

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 optreden.

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

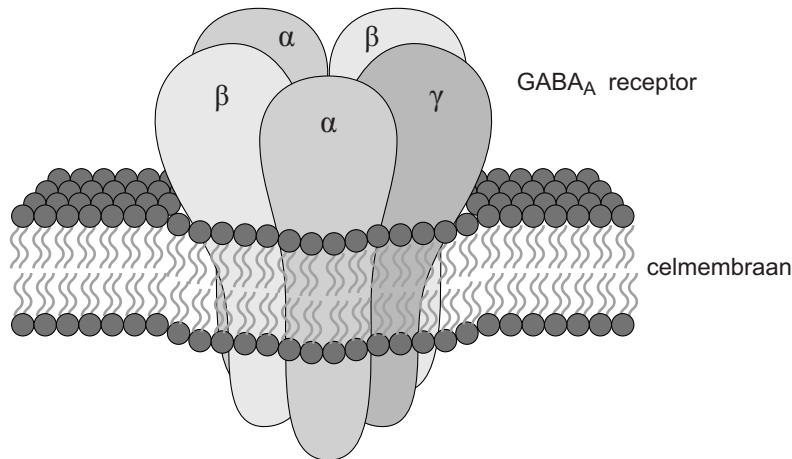
Het transport van een bepaald ion door een celmembraan is onder andere afhankelijk van:

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

- 2p 28 Welke van deze factoren bepaalt of welke bepalen de richting van de nettoverplaatsing van Cl⁻-ionen over het celmembraan van een neuron?
- A alleen 1
 - B alleen 2
 - C zowel 1 als 2

Een GABA_A-receptor bestaat uit vijf verschillende eiwitketens. Er zijn twee 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⁻-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⁻-ionen doorgelaten worden.

GABA is een remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel. Als GABA bindt aan GABA_A-receptoren in het membraan van een neuron, verplaatsen Cl⁻-ionen zich door het celmembraan.

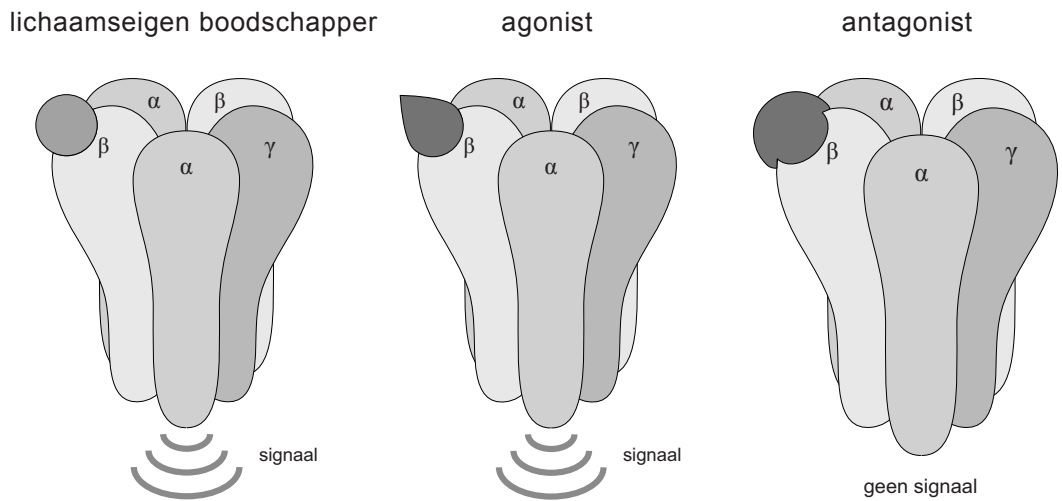
2p **29** In welke richting gaat de netto verplaatsing van Cl⁻-ionen? En welk effect heeft dit op het potentiaalverschil over het membraan?

| richting Cl ⁻ -transport | effect op potentiaalverschil |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| A naar buiten | potentiaalverschil wordt kleiner |
| B naar binnen | potentiaalverschil wordt groter |
| C naar binnen | potentiaalverschil wordt kleiner |
| D naar buiten | potentiaalverschil wordt groter |

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

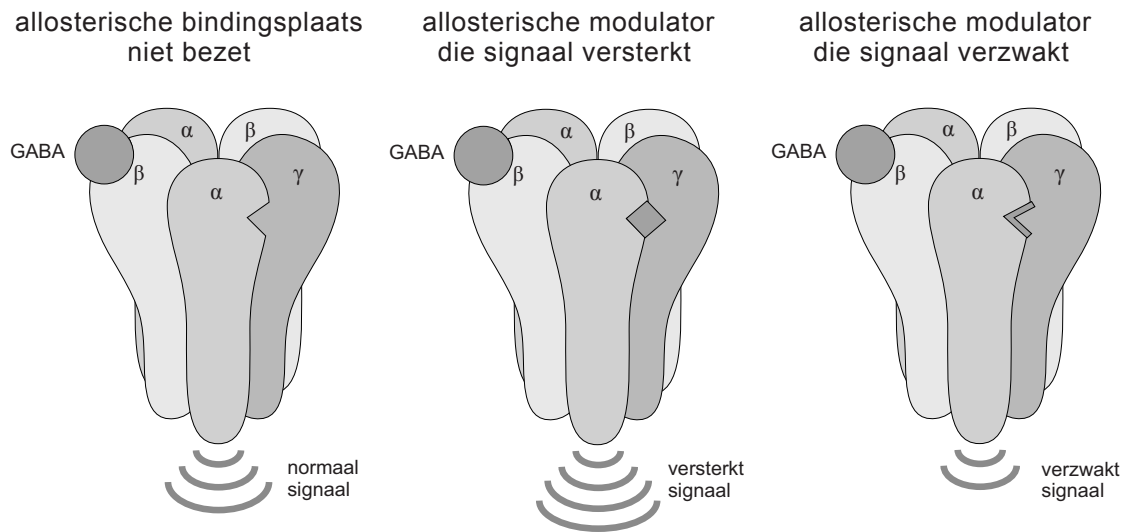
Wanneer lichaamseigen boodschappermoleculen binden aan de actieve bindingsplaats van een membraanreceptor, volgt doorgaans een signaal in de cel. Andere stoffen die aan deze actieve plaats binden en ook dit signaal veroorzaken, worden agonisten genoemd. Middelen die aan de actieve bindingsplaats hechten, en de signaaloverdracht blokkeren, heten antagonist (zie afbeelding 2).

afbeelding 2



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



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 modulators blijken in geval van een overdosering minder gevaarlijk te zijn dan de meeste agonisten of antagonist.

2p **30** 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 **31** Leg uit dat er tussen deze receptoren meer variatie te verwachten is in bindingsplaatsen voor allosterische modulators, dan in de bindingsplaatsen van agonisten en antagonist.

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_A-receptoren in het presynaptische neuron;

2 Afname van het aantal GABA_A-receptoren in het postsynaptische neuron.

3 Toename van het aantal GABA-transporteiwitten in het presynaptische neuron voor heropname van GABA.

2p **32** 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 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 **33** 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

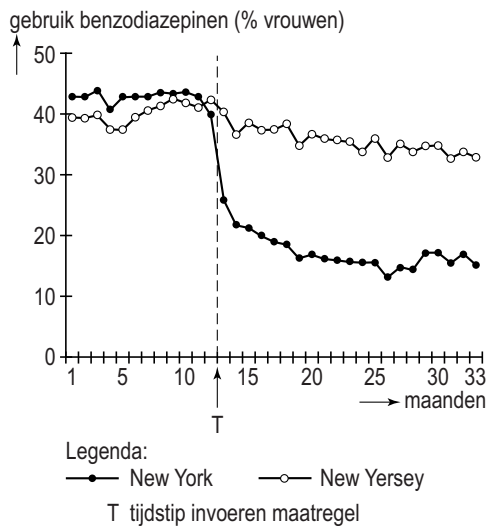
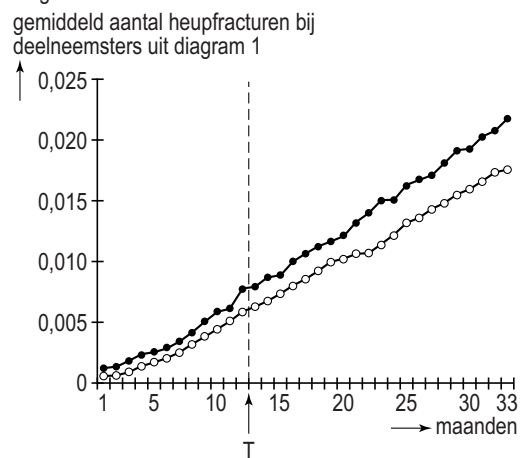


diagram 2



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 **34** Waarin verschilt de opzet van een experimenteel onderzoek met een dergelijk quasi-experiment? Beschrijf een verschil.
- 3p **35** – Formuleer een hypothese die past bij het Amerikaanse onderzoek.
– Beargumenteer of de resultaten in afbeelding 4 deze hypothese wel of niet ondersteunen.

Er zijn verschillende argumenten aan te voeren waarom een quasi-experiment soms te verkiezen is boven een experimenteel onderzoek.

- 1p **36** Geef een argument om in dit geval te kiezen voor een quasi-experiment.