schildklier. Deze vormen worden gerekend tot de diffuse struma. Tot de nodulaire struma horen de multinodulaire struma, solitaire nodulaire struma en fibrotische struma. Ook kunnen tumoren zich in de schildklier bevinden en de struma kan optreden door deze tumoren. Onderzoek kan worden gedaan door schildklier functie testen, ultrageluid, Röntgenfoto's en scans. Er kan ook kanker voorkomen in de schildklier, het carcinoom kan zich in verschillende celtypen bevinden: de papillaire cel, de folliculaire cel, de anaplastische cel, de lymfome cel en de medulla cel.

© **Christiaan Mooij, 24-5-2003**

Ik denk zelf dat de samenvatting redelijk goed is geworden, maar er kunnen hier en daar wat fouten in staan.

