

# ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

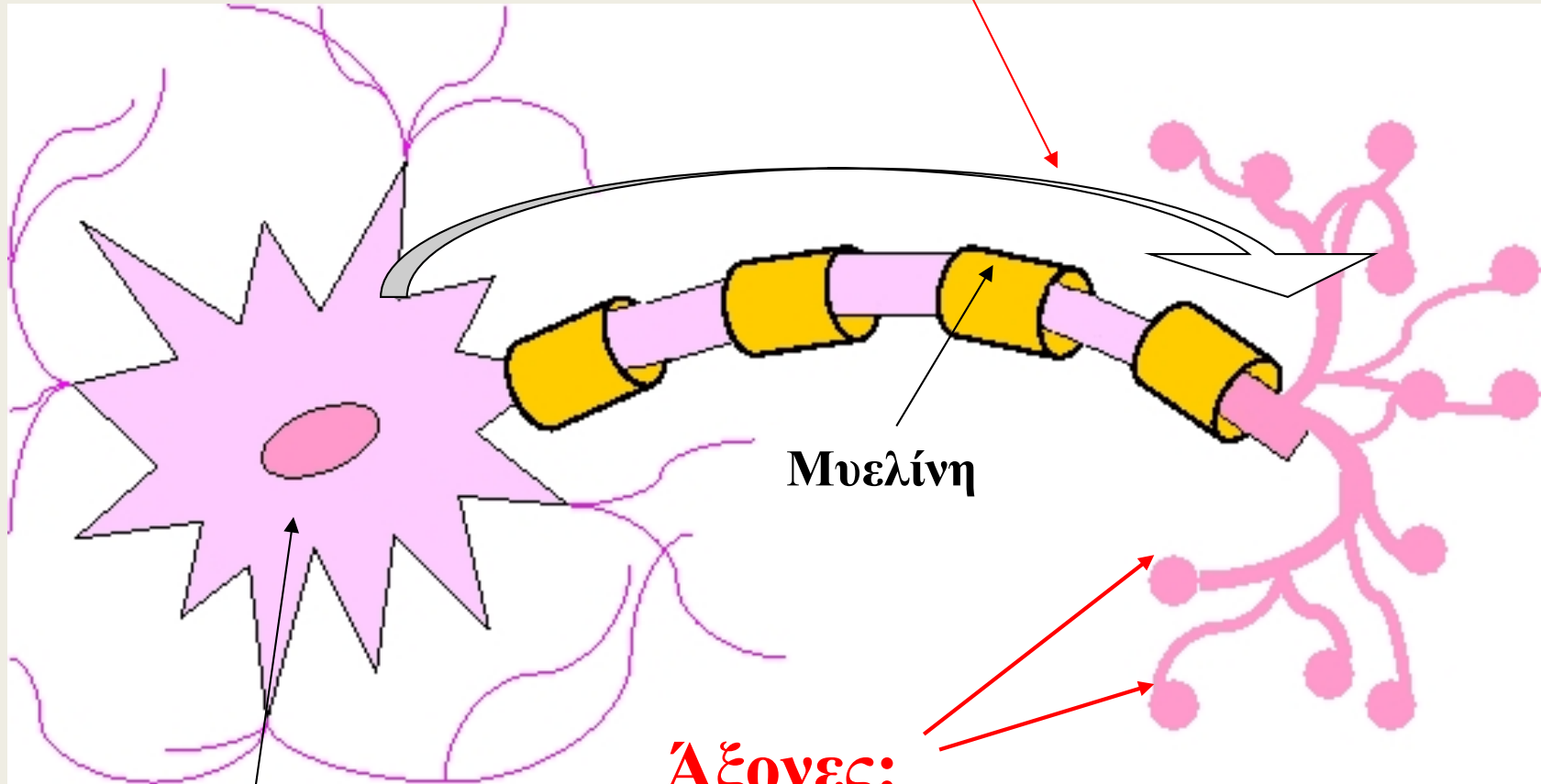
Χριστίνα Δάλλα

Επίκουρη Καθηγήτρια Φαρμακολογίας - Ψυχοφαρμακολογίας

Εργ. Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

[cdalla@med.uoa.gr](mailto:cdalla@med.uoa.gr)

**Δενδρίτες:  
Λαμβάνουν**

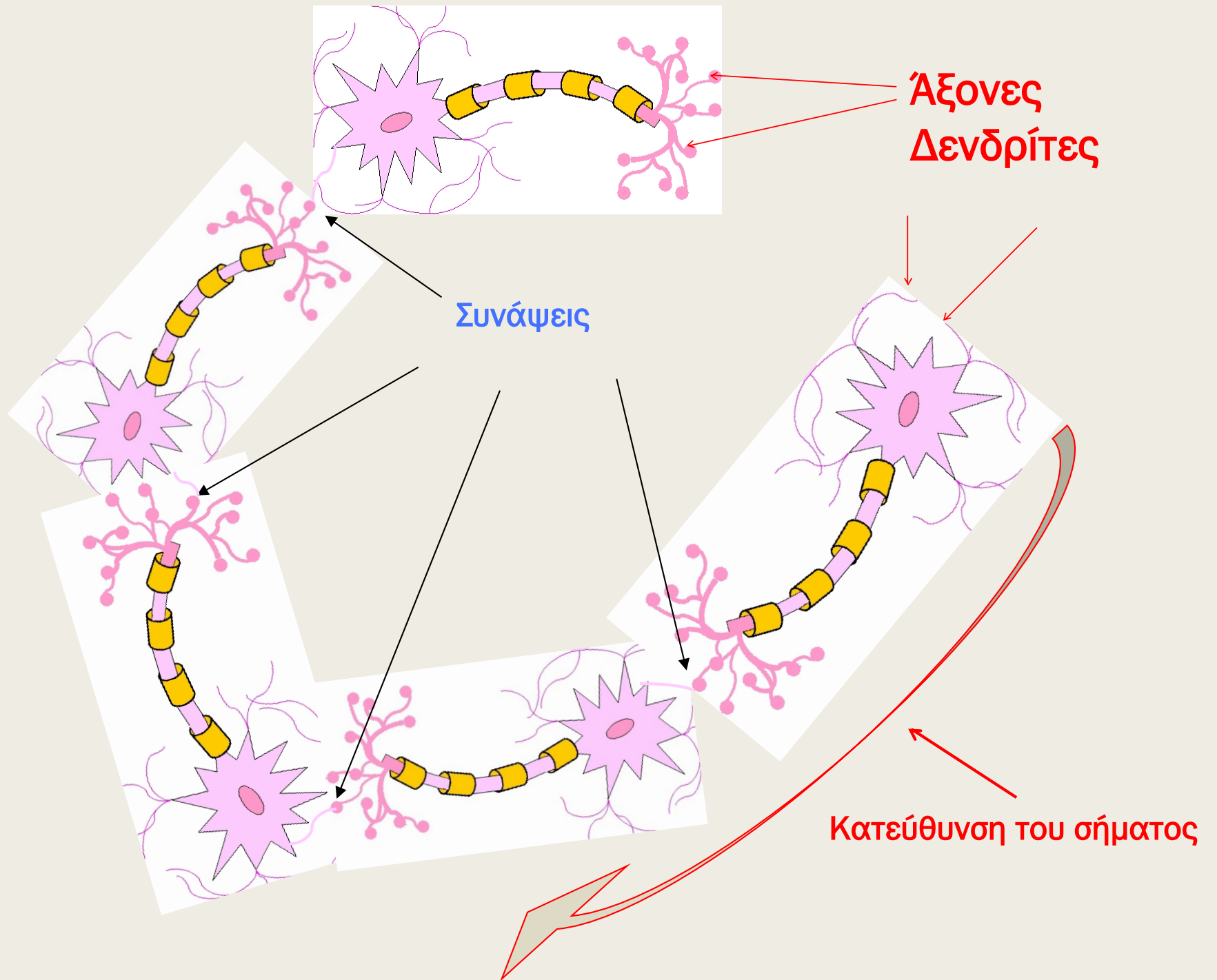


**Κατεύθυνση του σήματος**

**Μυελίνη**

**Σώμα Νευρώνα**

**Άξονες:  
Εκπέμπουν**



Εισαρχόμενο  
Ηλεκτρικό Σήμα

Άξονας

Κυστίδια

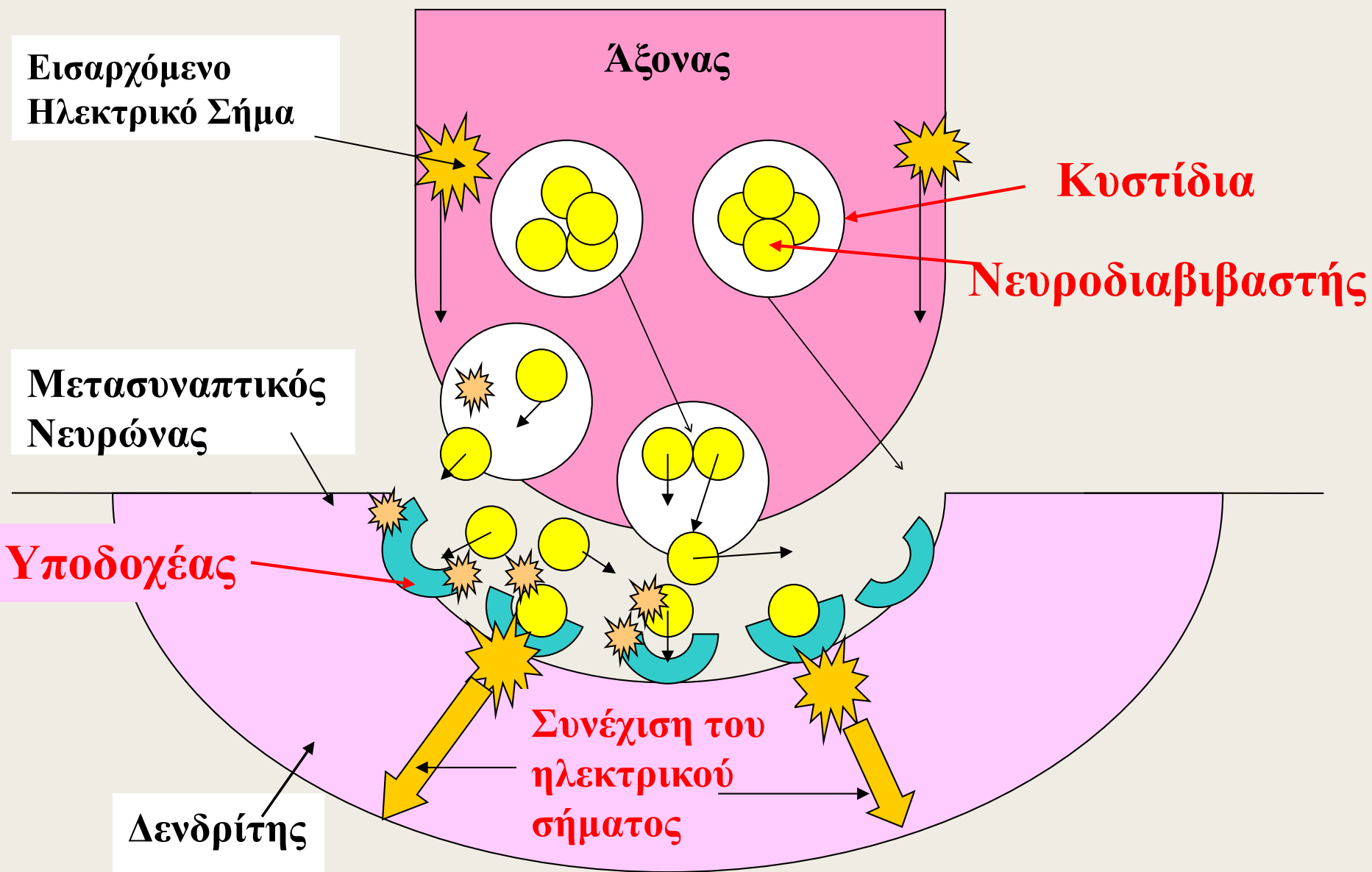
Νευροδιαβιβαστής

Μετασυναπτικός  
Νευρώνας

Υποδοχέας

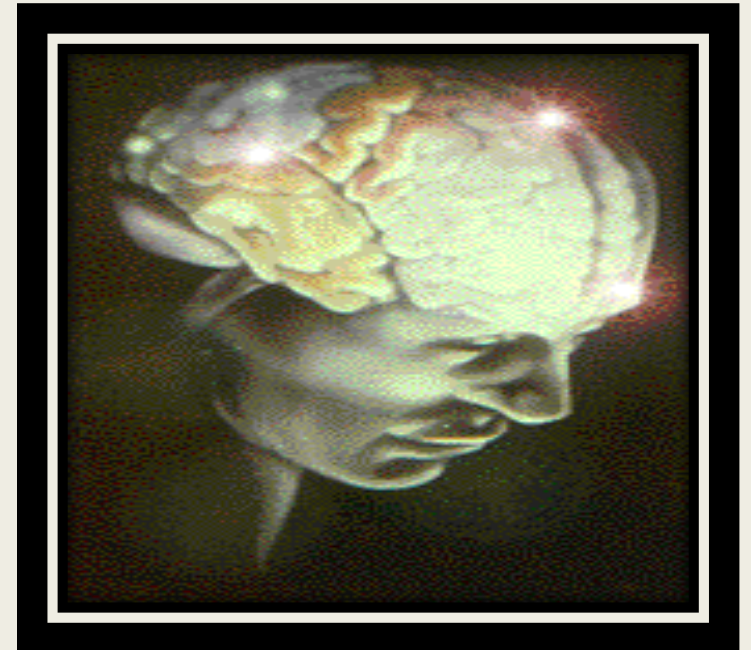
Συνέχιση του  
ηλεκτρικού  
σήματος

Δενδρίτης



# Νευροδιαβιβαστές

- Βιοχημικές ενώσεις που απελευθερώνονται από ένα νευρώνα και επηρεάζουν έναν άλλο (ή ένα όργανο, π.χ. μύες)
- Διεγερτικοί Νευροδιαβιβαστές
  - προκαλούν αποπόλωση
- Ανασταλτικοί Νευροδιαβιβαστές
  - προκαλούν υπερπόλωση



# Κλασσικοί Νευροδιαβιβαστές

- Συντίθενται στον προσυναπτικό νευρώνα
- Αποθηκεύονται σε συναπτικά κυστίδια
- Απελευθερώνονται προς τη σύναψη από τα κυστίδια σε απάντηση της αποπόλωσης της μεμβράνης
- Προσδένονται σε ένα μετασυναπτικό υποδοχέα
- Προκαλούν μια απάντηση από τον μετασυναπτικό νευρώνα (αποπόλωση ή υπερπόλωση)
- Απομακρύνονται ταχέως από τη σύναψη

# Ταξινόμηση Νευροδιαβιβαστών ανάλογα με τη δομή τους

- Αμίνες
  - Ντοπαμίνη
  - Νοερπινεφρίνη
  - Επινεφρίνη
  - Σεροτονίνη
- Αμινοξέα
  - Γλουταμικό
  - GABA
  - Ασπαρτικό
  - Γλυκίνη
- Πεπτίδια
  - Νευροπεπτίδιο Y
  - Σοματοστατίνη
  - Vasoactive intestinal Peptide
  - Substance P & K
- Άλλοι
  - Ακετυλοχολίνη
  - Ισταμίνη

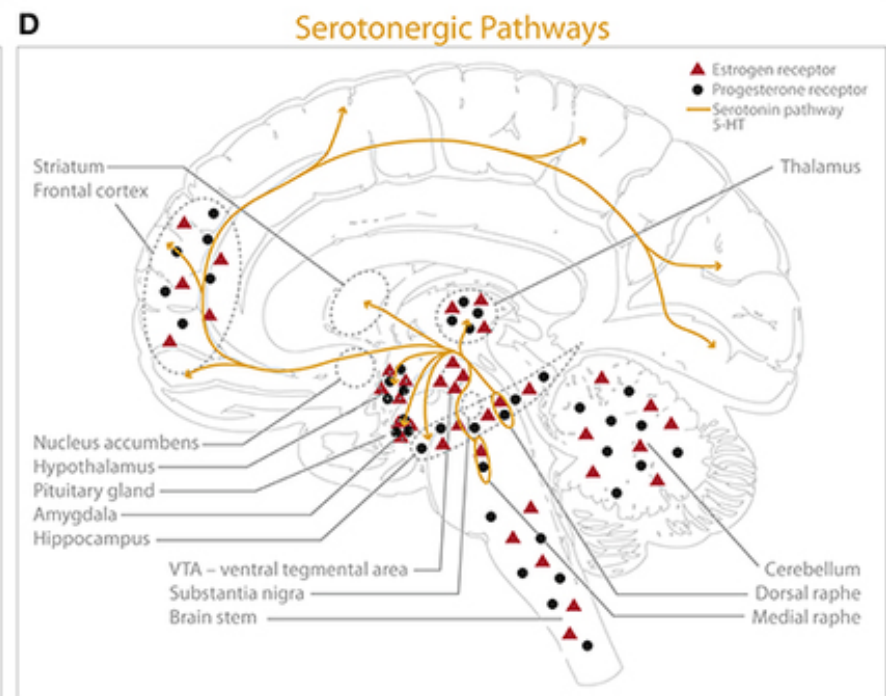
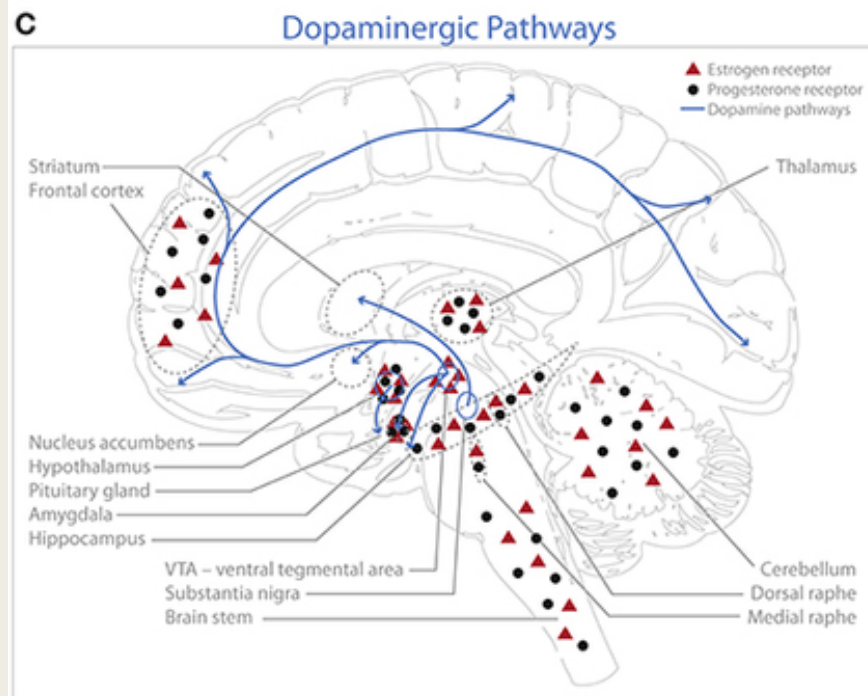
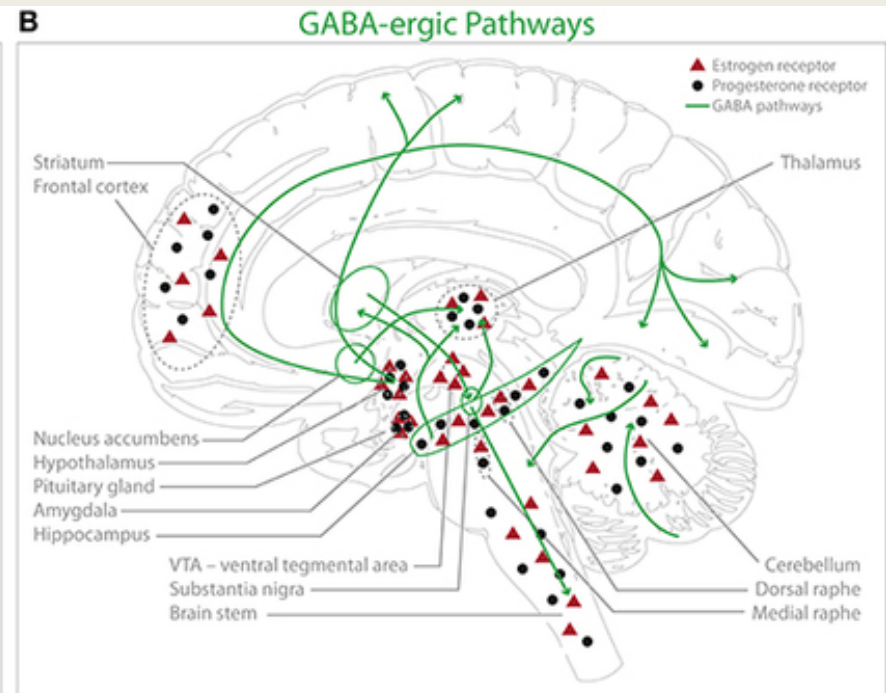
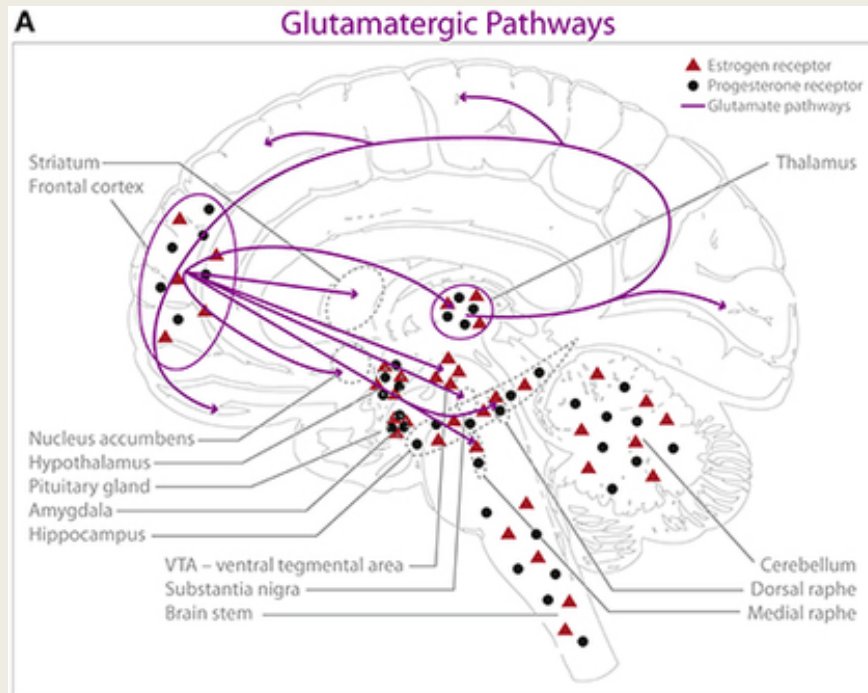
# Ταξινόμηση Νευροδιαβιβαστών ανάλογα με τη δράση τους

- Διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές
  - *Ακετυλοχολίνη, (νορ)επινεφρίνη, γλουταμικό, ασπαρτικό, ισταμίνη*
- Ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές
  - *Γλυκίνη, GABA*
- Μικτοί
  - *Ντοπαμίνη, Σεροτονίνη*



# Σύνδεση Νευροδιαβιβαστών σε υποδοχείς

- Ιονοτροπικοί: λειτουργούν ως δίαυλοι ιόντων και ρυθμίζουν την είσοδο τους
- Μεταβοτροπικοί: Ενεργοποιούν αλυσίδες χημικών αντιδράσεων μέσω δεύτερων αγγελιοφόρων



# Βιογενείς Αμίνες

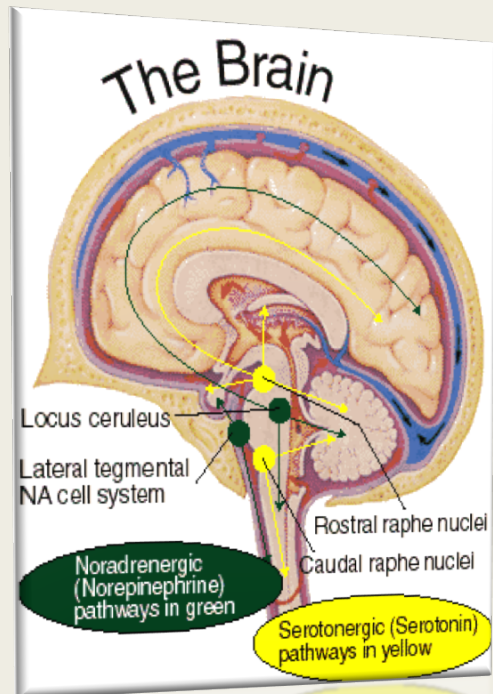
## Κατεχολαμίνες

- Ντοπαμίνη
- (νορ)Επινεφρίνη

## Ινδολαμίνες

- Σεροτονίνη
- Μελατονίνη

# Νορεπινεφρίνη

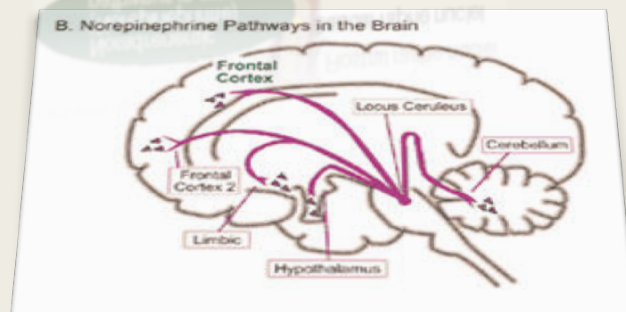


Βρίσκεται σε 3 περιοχές

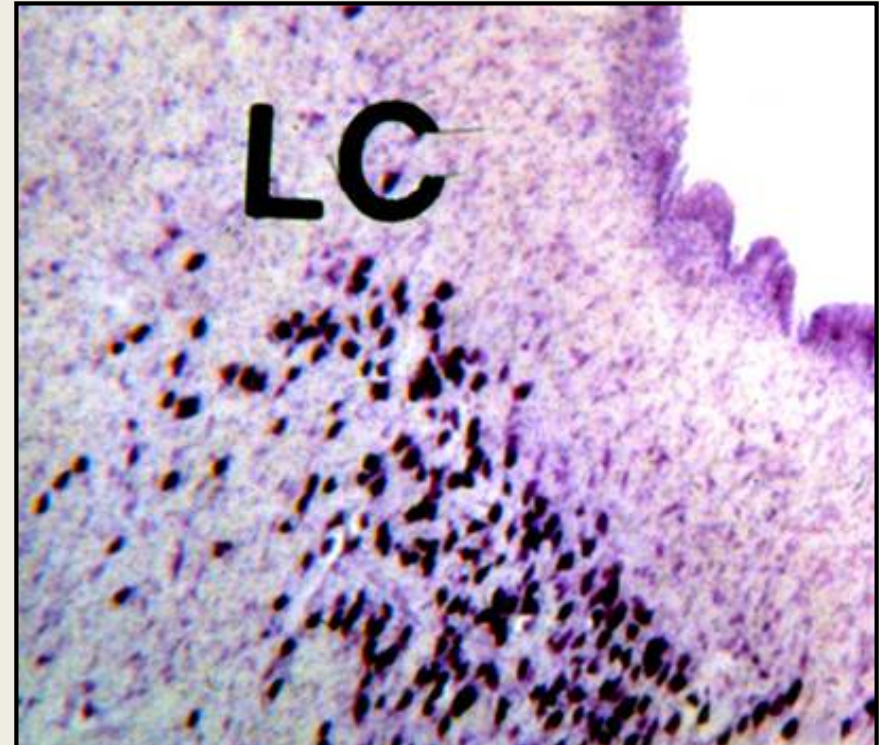
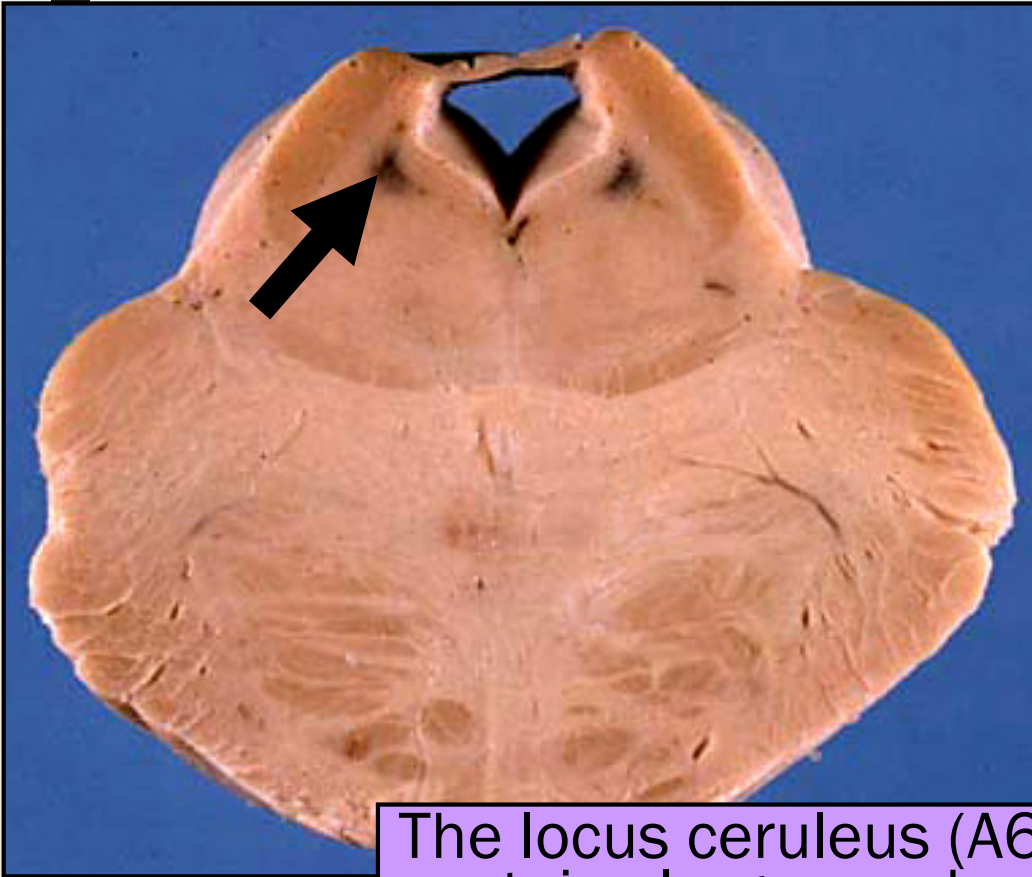
- Υπομέλανας τόπος,
- Γέφυρα
- Δικτυωτός Σχηματισμός

Κύριοι ρόλοι

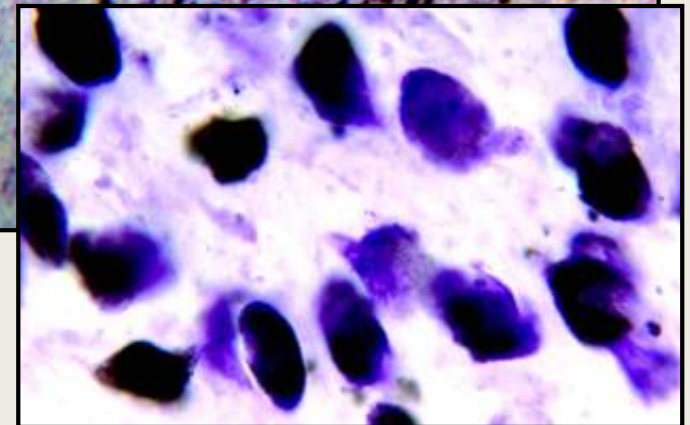
- Προσοχή, εγρήγορση  
ετοιμότητα
- Κύκλος ύπνου-εγρήγορσης
- Ρύθμιση διάθεσης



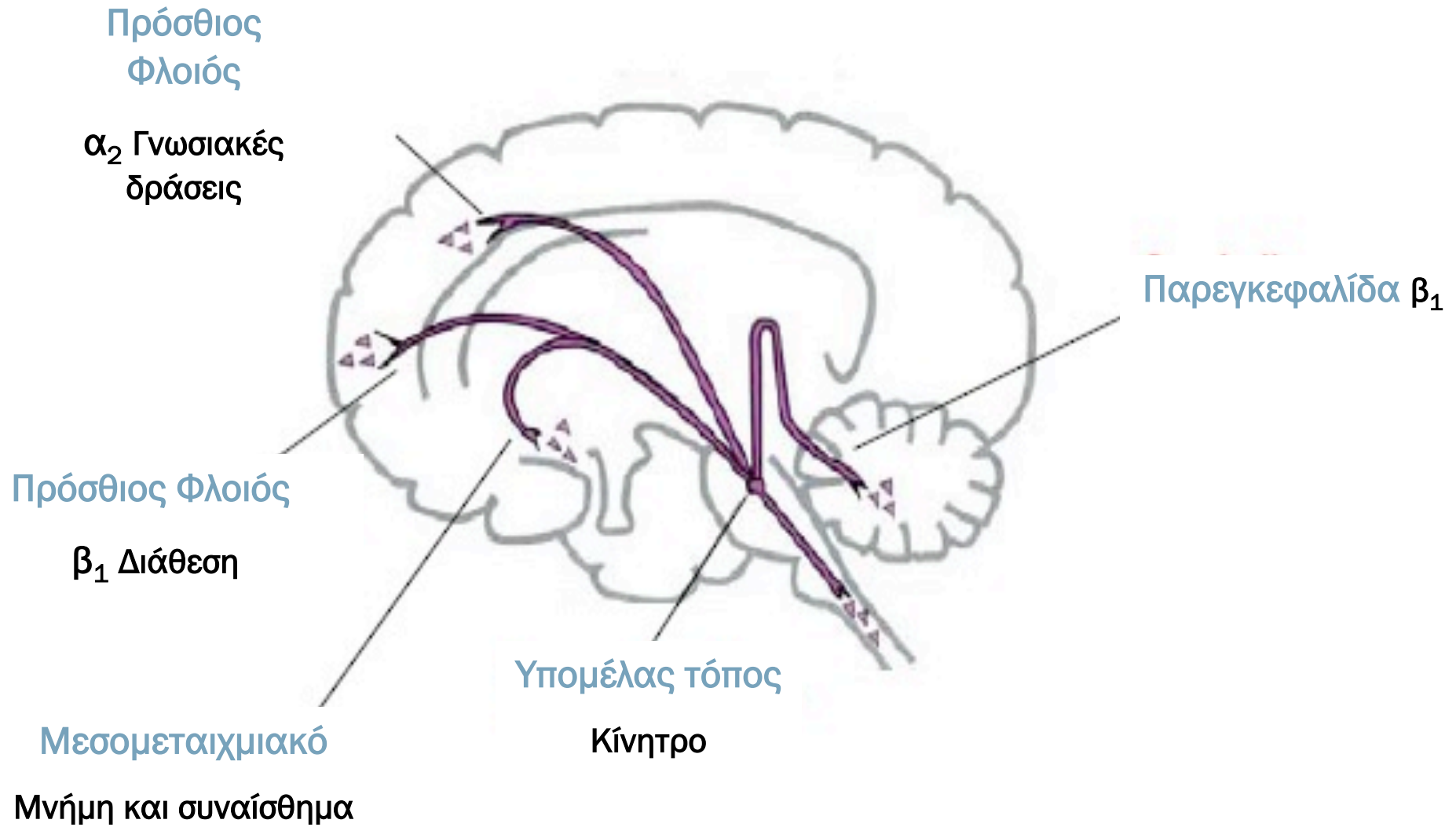
## Υπομέλανας τόπος

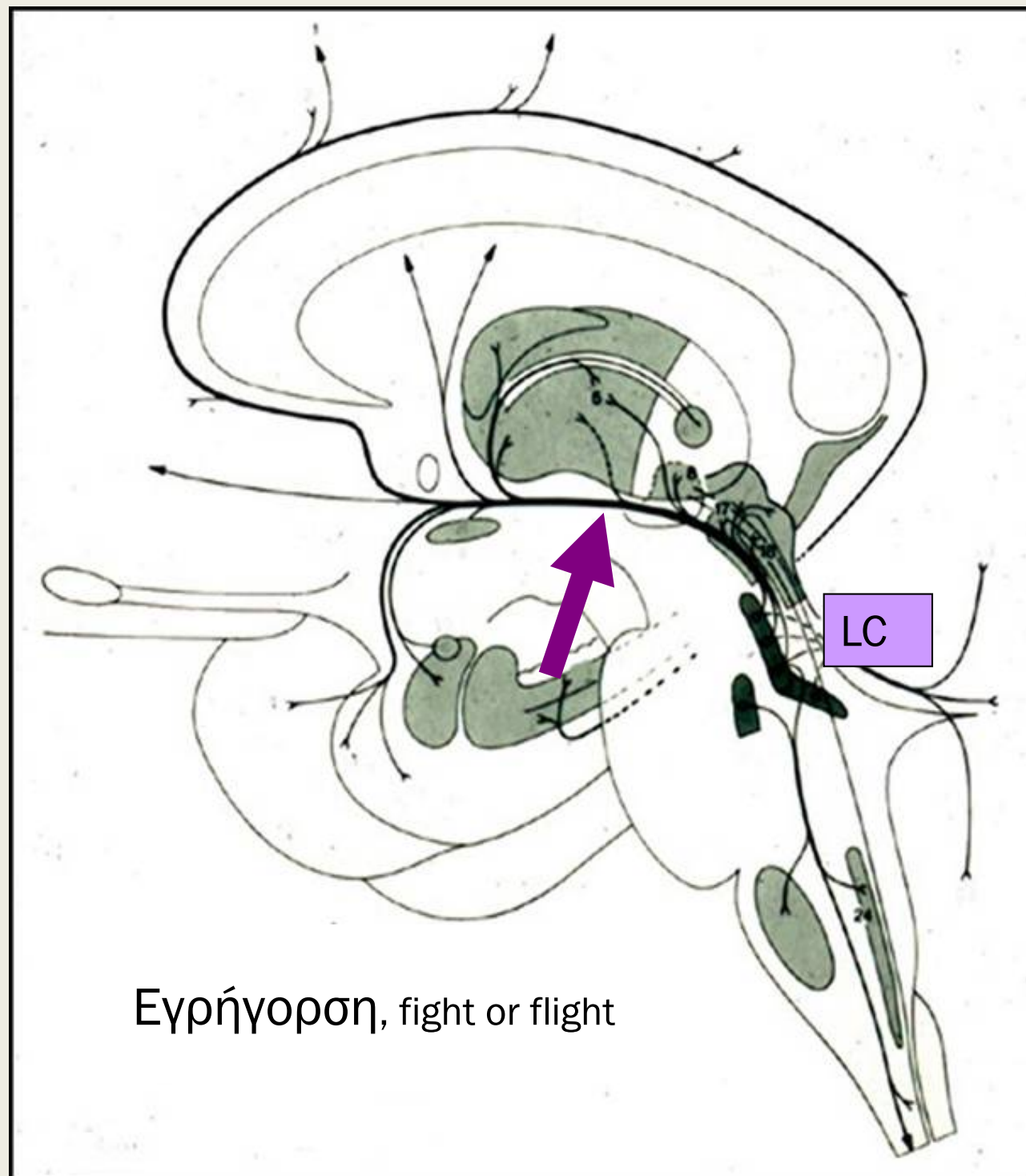


The locus ceruleus (A6) contains large numbers of neurons whose cytoplasm is filled with neuromelanin, a byproduct of catecholamine (NE) synthesis.

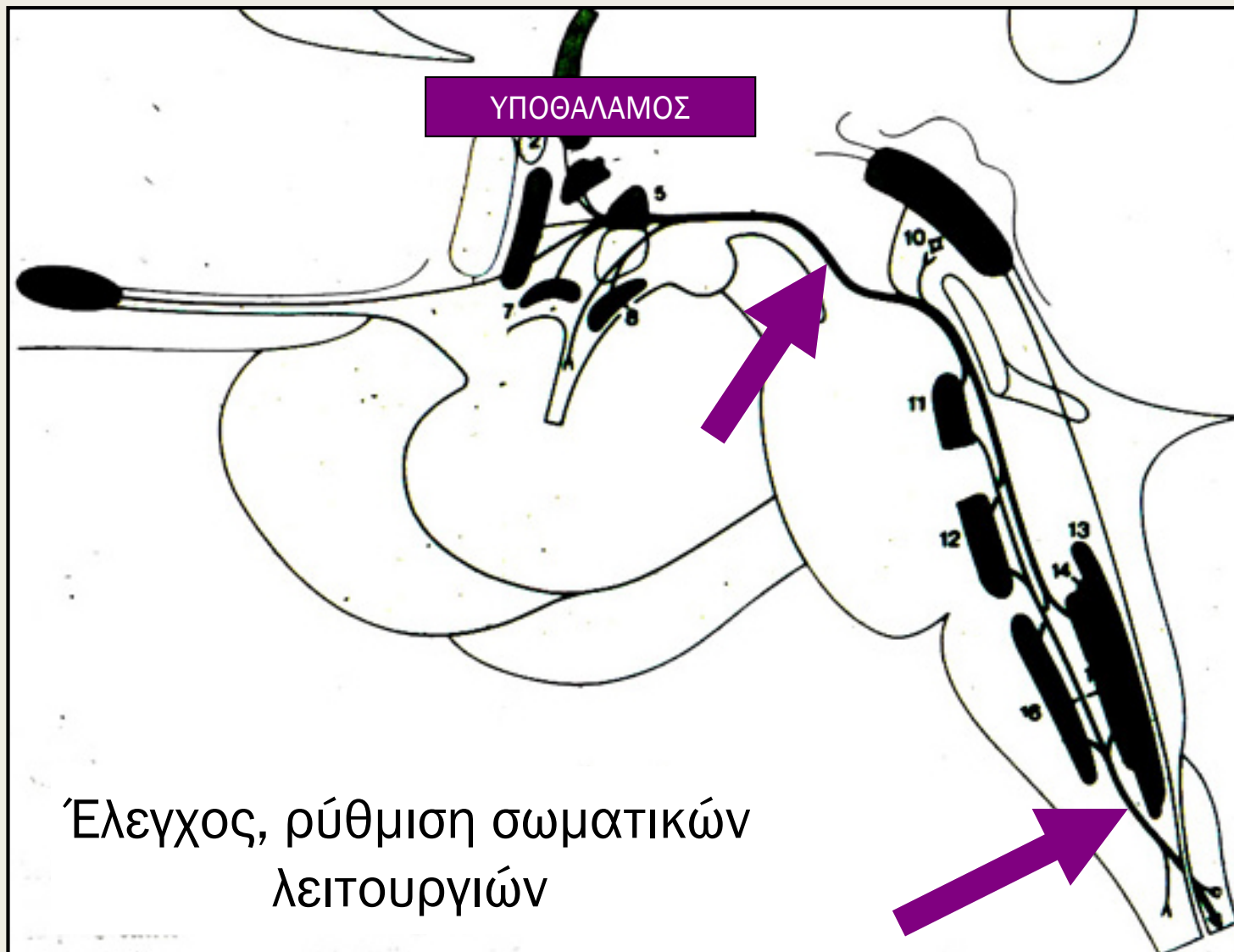


# Νοραδρενεργικοί οδοί





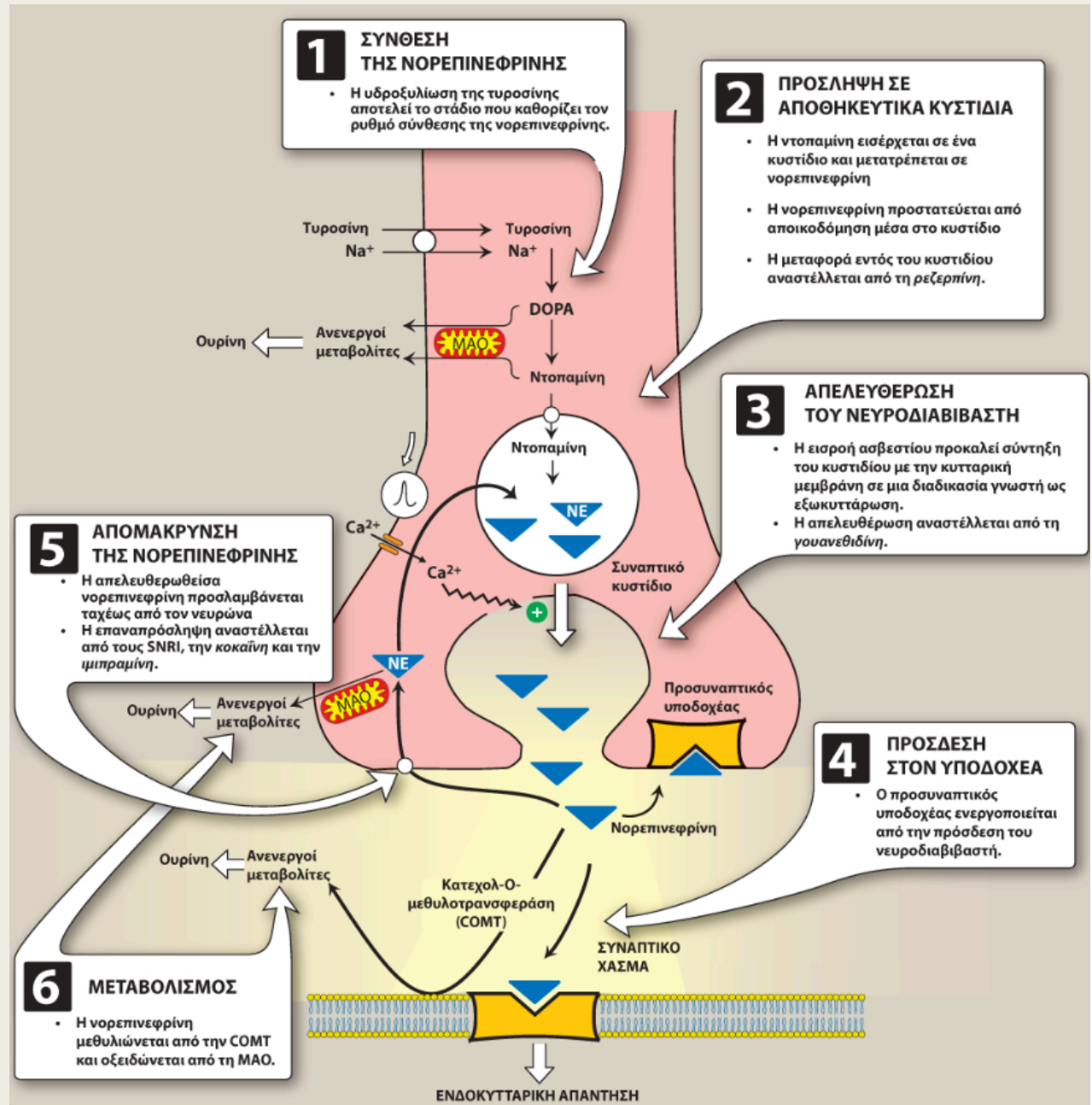
Εγρήγορση, fight or flight





# Κατεχολαμινεργική σύναψη

- Ντοπαμίνη
- Νορεπινεφρίνη-Επινεφρίνη
- (Νοραδρεναλίνη-Αδρεναλίνη)

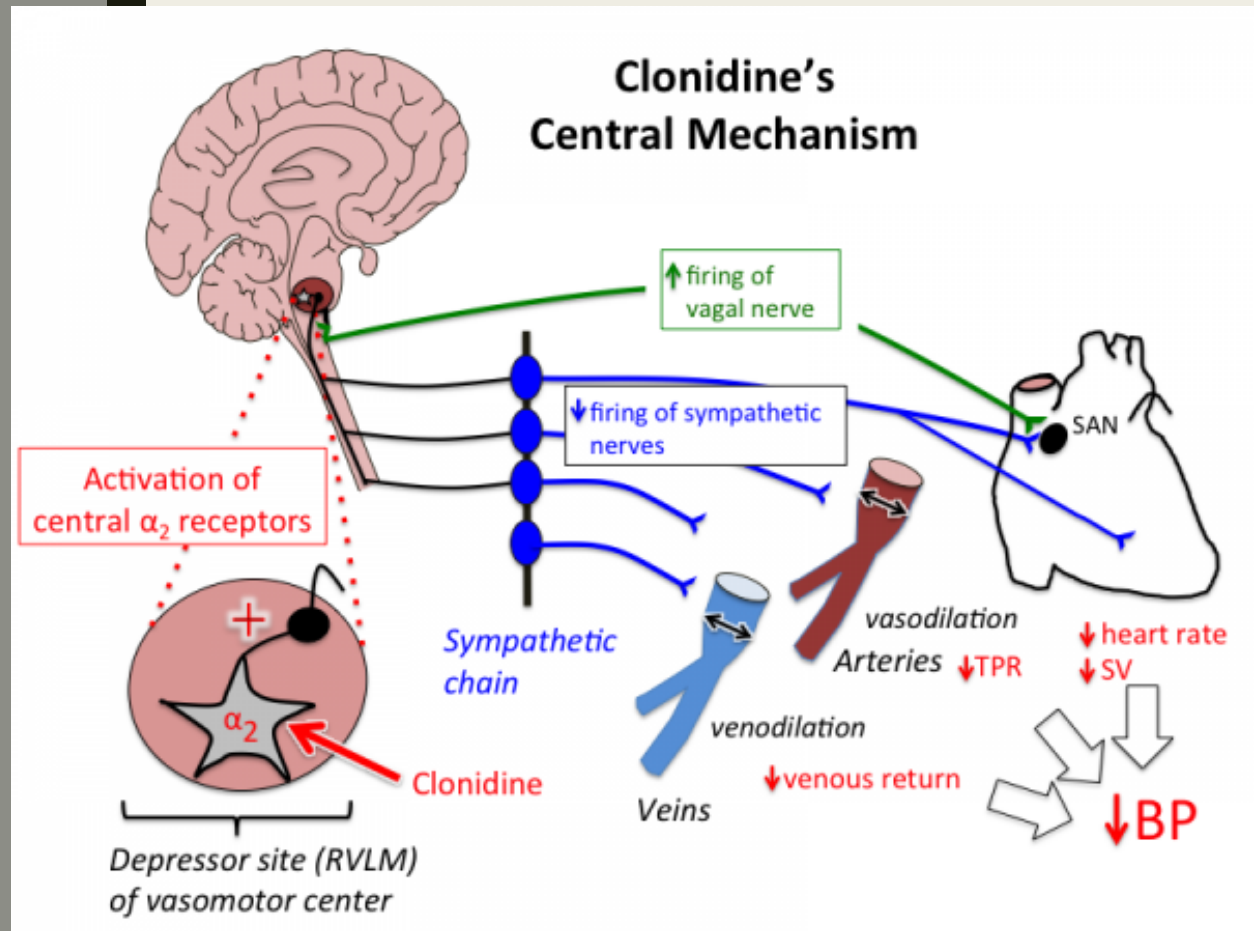


# Αδρενεργικοί υποδοχείς

Υποδοχέας	Θέση	G πρωτεΐνη	Δεύτερος αγγελιοφόρος	Κύρια δράση
Άλφα1 (α1)	Λείοι μύες, αδένες, καρδιά, οφθαλμός, τρίχες	Gq	↑ IP3, DAG	↑ Ca <sup>2+</sup> , προκαλεί συσπάσεις, έκκριση
Άλφα2 (α2) Προσυναπτικοί	Τελικά νεύρα, λείοι μύες, αιμοπετάλια	Gi	↓ cAMP	↓ Έλεγχος απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, προκαλεί συσπάσεις στους μύς
Βήτα1 (β1)	Καρδιακός μυς, νεφρά	Gs	↑ cAMP	↑ Καρδιακός ρυθμός, ↑ δύναμης; ↑ απελευθέρωση ρενίνης
Βήτα2 (β2)	Λείοι μύες, ήπαρ, καρδιά, βρόγχοι, μήτρα	Gs	↑ cAMP	Χαλάρωση λείων μυών; ↑ γλυκονεογένεση; ↑ Καρδιακός ρυθμός, δύναμης
Ντοπαμίνη1 (D1)	Λείοι μύες	Gs	↑ cAMP	Χαλάρωση λείων μυών, αγγεία νεφρών

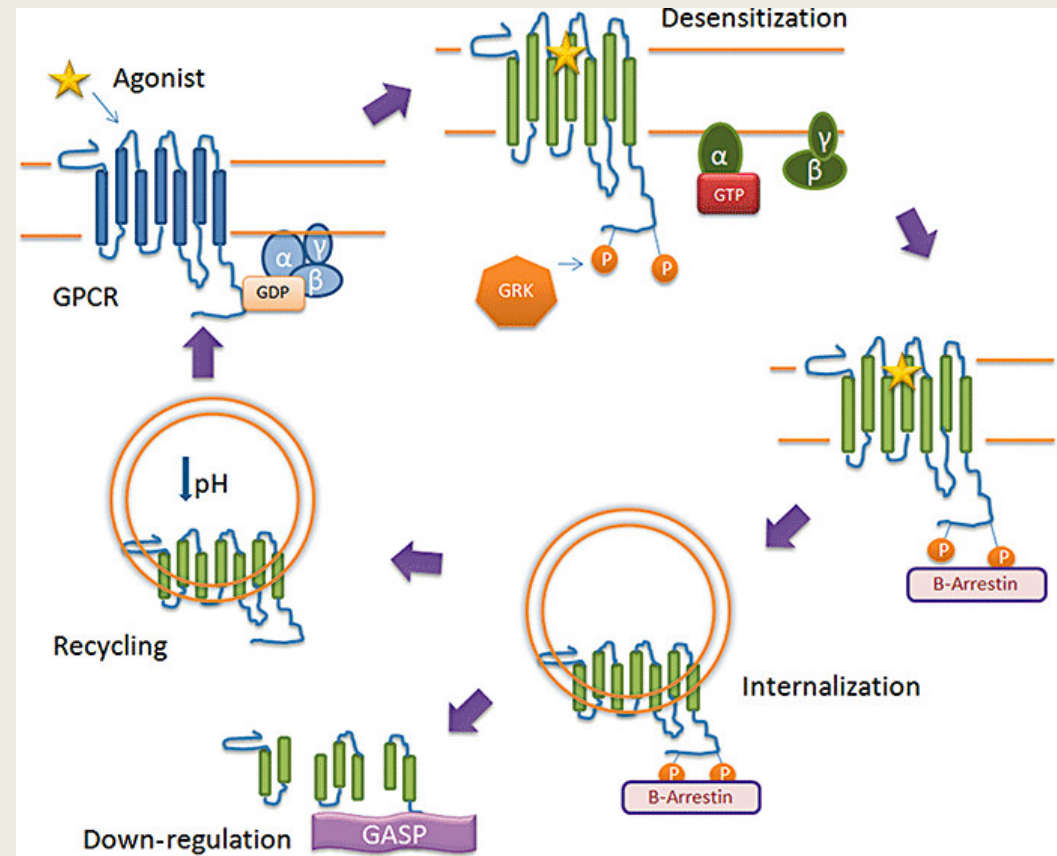
# ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ: ΚΛΟΝΙΔΪΝΗ

- Διεγείρει τους  $\alpha_2$  προσυναπτικούς ανασταλτικούς υποδοχείς στο στέλεχος του εγκεφάλου
- **ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ** για **ΕΠΕΪΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**
- Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ (καταστολή), ξηροστομία
- Προσοχή: αλληλεπιδρά με φάρμακα του ΚΝΣ



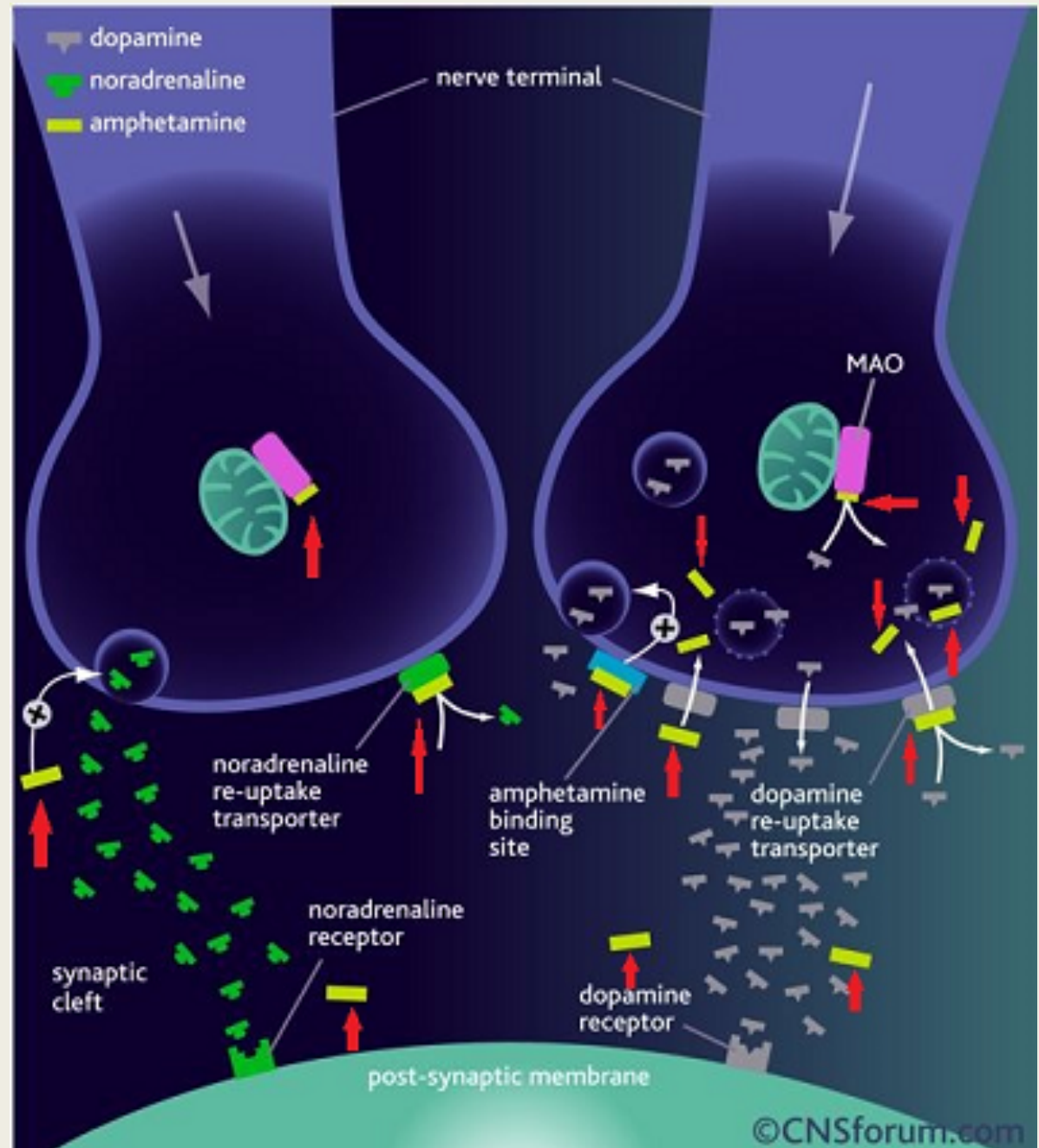
# Αντοχή σε δράσεις των β αγωνιστών

- **Απευαισθητοποίηση υποδοχέων:** μείωση ευαισθησίας υποδοχέα μετά από συνεχή χορήγηση αγωνιστή (π.χ. β αγωνιστές για βρογχοδιαστολή ή δοβουταμίνη).  
Φωσφορυλίωση – **Ταχυφυλαξία**
- **Υπορύθμιση υποδοχέων** (down regulation): μείωση του αριθμού των υποδοχέων μετά από παρατεταμένη χορήγηση αγωνιστή



# Ψυχοδιεγερτικά: κοκαΐνη, αμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη

- Κοκαΐνη: τοπικό αναισθητικό
- Αμφεταμίνη: ανορεξιογόνο, ναρκοληψία και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ)
- Μεθυλοφαινιδάτη (ΔΕΠΥ)
- Μοδαφινίλη (ναρκοληψία)



# Υοχιμβίνη: εκλεκτικός α<sub>2</sub>-ανταγωνιστής



- Αύξηση του συμπαθητικού λόγω άρσης της αναστολής που προκαλούν οι α<sub>2</sub> προσυναπτικοί υποδοχείς στο ΚΝΣ
- Φλοιός δέντρου *yohimbe*
- Έχει χρησιμοποιηθεί ως «αφροδιασιακό» και κατά της στυτικής δυσλειτουργίας χωρίς αποδεδειγμένη δράση
- Επικίνδυνο σε καρδιαγγειακές παθήσεις, ψυχικές διαταραχές και νεφρική δυσλειτουργία



Εσμολόλη	10 min
Ακεβουτολόλη	3-4 h
Πινδολόλη	3-4 h
Μετοπρολόλη	3-4 h
Προπρανολόλη	4-6 h
Τιμολόλη	4-6 h
Λαβεταλόλη	4-6 h
Καρβεδιλόλη	7-10 h
Ναδολόλη	14-24 h
Νεμπιβολόλη	10-30 h

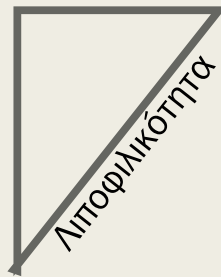
## β ανταγωνιστές (b blockers)

- ∅ **Επιλογή με βάση το προφίλ:** Διαφορές σε: φαρμακοκινητική, στον χρόνο ημίσειας ζωής, στη συγγένεια με β ή α υποδοχείς, στη λιποδιαλυτότητα, ικανότητα πρόκλησης αγγειοδιαστολής και συμπαθομιμητική δράση
- ∅ Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση: υπέρτασης, στηθάγχης, καρδιακή αρρυθμία, οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, υπερθυρεοειδισμού, γλαυκώματος και της ημικρανίας (προφυλακτικά)
- ∅ Εκτός ένδειξης: σε τρόπο από πάρκινσον, τρακ/άγχος, αιμορραγία κισσών
- ∅ Δεν προκαλούν ορθοστατική υπόταση, λόγω έλλειψης κύριας δράσης στους α υποδοχείς

# β-αναστολείς και αιματοεγκεφαλικός φραγμός

## Λόγος εγκέφαλος/Αίμα

- 50 οξεπρενολόλη
- 26 προπρανολόλη
- 12 μετοπρολόλη
- 0.2 ατενολόλη



Κύρια κεντρική δράση: Αγχόλυση

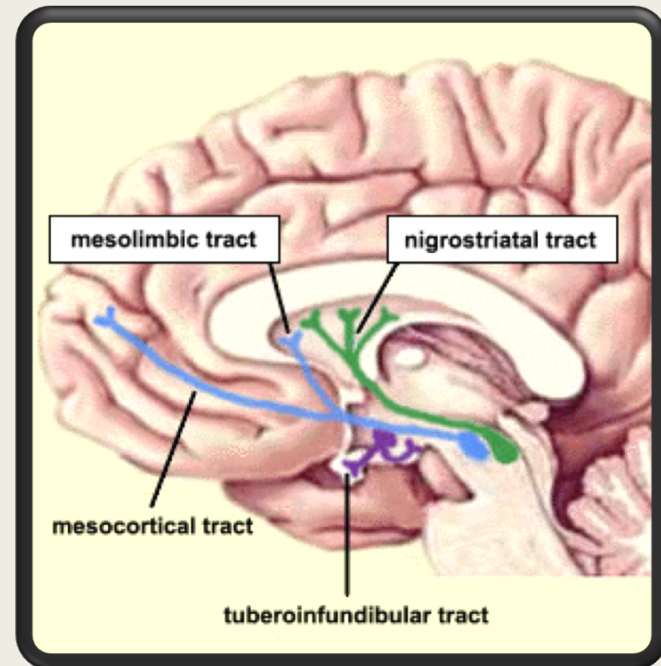
Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ:

ζάλη, κατάθλιψη, λήθαργο, κόπωση, αδυναμία, οπτικές διαταραχές, παραισθήσεις, απώλεια μνήμης, κεφαλαλγία, μείωση libido, κτλ...

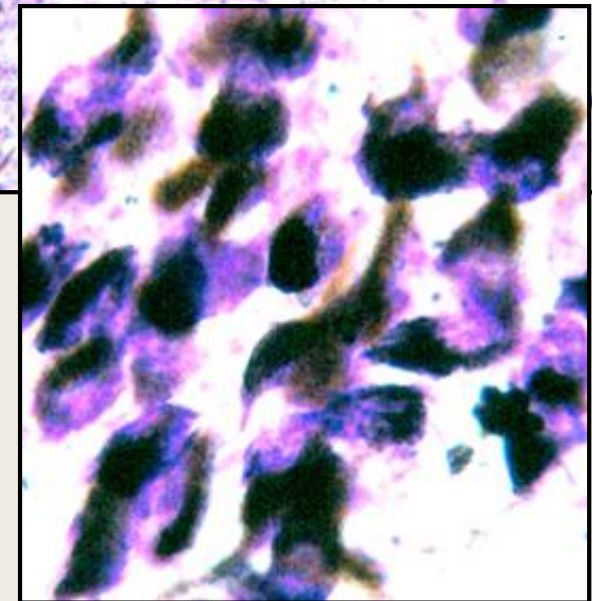
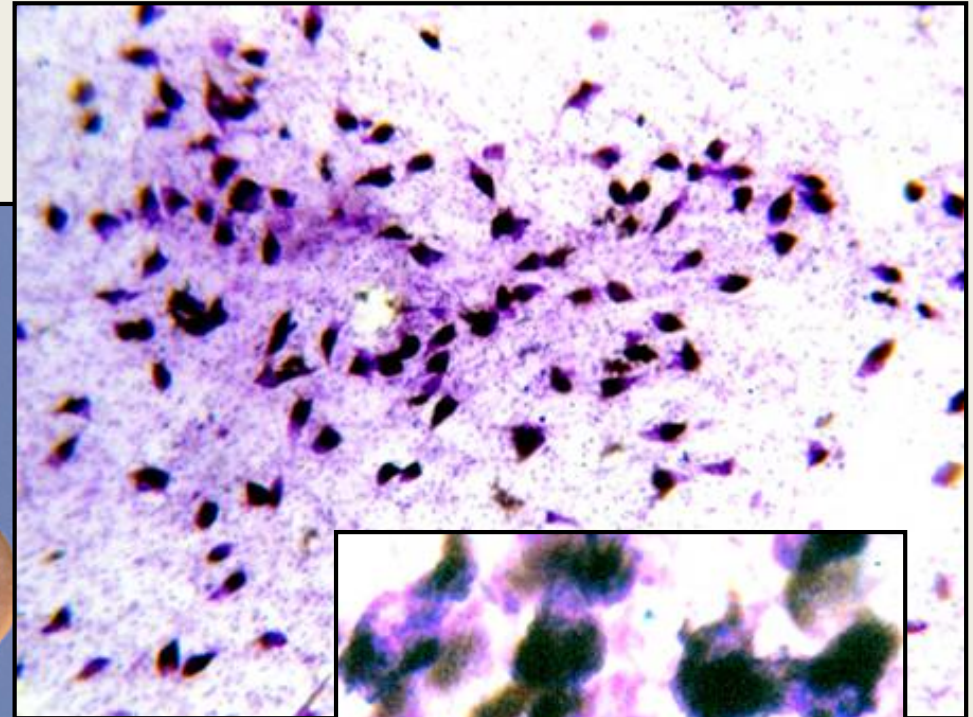
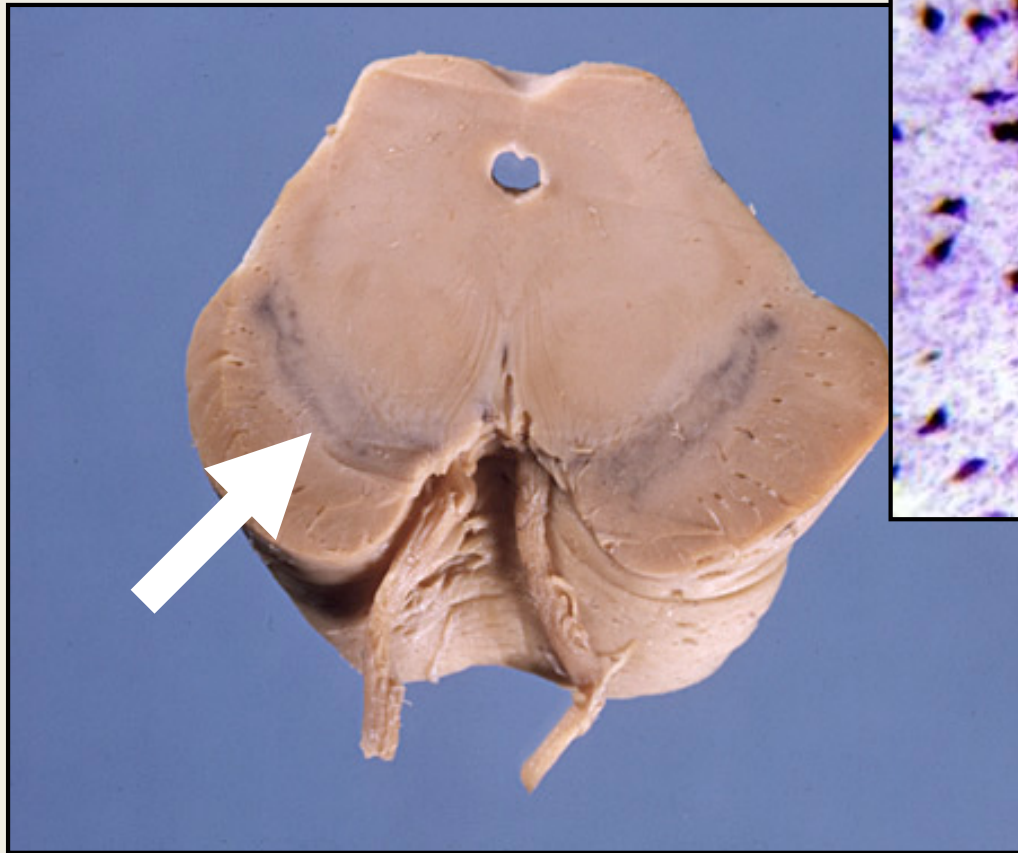


# Ντοπαμίνη

- 1 εκ νευρώνες
- Σημαντικός ρόλος σε:
  - Λεπτές κινήσεις και ρύθμιση κινήσεων
  - Γνωσιακές και αντιληπτικές λειτουργίες
  - Συναισθηματικές απαντήσεις (εφορία, ηδονή)

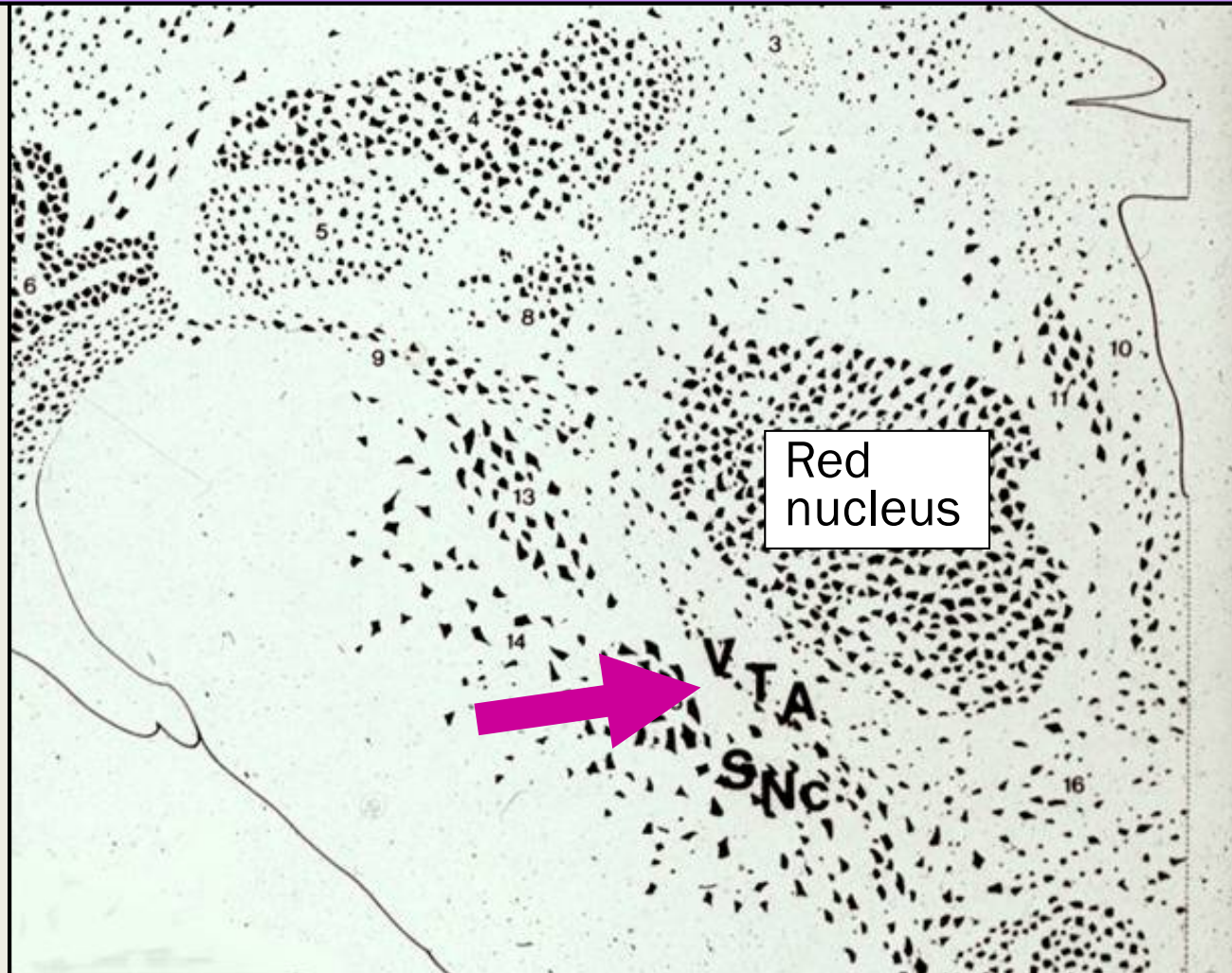


# Substantia Nigra – Μέλαινα Ουσία



Προέλευση των ντοπαμινεργικών  
προβολών:

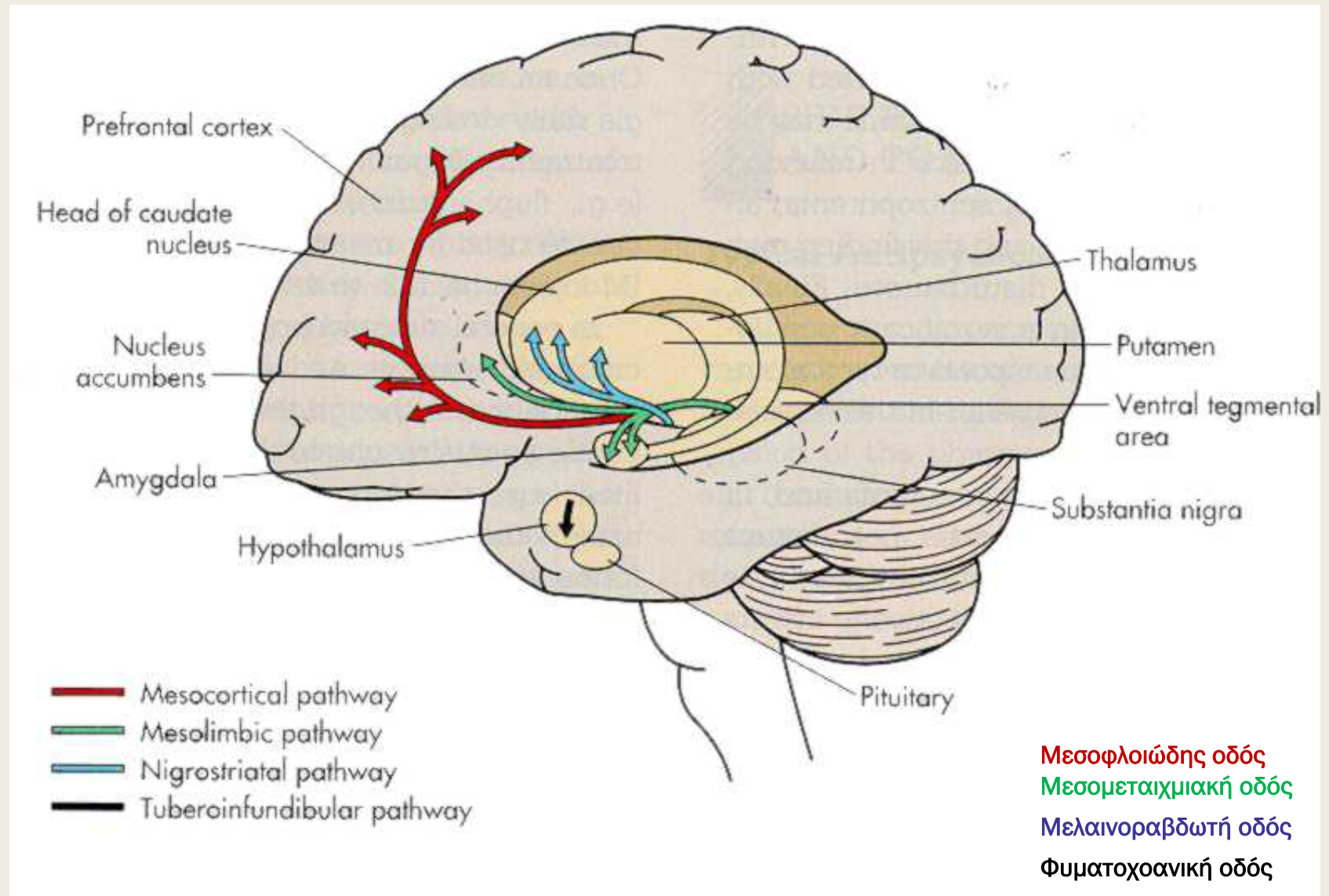
substantia nigra pars compacta ( $\alpha$ )  
και ventral tegmental area ( $\beta$ ).



$\beta$

$\alpha$

# Ντοπαμινεργικές οδοί



# Υποδοχείς Ντοπαμίνης

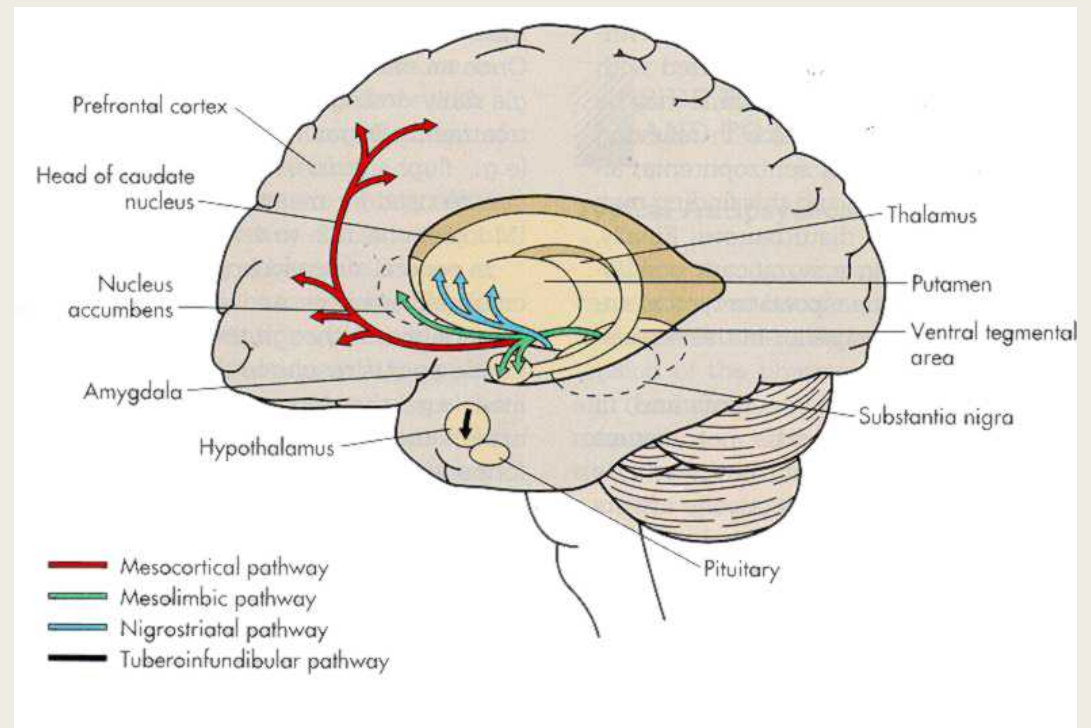
- 5 υπότυποι – οι D2 είναι οι πιο σημαντικοί για την ψυχωσικά συμπτώματα
- Αποκλεισμός των μεσο-μεταιχμιακών D2 οδηγεί στην ελάττωση των συμπτωμάτων
- Αποκλεισμός των μεσο-φλοιοικών D2 οδηγεί στα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα
- Η ντοπαμίνη και η ακετετυλοχολίνη αλληλεπιδρούν στενά
  - Αποκλεισμός των D2 στο μελανοραβδωτό οδηγεί σε EPS
  - Αποκλεισμός των ντοπαμινεργικών υποδοχέων αυξάνει την δραστηριότητα της ακετυλοχολίνης
  - Αυξημένη χολινεργική δραστηριότητα επιτείνει τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα
  - Μακρόχρονος αποκλεισμός προκαλεί “upregulation” και οδηγεί σε όψιμα δυσκινητικά σύνδρομα

# Dopamine Receptors

Type	Distribution	Postulated Roles
D1, 5-like	Brain, smooth muscle	Stimulatory, role in schizophrenia
D2, 3, 4-like	Brain, cardiovascular system, presynaptic nerve terminals	Inhibitory, role in schizophrenia

# Σχιζοφρένεια

- ✓ **Θετικά συμπτώματα:**  
Μεσομεταιχμιακές δομές,
- ✓ **Αρνητικά συμπτώματα:**  
Προμετωπιαίος Φλοιός –  
Κοιλιακή Δομή
- ✓ **Γνωσιακές Διαταραχές:**  
Προμετωπιαίος – Ραχιαία Δομή



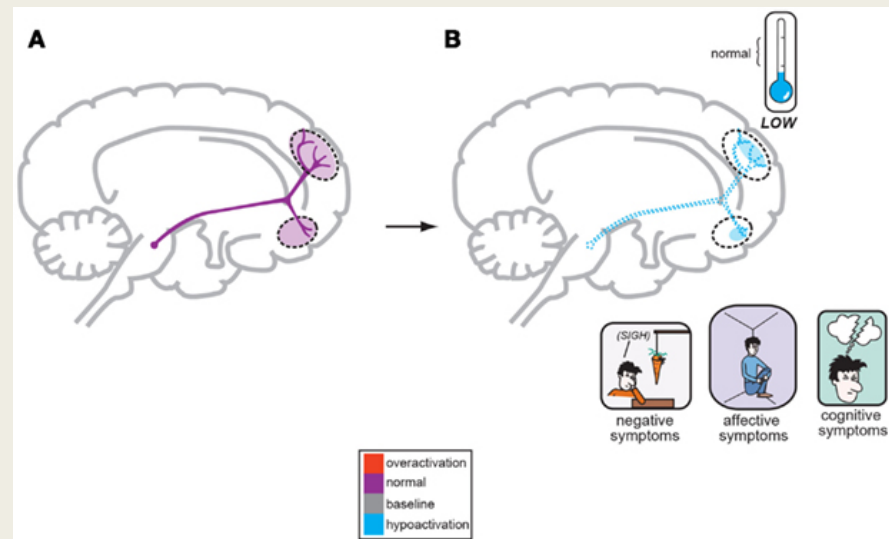
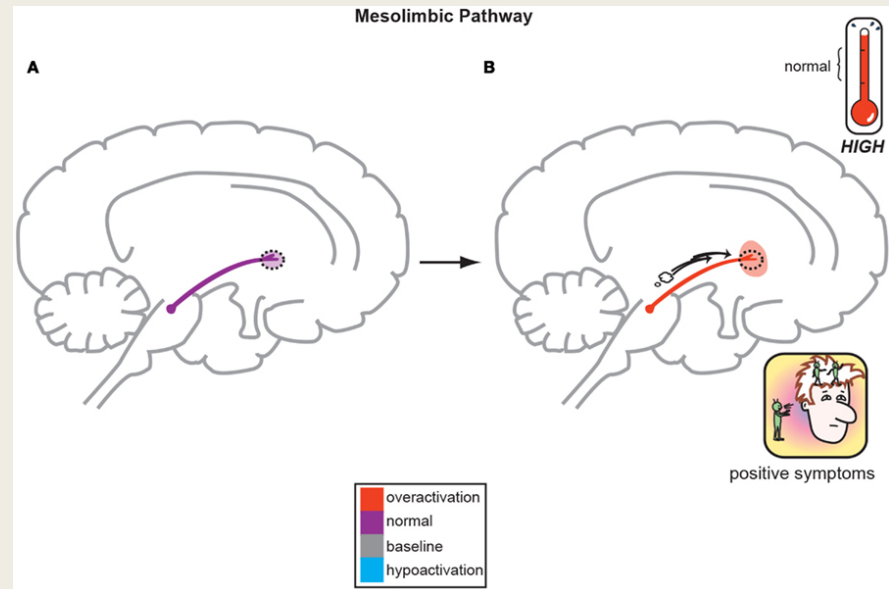
Μεσοφλοιώδης οδός  
Μεσομεταιχμιακή οδός  
Μελανοραβδωτή οδός  
Φυματοχοανική οδός

# Νευροχημικό μοντέλο

✓ Υψηλή ντοπαμινεργική δραστηριότητα σε υποφλοιώδεις περιοχές

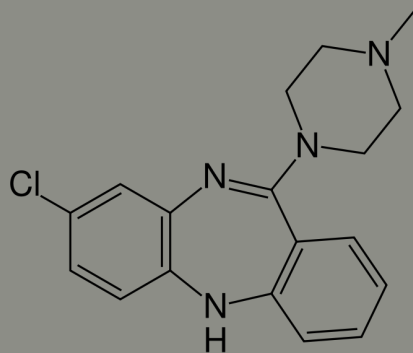
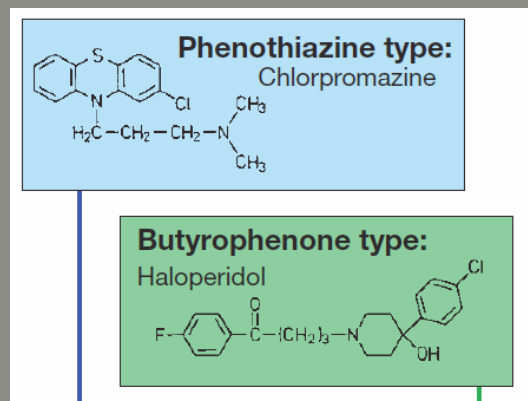
✓ Μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα σε περιοχές προμετωπιαίου φλοιού

*Stahl's Essential Psychopharmacology, 3d edition, New York, Cambridge University Press*





# Αντιψυχωσικά φάρμακα



Αντιψυχωσικά 1<sup>ης</sup> Γενιάς ή τυπικά αντιψυχωσικά (ή μείζονα νευροληπτικά)

Αλοπεριδόλη, Χλωροπρομαζίνη,

Λεβοπρομαζίνη, Ζουκλοπενθιξόλη, Πιμοζίδη, Σουλπιρίδη, Περφαιναζίνη, Τριφλουπεραζίνη, Θειοριδαζίνη, Προμαζίνη, Δροπεριδόλη

Αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> Γενιάς ή άτυπα αντιψυχωσικά  
Κλοζαπίνη

Ρισπεριδόνη, Παλιπεριδόνη, Ολανζαπίνη, Αριπιπραζόλη, Ζιπρασιδόνη, Αμισουλπρίδη, Ασenaπίνη, Σερτινδόλη, Κουετιαπίνη

## Θεραπευτικές Χρήσεις των Αντιψυχωσικών

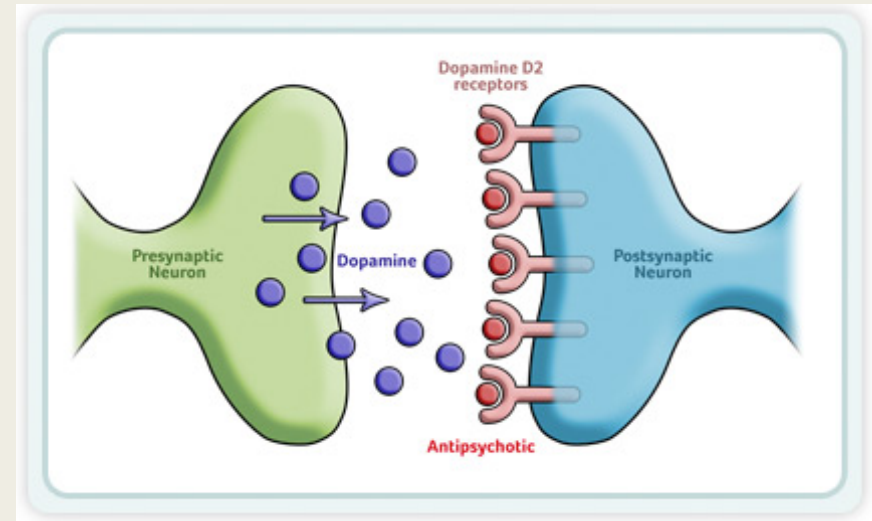
Χρήση	Στόχος	
Σχιζοφρένεια	Ύφεση διαταραχής	Χρόνια χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά
Διπολική ψύχωση/μανία	Μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της έντασης των επεισοδίων μανίας	Χρόνια χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά
Βραχεία ψυχωσικά επεισόδια	Ύφεση επεισοδίου	Χρόνια χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά
Επιθετικότητα σε παιδιά και εφήβους με διανοητική στέρηση ή διαταραχές διαγωγής	Έλεγχος διαταραχών συμπεριφοράς	Χρόνια χορήγηση από του στόματος
Επικουρικά σε συναισθηματικές ψυχώσεις	Ενίσχυση Θεραπείας	Χρόνια χορήγηση από του στόματος
Πολλαπλά μωσπάσματα (tics), λόξυγκας, κνίδωση	Ύφεση συμπτώματος	Χρόνια χορήγηση από του στόματος ή παρεντερικά

# Αντιψυχωσικά 1ης Γενιάς: τυπικά ή νευροληπτικά

## Μηχανισμός δράσης

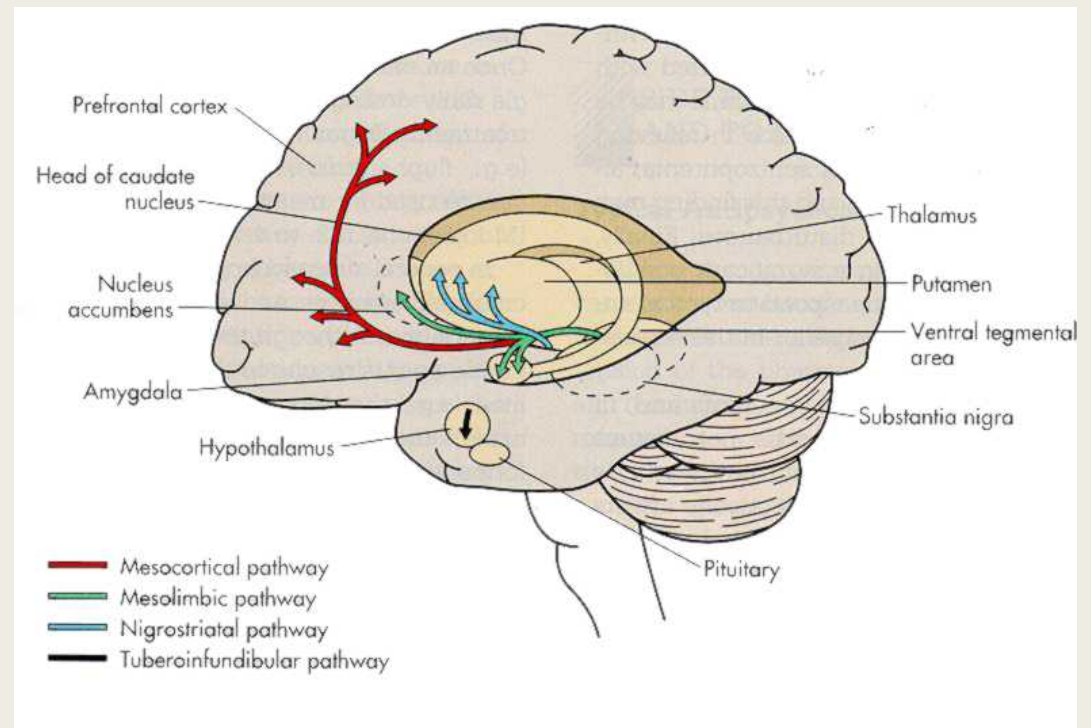
- Παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα σε κυρίως θετικά συμπτώματα λόγω ανταγωνισμού ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη **μεσομεταιχμιακή οδό**
- Διαφορές στο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών

- Μετασυναπτικός αποκλεισμός D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων
- Αποκλεισμός ισταμινεργικών, αδρενεργικών, χολινεργικών υποδοχέων
- Χωρίς δράση σε σεροτονινεργικούς υποδοχείς



# Τυπικά αντιψυχωσικά:

- Ανταγωνισμός ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη μεσοφλοιϊκή οδό
- Μίμηση αρνητικών συμπτωμάτων –
  - *Επιδείνωση*



Μεσοφλοιώδης οδός

Μεσομεταιχμιακή οδός

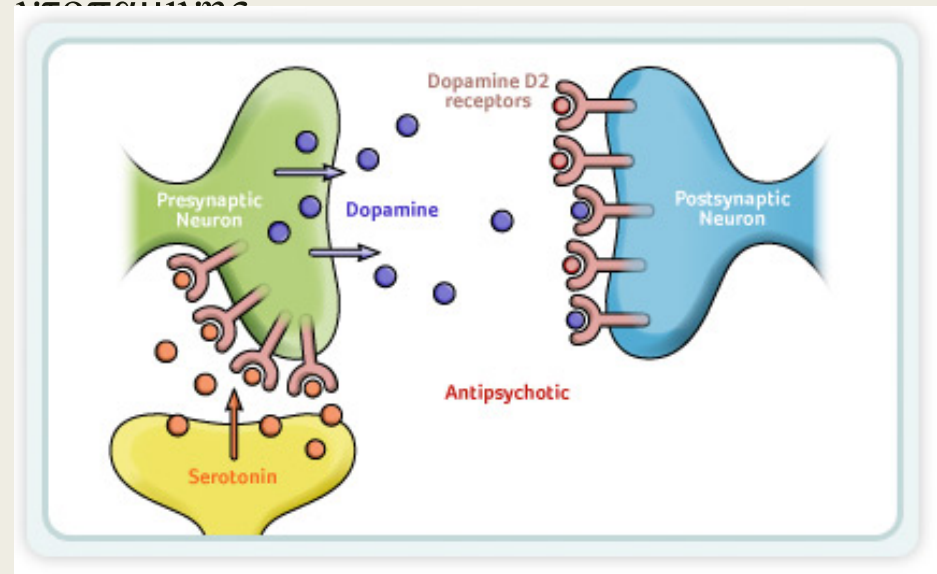
Μελαινοραβδωτή οδός

Φυματοχοανική οδός

# Αντιψυχωσικά 2ης Γενιάς: Άτυπα

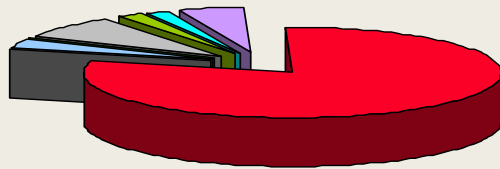
- Ανταγωνισμός  $D_2$  και  $5-HT_{2A}$
- Μείωση ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στη μεσομεταιχμιακή οδό (μέσω αναστολής  $D_2$ )
- Δεν επιδεινώνουν τα αρνητικά συμπτώματα/ τα αντιμετωπίζουν

- Στη μελαινοραβδωτή οδό και στον πρόσθιο φλοιό, φυσιολογικά η σύνδεση σεροτονίνης στους προσυναπτικούς  $5-HT_{2A}$  αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης.
- Τα άτυπα ανταγωνίζονται τη **σεροτονίνη** στους προσυναπτικούς  $5-HT_{2A}$  και **δεν** επιτρέπουν την αναστολή απελευθέρωσης ντοπαμίνης.

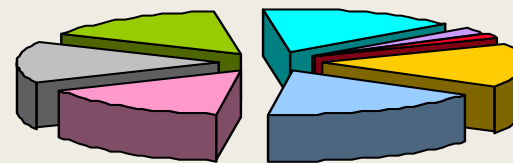


## Πρόσδεση τυπικών και άτυπων αντιψυχωσικών σε υποδοχείς

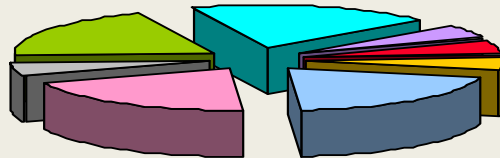
**Αλοπεριδόλη**



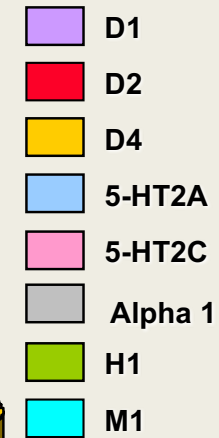
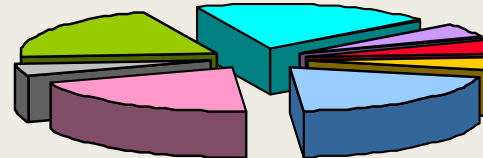
**Κλοζαπίνη**



**ΡΙσπεριδόνη**

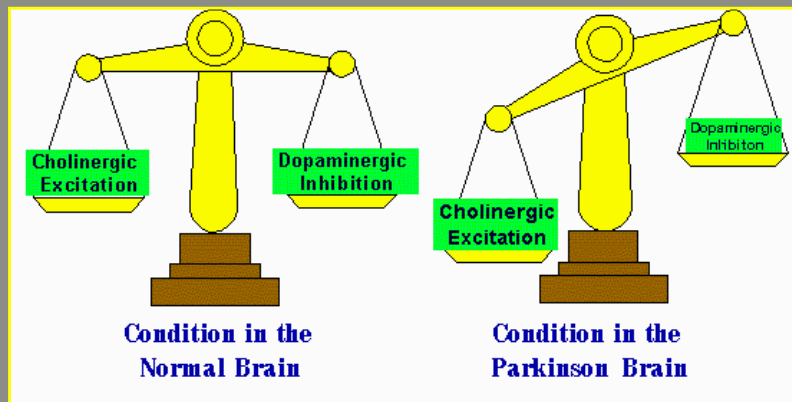


**Ολανζαπίνη**

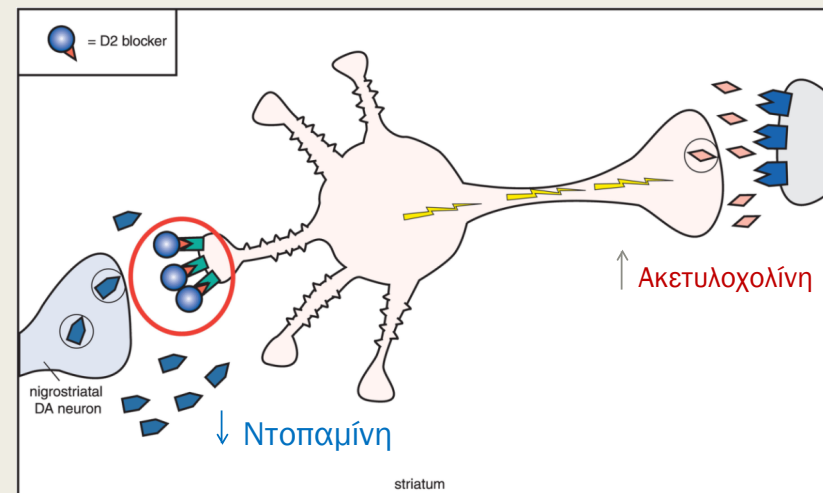


*J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:968;*J Clin Pharmacol* 1999;39:1S;  
*Psychopharmacology* 1993;112:S60;*Am J Psychiatry* 1997;154:782.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες - εξωπυραμιδικά



- Ανταγωνισμός ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη **μελαινοραβδωτή οδό**
- Αύξηση ακετυλοχολίνης στο ραβδωτό σώμα, λόγω μείωσης της ντοπαμίνης στη μέλανα ουσία
- Άρση της αναστολής της ακετυλοχολίνης από την ντοπαμίνη



# Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

## Αντιμετώπιση με

- 1) Μείωση δόσης,
- 2) Αλλαγή αντιψυχωσικού,
- 3) Αντιχολινεργικά (Βιπεριδίνη κ.α., *όχι στην όψιμη δυσκινησία*)

- **Οξέως:** παρκινσονικά συμπτώματα, τρόμος, δυσκινησία, βραδυκινησία, ακαθησία, οξεία δυστονία
- **Χρονίως:** Όψιμη Δυσκινησία (υπόθεση: ανάπτυξη υπερευαισθησίας υποδοχέων λόγω μακροχρόνιας απουσίας του νευρομεταβιβαστή)

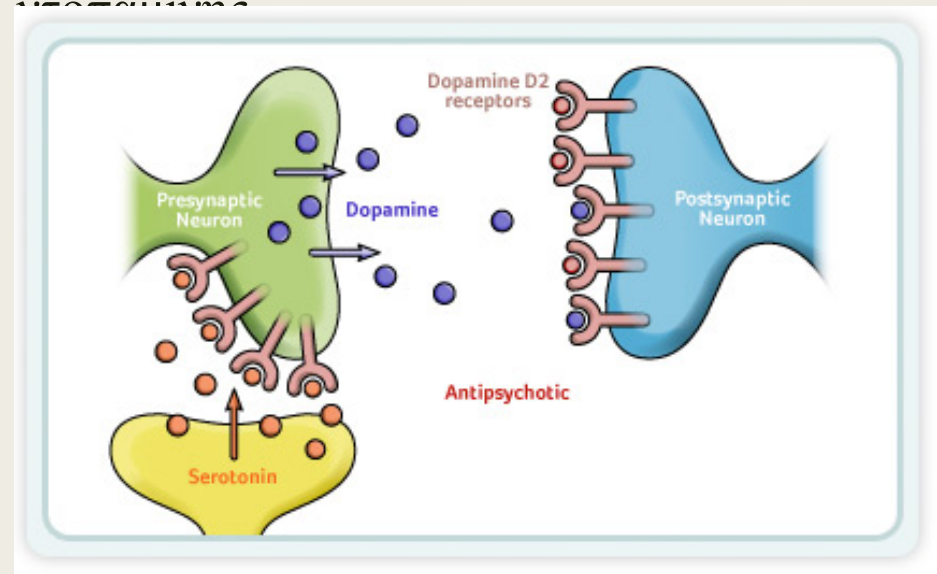




# Αντιψυχωσικά 2ης Γενιάς: Άτυπα

- Προκαλούν λιγότερα εξωπυραμιδικά
- Πολύ σπάνια όψιμη δυσκινησία

- Στη μελαινοραβδωτή οδό και στον πρόσθιο φλοιό, φυσιολογικά η σύνδεση σεροτονίνης στους προσυναπτικούς 5-HT<sub>2A</sub> αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης.
- Τα άτυπα ανταγωνίζονται τη **σεροτονίνη** στους προσυναπτικούς 5-HT<sub>2A</sub> και **δεν** επιτρέπουν την αναστολή απελευθέρωσης ντοπαμίνης.

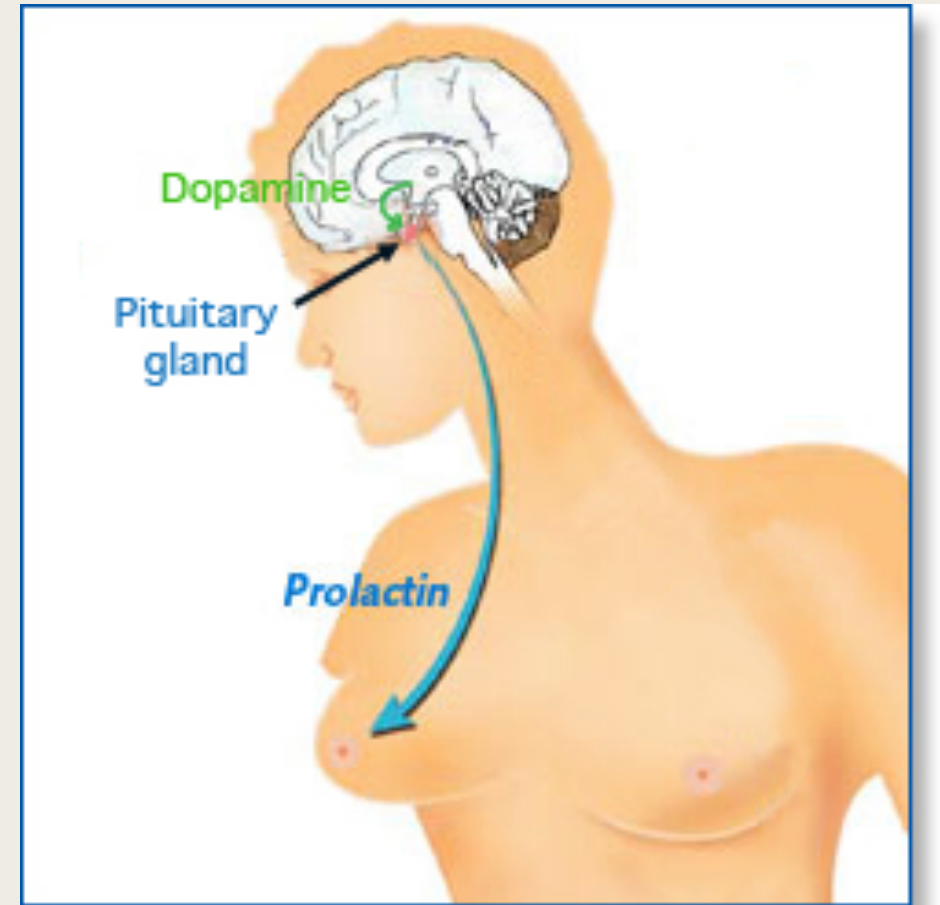


# Ανεπιθύμητες ενέργειες

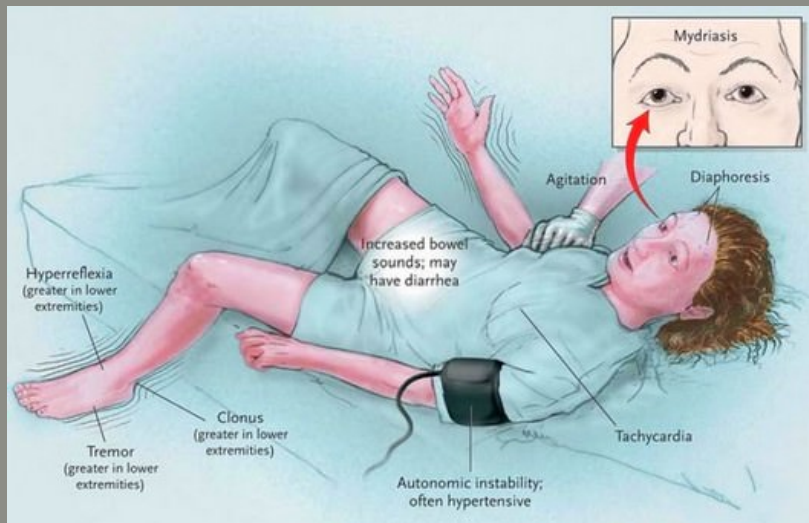
➤ Ανταγωνισμός ντοπαμινεργικών υποδοχέων στη φυματοχοανική οδό

➤ Άρση της αναστολής έκκρισης προλακτίνης από την ντοπαμίνη

➤ **Υπερπρολακτιναιμία:**  
γυναίκομαστία, μαστοδυνία,  
γαλακτόρροια, αμμηνόροια, θετικώς  
ψευδή τεστ εγκυμοσύνης



# Κακόηθες σύνδρομο νευροληπτικών



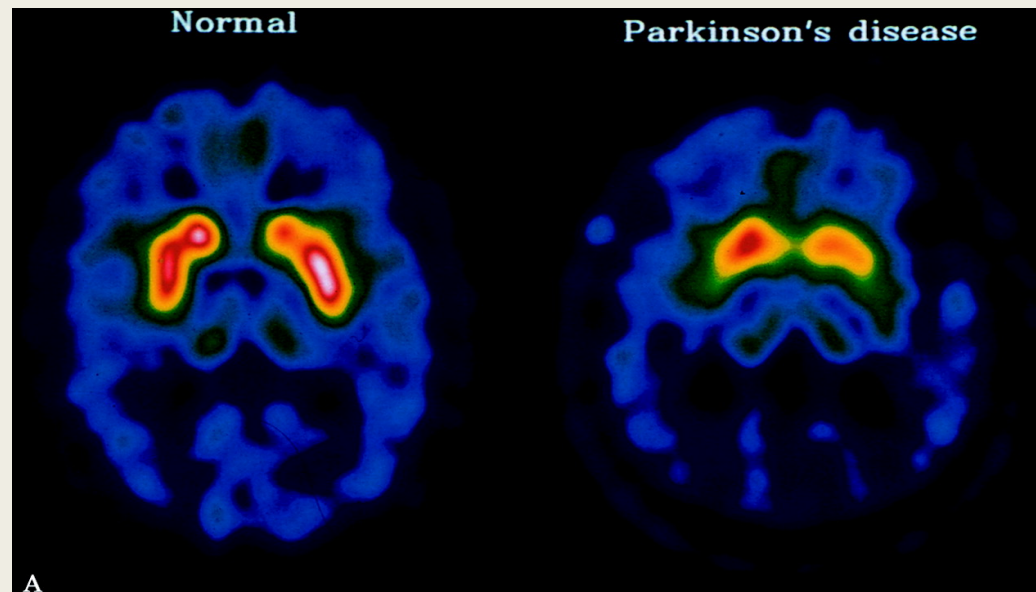
- Σύνηθες με ορισμένα τυπικά
- Συμπτώματα: υπερπυρεξία  $> 38^{\circ}\text{C}$ , απορύθμιση ΑΝΣ, μυϊκή ακαμψία, απώλεια συνείδησης.
- **Αντιμετώπιση:** διακοπή φαρμάκου, μυοχαλαρωτικά (διαζεπάμη, δαντρολένη), αγωνιστές ντοπαμίνης (βρωμοκρυπτίνη)

## Ανεπιθύμητες Ενέργειες των Αντιψυχωσικών

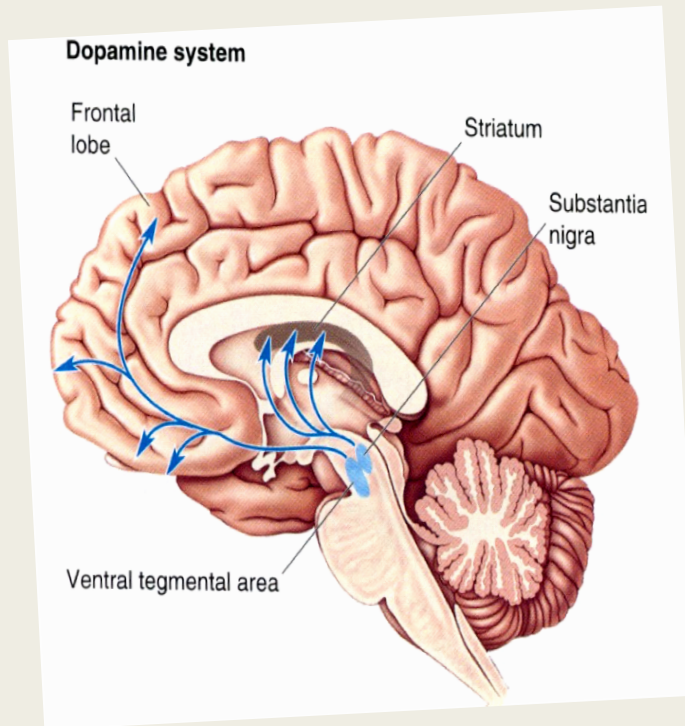
Ενέργεια	Μηχανισμός
<b>Εξωπυραμιδικά:</b> παρκινσονικά συμπτώματα, τρόμος, δυσκινησία, βραδυκινησία, ακαθησία, οξεία δυστονία	Μείωση ντοπαμινεργικής λειτουργίας στη μελαινοραβδωτή οδό
Όψιμη δυσκινησία	Άγνωστος Πιθανή υπερ-ευαισθησία D2 υποδοχέων
<b>Υπερπρολακτιναιμία:</b> γυναικομαστία, μαστοδυνία, γαλακτόρροια, αμμηνόρροια, θετικώς ψευδή τεστ εγκυμοσύνης	Άρση της αναστολής της ντοπαμίνης στην έκκριση προλακτίνης από την υπόφυση
Κακώηθες σύνδρομο νευροληπτικών	Άγνωστος Πιθανή εμπλοκή D2 υποδοχέων
Καταστολή, Αντιχολινεργική δράση	Αντιϊσταμινική και αντιχολινεργική δράση
Αύξηση βάρους, μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτης	Άγνωστος Εμπλοκή Ισταμινικών/Σεροτονινεργικών κυκλωμάτων και οξειδωτικού στρες
Αρρυθμίες και Παράταση QTc	Αποκλεισμός διαύλων ιόντων στο ερεθισματογωγό σύστημα της καρδιάς
Ακοκκιοκυτταραιμία (κλοζαπίνη)	Άγνωστος
Επιληπτικοί σπασμοί	Άγνωστος Τροποποίηση επιληπτικού ουδού

# Αιτιολογία

Εκφύλιση ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλανα ουσία και στο ραβδωτό σώμα (βασικά γάγγλια): υπεύθυνα για κινητικότητα



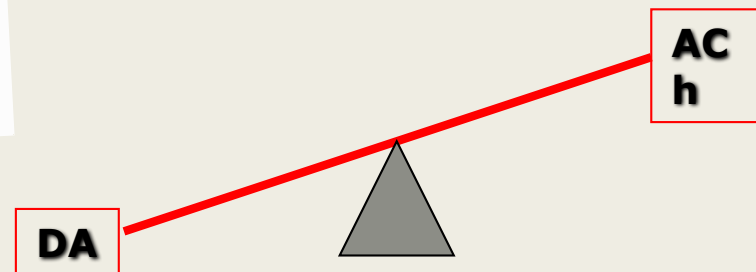
## Νευροβιολογική βάση της νόσου του Πάρκινσον



Απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας οδηγεί σε σημαντική μείωση της **ντοπαμίνης (DA) του ραβδωτού**.

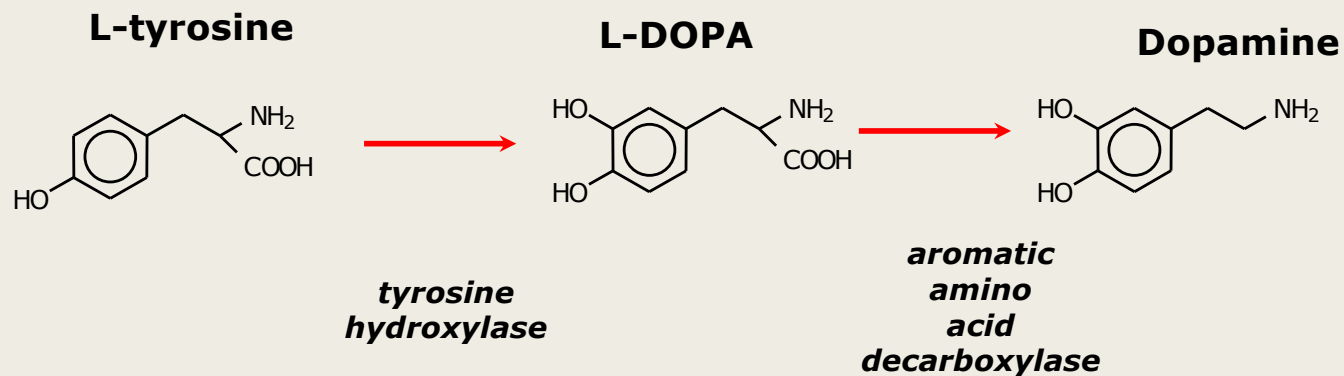
Τα συμπτώματα δεν εμφανίζονται παρά μόνο όταν τα επίπεδα της DA στο ραβδωτό μειώνονται στο 70-80%.

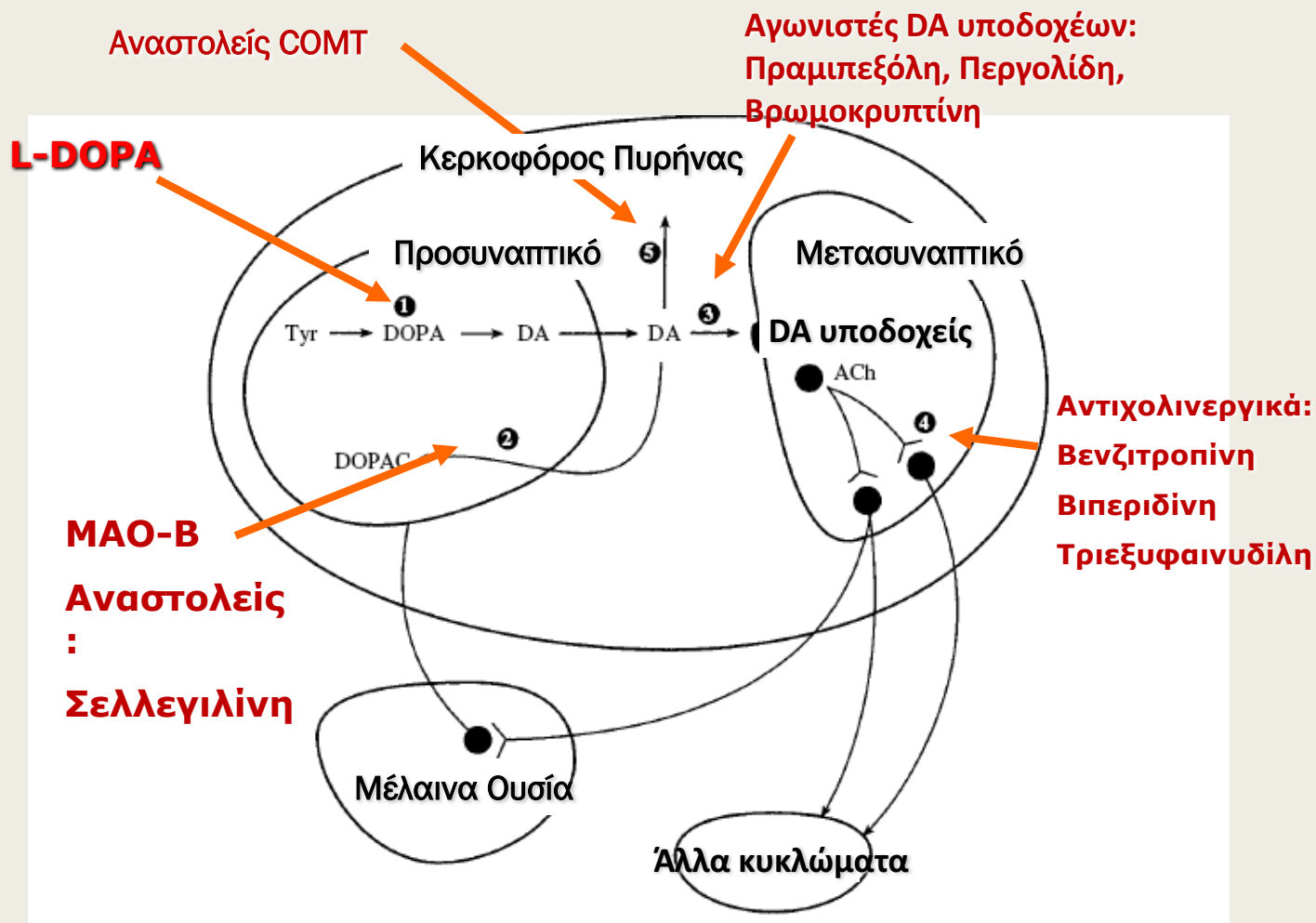
Η μειωμένη ντοπαμίνη ασκεί μειωμένη ανασταλτική δράση στην **ακετυλοχολίνη** του ραβδωτού.



## Θεραπεία: ουσίες που αυξάνουν την ντοπαμινεργική λειτουργία

- Αύξηση της σύνθεσης της ντοπαμίνης - I-Dopa
- Αναστολή του καταβολισμού της ντοπαμίνης - σελλεγιλίνη
- Διέγερση απελευθέρωσης της ντοπαμίνης - αμφεταμίνη
- Άμεση διέγερση ντοπαμινεργικών υποδοχέων - βρωμοκρυπτίνη & πραμιπεξόλη
- Αναστολή επαναπρόσληψης και ενίσχυση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης – αμανταδίνη





**Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στη Νόσο Πάρκινσον**



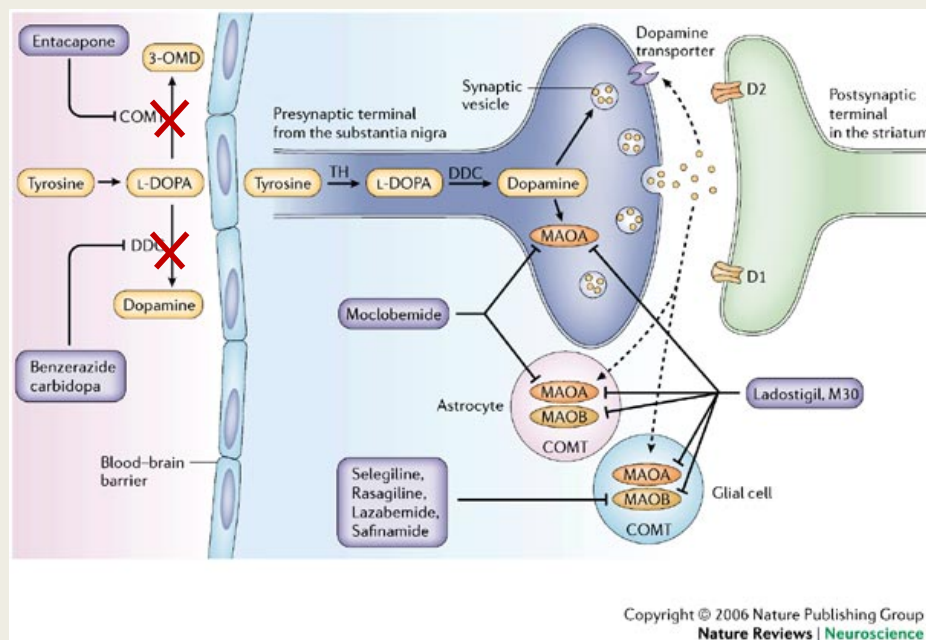
## Σελεγιλλίνη-Δεπρενύλη (Αναστολέας MAO-B)

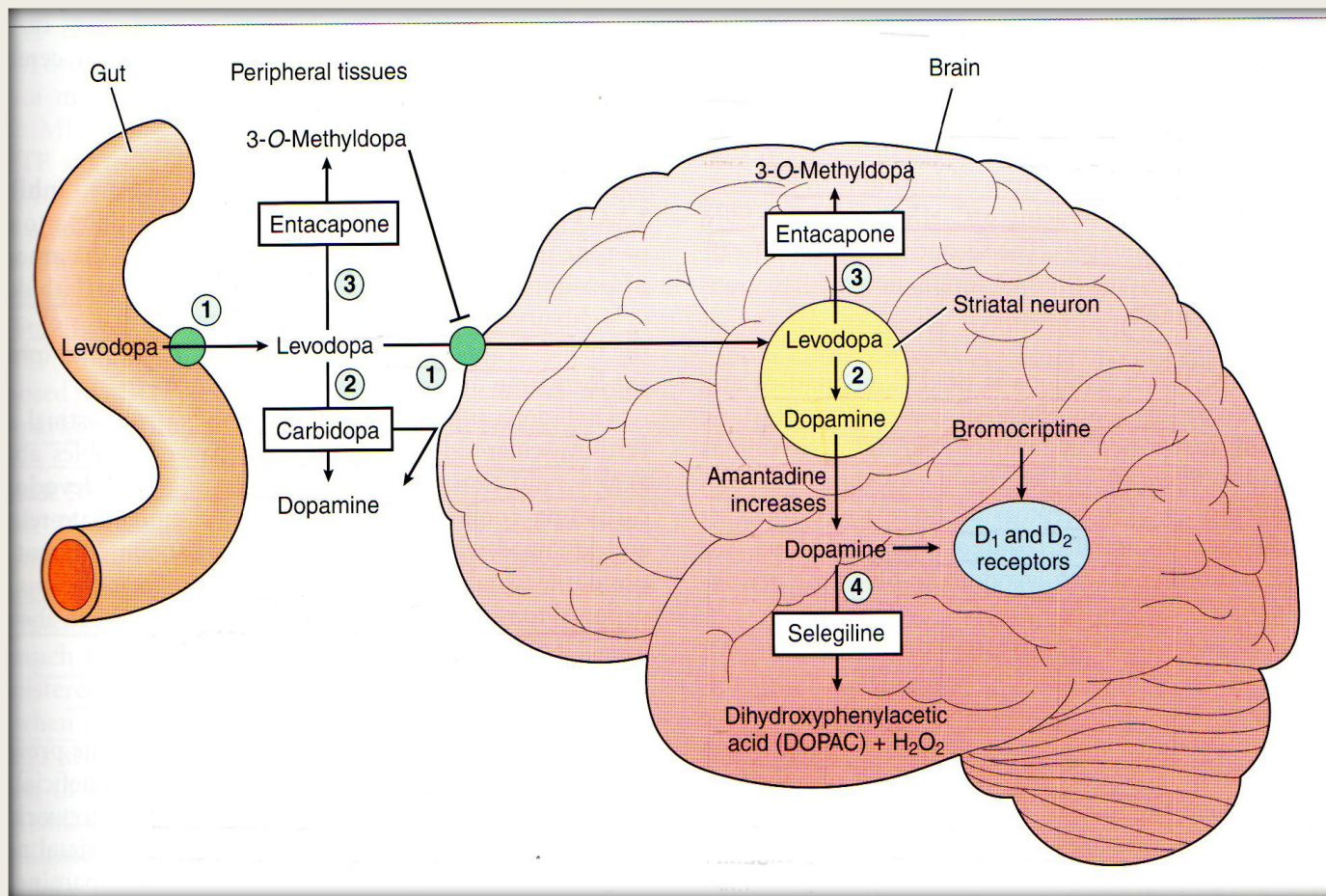
Η σελεγιλλίνη αναστέλλει την MAO B η οποία μεταβολίζει την ντοπαμίνη και όχι την NA και τη 5-HT.

Σε συγχορήγηση, μείωση των δόσεων της λεβοντόπα. Δεν προκαλεί αντίδραση τυραμίνης, αλλά σε υψηλές δόσεις κίνδυνος υπερτασικής κρίσης διότι χάνει την εκλεκτικότητά της.

## Εντακαπόνη (αναστολέας COMT)

Αυξάνει τη διάρκεια δράσης και τα επίπεδα της λεβοντόπα και μειώνει τη δόση κατά 20-30%. (Η Τολκαπόνη απεσύρθη λόγω θανάτων από ηπατική τοξικότητα). Αποτελεσματικά στο φαινόμενο on-off και «εξάντλησης» της l-dopa.



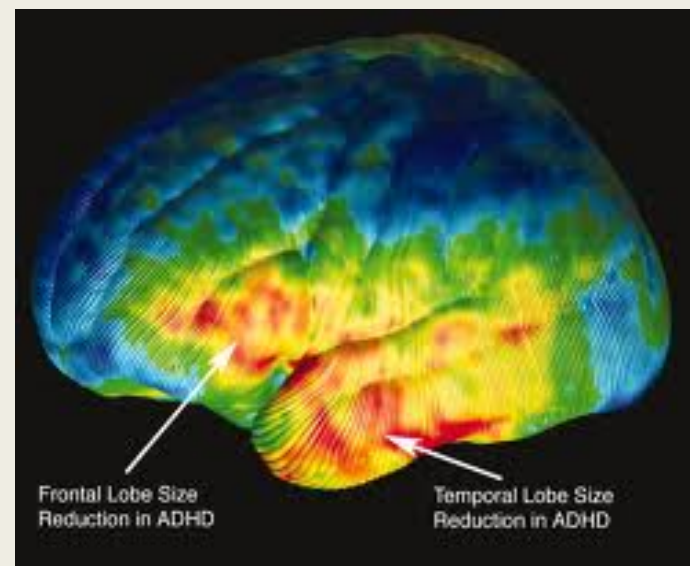


Κυκλοφορεί συνδυασμός καρβιντόπα + l-dopa + εντακαπόνης

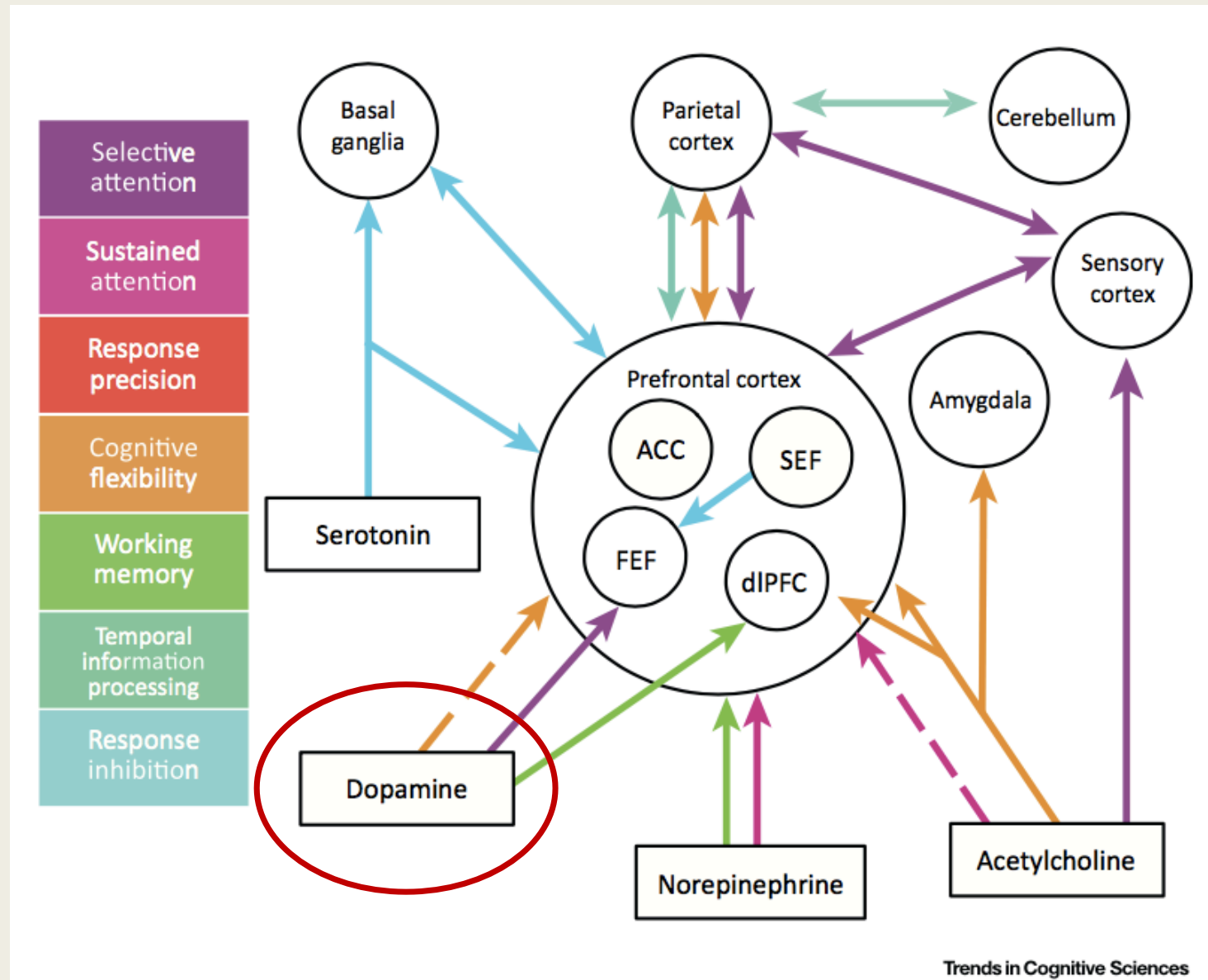
# ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΔΕΠΥ

---

- Προμετωπιαίος φλοιός:  
επιτελικές λειτουργίες
- Προκινητικός φλοιός:  
αναστολή της κινητικής παρόρμησης
- Ιππόκαμπος:  
διατήρηση συγκέντρωσης
- Παρεγκεφαλίδα:  
αναστολή της παρόρμησης
- Ραβδωτό Σώμα:  
κινητικότητα και κύκλωμα ανταμοιβής



# Πρόσθιος φλοιός και νευρορυθμιστές

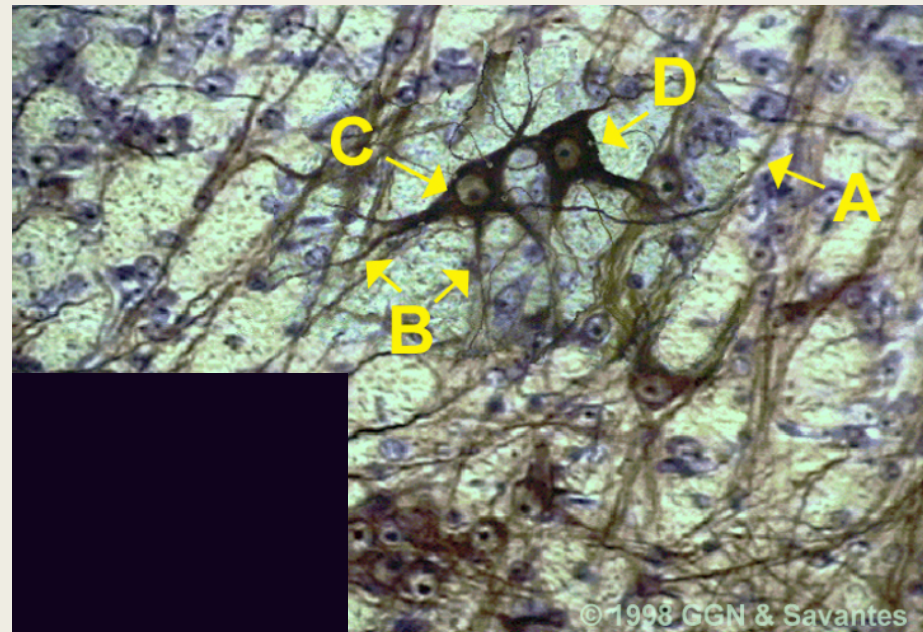


# ΝΕΥΡΩΝΕΣ-ΣΥΝΑΨΕΙΣ

---

## Μονοαμινεργικοί Νευρώνες: 3 είδη

- *Ντοπαμινεργικοί*
- *Νοραδρενεργικοί*
- *Σεροτονινεργικοί*



# ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΚΑΙ ΔΕΠΥ

---

Διαταραγμένη Εγκεφαλική Ντοπαμινεργική Νευροδιαβίβαση στον Εγκέφαλο: εμπλέκονται στα συμπτώματα της παρορμητικότητας και απροσεξίας (Ernst, 1999; Volkow, 2007)

Ελλείματα στην Ανταμοιβή και Κινητοποίηση (Luman, 2005; Johansen, 2009) Περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο επικλινής πυρήνας (nucleus accumbens) εμπλέκονται στην Κινητοποίηση-Ανταμοιβή

ΤΑ ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΑΙ ΣΤΗ ΔΕΠΥ:

- ΜΕΣΟΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
- ΜΕΣΟΦΛΟΙΩΔΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑ

## Δράσεις ψυχοδιεγερτικών ουσιών

■ **Οξεία χορήγηση** προκαλεί αϋπνία, μείωση κόπωσης, αύξηση κινητικότητας, ομιλίας, ευφορία. Μείωση όρεξης, διέγερση αναπνοής ειδικά μετά από χορήγηση βαρβιτουρικών ή αλκοόλ. Ναυτία, έμετος, ρίγη, προβλήματα συγκέντρωσης/ μνήμης, επιθετικότητα, μυδρίαση, υπερθερμία, αγγειοσύσπαση.

■ **Υπερδοσολογία** : υπερδιέγερση, τρόμος και σπασμοί. Ταχυκαρδία, υπέρταση, κρίσεις πανικού, ψευδαισθήσεις, νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλική αιμορραγία και θάνατος από υπερθερμία.

■ **Χρόνια χρήση**: Άγχος/Κατάθλιψη, Καρδιακή νόσος (έμφραγμα), αρρυθμίες, σπασμοί.



# Διεγερτικά φάρμακα για τη ΔΕΠΥ

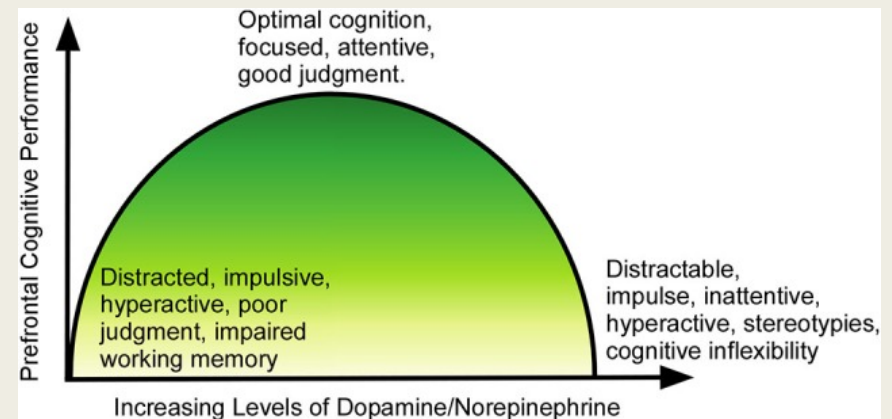


- Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ ή ADHD): παρορμητικότητα, υπερκινητικότητα και έλλειψη προσοχής > 6 συμπτώματα
- **Μεθυλφαινιδάτη** : αποτελεσματική περίπου στο 65% για αύξηση των γνωσιακών λειτουργιών
- Μεθυλφαινιδάτη: κάθε 4 ώρες/3 φορές την ημέρα ή βραδείας αποδέσμευσης (XR) μία φορά την ημέρα με φαγητό ή χωρίς. Χάπια/κάψουλες, σταγόνες, διαδερμικά επιθέματα
- Εναλλακτικά: Ατομοξετίνη



# ΝΤΟΠΑΜΙΝΕΡΓΙΚΕΣ ΟΔΟΙ ΚΑΙ ΔΕΠΥ










- Διαταραγμένη Εγκεφαλική Ντοπαμινεργική Νευροδιαβίβαση, η οποία εμπλέκεται στα συμπτώματα της παρορμητικότητας, κινητικότητας και προσοχής
- Ελλείματα στην ανταμοιβή και στη συμπεριφορά κινήτρου

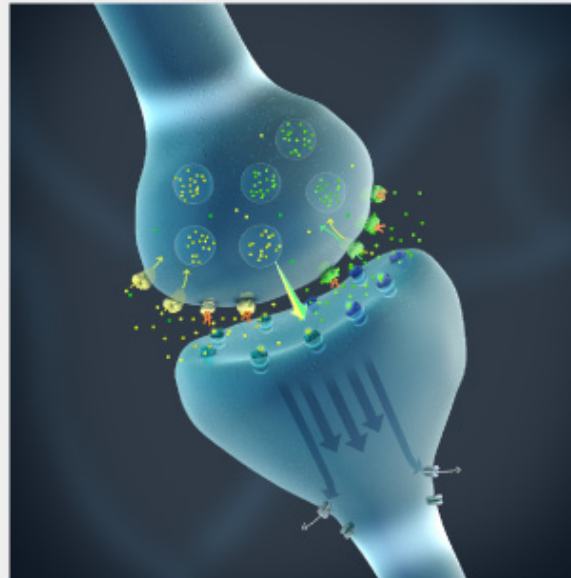


## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΔΕΠΥ (ADHD)

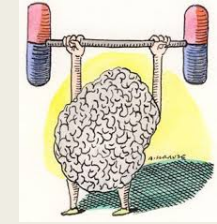
	<b>DA</b> Απελευθέρωση	<b>DA</b> Αναστολή επαναπρόσληψης	<b>NE</b> Απελευθέρωση	<b>NE</b> Αναστολή επαναπρόσληψης
<u>Μεθυλφαινιδάτη</u>		X		
Αμφεταμίνη	X	X	X	X
<u>Ατομοξετίνη</u>			X	X

## Μηχανισμός δράσης μεθυλφαινιδάτης

-  Methylphenidate
-  Dopamine transporter (DAT)
-  Noradrenaline transporter (NET)
-  Dopamine
-  Noradrenaline
-  Dopamine receptor
-  α<sub>2A</sub>-adrenergic receptor
-  Hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel
-  Vesicle



<http://adhd-institute.com/disease-management/pharmacological-therapy/mode-of-action/>



## Ανεπιθύμητες της μεθυλφαινουδάτης

- Συχνές (10-50%): ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, μείωση της όρεξης και πονοκέφαλος
- Αϋπνία
- Σπάνιες: επιδείνωση τικς (9%), δυσφορία, ευερεθιστικότητα, ψευδαισθήσεις
- Καρδιαγγειακό: 25 περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου; Κίνδυνος: 0.7-1.5/100.000 παιδιά <16 ετών
- Ορισμένες μελέτες δείχνουν μικρή μείωση στην ανάπτυξη

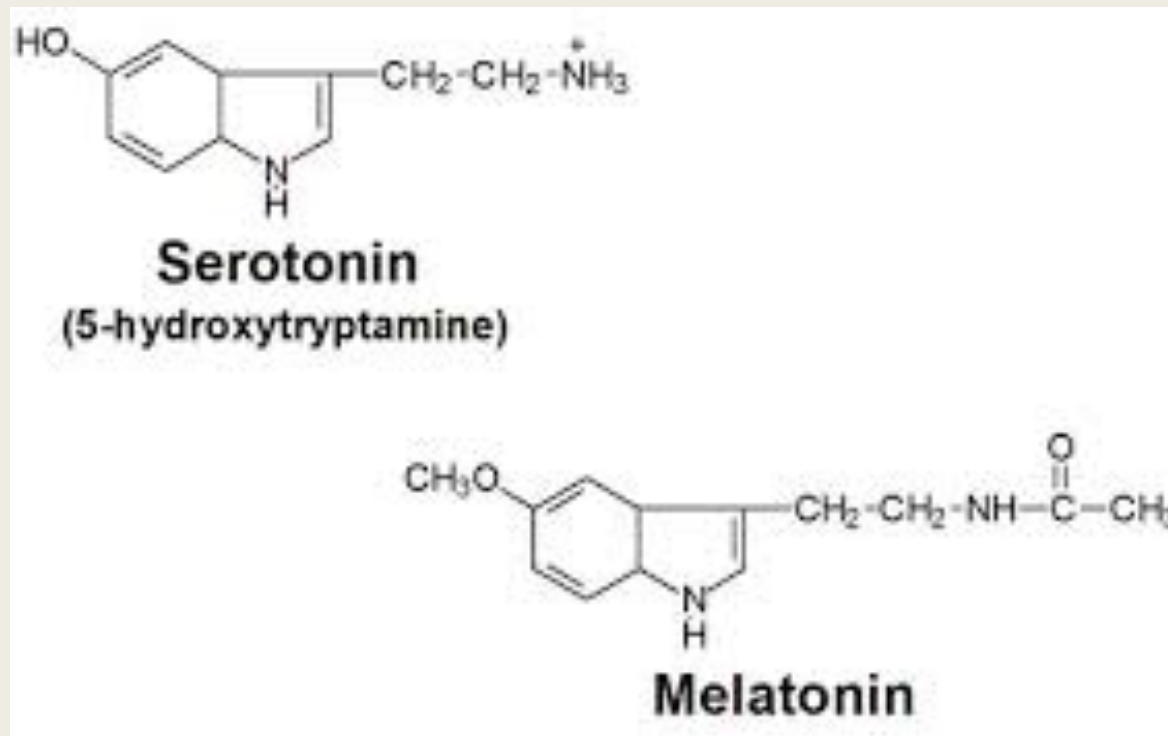
Προσοχή στην κατάχρηση μεθυλφαινουδάτης και μοδαφινίλης από ενήλικες

# Ανεπιθύμητες ενέργειες της ατομοξετίνης

- Συχνές (αντοχή με συνεχόμενη χορήγηση): ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, ξηροστομία, μείωση της όρεξης και δυσκοιλιότητα
- υπνηλία
- Καρδιαγγειακό: ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία
- Δεν επηρεάζει την ανάπτυξη
  
- Προσοχή: Οδηγία (black box warning) για αύξηση αυτοκτονικού ιδεασμού και ηπατοτοξικότητα

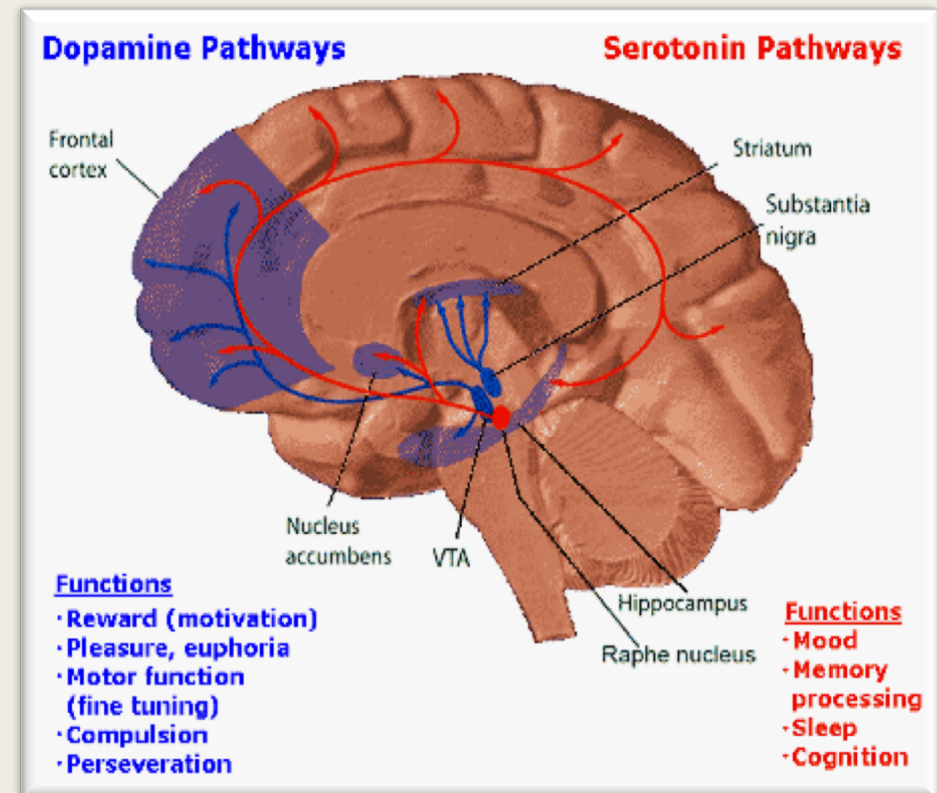
# Ινδολαμίνες

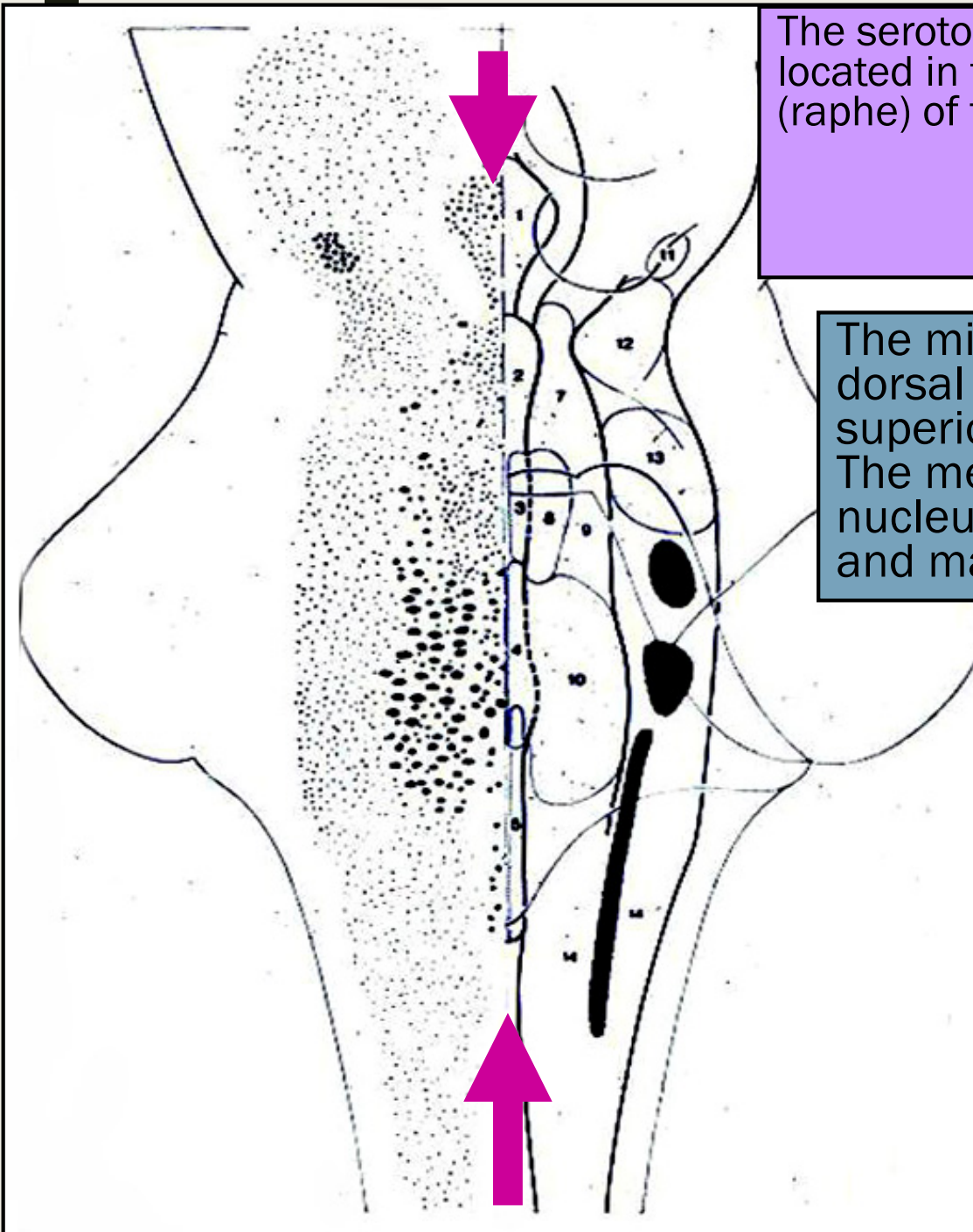
- Σεροτονίνη: εμπλέκεται στη διάθεση, το άγχος, όρεξη, ύπνο, μνήμη, μάθηση κλπ.
- Μελατονίνη: κιρκάδιοι ρυθμοί, κύκλος φωτός-σκότους



# Σεροτονίνη

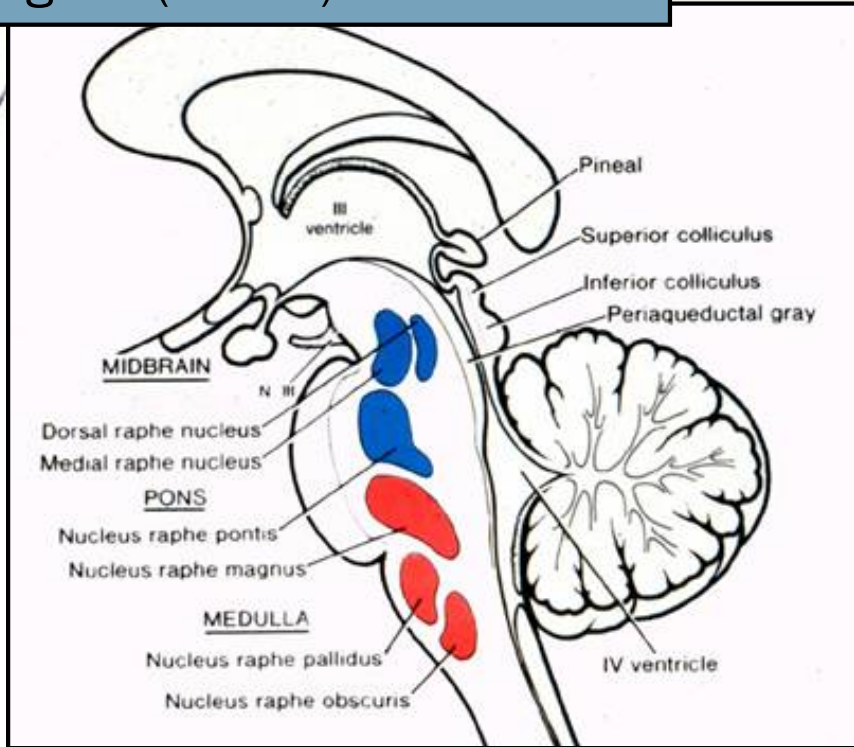
- Πιθανώς το σύστημα με τη μεγαλύτερη επίπτωση στη συμπεριφορά
- Από τους πολυπλοκότερους νευροδιαβιβαστές μαζί με την ντοπαμίνη
- Μόνο 2% της σεροτονίνης υπάρχει στον εγκέφαλο!
- Εμπλέκεται σε  
(Περιφέρεια) Αγγειοσύσπαση, συγκόληση αιμοπεταλίων, ρύθμιση γαστρεντερικού κλπ  
(ΚΝΣ) επιθετικότητα, αυτοκτονικότητα, όρεξη, άγχος, μελαγχολία, ύπνο, αρνητικά συμπτώματα σχιζοφρένειας κλπ



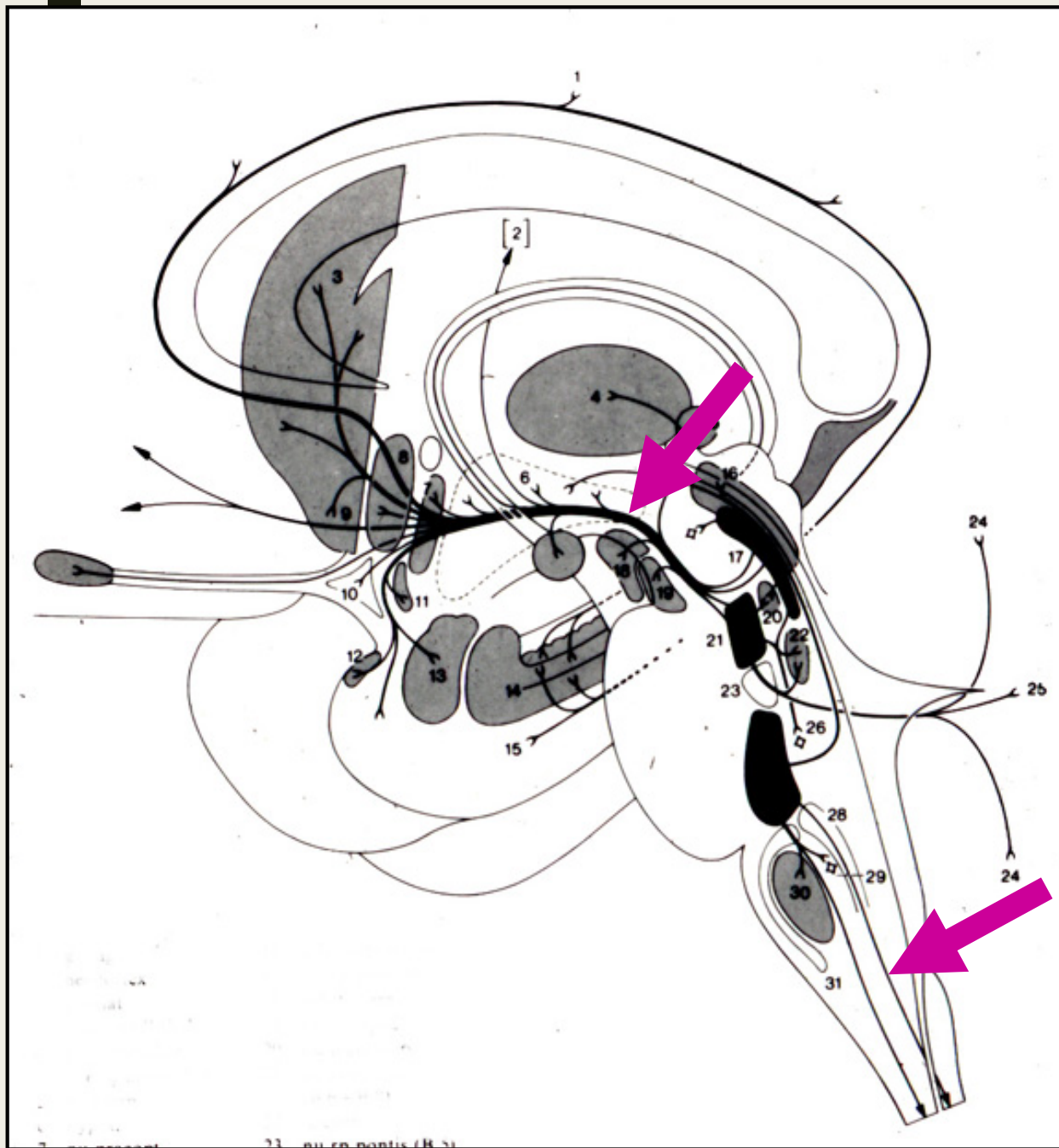


The serotonin-producing cell groups are located in the median reticular formation (raphe) of the brainstem.

The midbrain raphe contains the dorsal raphe nucleus (B7) and superior central nucleus (B8). The medullary raphe contains the nucleus raphe pallidus, obscurus, and magnus (B1-B3).





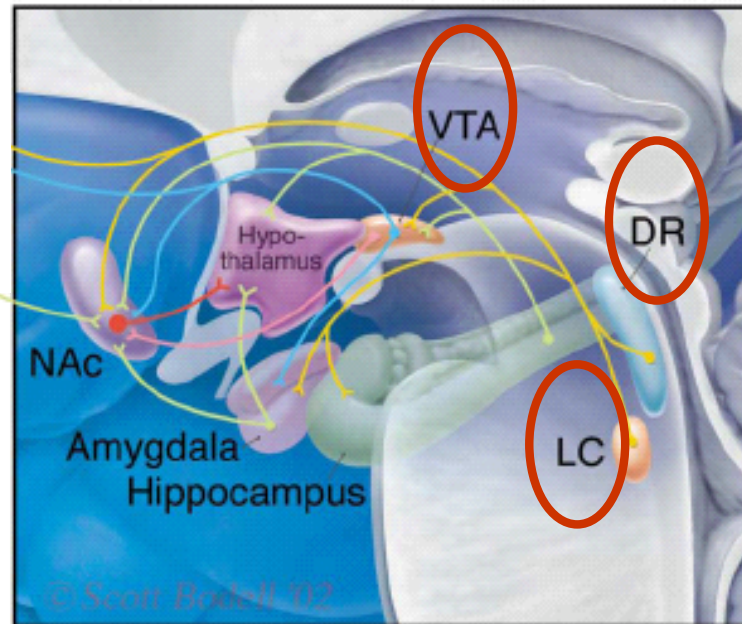
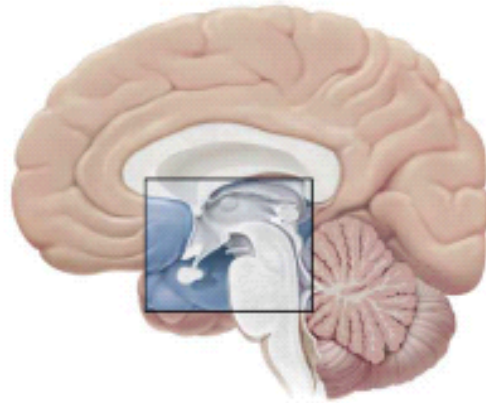


**Ascending serotonergic (5-HT)** projections project to all structures at higher levels of the CNS and are involved in synchronized sleep.

**Descending 5-HT** projections to the spinal cord are involved in analgesia and effects on motor tone.

# Υποδοχείς Σεροτονίνης

Υπότυπος	Κατανομή	Πιθανές Δράσεις
5-HT1	Brain, intestinal nerves	Neuronal inhibition, behavioural effects, cerebral vasoconstriction
5-HT2	Brain, heart, lungs, smooth muscle control, GI system, blood vessels, platelets	Neuronal excitation, vasoconstriction, behavioural effects, depression, anxiety
5-HT3	Limbic system, ANS	Nausea, anxiety
5-HT4	CNS, smooth muscle	Neuronal excitation, GI
5-HT5, 6, 7	Brain	Not known



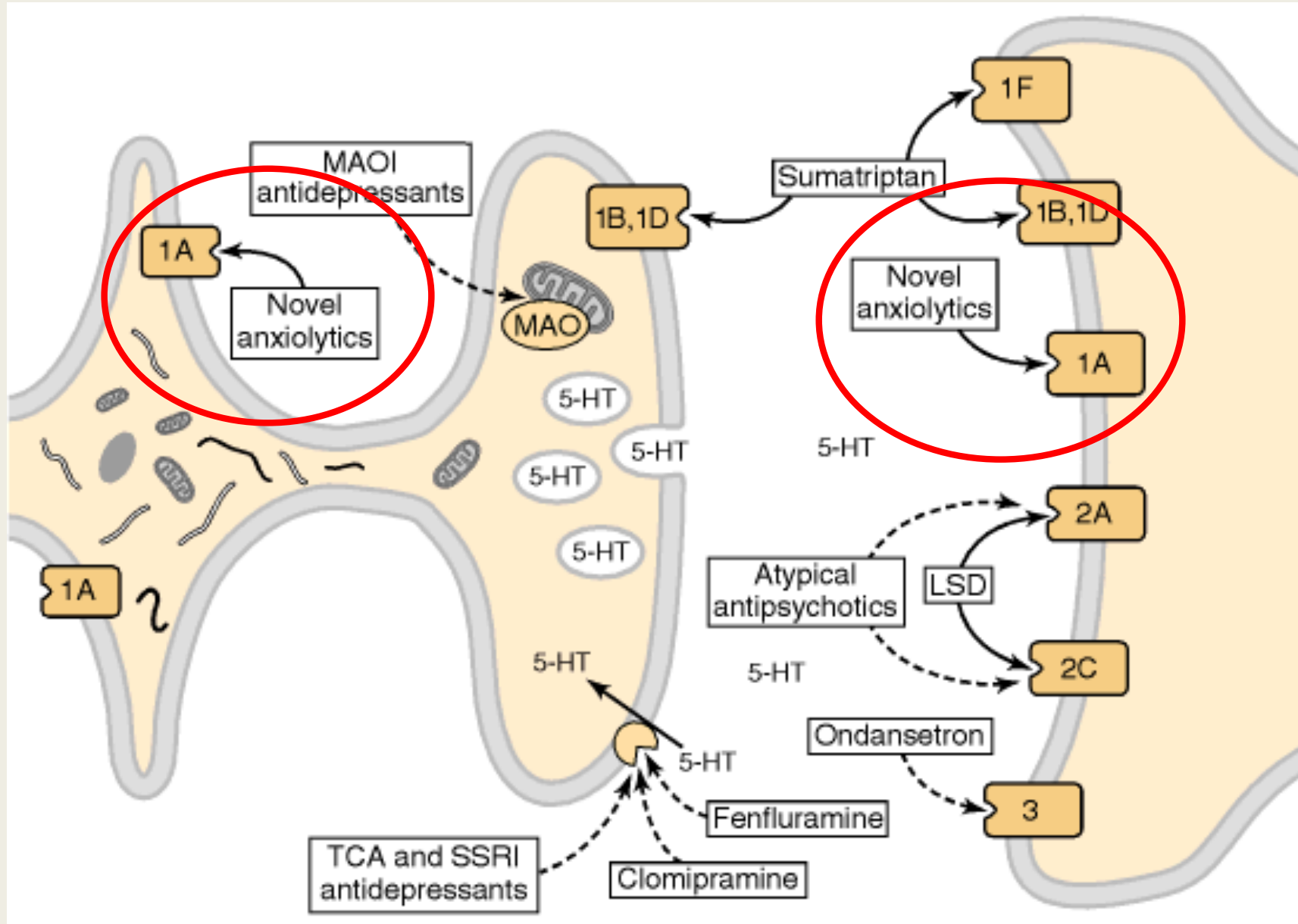
GABA, Γλουταμικό οξύ, νευροπεπτίδια,  
ορμόνες (στρες και φύλου),  
νευροτροφικοί παράγοντες,  
νευροστεροειδή

Τα νευρωνικά κυκλώματα που  
εμπλέκονται στην κατάθλιψη  
περιλαμβάνουν  
το μεταιχμιακό σύστημα, το  
κύκλωμα ανταμοιβής  
και  
πολλές άλλες φλοιώδεις και  
υποφλοιώδεις περιοχές

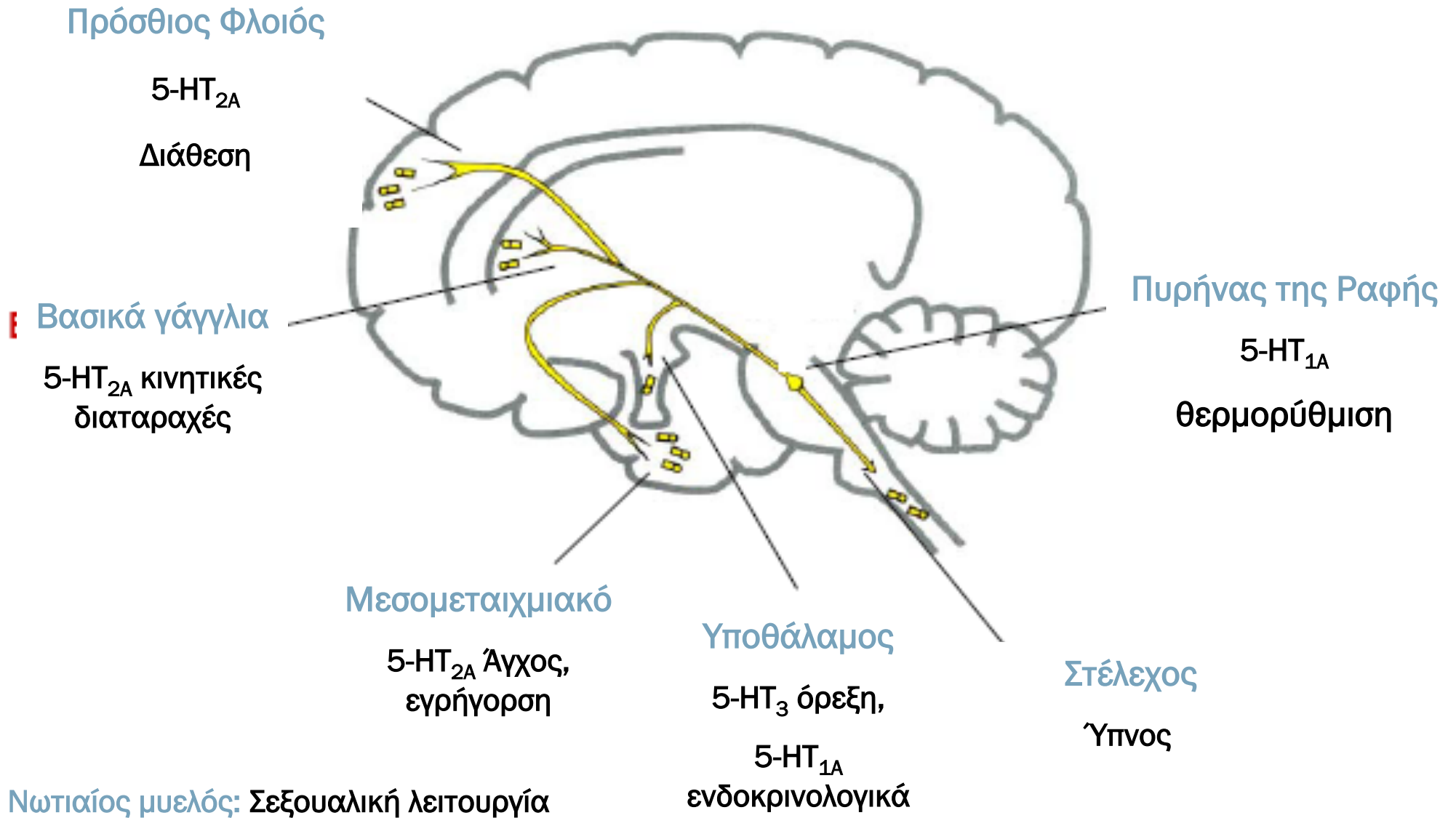
Οι περιοχές αυτές  
συνδέονται με  
μονοαμινεργικούς πυρήνες

# Βουσιπρόνη: αγχολυτικό φάρμακο

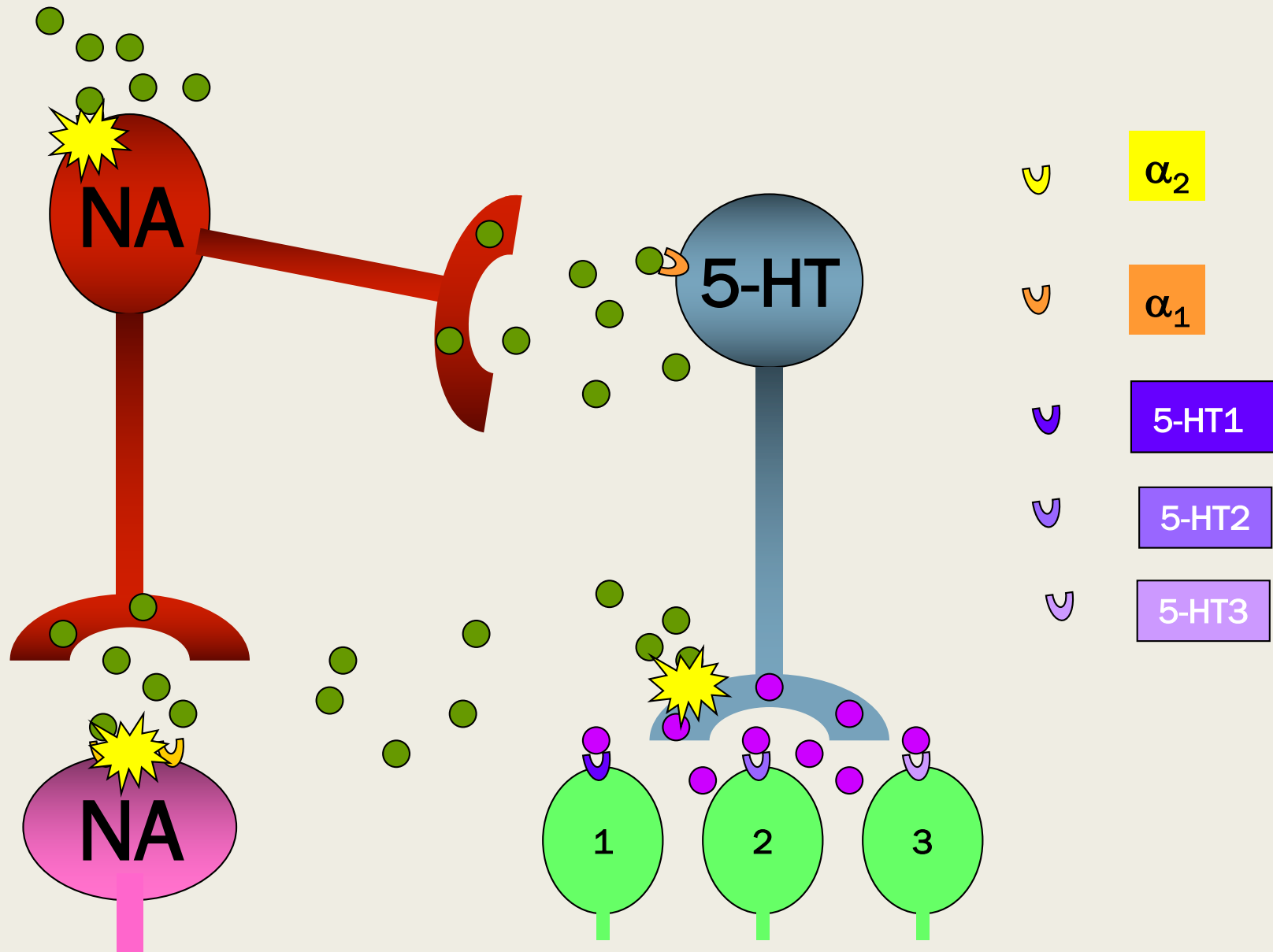
Δράση στους υποδοχείς σεροτονίνης 5-HT<sub>1A</sub> (μεικτός αγωνιστής)



# Σεροτονινεργικοί οδοί



# Νοραδρενεργικός έλεγχος στη Σεροτονίνη



Δράση ρεζερπίνης (1965)

(αλκαλοειδές από ινδική ρίζα)

Αντιϋπερτασικό/ πρόκληση κατάθλιψης



NA και 5-HT στο ΚΝΣ και ΑΝΣ

*Κλασσική θεωρία «βιογενών αμινών»:*

Η κατάθλιψη συνδέθηκε με

μειωμένα επίπεδα

νευρομεταβιβαστών:

νοραδρεναλίνης (NA), σεροτονίνης  
(5-HT) και πιθανώς ντοπαμίνης (DA)

# Τυχαία ανακάλυψη Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

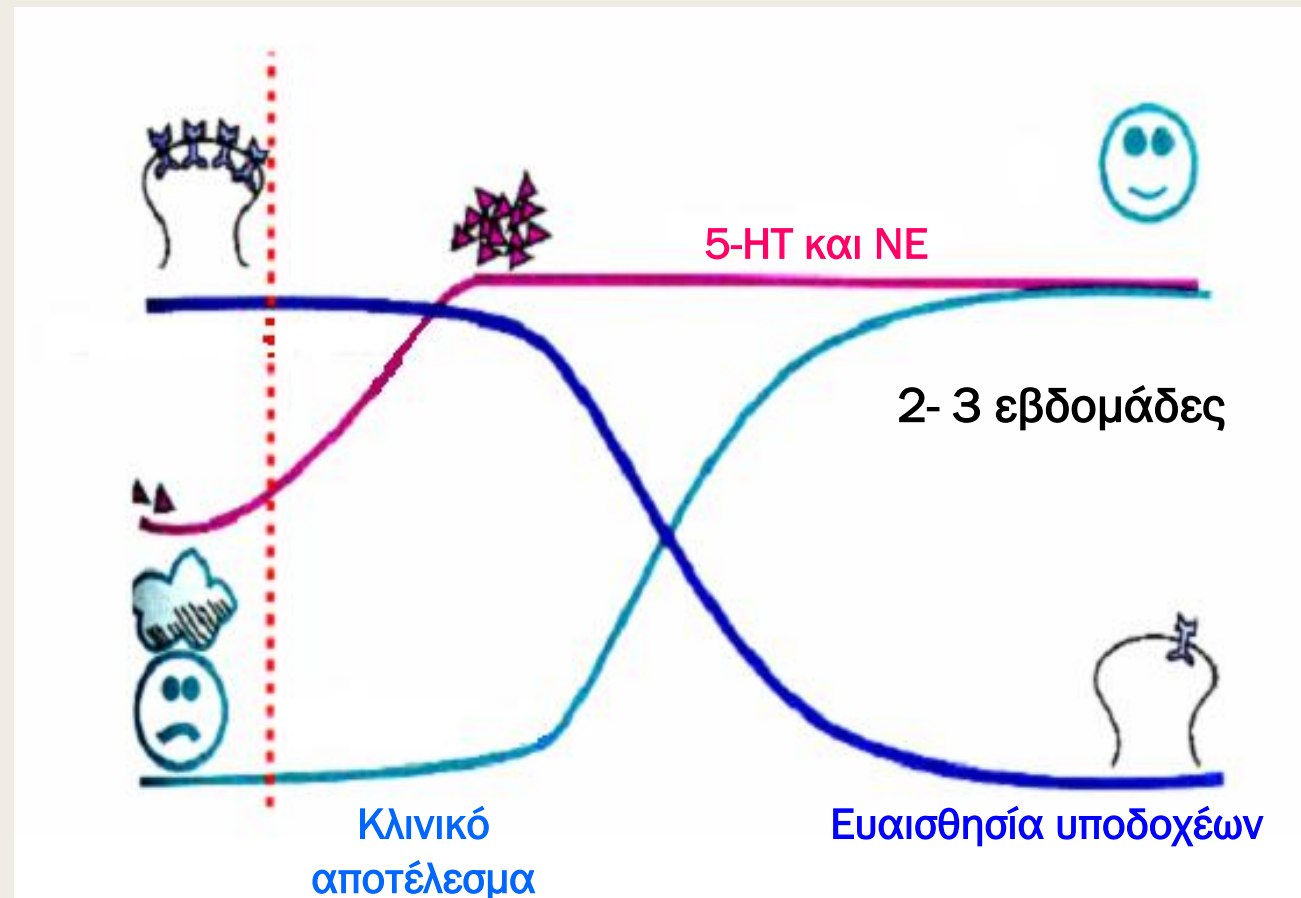
- Από τα πρώτα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που ανακαλύφθηκαν ήταν η **ιμιπραμίνη**, η οποία είναι αποτελεσματική στο 60-70% των περιπτώσεων. Ανακαλύφθηκε τυχαία
- Αναστέλλουν προσυναπτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (5-HT) και της νοραδρεναλίνης (NA)





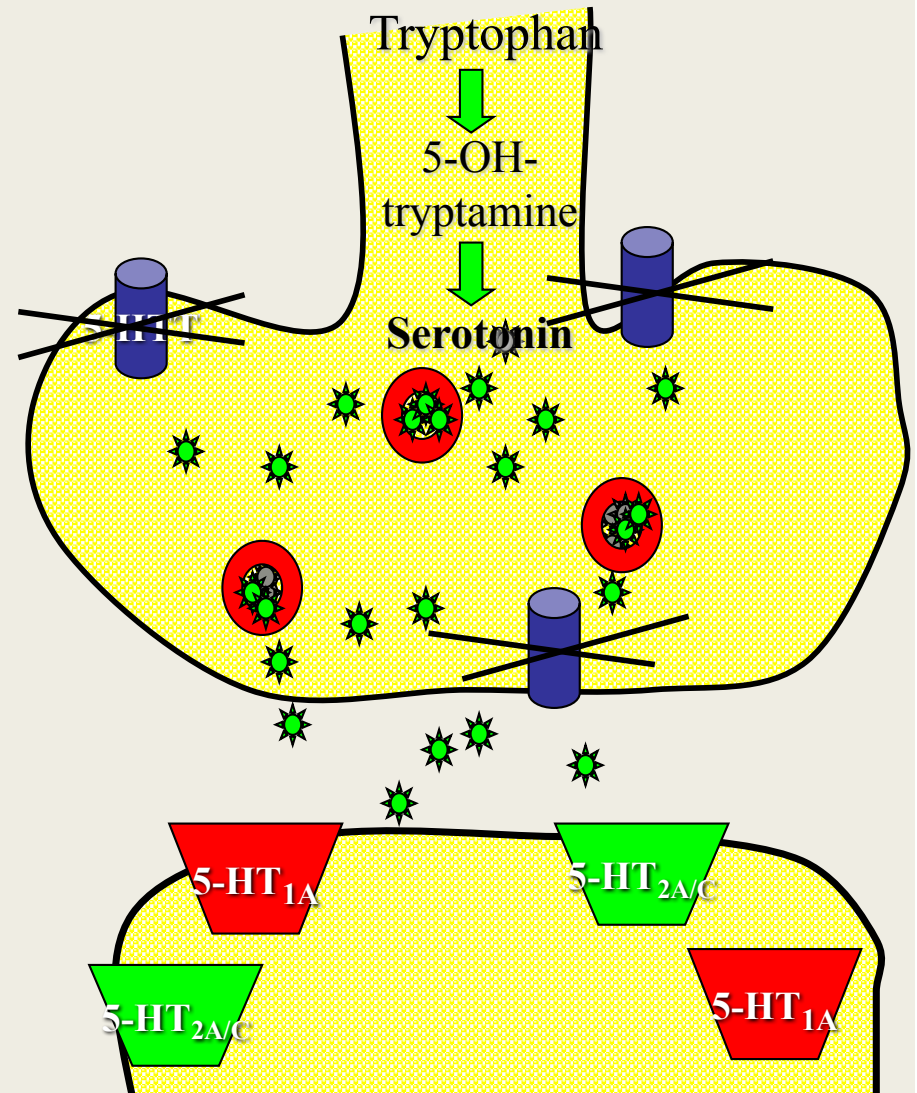
Η οξεία χορήγηση προκαλεί **άμεσα αύξηση** των επιπέδων της 5-HT και NA, ενώ η βελτίωση των συμπτωμάτων του πάσχοντος παρατηρείται μετά από **2-6 εβδομάδες**

Νεότερες έρευνες έδειξαν ότι η χρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή συνδέεται με **μεταβολές στην ευαισθησία των υποδοχέων** της NA, της 5-HT και άλλων υποδοχέων στο ΚΝΣ

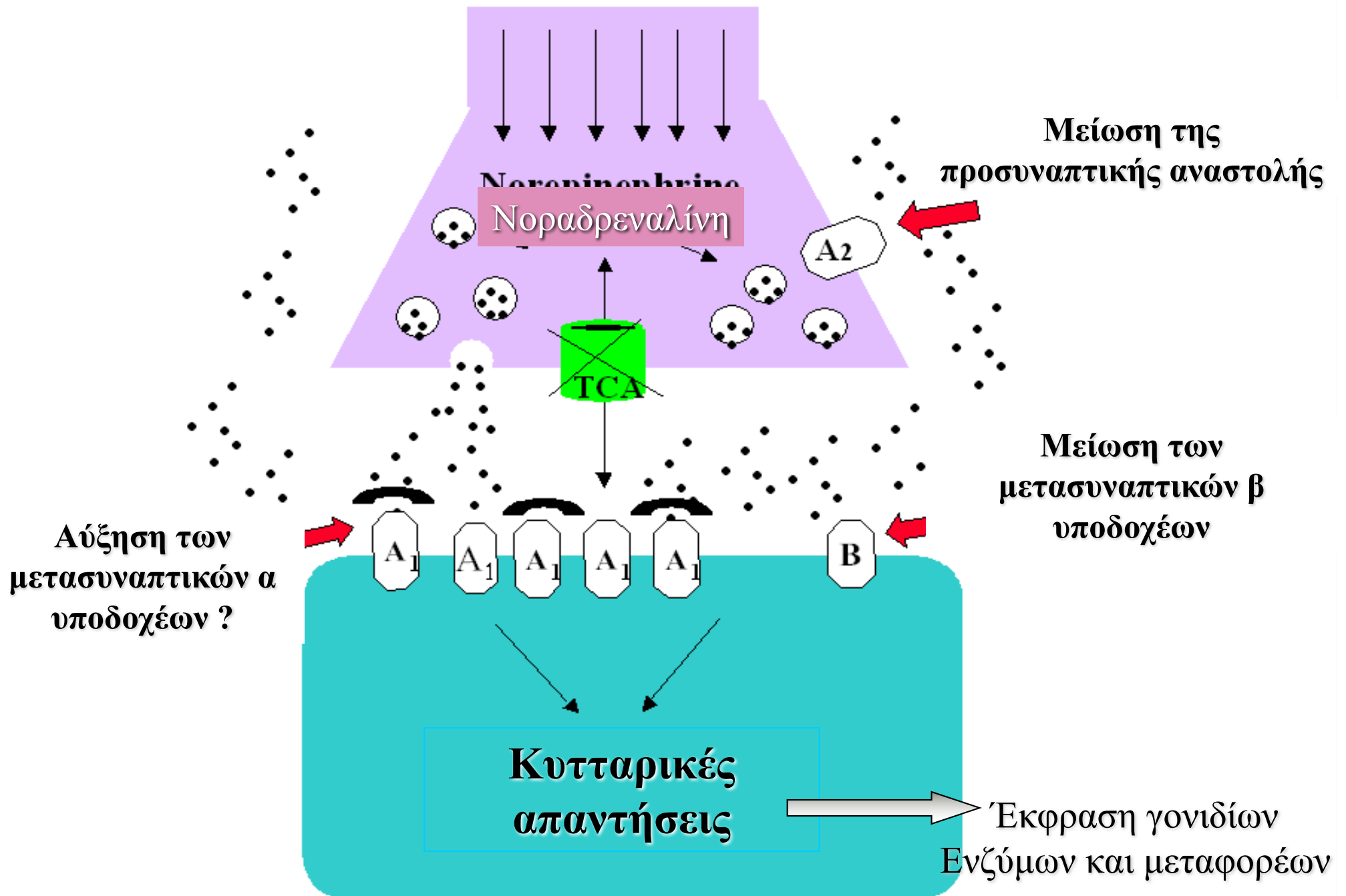


# Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)

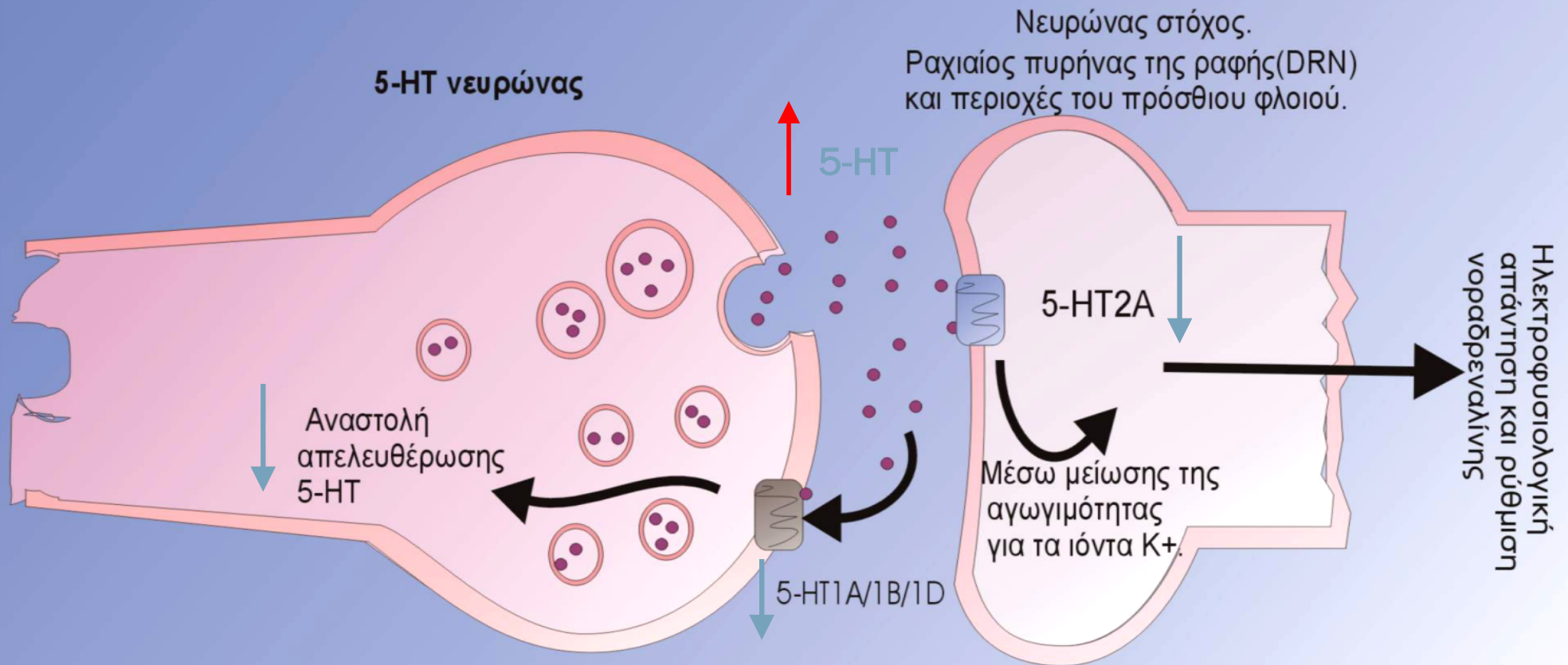
- Η φλουοξετίνη κυκλοφόρησε πρώτα το 1986.
- $T_{1/2}$  φλουοξετίνης 16-24hrs (μεταβολίτης: νορφλουοξετίνη 8 ημέρες)
- Αναστέλλει εκλεκτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (5-HT), αναστέλλοντας το μεταφορέα της
- Κλινικό αποτέλεσμα μετά από 2-6 εβδομάδες (αποτελεσματικά στο 70% ασθενών)



# ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



# Επίδραση 5-HT σε πρό- και μετασυναπτικούς νευρώνες

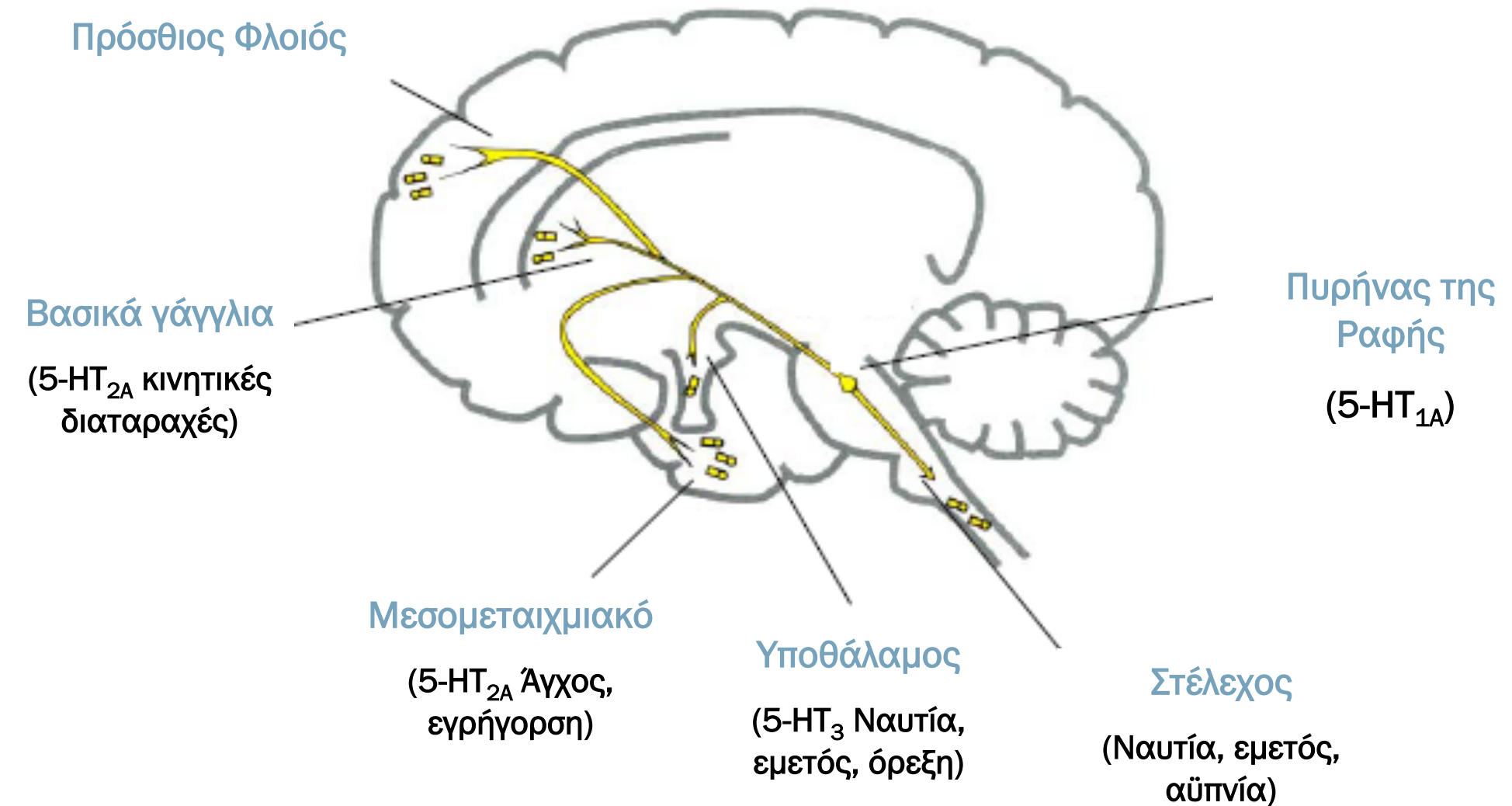


**Χρονίως:** Απευαισθητοποίηση 5-HT<sub>1A</sub> προσυναπτικών υποδοχέων (κλινικό αποτέλεσμα) και μετασυναπτικών υποδοχέων (αντοχή σε ανεπιθύμητες ενέργειες)

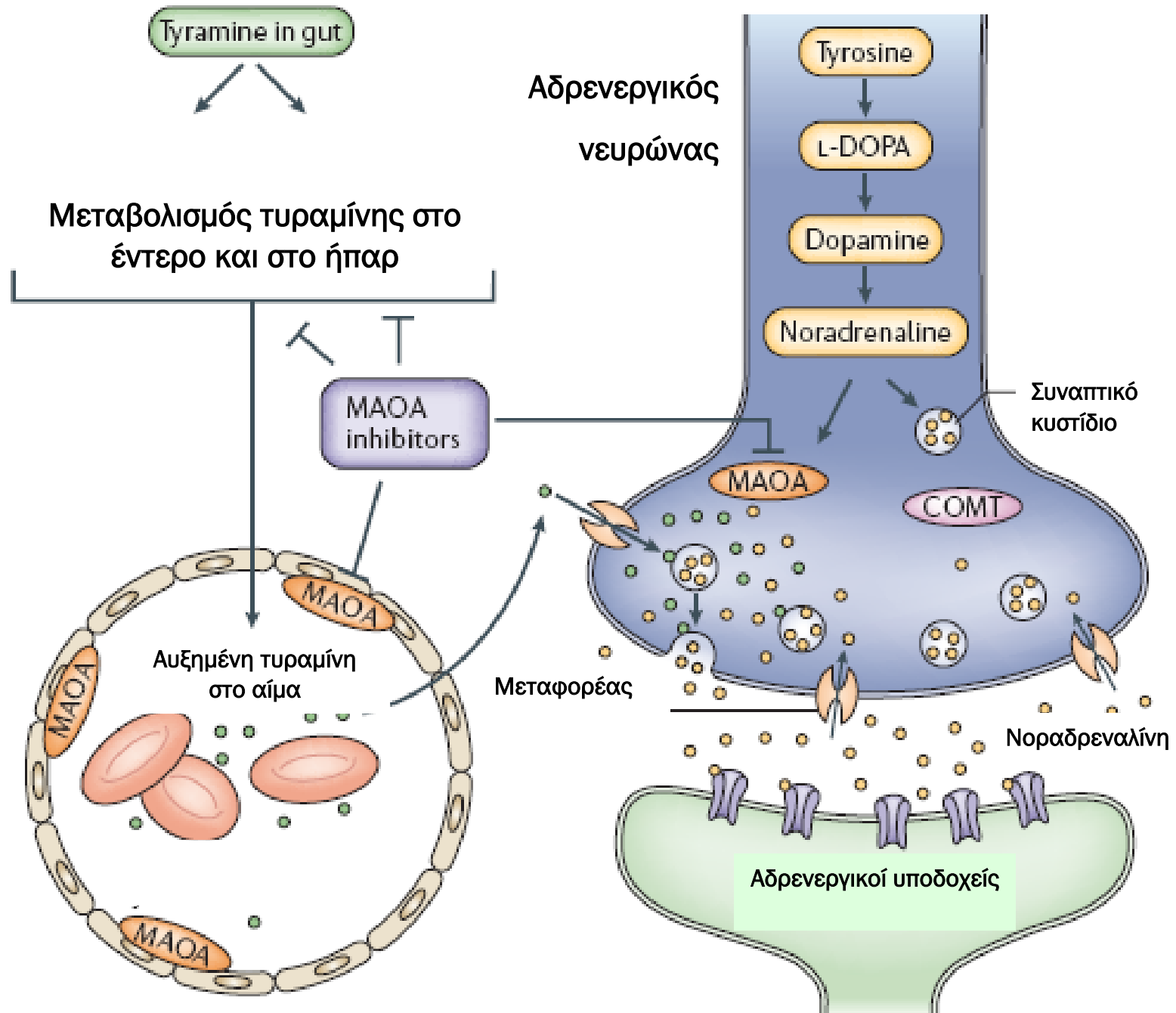
Προσπάθεια «επιτάχυνσης» του κλινικού αποτελέσματος:  
ανταγωνιστές 5-HT<sub>1A</sub>, π.χ. βουσιρόνη

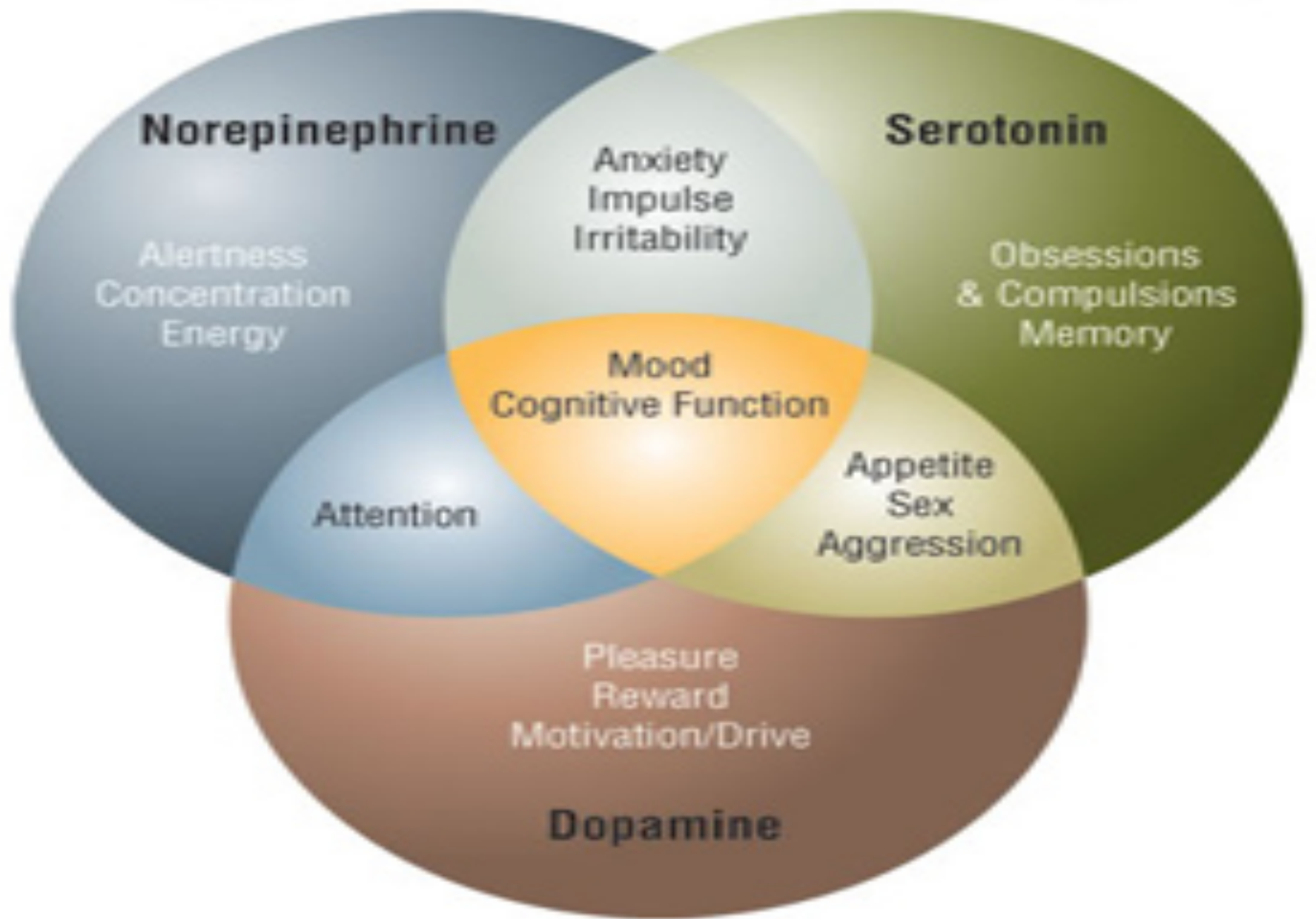
# Ανεπιθύμητες ενέργειες SSRIs

Η ενεργοποίηση των μετασυναπτικών υποδοχέων της 5-HT συνδέεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας

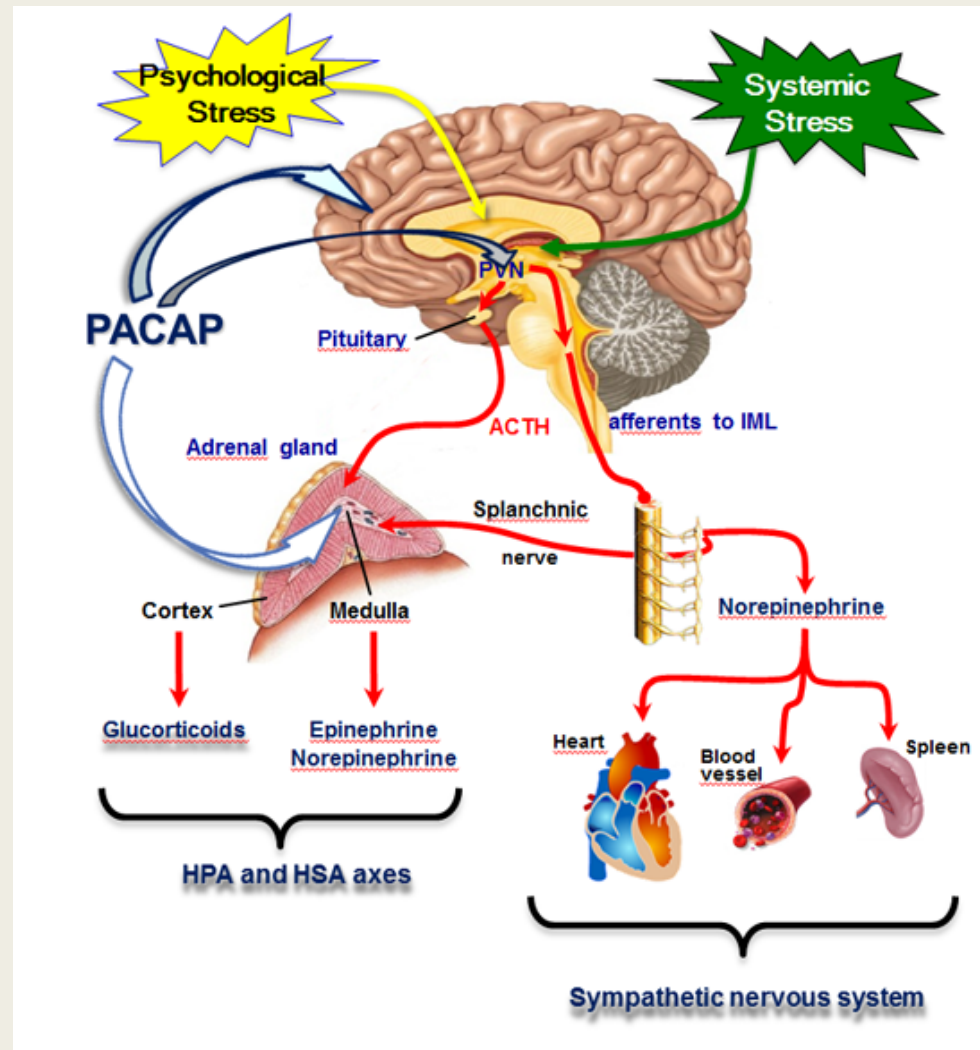


**Νωτιαίος μυελός:** Μείωση των αντανακλαστικών της σύσης και του οργασμού





# Η κλασική απόκριση στο στρες..

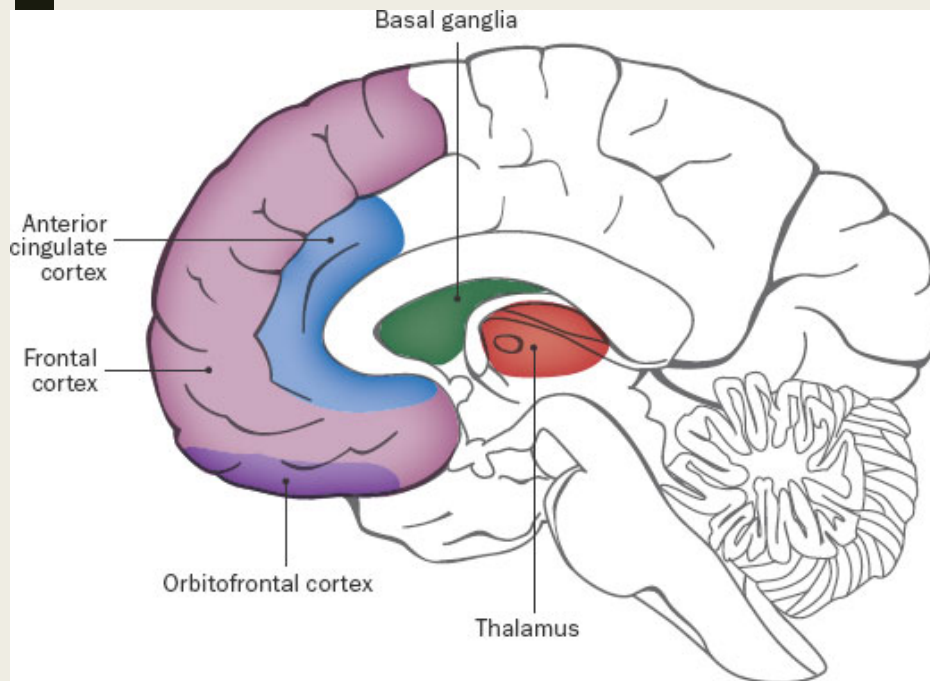




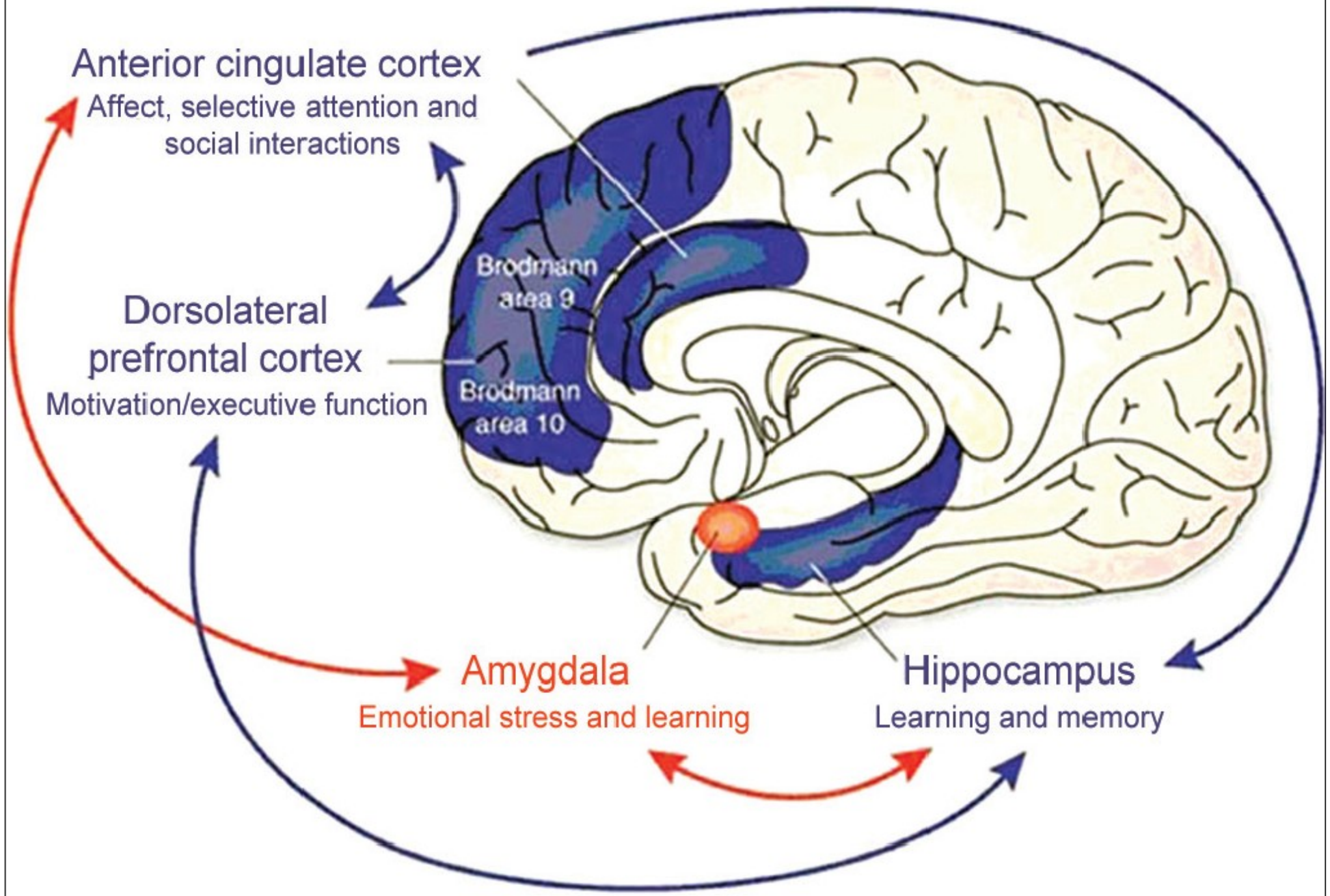
# Περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στο στρες και στο άγχος

Τρία είδη περιοχών:

- Μεσομεταιχμιακές δομές (αναγνώριση του στρες π.χ. αμυγδαλοειδής πυρήνας)
- Δομές του φλοιού (αξιολόγηση-ερμηνεία του στρες)
- Κύκλωμα φλοιού-ιπποκάμπου (ρύθμιση της απόκρισης στο στρες)



# The corticolimbic system



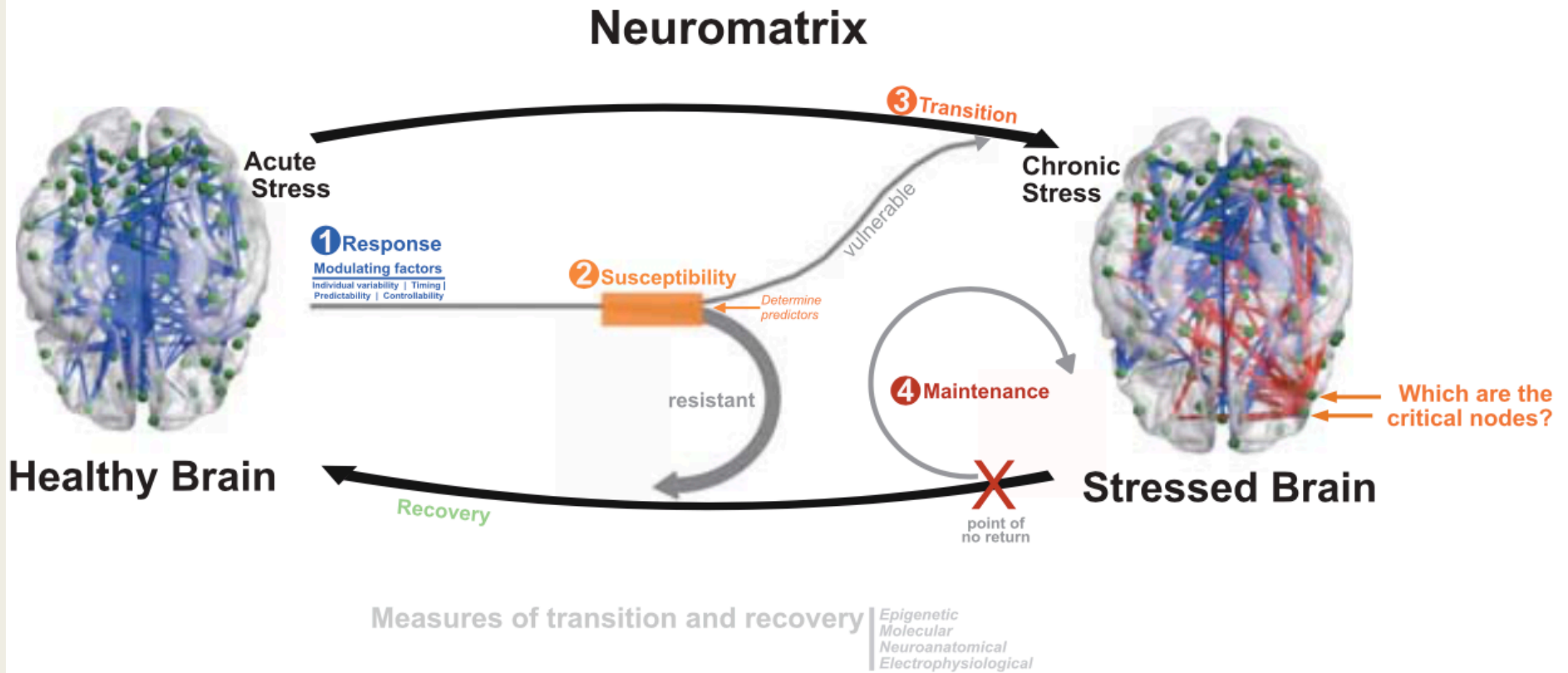
EXPERT REVIEW

The dynamics of the stress neuromatrix

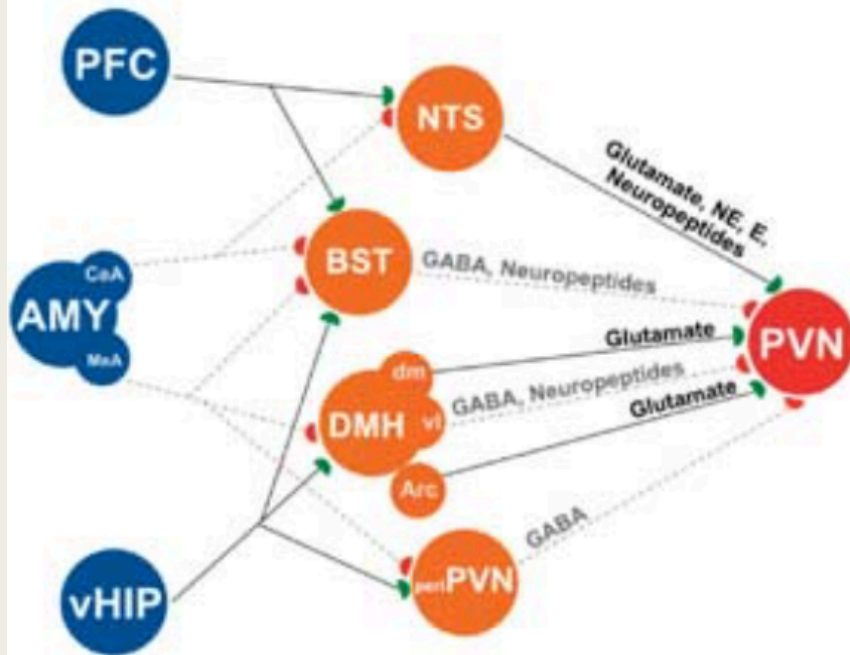
N Sousa<sup>1,2,3</sup>

Stressful stimuli in healthy subjects trigger activation of a consistent and reproducible set of brain regions; yet, the notion that there is a single and constant stress neuromatrix is not sustainable. Indeed, after chronic stress exposure there is activation of many brain regions outside that network. This suggests that there is a distinction between the acute and the chronic stress neuromatrix. Herein, a new working model is proposed to understand the shift between these networks. The understanding of the factors that modulate these networks and their interplay will allow for a more comprehensive and holistic perspective of how the brain shifts 'back and forth' from a healthy to a stressed pattern and, ultimately, how the latter can be a trigger for several neurological and psychiatric conditions.

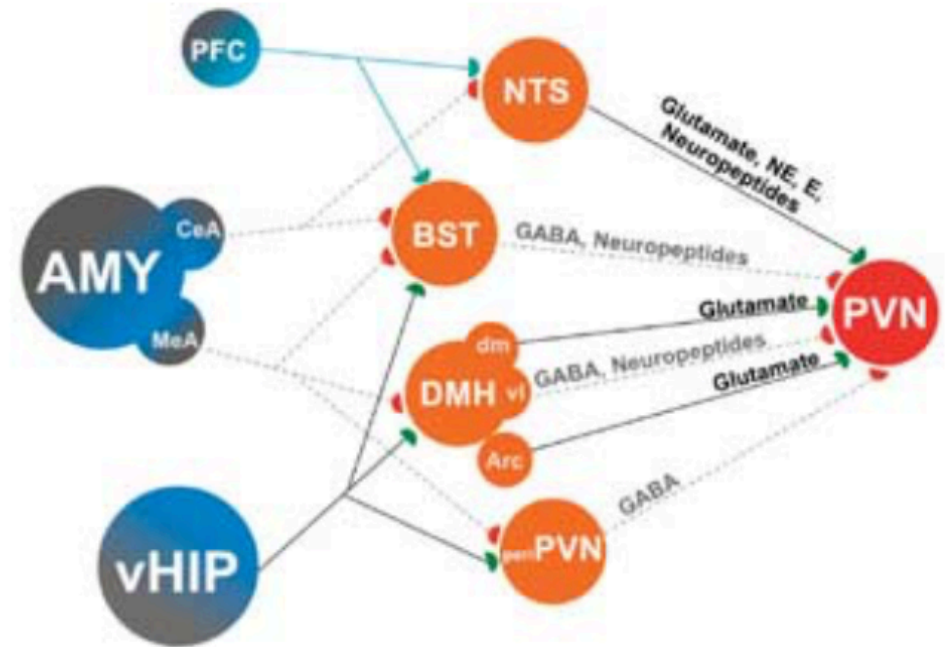
Molecular Psychiatry (2016) 21, 302–312; doi:10.1038/mp.2015.196; published online 12 January 2016



## Acute stress



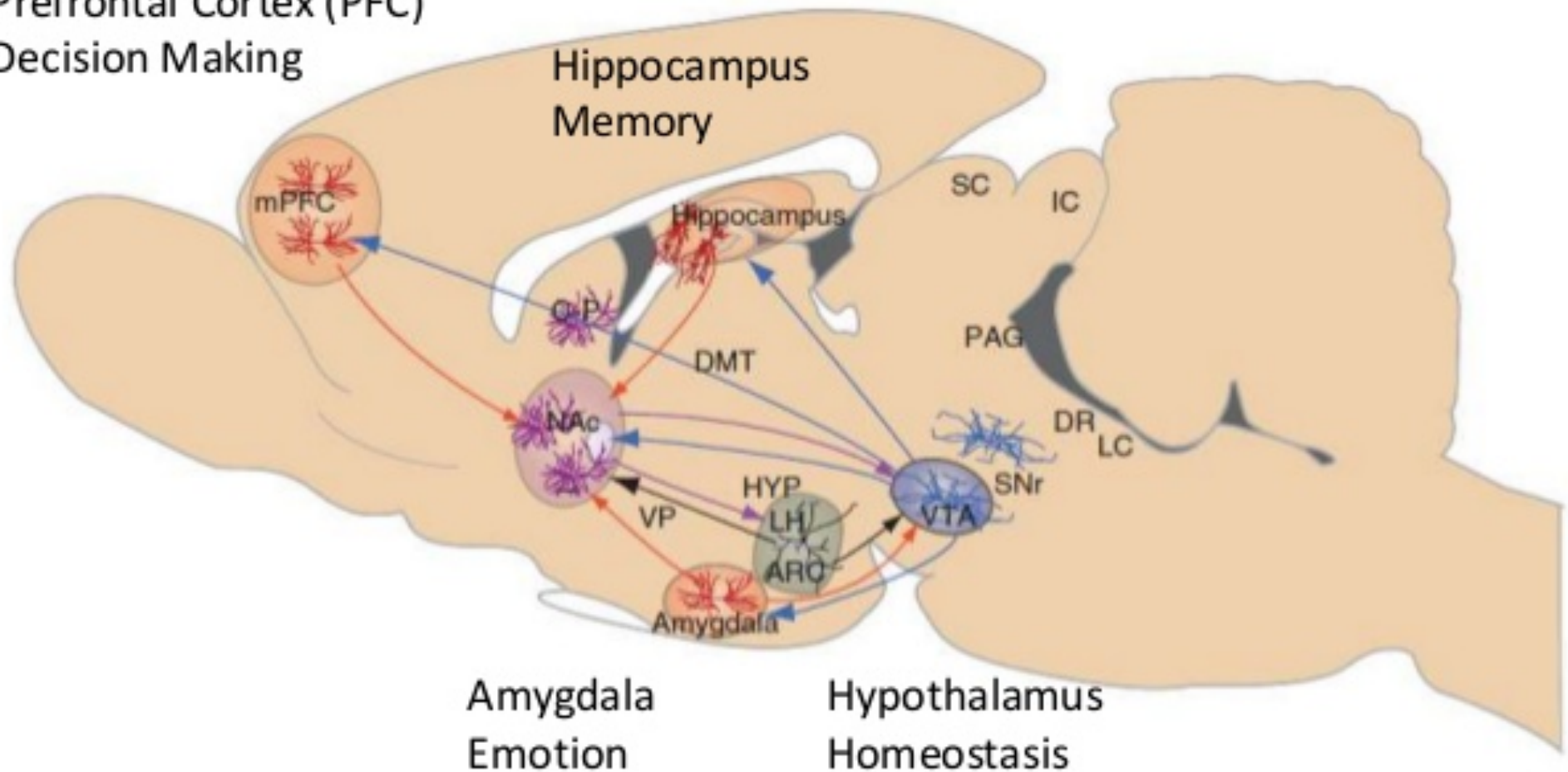
## Chronic stress



# Neuro-Anatomy of Stress

Prefrontal Cortex (PFC)  
Decision Making

Hippocampus  
Memory



Γλουταματεργικές διεγερτικές προβολές

Γκαμπαεργικές διεγερτικές προβολές

Ντοπαμινεργικές προβολές

Νευροδιαβιβαστής	Κύριες Λειτουργίες	Αύξηση	Μείωση
Serotonin	Mood regulation, hunger, sleep, problems with anger control, sexual desire, decreased anxiety		Depression, obsessive-compulsive disorder, and suicide, irrational
Dopamine	Motor movement and alertness/ attention, good feelings, aggression, thinking, planning	Parkinson's disease	Schizophrenia, lack of remorse, inability to feel love or affection
Endorphins	Pain control, stress reduction, feelings of pleasure, "natural opiates"	Potentially involved in addiction	Sense of inadequacy, inability to combat pain
Acetylcholine ACh	Critical to motor movement, learning, and memory; has a part in scheduling REM (dream) sleep.	Alzheimer's and muscle disorders.	
GABA (gamma-aminobutyric acid)	Brain's major inhibitory neurotransmitter, reduced anxiety, reduced insomnia		Seizures, insomnia, anxiety disorder, epilepsy, racing thoughts
Norepinephrine	"Fight or Flight," controls alertness, arousal, elevates heart rate, circulation, respiration, and mood elevation	Depressed mood, racing heart, manic, elevated blood pressure	Lack of energy, lack of drive, reduced focus on goals
Glutamate	Brain's major excitatory neurotransmitter, creates links between neurons that form basis of learning, long-term memory	Lou Gehrig's disease	Over stimulation of the brain, seizures