**Samenvatting Fysiologie en Farmacologie**

Anton Scheurink

× Farmacologie: effecten van chemische stoffen op fysiologie.

Fysiologie: functioneren lichaam (moleculair/orgaan/omgeving).

Homeostase: Balans. Verstoring? Ziekte.

Setpoint (kan veranderen) & feedback

Integratieve fysiologie: alles is interactief.

Communicatielijnen: zenuwstelsel, bloed, lymfe, lucht.

× Bij fight/flight reactie verbruikt de actieve spier de vrijgemaakte energie, als dit niet gebeurt: hogere bloeddruk/opslag van vetten in vaatwand.

× Claude Bernard: internal milieu, Walter Cannon: homeostase (failure= pathology).

× Autocrien: cel beïnvloed zichzelf.

Paracrien: cel beïnvloed naburige cel.

(Neuro)Endocrien: Hormonen worden afgegeven aan bloed, is traag.

Hormonen worden gemaakt door endocriene klieren en werken op receptoren.

Neurotransmitters worden uitgescheden door neuronen en gaan over de synapsspleet. Neuronen gebruiken ook elektrische signalen.

Neurohormonen worden uitgescheden door neuronen in het bloed.

Gap junctions: Verbinding tussen cellen.

Contactafhankelijk signaal: membranen van twee cellen moeten contact met elkaar maken.

× Eilandjes van langerhans: paracrien: glucagon / endocrien: glucose- en vetopslag.

CCK wordt gemaakt in de darmen na het eten, paracrien: spijsverteringsenzymen / endocrien: insuline / neuraal: stimulatie afferente neuronen (parasympatisch)

Afferent= naar boven, efferent= naar beneden.

× Feromonen worden verwerkt door het vomeronasaal orgaan in de neus. (centrale receptor)

|  |  |
| --- | --- |
| **Neurotransmissie** | **Endocrien Systeem** |
| Specifiek | Hele lichaam |
| Snel | Traag |
| Messengers leven kort | Messengers leven lang |
| Veel boodschappen | Weinig boodschappen |

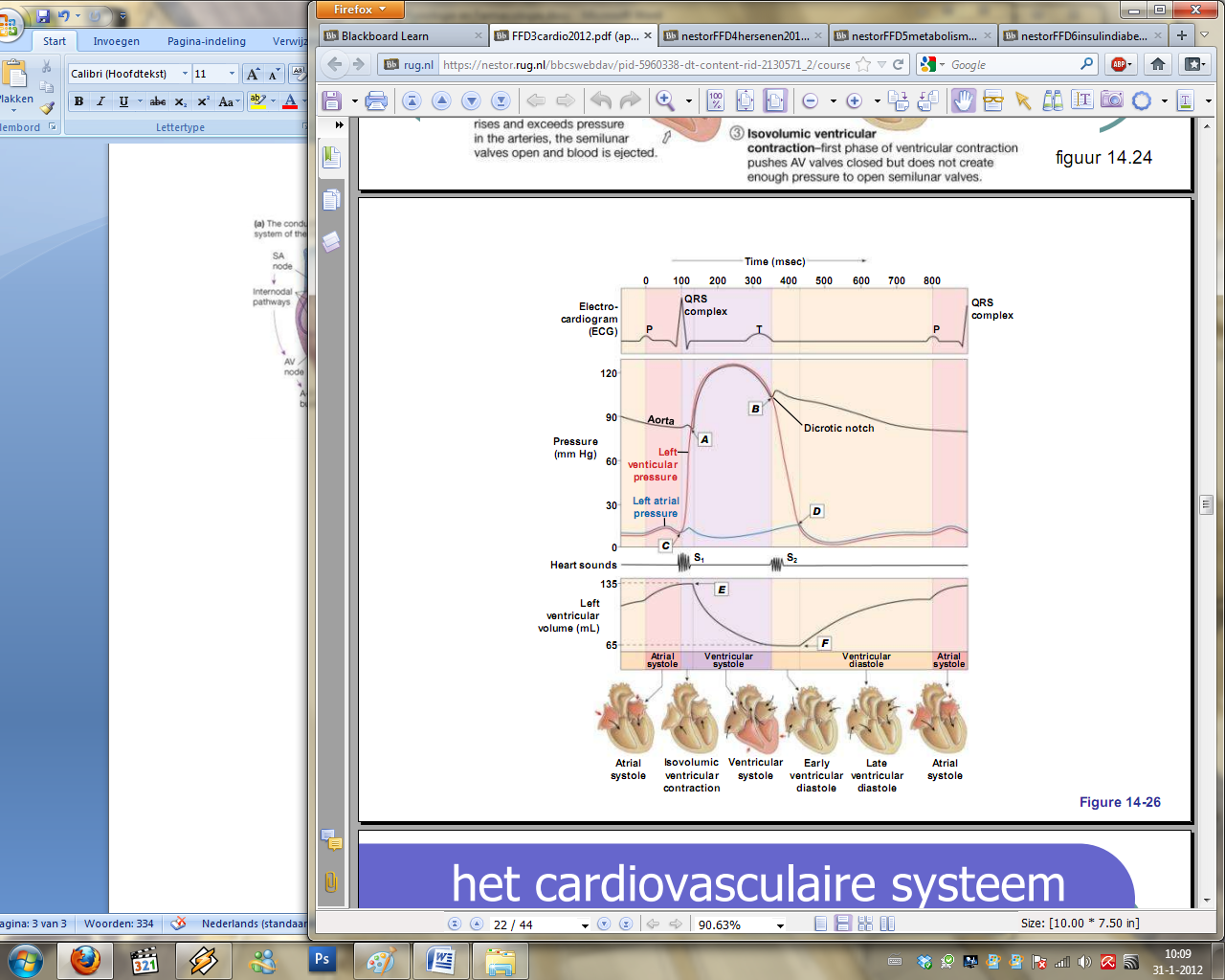
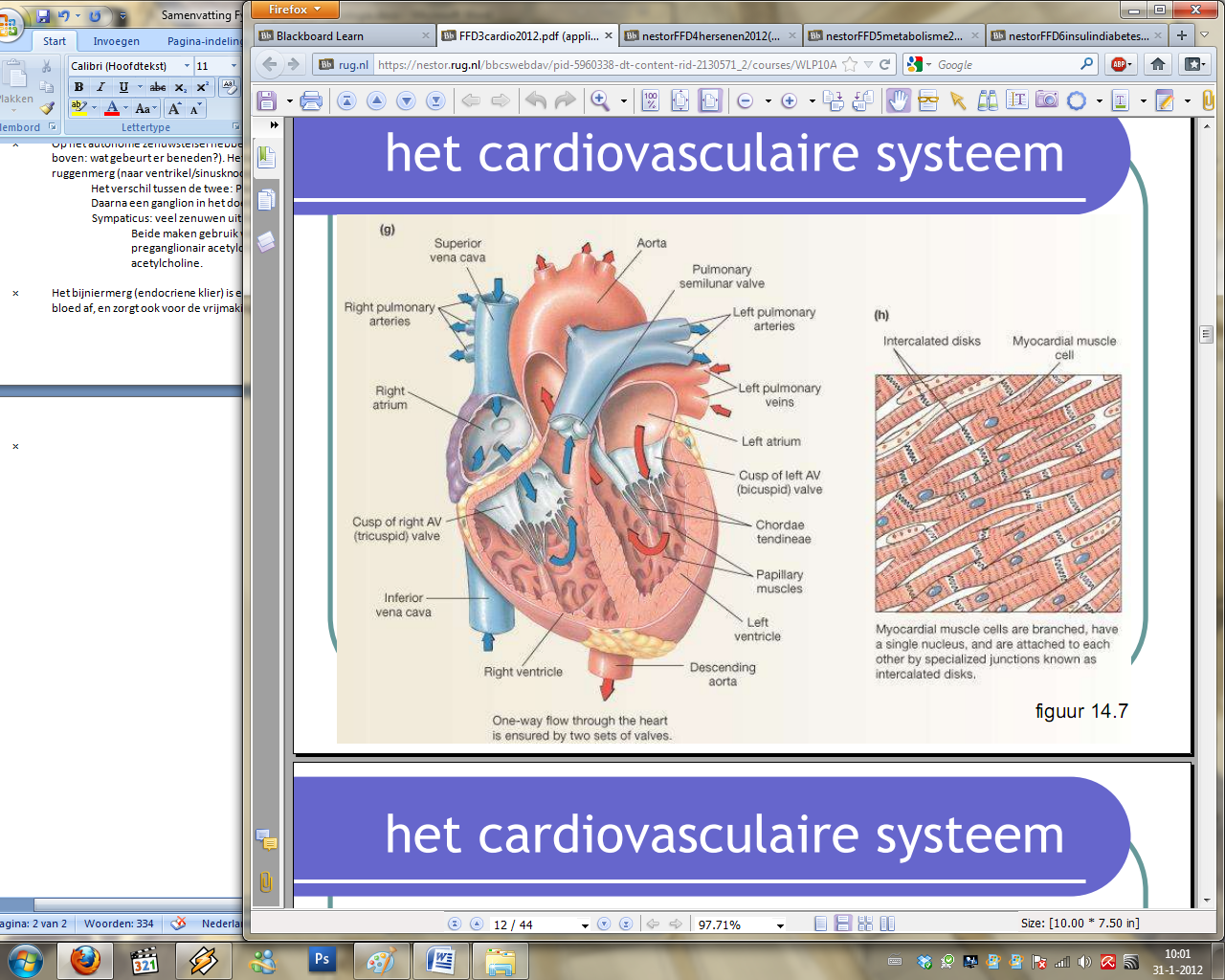
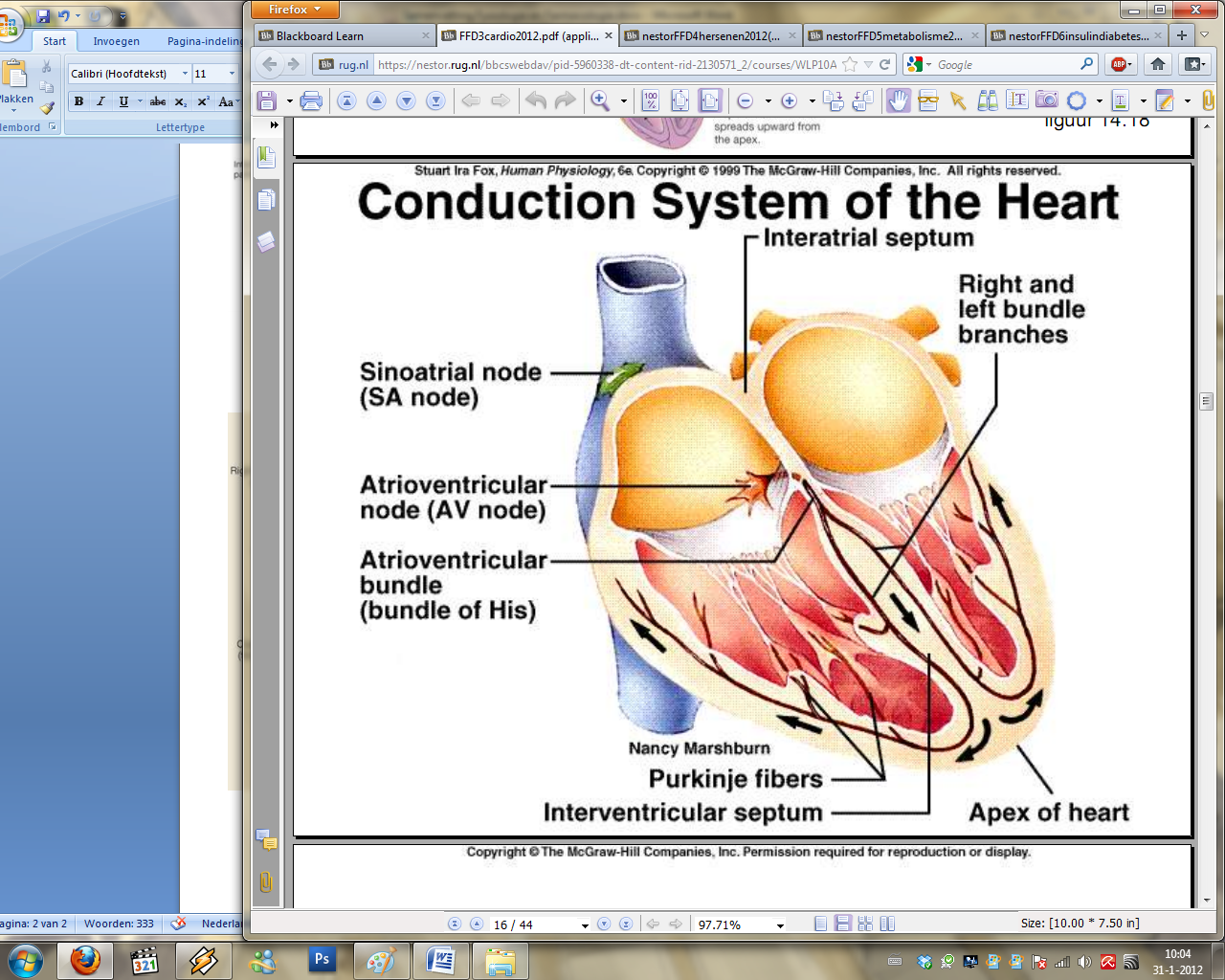
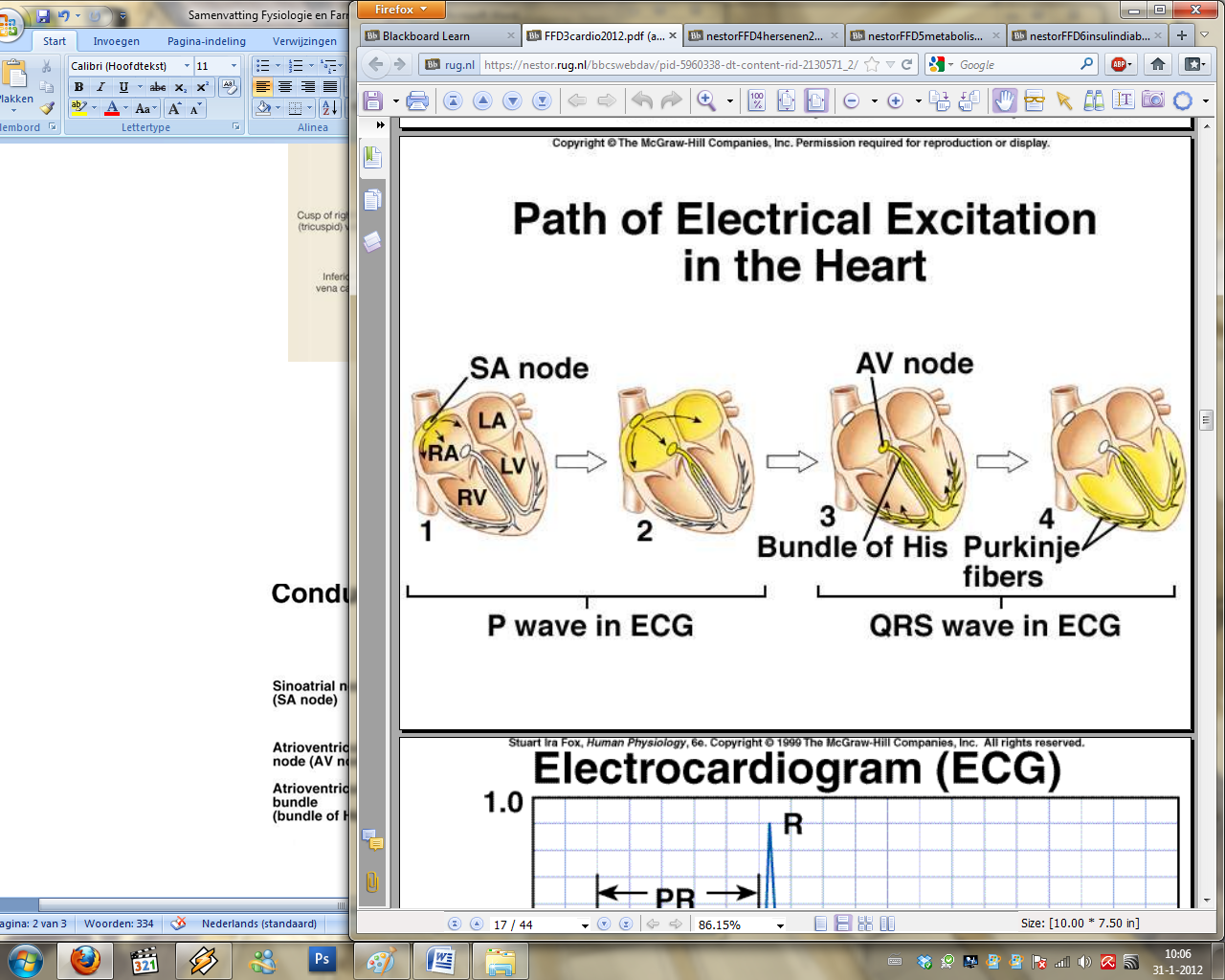
× Op het autonome zenuwstelsel hebben wij geen grip (hart, buik). Het gaat twee kanten op (informatie naar boven: wat gebeurt er beneden?). Het wordt gereguleerd door de hypothalamus. De sympaticus: uit het ruggenmerg (naar ventrikel/sinusknoop) parasympaticus: nervus vagus: naar sinusknoop.

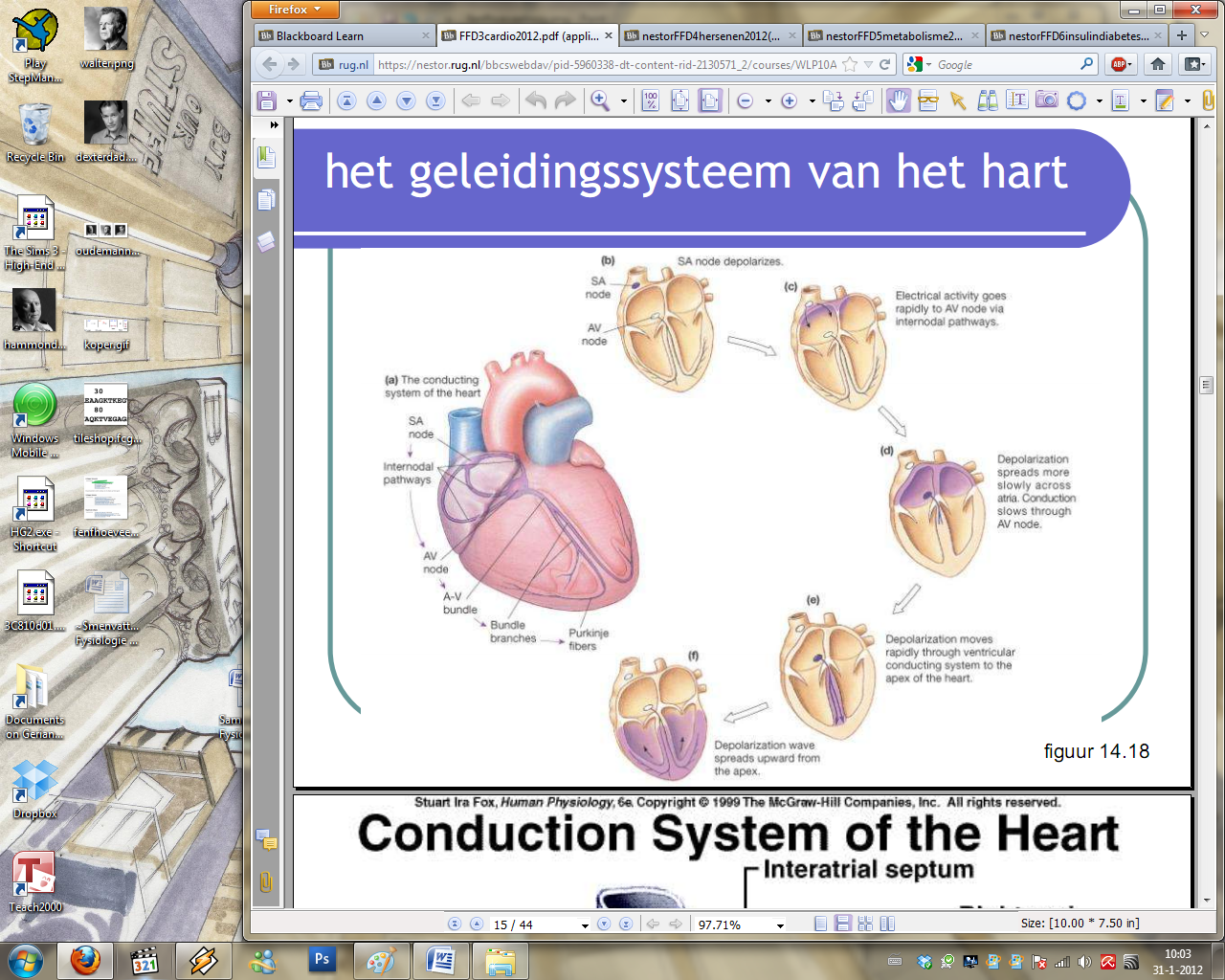
Het verschil tussen de twee: Parasympaticus= één lange zenuw; de nervus vagus (preganlionair). Daarna een ganglion in het doelorgaan en een kort postganglionair (Muscarine-R) neuron.

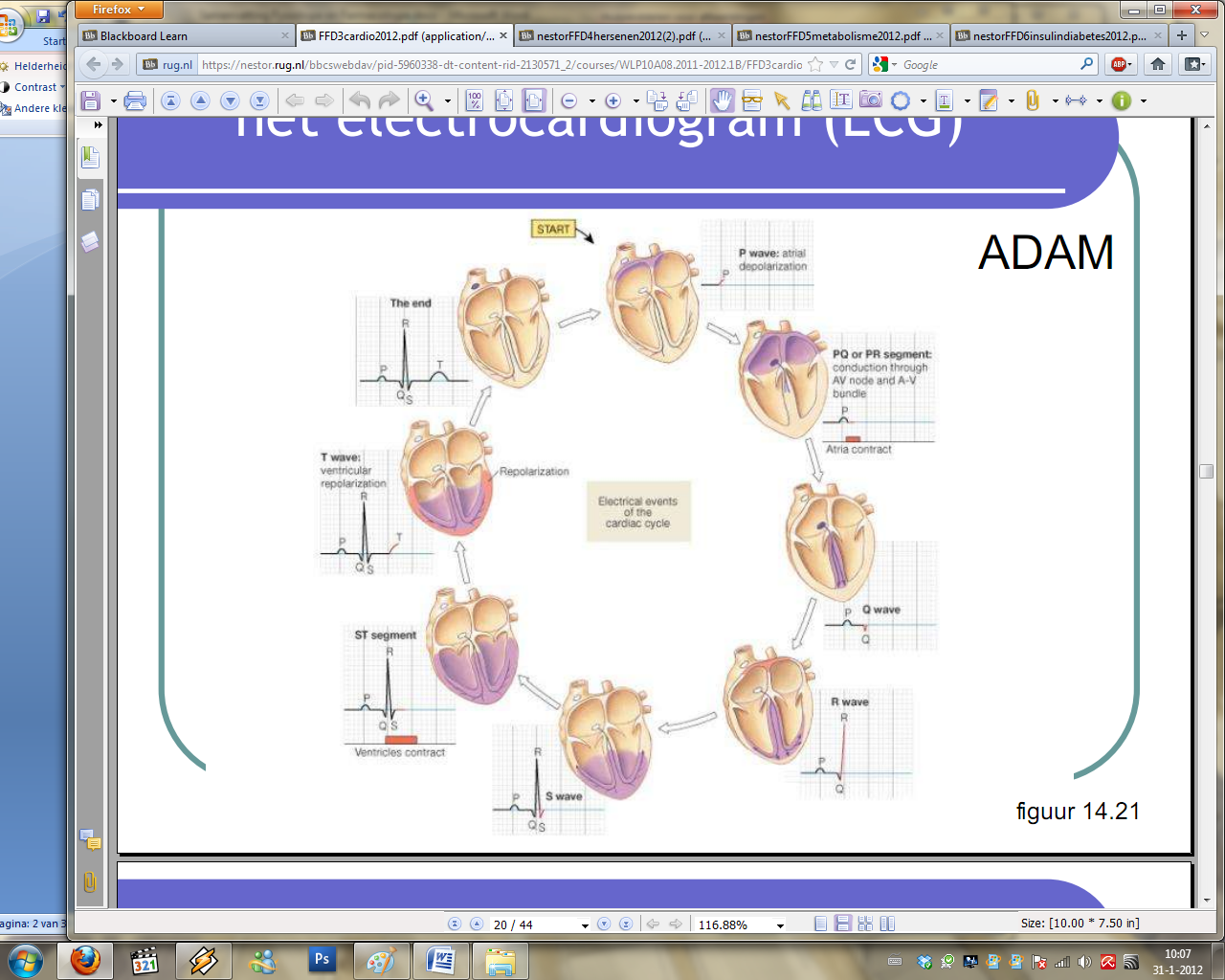
Sympaticus: veel zenuwen uit het ruggenmerg (hier al ganglion), een lang postganglionair neuron.

Beide maken gebruik van een ganglion als schakelcentrum (Nicotine-R) en gebruiken preganglionair acetylcholine. Postganglionair gebruikt de sym noradrenaline en de para acetylcholine.

× Het bijniermerg (endocriene klier) is een ganglion + postganglionair neuron en geeft adrenaline aan het bloed af, en zorgt ook voor de vrijmaking van glucose. Meer adrenaline= minder noradrenaline.







× Geschiedenis hersenonderzoek: 7000 B.C: trepanatie. Hippocrates: het brein is het orgaan van sensatie. Aristoteles: het brein zorgt voor koeling. Galaneus onderzocht het brein d.m.v. hard/zacht. Descartes: het brein is een hydraulish systeem, stoel van de ziel. In 1751 vond Franklin de elektriciteit uit, toen kregen de verschillende kwabben een functie.

× Hersenstam: reflex, Cerebellum: evenwicht/motoriek, Grote hersenen/cerebrum:

Hypothalamus: beslissingen (autonome processen), Hypocampus: leren/geheugen, Amygdala: emotie/bewuste respons, Hersenschors: beslissingen, taal. (hogere hersenfuncties)

Frontale kwab: gedrag. Zintuigen enz. zitten achterin het brein.

× Vier modulaire systemen: adrenerg ((nor)adrenaline), cholinerg (acetylcholine), serotonerg (monoamines ((nor)adrenaline, dopamine, serotonine)), dopaminerg (dopamine)

Al deze stoffen en aminozuren (glutamaat, aspartaat, GABA en glycine) zijn neurotransmitters.

Monoamines zijn biogene amines die worden gemaakt uit tryptofaan en tyrosine, die op hun beurt uit voedingsstoffen worden gehaald. Dopamine en (nor)adrenaline heten ook wel catecholamines.

Klassieke neurotransmitters zijn snel afgegeven en –gebroken (heropname). Ook werken ze snel.

× Acetylcholine heeft heel veel functies. Er is een uitgebreid cholinerg netwerk in de hersenen, vooral bij geheugen, cognitie en leren. Het is preganglionair. (en postganglionair inde parasympaticus)

× Noradrenaline wordt gemaakt uit tyrosine en zorgt voor arousal (activatie). Het is postganglionair in het sympathische zenuwstelsel. Het bevindt zich vooral in de hersenstam, locus coeruleus A6 en A1, A2.

Adrenaline is praktisch hetzelfde, maar dan C1 t/m C3.

× Dopamine wordt ook gemaakt uit tyrosine en werkt in het nigrostriatale (motoriek, parkinson) en het mesolimbische (reward) systeem. Dopamine lijkt veel op (nor)adrenaline. Nigrostriataal systeem: Substantia Nigra 🡪 Basale ganglia. Mesolimbisch systeem: Ventral Tegmental Area 🡪 Prefontale cortex.

Mesolimbisch systeem: nicotine stimuleert de afgifte van dopamine in de hersenen. Drugs (cocaïne) zijn reuptake blokkers van dopamine/noradrenaline. Heroïne en nicotine veranderen het neuron dus daarom ontstaan er bij deze drugs afkick verschijnselen.

Er zijn verschillende theorieën over hoe verslaving werkt. Er is gebleken dat er een verschil is tussen liking en wanting. Wanting leidt tot verslaving. Motivatie is belangrijker dan reward.

× Serotonine wordt in de Raphe Nucleï gemaakt uit tryptofaan en verspreidt daarna over de hele hersenen. Het grootste gedeelte van de afgegeven serotonine wordt meteen weer opgenomen, reuptake blokkers (antidepressiva) voorkomen dit, zo blijft er meer serotonine in de synapsspleet (lange stimulatie) en is er te weinig in de synaps zelf. Prozac verhoogt het serotoninegehalte. Depressie= weinig serotonine, agressie= te veel serotonine.

× Neuronen zetten tyrosine om in actieve stof, de aanwezige enzymen bepalen wat het dan verder wordt.

× Glutamaat, aspartaat en glycine zijn excitatoire neurotransmitters, activeren alles. GABA is remmend, deactiveert alles.

NO (parasympatisch/spier relaxatie) en CO (kleine hersenen, reuk) zijn gasvormige neurotransmitters.

Endocannabinoïden worden gemaakt uit vetzuren als ze nodig zijn en worden meteen weer afgebroken. Ze gebruiken CB1- (overal) en CB2-receptoren (immuunsysteem).

× Neuropeptiden hebben een langere levensduur dan neurotransmitters want ze worden niet heropgenomen. Ook stimuleert het veel sterker. Het wordt samen met neurotransmitters afgegeven. Ook: safetymechanism. Neuropeptiden hebben specifieke functies.

Endogene opiaten/endorfines zijn vaak in de buurt van het reward systeem. Ze zijn vaak presynaptisch en pijnstillend. Naloxon is een antagonist die euforie voorkomt. Opium lijkt niet op bijvoorbeeld morfine maar ze werken hetzelfde.

× VMH zorgt voor het verzadigingsgevoel, bij afwezigheid obesitas/veelvraat. LHA zorgt voor hongergevoel bij afwezigheid vermagering/te weinig eten. Feedback door hormonen en fuels.

× CCK (neuronen) is een veelzijdig maar kortdurend signaal. Het gaat via de vagal afferentes (parasympaticus) naar de hersenen. Ghrelin (maag) stimuleert voedselopname, kleinere maag= minder ghrelin.

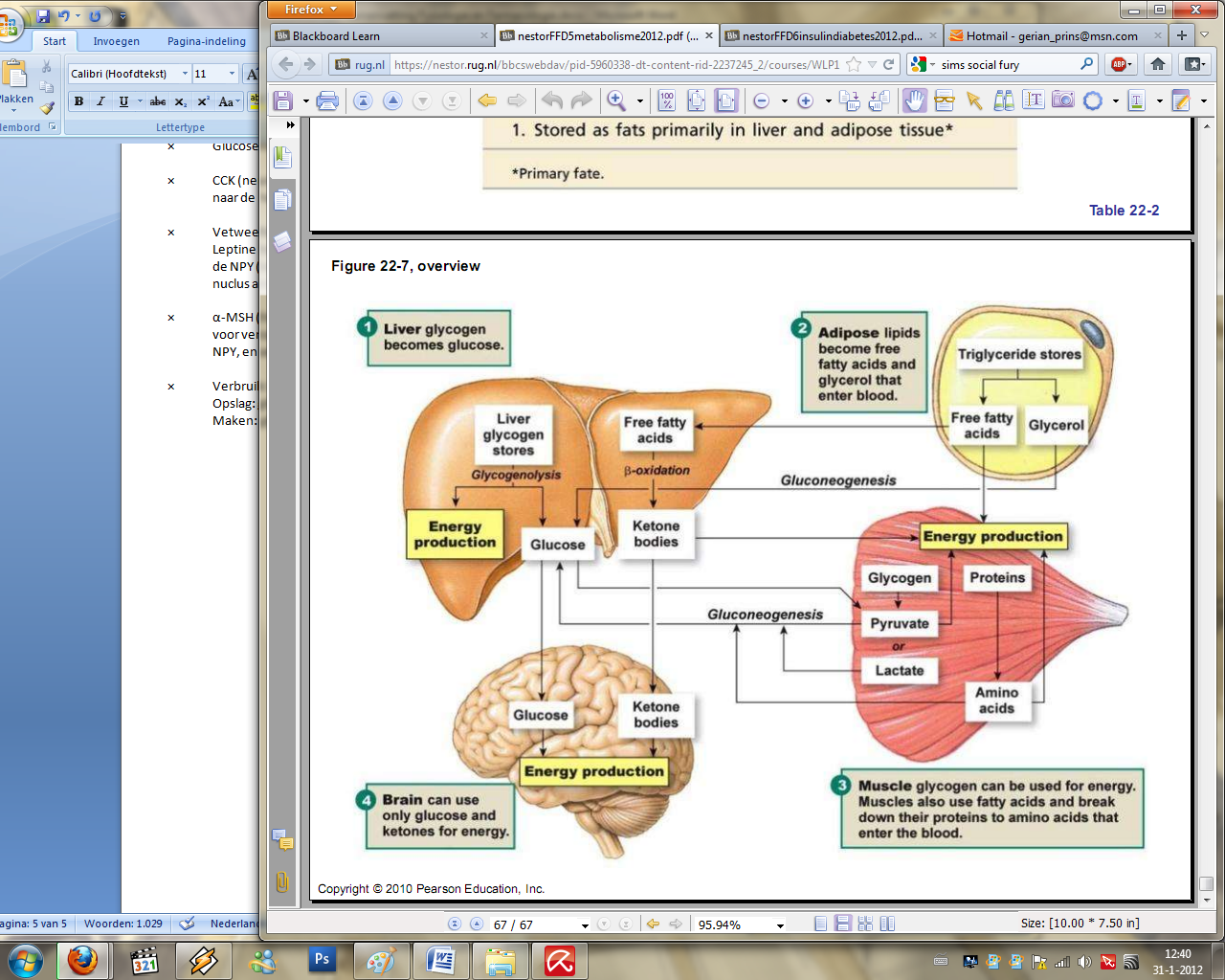
× Vetweefsel produceert hormonen, onder andere leptine. obob Mist leptine: geen verzadigingsgevoel. Leptine toevoegen lost dit probleem op. dbdb Mist leptinereceptor maar heeft genoeg leptine. Leptine remt de NPY (vergrote voedselopname, hypothalamus) productie. De neuronen die NPY bevatten liggen bij de nuclus arcuates, daarom is de bloed-hersenbarrière op sommige plekken wat doorlaatbaar.

× α-MSH (hypothalamus) zorgt voor pigmentering, maar wordt ook bij de nuclus arcuates gemaakt, waar het voor verzadiging zorgt. Leptine stimuleert de α-MSH productie in POMC neuronen. Meer α-MSH= minder NPY, en andersom.

× Verbruik: hersenen: glucose, vetzuren: inspanning/vasten, aminozuren: hongersnood (spiereiwitten)

Opslag: glycogenese (glucose 🡪 glycogeen in lever/spieren), lipogenese (glucose + 3 vetzuren 🡪 triglyceride)

Maken: gluconeogenese (aminozuren + lactaat in lever), lipolyse (vrijmaking vet)



× De Eilandjes van Langerhans zijn endocriene hormoonproducerende cellen. α-Cellen aan de buitenkant en β-cellen in het midden. De β-cel maakt insuline (parasympaticus), wat glucose over het celmembraan transporteert. Zo wordt het glucosegehalte van het bloed verlaagd. Zonder insuline gaat er alleen nog glucose naar insuline-onafhankelijke weefsels, zoals de hersenen en actieve spieren (dus ook bij de activatie van de sympaticus). D-cellen produceren remmers. α-Cellen bevatten glucagon, dit is een antagonist van insuline die vrijgemaakt wordt bij lage glucosegehaltes (neogenese van glucose).

× Diabetes: te veel glucose: komt in urine, samen met een overvloed aan water. HbA1c bepaling: lange termijn (versuikerde hemoglobine 2-3 maanden). Type 1: lichaam valt β-cellen aan, er wordt geen insuline meer gevormd. Oplossing: insuline spuiten. Type 2:Door te veel insulineproductie worden de receptoren ongevoelig en raken de β-cellen uitgeput. Eindstadium: chronische hyperglycemie en insulineresistentie (gluco- en lipotoxiciteit). Prediabetes: iets meer glucose, veel meer insuline.

Martina Schmidt

× De dosis maakt een geneesmiddel een vergif (Paracelsus). Farmokinetiek: Wat het lichaam met een medicijn doet, Farmodynamiek: wat een medicijn met het lichaam doet.

× De lever is een open soort, alle medicijnen komen hier. De hersenen zijn afgesloten door de hersen-bloedbarrière, deze laat alleen hydrofiele stoffen door. Toediening van medicijnen kan oraal, d.m.v. inhalatie, topisch en d.m.v. injectie.

× Een geneesmiddel dat nergens aan bindt werkt snel en kort. Geneesmiddelen binden aan albumine (plasmaproteïne), dat het geneesmiddel beschermt tegen afbraak en binding met een ander eiwit. Zo blijft het langer aanwezig maar werkt het niet. Vergelijkbaar met een boot.

× Een agonist (intrinsieke activiteit) wil altijd op een specifieke receptor, maar een antagonist (remt binding door agonist) ook. Als beide aanwezig zijn werkt de agonist minder goed. Als er een volle en een partiële agonist aanwezig zijn, werkt de partiële agonist als een antagonist.

Bij een bindingsexperiment wordt er geen verschil gemaakt tussen ant- en agonisten want er wordt niet op het effect gelet. Maar wel op: verzadiging, specificiteit, bindingsaffiniteit.

Competitief antagonisme: uiteindelijk 100% respons, non-competitief blijvend verlaagde respons.

Muscarinereceptoren (M3) roepen in gladde spiercellen contractie op, β-receptoren relaxatie. Functioneel antagonisme heeft minstens 2 receptoren nodig.

× Van snel naar traag: Ionenkanalen zijn ligandgestuurde nicotinerge receptoren en parasympatisch. Het heeft twee Ach bindingsplaatsen (agonist suxamethonium (put receptor uit), antagonist D-Tubocurarine). G-eiwitgekoppeldereceptoren (2 ketens, α bindt GTP) zijn metabotropische muscarinereceptoren (adrenerg). α Bindt GTP, alle delen kunnen het effectoreiwit activeren. Kinasegekoppeldereceptoren (insulinereceptor) zorgt voor fosforylering. Nucleaire-receptoren gebruiken steroïdcortisol.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Stof** | **(ant)agonist** | **Receptor** | **+** |
| Adrenaline | Agonist | α en β |  |
| Propanolol | Antagonist | β1 en β2 | Antagonist van (nor)adrenaline, competatief |
| Prazosine | Antagonist | α1 | Antagonist van (nor)adrenaline, Bloeddrukregulatie |
| Nicotine | Agonist | Nic | Parasympaticus |
| Digoxine |  |  | Tegen cardiaal oedeem, remt Na/Ka-ATPase, inotroop |
| Carbachol | Agonist | Nic | Acetylcholine |
| Atropine | Antagonist | Musc | Remt werking acetylcholine, competatief |

× Neuronen hebben veel kalium aan de binnenkant, veel calcium (triggert exocytose van neurotransmitters) en natrium (en chloor) aan de buitenkant. Als de ionenkanalen opengaan keert dit om (depolarisatie: membraan potentiaal - 🡪 +). Hyperkalemie: sneller actiepotentiaal door kleiner gradiënt. Refractaire periode: geen nieuwe prikkel.

× Acetylcholine activeert cholinerge receptoren. In de synapsspleet wordt het snel afgebroken door acetylcholinesterase. Dwarsgestreepte spiercellen (beweging) gebruiken nicotinerge/muscarinereceptoren. M2 zorgt voor een hartslag- en bloeddrukverlaging. Muscarine (hartslagverlaging) heeft een lading dus kan niet door de hersen-bloedbarrière, nicotine (hartslagverhoging) wel.

Parasympaticus (ligandgestuurd en G-eiwit): nervus vagus: ganglion met nicotinerge receptoren. Klieren (en hart) hebben muscarinereceptoren. Acetylcholine kan beide stimuleren. Maar ook de sympaticus (afgifte noradrenaline) wordt door acetylcholine (G-eiwit) geactiveerd. α1 En α2 op bloedvaten en β1 (noradrenaline) en β1 (adrenaline) op het hart.

Botulinus toxine remt de afgifte van acetylcholine, het is een efficiënt neurotoxine.

× Muscarinereceptoren communiceren met Gi-eiwitten en is dus remmend. GiRK= Gi Regulated Kaliumkanaal, wordt gestimuleerd door M2 (functioneel antagonisme, pre- en postsynaptisch). Remming adenylylcyclase 🡪 remming fosforylatie Ca2+ kanalen 🡪 remming acetylcholine afgifte.

× Verschil tussen sympatisch en parasympatisch is de neurale heropname van noradrenaline. Indirecte sympathomimetica remmen dit.

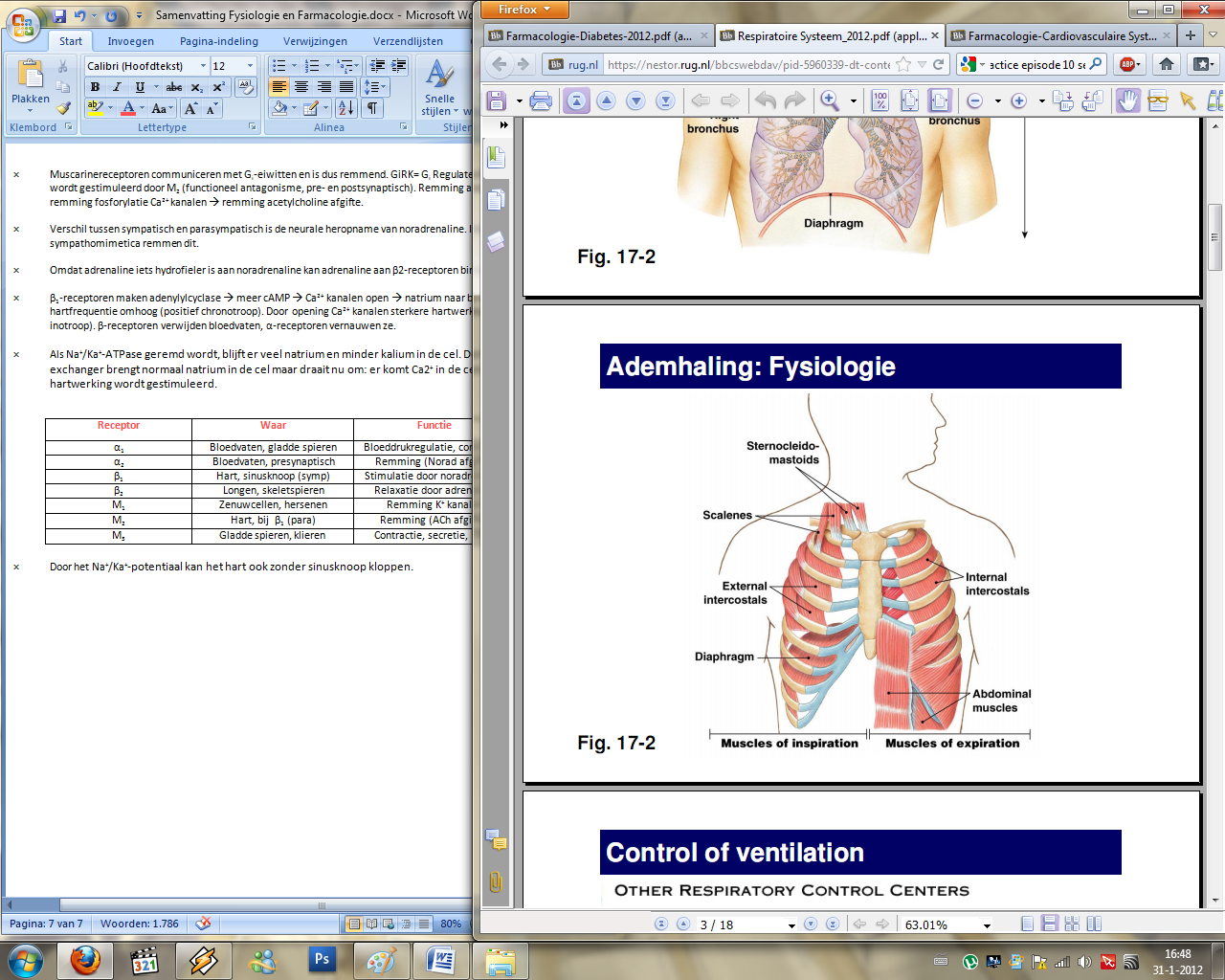
× Omdat adrenaline iets hydrofieler is aan noradrenaline kan adrenaline aan β2-receptoren binden.

× β1-receptoren maken adenylylcyclase 🡪 meer cAMP 🡪 Ca2+ kanalen open 🡪 natrium naar binnen 🡪 hartfrequentie omhoog (positief chronotroop). Door opening Ca2+ kanalen sterkere hartwerking (positief inotroop). β-receptoren verwijden bloedvaten, α-receptoren vernauwen ze.

× Als Na+/Ka+-ATPase geremd wordt, blijft er veel natrium en minder kalium in de cel. De Na+/Ca2+-exchanger brengt normaal natrium in de cel maar draait nu om: er komt Ca2+ in de cel en de hartwerking wordt gestimuleerd.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Receptor** | **Waar** | **Functie** |
| α1 | Bloedvaten, gladde spieren | Bloeddrukregulatie, contractie |
| α2 | Bloedvaten, presynaptisch | Remming (Norad afgifte) |
| β1 | Hart, sinusknoop (symp) | Stimulatie door noradrenaline |
| β2 | Longen, skeletspieren | Relaxatie door adrenaline |
| M1 | Zenuwcellen, hersenen | Remming K+ kanalen |
| M2 | Hart, bij β1 (para) | Remming (ACh afgifte) |
| M3 | Gladde spieren, klieren | Contractie, secretie, EDRF |

× Door het Na+/Ka+-potentiaal kan het hart ook zonder sinusknoop kloppen.

× De chemoreceptoren die O2, CO2 en de pH moeten meten liggen boven de medulla oblongata. O2 gemeten in de carotis. Laag? 🡪 Ka+ kanalen dicht 🡪 depolarisatie 🡪 Ca2+ kanalen open 🡪 Meer Ca2+ 🡪 exocytose dopamine 🡪 naar medulla.

× Zuurstofuitwisseling in de alveoli, deze maken ook sulfactant ter bescherming.

× Astma is te behandelen met β2-agonisten en glucocoricoïden, deze gaan ontsteking tegen.

× β-Cellen in de pancreas hebben ATP-gevoelige K+ kanalen. Hier werken de medicijnen voor diabetes type 2 op, ze stimuleren de insulineafgifte. Acarbose en metformine verminderen de glucoseafgifte.