

Fysiologie

Dieren

Hormonen

Inleiding:

Meercellige organismen moeten om als een eenheid te functioneren over systemen beschikken voor de communicatie tussen de cellen waaruit ze zijn opgebouwd. Gebleken is dat bij zeer kleine organismen een volledige communicatie tot stand komt door een directe interactie tussen de aan elkaar grenzende cellen. De mechanismen voor deze interacties zijn van elektrische en chemische aard. Zulke directe intercellulaire contacten komen ook vaak voor in de grotere, meer gedifferentieerde organismen. Maar door de ontwikkeling van organen zijn zij beperkt tot cellulaire contacten binnen de organen. Voor communicatie tussen de verschillende organen bij de dieren zijn specifieke communicatiesystemen ontwikkeld, namelijk het zenuwstelsel en het bloedvatenstelsel, waarbij het zenuwstelsel vooral gebruik maakt van elektrische en chemische middelen, terwijl berichtgeving via het bloed uitsluitend chemisch van aard is. Boodschappermoleculen die in de bloedbaan circuleren worden hormonen genoemd. Het gehele assortiment van hormonen en hun productiecentra wordt het endocriene systeem genoemd. Dit systeem zorgt niet alleen voor communicatie, maar ook voor integratie van verschillende activiteiten in een dierlijk organisme. Van groot belang zijn de relaties tussen de beide communicatiesystemen bij dieren. Een taakverdeling over zenuwstelsel en endocrien systeem eist een intensieve communicatie tussen beide systemen. Hiertoe behoort ook de besturing van de endocriene organen vanuit het zenuwstelsel met behulp van neurohormonen. Eerst zullen de karakteristieken van beide systemen worden besproken.

Basale eigenschappen van endocriene systeem:

Een endocrien orgaan wordt gekenmerkt door het feit dat het één of meer hormonen produceert. Hormonen zijn specifieke chemische stoffen die na synthese en afgifte door de cellen in het endocriene orgaan door diffusie in de bloedbaan terechtkomen en door het gehele lichaam worden getransporteerd. Zo bereiken hormonen alle organen, maar slechts één of enkele hiervan kunnen reageren op de aanwezigheid van een bepaald hormoon. Men noemt hen de doelwit- of targetorganen van het hormoon (figuur 1). De reactie bestaat uit het beginnen (triggereffect), versnellen (stimuleren) of afremmen (inhiberen) van bepaalde processen in de cellen in het doelwitorgaan. Door het mechanisme van de terugkoppeling (feedback) ontstaat een effectief regelsysteem (figuur

2). Een eenvoudig voorbeeld om dit te illustreren vormt het bekende vertebratenhormoon insuline. Verhoging van de concentratie van insuline in het bloed (hormoonspiegel) leidt tot een verhoogde opname van glucose door de spiercellen en vetcellen en een verhoogde aanmaak van glycogeen in de lever (doelwitorganen). Als gevolg hiervan daalt de bloedglucosespiegel. Hierop reageren de β -cellen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas met een verminderde hormoonafgifte (negatieve feedback). Dit voert weer tot verminderde activiteit in de doelwitorganen met als gevolg een oplopen van de glucoseconcentratie in het bloed. Zo ontstaat een evenwichtssituatie in een regelkring waarbij slechts geringe schommelingen in de glucose- en insulineconcentraties in het bloed optreden ondanks voortdurende wisselingen in toevoer en verbruik van glucose in het lichaam. Dit handhaven van en streven naar een constante evenwichtssituatie noemt men homeostase.

De fysiologische basis voor de vervulling van deze taken is gelegen in de levensduur van de hormoonmoleculen in de bloedcirculatie. De halfwaardetijden van hormonen variëren van enige minuten tot een week. Deze waarden zijn zeer hoog vergeleken met de levensduur van bepaalde neurotransmittermoleculen die bij nerveuze communicatie gebruikt worden en die in sommige gevallen korter dan een milliseconde kan zijn.

Basale eigenschappen van het nerveuze systeem:

Zenuwcellen brengen de signalen rechtstreeks over naar hun doelwitten (effectoren). Door de aangepaste vorm van deze cellen kunnen ze met hun soms zeer lange axonen alle delen van het lichaam bereiken (figuur 3). Bij de overdracht van de boodschap speelt allereerst de zich zeer snel verplaatsende en kortdurende actiepotentiaal een rol. De eigenlijke overdracht van het bericht kan op verschillende manieren gebeuren. 1. Via elektrische synapsen tussen zenuwcellen onderling: de elektrische stroom gaat van het ene celoppervlak op het andere over via een speciaal membraaneiwit (connexon), dat kanalen vormt in z.g. gap junctions die beide cellen verbinden. 2. Via chemische synapsen: wanneer de actiepotentiaal hier aankomt wordt vanuit het presynaptische deel een in blaasjes opgeslagen transmitterstof afgescheiden die het bericht overbrengt naar de vlakbij gelegen postsynaptische membraan van de effectorcel. Deze neurotransmitterstoffen hebben soms een zeer korte levensduur (milliseconden). De prikkeloverdracht gaat dus zeer snel en duurt ook heel kort. Het snelle transport van de nerveuze berichten en de nauwkeurige gelokaliseerde overdrachtsplaatsen daarvan maken

het nerveuze systeem uitermate geschikt om grote aantallen berichten snel en genuanceerd over te brengen. Deze visie op het functioneren van het zenuwstelsel is echter te eenzijdig, omdat deze voorbijgaat aan de diversiteit in de celtypen en functies van zenuwcellen en de overlapping daarin met de functies van het endocriene stelsel. Dit kan als volgt geïllustreerd worden. 1) Men heeft vanouds het zenuwstelsel in verband gebracht met het ontvangen en verwerken van de zintuiglijke waarnemingen en het beheersen van de skeletspieren (gedrag). Hierbij speelt snelle berichtgeving een belangrijke rol: actiepotentialen, synaptische contacten, korte levensduur van de neurotransmitters (b.v. acetylcholine) door snelle uitscheiding gevolgd door enzymatische afbraak (b.v. acetylcholinesterase) en/of recuperatie (resorptie). 2) Het autonome zenuwstelsel, dat een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de spijsvertering, maakt echter bij de beheersing van b.v. de darmperistaltiek gebruik van transmitters die langer leven en over een groter gebied diffunderen. Het autonome zenuwstelsel is bovendien functioneel nauw vervlochten met het complexe en gedifferentieerde systeem van darmhormonen die de secretie van spijsverteringsenzymen reguleren. 3) Een groot aantal zenuwcellen gebruikt voor overdracht van signalen peptiden (kleine eiwitmoleculen). Een deel daarvan wordt uitgescheiden in het bloed en fungeert als neurohormoon. Vele neuropeptiden hebben echter een transmitterfunctie en worden uitgescheiden in synaptische structuren, in synapsachtige structuren of in niet-synaptische structuren. In deze reeks neemt het verspreidingsgebied van het peptide toe. Deze peptiden kunnen langdurig en over een groter gebied werkzaam zijn omdat zij enerzijds niet door specifieke enzymen worden afgebroken en anderzijds merendeels in lagere concentraties (tot 10^{-10} M) werkzaam zijn vergeleken met niet-peptide transmitters.

Ontwikkeling van het endocriene systeem:

Het merendeel van de endocriene organen van de vertebraten is ontdekt tussen 1880 en 1930. Bij het vaststellen van de functies van deze organen werden de klassieke endocriene onderzoekstechnieken toegepast: operatief verwijderen (extirpatie), uitvalsverschijnselen opsporen, implantatie gevolgd door gedeeltelijk of geheel herstel, injectie van homogenaten gevolgd door kortdurend herstel, chemische identificatie van het actieve hormoonmolecule door het testen van extracten in een bioassay, bepaling van de moleculaire structuur gevolgd door synthese van het hormoonmolecule. Omdat de onderzochte organen zwak geïnnerveerd bleken en na transplantatie nog tot

hormoonafgifte in staat waren, meende men aanvankelijk dat endocriene organen onafhankelijk van het zenuwstelsel functioneren. Dit was een onjuiste conclusie. De ontdekking door Ernst Scharrer in 1928 van het verschijnsel neurosecretie, het door Wolfgang Bargmann in 1949 geleverde bewijs dat neurosecretorische zenuwcellen in de hypothalamus van zoogdieren hormonen in het bloed afgeven, en het aantonen in 1952 door Harris en Jacobsohn dat de hypofysevoorkwab wordt gereguleerd vanuit de hersenen, vormden de basis voor een geheel andere visie op de relatie zenuwstelsel endocrien systeem. Volgens de huidige inzichten worden de activiteiten van endocriene organen gereguleerd vanuit het zenuwstelsel. Dit kan gebeuren door nerveuze besturing met neurotransmitters (b.v. het bijniermerg dat adrenaline en noradrenaline in het bloed afgeeft), maar in de regel geschiedt dit door neurohormonen. Bij ongewervelde dieren zijn maar weinig (insecten, kreeften, mollusken) of geen (alle groepen wormen en holtedieren) endocriene organen gevonden. Bij alle dieren zijn echter diverse neurosecretorische celtypen aangetoond. Bij eenvoudige dieren zijn alle sturende taken in handen van het zenuwstelsel (figuur 4). De levensduur van de chemische boodschappers die daarbij gebruikt worden is afhankelijk van de aard van de processen die bestuurd moeten worden. Bij meer complex gestructureerde dieren zijn voor de besturing van een aantal processen tussen het zenuwstelsel en de doelwitorganen endocriene organen ontwikkeld. Bij vertebraten (en bij enkele invertebraten) worden soms zelfs een tweetal endocriene organen (b.v. hypofyse-gonade) tussengeschakeld (figuur 4). Evolutief gezien is het endocriene systeem dus secundair aan het zenuwstelsel tot ontwikkeling gekomen en daaraan ondergeschikt gebleven. Vele fysiologische processen in dieren moeten nauwkeurig worden afgestemd op de klimatologische en andere milieuomstandigheden (b.v. seizoensveranderingen). Daartoe moeten dieren voortdurend metingen verrichten over b.v. veranderingen in daglengte, temperatuur, vochtigheid, voedsel, enz. Dit geschiedt door zintuigen en deze informatie wordt geïntegreerd en in geheugens vastgelegd in het zenuwstelsel. Op het juiste tijdstip dient deze informatie doorgegeven te worden aan de betreffende cellen in het lichaam zodat op gepaste wijze gereageerd kan worden. Bij deze informatieoverdracht worden in veel gevallen bepaalde groepen van neurosecretorische zenuwcellen ingeschakeld, die hetzij direct hetzij indirect met hun secretieproduct(en) deze activiteiten reguleren. Het hierboven geschetste beeld wordt echter pas volledig wanneer ook de terugkoppelingsmechanismen hierbij betrokken worden. Bij directe werking van neurohormonen en hun doelwitten moet terugkoppeling

plaatsvinden op de neurosecretorische cellen zelf of op hogere zenuwcentra die betrokken zijn bij de regulatie van deze cellen (ultra short loop feedback). Is één endocrien orgaan tussengeschateld dan kan, b.v. bij de hypofyse, terugkoppeling plaatsvinden op de neurosecretorische centra of op een hoger centrum (short loop feedback). Zijn er twee endocriene organen tussengeschateld, dan zijn er weer meer mogelijkheden waarbij meestal een terugkoppeling op zowel het eerste endocriene orgaan (b.v. de hypofyse) als hogere nerveuze centra functioneel blijkt te zijn (long loop feedback). Bij de vertebraten oefenen b.v. de steroïde geslachtshormonen op deze laatste wijze een negatieve feedbackwerking uit. De hier beschreven regelmechanismen vat men samen onder de term neuro-endocriene integratie.

Neurosecretorische cellen:

Hierboven is reeds opgemerkt dat een groot aantal zenuwcellen peptiden gebruikt als chemische boodschapper. In sommige gevallen, namelijk wanneer deze in een synapsachtige structuur worden uitgescheiden, fungeren deze peptiden als neurotransmitters. Een deel van deze peptiderge neuronen geeft de peptiden echter af in de nabijheid van een bloedvat (figuur 3). Deze peptiden fungeren als neurohormonen. Dit verschijnsel wordt neurosecretie genoemd. Neurosecretorische cellen combineren dus eigenschappen van zenuwcellen en endocriene cellen. Het endocriene karakter blijkt uit de afgifte van één of meerdere stoffen met hormoonwerking. Het nerveuze karakter blijkt uit het voorkomen van een membraanpotentialiaal en actiepotentialen. Bovendien ontvangen zij informatie van andere zenuwcellen via synapsen en kunnen zij, evenals niet-neurosecretorische neuronen, reageren op hormonale signalen, die b.v. bij negatieve feedbackwerking een rol spelen. Neurosecretorische cellen liggen bij de meeste dieren in groepen in het centrale zenuwstelsel. De afgifte van neurohormonen vindt echter plaats in de directe omgeving van bloedvaten (figuur 3). Daarom kan men bij elke groep neurosecretorische cellen in principe onderscheid maken tussen de plaats waar de cellichamen liggen, een bundel van axonen van deze cellen (transportbaan of tractus) en een afgifteplaats van de hormonen (neurohemale orgaan of gebied). In het neurohemale orgaan vertakken de axonen zich om vervolgens te eindigen in een groot aantal kleine blindzakjes, de neurohemale uiteinden. Aan de hand van een schematische weergave van de ultrastructuur van een neurosecretorische cel kan de werkingswijze gedemonstreerd worden (figuur 5). Het eiwitachtige hormonale secreet wordt in het ruw

endoplasmatisch reticulum gesynthetiseerd. In de Golgi-zones wordt het secreet na concentratie verpakt in kleine bolletjes die elementaire granula genoemd worden. Deze verzamelen zich in het cellichaam en worden vervoerd door de axonen naar neurohemale uiteinden. Secretie van de inhoud van de granula treedt op wanneer de cel een actiepotentiaal vertoont. Door depolarisatie van de celmembraan stromen calciumionen binnen, die het contact van de granula met de celmembraan tot stand zouden brengen. Daarna komt het secreet vrij door exocytose. Het neurohormoon verspreidt zich door diffusie en bereikt gemakkelijk de nabijgelegen bloedvaten. Neurohormonen hebben in het bloed en de weefsels een veel langere levensduur dan de actiepotentiaal die hun afgifte inleidt. Het is dan ook op dit punt dat we kunnen spreken van een overgang van de typisch nerveuze naar de typisch endocriene werkingwijze.

Aan de ligging van de afgiftegebieden van neurohormonen in de verschillende diergroepen kan men een tweetal tendensen onderscheiden. De eerste tendens vertoont een streven naar concentratie van de afgifte voor verscheidene neurohormonen in één neurohemaal orgaan. Dit treft men aan bij de corpora cardiaca van vele insecten, de sinusklieren van de kreeften en krabben en het hypothalamo-hypofysesysteem van de zoogdieren (figuur 6). Bij de zoogdieren wordt een tweetal afgiftegebieden gevonden. In de hypofyse achterkwab worden oxytocine en vasopressine afgegeven. Deze peptiden worden in de z.g. magnocellulaire kernen (n.supraopticus en n.paraventricularis) in de hypothalamus gesynthetiseerd. In de eminentia mediana worden de neurohormonen afgegeven die betrokken zijn bij de regulatie van de afgifte van de hormonen van de hypofysevoorkwab, de z.g. releasing hormones. De bekendste daarvan zijn TRH (thyroid stimulating hormone (TSH) releasing hormone), CRF (corticotropin (ACTH) releasing factor) en LH-RH (gonadotropin (LH en FSH) releasing hormone).

In de eminentia verlopen lusvormige bloedcapillairen die deel uitmaken van een portaal systeem dat het bloed uit de eminentia mediana direct voert naar de hypofysevoorkwab. Dit bevordert snel transport en een hogere concentratie van de betrokken peptiden in dit bloed. Dit is belangrijk omdat de peptiden vaak in kortdurende pulsen worden afgegeven en hun halveringstijden zeer kort zijn en bovendien alleen functionele betekenis hebben voor de hypofyse. Men heeft geconstateerd dat een concentratie van afgiftegebieden alleen wordt aangetroffen bij dieren die een bloed-hersenbarrière bezitten. Deze barrière bevindt zich om de bloedvaten in de hersenen en laat een groot aantal stoffen, waaronder peptiden, niet of in mindere mate passeren naar de hersencellen, waardoor deze een

apart fysiologisch compartiment vormen. Omgekeerd houdt deze barrière echter ook het transport van peptiden uit de hersenen naar het bloed tegen en dit transport is nu juist gewenst bij afgifte van neurohormonen. Daarom liggen de neurohemale organen van crustaceeën, insecten en vertebraten buiten de hersenbarrière. Bij mollusken ontbreekt een bloed-hersenbarrière. Daar treft men de omgekeerde tendens aan, nl. een zeer grote spreiding van de afgiftegebieden van neurohormonen. Alle oppervlakken van het centrale en perifere zenuwstelsel zijn in principe geschikt als afgiftegebied en een groot deel daarvan wordt inderdaad daarvoor gebruikt (figuur 7).

Chemische structuur van hormonen:

Het endocriene systeem gebruikt voor de overdracht van berichten hormoonmoleculen als boodschappers. Dit houdt in dat binnen een dier voor verschillende boodschappen moleculen gebruikt moeten worden die van elkaar verschillen. Van vele hormonen is de structuur thans bekend. Op grond daarvan kunnen zij in groepen verdeeld worden van chemisch verwante hormonen.

Neuropeptiden – neurohormonen:

Uit de naamgeving blijkt reeds dat alle neuropeptiden zijn opgebouwd uit aminozuren waarbij de aard en het aantal varieert (figuur 8). Van de neuropeptiden die een neurohormonale functie bezitten is het TRH het tot nu toe kleinste bekende peptide. Het is opgebouwd uit drie aminozuren (tripeptide). De neurohormonen van de hypofyse-achterkwab zijn octapeptiden (bij zoogdieren oxytocine en vasopressine). Zij bevatten een cystine dat bestaat uit een twee cysteïnen die met elkaar door S-bruggen verbonden zijn. Deze en een aantal andere neurohormonen bevatten aan het N-terminale uiteinde glutamine als eerste aminozuur. Veelal heeft dit aminozuur een ringstructuur aangenomen (pyroglutamine). Dit is de oorzaak geweest van enorme vertragingen in het structuuronderzoek aan deze peptiden omdat de bekende sequentiemethoden door deze ringstructuur geblokkeerd werden. Tot de grootste bekende neurohormoonmoleculen behoren de eileg inducerende hormonen van *Aplysia* en *Lymnaea* die elk uit 36 aminozuren bestaan.

Eiwit en glycoeiwit hormonen:

Een groot aantal hormonen van de vertebraten die geproduceerd worden door derivaten van de darmtractus zijn proteïnaire en glycoproteïnaire hormonen. Genoemd werden reeds de gastro-intestinale hormonen, waartoe ook insuline (52 aminozuren) en glucagon (29 aminozuren) behoren. Hetzelfde geldt voor de hormonen betrokken bij de calcium-stofwisseling: het parathormoon (PTH) met 84 en het calcitonine met 32 aminozuren. Ook de hormonen van de hypofysevoor- en -tussenkwab bestaan uit ketens van aminozuren. Zeer frappant is de overeenkomst in bouw (en werking) van het groeihormoon (ca. 190 aminozuren) en prolactine, die beide in de hypofyse-voorkwab geproduceerd worden. Een drietal hypofysevoorkwabhormonen hebben een glycoeiwit structuur. Dit zijn de reeds eerder vermelde gonadotrope hormonen LH en FSH, alsmede het TSH. Zij bestaan uit grote eiwitmoleculen met daarmede verbonden koolhydraatcomponenten.

Tyrosinederivaten:

In het bijniemerg worden de hormonen adrenaline en noradrenaline geproduceerd. Dit zijn catecholaminen die ook als neurotransmitters kunnen fungeren. Zij worden via tyrosine en dopamine uit fenyylalanine gesynthetiseerd. Een eigen plaats wordt ingenomen door de schildklierhormonen trijood-thyronine (T_3) en thyroxine (T_4), die resp. drie en vier jodiumatomen bevatten. Het zijn gejodeerde tyrosinederivaten.

Steroïdhormonen:

Steroïdhormonen hebben de eigenschap gemeen dat hun structuur gebaseerd is op het skelet van het cholesterolmolecule, waardoor zij chemisch een sterke verwantschap vertonen (figuur 9). De synthese van de verschillende steroïdhormonen gebeurt in de endocriene cellen via verschillende tussenstappen en hetzelfde geldt voor hun afbraak. Deze intermediären, die niet als hormoon fungeren en ook nog onderling tussen de organen uitgewisseld kunnen worden, hebben bij het onderzoek vaak verwarring gesticht. Het is namelijk typerend voor deze groep hormonen dat zij niet in de endocriene cellen opgeslagen worden en dus in zeer geringe concentraties daarin voorkomen. De mannelijke (androgene) en vrouwelijke (oestrogene) geslachtshormonen, het zwangerschapshormoon (progesteron) en de verschillende bijnierschors-hormonen van de

vertebraten zijn allen steroïden. Bij de invertebraten heeft het vervellingshormoon (ecdysone) van de geleedpotigen in zijn verschillende vormen een steroïdobouw.

Werkingsmechanismen van hormonen:

De vraag hoe hormonen in staat zijn de activiteiten van bepaalde cellen te veranderen, kunnen we beter omkeren: hoe is een cel in staat om te reageren op de boodschap die het hormoonmolecule overbrengt? Dit probleem is niet beperkt tot de werking van hormonen, maar betreft alle typen boodschappermoleculen. Het inzicht in de werkingsswijze van hormonen is zeer sterk bevorderd door de introductie van het begrip receptor. Dit begrip is reeds in 1905 ingevoerd, maar pas bij de ontwikkeling van geschikte biochemische technieken kon de moleculaire basis ervan worden aangetoond. Daarbij was (en is nog steeds) de toepassing van radioactief gemerkte hormonen een essentieel hulpmiddel. Injecteert men een gelabeld hormoon in de bloedbaan, dan blijkt dat korte tijd erna de verdeling van het hormoon in het proefdier ongelijk is. Een deel van het geïnjecteerde materiaal blijkt gebonden aan bepaalde celcomponenten in de doelwitorganen. Op deze wijze kan men de lokalisatie van receptoren bepalen. Men kan dus de doelwitorganen of doelwitcellen van een hormoon definiëren als organen of cellen die een receptor voor dit hormoon bezitten. Voor de eiwitachtige hormonen die niet zonder meer de celmembraan kunnen passeren, liggen de receptoren in de celmembraan, voor de steroïd- en schildklierhormonen, waarvoor de celmembraan geen barrière vormt, in de cel. Met de binding van een boodschappermolecule aan een receptor is echter nog niet verklaard hoe de activiteit van de cel vervolgens gewijzigd wordt. Dit is vervat in de definitie van receptoren: het zijn macromoleculen die specifiek kunnen binden met bepaalde boodschappermoleculen en wel zodanig dat deze macromoleculen geactiveerd worden en deze geactiveerde toestand doorgeven. Aanvankelijk dacht men dat hormonen de permeabiliteit van celwanden zouden veranderen. Maar met de uitbreiding van de kennis over de betekenis van enzymen voor de activiteit van cellen groeide het besef dat hormonen werkzaam zijn door verandering aan te brengen in de activiteit van bepaalde enzymen. Dit kan gebeuren door activatie of inactivatie van een reeds aanwezige enzympool of door aanmaak of afbraak van enzymen. Het is nu duidelijk dat receptoren bij het doorgeven van het signaal verschillende mechanismen gebruiken, waaronder 'second messengers en beïnvloeding van het genoom.

De second messenger-theorie, oorspronkelijk opgesteld door Sutherland, stelt dat het

hormoon, als eerste boodschapper, bij binding aan een receptor in de celmembraan een eveneens aan deze receptor gekoppeld enzym activeert of juist inactieveert (figuur 10). In een groot aantal gevallen blijkt dit enzym een adenylaacyclase te zijn. Dit enzym zet ATP om in c-AMP (cyclisch adenosine 3', 5'-monofosfaat). Deze stof fungeert als tweede boodschapper (second messenger). De concentratie van de stof is aan voortdurende verandering onderhevig omdat het c-AMP weer afgebroken wordt door het enzym fosfodiësterase. c-AMP kan in de cel inactieve proteïne-kinases activeren. Als gevolg hiervan wordt de activiteit van weer andere enzymen, die specifiek zijn voor de betreffende celtypen, gewijzigd. Dit kan dan leiden tot voor de doelwitcel specifieke activiteiten. Vrijwel alle eiwitachtige hormonen werken via een second messenger.

c-AMP komt zeer algemeen voor in dierlijke cellen. In een groot aantal gevallen kan men door toediening van deze stof het effect van hormonen nabootsen. Men gebruikt daarbij derivaten van c-AMP die de celwand gemakkelijk passeren en niet worden afgebroken door fosfodiësterase. Het merkwaardige hierbij is dat de specifieke boodschap van het hormoon wordt overgedragen via een specifieke receptor aan een niet-specifieke intracellulaire boodschapper. Indien er slechts één intracellulaire boodschapper zou zijn, zou dit de specifieke effecten in doelwitcellen sterk beperken. Het is echter in de laatste tijd duidelijk geworden dat er verscheidene second messengers voorkomen, die zich ook in één cel kunnen bevinden. Voor deze rol komen in aanmerking cyclisch guanosine-3', 5' monofosfaat (c-GMP) en het calcium ion. Calciumionen kunnen de activiteiten van vele enzymen wijzigen. Bovendien zijn zij essentieel voor de exocytose bij de afgifte van secretieproducten. Daarom ook wordt de calciumconcentratie in cellen nauwkeurig gereguleerd, een proces waarbij het calmoduline een belangrijke rol speelt. Bij receptoractivatie met calcium als second messenger, worden calciumionen door specifieke Ca^{2+} -kanalen de cel binnengelaten. De Ca^{2+} -concentratie in de cel is zeer laag vergeleken bij de extracellulaire vloeistof en de openingstoestand van het Ca^{2+} -kanaal staat onder invloed van de membraanspanning.

De ruimtelijke interactie van een hormonaal receptorsysteem dat werkt door activering van adenylaacyclase is weergegeven in figuur 11A. Het is te zien dat een receptorcomplex nog onder invloed staat van allerlei andere factoren. In figuur 11B is een receptor weergegeven waarbij een directe koppeling bestaat tussen een ionkanaal dat onder invloed staat van het al dan niet gebonden zijn van een boodschapperstof aan de receptor. Naast enzymactiviteitsgebonden receptoren spelen ook ionkanaalgebonden

receptoren een belangrijke rol bij signaaloverdracht in tal van celtypen.

Hormonale beïnvloeding van het genoom:

Wanneer hormonen invloed hebben op de synthese van enzymen, zullen zij hun boodschap aan het genoom moeten kunnen overdragen, opdat door mRNA-vorming deze synthese aan de ribosomen kan plaatsvinden. Van steroïdhormonen is bekend dat zij effecten uitoefenen op het genoom. Lange tijd heeft men aangenomen dat hierbij twee receptortypen betrokken zouden zijn, een cytoplasmatische en een kernreceptor. Het bestaan van de eerste wordt thans in twijfel getrokken. Het complex kernreceptor-steroïd gaat een interactie aan met een deel van het DNA dat vlak naast het gen ligt dat codeert voor het synthetiserende enzym. Het gen komt vervolgens tot expressie. Men kan het effect van een steroïdhormoon op bepaalde genen in het genoom zien aan de reuzenchromosomen in de speekselklieren van insecten. Het vervellingshormoon ecdyson induceert de vorming van verscheidene 'puffs', die als verdikkingen in het chromosoom zichtbaar worden. Deze puffs vertegenwoordigen de plaatsen met geactiveerde mRNA-synthese. De schildklierhormonen treden evenals de steroïdhormonen de cellen binnen. Zij oefenen hun effecten uit o.a. via receptoren op de mitochondria.

Hormonen en ontwikkeling:

Groeihormoon:

Groeihormoon (GH), ook wel somatotroop hormoon genoemd, wordt in de adeno-hypofyse gedurende het gehele leven geproduceerd. De afgifte staat onder dubbele regeling vanuit de hypothalamus, die de hypofyseotrope hormonen GH-releasing hormone (GH-RA) en GH-inhibiting hormone (GH-IH) produceert (figuur 12). GH heeft verscheidene effecten op de stofwisseling en het bijzonder het koolhydraat- en vetmetabolisme. GH wordt verhoogd afgegeven tijdens de diepe slaap aan het begin van de nacht. Dit is een gepast moment voor groei en weefselherstel. Naast een effect op alle weefsels is er via stimulering van de productie van het hormoon somatomedine in de lever een specifiek effect van GH op de lengtegroei van de pijpbeenderen, doordat de groei van de epifytaire schijven erdoor wordt versterkt. Somatomedine heeft een eiwitstructuur sterk gelijkend op insuline. Bij kinderen treedt door gebrek aan GH dwerggroei op, waarbij de normale

lichaamsproporties behouden blijven maar de groei achterblijft (infantilisme). De lengtegroei houdt bij het volwassen worden op ten gevolge van verbening van de epifytaire schijven. Afwijkingen in de groei door een overproductie van GH leidt, wanneer dit van jongsaf aan optreedt, tot reuzengroei (gigantisme). Begint de overproductie na de verbening van de epifytaire schijven, dan treedt veel appositionele bot-groei en groei van de weke delen op, terwijl de aange-zichtsschedel en de distale delen van de extremiteiten doorgroeien. Dit veroorzaakt misvorming van de normale lichaamsproporties (acromegalie).

Schildklierhormoon:

De schildklier (glandula thyreoidea) in de hals produceert het hormoon thyroxine. De aanmaak en afgifte wordt geregeld vanuit de hypothalamus die het hypofyseotrope hormoon thyreotropine-releasing hormone (TRH) afgeeft aan de adenohypofyse. De hypofyse produceert thyreotrop hormoon (thyreoïd stimulerend hormoon (TSH) dat de schildklierfollikels aanzet tot afgifte van thyroxine (figuur 13). Thyroxine (T₄) bevat vier jodiumatomen, zodat jodium in de voeding essentieel is voor de schildklierwerking. Een kleine fractie van het hormoon bevat maar drie jodiumatomen (tri-jodothyronine (T₃). Gebrek aan jodium leidt tot sterke vergroting van de schildklier (struma), doordat TSH de schildklier tot sterke groei aanzet en een negatieve terugkoppeling ontbreekt.

Thyroxine stimuleert het oxidatieve metabolisme in bijna alle actieve organen meer naar mate het activiteitsniveau lager is. Het bepaalt hierdoor de hoogte van de basale stofwisseling in de lichaamscellen. Te weinig thyroxine (hypothyreoïdie) tijdens de groei leidt tot een onvoldoende somatische ontwikkeling. Thyroxine heeft een meervoudig effect op de groei. Enerzijds heeft het een ondersteunende werking bij de rol van groeihormoon, anderzijds heeft het effect op de skeletgroei door in de epifytaire schijven de vervanging van het kraakbeen door bot te stimuleren (verbening).

Een tekort aan schildklierhormoon leidt tot dwerggroei met skeletmisvormingen (cretinisme), doordat de gebrekkige verbening van de epifytaire schijven en de geremde groei van de pijpbeenderen een normale proportionele ontwikkeling van de gewrichten belemmert. De groei van de hersenen blijft door hypofunctie van de schildklier achter, waardoor zwakzinnigheid optreedt. Zeker de eerste maanden na de geboorte is de hersenontwikkeling van thyroxine afhankelijk. Pasgeborenen worden daarom via een hielprik gecontroleerd op voldoende thyroxine in het bloed.

Hormonen voor de calciumregulatie:

Bij de normale ontwikkeling van het skelet zijn drie hormonen betrokken, parathormoon (PTH) uit de bijnierschlieren, calcitonine uit de schildklier en een omzettingsproduct van vitamine D uit de voeding. Door hun invloed op de opname van calcium uit het voedsel, de calciumspiegel in het bloed en hun werking op de botopbouwende en botafbrekende cellen in het skelet (osteoblasten en osteoclasten) kan de skeletontwikkeling ongestoord verlopen (figuur 14). Vitamine D (cholecalciferol) dat uit de voeding wordt gehaald en dat ook in de huid wordt gevormd onder invloed van zonlicht, wordt na hydroxylering (25 OH-D) tijdelijk in de lever opgeslagen, waarna het naar behoefte wordt omgezet in de nieren tot 1,25 dihydroxy-D. Dit hormoon activeert in de darmwandcellen de resorptie van calcium- en fosfaationen. In de nier werkt het hormoon calciumsparend door de terugresorptie van calcium uit de voorurine te bevorderen. Gebrek aan vitamine D en zonlicht veroorzaakt rachitis die tot ernstige skeletafwijkingen kan leiden (Engelse ziekte). PTH regelt de calcium ionenconcentratie in het bloed. De secretie van PTH reageert snel op veranderingen van de calciumconcentratie in het bloed. Wanneer er een tekort aan calcium in de voeding is, kan een klein deel van het grote calciumdepot in het skelet tijdelijk worden aangesproken om de bloed calciumconcentratie op peil te houden. Osteoclasten lossen onder invloed van PTH een deel van de botkalk op. Verlies van calcium in de urine wordt door PTH tegengegaan door de resorptie ervan te stimuleren. PTH stimuleert ook de omzetting van vitamine D in 1,25 dihydroxy-vitamine D. Calcitonine zorgt ervoor dat bij een hoge calciumspiegel in het bloed de activiteit van de osteoclasten wordt geremd, waardoor de inbouw van calcium door de osteoblasten de overhand krijgt. Dit is mogelijk belangrijk tijdens de groei, omdat botgroei een aanzienlijke hoeveelheid botafbraak met zich brengt. Het opgeloste calcium kan op plaatsen waar veel botaanmaak plaatsvindt direct weer in het skelet worden ingebouwd.

Geslachtshormonen en lichaamsontwikkeling:

De geslachtelijke ontwikkeling van de man en de vrouw wordt vanuit de hypothalamus geregeld (figuur 15). Tot de puberteit wordt een kleine hoeveelheid hypofyseotroop hormoon genaamd luteïniseringshormoon-releasing hormone (LH-RH) afgegeven dat in de hypofysevoorkwab de aanmaak van de gonadotrope hormonen regelt. Dit zijn twee

aparte hormonen, luteïniseringshormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH), die zowel bij de vrouw als bij de man worden gemaakt. De aanzet van de puberteit wordt gekenmerkt door een toename van de releasing en de gonadotrope hormonen. FSH zorgt ervoor dat in de geslachtsklieren (gonaden) de groei van de eicellen of zaadcellen wordt geregeld. LH heeft een stimulerende invloed op de geslachtshormoon producerende cellen in de testes en de ovaria.

De steroïde geslachtshormonen testosteron, oestrogeen en progesteron worden in de geslachtsklieren geproduceerd (ovarيا en testes). Er bestaat een gans gamma van op elkaar gelijkende steroïde geslachtshormonen waarbij de androgene hormonen, waaronder testosteron, de mannelijke kenmerken helpen ontwikkelen. De oestrogene hormonen zoals oestradiol en oestron zijn bekend onder de naam oestrogeen. Oestrogeen regelt de vrouwelijke geslachtskenmerken en is betrokken bij de maandelijkse cyclus. Het zwangerschapshormoon progesteron is van belang bij de regeling van de maandelijkse cyclus en de zwangerschap. Al deze hormonen komen bij beide geslachten voor. De concentratie waarin deze hormonen in het bloed aanwezig zijn is mede bepalend voor de specifieke geslachtelijke ontwikkeling. Naast genoemde drie hormonen worden bij beide geslachten in de schors van de bijnieren nog andere androgene hormonen gevormd die echter maar een beperkte invloed hebben, en dit voornamelijk op de lichaamsbehaarung.

Mannelijke geslachtshormonen:

Het mannelijk (androgene) geslachtshormoon testosteron wordt geproduceerd in de testis in de cellen van Leydig die zijn gelegen tussen de zaadhuisjes (interstitiële cellen). De synthese van testosteron wordt vanuit de hypothalamus-hypofyse geregeld door afgifte van LH. Al voor de geboorte vindt bij de mannelijke foetus testosteronproductie plaats. Hierdoor ontwikkelen zich de primaire mannelijke geslachtskenmerken die bepaald worden door het Y-chromosoom. De hoge concentraties vrouwelijke geslachtshormonen tijdens de zwangerschap zouden anders bij de mannelijke foetus vrouwelijke kenmerken doen ontstaan. Voor de aanvang van de puberteit neemt de productie van testosteron door een verhoging van de LH-RH stimulus uit de hypothalamus toe. De werking van testosteron is onder meer gericht op de ontwikkeling van de primaire geslachtskenmerken: de penis, het scrotum, de testes, de zaadleiters en de prostaat. De groei en rijping van spermïen in de zaadhuisjes wordt geregeld door FSH (figuur 16).

Tegelijk treedt de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken op. Hieronder

vallen onder andere de groei van de baard, de oksel en de schaambeharing, alsmede een versterkte haargroei op het gehele lichaamsoppervlak. Verder behoort de verandering in stemhoogte ten gevolge van lengtegroei van de tot de secundaire kenmerken larynx (de baard in de keel). Ook het postuur verandert doordat de eiwitsynthese in de skeletspieren en de botten door testosteron toeneemt. Testosteron is verder betrokken bij het bereiken van de uiteindelijke volwassen lichaamslengte, omdat de verbening van de epifysaire schijven op 16 tot 18 jarige leeftijd mede onder invloed van dit hormoon optreedt.

Vrouwelijke geslachtshormonen:

De aanvang van de puberteit bij de vrouw komt, zoals bij de man, op gang door de verhoging van de afgifte van LH-RH uit de hypothalamus (figuur 17). FSH en LH activeren in de ovaria de rijping van de eerste follikels. De wand van de rijpende follikels bevat cellen die oestrogeen en in een later stadium progesteron afgeven. Oestrogeen bepaalt de geslachtelijke ontwikkeling en het eerste stadium van de maandelijkse cyclus, terwijl progesteron de voorbereidende fysiologische aanpassingen voor de zwangerschap regelt. Beide hormonen zijn van groot belang voor een normale zwangerschap. De ontwikkeling van de volwassen vrouwelijke kenmerken komt tot stand onder invloed van oestrogeen en de androgenen uit de bijnierschors. De primaire geslachtelijke kenmerken uterus, vagina en kleine schaamlippen groeien uit. De groei van de grote schaamlippen en de clitoris staan vermoedelijk onder invloed van de androgenen. De borstklieren (mammariae) die een secundair geslachtskenmerk zijn, nemen onder invloed van de oestrogeenstimulus door het uitgroeien van melkklierweefsel in omvang toe, terwijl ook de typisch vrouwelijke lichaamsvorm door de verdeling van vetweefsel door oestrogeen tot stand komt. De oksel- en schaamhaargroei worden meer bepaald door androgenen. Oestrogeen stimuleert de eiwitsynthese alsmede de groei van het skelet. De verbening van de epifysaire schijven wordt door dit hormoon beïnvloed, zodat de volwassen lichaamslengte mede door oestrogeen wordt bepaald.

De maandelijkse cyclus:

De ovaria bevatten voor de puberteit ongeveer 400.000 rustende primordiale follikels met een eicel. Na enkele maandelijkse cycli waarin geen ovulatie optreedt, maar wel een kleine bloeding plaatsvindt, zal bij het meisje rond het tiende tot twaalfde jaar de eerste

volledige menstruele cyclus met rijping en ovulatie van een eikel en menstruatie optreden (menarche). Hiermee begint de geslachtsrijpe periode waarin maandelijks eicellen in de ovaria rijpen. Dit duurt tot aan het climacterium rond het vijftigste jaar. De maandelijkse cycli worden dan onregelmatiger en houden bij de menopauze op, doordat de ovaria ongevoeliger worden voor de gonadotrope hormonen. Bij de aanvang van de maandelijkse cyclus die gemiddeld een duur van 28 dagen heeft, wordt door FSH in de ovaria de rijping van een aanzienlijk aantal primordiale follikels gestart. Tegelijkertijd vindt door afstoting van de ovaria de omvorming van een aanzienlijk aantal primordiale follikels tot primaire follikels aanzet. Tegelijkertijd vindt door afstoting van het baarmoederslijmvlies van de vorige cyclus de menstruatie plaats.

De elkaar opvolgende veranderingen die tijdens de cyclus plaatsvinden ten aanzien van de hormonen, de follikels en de baarmoederwand zijn in figuur 18 weergegeven. De follikels groeien uit waarbij ze zich met vocht vullen. Op een kleine verhoging van de binnenwand van de follikel groeit de eikel. De grootste follikel vormt na enige dagen in wandcellen oestrogenen die via negatieve terugkoppeling de FSH productie in de hypofyse remmen, zodat ontwikkeling van andere follikels wordt gestopt (follikelatresie). Hierdoor komt veelal maar één eikel per cyclus tot volledige ontwikkeling. Na een week stijgt de oestrogeenproductie en groeit de follikel uit tot een Graafse follikel met een omvang van t,5 cm. Deze follikel ligt aan het buitenoppervlak van het ovarium en steekt in de buikholte. Door terugkoppeling van oestrogeen op de hypothalamus-hypofyse vormt de hypofyse meer LH (LH-piek), dat de Graafse follikel sterk doet opzwellen door vochtopname. De follikelwand breekt open en de eikel komt vrij (ovulatie). Dit vindt gemiddeld t4 dagen na het begin van de cyclus plaats.

De ontwikkeling van de ovaria tot aan de ovulatie wordt de folliculaire fase genoemd. De ontwikkeling van de uterus tot aan de ovulatie heet de proliferatiefase. In deze fase wordt de uterus door verdikking van de endometriumwand (baarmoederslijmvlies) onder invloed van oestrogeen voorbereid op een eventuele zwangerschap.

Na de ovulatie ontwikkelt zich uit de resterende follikelwand onder invloed van LH het corpus luteum, dat oestrogeen en progesteron produceert. De periode dat het corpus luteum actief is, heet de luteale fase. Progesteron veroorzaakt een verdere toename van de dikte van het endometrium, waarin zich nu sterk gekronkelde bloedvaten, slijmproducerende klieren en een reservevoorraad glycogeen vormen. Het endometrium komt in de secretiefase. In de secretiefase kan een eventueel bevruchte eikel zich in de

endometriumwand nestelen. Wanneer in de vierde week van de cyclus het corpus luteum tot corpus album degenereert en de hormoonproductie in de ovaria daalt, neemt de doorbloeding van het endometrium af. Wanneer er geen bevruchte eicel en dus geen persisterend corpus luteum aanwezig is, wordt na ongeveer 28 dagen de endometriumwand voor het grootste deel afgestoten, waarbij de menstruele bloeding optreedt. De daling van progesteron en oestrogeen gaat gepaard met een verhoogde productie van LH-RH en de volgende ovariële cyclus start.

Zwangerschap en lichamelijke aanpassingen:

Wanneer de eicel na de ovulatie in de eileider op weg naar de uterus wordt bevrucht, ontwikkelt zich een embryo (figuur 19). Na ongeveer 5–6 dagen is het embryo in de baarmoeder afgedaald en nestelt het zich in de endometriumwand. De buitenste laag cellen die later het chorionvlies rond het uitgroeiende embryo vormen, veranderen gedeeltelijk in agressieve trofoblastcellen, die de endometriumwand binnendringen en voedingsstoffen aan het embryo doorgeven. De uitstulpingen van het omhullende chorionvlies in het endometrium heten chorionvlokken.(figuur 20).

Het chorion vormt al na een paar dagen het zwangerschapshormoon (humaan) chorion gonadotropine (HCG). Dit hormoon wordt twee maanden lang in ruime mate afgegeven, waarna de afgifte tot een lagere concentratie daalt. Het houdt onder meer het corpus luteum in stand, waardoor dit nog zes weken de productie van oestrogeen en progesteron voortzet (figuur 21). Wanneer dit niet gebeurt, dan wordt de vrucht afgestoten. HCG heeft een met LH vergelijkbare werking.

De bloedvaten in het endometrium ter hoogte van het embryo vormen wijde bloedsinussen waarin de chorionvlokken uitsteken. Vanuit het embryo groeien bloedvaten in de chorionvlokken, waardoor een contact ontstaat tussen de moederlijke en de embryonale circulatie. De vaatwanden verhinderen echter dat het moederlijke bloed in directe verbinding komt met het embryonale bloed. Dit weefsel zal zich in drie maanden omvormen tot de placenta. Na drie maanden zijn alle structuren in het embryo in principe gevormd en spreekt men verder van een foetus. In de vierde maand is de placenta gereed. Ze neemt de productie van oestrogeen en progesteron over van het corpus luteum. De HCG afgifte daalt geleidelijk en de activiteit van het corpus luteum neemt af. De foetus zelf neemt met de hormoonproductie in de placenta de regeling van de veranderingen in het moederlichaam over van het corpus luteum. Naast genoemde

hormonen geeft de placenta het hormoon (humaan) placentaal lactogeen (HPL) af met een groeihormoonachtige werking en het relaxine dat onder meer het bindweefsel van het bekken vervormbaarder maakt ten behoeve van de bevalling (figuur 22).

De groeiende foetus stelt steeds hogere eisen aan het moederlichaam. De zwangere vrouw ondervindt tot het einde van de zwangerschap een aanzienlijke gewichtstoename. Voor een groot deel komt dit door de toename van de massa van uterus, foetus, placenta en vruchtwater (ongeveer 6 kg). Maar ook het moederlichaam zelf neemt in massa toe. Om aan de metabole behoefte van de foetus tegemoet te komen, neemt het moederlijk bloedvolume met 25 % (ruim 1 l) toe. Tijdens de zwangerschap is er een grotere hoeveelheid interstitieel vocht (1,5 l), waardoor een lichte vorm van oedeem aan de benen kan optreden. Tevens wordt er een vetreserve aangelegd (3,5 kg) onder meer voor de borstvoeding, terwijl de borsten in omvang toenemen (0,5 kg). Na de bevalling is er een overgewicht van ongeveer 4 kg dat door de borstvoeding snel verdwijnt.

De stofwisseling van de moeder is verhoogd door de zwangerschapshormonen. Progesteron stimuleert de schildklier en door de verhoogde afgifte van thyroxine neemt de stofwisseling toe en stijgt de lichaamstemperatuur. HPL heeft een antagonistische werking ten opzichte van insuline. De verhoogde glucoseconcentratie in het bloed heeft geen verhoogd verbruik van glucose door de organen van de moeder tot gevolg, maar wel een verhoogde toevoer aan de foetus. HCG en HPL veroorzaken bij de moeder lipolyse en een verminderde omzetting van aminozuren in de lever; ook deze vetzuren en aminozuren komen de foetus ten goede.

De bevalling:

Wanneer de foetus nog klein is heeft deze een aanzienlijke bewegingsvrijheid in de uterus, maar wanneer hij voldragen raakt, is de ruimte erg krap bemeten. De foetus ligt voortdurend in een flexiehouding. Enige weken voor de geboorte kantelt de foetus in de baarmoeder met het hoofd naar de bodem van de uterus en rust stabiel in de bekkenholte. Deze kering komt tot stand doordat de foetus zich af kan zetten tegen de wervelkolom en het bekken. Ligt de foetus eenmaal in hoofdligging dan kan hij, vooral als het een eerste kind betreft, niet meer zo gemakkelijk terug. Soms ligt de foetus in stuitligging wat de bevalling bemoeilijkt.

Tegen het einde van de zwangerschap veroudert de placenta, waardoor de afgifte van progesteron daalt. De spontane lichte contractieactiviteit van de uteruswand die al een tijd

optreedt, neemt dan toe (voorspellende weeën). Rekking van de cervix veroorzaakt reflexmatig afgifte van het hormoon oxytocine uit de neurohypofyse, dat de contracties van de uteruswand verder stimuleert. In de wand van de uterus, maar ook uit de placenta komen prostaglandines vrij, die de weeën versterken. De weeën nemen toe in frequentie en intensiteit, waardoor de ontsluiting van de baarmoederhals (cervix uteri) begint en de geboorte aanvangt.

In het begin treden de ontsluitingsweeën, die steeds ongeveer een minuut duren, eens in de 10 tot 20 min op. De cervix wordt samen met de bekkenbodemspieren en de vagina aanzienlijk gerekt om uitdrijving van het kind mogelijk te maken. De baarmoederhals wordt korter (verstrijken). Tijdens de ontsluitingsfase hoeft de vrouw niet actief met de weeën mee te werken, het gladde spierweefsel van de uterus brengt de ontsluiting tot stand. De schedelbeenderen zijn nog niet vergroeid in de fontanellen en vertonen een aanzienlijke verschuifbaarheid om de doorgang door het baringskanaal te vergemakkelijken.

Oxytocine heeft een weeënbevorderende werking en de afgifte hiervan bereikt aan het einde van de ontsluiting een maximum. Bij volledige ontsluiting, wanneer de grootste omtrek van het hoofdje in de uterusopening verschijnt (diameter ongeveer 10 cm), kan de vrouw door persen de baring bevorderen. Door rekking van de bekkenbodem worden reflectoir de buikspieren aangespannen. Als gevolg van de sterke en door hun intensiteit vaak overweldigende uitdrijvingsweeën (persweeën) wordt het hoofdje dan snel geboren. Aangezien de schouders en het bekken van het kind een kleinere diameter hebben dan het hoofd, is na de geboorte van het hoofdje de baring in korte tijd voltooid. Na het kind moet de placenta nog worden geboren. Dit vindt door de nageboorteweëën in ongeveer 20 minuten plaats.

Na de bevalling:

Het lichaam van de moeder herstelt zich in enkele weken van de veranderingen die de zwangerschap met zich mee heeft gebracht. De lactatie komt na een paar dagen goed op gang. De borstklieren zijn gedurende de zwangerschap ontwikkeld, maar de hoge concentratie oestrogeen en progesteron uit de placenta heeft melkvorming en -afgifte door de prolactinestimulus onderdrukt. Na de bevalling daalt de prolactinespiegel, maar deze stijgt weer snel door de tepelreflex (figuur 23). Wanneer het kind aan de tepel zuigt wordt de prolactine inhibiting factor (PIF) in de hypothalamus reflexmatig geremd. Daardoor kan prolactine worden afgegeven en de melkvorming wordt gestimuleerd. Tegelijk komt door

zuigen aan de tepel reflectoir oxytocine vrij dat zorgt voor melkafgifte door gladde spiertjes rond de melkgangen te contraheren. De eerste melk heet colostrum en is zeer rijk aan eiwit, vet en antilichamen om het kind extra im-muunbescherming te geven tegen infecties. Oxytocine zorgt ook voor uteruscontracties na de bevalling (naweeën), zodat elke keer dat de moeder borstvoeding geeft de uterus verder verkleint. Herstel van de uterus vindt in gemiddeld zes weken plaats.

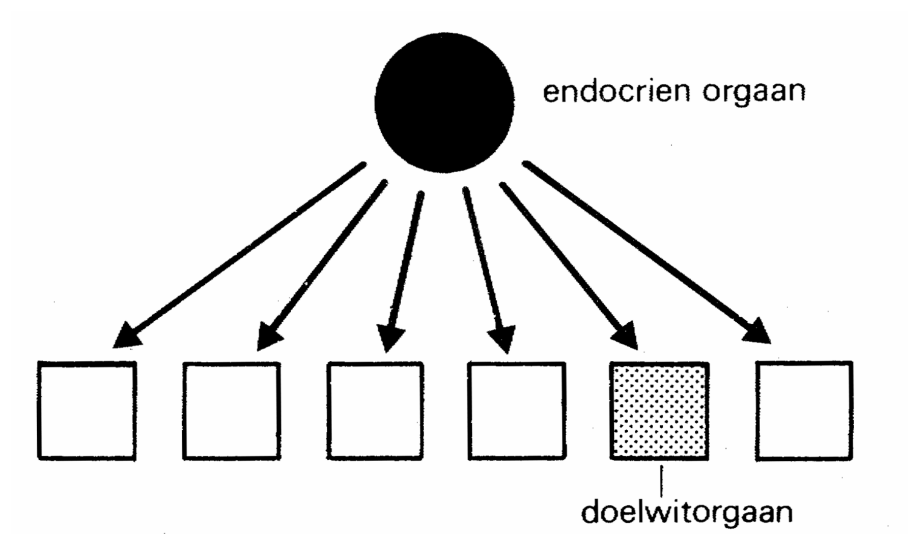
Ook in het skeletspierstelsel verdwijnen de veranderingen die door de zwangerschap zijn veroorzaakt. De hypermobiliteit van de gewrichten verdwijnt in drie maanden omdat het bindweefsel zich weer aanpast. De spieren van buikwand en bekkenbodem die aanzienlijk zijn uitgerekt, hebben drie tot vier maanden nodig om zich te herstellen.

De urineproductie is de eerste dagen verhoogd. Er komt veel vocht uit het lichaam vrij doordat het bloedvolume afneemt en doordat door het verdwijnen van de placentahormonen minder vocht in de weefsels wordt vastgehouden.

Anticonceptie:

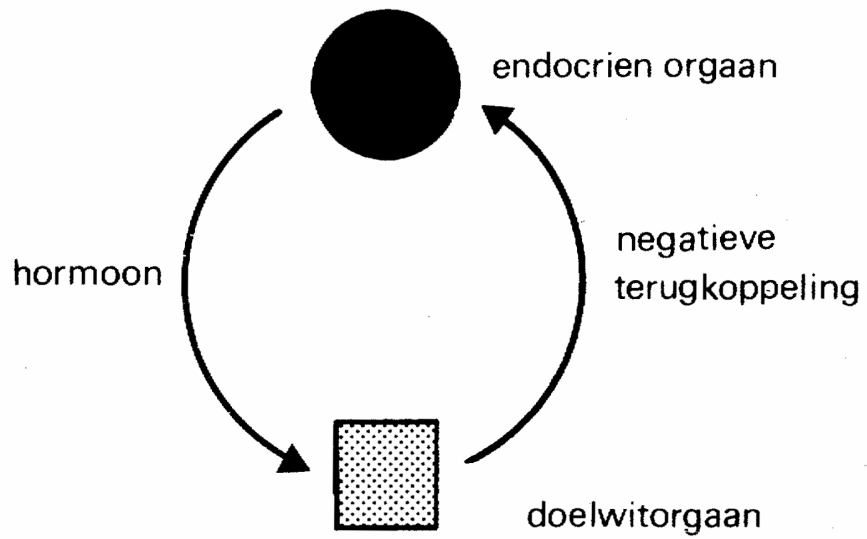
Methoden om zwangerschap te voorkomen dienen gemakkelijk toepasbaar te zijn om te bewerkstelligen dat ze consequent gebruikt worden. Naast sterilisatie, een uiterst effectieve maar veelal onomkeerbare vorm van anticonceptie, zijn diverse andere methoden in gebruik. De hormonale anticonceptie, zoals de 'pil' en de prikpil, beïnvloeden de hypothalamus-hypofyse waardoor ovulatierekking optreedt ten gevolge van toediening van oestrogene en progestagene stoffen. Deze stoffen zijn afgeleid van de geslachtshormonen en zij onderdrukken de FSH- en LH-productie in de hypofyse waardoor zich geen follikels ontwikkelen. Veranderingen in het endometrium door gebruik van de pil verhinderen innesteling van een embryo.

Er zijn diverse piltypen. De combinatiepil bevat zowel oestrogenen als progestagenen. Er ontstaat een schijnzwangerschap met ovulatierekking en de proliferatiefase wordt onderdrukt. Innesteling van een toch bevruchte eicel wordt verhinderd. Bovendien vormt het slijm in de baarmoederhals een barrière voor de spermieën. Tijdens de pilvrije periode wordt het endometrium door de menstruatie afgestoten. Een strip met sequentiepillen bevat pillen met wisselende concentraties oestrogeen en progestageen. Hierdoor wordt een normale cyclus nagebootst en zijn er minder bijwerkingen, terwijl er ook follikelontwikkeling optreedt. De pilvrije periode veroorzaakt een menstruatie. De minipil en de prikpil bevatten alleen progestagene stoffen die continu werkzaam zijn. De prikpil geeft 12 weken bescherming en de minipil dient zonder onderbreking te worden ingenomen. De maandcyclus wordt wel grondig verstoord. Het condoom en het pessarium zijn beide een fysieke barrière die voorkomt dat er spermieën in de baarmoeder binnendringen. Het spiraaltje (intra uterine device, IUD) is van plastic en T-vormig. Het wordt in de baarmoeder ingebracht. Het spiraaltje verhindert innesteling van het embryo in het endometrium. In die zin is het geen echt anticonceptiemiddel, maar een zeer vroegtijdige opwekker van abortus. Het steeltje wordt van koper voorzien dat een zaaddodend effect heeft. Voordeel is dat er geen hormonale invloeden zijn. Dit is ook het geval bij een condoom, dat als bijkomend voordeel heeft dat overdracht van geslachtsziekten wordt tegengegaan. Anticonceptie door middel van periodieke onthouding (coïtus interruptus), zaaddodende middelen en de vormen van periodieke onthouding zijn geen veilige vormen van anticonceptie.



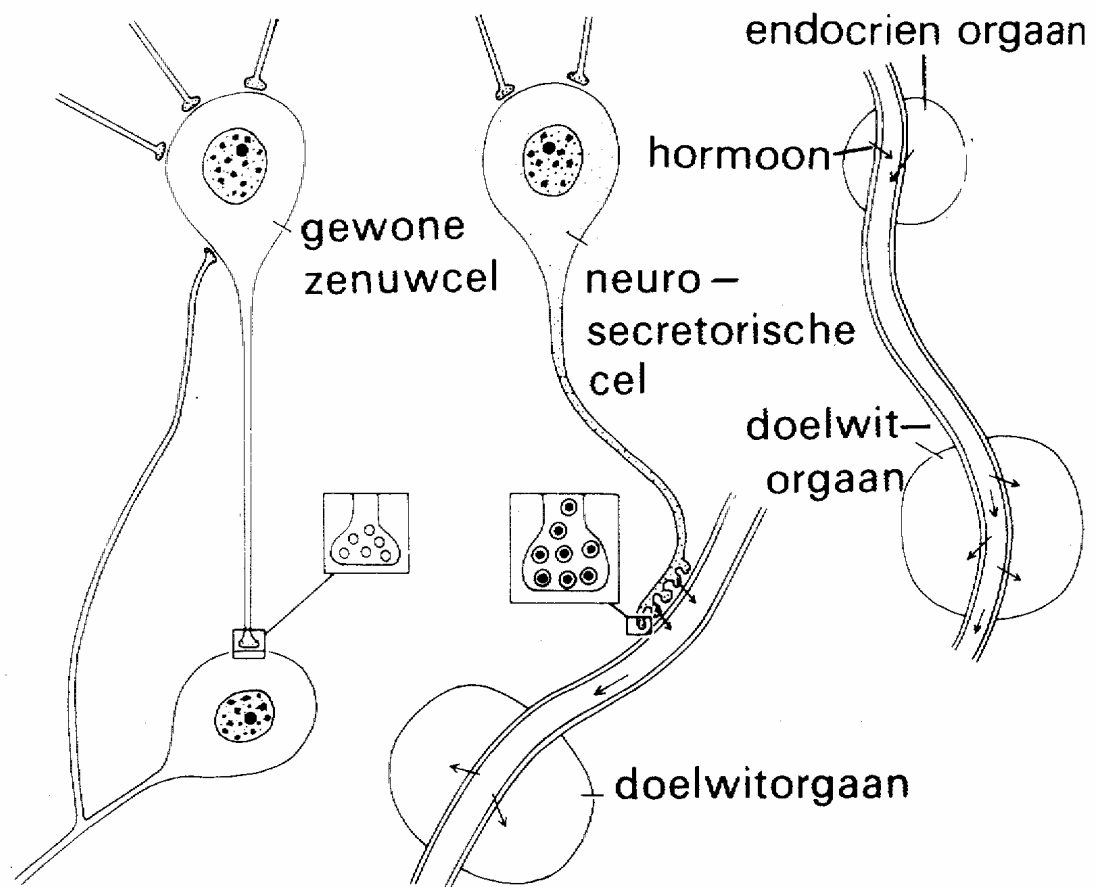
Figuur 1

Een endocrien orgaan produceert een hormoon dat door het bloed wordt getransporteerd naar alle organen, maar alleen de doelwitorganen zijn in staat daarop te reageren.



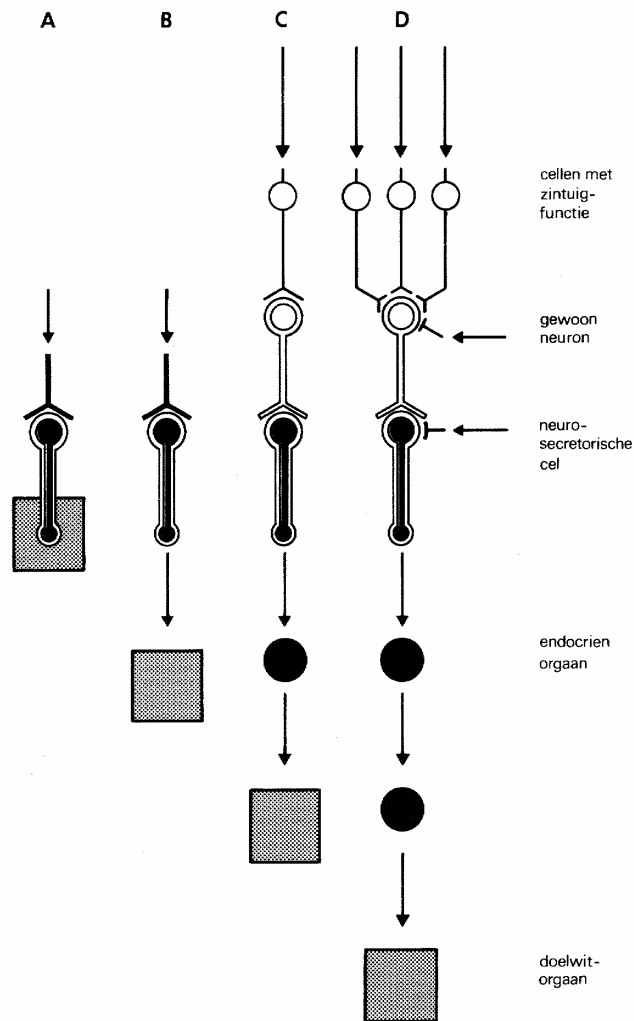
Figuur 2

Schema van endocriene controle met negatieve terugkoppeling.



Figuur 3

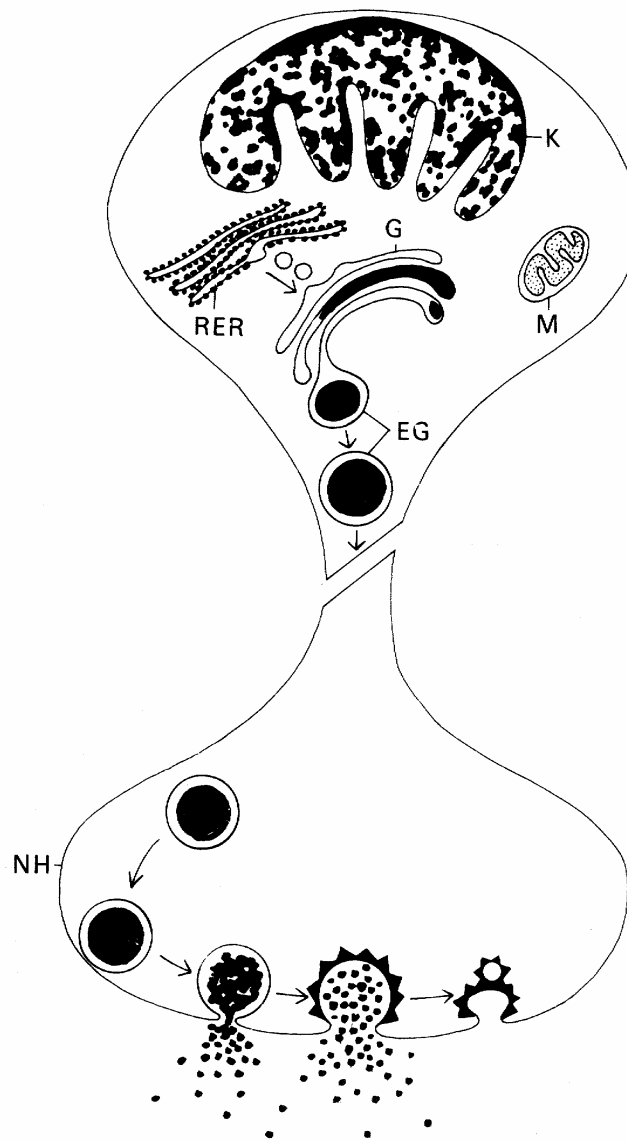
Schema van de werkingwijze van het gewone neuron, de neurosecretorische cel en een endocrien orgaan. Gewone zenuwcellen vertonen in de synaptische uiteinden blaasjes met daarin neurotransmitters. De neurosecretorische cel eindigt na vertakking in een aantal neurohemale uiteinden die vaak dicht bij bloedvaten zijn gelegen. Het detail geeft de aanwezigheid van de elementaire granula in de uiteinden aan.



Figuur 4

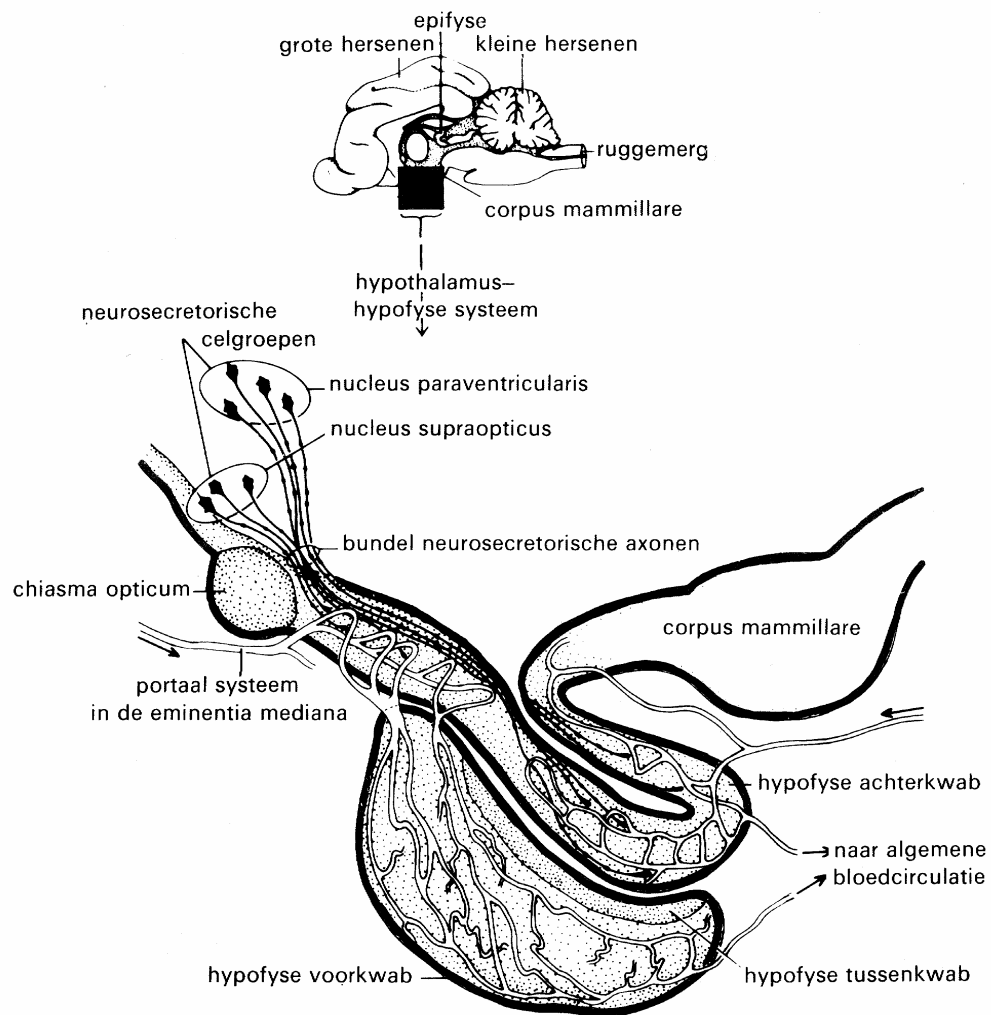
Schema van de differentiatie binnen het nerveuze en het endocriene systeem tijdens de evolutie der dieren. Zwarte pijlen: externe en interne milieuparameters.

- In het nerveuze systeem kwamen aanvankelijk neuronen voor die verscheidene taken konden uitoefenen. Milieuinformatie kon door dezelfde cellen worden geïntegreerd en met behulp van een neurohormoon in de directe omgeving van het doelwitorgaan worden afgegeven.
- Na de ontwikkeling van het bloedvatensysteem konden neurohormonen in principe overal in het lichaam worden afgegeven daar zij door het bloed getransporteerd hun doel konden bereiken.
- Binnen het zenuwstelsel vond een taakverdeling plaats over verschillende typen cellen: zintuigcellen, neuronen voor de informatieverwerking en neurosecretorische cellen. Binnen het endocriene systeem ontwikkelden zich perifeer gelegen endocriene organen.
- Het zenuwstelsel kreeg in de hoogst ontwikkelde dieren een sterk geperfectioneerd systeem voor de verwerking van externe en interne (horizontale pijlen) berichten. Deze traden ook in dienst van de besturing van het eveneens hoger ontwikkelde endocriene systeem (neuro-endocriene integratie).



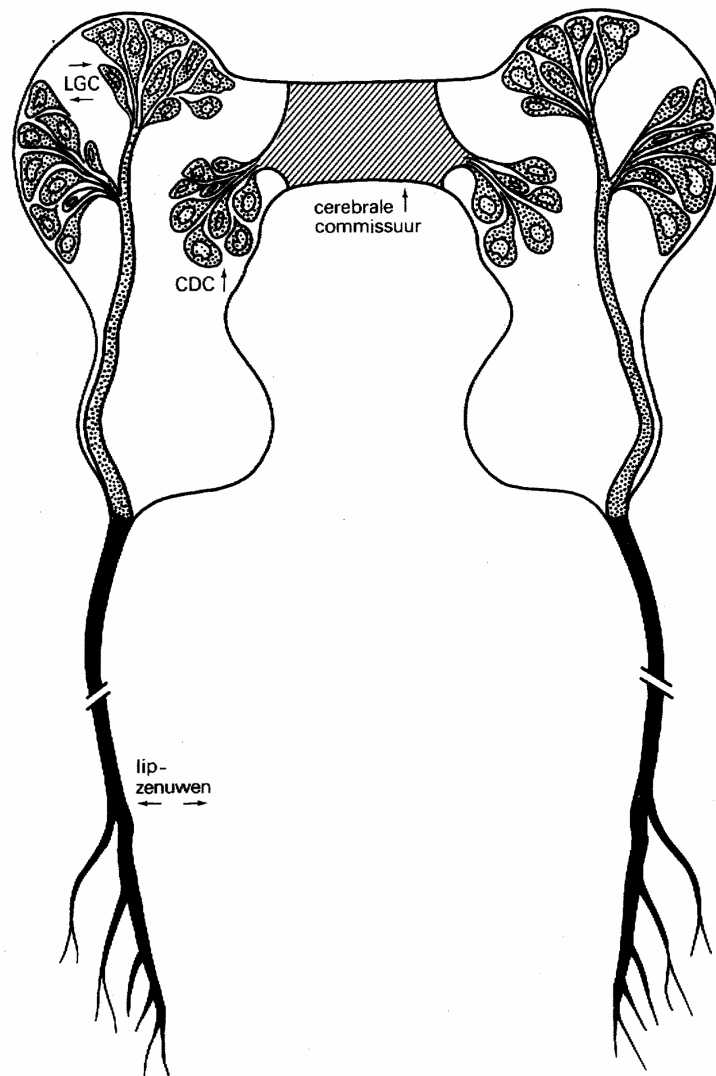
Figuur 5

Schema van een neurosecretorische cel in het elektronenmicroscopische beeld. Het axon is sterk ingekort. Aan de bovenzijde van de figuur is het cellichaam met de productie van de elementaire granula schematisch weergegeven. Aan de onderzijde is, naar verhouding sterker vergroot, één der neurohemale uiteinden weergegeven met het proces van de hormoonafgifte. EG: elementaire granula; G: Golgi-zone; K: celkern; M: mitochondrion; NH: neurohemaal uiteinde; RER: ruw endoplasmatisch reticulum.



Figuur 6

Het hypothalamo-hypofysaire systeem der zoogdieren. (Het detail onder is genomen uit de mediane doorsnede van de hersenen boven.) Er zijn twee plaatsen voor neurohormoonafgifte aangegeven: in de hypofyse-achterkwab met doorbloeding van de algemene circulatie, en in de eminentia mediana van waaruit de neurohormonen door het portale systeem naar de hypofysevoorkwab gevoerd worden. De celgroepen die de 'releasing hormones' produceren zijn niet in deze figuur aangegeven. Zij liggen in de hypothalamus.



Figuur 7

Dwarsdoorsnede door de cerebrale gangliën van de slak *Lymnaea stagnalis*. Gespreide afgifte van neuropeptiden aan het oppervlak van het zenuwstelsel. De cerebrale commissuur is het afgiftegebied van de caudodorsale cellen (CDC) die eileg induceren en het gehele oppervlak van de mediane lipzenuwen is het afgiftegebied van de lichtgroene cellen (LGC) die een groeihormoon produceren.

TRH	Glp-His-Pro-NH ₂
LH-RH:	Glp-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂
arginine-vasopressine:	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gln-NH ₂
oxytocine	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gln-NH ₂
CRF:	Ser-Gln-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Thr-Lys-Ala-Asp-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Leu-Asp-Ile-Ala-NH ₂
CDCH:	Leu-Ser-Ile-Thr-Asn-Asp-Leu-Arg-Ala-Ile-Ala-Asp-Ser-Tyr-Leu-Tyr-Asp-Gln-His-Trp-Leu-Arg-Glu-Arg-Gln-Glu-Glu-Asn-Leu-Arg-Arg-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-NH ₂

Figuur 8

Aminozuursequentie van een aantal neurohormonen van uiteenlopende grootte. TRH thyrotropin (TSH) releasing hormone (zoogdieren); LH-RH gonadotropin (FSH en LH) releasing hormone (zoogdieren); arginine-vasopressine (zoogdieren); oxytocine (zoogdieren) ; CRF corticotropin (ACTH) releasing hormone (zoogdieren) ; CDCH caudo-dorsal cell hormone (eileginducerend neurohormoon van de slak *Lymnaea*); Glp: pyroglutamine.