

12 Biologische regelsystemen

Leerdoelen

Na bestudering van dit hoofdstuk kan men de volgende vragen beantwoorden.

- 1 Aan welke voorwaarden moet de omgeving van een cel voldoen voor een normale celfunctie?
- 2 Waarin onderscheidt een open regelsysteem zich van een gesloten regelsysteem? Welk effect heeft een positieve terugkoppeling? En welk effect heeft een negatieve terugkoppeling? Geef van beide een fysiologisch voorbeeld.
- 3 Wat is het doel van vooruitmelding (feedforward) in een gesloten regelsysteem met negatieve terugkoppeling? Wat zou het gevolg kunnen zijn van het falen daarvan?
- 4 Welke kenmerken heeft een servosysteem? Bespreek deze in een biologisch voorbeeld.
- 5 Schets het grondmodel van een homeostatisch regelsysteem aan de hand van de regeling van een van de bestanddelen van het weefselvocht.
- 6 Waar liggen de vegetatieve regelcentra in het menselijk lichaam en langs welke twee wegen worden van daaruit de vegetatieve organen bestuurd? Welke zijn hiervan de functionele verschillen?
- 7 Hoe kan men verklaren dat een gesloten regelsysteem gaat oscilleren? Wat is hiervan het effect op de gereguleerde grootte? Zijn er in het lichaam systemen denkbaar waarvan het optreden van oscillaties juist het doel is?

Benodigde voorkennis

Hoofdstukken 1 tot en met 7.

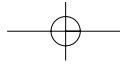
12.1 Inleiding

Eencellige organismen hebben een groot vermogen tot aanpassing aan hun omgeving

Zoals wij in hoofdstuk 1 reeds beschreven, leven eencellige organismen in een waterige omgeving van waaruit ze hun voedingsstoffen opnemen en waaraan ze hun afvalstoffen afgeven. Binnen de cel, die door de plasmamembraan van het buitenwater is gescheiden, worden de biochemische stofwisselingsprocessen die met het leven samenhangen, op moleculair niveau door tal van regelmechanismen gecontroleerd. Deze eencelligen staan echter voortdurend bloot aan veranderingen in het uitwendige milieu waardoor de voortgang van hun stofwisselingsprocessen wordt bedreigd. De soort kan echter voortbestaan doordat deze organismen een relatief grote tolerantie hebben voor de wisselingen in het uitwendige milieu en in staat zijn zo nodig hun stofwisseling aan veranderende uitwendige omstandigheden aan te passen. Een bekend voorbeeld is het resistent worden van bacteriële stammen tegen een bepaald antibioticum. Behalve dat eencelligen vegetatieve functies vervullen in dienst van de stofwisseling, reageren ze ook op prikkels uit de buitenwereld en kunnen ze zich daarin bewegen. Deze bewegingen zijn doelgericht, waaruit geconcludeerd moet worden dat aan dit animale gedrag ook primitieve regelmechanismen ten grondslag liggen.

Voor het functioneren van meercellige organismen zijn complexe regelmechanismen noodzakelijk

Bij meercellige organismen, zo ook bij de mens, hebben de meeste cellen het directe contact met de buitenwereld verloren. In hoofdstuk 1 beschreven wij hoe de cellen zijn omgeven door een uiterst dun laagje extracellulaire vloeistof – het *milieu intérieur* vormend – waarmee de cellen een uitwisseling onderhouden. Doordat de cellen voedingsstoffen aan het extracellulaire water onttrekken en er afvalstoffen aan afgeven, staat dit inwendige milieu voortdurend bloot aan uitputting en verontreiniging. Het organisme is echter in staat, door middel van vele regelmechanismen, de samenstelling van de extracellulaire vloeistof binnen zekere grenzen gelijk te houden. In deel I maakten wij in dit verband kennis met het begrip *homeostase*. Dat wil niet zeggen dat elke homeostatische grootte – zoals de concentratie van een bepaalde stof – exact op een bepaalde waarde gehandhaafd blijft, maar dat deze binnen bepaalde, soms nauwe grenzen kan variëren. Dat betekent dat er voor elke homeostatische grootte een normale biologische spreiding bestaat. Door de vórgaande differentiatie en specialisatie zijn de meeste cellen van het meercellig organisme het oorspronkelijke vermogen zich aan te passen aan veranderingen in hun omgeving kwijtgeraakt. De homeostase biedt echter een voldoende waarborg voor het ongestoord functioneren van de cellen. De grenzen waarbinnen de verschillende homeostatische grootheden,



veelal – niet geheel terecht – *bioconstanten* genoemd, normaal fluctueren, lopen bij de mens zeer uiteen. Daarnaast zijn er ook van mens tot mens kleine interindividuele verschillen. Bovendien zien we dat de *tolerantiebreedte*, dat wil zeggen de uiterste grenzen waarbinnen leven voor kortere tijd nog mogelijk is, voor de verschillende grootheden sterk varieert.

In tabel 5 van aanhangsel II worden de normale waarden van een aantal homeostatisch geregelde grootheden in bloed of bloedplasma gegeven met hun biologische spreiding. Uit de

grootte hiervan valt af te lezen dat de nauwkeurigheid waarmee een bepaalde waarde wordt geregeld zeer verschillend is. Tegen de nauwe tolerantiebreedte van bijvoorbeeld $[Na^+]$ van circa 5% van de gemiddelde waarde staan een spreiding van $[K^+]$ van circa 30% en van $[Fe^{2+}]$ van bijna 100%. Wat geldt voor de nauwkeurigheid van de regeling geldt ook voor de tolerantiebreedte; hoe geringer de spreiding des te ernstiger is doorgaans een stoornis in het desbetreffende regelsysteem.

Samenvatting

- 1 Eencelligen zijn afhankelijk van veranderingen in het externe milieu, maar hebben in hun stofwisseling een groot aanpassingsvermogen.
- 2 Cellen van meercellige organismen hebben veel van dit aanpassingsvermogen verloren, maar kunnen rekenen op de homeostase van het inwendige milieu, waardoor hun leefomgeving weinig afhankelijk is van het uitwendige milieu.
- 3 Homeostase komt tot stand door een groot aantal vegetatieve en animale regelmechanismen en een zich aan veranderende omstandigheden aanpassende bloedcirculatie.
- 4 Homeostatische grootheden of bioconstanten vertonen een biologische spreiding waarbinnen de waarden van de meeste mensen vallen. De uiterste grenzen die nog met het leven verenigbaar zijn vormen de tolerantiebreedte.

12.2 Regelsystemen

Er is een belangrijke overeenkomst tussen biologische en technische besturingssystemen

Veel kennis en inzicht in biologische regelsystemen danken wij aan de meet- en regeltechniek. Deze wetenschap houdt zich bezig met de studie van regel- of besturingsprocessen die zich in de techniek, maar ook in de levende natuur voordoen.

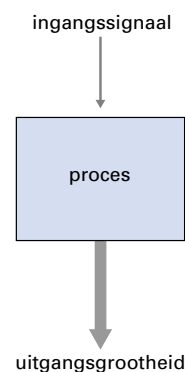
Onder een systeem verstaan wij een complex van verschillende met elkaar samenhangende delen die samen een eenheid vormen. Regelsystemen hebben, zoals de naam al aanduidt, tot doel bepaalde processen in hun activiteit te sturen. Bij *biologische regelsystemen* betreft dit onder meer de besturing van fysiologische processen. Daarbij gaat het erom de activiteit van een orgaan of orgaansysteem naar behoefte te activeren of juist te remmen, zoals de spieractiviteit bij het maken van bewegingen. Het doel kan ook zijn een bepaalde grootheid onafhankelijk van allerlei storende factoren te maken, zoals bij het handhaven van de homeostase. Men maakt onderscheid tussen *open* en *gesloten regelsystemen*.

In een open regelsysteem heeft de uitgangsgrootheid geen invloed op het regelproces

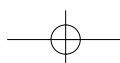
In een regelsysteem leidt een verandering aan de ingang van het systeem tot een verandering aan de uitgang ervan. In zijn eenvoudigste vorm bestaat een open regelsysteem (open-loop systeem) uit een *geregeld proces* dat wordt gestuurd door een ingangssignaal (input), waarbij het proces een geregelde *uitgangsgrootheid* oplevert. Bij een open systeem heeft deze uit-

gangsgrootheid geen invloed op het ingangssignaal van het systeem. Men kan een open regelsysteem schematisch weergeven zoals in het blokdiagram van figuur 12.1 is voorgesteld.

In een zogenoemde *aan-uitregeling* wordt het proces door een ingangssignaal zowel in- als uitgeschakeld. Als men bijvoorbeeld de motor van een auto wil starten en daartoe de contactsleutel omdraait, begint de motor stationair te draaien; de motor stopt weer zodra het contact wordt verbroken. De lediging van de urineblaas bij een nog niet zindelijke peuter of bij volwassenen na een dwarslaesie van het ruggenmerg is een fysiologisch voorbeeld van zo'n aan-uitregeling. Heeft de blaas een bepaalde vulingsgraad bereikt, dan schakelen rekgevoelige zintuigcellen in de blaaswand het ontledingsproces in (ontspanning van de inwendige sluitspier en contractie van de wandspieren). Het proces wordt uitgeschakeld als de blaas geledigd is (zie par. 22.9). In een zogenoemde *proportionele regeling* neemt de activiteit van het regelproces toe naarmate het ingangssignaal sterker



Figuur 12.1 Blokdiagram van een open regelsysteem.



wordt. In het voorbeeld van de auto zal de motor meer toeren maken of gaat de auto sneller rijden naarmate men het gaspedaal verder intrapt. Een voorbeeld uit de fysiologie is de pupilreactie van het oog op invallend licht. Naarmate de lichtintensiteit toeneemt, wordt de pupil, die het licht doorlaat, nauwer. Naarmate het donkerder wordt, wordt de pupil wijder.

In een gesloten regelsysteem wordt van de uitgangsgrootheid een signaal teruggekoppeld naar de ingang van het regelproces

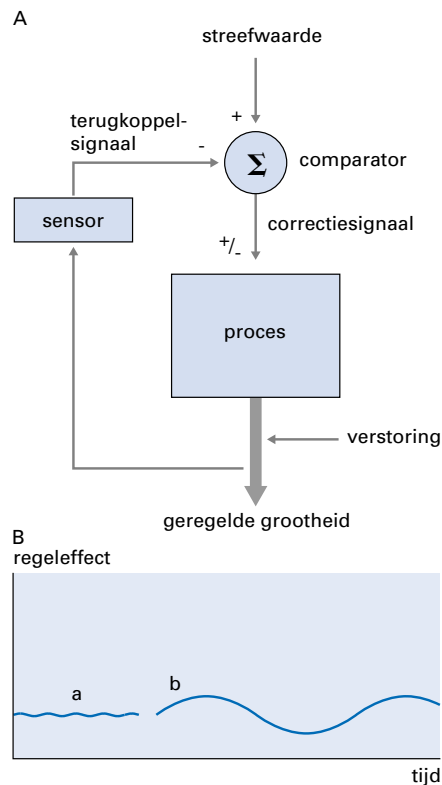
Bij gesloten regelsystemen (closed-loop systems) moet een onderscheid worden gemaakt tussen systemen met *positieve* en *negatieve terugkoppeling*. Eerst bespreken wij het grondmodel van een regelsysteem met negatieve terugkoppeling (*negative feedback*).

Het doel van een gesloten regelsysteem met negatieve terugkoppeling is dat elke verstoring van de geregelde grootheid automatisch wordt gecorrigeerd. Vanuit het geregelde proces wordt daartoe door bepaalde (zintuig)cellen of sensoren een signaal, dat de actuele waarde van de geregelde grootheid vertegenwoordigt, teruggekoppeld naar de ingang van het systeem. Dit *terugkoppelsignaal* (feedback signal) wordt nu in een comparator (integrator) vergeleken met een referentiesignaal dat de waarde vertegenwoordigt van de beoogde uitgangsgrootheid, de *streefwaarde* (setpoint). Doordat aan het terugkoppelsignaal het negatieve teken wordt gegeven, levert de eenvoudige optelling met het referentiesignaal het resultaat van de vergelijking, dat dus positief of negatief kan zijn. Is de waarde van de uitgangsgrootheid door storingen van buiten kleiner dan de streefwaarde, dan betekent dit dat een positief *correctiesignaal* (error signal) de activiteit van het proces, de effector, zal opvoeren om de afwijking te corrigeren. Is het omgekeerde het geval dan zal het proces worden geremd. Het setpoint is geen constante; het kan verschuiven als dat de aanpassing aan gewijzigde omstandigheden bevordert, zoals de lichaamstemperatuur bij lichamelijke inspanning of bij koorts.

Figuur 12.2A is een schematische voorstelling van een gesloten regelsysteem met negatieve terugkoppeling, waaruit blijkt dat stabilisatie van de uitgangsgrootheid het resultaat is. Zoals wij hierna zullen bespreken, komen negatief teruggekoppelde regelsystemen veelvuldig voor, zowel in de vegetatieve als de animale fysiologie. In hoofdstuk 10 maakten wij bijvoorbeeld kennis met de regeling van de spierlengte door de myotatische reflex ten behoeve van de houdingsregulatie (zie pag. 265).

De nauwkeurigheid van een regelsysteem met negatieve terugkoppeling hangt af van tijd- en versterkingsfactoren. Inherent aan een negatief teruggekoppeld regelsysteem is dat de uitgangsgrootheid van de streefwaarde moet afwijken voordat het systeem corrigerend kan optreden. Dit houdt in dat de uitgangsgrootheid altijd min of meer zal oscilleren rond de streefwaarde. De grootte (amplitude) van deze oscillaties hangt in belangrijke mate af van twee factoren:

- In de eerste plaats is dat de tijd die het terugkoppelsignaal nodig heeft om de comparator te bereiken en de tijd die het correctiesignaal nodig heeft om het proces bij te stellen, de zogenoemde *looptijd* (time-lag). Als de looptijd lang is,



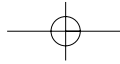
Figuur 12.2

A Blokdiagram van een gesloten regelsysteem met negatieve terugkoppeling. B Effect van negatieve terugkoppeling op de geregelde grootheid; a met krachtige gain en korte looptijd; b met geringe gain en lange looptijd.

werkt dat naar twee kanten: het duurt lang voordat de correctie begint, en de correctie gaat lang door. Hoe groter de looptijd, des te groter zal de amplitude van de oscillaties zijn (intermezzo 12.1). In fysiologische regelsystemen hangt het er bijvoorbeeld van af of de signaaloverdracht plaatsvindt door middel van hormonen, of dat dit via zenuwvezels gebeurt.

- In de tweede plaats hangt de amplitude af van de kracht waarmee de effector erin slaagt de correctie uit te voeren, de *versterking* of *gain* van het systeem. Figuur 12.2B laat het effect zien van looptijd en versterking op de uitgangsgrootheid. Naast een verlengde looptijd kan ook een te geringe gain leiden tot het optreden van sterke oscillaties. Een grote versterking is echter ook niet zonder risico. Een te sterke correctie kan tot gevolg hebben dat de geregelde waarde nu doorslaat naar de andere kant ('overshoot'). Men zegt dan dat het systeem 'genereert'.

Er zijn ook situaties waarin het optreden en voortduren van oscillaties juist doel is van het systeem. De processen die voorzien in de automatische impulsvorming in het hart (intermezzo 18.2) behoren hiertoe. De oscillerende veranderingen in de membraanpotentiaal die voor een ritmisch ontladingspatroon zorgen zijn het gevolg van een combinatie van enkele traag werkende open regelsystemen op het niveau van de plasmamembraan.



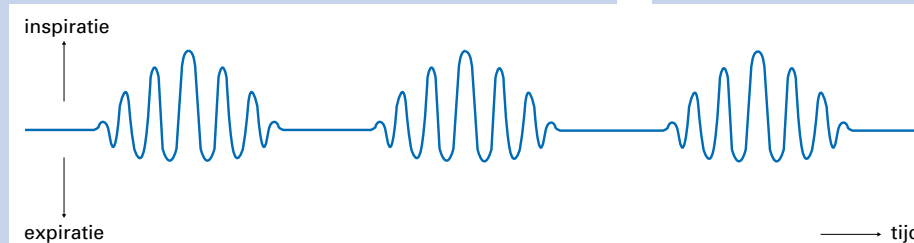
Intermezzo 12.1

Cheyne-stokesademhaling

Het ademhalingspatroon genoemd naar Cheyne en Stokes bestaat uit korte periodes van apnoe (ademstilstand), gevolgd door periodes van hyperventilatie: een duidelijk voorbeeld van een sterk oscillerend regelsysteem (figuur 12.3). Dit kan zich normaal gesproken voordoen bij kinderen in de slaap en bij volwassenen die op grote hoogte verblijven, waar een lage partiële zuurstofspanning heerst. Pathologisch doet het zich voor bij ouderen met een gestoorde hartfunctie en bij mensen met een aandoening van de hersenstam. De verklaring ligt in een vertraging in de signaaloverdracht binnen het regelende systeem, hetzij door een verlaagde bloedstroomsnelheid (forward failure) waardoor veranderingen in de bloedgasspanningen vertraagd de chemosensoren berei-

ken, hetzij door een verminderde gevoeligheid (gain) van het regelcentrum waardoor dit later en trager reageert. Dit laatste blijkt uit het feit dat barbituraten en opiaten, die de gevoeligheid van het ademcentrum onderdrukken, het periodiek ademen kunnen veroorzaken.

Men moet zich de gang van zaken als volgt voorstellen: tijdens de periode van apnoe hoopt CO_2 zich op in het bloed, tot boven de normale waarde. Als het meer dan normaal sterke signaal hiervan het ademcentrum bereikt, komen de ademhalingen weer op gang en nemen ze meer dan normaal in diepte toe, waardoor veel CO_2 uit het bloed wordt uitgewassen en de CO_2 -spanning tot ver beneden zijn normale waarde daalt. De ademdiepte neemt hierdoor eerst weer af. Komt de prikkelintensiteit beneden de drempelwaarde, dan volgt een nieuwe periode van apnoe.



Figuur 12.3 Cheyne-stokesademhaling.

Ook in een gesloten regelsysteem kan de uitgangsgrootheid proportioneel worden gestuurd

Wij zagen dat in een open systeem de uitgangsgrootheid in een proportionele relatie kan staan met het ingangssignaal. Ook bij een gesloten systeem met negatieve terugkoppeling kan de uitgangsgrootheid proportioneel worden bewaakt. Naarmate door storende factoren de uitgangsgrootheid meer van de streefwaarde gaat afwijken, zal het regelproces een grotere activiteit ontwikkelen om de storing te compenseren. Dat is mogelijk doordat, naarmate de uitgangsgrootheid sterker van de streefwaarde afwijkt, het correctiesignaal dat het proces bijstuurt steeds krachtiger wordt. In het voorbeeld van de myotatische reflex (zie pag. 265) zien wij dat de ontladingsfrequentie van de spierspoeltjes en daarmee de reflectoire contractiekracht toeneemt naarmate de rekking sterker wordt (zie ook intermezzo 12.2).

gangsgrootheid en de streefwaarde, de zogeheten *restfout*. Deze effectiviteit wordt in belangrijke mate bepaald door de *versterking* of *gain* van het regelsysteem: dit is de verhouding tussen de uitgevoerde correctie en de restfout. Stel bijvoorbeeld dat de arteriële bloeddruk door een of andere storing met 4 kPa (30 mm Hg) daalt en dat door het terugkoppelsignaal de bloeddruk binnen enkele seconden weer stijgt tot een waarde die 0,5 kPa (3,75 mm Hg) lager ligt dan de oorspronkelijke druk, dan is de *gain* van het regelsysteem $3,5:0,5 = 7$. Zou de bloeddruk zich volledig hebben hersteld, dan zou de *gain* $4:0 =$ oneindig zijn geweest; dit komt in de werkelijkheid niet voor. Er blijft altijd een afwijking over, die echter veel geringer is dan zonder regelsysteem.

Bij een zogenoemde proportionele regeling neemt het correctiesignaal evenredig toe met het verschil tussen de uitgangsgrootheid en de streefwaarde. De activiteit van een *proportionele regeling* kan worden weergegeven als:

$$A_c - A_o = - (V - V_o) K_1$$

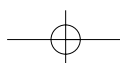
waarin A_o de output van de regelaar is zonder verstoring van het systeem en A_c de output als gevolg van een verstoring; $V - V_o$ is het verschil tussen de geregelde grootheid en de streefwaarde (de restfout); K_1 is de versterkingsfactor (*gain*) van de regelaar.



Intermezzo 12.2

Effectiviteit van een regelsysteem

De mate waarin een regelsysteem erin slaagt een optredende storing te corrigeren – de *effectiviteit van het regelsysteem* – komt tot uiting in het verschil dat blijft bestaan tussen de waarde van de uit-



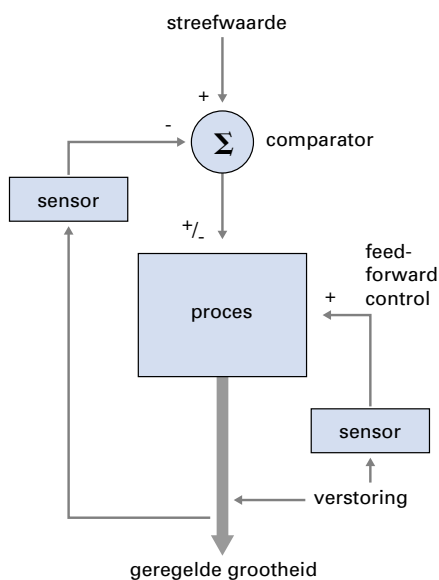
Vooruitmelding (feedforward control) anticipeert op een te verwachten afwijking van de uitgangsgrootheid

In een negatief teruggekoppeld regelsysteem kunnen pas corrigerende maatregelen worden getroffen nadat de uitgangsgrootheid van de streefwaarde gaat afwijken. In veel biologische regelsystemen ziet men dan ook dat van optredende verstoringen eerst via een snelle afferente weg een vooruitmelding (feedforward control) plaatsvindt naar het regelcentrum. De lichaamstemperatuur bijvoorbeeld zal gaan dalen wanneer wij plotseling aan kou worden blootgesteld. Het duurt echter geruime tijd voordat de bloedtemperatuur als gevolg daarvan tot beneden de streefwaarde daalt en er corrigerende maatregelen worden getroffen. Thermosensoren in de huid melden de plotselinge overgang echter onmiddellijk aan het regelcentrum, zodat al vooraf maatregelen kunnen worden getroffen, zoals het stoppen van eventuele zweetsecretie en vernauwing van de huidvaten (zie pag. 376).

In figuur 12.4 is de 'feedforward control' aan het model toegevoegd. De vooruitmelding is uiteraard een open systeem en is aan het gesloten systeem toegevoegd.

Positieve terugkoppeling leidt tot een min of meer explosieve activiteit

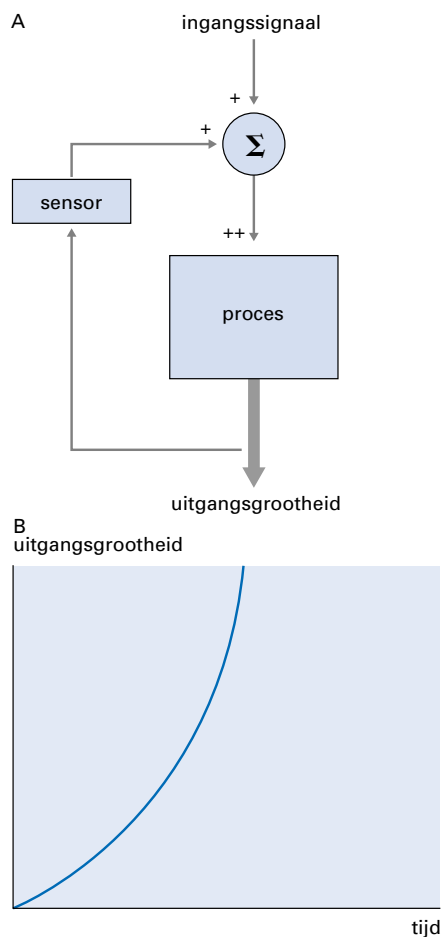
Bij positieve terugkoppeling (positive feedback) wordt aan het teruggekoppelde signaal het positieve teken toegekend, waardoor de waarde ervan wordt opgeteld bij die van het referentiesignaal. Het gevolg hiervan is uiteraard dat de activiteit van het proces toeneemt, de uitgangswaarde groter wordt en daarmee



Figuur 12.4 Blokdiagram van een negatief teruggekoppeld regelsysteem met een open (feed forward) systeem dat rechtstreeks op het geregelde proces aangrijpt.

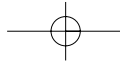
het teruggekoppelde signaal sterker, enzovoort. Dit leidt tot een min of meer explosieve reactie. Een bekend voorbeeld is het 'rondzingen' van geluid wanneer de microfoon van een geluidsinstallatie het geluid uit de luidsprekers opvangt. Figuur 12.5 geeft een schematische voorstelling van een positief teruggekoppeld systeem en het effect ervan op de uitgangsgrootheid.

De actiepotential in een spier- of zenuwcel kan men beschouwen als het product van een gesloten regelsysteem met positieve terugkoppeling. Het openen van een aantal Na⁺-kanalen leidt door de daardoor veroorzaakte depolarisatie tot het openen van steeds meer kanalen, waardoor binnen 1 μs een ompoling van de membraanpotential van -70 naar +10 mV plaatsvindt (zie par. 4.2). Andere voorbeelden zijn: de oestrogenproductie door het ovarium die leidt tot de eirijping en ovulatie, en tijdens de baring de druk van de foetusschedel op de cervixring die de contractie van de baarmoederwand opvoert (uitdrijvingsweeën). Een verschijnsel dat zichzelf door positieve terugkoppeling versterkt, noemt men een *regeneratief proces*.



Figuur 12.5

A Blokdiagram van een gesloten regelsysteem met positieve terugkoppeling.
B Effect van positieve terugkoppeling op de uitgangsgrootheid.



Bij servosystemen volgt de uitgangsgrootheid nauwkeurig het ingangssignaal

Bij een negatief teruggekoppeld regelsysteem gaat het erom dat de uitgangsgrootheid een bepaalde constante waarde houdt. Servosystemen (Lat.: servus = dienaar) vormen een klasse regelsystemen waarbij de uitgangsgrootheid nauwkeurig een telkens veranderend ingangssignaal volgt. In de meeste gevallen is het vermogen aan de uitgang aanzienlijk groter dan aan de ingang. Voorbeelden uit de techniek zijn het besturen van grote astronomische kijkers of het besturen van een zeeschip, maar ook het besturen van een auto met stuurbekrachtiging is een goed voorbeeld: een met geringe kracht uitgevoerde beweging van het

stuur wordt versterkt overgebracht naar de voorwielen. Een fraai voorbeeld uit de fysiologie is het besturen van de musculatuur bij het uitvoeren van bewegingen. De energie van de actiepotentialen die de spier tot contractie brengen is bijna verwaarloosbaar in vergelijking met de energie die de spier levert, terwijl de kracht of snelheid van de spier nauwkeurig de sterkte van het ingangssignaal volgt.

Servosystemen waarbij het uitgangsvermogen kleiner is dan het ingangsvermogen vindt men bijvoorbeeld in micromanipulators die bedoeld zijn om zeer kleine kwetsbare voorwerpen te hanteren. Bijvoorbeeld bij inbrengen van stoffen of deeltjes als een celkern in een cel, of het inbrengen van micro-elektrodes voor een intracellulaire spanningsmeting.

Samenvatting

- 1 In een open regelsysteem heeft de uitgangsgrootheid geen invloed op het regelproces; men onderscheidt 'aan-uit' en proportionele regelingen.
- 2 In een gesloten regelsysteem wordt van de uitgangsgrootheid een signaal teruggekoppeld naar de ingang van het regelproces.
- 3 Een negatief teruggekoppeld regelsysteem tendert naar een min of meer stabiele waarde van de uitgangsgrootheid; een positief teruggekoppeld systeem leidt tot een min of meer explosieve toename van de waarde van de uitgangsgrootheid.
- 4 De nauwkeurigheid van een negatief teruggekoppeld regelsysteem hangt af van tijd- en versterkingsfactoren.
- 5 Vooruitmelding (feedforward) anticipeert op een te verwachten afwijking van de uitgangsgrootheid.
- 6 Bij servosystemen volgt de uitgangsgrootheid nauwkeurig het ingangssignaal.

12.3 Van theorie naar praktijk

Homeostatische regelsystemen zijn gesloten systemen met negatieve terugkoppeling

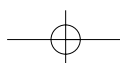
Bij de homeostase gaat het erom de verschillende grootheden in het milieu intérieur zo goed mogelijk constant te houden; daarom zijn homeostatische regelsystemen altijd gesloten systemen met negatieve terugkoppeling. Figuur 12.6 geeft het grondmodel voor *homeostatische regelsystemen*. De *sensoren* – meestal gespecialiseerde zintuigcellen – die de homeostatische uitgangsgrootheden bewaken, zenden een terugkoppelsignaal naar de *comparator*. De waarde van het terugkoppelsignaal wordt hier vergeleken met die van het setpoint, de *streefwaarde*. Dit leidt tot een *correctiesignaal* (error signal) dat via een regelorgaan (*regelcentrum*) het regelproces bijstuurt. In het levende organisme is de comparator meestal in het regelcentrum opgenomen. Is het correctiesignaal positief, dan zal de activiteit van het proces toenemen. Is het correctiesignaal negatief, dan is het omgekeerde het geval. In de figuur is tevens de eventuele aanwezigheid van een vooruitmelding aangegeven. Voorts is te zien dat het regelsysteem functioneel kan worden verdeeld in een *regelend deel* (controlling system) en een *geregeld deel* (controlled system).

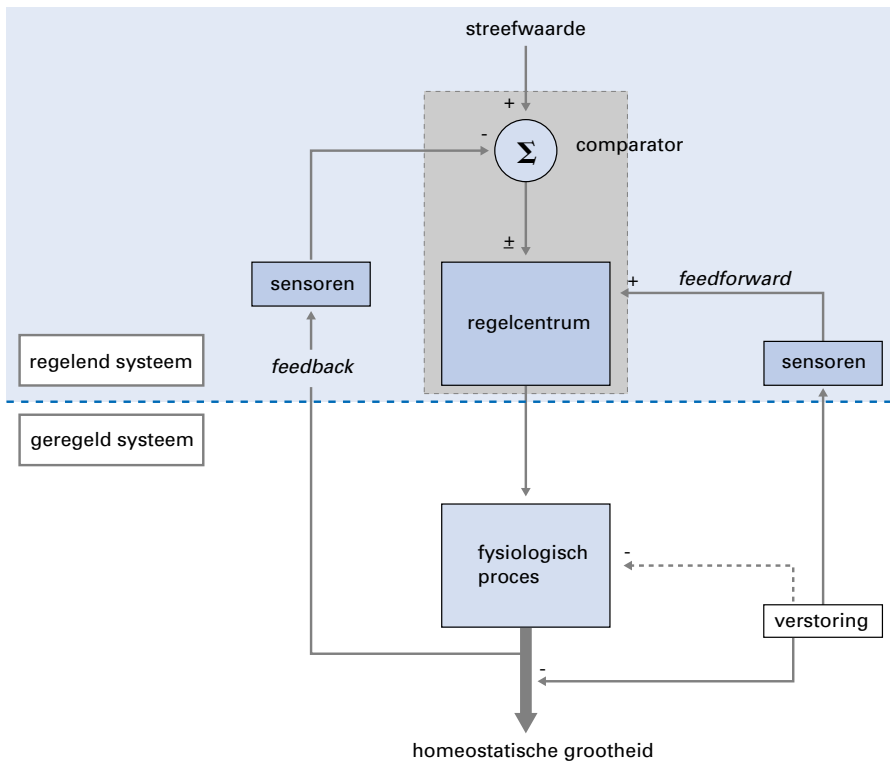
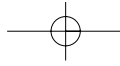
Homeostatische regelsystemen hebben niet altijd een vaste streefwaarde

Van verschillende homeostatische grootheden is bekend dat hun streefwaarde regelmatig verandert onder invloed van interne of externe omstandigheden (Eng.: *resetting*). Veel van deze grootheden, waaronder die van verschillende hormoonconcentraties in het bloed, vertonen een *dag-nachtritme* (circadian rhythm). Ook fysieke of psychische omstandigheden kunnen het setpoint van een regelsysteem bijstellen. Dat kan bijvoorbeeld het geval zijn bij bepaalde vormen van verhoogde bloeddruk. Een treffend voorbeeld is de regeling van de lichaamstemperatuur. Tussen de dag- en nachttemperatuur kan een verschil bestaan van ongeveer 1 °C, waarbij de nachttemperatuur lager is dan de dagtemperatuur (zie figuur 16.8). Bij lichamelijke inspanning wordt het setpoint tijdelijk naar een hogere waarde verschoven, waardoor de kerntemperatuur tot 39 °C kan oplopen. Zo berust ook het optreden van koorts op het verschuiven van de streefwaarde naar een hogere temperatuur (zie pag. 386).

Verstoringen in de homeostase worden meestal via het bloed door specifieke sensoren geregistreerd

Sensoren die specifiek gevoelig zijn voor een geregelde homeostatische grootheid, moeten een verstoring hiervan aan het regelcentrum meedelen. Eigenlijk zouden deze sensoren verspreid over het hele lichaam de toestand van het interstitium moeten aftasten. Bij de regulatie van de lichaamstemperatuur is dat





Figuur 12.6 Blokdiagram van een regelsysteem ten behoeve van de homeostase. De comparator is meestal in het regelcentrum opgenomen.

inderdaad op sommige plaatsen in het lichaam het geval. Meestal echter maakt het organisme gebruik van het feit dat het circulerende bloed overal in aanraking komt met het interstitium. De hoedanigheid hiervan is echter niet op alle plaatsen exact dezelfde. Het uit de weefsels afkomstige bloed, dat op zijn terugweg hart en longen is gepasseerd, is echter voldoende gemengd om informatie te geven over de gemiddelde samenstelling van het interstitium en over de gemiddelde temperatuur van het inwendige milieu. Via het arteriële bloed worden de sensoren van de verschillende regelsystemen daardoor geïnformeerd over de toestand in het milieu intérieur.

In sommige gevallen liggen de sensorcellen vlak bij of in het

regelcentrum in het centrale zenuwstelsel, soms echter op een zekere afstand ervan. Ze zijn dan veelal door middel van zenuwvezels met het regelcentrum verbonden. Liggen de sensoren buiten het centrale zenuwstelsel, dan spreekt men van *perifere sensoren*, liggen ze erbinnen, dan spreekt men van *centrale sensoren*. Voor de regulering van de ademhaling bijvoorbeeld liggen perifere chemosensoren, die gevoelig zijn voor de bloedgasspanningen, links en rechts bij de bifurcatie van de a. carotis in de halsstreek (glomus caroticum), terwijl centrale chemosensoren gelegen zijn aan het ventrale oppervlak van de medulla oblongata van de hersenstam (zie pag. 556 e.v.).

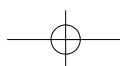


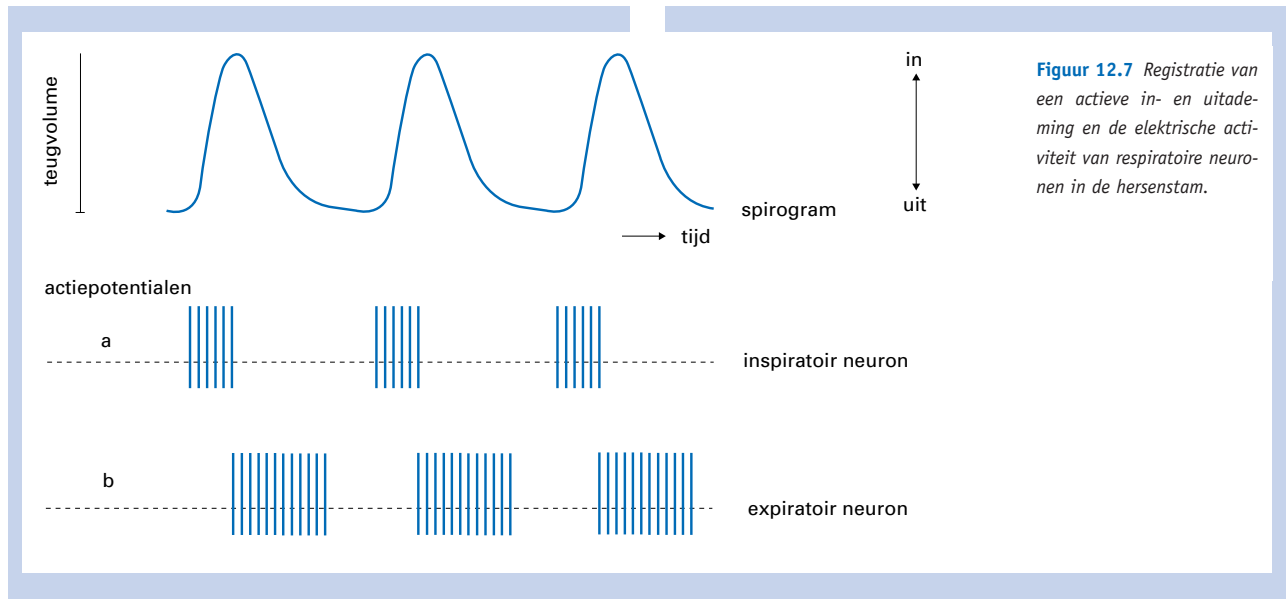
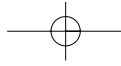
Intermezzo 12.3

Lokalisatie van regelcentra

Met behulp van micro-elektroden (zie intermezzo 6.2) kan men de lokalisatie van bepaalde regelcentra in het centrale zenuwstelsel nauwkeurig opsporen. Enerzijds is het mogelijk activiteit van een vegetatief proces door elektrische prikkeling te beïnvloeden, anderzijds kan men trachten actiepotentialen af te leiden van neuronen die tijdens een bepaald vegetatief proces activiteit vertonen. Zo kan men in de formatio reticularis, in het gebied waar het regelcentrum voor de ademhaling gelokaliseerd is, door afleidingsexperimenten neuronen aantonen die continu actiepotentialen afvuren en waarvan de ontladingsfrequentie toeneemt wanneer de P_{CO_2}

van het arteriële bloed wordt verhoogd. Deze neuronen zijn veelal betrokken bij de invoer van impulsen vanuit de perifere en/of centrale chemosensoren. Ook kan men neuronen vinden die uitsluitend activiteit vertonen tijdens de inademing. Deze neuronen zijn meestal direct of indirect betrokken bij de motorische innervatie van de inademingsspieren (inspiratory neurons). Zo zijn er ook neuronen die uitsluitend actief zijn tijdens de uitademing (expiratory neurons) die direct of indirect betrokken zijn bij de uitademing. Daarnaast zijn er groepen neuronen die ritmisch actief zijn tussen in- en expiratie (phase-spanning neurons); ze spelen onder meer een rol bij de ritmogenese, dat wil zeggen bij de omzetting van de continue impulsstroom vanuit de chemosensoren naar de ritmisch onderbroken impulsstroom naar de ademhalingsmusculatuur (figuur 12.7).





Figuur 12.7 Registratie van een actieve in- en uitademing en de elektrische activiteit van respiratoire neuronen in de hersenstam.

De vegetatieve regelcentra bevinden zich in de tussenhersenen en in de hersenstam

De vegetatieve regelcentra bevinden zich in de hypothalamus van de tussenhersenen en in de formatio reticularis van de hersenstam. Opmerkelijk is dat de met fysiologische methoden goed traceerbare gebieden, waarin bepaalde vegetatieve regelcentra liggen, zich moeilijk scherp anatomisch laten afgrenzen. De *hypothalamus* wordt door tal van vezelbanen doorkruist, waardoor nog wel met naam genoemde celgroepen kunnen worden aangegeven. Hier bevinden zich onder meer de centra voor de regeling van de lichaamstemperatuur, de lichaamsosmolariteit, de voedselopname en de glucosehuishouding. De *formatio reticularis* (netvormige formatie) echter bestaat uit een groot netwerk van korte, met elkaar samenhangende en communicerende neuronen, dat zich over de gehele hoogte van de hersenstam uitstrekt. Hierin bevinden zich onder meer de regelcentra voor hart en bloedsomloop en voor de ademhaling.

De signalering vanuit de vegetatieve regelcentra naar de vegetatieve organen geschiedt via zenuwvezels of door middel van hormonen

Zoals wij in de volgende hoofdstukken zullen bespreken, wordt de activiteit van de vegetatieve organen vanuit regelcentra in de hypothalamus en hersenstam gereguleerd door middel van efferente zenuwen of door middel van hormonen. Met uitzondering van de innervatie van de ademhalings-, kauw- en slikspieren en van de uitwendige sluitspieren bij de afvoer van feces en urine – deze staan alle onder willekeurige controle – komt de neurale regeling van de vegetatieve organen tot stand door middel van efferente zenuwvezels van het vegetatieve zenuwstelsel (zie hoofdstuk 14). De hormonale reguleringen vinden in belangrij-

ke mate plaats vanuit de hypofyse, die functioneel-anatomisch verbonden is met de hypothalamus (zie hoofdstuk 15).

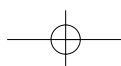
Er is een onderscheid tussen intrinsieke en extrinsieke regulatie

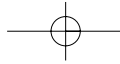
Wanneer een orgaan wordt gereguleerd via het zenuwstelsel of door hormonen spreken we van een *extrinsieke regulatie*. Vrijwel alle vegetatieve organen worden door hormonen of andere signaalstoffen en/of door zenuwactiviteit in hun functioneren beïnvloed.

Van een *intrinsieke regulatie* of *autoregulatie* is sprake wanneer een orgaan ook zonder beïnvloeding door zenuwen of hormonen in staat is zich aan te passen aan de momentaan aan het orgaan te stellen functionele eisen. In hoofdstuk 18 zullen wij zien dat de contractiekracht van het hart zonder neurale of hormonale beïnvloeding groter wordt naarmate de aanvoer van bloed via de holle aders toeneemt (zie pag. 447). Dit is een duidelijk voorbeeld van een intrinsieke regulatie of autoregulatie met een open proportionele regeling.

Opzichzelfstaande regelsystemen kunnen een onderdeel zijn van een groter regelsysteem

In complexe regelsystemen kunnen soms kleinere subsystemen zijn opgenomen. Bij de regulering van de bloeddruk zien wij bijvoorbeeld dat het hart daartoe vanuit de hersenstam wordt bestuurd door efferente vegetatieve zenuwvezels (zie pag. 454). Zoals we hierboven zagen heeft het hart zelf echter een eigen autoregulatie. Die kan dus als een subsysteem in het grotere complexe systeem van de bloeddrukregulatie worden beschouwd. Een ander voorbeeld van een subsysteem vinden wij bij de rege-





ling van de basale of grondstofwisseling van het lichaam (zie pag. 364 e.v.). Deze is vrijwel constant en staat onder controle van het schildklierhormoon. Vanuit de hypothalamus wordt de hypofyse aangezet tot de productie van het schildklierstimulerend hormoon (TSH), dat op zijn beurt de afgifte van het schildklierhormoon regelt. Het schildklierhormoon kan via een subsysteem zijn eigen concentratie regelen doordat de TSH-productie van de hypofyse onder invloed staat van de concen-

tratie van het schildklierhormoon. Wanneer de concentratie van het schildklierhormoon te hoog wordt, neemt de productie van het TSH af. Een negatieve terugkoppeling dus (zie par. 15.3).

Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij de regeling van de productie van cortisol door de bijnierschors onder invloed van het adrenocorticotrope hormoon (ACTH) van de hypofyse.

Samenvatting

- 1 Homeostatische regelsystemen zijn gesloten systemen met een negatieve terugkoppeling. Ze hebben niet altijd een vaste streefwaarde; de uitgangsgrootheid heeft van nature de neiging te oscilleren.
- 2 Verstoringen in de homeostase worden meestal via veranderingen in de bloedsamenstelling door specifieke sensoren geregistreerd.
- 3 De vegetatieve regelcentra bevinden zich in de tussenhersenen (hypothalamus) en in de hersenstam (formatio reticularis).
- 4 De signalering vanuit de vegetatieve regelcentra naar de vegetatieve organen gebeurt relatief snel via vegetatieve zenuwvezels en relatief langzaam via hormonen.
- 5 Extrinsieke regulaties komen tot stand door middel van het vegetatieve zenuwstelsel en hormonen. Intrinsieke of autoregulaties vinden plaats buiten de invloed van het vegetatieve zenuwstelsel en hormonen om door het orgaan zelf.
- 6 Een regelsysteem kan bestaan uit een aaneenkoppeling van op zichzelf staande subsystemen.

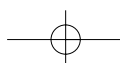
Vragen

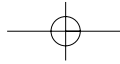
12.1 Inleiding

- | | | |
|-------------|---|-----|
| 12.1 | K1 Meercellige organismen kunnen we beschouwen als een zeer grote kolonie eencellige organismen. | J/N |
| 12.2 | K1 De menselijke cellen regelen hun functies onafhankelijk van het milieu intérieur. | J/N |
| 12.3 | K1 Onder een homeostatisch proces verstaat men één of meer reacties die bijdragen aan de bewaking van de constantheid van het milieu intérieur. | J/N |
| 12.4 | K1 Bioconstanten zijn stoffen die een actieve rol spelen bij het handhaven van de homeostase. | J/N |

12.2 Regelsystemen

- | | | |
|-------------|--|-----|
| 12.5 | K1 Onder een systeem verstaat men een groep met elkaar samenhangende componenten die elkaar beïnvloeden. | J/N |
| 12.6 | K1 In open regelsystemen heeft de uitgangsgrootheid invloed op het ingangssignaal. | J/N |
| 12.7 | T1 Het ledigen van de blaas kan men beschouwen als een proces met een zogenoemde aan-uitregeling | J/N |





- 12.8 T1**
Het tot stand komen van een actiepotentiaal is een voorbeeld van een gesloten regelsysteem met positieve terugkoppeling. J/N
- 12.9 T1**
De bewegingssturing van de skeletmusculatuur is een voorbeeld uit de animale fysiologie van een servosysteem. J/N
- 12.10 T2 M**
In een negatief teruggekoppeld regelsysteem:
a is het correctiesignaal evenredig aan de som van het ingangssignaal en het terugkoppelsignaal;
b bestaan geen storende factoren die het systeem beïnvloeden;
c wordt altijd gestreefd naar een constante uitgangsgrootheid;
d kunnen in principe geen oscillaties voorkomen.
- 12.11 T2**
In teruggekoppelde proportionele regelingen zal de uitgangswaarde alleen gelijk zijn aan de referentiewaarde indien er geen storende factor in het spel is. J/N

12.3 Van theorie naar praktijk

- 12.12 T1**
De autoregulatie van het hartminuutvolume is een voorbeeld van een open systeem met proportionele regeling. J/N
- 12.13 K2**
Onder autoregulatie verstaat men:
A regulering buiten de invloed van het vegetatieve zenuwstelsel;
B regulering buiten de invloed van hormonen.
a A is juist, B is onjuist;
b B is juist, A is onjuist;
c A en B zijn beide juist;
d A en B zijn beide onjuist.
- 12.14 T2 M**
In vegetatieve regelsystemen kan de signaaloverdracht geschieden door:
a fysische eigenschappen van het bloedplasma;
b in het bloedplasma opgeloste stoffen;
c hormonen;
d vegetatieve zenuwvezels.

