

Fysiologie

Dieren

Homeostase

1 Inleiding.

De cel is de kleinste levende eenheid van het lichaam. Leven betekent de instandhouding van een geordend systeem. Daarvoor is energie nodig. Daarnaast is er groei en kunnen cellen zich voortplanten door deling. Voor de groei en energieproductie moeten grondstoffen worden opgenomen die uit de voedingsstoffen worden gehaald. Voedingsstoffen bestaan in de eerste plaats uit energierijke verbindingen en in de tweede plaats uit bouwstoffen. Tevens bevat voeding water en mineralen die onmisbaar zijn voor bepaalde celfuncties en waarvan sommige ook dienen als bouwstoffen.

Op grond van biologische en geologische gegevens wordt algemeen aangenomen dat levende organismen in de zee zijn ontstaan. Na de vorming van allerlei complexe organische verbindingen ontstonden systemen met een zekere graad van organisatie, waaruit zich uiteindelijk de eerste eenvoudige ééncellige organismen hebben ontwikkeld. Bij deze primitieve organismen kwam de samenstelling van de celvloeistof, zeker wat betreft de anorganische componenten, geheel overeen met die van het uitwendige milieu. Dat de eerste levende organismen zich in de zee konden handhaven en zich verder ontwikkeld hebben, is mede te danken aan de fysische en chemische stabiliteit van het zeewater. Zo zijn uit de eencelligen de meercellige organismen ontstaan.

Bij eencelligen vormt de celmembraan de grens tussen het intracellulaire milieu en het uitwendige milieu. De membraan functioneert als een selectieve barrière waardoor voedingsstoffen en zuurstof uit het uitwendige milieu worden opgenomen en afvalstoffen worden verwijderd. Bij meercellige dieren ontwikkelt zich een extracellulair vloeistofcompartiment. In zijn eenvoudigste vorm bestaat dit medium uit het tussen de cellen gelegen interstitiële vocht, waardoor zowel de cellen van een zelfde weefsel als de verschillende weefsels onderling met elkaar in verbinding staan. Bij hoger georganiseerde dieren bestaat het extracellulaire compartiment uit morfologisch verschillende delen met specifieke fysiologische functies, de lymfenvloeistof, het bloedplasma, de coeloomvloeistof en de cerebrospinale vloeistof.

De noodzaak voor de ontwikkeling van een extracellulair compartiment volgt uit de toename van het lichaamsvolume. Reeds bij de hoger georganiseerde invertebraten staan als gevolg van het relatief kleine lichaamsoppervlak veel cellen niet meer in rechtstreeks contact met het uitwendige milieu. De extracellulaire vloeistof moet dan de rol van transportmedium vervullen. Deze noodzaak wordt nog versterkt door de volgende omstandigheden: epidermiscellen kunnen met een min of meer ondoorlaatbare, tevens

beschermende laag bedekt zijn waardoor deze cellen geen directe uitwisseling met de buitenwereld kunnen onderhouden (bv. de cuticula bij insecten). Zo is bij kreeftachtigen het huidpantser weinig of niet doorlatend voor water en opgeloste stoffen en zijn slechts de kieuwen en gewrichten doorlaatbare oppervlakken. Bij vertebraten is de uitwisselingsmogelijkheid van de huidcellen met het milieu zeer beperkt of onbestaande. Het slijmvlies van het maagdarmkanaal en het longepitheel staan eigenlijk slechts indirect in contact met de buitenwereld en wel via de holten van deze organen, soms aangeduid als het “milieu intermédiaire”. Van bijzonder belang is de totstandkoming van een circulatiesysteem. Van de verschillende lichaamsvloeistoffen is bloed het medium dat niet alleen een snel transport door het gehele organisme mogelijk maakt maar tevens, door uitwisseling van zuurstof tegen kooldioxide in kieuwen en longen en van water en zouten in de nieren, het functioneren van de verschillende organen bevordert.

2 Vloeistofcompartimenten.

Bij meercellige organismen kunnen in regel een aantal verschillende vloeistofruimten worden onderscheiden. Deze ruimten worden gevormd tijdens de embryonale ontwikkeling. De ruimte tussen het ectoderm en entoderm wordt meestal gevuld door mesenchym. Bij gedeeltelijke opvulling blijven er open ruimten tussen beide kiembladen die de primaire lichaamsholte vormen en ook wel pseudocoel wordt genoemd (figuur 1). Bij de nematoden is een dergelijk pseudocoel naast het intracellulaire compartiment het enige aanwezige vloeistofcompartiment. Van het ectoderm kan zich het derde kiemblad of mesoderm afzonderen. Hierin kunnen zich secundaire lichaamsholten vormen die tot het echte coeloom worden gerekend. Dit coeloom wordt omgeven door de mesodermale coeloomwand, die echter weer grotendeels kan verdwijnen. Dit is het geval bij arthropoden, waarbij nog slechts dunne vliesjes zijn terug te vinden om het hart, het begin van de excretieorganen en rondom de gonaden. Ook bij de mollusken zijn het hart en de gonaden nog met een coeloomwand omgeven.

Het bloedvatenstelsel heeft zich ontwikkeld uit mesenchymcellen, een structuur die onder meer bij anneliden en vertebraten gesloten is. Tussen de mesenchymcellen en rondom het gesloten bloedvatenstelsel bevindt zich de interstitiële vloeistofruimte. Daarnaast is een secundaire lichaamsholte aanwezig die gevuld is met coeloomvloeistof. Bij anneliden en vertebraten kunnen dus als vloeistofcompartimenten bloed, interstitiële vloeistof en coeloomvloeistof worden onderscheiden. Bij arthropoden, mollusken en tunicaten is een

open bloedvatensysteem aanwezig. De begin- of eindpunten van de vaten ontspruiten aan of monden uit in verwijde ruimten of sinussen. Bij deze groepen van dieren lopen bloed en interstitiële vloeistof (lymfe) vrij in elkaar over, zodat men spreekt van hemolymfe. Bij cefalopoden zijn de sinussen van de interstitiële ruimten gescheiden door dunne membranen, waardoor bloed van interstitiële vloeistof onderscheiden kan worden. In tegenstelling tot de mollusken is bij de arthropoden het pericard geperforeerd en dientengevolge gevuld met hemolymfe. In de coeloomzakjes van de nefridiën is echter coeloomvloeistof aanwezig. Figuur 2 geeft een overzicht van de te onderscheiden vloeistofcompartimenten bij verschillende diergroepen.

3 Inwendig milieu.

De verschillende extracellulaire vloeistofcompartimenten worden samen aangeduid als het inwendig milieu of “milieu intérieur”. Deze laatste term werd geïntroduceerd door de Franse fysioloog Claude Bernard (1813–1878). Bernard wees als eerste op de grote betekenis van dit extracellulaire medium. Naar zijn opvatting heeft elk dier twee milieus: het externe milieu waarin het organisme leeft en het interne milieu waarin de cellen leven. Kenmerkend voor het inwendig milieu is dat het tijdens het evolutieproces een hoge mate van stabiliteit heeft verworven. Dat werd mogelijk door de ontwikkeling van regulatiesystemen die werken op het grensvlak van het inwendige en het uitwendige milieu. De situering van de verschillende lichaamscompartimenten is geïllustreerd in figuur 3. De stabiliteit van het “milieu intérieur” zorgt voor een hoge graad van onafhankelijkheid van het uitwendige milieu. Met de woorden van Claude Bernard: “La fixeté du milieu intérieur est la condition de la vie libre”. Opvallend is dat het interne milieu een grote gelijkenis met zeewater vertoont. Dit blijkt wanneer men de concentraties van de voornaamste ionen in de extracellulaire ruimten vergelijkt met die van zeewater (tabel 1). Deze overeenkomst wordt beschouwd als een belangrijke aanwijzing voor het ontstaan van het leven in zee.

Het verwerven van een hoge mate van onafhankelijkheid van het externe milieu heeft het mogelijk gemaakt dat dieren zich tijdens het evolutieproces ook elders konden vestigen. Vanuit zee heeft migratie naar het brakke water van de estuariën, en vervolgens naar het zoete water plaatsgevonden. Hoewel sommige dieren waarschijnlijk kans gezien hebben om uit het mariene milieu rechtstreeks naar land te migreren zoals landkrabben en enkele mollusken, heeft de evolutie van terrestrische dieren zich in hoofdzaak vanuit het zoete

water voltrokken. Ook ontwikkelingen in omgekeerde richting hebben zich voorgedaan. Zowel uit zoetwaterbewoners als uit landdieren zijn secundaire mariene diergroepen voortgekomen. Wat betreft de evolutie van de vertebraten zijn de waarschijnlijke ontwikkelingslijnen geïllustreerd in figuur 4.

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat levensprocessen gebonden zijn aan een waterige omgeving. Water als bestanddeel van alle levende organismen heeft een essentiële betekenis, onder andere als oplosmiddel, bouwstof, en als milieu voor de cellulaire stofwisselingsprocessen. Wanneer men het watergehalte bij verschillende diergroepen vergelijkt, dan blijkt dit te variëren van 60 tot meer dan 90%. Ook de verdeling van het lichaamswater over de diverse vloeistofcompartimenten vertoont verschillen. Dieren met een gesloten bloedvatenstelsel zoals anneliden, cefalopoden en vertebraten hebben een hoeveelheid bloed die 5,0 tot 17,8% van het lichaamsgewicht bedraagt. Bij dieren met een open bloedvatensysteem is dit percentage veel groter en varieert het van 36,6 tot 79,3%. Bij vergelijking van een aantal soorten valt op dat er in de intracellulaire vloeistof veel K^+ - en Mg^{2+} -ionen aanwezig zijn, terwijl buiten de cellen Na^+ -, Cl^- en Ca^{2+} -ionen overheersen (tabel 2). De totale elektrolytenconcentratie in de cellen is doorgaans veel lager dan die in de omringende vloeistof. Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat er zich in de celvloeistof veel meer eiwitten bevinden, die vooral divalente kationen binden. Intracellulaire vloeistoffen hebben in het algemeen een zeer stabiele ionenconcentratie, zelfs bij dieren waar de ionenconcentratie van het bloedplasma de schommelingen van het externe milieu volgt. Overigens kunnen intracellulaire ionenconcentraties binnen een individu verschillen van celsoort tot celsoort. Zo zijn bijvoorbeeld in gladde spieren de concentratie van natrium- en chlorideionen hoger dan in dwarsgestreepte spieren. De ionenconcentratie van extracellulaire lichaamsvloeistoffen is minder stabiel dan die van de celvloeistof. Zij varieert met de uitwendige omstandigheden van het dier en vertoont bovendien grote verschillen wanneer men dieren uit verschillende milieus (zeewater, zoetwater, land) vergelijkt. In tabel 3 worden de voornaamste fysiologische functies van een aantal anorganische ionen samengevat.

4 Homeostase.

De constante samenstelling van het interne milieu moet worden gehandhaafd in een omgeving die voortdurend verandert door de invloed van uitwendige factoren en de activiteit van de weefsels zelf. De cellen nemen voortdurend en afhankelijk van de

behoefte glucose op. Het bloed neemt de glucose op tijdens de passage door het maagdarmkanaal of uit de opslagplaats in de lever. Wanneer de glucoseconcentratie van het bloed en daarmee die van de interstitiële vloeistof constant is, is er evenwicht tussen de per tijdseenheid door de cellen opgenomen glucose en de door het maagdarmkanaal of door de lever aan het bloed afgegeven glucose. Een dergelijk dynamisch evenwicht, dat door een regelsysteem in stand wordt gehouden, wordt homeostase genoemd. Behalve voor glucose zijn er talrijke andere regelsystemen, zoals voor het constant houden van de waterstofionenconcentratie, de calciumionenconcentratie en de osmolariteit van de extracellulaire vloeistof. De homeostase betreft niet alleen de chemische samenstelling van de extracellulaire vloeistof. Ook fysische grootheden als de lichaamstemperatuur en de bloeddruk worden binnen bepaalde grenzen constant gehouden. De homeostase is echter niet in alle diergroepen even sterk ontwikkeld. De meeste mariene ongewervelden regelen de ionensamenstelling en osmotische waarde van het interne milieu niet of slechts in beperkte mate zodat de samenstelling van het interne milieu sterk gelijk op die van het uitwendige milieu. De temperatuur van het lichaam is in de meeste diergroepen niet gereguleerd en dus gelijk of een beetje hoger dan die van de omgeving. De lichaamstemperatuur van vogels en zoogdieren is echter sterk gereguleerd en dus nagenoeg onafhankelijk van de temperatuur van de buitenwereld.

5 Het zuur-base evenwicht.

Het zuur-base evenwicht, de H^+ -homeostase, heeft chemische en fysiologische aspecten. Bovendien zijn er verschillende orgaansystemen bij betrokken. Bij de normale stofwisseling ontstaan verschillende zuren waarbij waterstofionen vrijkomen die de zuurtegraad van het inwendig milieu kunnen doen dalen. Bij het verbrandingsproces in de cel, de celademhaling, ontstaat koolstofdioxide (CO_2). Koolstofdioxide, wordt zuur genoemd, omdat het met water koolzuur (H_2CO_3) vormt, dat vrijwel volledig splitst in H^+ en HCO_3^- (bicarbonaat). Omdat maar weinig H_2CO_3 wordt gevormd, reageert een oplossing van CO_2 in water als een zwak zuur. De intracellulaire vloeistof is ongeveer neutraal: H^+ - en OH^- -concentraties hebben ongeveer dezelfde waarde. De extracellulaire H^+ -concentratie is vier maal zo klein. De intracellulair gevormde H^+ kan daardoor met de concentratiegradiënt mee over de celmembraan worden getransporteerd. Het is gebruikelijk de H^+ -concentratie aan te geven door middel van de grootte pH , de negatieve logaritme van de H^+ -concentratie in mol/l. De extracellulaire H^+ -concentratie

bedraagt bij de mens 40 nmol/l wat overeenkomt met een pH van 7.40. De intracellulaire H^+ concentratie bedraagt 160 nmol/l wat overeenkomt met een pH van 6.80. De pH van het bloed wordt zo goed mogelijk constant gehouden op 7.40. Het in de cellen geproduceerde zuur komt in de extracellulaire vloeistof terecht en wordt daar in eerste instantie gebufferd. Door het bloed wordt het dan getransporteerd naar de longen waar het vluchtige zuur CO_2 wordt uitgeademd en naar de nieren waar de niet-vluchtige zuren worden uitgescheiden.

Wanneer een zuur wordt toegevoegd aan een bufferoplossing is de pH-verandering geringer dan wanneer de oplossing geen buffer bevat. De buffer bestaat uit een zwak zuur en een zout van dit zuur. Het zwakke zuur is gedeeltelijk gesplitst, zodat de oplossing ongesplitste zuurmoleculen (HA), H^+ -ionen en zuurrestionen (A^-) bevat. De pH van de bufferoplossing hangt af van de verhouding van de concentraties van A en HA volgens de vergelijking van Henderson-Hasselbalch (zie verder). Wanneer aan de oplossing zuur wordt toegevoegd, wordt de pH lager, maar veel minder dan wanneer er geen buffer aanwezig zou zijn. In het bloed komen verschillende buffers voor. De belangrijkste is het CO_2/HCO_3^- -systeem. Dit dient als buffer voor de niet-vluchtige zuren waarbij H^+ wordt gebonden door HCO_3^- en H_2CO_3 wordt gevormd.

6 De samenstelling van de lichaamsvloeistoffen.

De verdeling van elektrolyten over de lichaamscompartimenten bij de mens is weergegeven in figuur 5. Concentraties van stoffen in een oplossing worden meestal opgegeven in mol of mmol per liter oplossing. Omdat de plasmaeiwitten van het bloed nogal wat volume innemen en interstitieel veel minder eiwit voorkomt, worden bij vergelijking van ionenconcentraties deze opgegeven in mmol per liter water. Bij ionendiagrammen worden de concentraties van positieve ionen (kationen) en negatieve ionen (anionen) naast elkaar gezet, waarbij volgens de regel van electroneutraliteit de som van de positieve en die van de negatieve ladingen gelijk moet zijn. Voor tweewaardige ionen zoals Ca^{2+} moet dan tweemaal de concentratie in mmol/l worden genomen. Er is een groot verschil in ionenconcentraties tussen intra- en extracellulair milieu. Van de kationen is intracellulair K^+ in de hoogste concentratie aanwezig gevolgd door Mg^{2+} en Na^+ welke echter in veel lagere concentraties aanwezig zijn. Extracellulair zijn de belangrijkste kationen Na^+ , K^+ en Ca^{2+} . De laatste twee kationen komen in veel lagere concentraties voor. Functioneel zijn K^+ en Ca^{2+} echter zeer belangrijk en afwijkingen in de extracellulaire

concentratie van deze ionen verstoren de werking van zenuwen, spieren en hart. Intracellulair zijn naast eiwitten, fosfaat (PO_4^{3-}), sulfaat (SO_4^{2-}) en bicarbonaat (HCO_3^-), de belangrijkste anionen, terwijl extracellulair vooral chloride (Cl^-) en bicarbonaat (HCO_3^-) wordt gevonden.

De lichaamsvloeistoffen oefenen door het totaal aan opgeloste stoffen een osmotische druk uit. De concentratie van osmotisch werkzame deeltjes wordt uitgedrukt in mmol per liter oplossing (osmolariteit) of in mmol per kg water (osmolaliteit). Een osmolariteit van 1 mmol/l komt bij 37°C overeen met een osmotische druk van 2,6 kPa. De osmolariteit van de lichaamsvloeistoffen bedraagt ongeveer 290 mmol/l wat overeenkomt met een osmotische druk van 750 kPa. Een oplossing die dezelfde osmotische druk heeft als de lichaamsvloeistoffen wordt isotoon genoemd, een oplossing met een lagere osmotische druk is hypotoon en een oplossing met een hogere osmotische druk is hypertoon. Een NaCl-oplossing van 9 g/l is isotoon evenals een glucose oplossing van 50 g/l.

De capillairwand is een semipermeabele membraan die water en opgeloste stoffen doorlaat tot een molecuulmassa van ongeveer 6000 dalton. De doorlaatbaarheid van de wand daalt daarbij met de grootte van de moleculen. De meeste plasmaeiwitten kunnen de capillairwand nauwelijks passeren. Als gevolg daarvan is de totale osmotische druk van het plasma groter dan dat van het interstitieel vocht, waarin de eiwitconcentratie veel lager is. Dit osmotische drukverschil wordt colloïd-osmotische of oncotische druk genoemd. Ten opzichte van de totale osmotische druk is het verschil klein, ongeveer 3 kPa, maar toch is het heel belangrijk. De colloïd-osmotische druk zorgt er namelijk voor dat het water in de bloedbaan blijft. Deze druk is in evenwicht met de bloeddruk in de capillairen. Wanneer de bloeddruk in een capillair groter is dan de colloïd-osmotische druk, wordt er water naar het interstitium verplaatst en vice versa.

Een ander gevolg van de aanwezigheid van eiwitten in het plasma, die voor een groot deel als negatieve ionen voorkomen, is dat de ionenconcentraties aan weerszijden van de capillairwand verschillen. In de interstitiële vloeistof is de concentratie van de diffundeerbare kationen (zoals Na^+) lager en die van de diffundeerbare anionen (zoals Cl^-) hoger dan in het plasma. De plasmaeiwitten bestaan uit albumine, globuline en fibrinogeen. De totale plasmaeiwitconcentratie bedraagt ongeveer 70 g/l, waarvan albumine ongeveer 60 % uitmaakt. Aangezien albumine van de plasmaeiwitten de kleinste molecuulmassa heeft en de osmotische druk wordt bepaald door het aantal deeltjes per volumeenheid, wordt de colloïd-osmotische druk van het plasma vooral door albumine

bepaald.

Naast de bovengenoemde functies vervullen de plasmaeiwitten vele andere functies. Ze vormen een mobiele eiwitvoorraad en ze hebben een transportfunctie. Vele stoffen die slecht in water oplossen, zoals vetzuren, cholesterol en sommige metalen, worden in het plasma vervoerd gebonden aan plasmaeiwitten. Er is een speciale globuline voor het vervoer van ijzer, dat transferrine wordt genoemd. Calcium wordt eveneens voor een deel gebonden aan eiwit vervoerd. Gammaglobulinen zijn de immuunstoffen (antistoffen), ook wel de humorale componenten van het afweersysteem genoemd. Fibrinogeen vormt bij de bloedstolling door de vorming van fibrine de basis voor het bloedstolsel.

Het bloedplasma bevat vele voedingsstoffen, zoals glucose, aminozuren en lipiden. De glucoseconcentratie bedraagt ongeveer 5 mmol/l. Zowel een te hoge (hyperglycemie) als een te lage glucoseconcentratie (hypoglycemie) geeft functiestoornissen. De hersenen gebruiken vrijwel uitsluitend glucose voor de energievoorziening. Hypoglycemie geeft daardoor storingen in de hersenfunctie, die in het begin op dronkenschap kunnen lijken. Ernstige hypoglycemie leidt tot coma. Hyperglycemie geeft hyperosmolariteit van de extracellulaire vloeistof, waardoor water aan de cellen wordt onttrokken, wat kan leiden tot coma. Bij onbehandelde suikerziekte (diabetes mellitus) bevindt men in een toestand van hyperglycemie, terwijl zelfs bij een goed behandelde diabetes perioden van hypoglycemie kunnen voorkomen.

Lipiden zijn onoplosbaar in water. De zogenaamde vrije vetzuren die in het bloedplasma voorkomen, circuleren niet in vrije vorm maar zijn gebonden aan albumine. De overige lipiden, zoals triglyceriden, fosfolipiden en cholesterol, worden getransporteerd in de vorm van lipoproteïnecomplexen. Doordat de darm een belangrijk aandeel heeft in de vorming van lipidecomplexen tijdens de resorptie, is de lipideconcentratie van het plasma sterk afhankelijk van de aard van de voeding en het tijdstip van de dag ten opzichte van de maaltijd.

De melkzuurconcentratie van het plasma bedraagt in rust minder dan 2 mmol/l, maar kan bij maximale inspanning oplopen tot meer dan 15 mmol/l. Melkzuur ontstaat uit pyrodruivenzuur aan het einde van de glycolyse, de anaërobe afbraak van glucose. Anaëroob wil zeggen zonder verbruik van zuurstof. Belangrijke afvalstoffen in het plasma zijn ureum, urinezuur en creatinine. Ureum, dat in de lever wordt gemaakt, bevat twee aminogroepen (NH_2) afkomstig van gedesamineerde aminozuren. Ureum wordt door de nieren uitgescheiden. Wanneer de ureumconcentratie van het bloed te hoog is, spreekt

men van uremie. Ook urinezuur en creatinine worden door de nier uitgescheiden. Urinezuur ontstaat als afvalproduct bij de afbraak van onder andere desoxyribonucleïnezuur (DNA). Bij stofwisselingsstoornissen of storingen in de nierfunctie kan de urinezuurconcentratie van het bloed te hoog worden, waarbij op een of andere wijze neerslag van deze verbindingen in de vorm van kristallen in gewrichten kan voorkomen (jicht). Creatinine ontstaat bij de verwerking van creatine. Bepaling van de concentratie van creatinine in de urine is een belangrijke indicator van de nierfunctie. Tenslotte bevat het bloed de producten van de endocriene klieren, de hormonen. De concentratie van sommige hormonen is vrij constant, zoals bijvoorbeeld van het schildklierhormoon. Van andere hormonen is de concentratie variabel. Zo varieert de concentratie van het bijnierschors hormoon cortisol met het tijdstip van de dag en is ze het hoogst in de vroege ochtend. Van insuline varieert de concentratie in functie van de voedselopname en de hierbij opgenomen glucose, dat de secretie van insuline stimuleert.

7 Fysiologische regelsystemen.

7.1 Negatieve terugkoppeling.

De homeostase van het interne milieu wordt in stand gehouden door middel van regelsystemen. De meeste regelsystemen werken door middel van negatieve terugkoppeling. Dit houdt in dat iedere verstoring van de homeostase een reactie oproept die het effect van de verstoring grotendeels te niet doet (figuur 6). De reactie is dus negatief ten opzichte van de prikkel die de reactie veroorzaakt of de prikkel wordt door de reactie tegengewerkt. Een voorbeeld van negatieve terugkoppeling is de regeling van de kamertemperatuur door middel van een centrale verwarming met thermostaat. De thermostaat wordt ingesteld op bijvoorbeeld 20 °C, de referentiewaarde. In de kamer bevindt zich een thermometer die als temperatuursensor dient. Wanneer de sensor een waarde meet die onder de referentiewaarde ligt, wordt vanuit de thermostaat de effector ingeschakeld. Deze ontsteekt de brander in de verwarmingsketel en een pomp zorgt ervoor dat het warme water door de radiatoren circuleert. De kamertemperatuur stijgt en wanneer de referentiewaarde is bereikt wordt de brander gedoofd, zodat het water afkoelt en de kamertemperatuur weer daalt. Het regelsysteem bezit een zekere traagheid omdat het na het onsteken van de brander enige tijd duurt tot de radiatoren voldoende warmte hebben afgegeven, en na het doven van de brander het water niet onmiddellijk is

afgekoeld. Daarom zal de kamertemperatuur niet constant zijn, maar rond de referentiewaarde schommelen tussen bijvoorbeeld 19 en 21 °C.

De regelsystemen in het lichaam werken op soortgelijke wijze. Een voorbeeld is de regeling van de osmotische druk van de lichaamsvloeistof (figuur 7). Deze osmotische druk wijzigt zich voortdurend. Het drinken van water veroorzaakt een daling van de druk, overvloedig zweten veroorzaakt een stijging. Zweet bevat ongeveer 1 g/l NaCl, wat veel minder is dan een isotone zoutoplossing die 9 g/l NaCl bevat. De osmotische druk van de lichaamsvloeistof wordt waargenomen door osmosensoren die in de hersenen gelegen zijn, nabij het regelcentrum waar de referentiewaarde is vastgelegd. Wanneer de osmotische druk stijgt, zorgt het regelcentrum ervoor dat een hoeveelheid anti-diuretisch hormoon (ADH) aan het bloed wordt afgegeven. Dit hormoon veroorzaakt in de nier een verminderde afgifte van water, zodat hypertone urine wordt geproduceerd. Hiermee wordt de osmolariteit van de lichaamsvloeistof hersteld. Dit proces voltrekt zich in een tijdsbestek van enkele uren. Wanneer de referentiewaarde bereikt wordt, verdwijnt het ADH niet onmiddellijk uit de bloedbaan, waardoor de osmolariteit tot boven de referentiewaarde zal stijgen. Net als bij de regeling van de kamertemperatuur treden er dus schommelingen op. Dat homeostatische waarden niet constant zijn wordt ook veroorzaakt door het feit dat elke geregelde grootheid, zoals osmolariteit of temperatuur, samenhangt met andere grootheden, waarvan de homeostasis eveneens door regelsystemen wordt bewaakt. Zo veroorzaakt overvloedig zweten niet alleen een daling van de lichaamstemperatuur en de osmolariteit, maar ook vochtverlies. Doordat hierdoor het plasmavolume afneemt kan dit resulteren in een daling van de bloeddruk. Vochtverlies leidt tot een dorstgevoel dat aanzet tot het drinken van water. Daarmee wordt het volume van de weefselvloeistof weer op peil gebracht, terwijl de osmotische druk daalt. Tevens zal bij een daling van de bloeddruk de nier worden gestimuleerd om minder zouten uit te scheiden. Hierdoor zal de osmolariteit van bloedplasma en weefselvloeistof weer stijgen.

7.2 Positieve terugkoppeling.

Positieve terugkoppeling (figuur 6) betekent dat de verstoring van een toestand tot gevolg heeft dat het effect van de verstoring wordt versterkt. Dit komt in het lichaam slechts zelden voor. Een voorbeeld is het handhaven van het bewustzijnsniveau dat gekoppeld is aan de hersenactiviteit. Wanneer men slaapt is de hersenactiviteit laag, dit betekent dat alleen zeer sterke prikkels zoals het ratelen van een wekker tot het bewustzijn kunnen

doordringen. Wanneer zo een prikkel eenmaal is doorgedrongen, dan stijgen de hersenactiviteit en het bewustzijnsniveau en men wordt wakker. Wanneer men ontwaakt, dan dringen ook zwakkere prikkels tot het bewustzijn door die het bewustzijnsniveau verder doen stijgen. Gelukkig zijn er in de hersenen ook negatieve terugkoppelingsschakelingen werkzaam, die er voor zorgen dat het bewustzijnsniveau zich stabiliseert voordat de hersenen overprikkeld kunnen raken.

7.3 Vooruitkoppeling.

Terugkoppelingssystemen kunnen alleen reageren op veranderingen die reeds hebben plaatsgevonden. Negatieve terugkoppeling kan de homeostasis van het interne milieu effectief regelen, tenzij in een kort tijdsbestek grote veranderingen optreden. Door de traagheid van de regelsystemen kan de homeostasis dan tijdelijk verstoord raken. Dit is het geval wanneer men vanuit rust overgaat tot het verrichten van zware lichamelijke arbeid, zoals hardlopen. Deze arbeid stelt hoge eisen aan de gasuitwisseling en de bloedsomloop. Wanneer de hartactiviteit en de longventilatie pas toenemen nadat in het lichaam de pO_2 gedaald en de pCO_2 gestegen zijn, dan zou het hoge gehalte aan CO_2 , en melkzuur leiden tot een daling van de pH. Dit leidt tot verzuring, waardoor men snel uitgeput raakt. In de praktijk ziet men dat de psychische activiteit die aan het hardlopen voorafgaat, zorgt voor een verhoogde hartfrequentie en een versterkte longventilatie voordat de bloedgaswaarden veranderen. Dit is een voorbeeld van vooruitkoppeling, het organisme anticipeert op veranderingen die op grond van ervaring te verwachten zijn.

8 Zenuw en hormonale regeling.

Het regelen van processen vereist communicatie tussen verschillende structuren: sensoren (zintuigen), regelcentra (bv. hersenen en ruggenmerg) en effectoren (bv. spieren). De manier waarop deze communicatie het meest efficiënt kan verlopen, hangt af van de aard van het proces dat geregeld moet worden. Dit geldt ook in het dagelijks leven. Wie een taxi wil bestellen, doet dat meestal per telefoon. Het signaal wordt snel overgedragen en komt alleen terecht bij de persoon die het aangaat. Wanneer daarentegen een taxibedrijf zichzelf aan potentiële klanten in de regio wil bekendmaken, is de telefoon een weinig geschikt medium. Het opbellen van duizenden mensen kost veel inspanning, is duur en mogelijk komt de boodschap op een verkeerd moment. De

ondernemer zal liever een advertentie plaatsen in een huis aan huis blad. Met deze eenmalige handeling bereikt hij de totale doelgroep en de boodschap blijft werkzaam totdat de krant wordt weggegooid.

Het zenuwstelsel en het hormonale stelsel in het lichaam kan men vergelijken met respectievelijk de telefoon en het huis-aan-huisblad in de maatschappij. Het zenuwstelsel bestaat uit een netwerk van vezels, waarlangs elektrische impulsen worden voortgeleid. Het werkt snel en selectief, waardoor het bij uitstek geschikt is voor de waarneming van de buitenwereld en de uitvoering van bewegingen. Deze twee functies worden verzorgd door het animale deel van het zenuwstelsel. Ook homeostatische processen die snel moeten verlopen, zoals het corrigeren van de bloeddruk, worden grotendeels door het zenuwstelsel geregeld. Dit is de taak van het vegetatieve deel van het zenuwstelsel.

Het hormonale stelsel omvat een aantal klieren die endocrien worden genoemd, omdat zij hun hormonen in de bloedbaan afscheiden. Endocriene klieren kunnen afzonderlijke organen zijn, zoals de schildklier en de bijnieren, maar ook een onderdeel vormen van organen met andere dan endocriene functies, zoals de maag, de pancreas en de nieren. Hormonen worden via de bloedstroom door het gehele lichaam vervoerd en kunnen daardoor signalen overbrengen naar alle weefsels en organen. Vooral processen die lang duren en waarbij meerdere organen betrokken zijn, worden door middel van hormonen bestuurd. Voorbeelden hiervan zijn de stofwisseling, de water- en zouthuishouding, de groei en de voortplanting. Verscheidene lichaamsprocessen zoals de spijsvertering, de bloedsomloop en de warmtehuishouding worden zowel door zenuwen als door hormonen bestuurd. Meestal zorgt het hormonale stelsel voor de regeling van de homeostasis op lange termijn en het zenuwstelsel voor de compensatie van plotseling optredende verstoringen.

Voor een goede coördinatie tussen het hormonale stelsel en het vegetatieve deel van het zenuwstelsel is het noodzakelijk dat ze onder een eenduidige leiding staan. Deze leiding zetelt in de hypothalamus, een onderdeel van de hersenen. De besturing van het hormonale stelsel vanuit de hypothalamus verloopt voor een groot deel via de adenohipofyse (figuur 8). De hypothalamus produceert een speciale groep hormonen, hypofyseotrope hormonen, die met de term “releasing factor” (RF) worden aangeduid. Deze hormonen worden via een poortaderstelsel naar de adenohipofyse getransporteerd. Elke releasing factor prikkelt de adenohipofyse tot de productie en afgifte van een specifiek glandotroop hormoon, dat op zijn beurt een perifere endocriene klier stimuleert

tot de afgifte van een of meer effectorhormonen. De effectorhormonen hebben meestal een remmende invloed op de afgifte van het glandotrope hormoon of van de releasing factor, zodat negatieve terugkoppeling ontstaat. De regeling van de cortisolproductie in de bijnierschors is hiervan een voorbeeld (figuur 9). In werkelijkheid is het regelproces ingewikkelder. Zo wordt de afgifte van cortisol ook beïnvloed door lichamelijke en geestelijke stress. Deze stress zet de hypothalamus langs neurale weg aan tot de afgifte van de releasing factor voor het zogenaamde adenocorticotroop hormoon (ACTH).

Niet alle endocriene activiteit wordt vanuit de hypofyse bestuurd. Het zenuwstelsel produceert behalve releasing factoren ook effectorhormonen. Een voorbeeld hiervan is het anti-diuretisch hormoon (ADH), dat in de neurohypofyse aan het bloed wordt afgegeven. Daarnaast zijn er verscheidene perifere hormoonklieren die onafhankelijk van het zenuwstelsel kunnen werken, hoewel hun activiteit meestal wel door het zenuwstelsel wordt beïnvloed. Een voorbeeld hiervan zijn de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier die zelf de veranderingen in de bloedsuiker concentratie registreren en vervolgens hormonen afgeven om de suikerspiegel bij te sturen.

9 Overdracht van informatie.

Zowel bij zenuw als bij hormonale regeling worden de signalen langs chemische weg aan de cellen van het effectororgaan overgedragen. In het zenuwstelsel gebeurt dit door middel van neurotransmitters, die aan de uiteinden van zenuwvezels worden afgescheiden. Tussen neurotransmitters en hormonen bestaan qua bouw en werking geen principiële verschillen. Er bestaan zelfs stoffen, zoals noradrenaline, die de effectoren zowel via zenuwvezels als via het bloed kunnen bereiken en daarom zowel tot de neurotransmitters als tot de hormonen worden gerekend. Voor de reactie van een effectorcel op noradrenaline maakt het niet uit op welke manier de stof is aangevoerd. De chemische boodschappers kunnen afhankelijk van hun structuur op twee manieren de functie van effectorcellen beïnvloeden. Ten eerste kunnen de neurotransmitters een binding aangaan met de receptormoleculen in de celmembraan. De boodschapper dringt de cel dan niet binnen. De receptormoleculen zijn substraatspecifiek, waardoor de cellen selectief reageren op verschillende hormonen en neurotransmitters. De binding van de boodschapper aan de receptormolecule brengt in de celmembraan een reactie op gang die op zijn beurt bepaalde processen binnen de cel beïnvloedt. De reactie in de membraan kan bestaan uit verandering in het elektrisch potentiaalverschil tussen intra- en

extracellulaire vloeistof. Dit is onder andere het geval bij prikkeloverdracht tussen zenuwcellen onderling en van zenuwcel naar skeletspiercel. Ten tweede kunnen in de celmembraan enzymen worden geactiveerd die aan de intracellulaire zijde van de membraan de synthese van stoffen met een signaalfunctie bewerkstelligen. Deze intracellulaire boodschappers worden "second messengers" genoemd, zij geven de boodschap van de "first messengers", dat zijn de neurotransmitters en de hormonen, door naar de plaats van bestemming binnen de cel. Een stof die in veel celtypen als "second messenger" voorkomt is cyclisch AMP, een vorm van adenosinemonofosfaat. Het effect van cyclisch AMP verschilt per celtype. In de bijnierschors wordt cyclisch AMP vrijgemaakt onder invloed van ACTH en stimuleert het de afgifte van cortisol. In de lever wordt het echter vrijgemaakt onder invloed van adrenaline en stimuleert het de splitsing van glycogeen tot glucose.

Andere chemische boodschappers maken geen gebruik van "second messengers", maar gaan zelf de cel binnen en beïnvloeden de expressie van het DNA in de celkern. Dit is het werkingsmechanisme van de steroïdhormonen, die door de bijnier en de geslachtsorganen worden geproduceerd. Steroïden zijn lipofiele moleculen en kunnen daarom de celmembraan gemakkelijk passeren. In het cytoplasma verbindt het steroïdhormoon zich met een eiwit, dat als receptor functioneert. Het steroïd-eiwitcomplex verplaatst zich vervolgens naar de kern en maakt daar een of meer genen toegankelijk voor transcriptie. Dit leidt weer tot de productie van enzymen, die nodig zijn om specifieke processen in de effectorcellen te catalyseren.

Tabel 1: Concentraties van de belangrijkste anorganische ionen in zeewater en de extracellulaire vloeistof van verschillende mariene invertebraten en vertebraten (waarden in mmol/l).

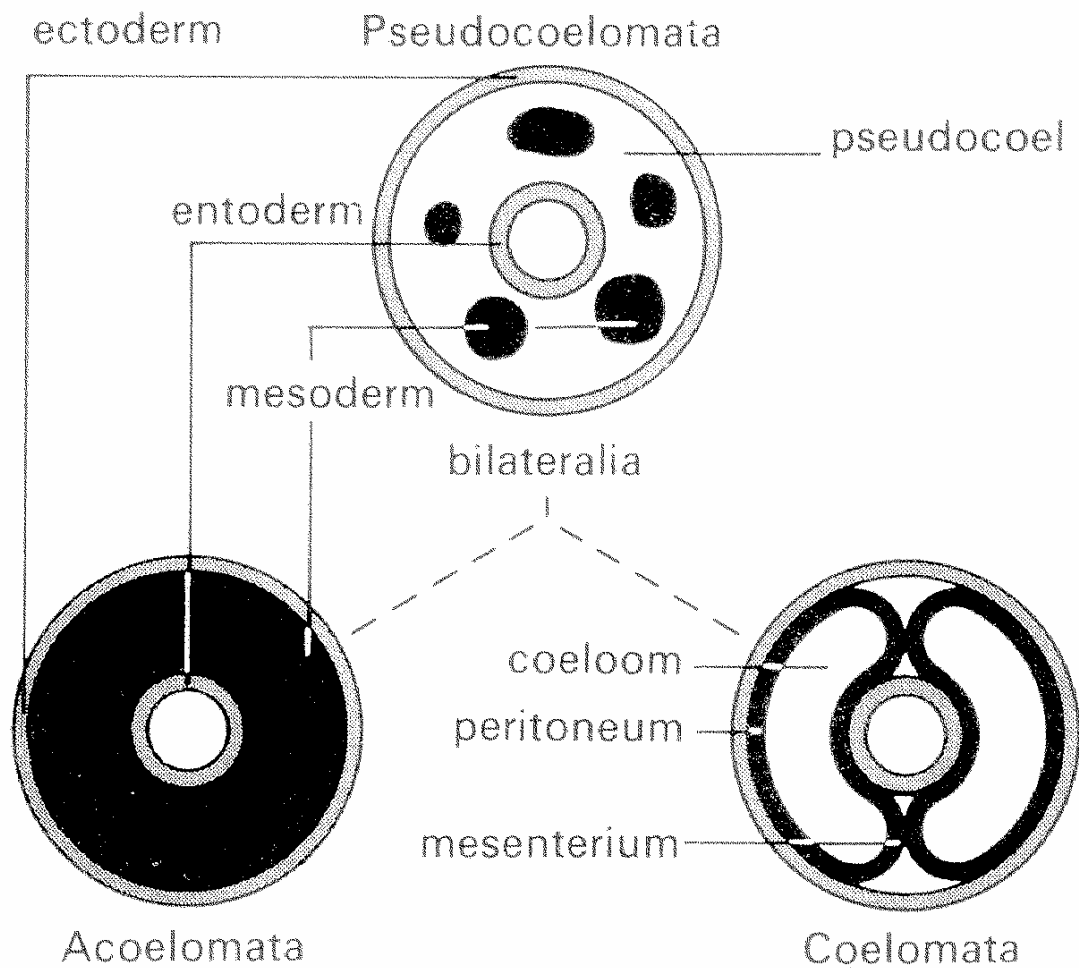
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻
Zeewater	460	10	10	53	540	27
Coelenterata						
<i>Aurelia</i>	454	10.2	9.7	51.0	554	14.6
Annelida						
<i>Arenicola</i>	459	10.1	10.0	52.4	537	24.4
Mollusca						
<i>Mytilus</i>	485	12.3	12.2	53.8	566	29.6
Crustacea						
<i>Carcinus</i>	543	12.5	13.6	19.9	570	16.8
Echinodermata						
<i>Asterias</i>	428	9.5	11.7	49.2	487	26.7
Chondrichthyes						
<i>Scyliorhinus</i>	269	4.3	3.2	1.1	258	1
Teleostei						
<i>Paralichthys</i>	180	4	3	1	160	0.2

Tabel 2: Vergelijking van de intra-en extracellulaire ionensamenstelling van enkele dieren (waarden in mmol/l).

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻
Zeewater	470	10	10	54	548
Mens					
Rode bloedcel	10	151	0.12	4.7	80
Bloedplasma	143	5.0	4.9	1.9	103
Rat					
Spier	8.4	185	1.5	11	16
Bloedplasma	145	9.6	3.6	1.9	116
Kikker					
Spier	11	113	2.5	11	10
Bloedplasma	104	2.5	2.0	1.2	74
Strandkrab					
Spier	54	120	5.5	17	54
Bloed	468	12	35	47	524
Nephrops					
Spier	83	167	5.2	19	110
Bloed	517	8.6	16	10	527
Buccinum					
Spier	62	82	7.8	35	121
Bloed	413	7.7	11	42	

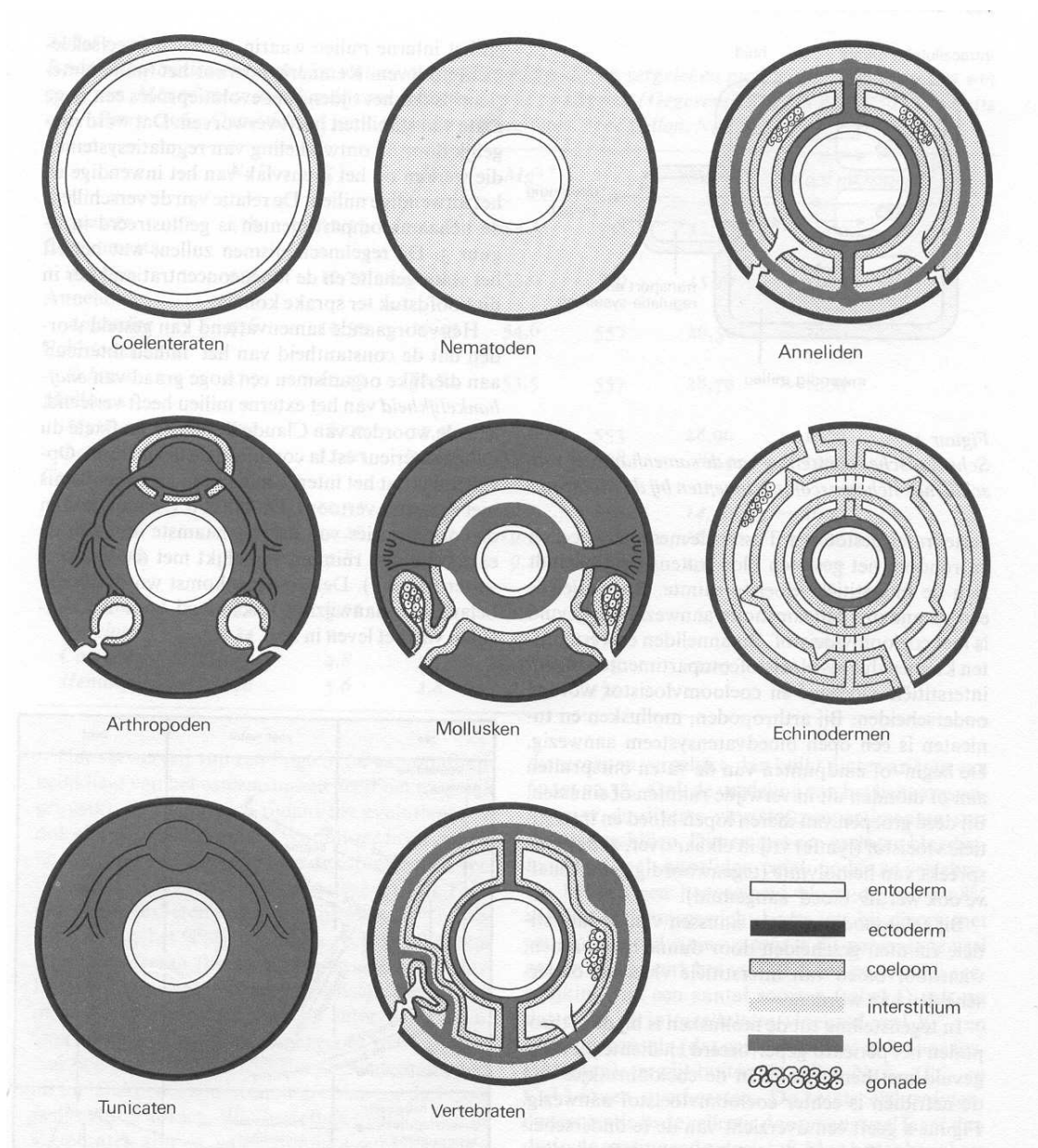
Tabel 3: De belangrijkste anorganische ionen in dierlijke weefsels en hun voornaamste functies.

Ion	Voorkomen	Functies
Na^+	Voornaamste extracellulaire kation	Handhaving van de osmotische druk van de extracellulaire vloeistof en van de concentratiegradiënt over de celmembranen, rol bij ontwikkeling van actiepotentialen.
K^+	Voornaamste intracellulaire kation	Handhaving van de osmotische druk de intracellulaire vloeistof, rol bij rustpotential van de celmembranen, drager van de elektrische stroom bij repolarisatie van de celmembraan.
Ca^{2+}	Lage intracellulaire concentratie	Stabilisatie van de celmembraan, regulatie van de spiercontractie, betrokken bij de aaneenhechting van cellen, drager van de elektrische stroom bij sommige exciteerbare membranen, regulatie van de exocytose bij secretieprocessen, regulatie van de activiteit van vele enzymen.
Mg^{2+}	Zowel intra- als extracellulair aanwezig	Stabilisatie van de celmembraan, antagonist van Ca^{2+} bij diverse functies, cofactor van vele enzymen.
Cl^-	Voornaamste extracellulaire anion	Tegenion voor kationen en positief geladen groepen van eiwitten.
$\text{HCO}_3^- / \text{PO}_4^{3-}$	Intra-en extracellulaire anionen	Buffering van de H^+ ionen



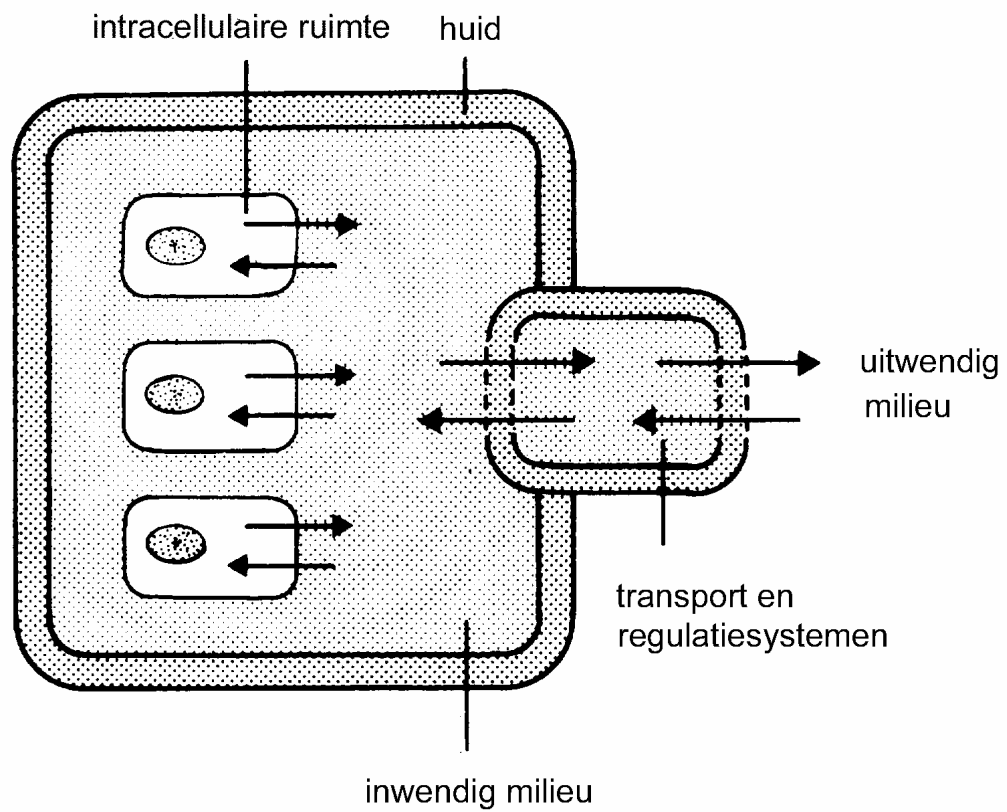
Figuur 1

Bilaterale metazoën kunnen worden onderverdeeld in Acoelomata (zonder coeloomholten zoals bij platwormen), Pseudocoelomata (met pseudocoel zoals in rotiferen en rondwormen), en Coelomata (met coeloomholten zoals ringwormen, weekdieren en gewervelden).



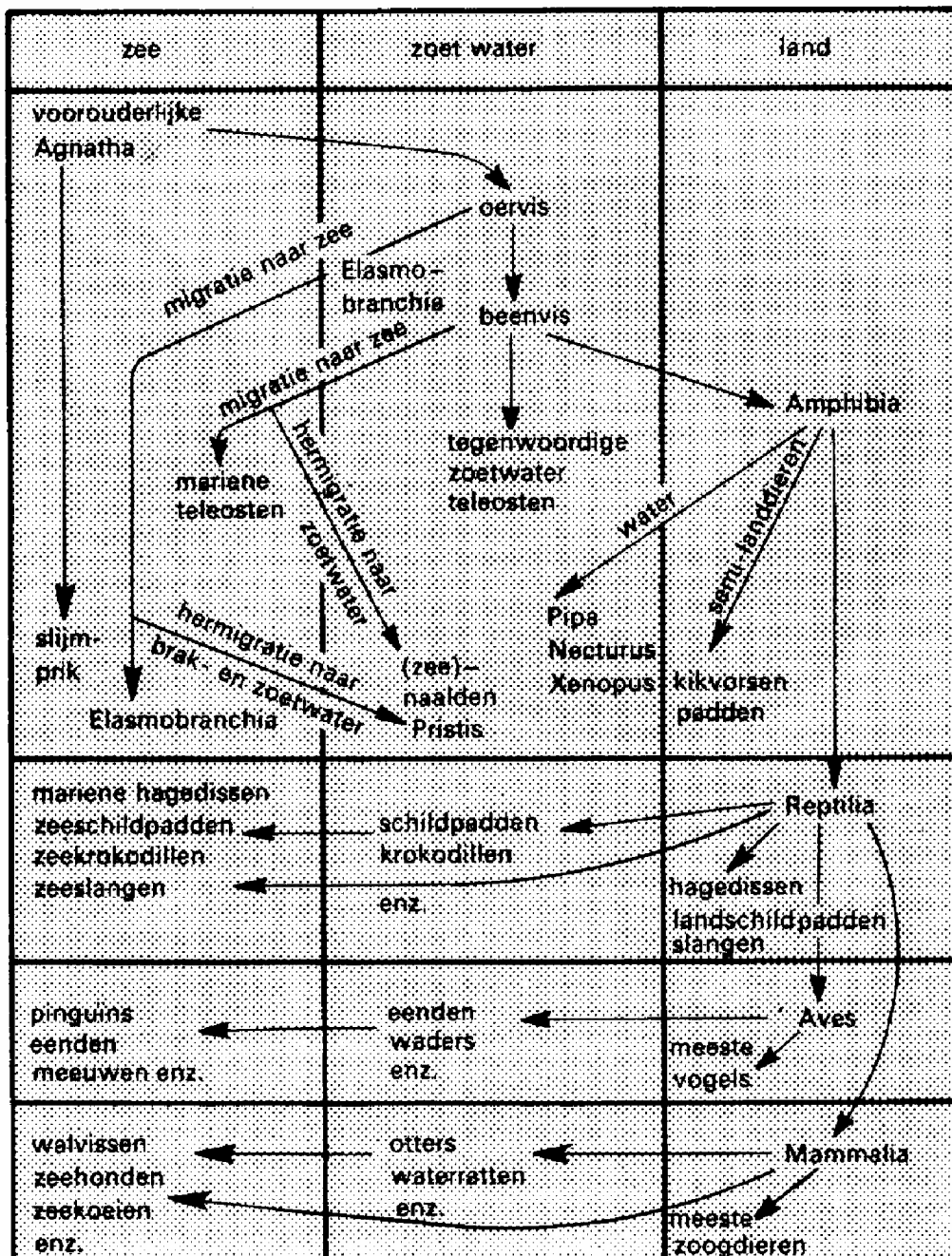
Figuur 2

Overzicht van de onderscheiden vloeistofcompartimenten bij verschillende diergroepen.



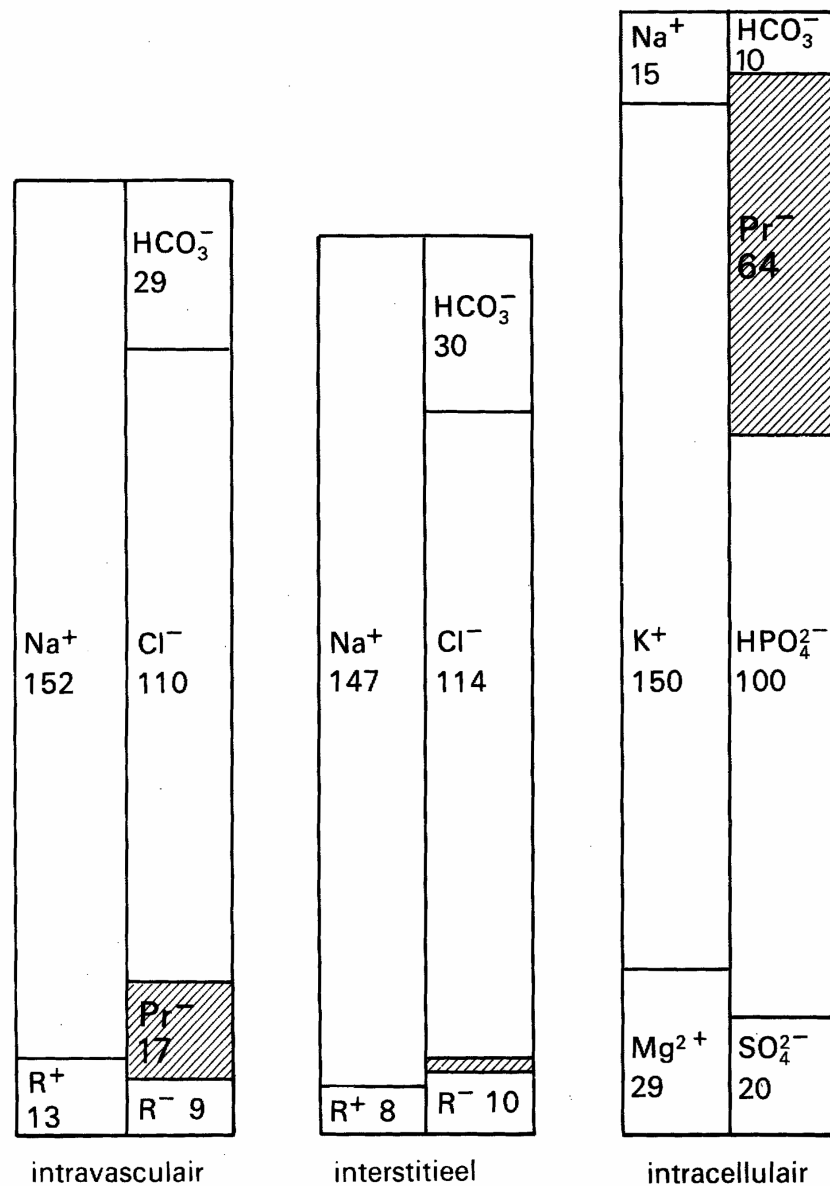
Figuur 3

Schematische voorstelling van de samenhang tussen verschillende lichaamscompartimenten.



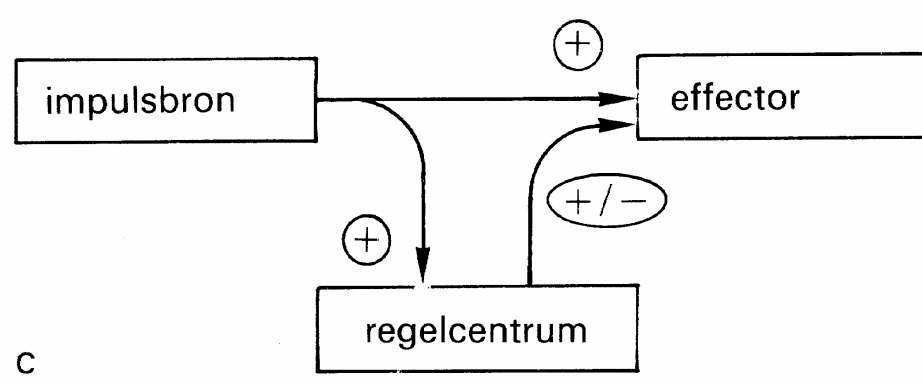
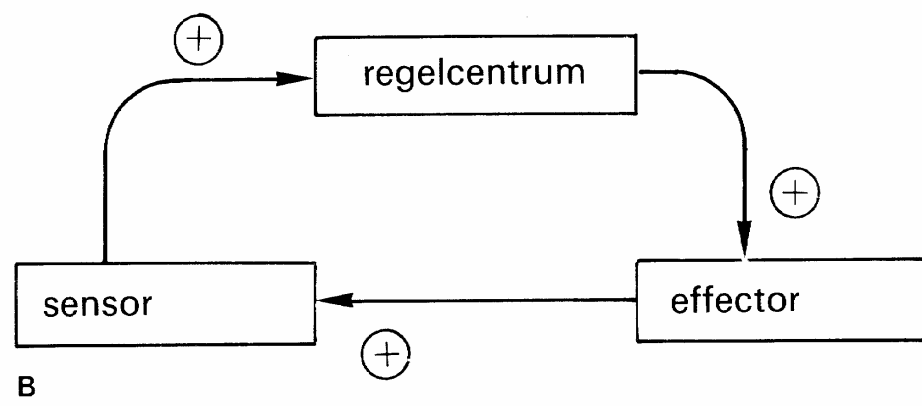
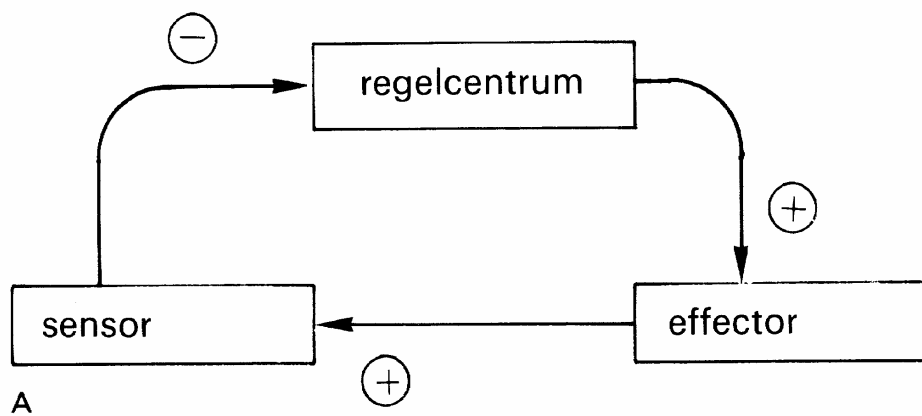
Figuur 4

Overzicht van de voornaamste migraties gedurende de evolutie die voor de vertebraten wordt verondersteld.



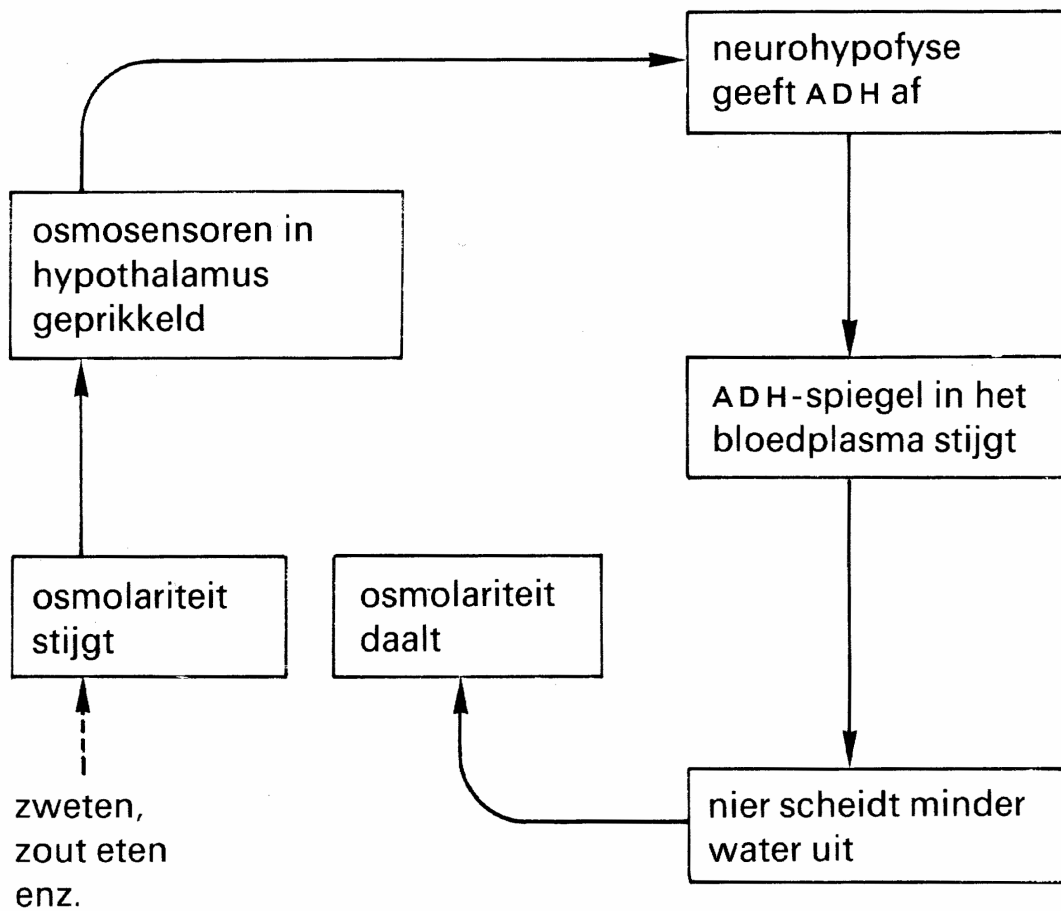
Figuur 5

De ionenconcentraties in de drie lichaamscompartimenten bij de mens. De concentraties zijn aangegeven in mmol lading per liter water. Het aandeel van de eiwitten is gearceerd. Pr^- is proteïnen, HPO_4^{2-} is anorganisch en organisch fosfaat. Onder de als R^+ aangeduide kationen zijn de belangrijkste K^+ , Ca^{2+} en Mg^{2+} , waarvan de concentraties in het plasmawater en het interstitiële water respectievelijk 4,5, 5,5 en 2,0 mmol/l en 4,0, 2,5 en 1,0 mmol/l bedragen. De helft van het calcium en magnesium in het plasma is door binding aan plasmaeiwitten niet vrij uitwisselbaar met de andere compartimenten.



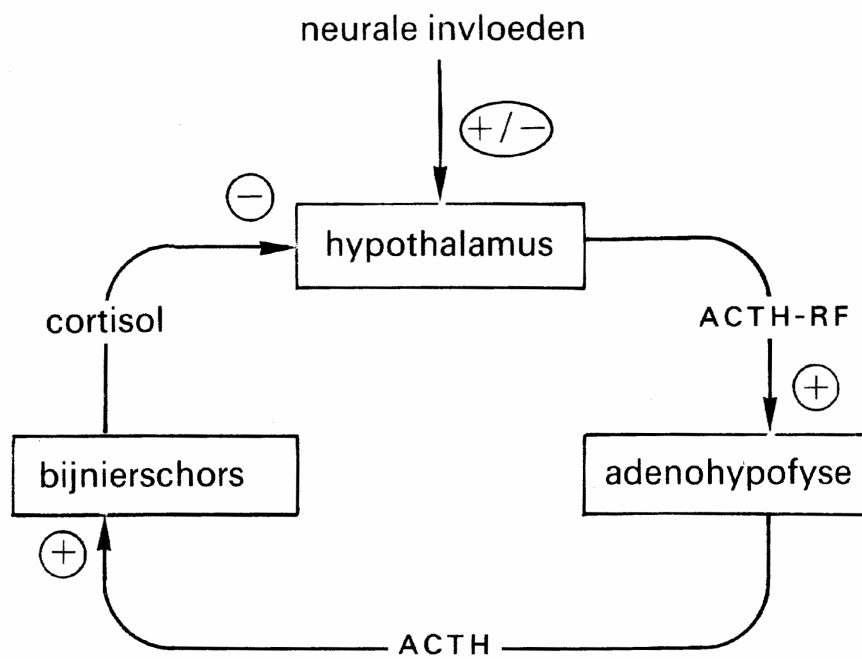
Figuur 6

Fysiologische regelsystemen: A. Negatieve terugkoppeling, B. Positieve terugkoppeling, C. Vooruitkoppeling.



Figuur 7

De regeling van de osmotische druk van de lichaamsvloeistof.



Figuur 9

De regeling van de cortisolproductie (RF=releasing factor).