

## Benzodiazepinen

Uit gezondheidsoverwegingen wordt in Nederland geprobeerd het gebruik van bepaalde kalmerende middelen, de benzodiazepinen, terug te dringen door ze niet meer te vergoeden via de zorgverzekering. Probleem is dat bij langdurig gebruik van benzodiazepinen, zoals valium, gewenning en zelfs verslaving optreedt.

Op basis van het werkingsmechanisme zijn zowel de positieve als de negatieve kanten van benzodiazepinen te verklaren. Benzodiazepinen beïnvloeden de werking van GABA<sub>A</sub>-receptoren in celmembranen van bepaalde neuronen. Na binding van de neurotransmitter GABA aan een GABA<sub>A</sub>-receptor functioneert deze als ionkanaal dat voornamelijk chloride-ionen doorlaat. Binding van benzodiazepinen aan GABA<sub>A</sub>-receptoren versterkt het effect van GABA.

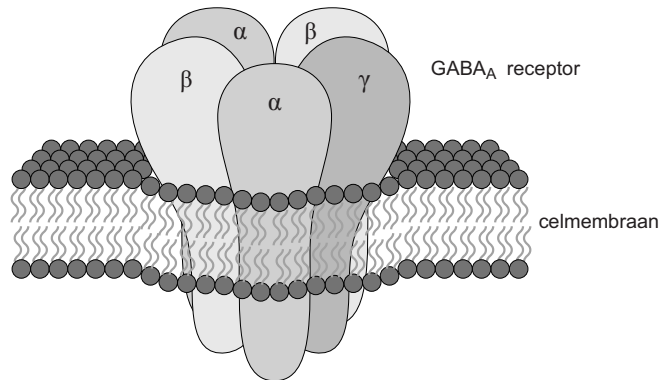
Het transport van een bepaald ion door een celmembraan is onder andere afhankelijk van:

- 1 de concentratie van het ion aan weerszijden van het membraan;
- 2 het potentiaalverschil over het membraan.

2p **29** Welke van deze factoren kan of welke kunnen de richting bepalen van de nettoverplaatsing van Cl<sup>-</sup>-ionen over het celmembraan van een neuron?

- A alleen 1
- B alleen 2
- C zowel 1 als 2

Een GABA<sub>A</sub>-receptor bestaat uit vijf subeenheden. Er zijn bindingsplaatsen voor GABA en er is een aparte bindingsplaats voor benzodiazepinen. In afbeelding 1 is de receptor schematisch weergegeven.



**afbeelding 1**

Door binding van GABA aan de receptor wordt de centraal gelegen opening wijder, waarna selectief Cl<sup>-</sup>-ionen kunnen passeren. Binding van benzodiazepinen aan de receptor leidt niet tot het wijder worden van de centrale opening, maar leidt er wel toe dat bij dezelfde GABA-concentratie meer Cl<sup>-</sup>-ionen doorgelaten worden.

- 2p 30 Wordt in afbeelding 1 de secundaire, tertiaire of quaternaire structuur van de GABA<sub>A</sub>-receptor schematisch weergegeven?
- A de secundaire structuur
  - B de tertiaire structuur
  - C de quaternaire structuur

GABA is een remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. Als GABA bindt aan GABA<sub>A</sub>-receptoren in het membraan van een neuron, verplaatsen Cl<sup>-</sup>-ionen zich door het membraan.

- 2p 31
- Zullen Cl<sup>-</sup>-ionen als gevolg van het binden van GABA aan een GABA<sub>A</sub>-receptor netto de zenuwcel instromen of juist uitstromen?
  - Verklaar het remmende effect van GABA als gevolg van deze ionenverplaatsing.

De werking van benzodiazepinen verschilt van die van klassieke kalmerende middelen doordat benzodiazepinen op een andere plek aan de receptor binden.

Wanneer lichaamseigen boodschappermoleculen binden aan de actieve bindingsplaats van een membraanreceptor, volgt doorgaans een signaal in de cel. Andere stoffen die aan deze actieve plaats binden en ook dit signaal veroorzaken, worden agonisten genoemd.

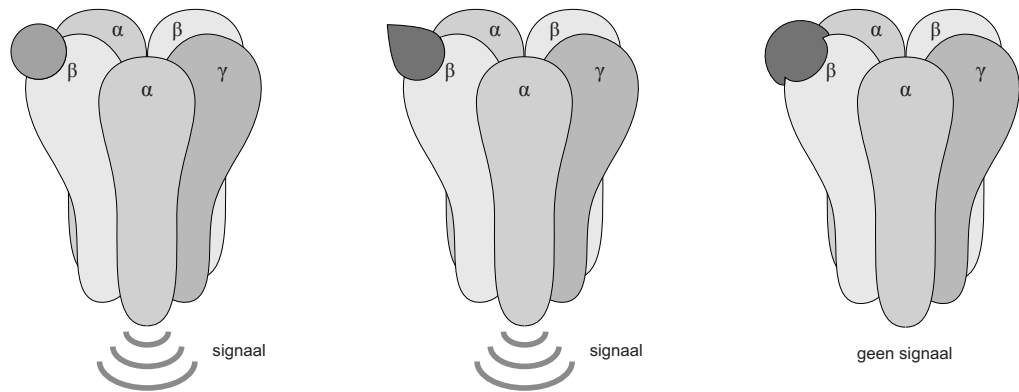
Middelen die aan de actieve bindingsplaats hechten, en de signaaloverdracht blokkeren, heten antagonist (zie afbeelding 2).

**afbeelding 2**

lichaamseigen boodschapper

agonist

antagonist



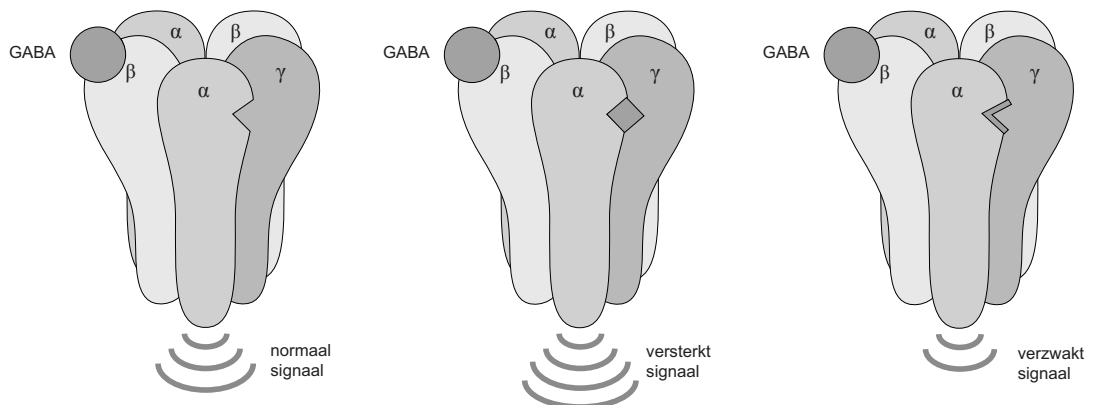
Middelen die niet aan de actieve bindingsplaats maar elders hechten, kunnen het signaal versterken of verzwakken. Deze stoffen worden allosterische modulatoren genoemd (zie afbeelding 3).

**afbeelding 3**

allosterische bindingsplaats niet bezet

allosterische modulator die signaal versterkt

allosterische modulator die signaal verzwakt



Klassieke kalmerende middelen zijn veelal agonisten. Benzodiazepinen horen bij de groep versterkende modulatoren.

Stoffen die de effectiviteit van neurotransmitters beïnvloeden, zijn geneesmiddelen die alleen op recept verkrijgbaar zijn. Voor een goede dosering is advies van een arts nodig.

Allosterische modulatoren blijken in geval van een overdosering minder gevaarlijk te zijn dan de meeste agonisten of antagonististen.

2p **32** Geef hiervoor een verklaring.

In de loop van de evolutie zijn door het optreden van mutaties verschillende varianten ontstaan van receptoren die reageren op dezelfde signaalmoleculen.

2p **33** Leg uit dat er tussen deze receptoren meer variatie te verwachten is in bindingsplaatsen voor allosterische modulatoren, dan in de bindingsplaatsen van agonisten en antagonististen.

Bij langdurig gebruik van benzodiazepinen is een hogere dosis nodig voor hetzelfde effect. Deze gewenning kan toegeschreven worden aan veranderingen in en rondom neuronen.

Drie veranderingen zijn:

- 1 Toename van het aantal GABA<sub>A</sub>-receptoren in het presynaptische neuron;
- 2 Afname van het aantal GABA<sub>A</sub>-receptoren in het postsynaptische neuron;
- 3 Toename van het aantal GABA-transporteiwitten voor heropname van GABA in het presynaptische neuron.

2p **34** Welke van deze veranderingen kan of welke kunnen een verklaring zijn voor de gewenning aan benzodiazepinen?

- A alleen 1
- B alleen 2
- C alleen 3
- D zowel 1 als 2
- E zowel 1 als 3
- F zowel 2 als 3

Ook al zijn ze veiliger bij overdosering, benzodiazepinen zijn medicijnen met een kalmerende en slaapbevorderende werking, die in het dagelijks leven tot problemen kunnen leiden. De overheid in New York probeert ook daarom het gebruik van benzodiazepinen terug te dringen.

Een van de problemen is het mogelijk verhoogd risico op het oplopen van botbreuken door een ongeval binnen of buitenshuis.

2p **35** Verklaar het verhoogd risico op een ongeval aan de hand van het effect van benzodiazepinen op twee delen van het centrale zenuwstelsel.

In de staten New York en New Jersey is onderzoek gedaan naar de relatie tussen het gebruik van benzodiazepinen en botbreuken. De keuze was op deze staten gevallen omdat ze naast elkaar liggen en in New York een maatregel van kracht werd die het gebruik van benzodiazepinen terugdrong. In beide staten werd het gebruik van benzodiazepinen en het aantal heupfracturen bij bewoners in kaart gebracht voor en na het invoeren van de maatregel. In afbeelding 4 zijn enkele resultaten van het Amerikaanse onderzoek weergegeven.

**afbeelding 4**

diagram 1

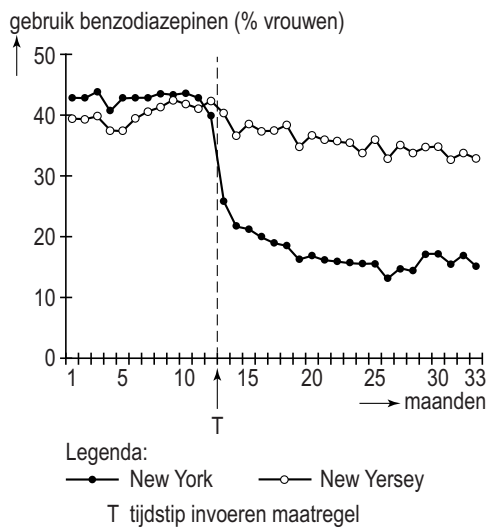
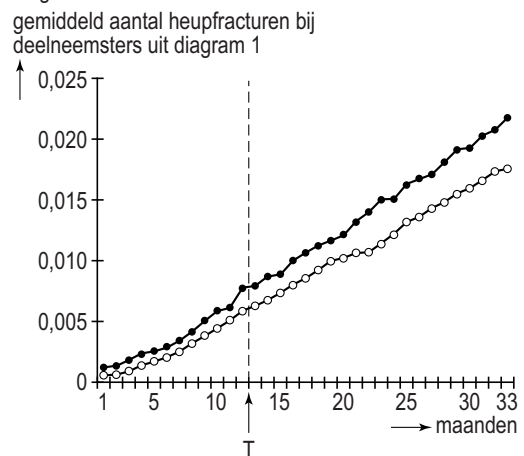


diagram 2



Het onderzoek is een voorbeeld van een quasi-experiment: in dit geval werd gedurende enige tijd de medische geschiedenis van verschillende groepen gevolgd, voor en na een bepaalde verandering.

- 1p **36** Waarin verschilt de opzet van een experimenteel onderzoek met een dergelijk quasi-experiment? Beschrijf een verschil.
- 3p **37** – Formuleer een hypothese die past bij het Amerikaanse onderzoek.  
– Beargumenteer of de resultaten in afbeelding 4 deze hypothese wel of niet ondersteunen.