

Regelsystemen

Geregelde grootheid

Fysiologische variabele die door het systeem wordt geregeld

Sensor

Meet de waarde van de geregelde grootheid

Comparator

Vergelijkt signaal met setpoint

Effector

Brengt de geregelde grootheid terug naar zijn streefwaarde

Upregulatie

Het signaal is kleiner dan het setpoint zodat de geregelde grootheid omhoog moet

Downregulatie

Het signaal is groter dan het setpoint, zodat geregelde grootheid omlaag moet

Foutsignaal

Het resultaat van een vergelijking door de comparator

Aantal negatieve pijlen

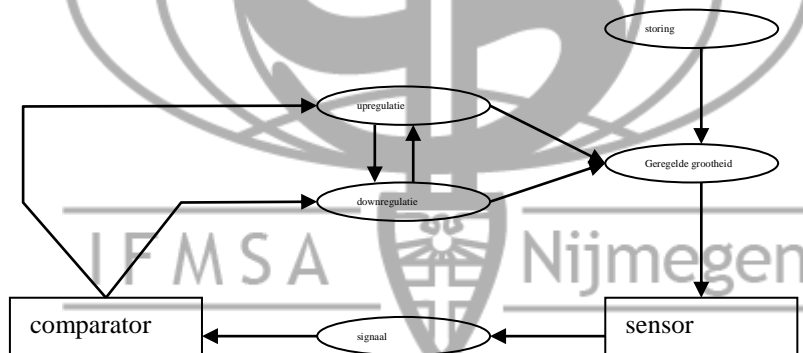
Een oneven aantal negatieve pijlen in een regelkring (dus niet in een systeem!) heeft de vorm van een negatieve terugkoppeling

Negatieve terugkoppeling

Het uitgangssignaal werkt tegen zichzelf, zodat geregelde grootheid constant blijft

Positieve terugkoppeling

Het uitgangssignaal versterkt zichzelf



Regulatie van osmolaliteit

Storing: wateruitscheiding en drinken

Geregelde grootheid: plasma-osmolaliteit

Sensor: osmoreceptoren

Comparator: hypothalamuskernen

Upregulatie: ADH-productie, waardoor vocht wordt vastgehouden

Downregulatie: Dorstgevoel

PM nicotine stimuleert de ADH-productie en alcohol remt de ADH-productie (WC!)

Regulatie van het extracellulair volume

Storing: wateruitscheiding en drinken

Geregelde grootheid: extracellulair volume

Sensor: baroreceptoren (lage druk)

Comparator: ook baroreceptoren

Upregulatie: via osmoregulatie, want dorst veroorzakend

Downregulatie: ANP die RAA (renine-angiotensine-aldosteron) systeem remt, zodat NaCl- en H₂O uitscheiding groter wordt

Polydipsie

Zonder biologische oorzaak wordt er extreem veel water gedronken

ISADH (inappropriate secretion of ADH)

Door een hormonaal actieve tumor wordt ADH geproduceerd

ADH-ongevoelig

De verzamelbuisjes reageren niet meer op ADH, zodat water niet meer wordt vastgehouden

Farmacologie

Farmacokinetiek

Dat wat het lichaam met het geneesmiddel doet

Absorptie, distributie, biotransformatie en excretie

Farmacodynamiek

Dat wat het geneesmiddel met het lichaam doet

Interactie tussen medicijn en receptor

Therapeutische index

Minimum concentratie die toxiciteit veroorzaakt ten opzichte van minimum concentratie die de gewenste therapeutische respons veroorzaakt

Waarde groter dan twee (toxische concentratie >> therapeutisch gewenste concentratie) geeft aan, dat het een veilig (want minder snel bijwerkingen) medicijn is

De marge tussen effectieve concentratie en toxische concentratie

Hoe minder steil de concentratie-effect relatie, hoe groter de therapeutische index

Tekenen

Objectieve gegevens, gemaakt door arts of laboratoria

Symptomen

Subjectieve gegevens, afkomstig van de patiënt

Transmitters

Agonist

Stimuleert signaaltransductie volledig

Antagonist

Remt signaaltransductie volledig

- **Competitief**

Bezet actieve bindingsplaats

- **Allosterisch**

Bezet een niet-actieve bindingsplaats en vervormt de actieve bindingskant

Partiele antagonist of partiele agonist (halfleeg of halfvol)

Remt signaaltransductie gedeeltelijk, respectievelijk stimuleert signaaltransductie gedeeltelijk

Inverse agonist of negatieve antagonist

Verlaagt de reeds aanwezige basale activiteit (die meer dan 0% is)

Receptoren

Bindingsaffiniteit

Antagonisten hebben een grotere bindingsaffiniteit voor receptoren dan agonisten

Specifiek

als 1 receptortype meerdere effecten (veroorzaakt door meerdere transmittertypes) teweegbrengt

Selectief

als 1 effect (veroorzaakt door 1 transmittertype) van meerdere receptortypen af komt

K_D-waarde

Het is de affiniteitsconstante

De benodigde concentratie van een stof om 50% van de receptoren te bezetten

Hoe hoger de bindingsaffiniteit hoe lager de K_D-waarde

Desensitisatie

Afname in respons van een receptor-transmembraan signalerend mechanisme. Zowel homoloog (1 agonist) als heteroloog (meerdere agonisten)

Concentratie-effectrelatie

Quantale of staprespons

De frequentie van een respons

Graduele respons

De grootte van een respons

Spare (stille of reserve) receptoren

Een maximaal effect kan ook bereikt worden als niet alle receptoren bezet zijn. De onbezette receptoren zijn dan spare receptoren. Zij kunnen echter de rol van een kapotte receptor overnemen, zonder dat daarbij een verminderd effect optreedt.

Potency=affiniteit

Als met minder medicijn een even grote respons wordt verkregen (X-as)

Efficacy (intrinsieke activiteit)

Grootte effect (Y-as)

EC₅₀

Concentratie op halfmaximale stimulatie

Hoe hoger de potency hoe lager de EC₅₀

ED₅₀

De dosis/concentratie die een respons veroorzaakt in 50% van de subjecten

LD₅₀

De dosis/concentratie die de dood veroorzaakt in 50% van de subjecten (alleen dieren!)

Farmacotherapie

Halfwaardetijd (t_{1/2})

De tijd die nodig is om de concentratie te halveren

- Halfwaardetijd = (ln2 * verdelingsvolume) / klaring

$$t_{1/2} = (\ln 2 * V_d) / CL$$

Biologische beschikbaarheid (F)

Deel van de medicijndosis die de systemische circulatie bereikt, na 'gefilterd' te zijn in de lever.

Schijnbaar verdelingsvolume (V of V_d)

Volume (bloedplasma, weefselplasma en cytoplasma) waarover een medicijn verdeeld wordt. Schijnbaar, omdat alleen de concentratie medicijn in bloed gemeten kan worden. Die concentratie kan in weefsels veel hoger of juist veel lager zijn, afhankelijk van de manier van verdelen.

- Verdelingsvolume = gewicht * verdelingsvolume in l/kg

Klaring (CL)

Plasmavolume dat per tijdseenheid wordt vrijgemaakt van medicijnen

- Totale klaring = $(\ln 2 * V_d) / t_{1/2}$
 - Renale klaring = $(\text{dosis} / \text{tijd}) / \text{steady state}$
- $$CL = (D/T) / C_{ss} \text{ met } D/T = \text{AUC}$$

Eiwitbinding

Medicijnen die aan eiwitten binden, kunnen geen interactie met receptoren aangaan en zijn daardoor minder effectief

Steady state

Wordt bereikt na 5 á 6 halfwaardetijden

- Steady state = $(\text{biologische beschikbaarheid} * \text{dosis}) / (\text{tijd} * \text{klaring})$
- $$C_{ss} = (F * D) / (T * CL)$$

Oplaaddosis

Dosis die nodig is om vrij snel de effectieve concentratie te bereiken

- Oplaaddosis = $\text{steady state} * \text{verdelingsvolume} = C_{ss} * V_d$

Onderhoudsdosis

Dosis die nodig is om de effectieve concentratie constant te houden

- Onderhoudsdosis = $\text{steady state} * \text{klaring} = C_{ss} * CL$

Lotgevallen

Enzyminductie

Toename van medicijnafbrekende enzymen in de lever, waardoor de klaring toeneemt

Ionisatiegraad

Mate waarin een molecuul geladen is

Passeren van celmembranen

- Ongeladen (ongeïoniseerd)
- Lipofiel
- Niet-polair
- Laag molecuulgewicht

Enterohepatische kringloop

Een farmacon wordt na inname en distributie naar poortader en lever, door de galblaas in de darmen uitgescheiden en weer opgenomen in de systemische circulatie. Dit kan bij rectale, intraveneuze en orale toediening van medicijnen

Kinetiek

- 0° orde: vormt in een C(t) grafiek een rechte lijn en is daarom niet-lineair. Er wordt altijd een even grote hoeveelheid farmacon uitgescheiden, dus geen halfwaardetijd, klaring of steady state. Dit systeem raakt op den duur verzadigd.
- 1° orde: vormt in een logaritmisches C(t) grafiek een rechte lijn en is daarom lineair. Hoe meer medicijn je inneemt, hoe meer er wordt uitgescheiden. Dit systeem kan niet verzadigd raken.

Basisch milieu (urine)

In een basisch milieu is een zure stof geioniseerd. Hoe minder geioniseerd, hoe makkelijker de stof te klaren is. Door het milieu zuurder te maken met ammoniumchloride, zal de zure stof minder geioniseerd zijn en de klaring sneller verlopen

Zuur milieu (urine)

In een zuur milieu is een basische stof geioniseerd. Hoe minder geioniseerd, hoe makkelijker de stof te klaren is. Door het milieu alkalischer/basischer te maken met natriumbicarbonaat, zal de basische stof minder geioniseerd zijn en de klaring sneller verlopen

Lipo-/Hydrofiel

Een lipofiel geneesmiddel moet door biotransformatie meer hydrofiel worden gemaakt, zodat de klaring sneller verloopt. Gebeurt dit niet, dan zal het geneesmiddel oplossen in vetweefsel en duurt het langer, voordat het medicijn uit het lichaam is.

Allergie

Lichaamsvreemde stoffen van buitenaf worden door het afweersysteem geregistreerd en daarop volgt een reactie

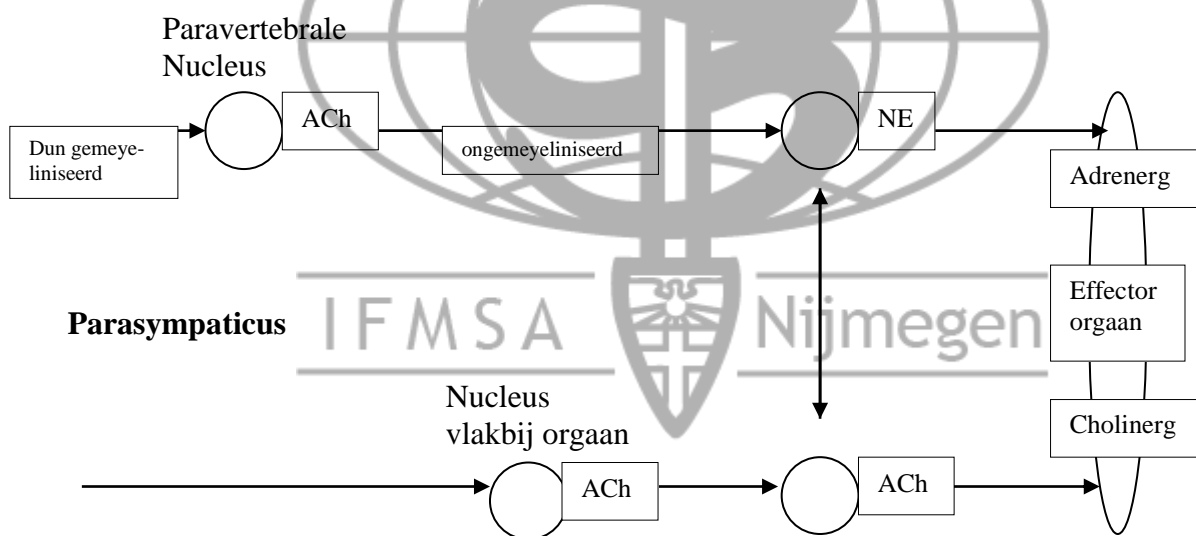
Idiosyncrasie

Fout in het metabolisme, waardoor toxische stoffen ontstaan.

Parasympaticus en orthosympaticus

Orthosympaticus

(in tegenstelling tot para: innerveert milt, meeste bloedvaten en huidklieren en -spieren)



Bijniermerg

Is bijzonder vanwege zijn karakteristieke innervatie: het bijniermerg wordt direct geïnnerveerd door het ruggenmerg en heeft geen postganglion, zodat je de bloedbaan als postganglionair neuron zou kunnen zien.

Adrenaline

*activeert α -receptoren en β_2 -receptoren

Noradrenaline

*activeert α -receptoren en β_1 -receptoren (beetje β_2 -receptoren)

Acetylcholine

*Activeert cholinerge (dus nicotine en muscarine) receptoren

Vorming van adrenaline:

Tyrosine \mapsto DOPA (3,4-dihydroxy-phenylalanine) \mapsto dopamine \mapsto noradrenaline (sympatische zenuwen) \mapsto adrenaline (bijniermerg)

Cholinerge receptoren

-nicotine: vooral in ganglia, neuronen (van beide soorten zenuwvezels) en skeletspieren. Deze zijn dus voor de medische wetenschap niet van belang, omdat je niet zowooe parasympaticus als sympaticus wil remmen of stimuleren.

-muscarine: vooral in organen

Adrenerge receptoren

- α_1 (piloerectie of niet, contractie of relaxatie van de baarmoeder, contractie of niet van de radiale oogspieren (mydriase), contractie of niet van de vas deferens, vasoconstrictie of niet)
- α_2 (vasoconstrictie of niet, relaxatie of contractie van het maagdarmkanaal en afname of niet van insuline-afgifte door de pancreas)
- β_1 (toename of afname hartcontractie, renine-secretie of niet door de nieren)
- β_2 (bronchodilatatie of bronchoconstrictie, vasodilatatie of niet van bloedvaten in skeletspieren en relaxatie of contractie van kringspieren in oog (miose) en urineblaas)

Samengevat

α -receptoren: vaten van de huid en het maag-darmkanaal

β_1 -receptoren: hart

β_2 -receptoren: gladde spiercellen van uterus, bronchus en skeletspiervaten

Bloeddrukregulatie

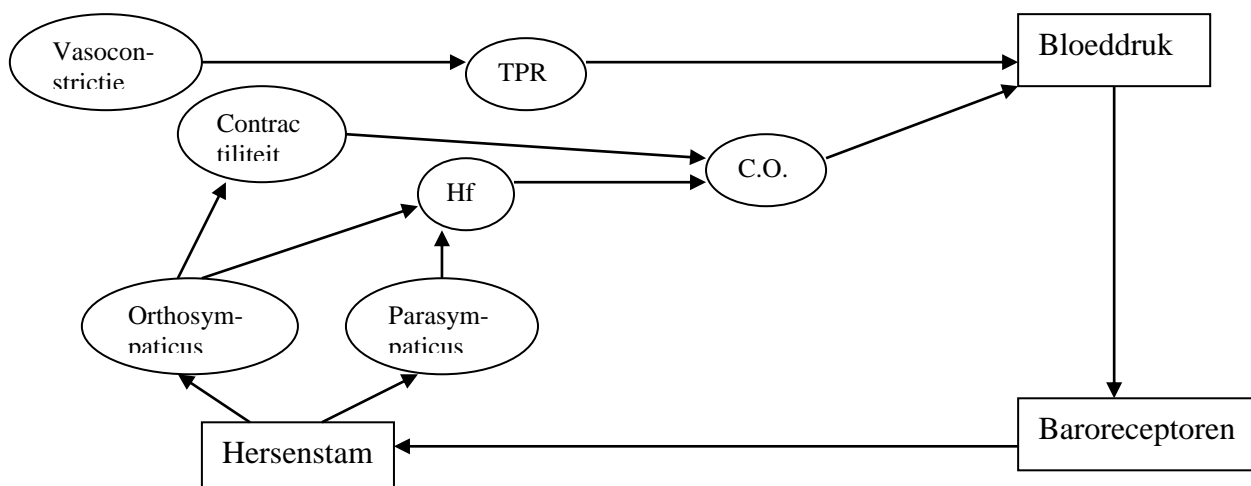
Functietesten van het autonome zenuwstelsel:

*Hoofdrekenen: vorm van mentale stress die een directe stijging en na verloop van tijd een daling van bloeddruk, hartfrequentie en hartminuutvolume tot gevolg heeft.

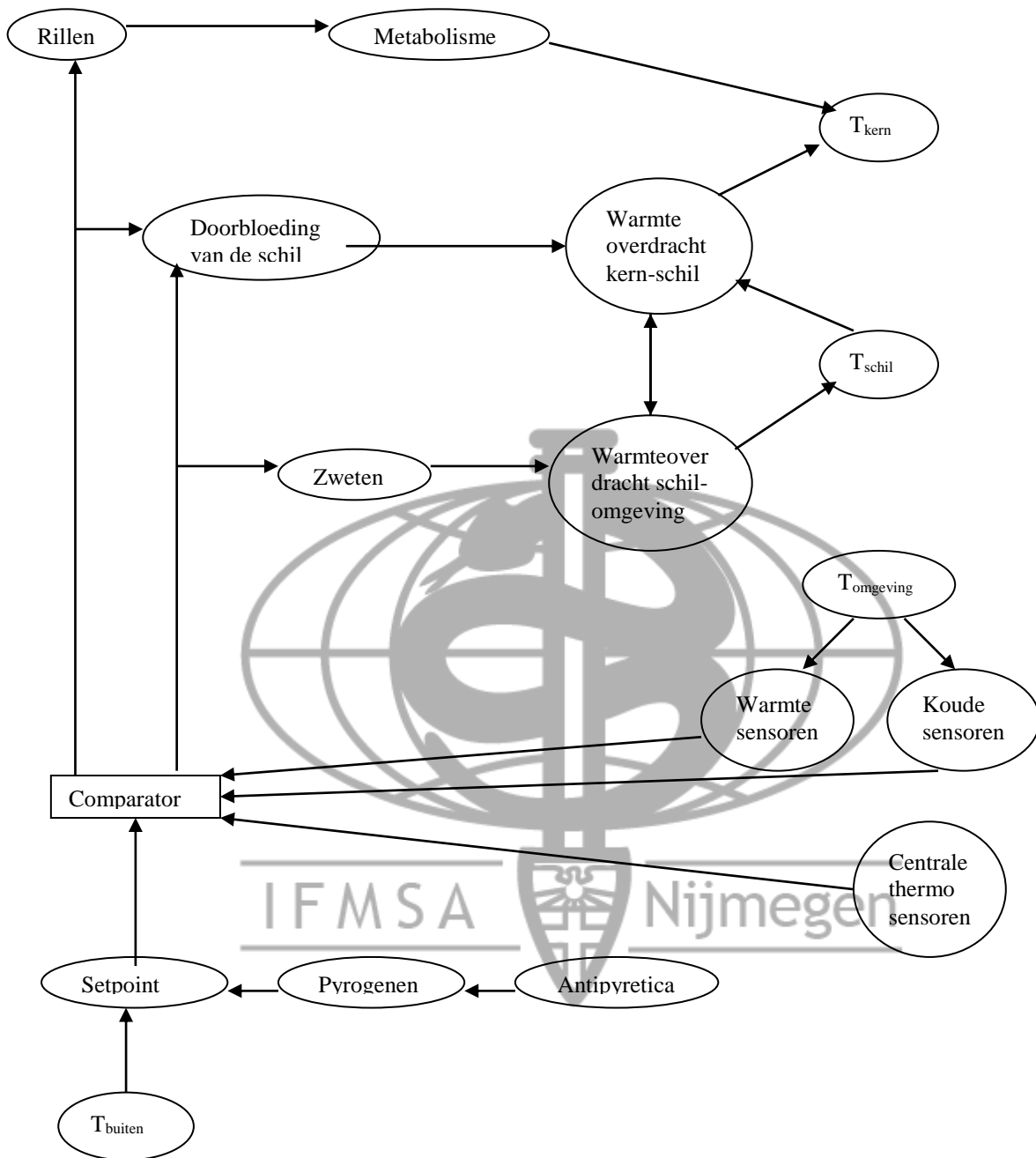
*Duikreflex: bij dieren op te wekken door de kop nat te maken. Cardiovasculaire veranderingen treden op die leiden tot verminderd zuurstofverbruik door hart en weefsels en redistributie van bloed naar het brein.

*Valsalva-manoeuvre: testen van de baroreflex: de bloeddruk meten, terwijl er even tegen een drukverhoging in wordt uitgeademd. Eerst daalt de bloeddruk even, dan zorgt de baroreflex voor een verhoging van de bloeddruk, dan daalt de bloeddruk even (post-Valsalva) en wordt weer normaal.

*Inspiratie/expiratiereflex: bij inspiratie worden hartfrequentie en bloeddruk hoger, bij expiratie lager, door het uitzetten van de thoracale ruimte.



Thermoregulatie



Thermosensoren

Er zijn meer koude- dan warmtesensoren, die zich met name in hypothalamus bevinden

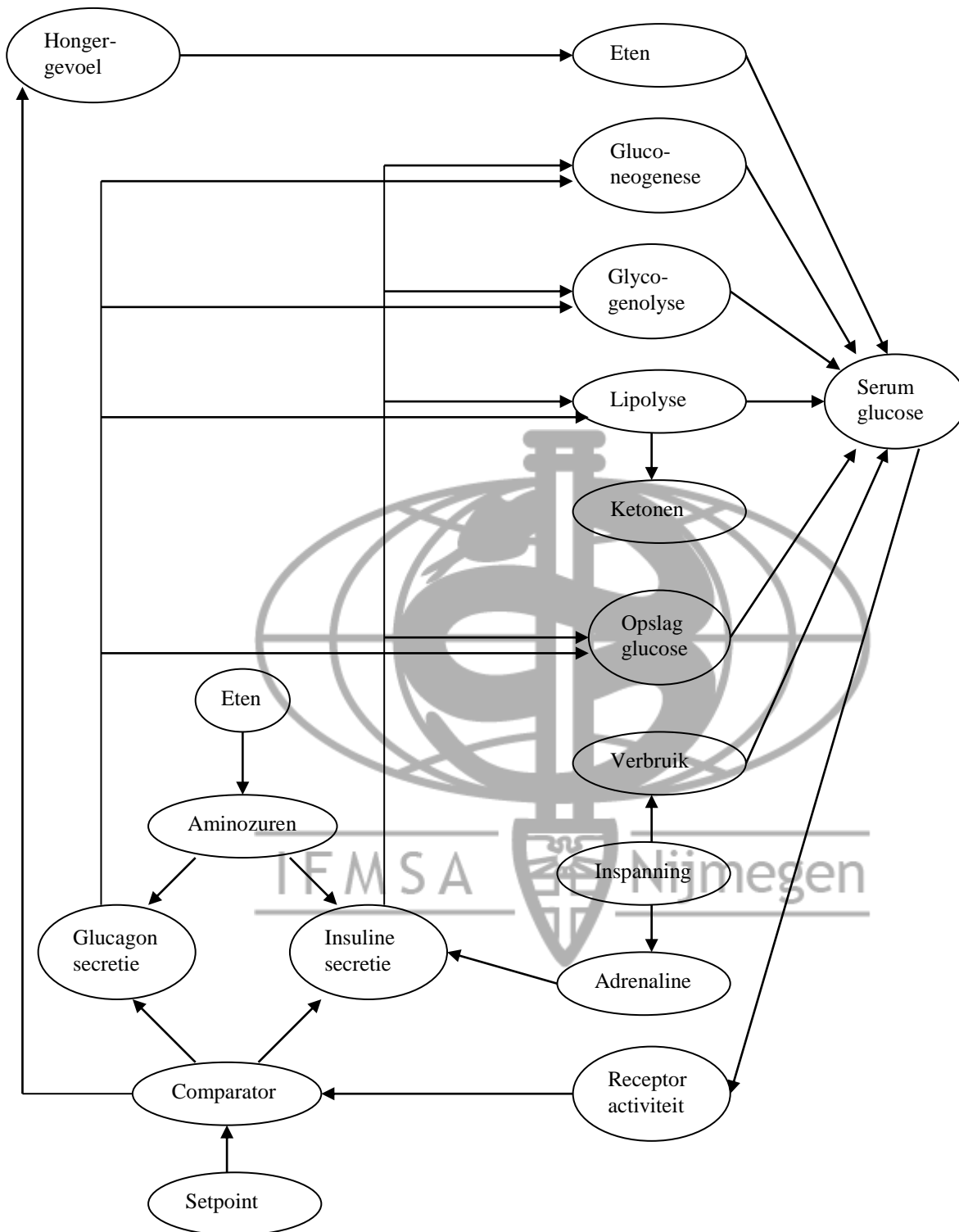
Antipyretica, pyrogenen en paracetamol

Pyrogenen worden aangemaakt door antipyretica om koorts te veroorzaken. Bij een infectie moet immers de lichaamstemperatuur omhoog ter versnelling van het metabolisme. Die pyrogenen zijn er dus alleen tijdens infecties. Paracetamol of pijnstillers helpen alleen bij zieken door aan te grijpen op de pyrogenen, zodat setpoint verlaagd wordt

Hypothermie in fases

1. dynamische fase: beweging mogelijk
2. adynamische fase: krachteloos
3. paralytische fase: verlamming

Glucoseregulatie



Doelwitorganen van insuline

- Spiers
- Lever
- Vetweefsel

C-peptide

De beta-cellen in de pancreas produceren proinsuline. Na uitscheiding wordt dit gesplitst in insuline en het C-peptide. Insuline wordt in de lever afgebroken, maar het C-peptide niet.

Insuline

Insuline gehalte neemt toe na voedselinname

Stimuleert opslag van voedingsbestanddelen en remt afbraak van die opslag

Vb: ketogenese (vorming van ketonen) en vetzuursynthese (vorming van vetzuren uit triglyceriden) worden door insuline geremd

Glucagon

Stimuleert afbraak van voedingsmiddelenopslag en remt opslag

Diabetes mellitus type 1

Wordt veroorzaakt door de afbraak van beta-cellen en het uiteindelijke verlies van alle insuline.

Diabetes mellitus type 2

Wordt veroorzaakt door een verstoring in de insulinesecretie (oorzaak onbekend), waardoor glucose niet langer herkend wordt als stimulus

Diabetes insipidus

Veroorzaakt door onvermogen van de hypofyse-achterkwab tot afgifte van ADH. Hierdoor ontstaat polyurie

Obesitas

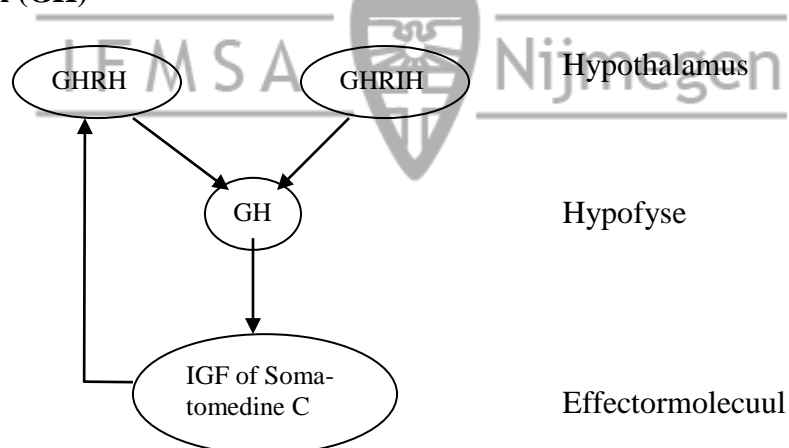
Wordt veroorzaakt door een ongevoeligheid voor insuline, waardoor pancreas insuline blijft aanmaken (hyperinsulinemie)

Hersencellen

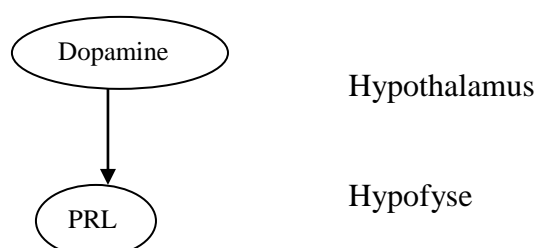
Zij kunnen glucose opnemen, zonder dat daarbij insuline nodig is

Regulatie van hormonen

Groeihormoon (GH)

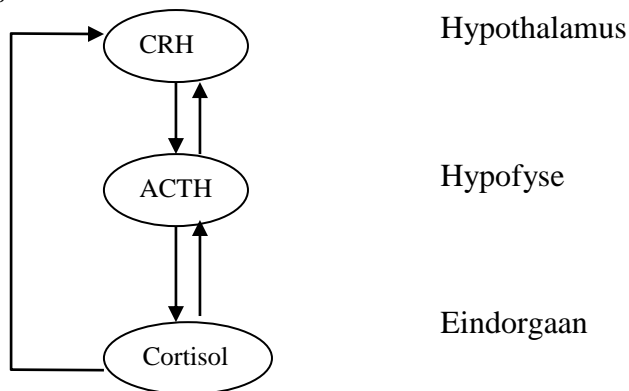


Prolactine (PRL)

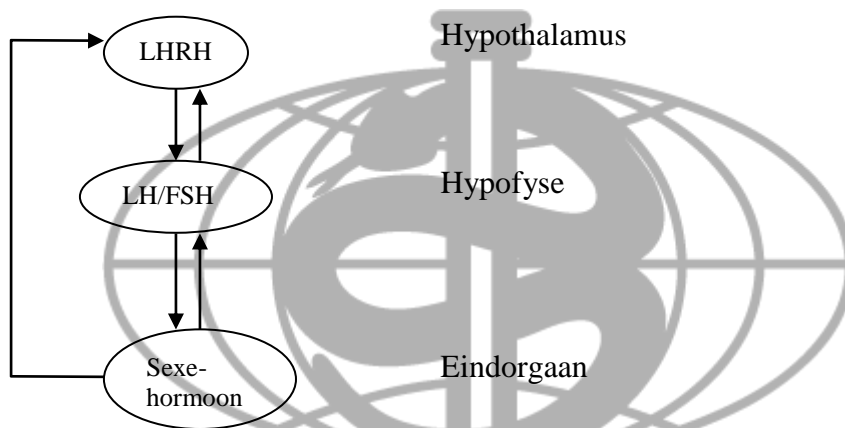


Bijnierhormoon (cortisol)

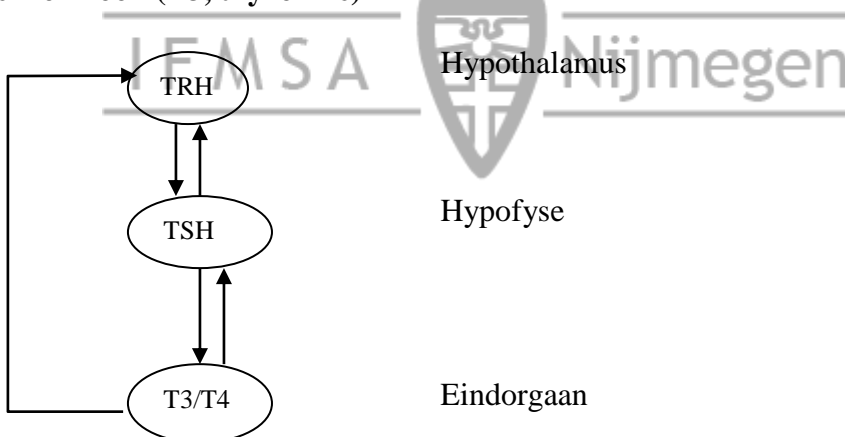
= stress as



Sexe-hormoon (oestrogenen en progesteron?)



Schildklierhormoon (T3, thyroxine)



Hypothalamus

Nucleus paraventricularis en nucleus supra-opticus produceren ADH (terugresorptie van water in nieren) en oxytocine (contracties baarmoeder en melkklieren) om ze via zenuwvezels door te voeren naar de achterkwab

Andere kernen in de hypothalamus geven hun 'releasing and inhibiting hormones' gedeeltelijk aan de bloedbaan af. Die hormonen worden vervolgens getransporteerd naar de voorkwab

Hypofyse

Achterkwab / neurohypofyse / pars nervosa ontstaat uit hersenen en voert ADH en oxytocine door naar de eindorganen. De hormonen van de achterkwab worden dus geproduceerd in de hypothalamus. De achterkwab wordt via een poortaderstelsel gevasculariseerd

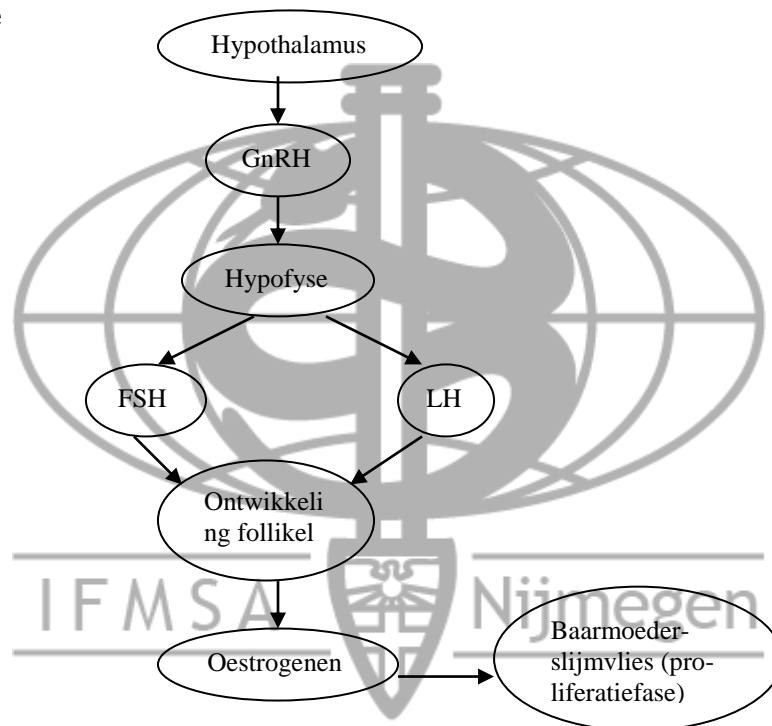
Voorkwab / adenohipofyse / pars distalis ontstaat uit monddak en produceert groeihormoon (GH, kindergroei, stevige spieren en weinig vetweefsel), prolactine (PRL, melksecretie), ACTH (stimuleert cortisolproductie in bijnierschors), TSH (stimuleert thyroxineproductie in schildklier) en sexehormonen (FSH stimuleert follikelontwikkeling en spermatogenese en LH stimuleert eisprong en iets anders in de testes)

Syndroom van Cushing

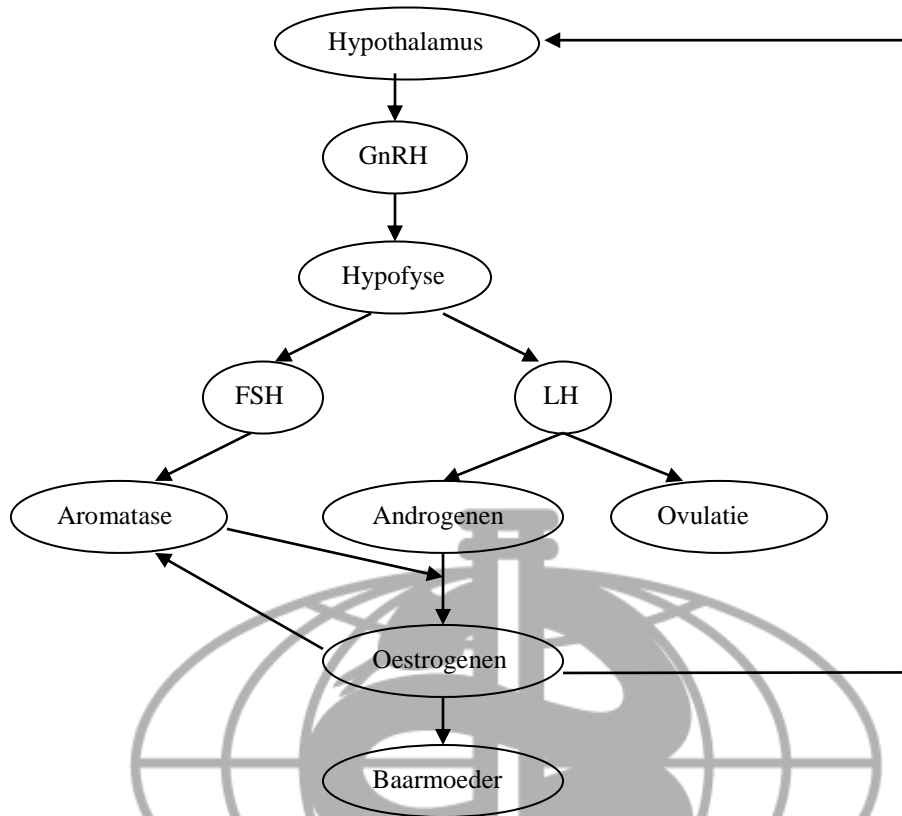
Ontstaat door een teveel aan cortisol

Menstruatiecyclus

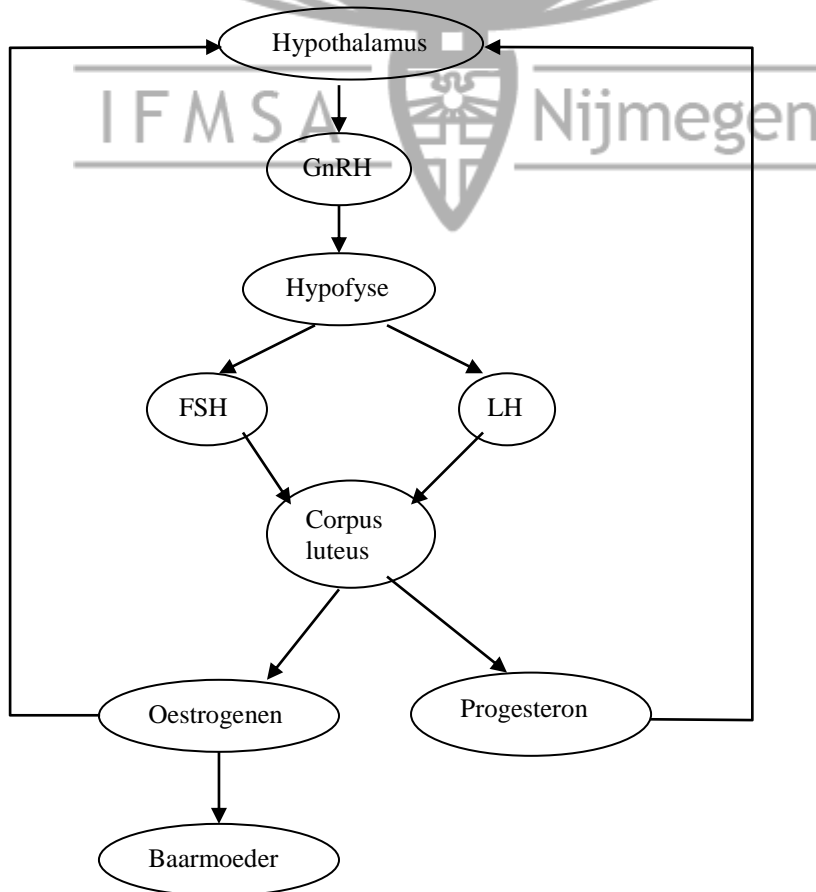
Folliculaire fase



Periovulatiefase



Luteale fase



Anticonceptiva

- Combinatie-pil remt de ovulatie doordat de oestrogenen en progestine gonadotropine onderdrukken. Ook wordt de baarmoedermond wat dikker, zodat spermacellen er moeilijker doorheen kunnen komen
- Progestine-pil onderdrukt FSH en LH concentraties en ovulatie op variabele graad, verdikt de baarmoedermond, veroorzaakt atrofie van het baarmoederslijmvlies en bloedingen. Het heeft niet de bijwerkingen van de oestrogenen in de combinatiepil
- Morning-afterpil zorgt door een overdosis aan oestrogenen dat het baarmoederslijmvlies wordt afgebroken en uitgescheiden. Er wordt dus een menstruatie opgewekt. De bevruchte eicel krijgt zo geen enkele kans om zich in te nestelen

Schildklier

Schildklierhormonen

Alle schildklierhormonen zijn ontstaan uit het aminozuur thyrosine. T3 (triiodothyronine) is het actieve schildklierhormoon met 3 joodionen. T4 (thyroxine), het inactieve schildklierhormoon met 4 joodionen, wordt in veel grotere hoeveelheden geproduceerd. Het grootste deel van T4 is gebonden aan eiwitten, zoals TBG en albumine, om als voorraad, buffer en transportmiddel te dienen.

Hyperthyreoidie

- Kenmerken

Warm

Nerveus / onrustig / gejaagd / angstig

Gewichtsverlies

Slecht slapen / moeheid

Transpiratie

- Ziekte van Graves: het auto-immuunsysteem is verstoord, waardoor antilichamen aangrijpen op TSH receptoren en de schildklierhormoonproductie stimuleren. Ook groeit de schildklier. Bij radioactieve bestraling zal de hele schildklier worden bestraald en afsterven. Dat is natuurlijk niet de bedoeling. Daarom worden thyreostatica gebruikt die het enzym peroxidase remt. Een gevaarlijke bijwerking is agranulocytose. Soms geneest het echter spontaan.
- Multinodulair struma: meerdere vergrotingen van de schildklier, die ieder autonoom schildklierhormoon produceren. Operatief verwijderen is te complex, maar met radioactief jood is het goed te genezen.
- Toxisch adenoom: eenzijdige vergroting die autonoom schildklierhormoon produceert, over het algemeen meer T3 en het gezonde weefsel stopt met werken. Over het algemeen wordt hierdoor niet zo'n grote hyperthyreoidie veroorzaakt. Operatief verwijderen is mogelijk, evenals jodiumbestraling.

Hypothyreoidie

- Kenmerken

Kou

Traag

Gewichtstoename (ook anorexia)

Moeheid / depressie / somber

Kortademigheid / hese stem

Obstipatie

Oedeem

Haaruitval

- Behandeling: synthetische schildklierhormonen toedienen

Euthyroidie

Normaal werkende schildklier

Struma

Vergrootte schildklier door tekort aan jodium. Hierdoor maakt de hypothalamus meer TRH en vervolgens de hypofyse meer TSH.

Onderzoek naar schildklierdysfunctie

Er wordt altijd eerst het TSH gehalte gemeten, hoewel fT4 de geregelde grootte is. Dit komt, omdat TSH veel gevoeliger is (normaalwaarde tussen 0.4 en 4.0) en zal daardoor sneller reageren op veranderingen in T4 concentraties (normaalwaarde tussen 9 en 22). Door negatieve terugkoppeling vanuit T4, zal TSH wel boven of onder de normaalwaarde uitkomen, maar T4 niet

In combinatie met anticonceptiva en zwangerschap

Anticonceptiva en zwangerschap verhogen door oestrogenen het TBG gehalte. Hierdoor is er minder fT4, zal door negatieve terugkoppeling meer TSH worden gemaakt en meer T4 en T3 worden geproduceerd.

