

Uvod v farmakologijo perifernega živčevja

Mojca Kržan

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



Periferno živčevje

- Somatsko (motorična in senzorična vlakna)
- Avtonomno / vegetativno deluje neodvisno od naše volje, vključuje tudi enterični živčni sistem

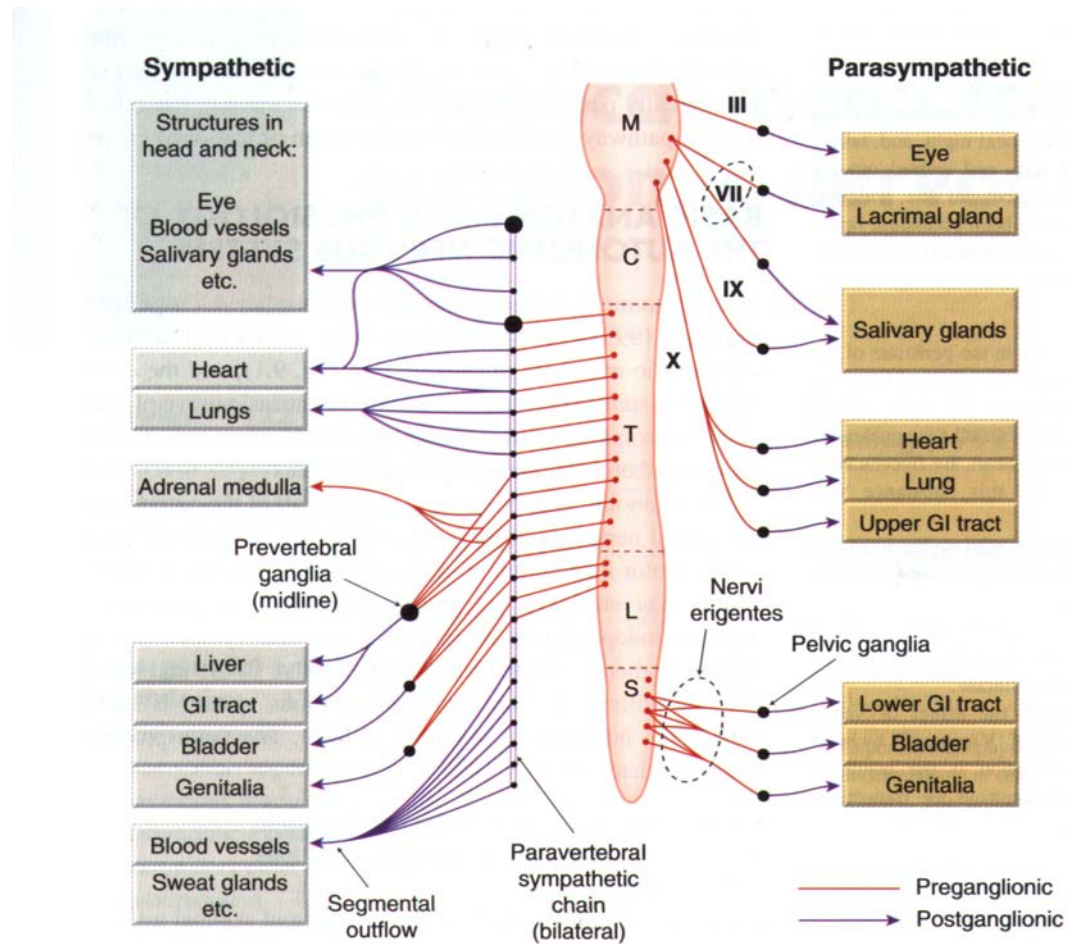


Avtonomno živčevje

- živci, gangliji, pleteži
- Oživčujejo srce, žile, žleze, gladke mišice.....
- Regulirajo avtonomne funkcije (krvni tlak, ravnotežje tekočin in elektrolitov, telesno temperaturo, aktivnost gladkih mišic in žlez...)



Razdelitev avtonomnega živčevja: simpatik, parasimpatik



Primer fiziološkega antagonizma – ne v vseh primerih
Pre- in post ganglionarno nitje

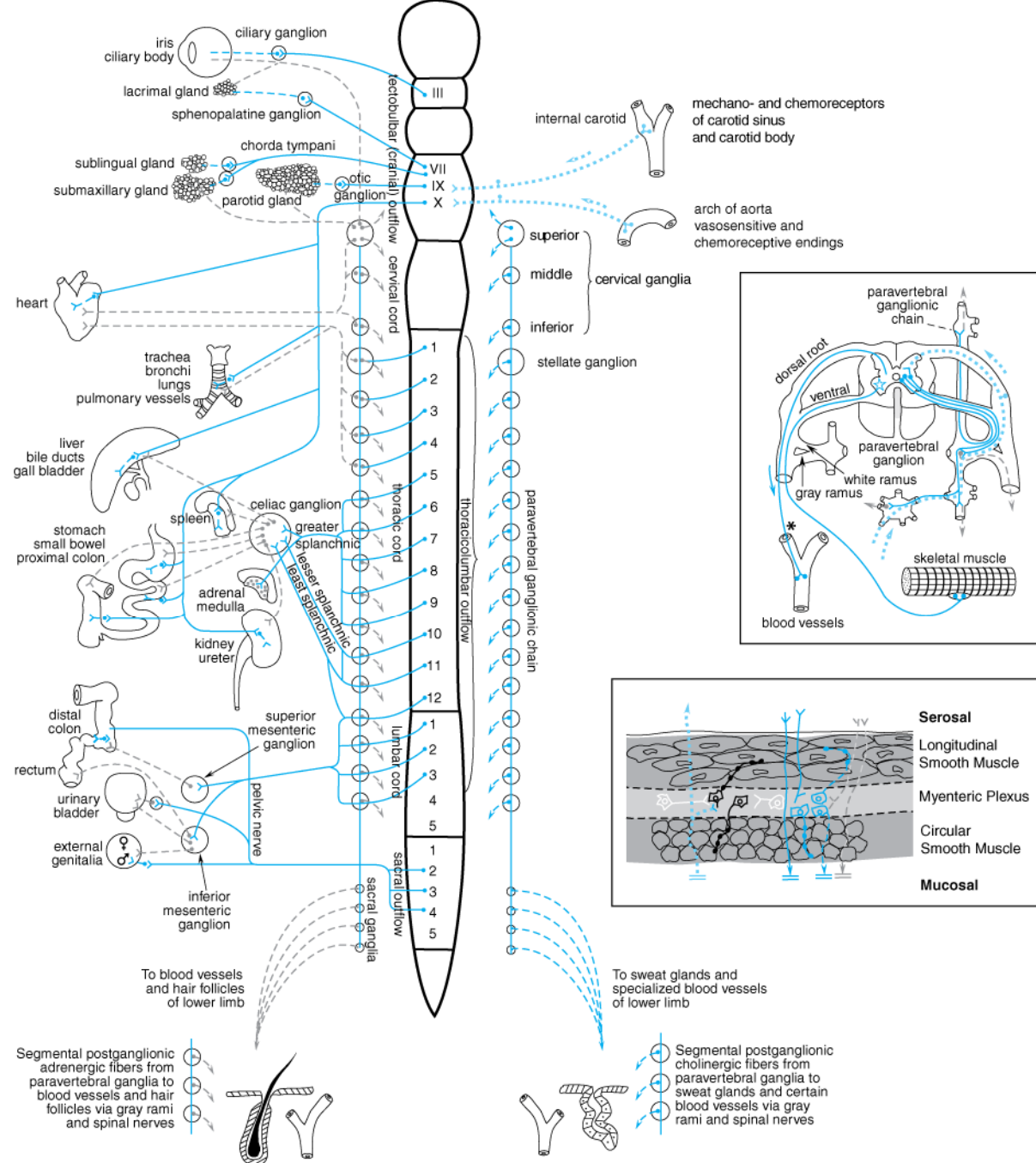


Razdelitev avtonomnega živčevja

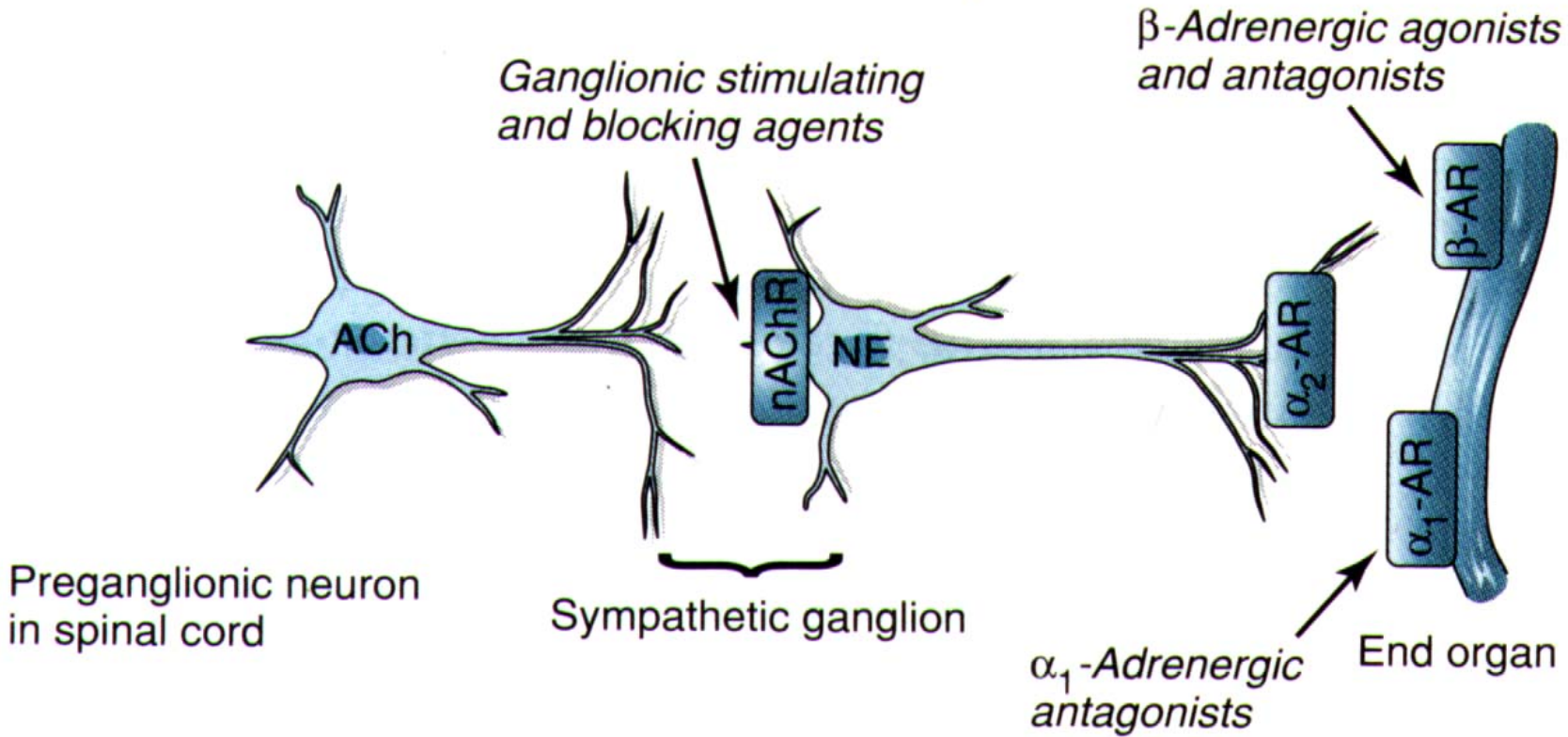
- **anatomska in funkcionalna razdelitev:**
PSy ⇒ **usmerjen**
Sym ⇒ **splošni učinki, difuzno delovanje**
Eferentna sistema
- Aferentni del vegetativnega živčevja
Vagus (3/4 vlaken)
Somatski aferentni živci
- Mediatorji v aferentnem delu (tudi v somatskem):
peptidi: substanca P, VIP, enkefalini, neuropeptid Y, somatostatin.
Purini: adenzin, ATP.
NO

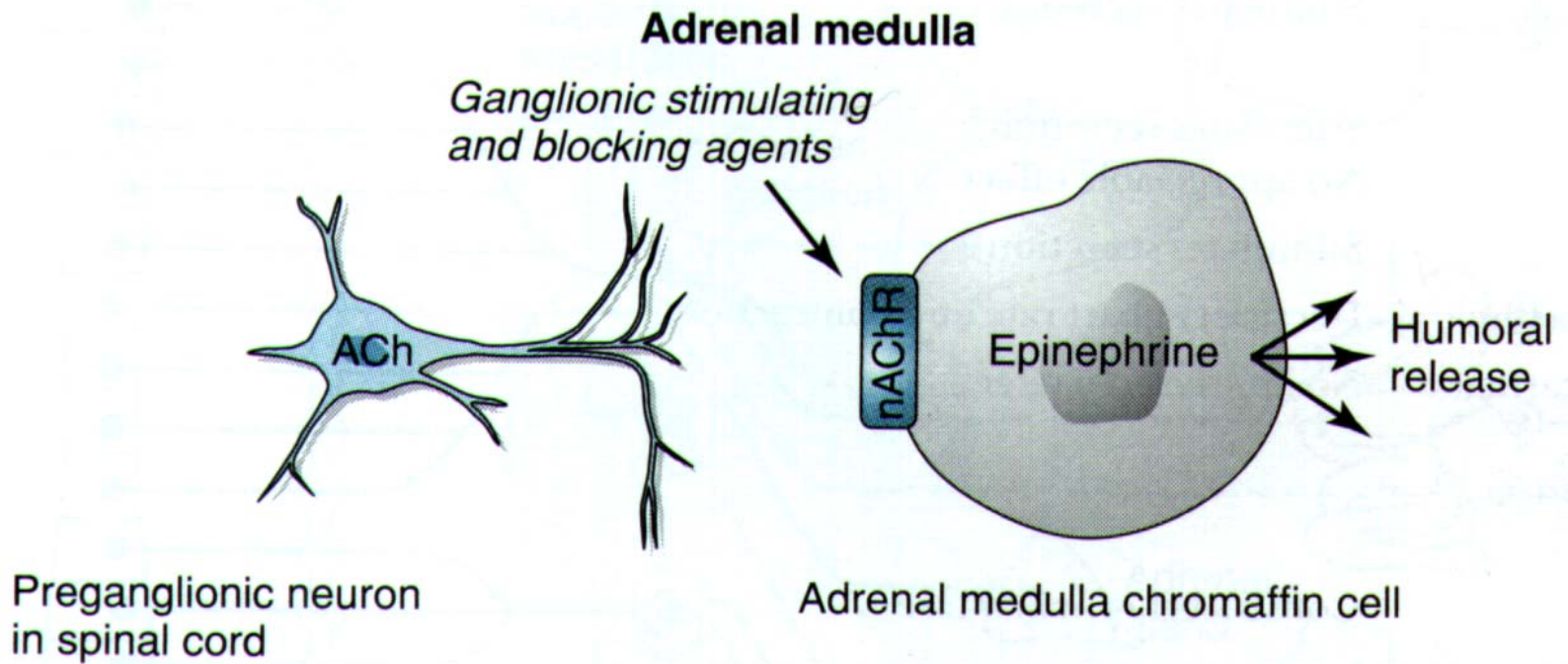


Simpatična in parasimpatična inervacija organov v telesu



Sympathetic nervous system





Področja avtonomnega živčevja v možganih.

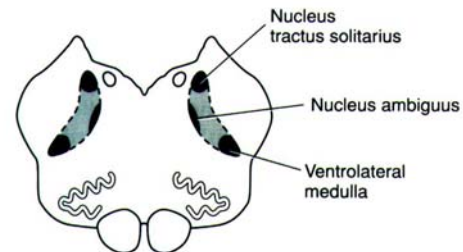
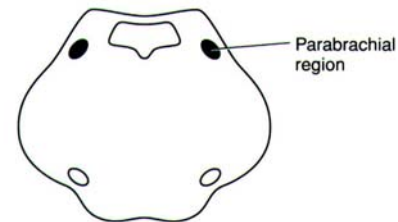
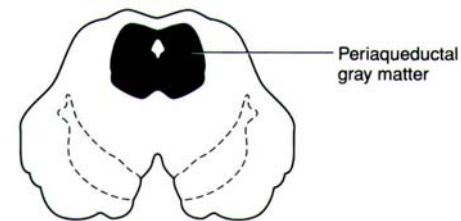
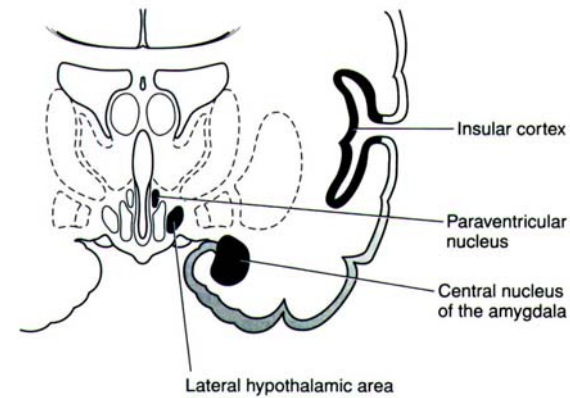


Figure 12-11. Significant areas of the central autonomic network. (Adapted with permission from Benarroch EE. 1993. *Mayo Clin Proc* 68:989.)



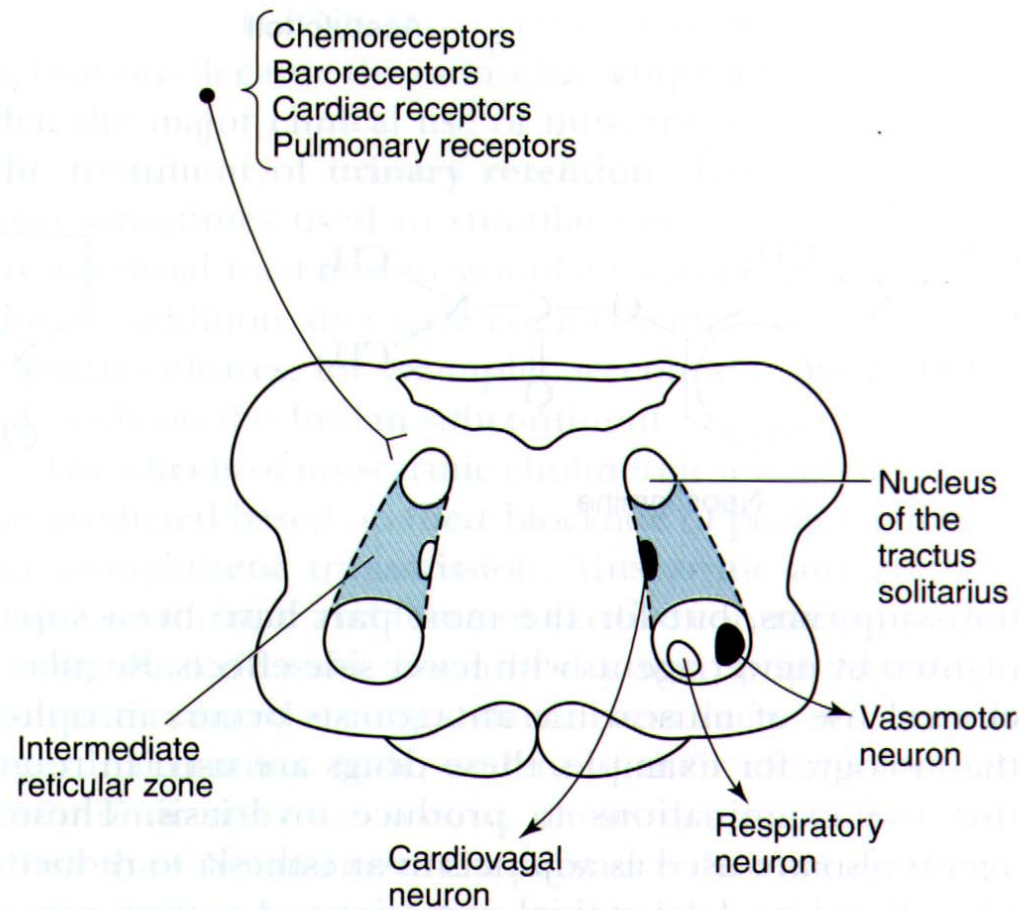


Figure 12-12. Principal areas of the medulla. Included are areas that mediate tonic and reflex control of vasomotor, cardiovagal, and respiratory functions. (Adapted with permission from Benarroch EE. 1993. *Mayo Clin Proc* 68:989.)



Prenos v živčevju

- Lewandowsky 1898, Langley 1901 – podobnost učinkov po injekciji ekstrakta nadledvične žleze in stimulacijo simpatičnih živcev
- 1905 je Elliott predlagal, da simpatik sprošča minimalne količine adrenalina podobne snovi
- 1907 Dixon ugotovil, da muskarin učinkuje tako kot stimulacija vagusa

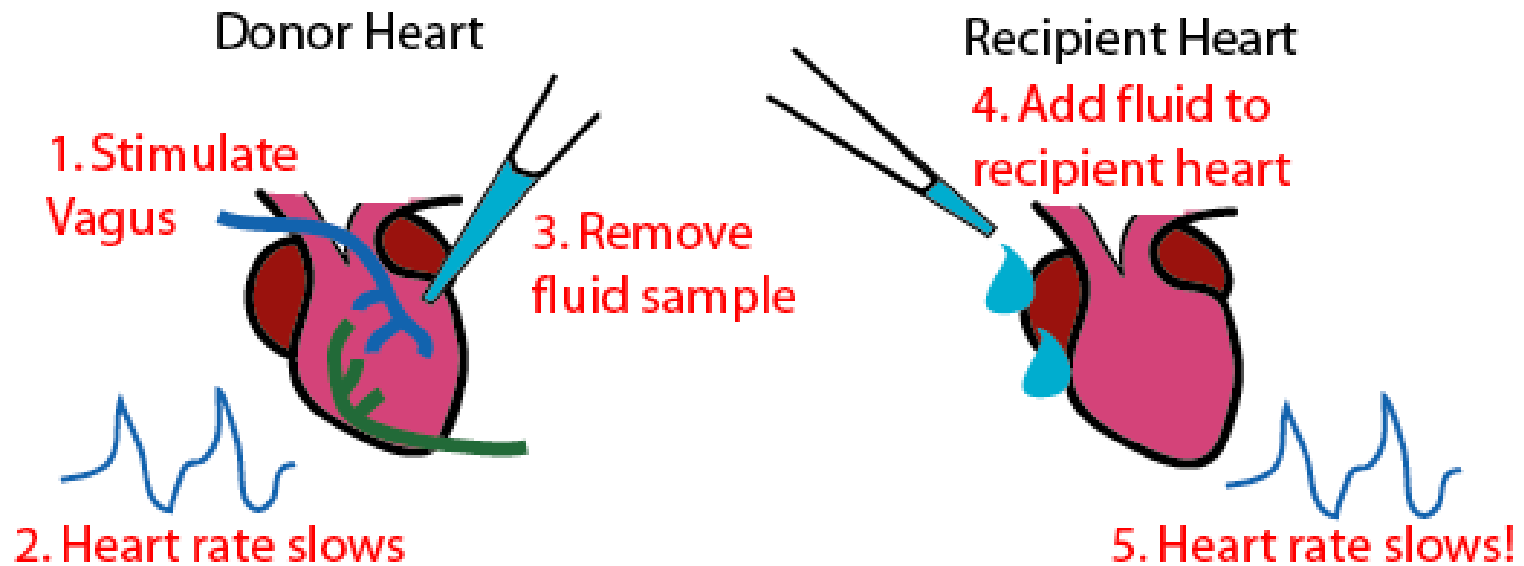


Prenos v živčevju (2)

- 1914 Dale dokaže muskarinske in nikotinske učinke acetilholina – uvede naziv parasimpatikomimetik; opazi kratkotrajnost učinkovanja Ach (predlaga obstoj esteraze, ki cepi ACh)
- 1921 Loewijev poskus z dvema žabjima srcema
- 1926 Loewi in Navratil: Vagusstoff je Ach; Acceleranstoff podoben adrenalinu.



Eksperimet Otta Loewi-ja iz leta 1920



Nobelova nagrada za medicino 1936



Sir Henry Dale



Otto Loewi

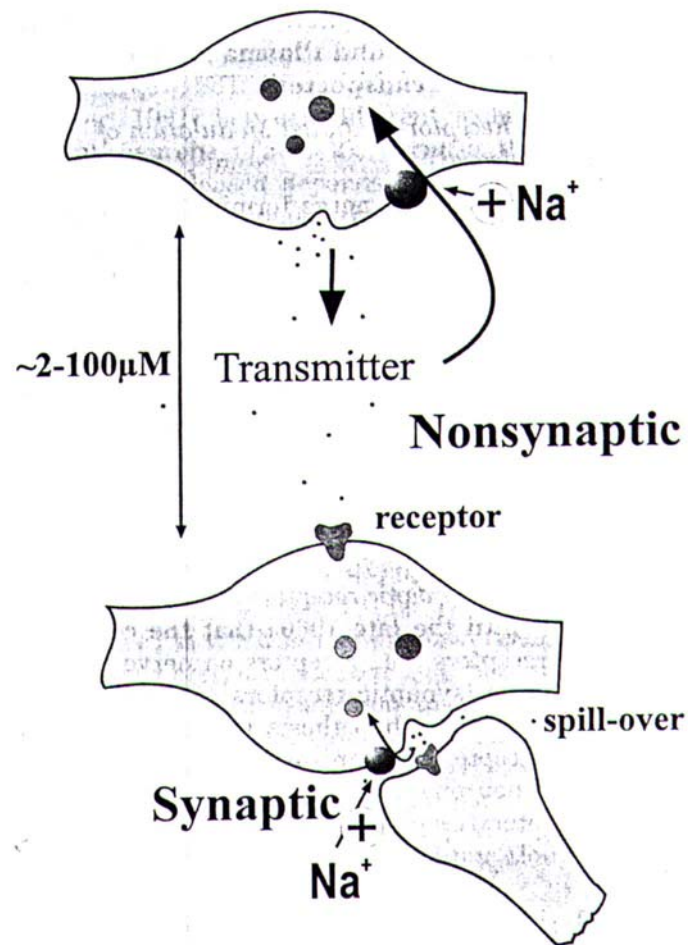


Prenos v živčevju (3)

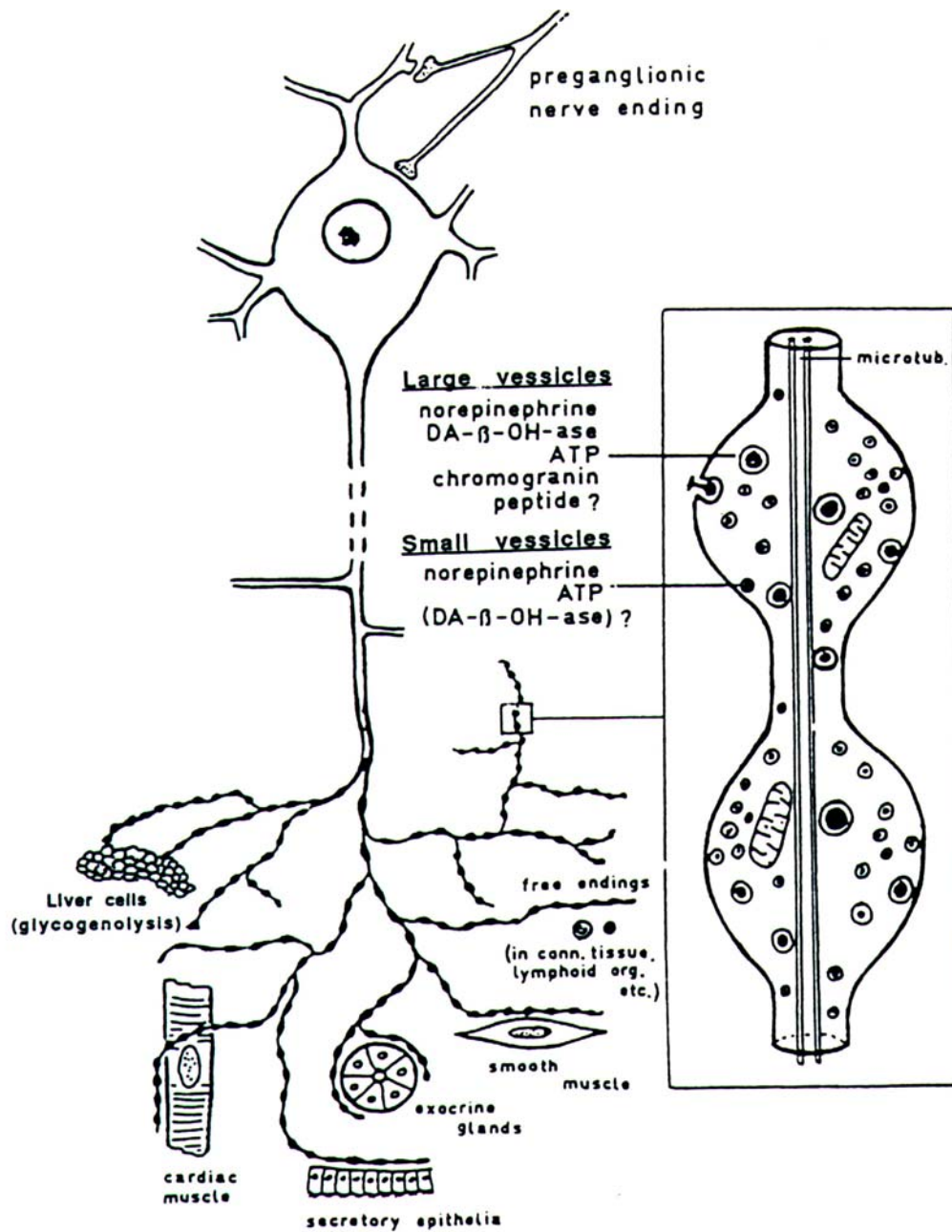
- 1921 Cannon in Uridil odkrila, da simpatik izloča adrenalinu podobno snov (sympatin)
- 1946 sta von Euler in Holtz dokazala, da je sympathin noradrenalin



Sinaptični in nesinaptični prenos

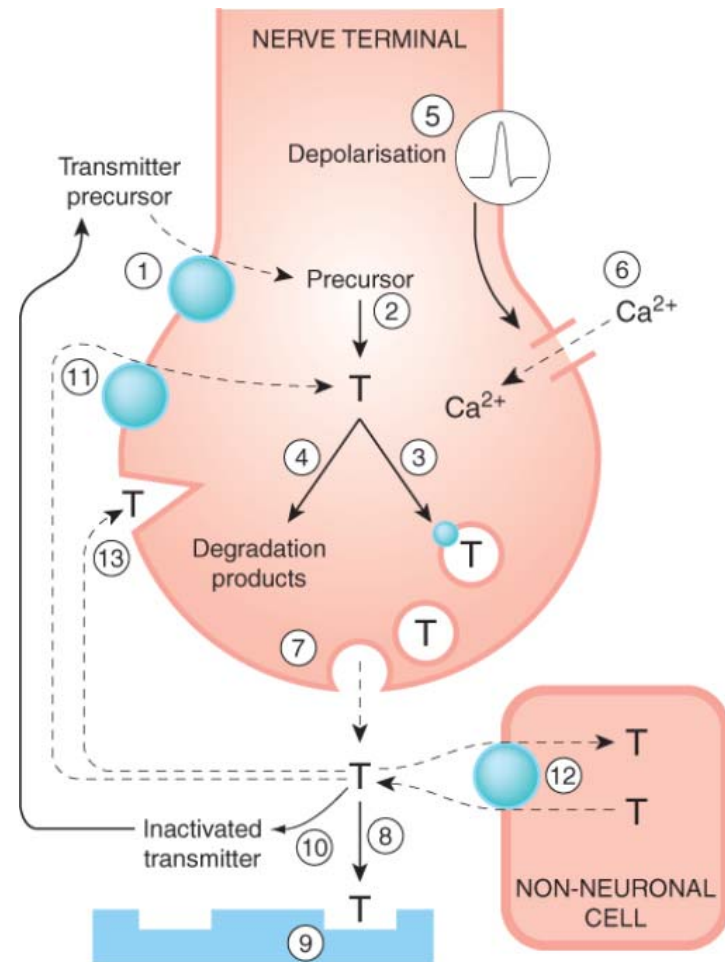


Sinaptični in nesinaptični prenos



Prenašalec v PŽS

- Sinteza
- Shranjevanje
- Regulirano sproščanje
- Vezava na receptor
- Inaktivacija
- Določeni ligandi simulirajo ali inhibirajo njegovo delovanje



Prenašalca v PNS

- **Acetilholin** (motorična vlakna, preganglionarna simpatična in parasimpatična vlakna, postganglionarna parasimpatična vlakna, postganglionarna simpatična vlakna, ki oživčujejo znojnice)
- **Noradrenalin** (večina postganglionarnih simpatičnih vlaken)

Drugi prenašalci v PNS

Postganglionarni prenašalci

- ATP
- vazoaktivni intestinalni peptid
- neuropeptid Y
- NO

Prenašalci v ganglijih

- substanca P
- serotonin
- GABA
- dopamin



Dale-ov princip (1934)

Hoeckfeldov princip

- En nevron, več prenašalcev



Primeri NANC prenašalcev v perifernem živčnem sistemu

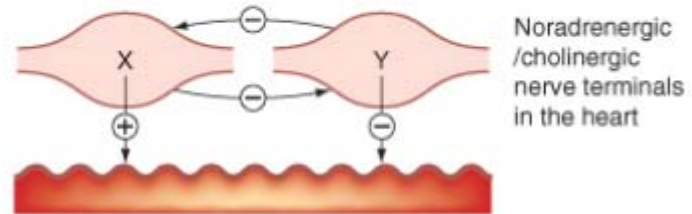
ATP	Simp (žile, vas deferens)	hitra depolarizacija
GABA, 5-HT	enterični nevroni	peristaltični refleks
dopamin	Simp (ledvica)	vazodilatacija
NO	Medenica, želodec	Erekcija, praznenje želodca
Nevropeptid Y	Simp.	vazokonstrikcija
VIP	Parasimp	Vazodilatacija
GnRH, snov P	Simp. ggl. enterični nevroni	poč. depolarizacija

Primeri in posledice hkratnega prenosa prenašalcev v PNS

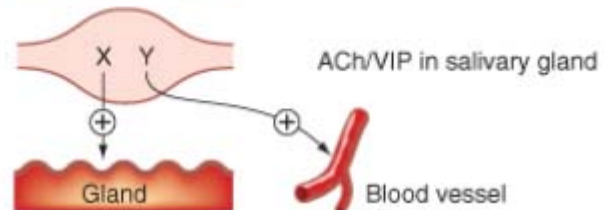
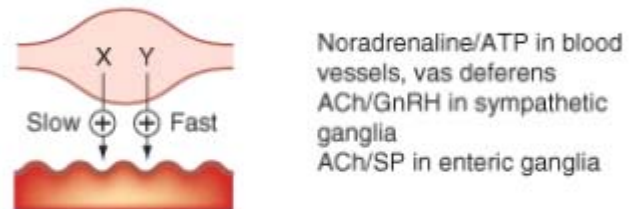
A Presynaptic inhibition



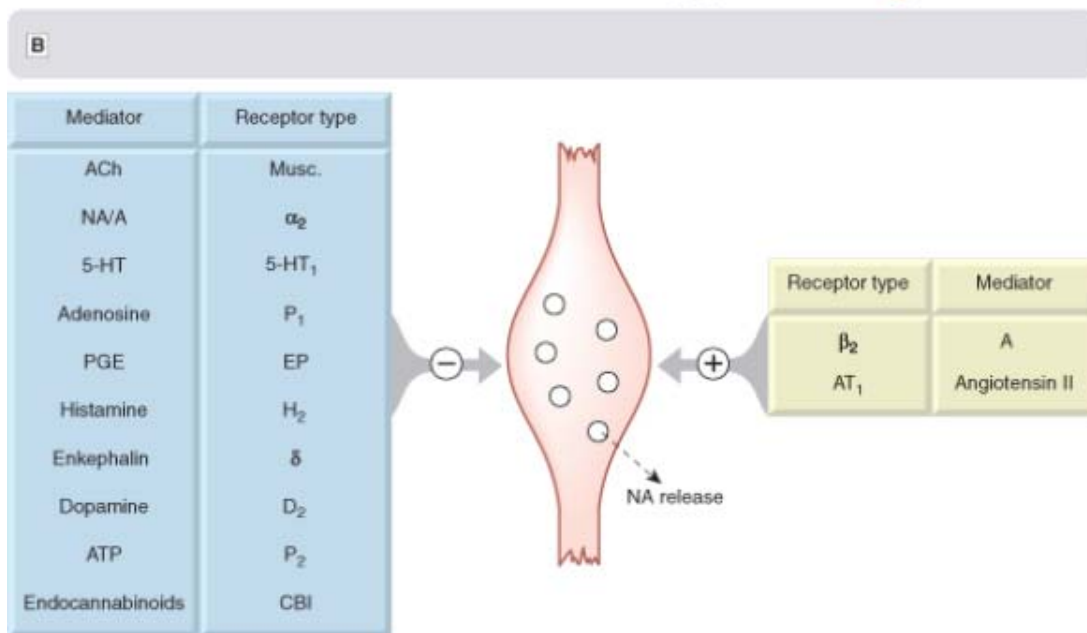
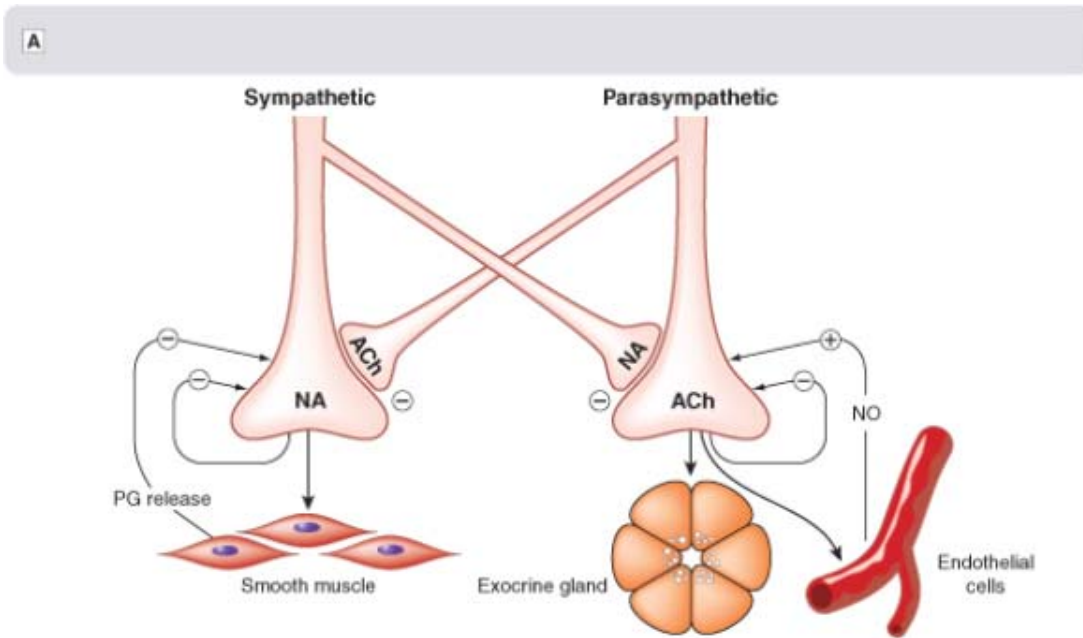
B Heterotropic presynaptic inhibition



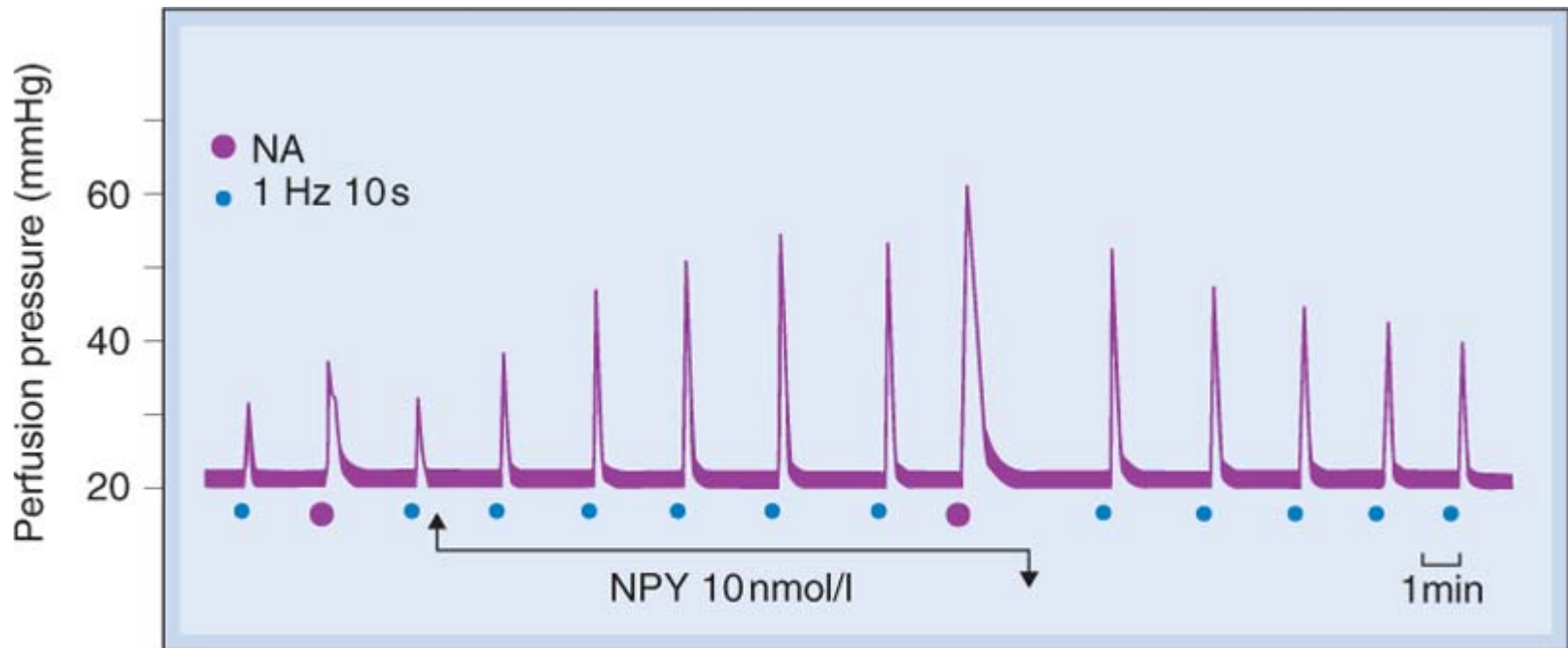
C Postsynaptic synergism



Presinaptična
 regulacija
 sproščanja
 prenašalcev
 iz
 simpatičnih
 in
 parasimpatinih
 vlaken



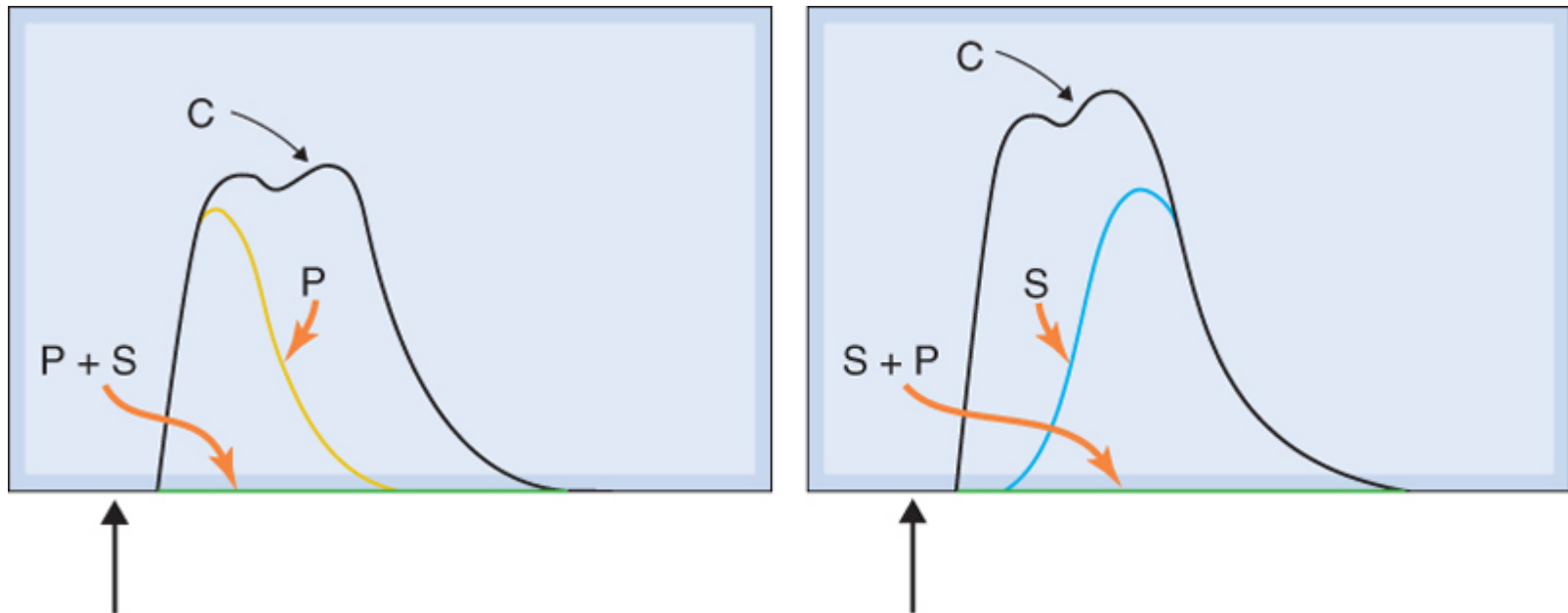
Vpliv neuropeptida Y na učinek noradrenalina na dilatacijo ušesne arterije kunca



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com



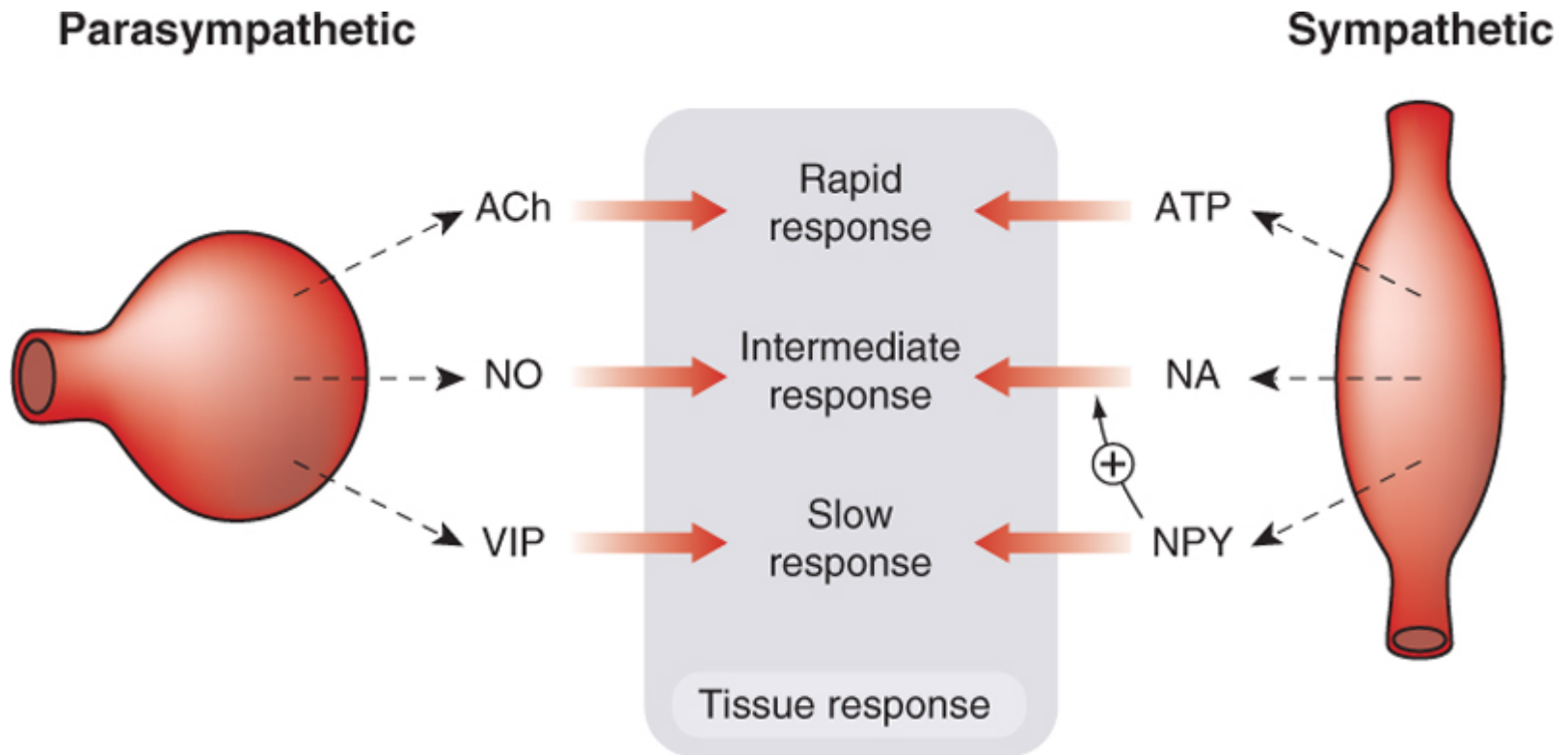
Hkraten prenos noradrenalina in ATP v semenovodu



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

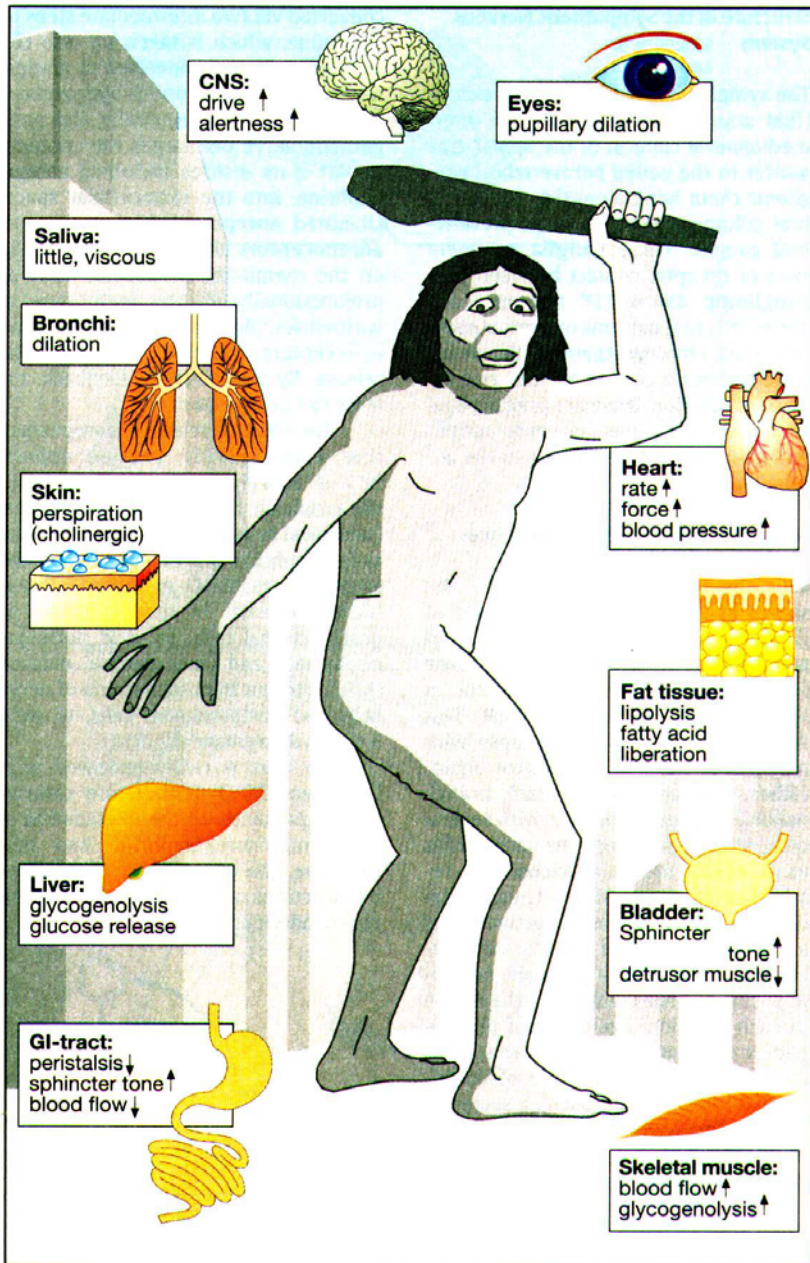
S suramin antagonist ATP, P prazosin antagonist α_1 receptorjev

Hkraten prenos v postganglionarnih simpatičnih in parasimpatičnih vlaknih



Odziv simpatika:

- epizodno
- odgovor na spremembe v okolju
- reakcija boj ali beg
- hkraten odziv več organov



Bolezni, kjer je tonus simpatika povečan

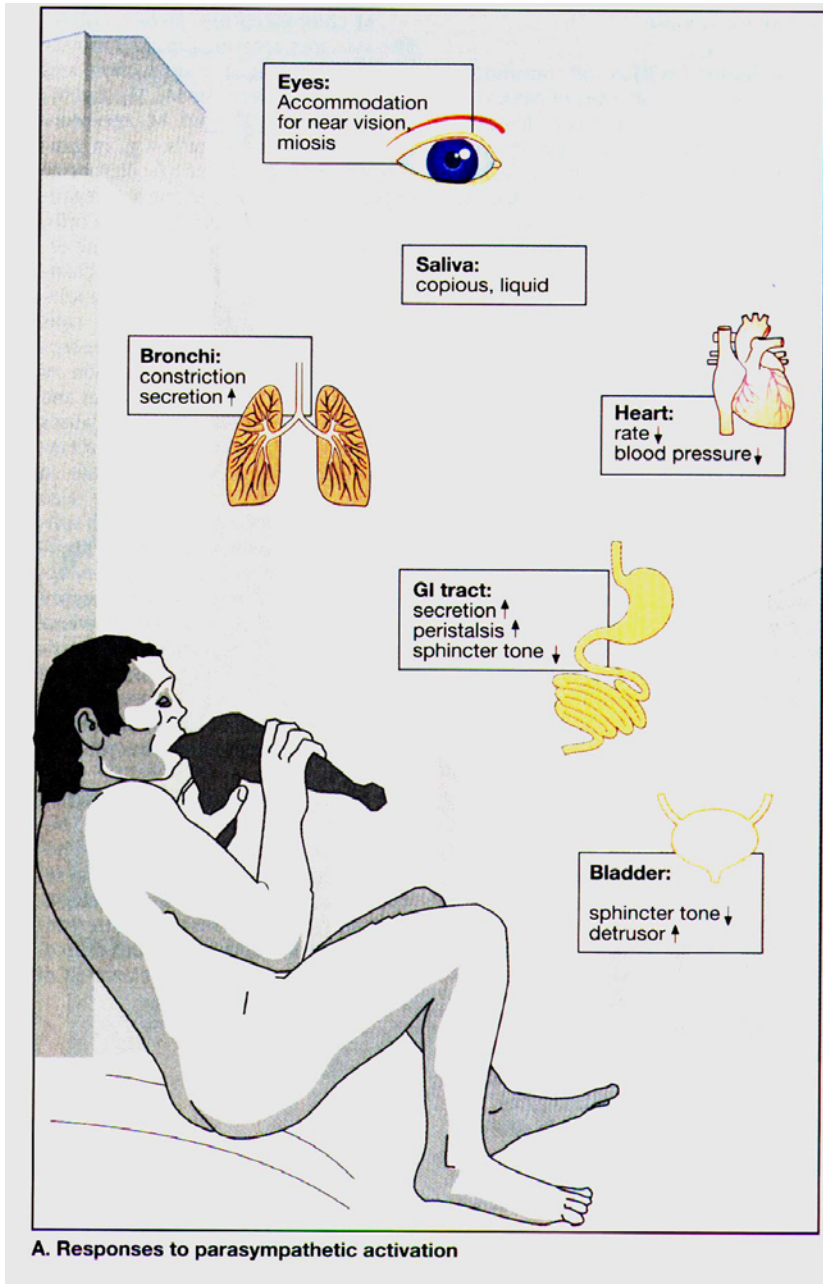
- Panika
- Posttravmatski stresni sindrom
- Socialne fobije (trema)



Parasimpatični sistem:

- stopnjevan odgovor v točno določenih anatomskih predelih
- predvsem prebava in sekrecija iz žlez
- hitrost in moč bitja srca

Rest & digest



Bolezenska stanja, pri katerih je prizadeto tudi avtonomno živčevje (1)

- Dizavtonomije
- Nevropatije (dedne, vnetne)
- Infekcije (lepra, HIV, Chagasova bolezen, davica Lyme borelioza, botulizem)
- Metabolne (diabetes, amiloidoza, porfirija, kronična ledvična odpoved, odpoved jeter, hipovitaminoza B12, B2)
- Alkoholizem
- Bolezni vezivnega tkiva: RA, SLE, Sjogrenov sindrom, sistemska skleroza



Bolezenska stanja, pri katerih je prizadeto tudi avtonomno živčevje (2)

- Vnetne bolezni črevesja: ulcerativni kolitis, Crohnova bolezen
- Kronične bolezni pljuč
- Multipla sistemska lipomatoza
- Zdravila in strupi: vinkristin, cisplatin, taksol, amjodaron, Ta, As, Hg, organska topila....
- CNS bolezni: Parkinsonova bolezen, poškodbe hrbtenjače, Wernickejeva encefalopatija, bolezni možganskega žilja, tumorji možganskega debla, multipla skleroza, tabes dorsalis



Od strahu mu je ušlo.

Kateri živčni sistem je kriv za to reakcijo?