

Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale Stoornissen & Farmacologie

Week 3

Autonome neuropathie bij DM

Patiënt: man, 60 jaar, Diabetes type II sinds 2001

Eerst werd hij behandeld met **metformine** en een **SU-derivaat**. Dat sloeg niet aan en hij heeft toen een insulinepomp gekregen. Toch heeft hij nog een hoog **HbA1c**. (De streefwaarde hiervan is ongeveer 7.)

De patiënt heeft hypertensie (waarvoor hij medicatie krijgt), overgewicht, dyslipidemie (hiervoor krijgt hij ook medicatie), slaap apnoe en hij heeft TIA's gehad. Nu heeft hij veel voetproblemen. Hij heeft een matige glucose-regulatie, milde retinopathie en **mictiestoornissen**, waarvoor hij nu een catheter heeft. Hij heeft ook vaak hypoglycemieën gehad, waarvoor hij soms opgenomen moest worden. Bij mensen met een laag HbA1c komen vaker hypoglycemieën voor dan bij mensen met een hoog HbA1c.

Wanneer het glucose onder de 4,4 mol/liter daalt, daalt de insuline productie door de pancreas. Bij een concentratie onder de 3,6-3,9 mmol/liter stijgt de glucagon productie, net als de cortisol-, groeihormoon- en adrenalineproductie.

Glucagon stimuleert glucoseproductie door glycogenolyse en gluconeogenese. Bij de gluconeogenese wordt glucose gevormd uit glycerol, lactaat en bepaalde aminozuren. Ook het CZS reageert op een laag glucose. Het zorgt ervoor dat iemand meer koolhydraten gaat eten.

Bij Diabetes Mellitus type 1 is er een lagere glucagonrespons bij de daling van glucose. Bij Diabetes Mellitus type 2 is er nauwelijks stijging van glucagon bij daling van glucose. Ook is er minder reactie van het zenuwstelsel (zo wordt o.a. minder adrenaline geproduceerd).

Wanneer hypo's vaak voorkomen (dat kan ook bij gezonde mensen) vindt er een **downregulatie van de glucagonrespons** plaats.

Dus bij Diabetes Mellitus is er een latere en minder sterke respons (pas bij een lager plasmagluucose komt glucagonproductie op gang). Patiënten voelen soms niet wanneer ze een laag glucosegehalte hebben of ze voelen een hypoglycemie minder goed aankomen ('unawareness'). Dit kan heel gevaarlijk zijn.

Diabetes heeft veel **autonome neuropathie** tot gevolg. In de extremiteiten zorgt het voor afwijkende innervatie van bloedvaten. Hierdoor kunnen bijvoorbeeld rode, opgezwollen, oedemateuze voeten ontstaan. Er is zowel **sensibele** als **motorische** neuropathie. Mensen kunnen vaak minder goed voelen met hun voeten (als ze bijv. in een punaise trappen, voelen ze dat niet). Patiënten kunnen gaan zweten of juist een droge huid hebben, met jeuk, ulcera en pijn. Soms zijn er standsafwijkingen van botten. Wanneer een patiënt veel eelt heeft op de voet op een plaats waar dat niet hoort, dan wijst dat erop dat er veel druk wordt uitgeoefend op de verkeerde plaats. De patiënt loopt dus niet goed en heeft speciale schoenen nodig. Kleine fracturen in botjes in de voet kunnen resulteren in klauwtenen.

De patiënt werd opgenomen met een nierbekkenontsteking. Er was een gestoorde afferente innervatie van de blaas, waardoor **urineretentie** optrad zonder dat de patiënt voelde dat de blaas vol was. Ook had hij **blaasontledigingsproblemen** c.q. moeite met uitplassen. Het nierbekken zwol op en dat had **nierinsufficiëntie** tot gevolg. Er werd hem een catheter gegeven. Dan plas je een tijdje heel veel, waardoor er **elektrolyt-verschuivingen** kunnen optreden.

Ook is er autonome neuropathie van het maag-darmkanaal. Klachten hiervan kunnen zijn zuurbranden, retrosternale pijn, dysfagie, misselijkheid, anorexie en braken. Een deel van deze klachten kunnen ontstaan door gestoorde motiliteit van de oesophagus. Maagklachten kunnen wijzen op **gastroparese** (dat het voedsel te lang in de maag blijft). Er kan dan een ketoacidose optreden. Dat gebeurt vooral als patiënten te weinig eten en dan ook denken dat ze maar minder insuline moeten gaan spuiten, waardoor ze uiteindelijk te weinig spuiten.

Diarrhee en obstipatie wijzen op **enteropathieën**. Obstipatie kan leiden tot een wisselende resorptie en kan dan leiden tot hypo's. Neuropathie van het maag-darmkanaal komt door een gestoorde innervatie en functie van glad spierweefsel. Hyperglycemieën hebben hier invloed op. 10-30% van de diabetespatiënten heeft hier last van.

Bij mensen met eetstoornissen, zoals anorexia, komt vaker Diabetes Mellitus type 1 voor dan bij andere mensen. Bij hen is het lastig om het verschil te zien tussen de eetstoornis en gastroparese. Het kan helpen om de patiënt radioactief gelabelde pannenkoeken te laten eten, zodat je de weg van eten door het maag-darmkanaal in de tijd kan volgen.

Mensen met Diabetes vinden het vaak eng om te gaan sporten, omdat ze dan kans lopen op hypo's.

Cardiovasculaire neuropathie leidt tot **inspanningsintolerantie**, tachycardie, ritmestoornissen en **orthostatische hypotensie** (hierdoor kunnen patiënten zomaar omvallen als ze opeens gaan staan, het hart past zich dan minder goed aan aan houdings- of inspanningsveranderingen).

De pathofysiologie van neuropathie berust op het te hoge HbA1c. Glucose bindt dan meer aan eiwitten, waardoor de disfunctie van de eiwitten optreedt. Vooral zenuwen hebben hier last van. Ook zorgt veel glucose in de cel voor oxidatieve stress (door radicalen) en is er een gestoord herstel mechanisme. Zenuw ischemie (o.a. door oedeem) kan ook optreden. Bij Diabetes Mellitus is er dus een heel breed spectrum aan complicaties.

AZS I, anatomie

Het zenuwstelsel stuurt andere orgaansystemen aan. Het bestaat uit zenuwcellen (**neuronen**) en steuncellen. De celkern (karyos) zit in het **perikaryon** (het cellichaam). Aan het perikaryon zitten **dendrieten** en een **axon**. De axon is langer dan de dendrieten en loopt uit in **axonvoetjes**. Om de meeste axonen liggen **myelineschedes**, om dendrieten niet. Deze myelineschedes zorgen voor elektrische isolatie. Ze bestaan uit **cellen van Schwann**. Dit zijn grote, platte cellen die een paar keer om het neuron heen gedraaid zijn. Ze scheiden myeline uit, wat tussen de windingen in ligt.

In de **grijze stof** zit geen myeline, alleen axonen zonder myeline en perikarya. In de **witte stof** wel, dit zijn voornamelijk zenuwvezels met myeline eromheen. De hersenschors bestaat uit grijze stof, evenals het centrale deel van de hersenen. In het ruggenmerg zit grijze stof alleen binnenin.

Binnen het CZS heet een verzameling vezels een baan (**tractus**), erbuiten heet het een **zenuw**. Een verzameling perikarya heet binnen het CZS een kern (**nucleus**). Erbuiten heet het een **ganglion**.

De axonvoetjes dragen informatie over aan de volgende cel, ook wel de doelcel of de **targetcel**. In het axonvoetje zitten veel blaasjes met een specifieke stof: **transmitter**. Iedere zenuwcel heeft zijn eigen specifieke transmitter. De reactie op de transmitter kan een '**alles-of-niets-reactie**' zijn of een **gegradeerde reactie**.

Een **synaps** bestaat uit het axonvoetje, de synapsspleet en de receptor. Door verschillende disciplines wordt anders naar het zenuwstelsel gekeken en worden andere onderverdelingen gemaakt. Functioneel gezien is het zenuwstelsel alleen op microniveau te beschrijven. Het is ook heel gedetailleerd, wat het zenuwstelsel lastig maakt om mee te werken.

Bij een morfologische of topografische onderverdeling kan men het zenuwstelsel scheiden in het **centrale zenuwstelsel** (bestaande uit het ruggenmerg, binnen de wervelkolom en de hersenen, in de schedel) en het **perifere zenuwstelsel** (de zenuwen die uit de hersenen en het ruggenmerg lopen). De hersenen zijn onderverdeeld in de **grote hersenen**, de **kleine hersenen** en de **hersenslam**.

De **ruggenmergszenuwen** (of spinale zenuwen) komen van tussen de wervels. We hebben geen 7 maar 8 cervicale ruggenmergszenuwen, verder hebben we 1 ruggenmergszenuw per wervel. We hebben 12 paar **hersenzenuwen**, 12 links en 12 rechts. Deze worden genummerd van voor naar achter.

Bij een functionele onderverdeling kijkt men naar de richting van prikkelgeleiding. **Motrische** of **efferente zenuwen** brengen prikkels van het CZS naar de periferie of binnen het CZS naar caudaal. Een prikkel kan gaan naar een kliercel, dwarsgestreepte spiercel of gladde spiercel. Bij excitatie wordt de doelcel aangestuurd om iets te doen. Bij inhibitie zorgt de prikkel juist voor het stoppen van een actie. **Sensibele** of **afferente zenuwen** brengen prikkels van de periferie naar het CZS of binnen het CZS naar craniaal.

Reflexen gaan door het ruggenmerg, waardoor een snelle reactie mogelijk is. Er is een overschakeling tussen afferent en efferent, zonder dat de prikkel eerst omhoog gestuurd moet worden. De reactie komt dus sneller dan de bewustwording. Dit kan nog best complex zijn. Als je bijvoorbeeld met je voet een punaise voelt, moet je de strekspier in je been inactiveren, de buigspier activeren en zorgen dat je stevig staat op de andere been, dus daar de strekspier activeren.

Bepaalde reflexen zijn aan te leren, bijvoorbeeld fietsen en traplopen. Dit soort reflexen zijn ook weer af te leren. Sommige reflexen zijn niet af te leren, vooral de reflexen die je zou moeten gebruiken in levensbedreigende situaties. Een reflex is onbewust maar niet onwillekeurig, ze zijn dus te onderdrukken.

Het motorische zenuwstelsel is deels willekeurig (**animaal** of **somatisch**) en deels onwillekeurig (**vegetatief** of **autonoom**). Het willekeurige deel stuurt het dwarsgestreepte spierweefsel aan. Het onwillekeurige deel stuurt gladde spiercellen en kliercellen aan. Het willekeurige deel is altijd exciterend. Het onwillekeurige deel kan **exciterend** of **inhiberend** zijn. Het onwillekeurige deel is weer onder te verdelen in het **(ortho)sympathische** en het **parasympathische** zenuwstelsel.

Of een orgaan iets doet of niet zegt niets over de activiteit van het autonome zenuwstelsel, maar over het verschil in activiteit tussen het ortho- en parasympathische zenuwstelsel.

Vegetatieve orthosympathische prikkels passeren een **pre-ganglionaire vezel**, een ganglion en een **post-ganglionaire** vezel (de vezels heten ook wel pré- en post-synaptisch). De transmitter bij de synaps in het ganglion is (altijd) **acetylcholine**. De transmitterstof die de doelcel aanstuurt is **adrenaline** of **noradrenaline**. Het vegetatief parasympathisch zenuwstelsel heeft ook twee vezels en een synaps. Hier is de transmitter in beide gevallen acetylcholine.

Bij orthosympathische activatie gaat de hartslag omhoog, sfincters worden aangespannen, de pupil wordt groot, de bloedvaten naar spieren gaan open en de vaten naar andere organen dicht. Dit zenuwstelsel werkt vooral bij stress (fright, fight of flight). Het parasympathische zenuwstelsel is bijvoorbeeld vooral belangrijk na een maaltijd (in 'rust'). De vaten naar het maag-darmkanaal staan dan wijd open. Dit is o.a. waarom het niet goed is om vlak na het eten te sporten.

Alle twaalf thoracale zenuwen bevatten orthosympathische zenuwen, de oorsprong hiervan is dus T1 t/m L3 of L4. Dan komen ze in een netwerk. Eerst passeren ze de **grensstreng (truncus sympaticus)**, een streng met een aantal ganglia. Sommige zenuwen hebben daar hun synaps, anderen in pre-vertebrale ganglia. Van daaruit gaan de zenuwen door naar hun doelorganen. Dat zijn vooral organen in de romp, maar ook bloedvaten in de periferie.

Zenuwen van het orthosympathische zenuwstelsel lopen naar de grensstreng. Daar hebben ze een synaps en gaat een post-synaptische vezel verder. Ook kan de vezel na de synaps langs en in de wand van bloedvaten lopen. Ook als vezels naar organen gaan, kunnen ze in bloedvatwanden lopen. De synaps zit dan in het ganglion voor de wervelkolom of in de grensstreng.

De grensstreng loopt tot het einde van het os sacrum. Bij de wervel L2 lopen er nog twee zenuwen, één van het ganglion naar de grensstreng en één van de grensstreng naar het ganglion. Vanaf L3 lopen alleen zenuwen van de grensstreng naar het ganglion.

De **pre-aortale plexus** is een soort zenuwnetwerk in het bekken. Er zitten heel veel synapsen in. Na de grensstreng is het verloop van zenuwen heel divergerend, het is onduidelijk waar alle vezels heen lopen. Chirurgisch is dit ook lastig, omdat je niet weet welke zenuwen je doorhaalt. De grensstrengen staan in verbinding met de pre-aortale plexus. Bij wervel L5 is een deel van deze plexus wat de **plexus hypogastricus superior** heet. Vanaf daar lopen twee **nervi hypogastrici**. Deze komen ook weer uit op een plexus, de **plexus hypogastricus inferior**. Daarvan zit er één aan de rechterkant en één aan de linkerkant. Deze raken bijna altijd beschadigd bij chirurgische ingrepen in het bekkengebied. Dit heeft dan vaak consequenties voor de continentie.

Het parasymphathische zenuwstelsel heeft twee oorsprongsplaatsen, namelijk de hersenstam en het sacrale deel van het ruggenmerg. De zenuwen gaan via gemengde zenuwen (zowel motorisch als sensibel) naar organen via de hersenzenuwen III, VII, IX en X en ruggenmergszenuwen S2, S3 en S4. De **nervus vagus** is de 10^e hersenzenuw en gaat naar heel veel thorax- en buikorganen. De postsynaptische vezels van het parasymphathische zenuwstelsel zijn heel kort, de présynaptische vezels heel lang. De vezels hebben bijvoorbeeld pas synapsen in de maagwand (dicht bij de doelorganen) en zetten daarna de peristaltiek van de maag aan. Andere hersenzenuwen gaan naar het hoofdgebied. Uit de sacrale zenuwen gaan takjes naar de plexus hypogastricus inferior. Daar zitten dus zowel ortho- als parasymphathische vezels. Die takjes lopen via **nervi splanchnici pelvici** naar organen als het rectum. Daar heb je er 3 van, één van S2, één van S3 en één van S4.

AZS II, functie en interventie

Bij Diabetes Mellitus valt de sensoriek in handen en voeten vaak als eerste weg. Door een verhoogde glucosespiegel vindt ophoping van **sorbitol** in de neuronen plaats. Lokaal gaat de osmolariteit dan omhoog. Zenuwcellen komen daardoor beknelde te zitten. Ook vindt er **segmentale demyelinisatie** plaats. Hierdoor werken de zenuwen dus minder goed. Gevolgen zijn een constant hartritme (dus onvermogen tot aanpassen), orthostatische hypertensie, maag- en blaasledigingsstoornissen, afname van de darmactiviteit en impotentie. Bij hypoglycemie heb je juist adrenerge en neuroglycopene symptomen.

Het motorische zenuwstelsel is op te delen in een **autonoom** en **somatisch** zenuwstelsel. Het somatische deel kan je aansturen. Dit zijn de skeletspieren. De neuronen hiervan ontstaan in de hersenschors. Autonome zenuwen sturen kliercellen, gladde spiercellen, de hartspier en adipos (vet) weefsel aan. Het is niet willekeurig en er zijn meerdere overschakelingen via synapsen nodig om van het CZS naar het perifere doelorgaan te komen. Ook de ontstaansplaats is anders. Het **primaire centrum** is de **hypothalamus**. **Secundaire centra** zijn de **hersenstam** en het **ruggenmerg**, **tertiaire centra** zijn de **ganglia**.

Het autonome (of vegetatieve) zenuwstelsel is belangrijk voor homeostase (**anabool**) en paraatheid (**katabool**). Het regelt samen met het hormonale systeem vegetatieve functies. Zenuwen zijn sneller dan hormonen en sturen specifiek weefsels aan, terwijl hormonen overal in het lichaam komen.

Het vegetatieve zenuwstelsel heeft 3 subsystemen. Eén ervan is het **enterische zenuwstelsel** in de wand van het maag-darmkanaal. Dit bestaat uit lokale sensorische neuronen, interneuronen en motorneuronen. Chemosensoren zijn nodig voor het waarnemen van veranderingen, de motorneuronen regelen de peristaltiek en de mate van contractiliteit. Dit systeem heet ook wel 'the brain in the gut' en werkt helemaal op zichzelf. Bij Diabetes Mellitus kan ook schade aan het enterische systeem optreden. De andere twee subsystemen van het vegetatieve zenuwstelsel zijn het **parasymphathische** en (**ortho**)**sympathische** zenuwstelsel. De eerste zorgt o.a. voor een lagere hartfrequentie en bloeddruk, de andere juist voor verhoging van hartfrequentie en bloeddruk.

Synapsen gebruiken bij overschakeling meestal **acetylcholine**. Dit werkt op **nicotinereceptoren** en werkt heel snel. Een synaps die een effectororgaan aanstuurt werkt ook met acetylcholine, maar er is dan een andere receptor. Men kan met medicatie **centraal, ganglionair** of **perifeer** ingrijpen (interventie). Dan zijn uiteraard andere medicijnen nodig. Men kan perifeer aangrijpen op de **transmitter**, maar de meeste medicijnen grijpen aan op de **receptor**.

Mimetica imiteren/verhogen de werking van een stof op een receptor. Dit kan direct, met **agonisten**, of indirect, bijvoorbeeld door meer transmitterstof beschikbaar te maken. **Lytica** werken juist zo dat ze reacties inhiberen. Dat kan direct, met **antagonisten**, of indirect, door bijvoorbeeld minder transmitterstof beschikbaar te maken. Er zijn **sympathomimetica**, **parasympathomimetica**, **sympatholytica** en **parasympatholytica**. De eerste twee versterken het sympathische zenuwstelsel, respectievelijk het parasympathische zenuwstelsel. De laatste twee werken het sympathische, respectievelijk het parasympathische zenuwstelsel tegen.

Acetylcholine is de neurotransmitter in het somatische en autonome zenuwstelsel. De receptoren in de stelsels zijn wel anders. **N1** is een nicotine acetylcholinereceptor in het somatische zenuwstelsel. **N2** is de receptor in het autonome zenuwstelsel.

Nicotinereceptoren zijn ligandgestuurde kanalen. Mits gebonden aan Ach, zijn ze doorgankelijk voor natrium en werken snel en kortdurend. Natrium stroomt van buiten naar binnen, door de concentratiegradiënt (de concentratie natrium is buiten de cel hoger dan binnen, binnen is kalium juist hoger). Deze receptoren werken in enkele milliseconden.

Nicotine is een pentameer met vier verschillende subunits. Acetylcholine bindt aan de twee α -subunits. Door een draaiing in de receptor gaat het kanaal dan open. In rust is de membraanpotentiaal van zenuwcellen rond de -70 mV. Bij bijv. hartcellen is dit rond de -85 mV. Het membraanpotentiaal is afhankelijk van het concentratieverschil van ionen. De chemische gradiënt drijft de elektrische gradiënt. Diffusie kan alleen snel zijn als de afstand waarover de diffusie moet plaatsvinden heel klein is. Daardoor kunnen actiepotentialen zo snel ontstaan, want normaal is diffusie juist een langzaam proces.

Pré-ganglionaire neuronen geven acetylcholine af en stimuleren daarmee **N**-receptoren in het sympathische en parasympathische zenuwstelsel.

Parasympathische post-ganglionaire neuronen stimuleren **muscarine**-receptoren door uitscheiden van acetylcholine. Dit is langzamer dan stimulatie van N2-receptoren maar houdt ook langer aan. Het werkt via g-gekoppelde eiwitten en second messengers.

De meeste **post-ganglionaire sympathische** neuronen geven **(nor)adrenaline** af en stimuleren daarmee **adrenerge receptoren**. Deze receptoren zijn er in de α - en β -vorm. Dit werkt ook via second messengers en is relatief langzamer, maar houdt ook langer aan. Een uitzondering in dit stelsel zijn de **zweetklier**, deze heeft muscarinereceptoren, en de **bijniermerg**, welke nicotinereceptoren heeft. Een **exciterende postsynaptische potentiaal** kan tot een actiepotentiaal leiden. Meerdere exciterende postsynaptische potentialen hebben vaak een actiepotentiaal tot gevolg, maar in het neuronale deel van het zenuwstelsel leidt één exciterende postsynaptische potentiaal zelden tot een actiepotentiaal.

Als een actiepotentiaal bij een synaps aankomt leidt dat tot een **calciuminflux**. Daardoor wordt acetylcholine in blaasjes uitgescheiden uit het axonvoetje. Het ACh komt dan in de synapsspleet, waar het bindt aan het post-synaptische membraan, wat daardoor depolariseert. De acetylcholine wordt dan afgebroken, door het enzym acetylcholine-esterase, en choline wordt weer opgenomen door het axonvoetje. Actiepotentialen zijn op heel veel manieren te beïnvloeden. De meeste interventies (zoals bij narcose) werken op de nicotinereceptoren. Bij narcoses moet men goed weten wat er precies moet gebeuren. De patiënt moet namelijk slapen, mag geen pijn voelen en zijn spieren moeten slap zijn.

Botulinetoxines zijn heel giftig, maar in kleine hoeveelheden kunnen ze therapeutisch werken. Het zorgt voor spierverswakking. Het werkt ook tegen rimpels (botox) door de gezichtspiertjes te verslappen. Als het bij zo'n behandeling echter per ongeluk in een vat wordt gespoten i.p.v. in de huid, kan dat dodelijk zijn. Ook verlies je langzaam maar zeker het vermogen je gezichtsspieren te gebruiken voor het uitdrukken van emotie met het gelaat.

AZS III, verschillende receptoren

Nicotine en muscarine receptoren zijn **cholinerge** receptoren, beide parasymphaticus. **Adrenerge** receptoren zijn **$\alpha 1$** (met subtypen $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ etc.) , **$\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ en $\beta 3$** . Dit zijn symphaticus azs (autonoom zenuwstelsel) rceptoren. Deze binden noradrenaline (ook wel **norepinephrine**) en adrenaline (ook wel **epinephrine**).

Er zijn vijf verschillende muscarine-receptoren. Deze zijn verbonden met een G-eiwit. Muscarinereceptoren **M1, M3 en M5** zijn verbonden met een **Gq-eiwit** en zorgen via PLC, IP3 en DAG voor een verhogen van calcium. De receptoren **M2 en M4** zijn verbonden aan een **Gi/o-eiwit** en blokkeren de stijging van cAMP.

Atropine is een muscarine receptor blokker (antagonist). Het doet de pupil verwijden. Dit gebeurt ook wanneer men op een andere manier de muscarinereceptoren uitschakelt.

Inactivering van acetylcholine gebeurt door **acetylcholinesterase** in de synapsspleet. Dit enzym breekt acetylcholine af. Ook wordt het afgebroken door **butyrylcholinesterase** in het plasma.

Adrenaline en noradrenaline worden gemaakt uit **phenylalanine** of **tyrosine**. Een tussenstap in de vorming van deze stoffen is **dopamine**. Sommige zenuwcellen stoppen na vorming van deze stof en gebruiken dopamine als transmitter. Veel postganglionaire sympathische vezels lopen over spiercellen van bloedvaten. Deze vezels hebben meestal veel **varicositeiten** die fungeren als synapsen en zo de spiercellen aansturen.

De **$\alpha 1$** -receptoren werken met **Gq-eiwitten**, waardoor PLC gestimuleert wordt en het calcium verhoogt. De **$\alpha 2$** -receptoren werken met **Go/i-eiwitten**. Deze zorgen voor remming van de cAMP productie. En het 3^e type adrenerge receptoren, de **β** -receptoren, werken met **Gs-eiwitten**. Waardoor bij stimulatie de cAMP (en Calcium) juist wordt verhoogd.

Noradrenaline en adrenaline worden meestal niet afgebroken maar direct gerecycled. (Acetylcholine wordt wel eerst afgebroken voordat het weer opgenomen kan worden.) Een deel van de neurotransmitter verdwijnt uit de synapsspleet via uptake 1 en een deel via uptake 2. Bij **uptake 1** worden de neurotransmitters adrenaline en noradrenaline heropgenomen in de pre-synaptische zenuwcel.

Dit remt de productie van de transmitter. **Uptake 2** is opname in andere, post-synaptische cellen.

Bij sympathische synapsen bij bloedvatwanden is interventie op veel verschillende manieren mogelijk.

Adrenerge receptoren hebben een weefsel-specifieke verdeling. α_1 zorgt vooral voor de contractie van bloedvaten, β_2 voor de relaxatie van bloedvaten en bronchiën en β_1 en β_2 zorgen voor de toename van de hartslagfrequentie.

AZS IV, weefsel en systeemfuncties

Het **parasympathische** zenuwstelsel is belangrijk voor processen in **rust** zoals groei en herstel. Het zorgt voor vernauwing van bronchiën en mucussecretie, speekselsecretie, maag-darmpéristaltiek en secretie van maag- en darmsappen, een lage hartfrequentie en bloeddruk, een hoge wandspanning van de blaas met een lage sfinctertonus, en een kleine pupil, waardoor er een goede accommodatie is op korte afstand.

Het **(ortho)sympathische** zenuwstelsel is belangrijk in **stresssituaties** (fright, fight and flight). Het zorgt voor verwijding van de pupillen (waardoor een goede accommodatie op lange afstanden), weinig speekselsecretie, meer alertheid door activatie van het CZS, verwijde bronchiën, een hoge frequentie en contractie van het hart, een hoge bloeddruk, triglyceriden-afbraak en vetzuurvrijzetting, glucose-vrijzetting, minder maag-darm-activiteit, een lage wandspanning van de blaas en een hoge sfinctertonus en een betere doorbloeding van de skeletspieren (vasodilatatie), op andere plaatsen juist vasoconstrictie en hoge afbraak van glycogeen.

Het parasympathische zenuwstelsel werkt met cholinerge receptoren; nicotine-receptoren en muscarine-receptoren, welke door acetylcholine (ACh) geactiveerd kunnen worden. Het sympathische zenuwstelsel werkt met α - en β -adrenoceptoren, welke geactiveerd kunnen worden door adrenaline of noradrenaline. Hieronder zullen de sympathische en parasympathische effecten worden besproken aan de hand van de luchtwegen, het hart, de bloedvaten en de blaas.

In de luchtwegen zorgt het **sympathische** zenuwstelsel voor een **verwijding van de luchtwegen** door stimulatie van de β_2 -adrenoceptor. Het **parasympathische** systeem zorgt juist voor een **vernauwing van de luchtwegen** en **mucussecretie** door stimulering van de M3-receptor. Wanneer medicatie wordt toegediend voor de luchtwegen is dat meestal om een te hoge weerstand (benauwdheid) tegen te gaan. Men gebruikt dan een β_2 -adrenoceptor agonist of een muscarine-antagonist. Kortwerkende β_2 -adrenoceptor agonisten worden vooral gebruikt bij acute benauwdheid, zoals bij een astma-aanval. Langwerkende β_2 -adrenoceptor agonisten worden gebruikt als basismedicatie voor astmapatiënten. De toedieningsvorm is vaak inhalatie. Dit is om bijwerkingen in andere weefsels zoveel mogelijk te beperken. Muscarine antagonisten worden vooral gebruikt bij **COPD**, wat vaak op oudere leeftijd voorkomt.

Een voorbeeld van een kortwerkende β_2 -adrenoceptor agonist is **salbutamol**. Effecten van een β_2 -adrenoceptor agonist zijn verhoging van het cAMP, waardoor verwijding van de luchtwegen optreedt. Hierdoor verbetert de kortademigheid. Bijwerkingen zijn tachycardie, tremor en hypokaliëmie. Acute toediening van **β_2 -adrenoceptor antagonisten (β -blokkers)** bij patiënten met een obstructieve luchtwegaandoening is gevaarlijk.

De bijwerking **tremor** bij deze medicijnen is een onwillekeurige trilling. Doordat de β -adrenoceptor agonist het cAMP verhoogt, wordt de calcium-vrijzetting uit het SR en de calcium-influx uit de omgeving gestimuleerd. De skeletspieren worden dan dus geactiveerd. Dat kan ook continu optreden, waardoor een volledige **tetanus** zou ontstaan. Dat komt zelden voor, maar een tremor is niet ongebruikelijk.

Normaal is het kalium in de cel hoog. Bij **hyperkaliëmie** is het verschil tussen binnen en buiten de cel kleiner. Hierdoor is de **elektro-chemische potentiaal** verminderd en is een actiepotentiaal moeilijker te genereren. Dit kan zorgen voor hartritme stoornissen. Een kalium buiten de normaalwaarden is dus acuut gevaarlijk. De β -adrenoceptor is gekoppeld aan de Na/K-pomp en stimuleert deze. Hierdoor kan er bij het gebruik van β -adrenoceptor agonisten een **hypokaliëmie** optreden.

Muscarine receptoren zitten op spier- en klieren en reageren op acetylcholine. Ze laten spieren contracteren en zorgen voor slijmexcretie.

Ipratropium is een M3-selectieve, langwerkende muscarine receptor antagonist. Het zorgt dus voor blokkade van de M3-receptor, wat weer zorgt voor remming van de calciumverhoging. Als gevolg daarvan verwijden de bronchiën en is er minder mucussecretie. Dit medicijn wordt ook geïnhaleerd omdat deze lokale toedieningsvorm voor weinig bijwerkingen in andere weefsels zorgt. Dit middel verbetert dus ook de kortademigheid.

In het **hart** zorgt het **sympathische** zenuwstelsel voor een **versnelde hartslag**, een **versterkte contractie** tijdens de systole en een **versterkte relaxatie** tijdens de diastole (dit laatste is om het hart beter te kunnen vullen). Dit gaat vooral via de β 1-receptor en voor een klein deel via de β 2-receptor. Het **parasymphatische** zenuwstelsel zorgt voor een **vertraagde hartslag**. Dit heeft het een klein negatief effect op de contractie. Deze vertraging gebeurt via M2-receptoren.

Medicatie die het hart kunnen beïnvloeden zijn **β -adrenoceptor antagonisten of agonisten** (de eerste zijn directe sympatholytica, de tweede directe sympathicomimetica), via muscarine receptor antagonisten (directe parasympatolytica) of cholinesteraseremmers (indirecte parasympatolytica). **β -adrenoceptor agonisten** verhogen het cAMP en openen calciumkanalen (dit laatste doen deze medicijnen alleen in het hart, niet in andere spieren). Dit heeft een positief **chronotroop**, **inotroop** en **lusitroop** effect. Dat wil zeggen dat het resulteert in een versnelde hartslag, een krachtigere hartslag en een betere relaxatie. Het hart klopt dus sneller en steviger en is beter gevuld tijdens de diastole. Hierdoor gaat de **cardiac output** omhoog en is er betere weefselperfusie. Het verhoogt echter wel, zoals alles wat het hart beter laat kloppen, de kans op **aritmie**. **Adrenaline** is een voorbeeld van een β -adrenoceptor agonist, het is echter niet subtype-specifiek. Adrenaline werkt wel altijd als een agonist. **Niet selectieve β -adrenoceptor agonisten** worden gebruikt bij acute bestrijding van hartfalen en bij cardiovasculaire ondersteuning bij shock. B1-selectieve adrenoceptor agonisten worden alleen bij acuut hartfalen op korte termijn gebruikt (tot enkele dagen). Op lange termijn zorgt het door aritmie voor een verhoogde mortaliteit. **B2-selectieve adrenoceptor agonisten** zorgen voor verwijding van de ademenwegen. β 2-adrenoceptor antagonisten doen het tegenovergestelde van de agonisten. Het hart heeft (bijna) alleen maar **β 1-receptoren**. B2-receptoren komen meer voor in de luchtwegen. Deze verdeling verschilt tussen diersoorten.

Bij hartfalen is de contractiekracht en de cardiac output verminderd. Bij activatie van de adrenoceptor wordt contractie via meerdere paden gestimuleerd.

B₂-agonisten zorgen ook voor vasodilatatie in de meeste bloedvaten. Dit zorgt voor bloeddrukverlaging en is dus niet gewenst bij hartfalen.

De pacemaker van het hart is de **sinusknoop** in de rechterboezem. Deze zet aan tot activiteit van het hart. Tachycardie door β ₁-agonisten zorgt voor een verhoging van de cardiac output (het slagvolume).

Bij de **bloedvaten** zorgt het **sympathische** zenuwstelsel voornamelijk via alfa1-receptoren voor **vasoconstrictie** en via beta2-receptoren voor **vasodilatatie**. NO (stikstofoxide) is een voorbeeld van een endogene vasodilatator.

Het parasympathische zenuwstelsel speelt in de bloedvaten een verwaarloosbare rol. Het sympathische zenuwstelsel stimuleert dus vasoconstrictie in bepaalde weefsels (bijvoorbeeld de darm) en tegelijkertijd vasodilatatie in andere weefsels (zoals spierweefsel).

Alfa1-agonisten (bijvoorbeeld adrenaline) zijn directe sympaticomimetica. Ze zorgen voor verhoging van calcium en IP₃, hierdoor vindt contractie van het gladde spierweefsel plaats, oftewel vasoconstrictie, en daardoor gaat de bloeddruk omhoog. Verder is er bijvoorbeeld ook minder mucussecretie door de vasoconstrictie. Agonisten kunnen dus behalve als cardiovasculaire ondersteuning bij een shock, ook gebruikt worden bij verkoudheid.

Alfa1-antagonisten hebben een tegengesteld effect aan de agonisten en zijn dus directe sympaticolytica. Ze remmen noradrenaline. Een voorbeeld van een α ₁-antagonist is **doxazosine**. Dit is een reversibel middel, er zijn ook irreversibele. De antagonist worden gebruikt bij een hoge bloeddruk.

In glad spierweefsel zorgen α -receptoren voor contractie, β -receptoren zorgen voor relaxatie. A-receptoren binden noradrenaline beter en adrenaline minder. B-receptoren binden juist adrenaline beter. Je kan ook zeggen; de affiniteit van de α -receptor voor noradrenaline is beter dan de affiniteit voor adrenaline.

Adrenaline zorgt vooral voor dilatatie van vaten door β ₂-stimulatie. De perifere weerstand gaat erdoor omhoog, de hartfrequentie en systolische bloeddruk gaan ook omhoog. De diastolische bloeddruk gaat omlaag.

Noradrenaline stimuleert voornamelijk α -receptoren en zorgen zo voor contractie van de vaten. De perifere weerstand, hartfrequentie, systolische bloeddruk en diastolische bloeddruk gaan hierdoor omhoog.

Met **oprenaline** stimuleer je alleen β -receptoren. Therapeutisch werkt dit dus beter dan adrenaline. Alleen de systolische bloeddruk gaat bij dit middel minder sterk omhoog, door de sterke vasodilatatie.

Bij bijvoorbeeld een **shock** kan men **noradrenaline** toedienen om de bloeddruk te verhogen. Adrenaline wordt vaker toegepast dan noradrenaline.

In de **urine**wegen zorgt het **sympathische** zenuwstelsel voor contractie **van de urethra en prostaat** via α 1-receptoren. Ook zorgt het voor **relaxatie** van de blaas via β 3-receptoren. Het **parasympathische** zenuwstelsel zorgt juist voor **contractie** van de blaas via M3-stimulatie en **sluitspierverslapping**. Via M2-receptoren vindt ook remming van de relaxatie plaats.

A1-adrenoceptor antagonisten worden weleens toegediend aan mannen met mictieklachten, bijvoorbeeld door een vergrootte prostaat. Ook **muscarine-receptor antagonisten** worden weleens toegepast, dan juist bij mensen met een overactieve blaas. Bijwerkingen hiervan zijn een droge mond door verminderde speekselproductie, obstipatie door een lage darmpéristaltiek en accommodatiestoornissen.



Regel alles met JoHo korting!

- Baangarantie programma's
- Au pair
- Work & travel australie
- Werken in horeca spanje
- Cursus werken in horeca Curacao & bonaire
- Teaching English as a Foreign Language (TEFL)
- Taalkursussen
- Vrijwilligerswerk
- Vliegtickets
- en meer!

Met de verdiensten van Wereldactief worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt.



JOHO SPECIAL ISIS

De meest afgesloten verzekering voor lange reizen, wereldreizen, vrijwilligerswerk, tijdelijk werk, stage en studie in het buitenland

- ✓ Dekking bij negatief reisadvies
- ✓ Geen eigen risico voor medische kosten
- ✓ Ingeschreven staan bij bevolkingsregister niet nodig
- ✓ Geen zorgverzekering in Nederland nodig
- ✓ Tot 4 jaar af te sluiten
- ✓ Meermaals verlengen en per verlenging betalen
- ✓ Bij verlengingen geen nieuwe uitsluitingen
- ✓ Avontuurlijke sporten meeverzekerd
- ✓ Rechtsbijstand mee te verzekeren
- ✓ Claims in buitenland direct uitbetaald

Met de verdiensten van deze verzekering worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



Global Medicine

Official IFMSA-NL magazine on Global Health

www.globalmedicine.nl



Ben jij geïnteresseerd in:



gezondheidszorg wereldwijd



ontwikkelingssamenwerking



reizen & buitenland?

Neem dan nu een abonnement op Global Medicine. Voor maar € 10,- per jaar (€ 15 voor niet-studenten) krijg je 3x per jaar Global Medicine thuisgestuurd.

Ga naar www.globalmedicine.nl voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement

Oefeningen AZS en receptoren

Salbutamol is een kortwerkende β_2 -adrenoceptor-agonist. Het is een direct sympathicomimeticum. Het effect is verhoging van het cAMP door activatie van de β -receptor. De gladde spieren relaxeren hierdoor, wat resulteert in bronchidilatatie. Daardoor vermindert kortademigheid. Bijwerkingen zijn een versnelde hartslag, bloedvatverwijding, tremor, een hoog glucose en hypokaliëmie. Salbutamol is meer selectief dan adrenaline, het werkt alleen op de β_2 -receptoren. Adrenaline werkt ook op α_1 - en α_2 -receptoren.

β_1 - en β_3 -receptor agonisten zorgen voor een versterkte contractie van het hart, een verhoging van hartslagfrequentie en een betere relaxatie van het hart. De urineblaas wordt vooral aangestuurd door β_3 . Beta3-agonisten zorgen dus ook voor blaas-relaxatie.

B-receptor antagonisten, beta-blokkers, zijn het meest voorgeschreven geneesmiddel in Nederland. Een voorbeeld geneesmiddel is **metoprolol**. Indicaties hiervoor zijn een hoge boeddruk, angina pectoris, hartinfarct, profylaxe, migraine, glaucoom en chronisch hartfalen.

Ipratropium is een geneesmiddel dat toegediend kan worden bij een obstructieve ademweg. Het is een antagonist voor M3-muscarinereceptoren. Het remt calciumverhoging, waardoor de bronchiën verwijden door relaxatie van de spiercellen, en de mucussecretie vermindert.

Bij systematische blootstelling aan muscarine vindt er minder contractie van de urinewegen plaats. Andere bijwerkingen zijn een droge mond, verminderde darmperistaltiek (met als gevolg obstipatie) en verminderde accommodatievermogen door pupilverwijding.

Adrenaline zorgt vooral voor vasodilatatie via β_2 . Hierdoor verhoogt de hartslag. Noradrenaline zorgt voor een verhoogde perifere weerstand. Het werkt op de α_1 -receptor en zorgt zo voor vaatvernauwing. Isoprenaline zorgt via β_2 voor een verlaagde perifere weerstand. Adrenaline werkt op zowel β_2 - als α_1 -receptoren, maar meer op β_2 .

Minisymposium: Etnische verschillen

We spreken van een te **hoge bloeddruk** als deze boven de 140/90 mm Hg zit. Dit moet dan wel gemeten worden in rust. Een hoge bloeddruk is de grootste risicofactor voor vroegtijdige sterfte. Afrikaanse mensen hebben een grotere kans op een hoge bloeddruk, zowel op jonge als op latere leeftijd. Bij het stijgen van de leeftijd, stijgt ook de bloeddruk.

Risicofactoren voor een te hoge bloeddruk zijn fysieke inactiviteit, overgewicht, zoutinname, psychosociale stress, leeftijd, sexe en genen (etniciteit).

Een hoge bloeddruk kan leiden tot orgaanschade, vooral in het hart en de nieren. Dit kan leiden tot vroegtijdige sterfte, bijvoorbeeld ten gevolge van hartfalen. Al vanaf een kleine verhoging van de bloeddruk is er meer kans op sterfte, maar vanaf 140 mm Hg begint daar echt een sterk stijgende lijn in te komen.

Er zijn verschillende anti-hypertensieve middelen. **Beta-blokkers** worden veel gebruikt, maar werken minder goed bij Afrikaanse mensen. **Calcium-blokkers** en **diuretica** werken daarentegen juist goed bij mensen van Afrikaanse afkomst. Deze middelen werken bij hen zelfs beter dan bij blanken. Sommige mensen van Afrikaanse afkomst reageren wel goed of een beetje op bètablokkers.

Mensen van Afrikaanse afkomst worden vaker behandeld met 3 middelen in plaats van 1 of 2, maar zelfs dan nog slaat de bloeddrukverlagende therapie vaak minder goed aan dan bij blanken.

Verschillen in respons op medicatie kunnen komen door omgevingsverschillen. Het zou kunnen dat mensen uit een bepaalde cultuur eerder geneigd zijn een medicijn niet te nemen (therapietrouw). Mensen uit Afrika hebben vaak ook een zoutrijk dieet. Als gevolg daarvan werkt de therapie minder goed. Ook de **zout-intake** speelt dus een rol. Bij Afrikanen zorgt een zoutarm of juist zoutrijk dieet ook nog eens voor een groter verschil in bloeddruk.

Ook zouden factoren als **absorptie** of **distributie** van de medicijnen een rol kunnen spelen. Hier zijn echter geen data van.

Wel zijn er een paar dingen bekend over het **metabolisme**. De lever van Afrikaanse mensen breekt bepaalde stoffen beter af, waardoor de concentratie van deze stoffen in het bloed lager ligt dan bij blanken.

Ook zou de receptor een rol kunnen spelen, evenals intracellulaire stoffen. Afrikanen hebben meer **creatinine kinase**, waardoor er meer energie is voor spiercontractie. Hierdoor is de contractie van vaatwanden hoger, wat de perifere weerstand verhoogd, waardoor de bloeddruk omhoog gaat.

Verder speelt de eliminatie een rol. Zo heeft **nifedipine** een lage klaring in mensen met een donkere huidskleur, terwijl **propranolol** juist een hogere klaring heeft.

Er bestaat genetische variatie (polymorfismen) in **receptoren**. Daardoor reageert de ene receptor beter op medicatie dan een andere.

ACE-inhibitoren geven bij mensen van Afrikaanse afkomst een hoger risico op bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld **angio oedeem**. Ze reageren juist weer beter op diuretica door een bepaalde SNP in de G-proteïne.

Bij mensen met een donkere huid is er een **β 2-receptor polymorfisme**, waardoor er meer downregulatie van deze receptor plaatsvindt. Ook zijn er genetische varianten van de **β 1-receptor**. De variant die het sterkst reageert komt minder vaak voor bij Afrikanen. Hiervoor is aangetoond dat dat ook uitmaakt voor de respons op geneesmiddelen.

Een beta-blokker is dus nooit de eerste keus bij een persoon van Afrikaanse afkomst. Dat is bijvoorbeeld een calciumblokker.

Aziaten hebben wel meer risico op diabetes en hypertensie dan blanken, maar hoeven qua therapie geen andere behandeling dan blanken.

De sterfte ligt bij beta-blokkers over het algemeen iets hoger dan bij andere middelen, waardoor ze langzaam uit de richtlijnen lijken te verdwijnen.

Minisymposium: Receptor polymorfismen

Betablokkers zijn minder effectief bij Afrikanen dan bij blanken. Dit komt door culturele en genetische factoren die ook met elkaar samenhangen.

Sommige studies geven aan dat Afrikanen meer β -adrenoceptoren hebben dan blanken maar andere studies wijzen daar niet op. De blanke mens is een soort latere mutatie van de Afrikaan, aangezien de mens afstamt uit Afrika.

Amerikaanse Afrikanen zijn niet geschikt voor genetisch onderzoek, omdat daar veel subculturen vermengd zijn. Men moet dus bij groepen in Afrika onderzoek doen, wil men betrouwbare gegevens hebben.

Er zijn polymorfismen in de β 1-adrenoceptor. De **389Gly-vorm** komt vaker voor bij Afrikanen, hoewel alsnog bij een minderheid van de populatie. De **389Arg-vorm** zorgt voor een betere respons.

Tussen (blanke) mensen met 389Gly en 389Arg is geen verschil in bloeddruk, maar wel een verschil in respons op therapie met betablokkers tegen een te hoge bloeddruk. Een polymorfisme kan dus los staan van een ziekte of aandoening, maar wel van belang zijn bij de (medicamenteuze) behandeling.

Grote onderzoeken zorgen voor grote diversiteit binnen de onderzoeksgroepen. Dit kan de uitslag al sterk beïnvloeden. Ook zijn er bepaalde polymorfismen in β 2-adrenoceptoren bekend. Maar of en watvoor invloed deze hebben is nog niet bekend. Beta-blokkers zijn (nu nog) altijd **β 1-selectief** of **niet-selectief**. Bijwerkingen van beta-blokkers kunnen onder andere zijn: geen energie hebben, snel kortademig worden bij inspanning, koude extremiteiten, een lage sexdrive en depressie.

De expressie van β -receptoren en polymorfismen zijn dus verschillend tussen verschillende etniciteiten. Dit zou een bijdrage kunnen leveren aan de verschillen in respons op therapie.

Minisymposium: Etnische diversiteit en therapietrouw

Bij allochtonen maken we onderverdeling in **1^e generatie** (zelf geboren in het buitenland) en **2^e generatie** (minstens één van de ouders geboren in het buitenland). Ook wordt er onderscheid gemaakt tussen **Westers** en **niet-Westers**. Dat is gebaseerd op Westerse cultuur. Europa, Noord-Amerika en Japan vallen bijvoorbeeld onder Westers.

In Nederland zijn de Turkse, Marrokaanse en Surinaamse groepen de grootste allochtone groepen. Groepen hebben een gemeenschappelijke **cultuur** en **geografische herkomst**. Er zijn echter ook groepen die uit meerdere regio's komen en regio's waar meerdere etnische groepen voorkomen. Tussen en binnen etnische groepen bestaan verschillen.

Problemen omtrent **therapietrouw** merk je sneller bij allochtonen. Therapietrouw kun je zien als hoe goed je als arts de patiënt de wenselijke behandeling kunt laten uitvoeren. Een reden voor een mindere therapietrouw kan zijn een **gebrek aan kennis** of een gebrek aan motivatie.

Bij gebrek aan kennis weten patiënten niet waarom ze een behandeling moeten doen. Dat kan komen door **communicatieproblemen**, waardoor de arts het belang van de behandeling niet kan uitleggen. Ook **analfabetisme** (wat vaker voorkomt bij allochtonen) en het **opleidingsniveau** kunnen problemen geven.

Ook kunnen er andere belemmerende factoren zijn, zoals **financiële factoren**. Een bezoek aan de huisarts is soms lastig te combineren met werk. Ook kan werk ervoor zorgen dat leefstijlinterventie niet goed mogelijk is.

Ook **cultuurgebonden factoren** zoals de Ramadan kunnen voor problemen zorgen. Bij de Ramadan is het de bedoeling dat er gevast wordt. Sommige medicijnen moeten echter ingenomen worden met of na het eten. De Ramadan heeft een sociaal aspect. De patiënt moet dan een afweging maken tussen dit sociale aspect van de traditie en therapietrouw.

Het **patiëntperspectief** kan soms heel erg verschillen van het **artsperspectief**. Hierdoor kan het ook lastig zijn om therapietrouw te bereiken.

Surinaamse mensen gebruiken vaak veel **huismiddeltjes**. Hun medicijngebruik is vaak onregelmatig. Dit kan zijn omdat ze bang zijn verslaafd te raken aan de medicijnen of omdat ze denken dat het niet goed is om ze constant in te nemen, maar dat ze juist beter zullen werken met tussenpozen. Ook kunnen ze bang zijn voor bijwerkingen/schadelijk effect of voor interacties met de huismiddeltjes.

Er is veel etnische diversiteit in Nederland. De therapietrouw ligt tussen de 30 en 70%. Dat is echter lang niet alleen bij allochtonen, autochtone Nederlanders hebben ongeveer een even grote therapietrouw. Bij allochtonen is het vaak lastig door taalbarrières en culturen waar je niet veel van weet. Dat maakt het moeilijk om een oplossing te vinden voor de slechte therapietrouw.

Het is belangrijk altijd de **reden van therapietrouwgebrek** te achterhalen, zodat je het kan proberen te verbeteren.