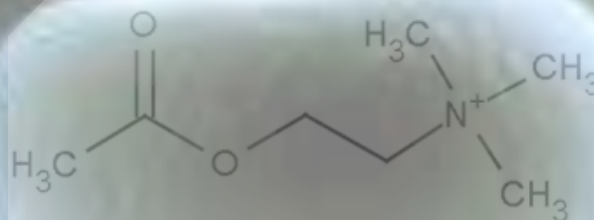


Χολινεργικά Συστήματα

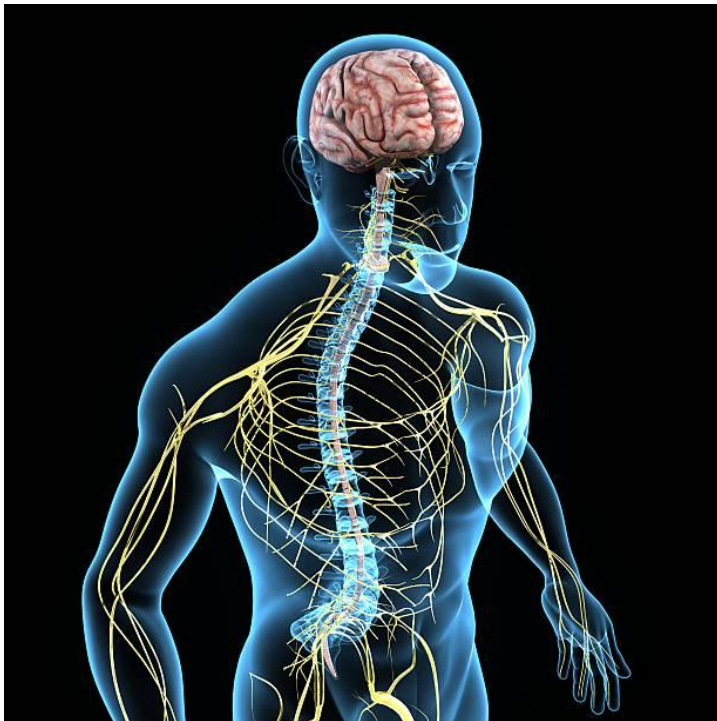


Αλεξία-Βικτώρια Πολυσίδη, Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια ΙΙΒΕΑΑ, ΕΠΚ
Χριστίνα Δάλλα, Επ. Καθηγήτρια, Εργ. Φαρμακολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Θέματα που θα αναπτυχθούν

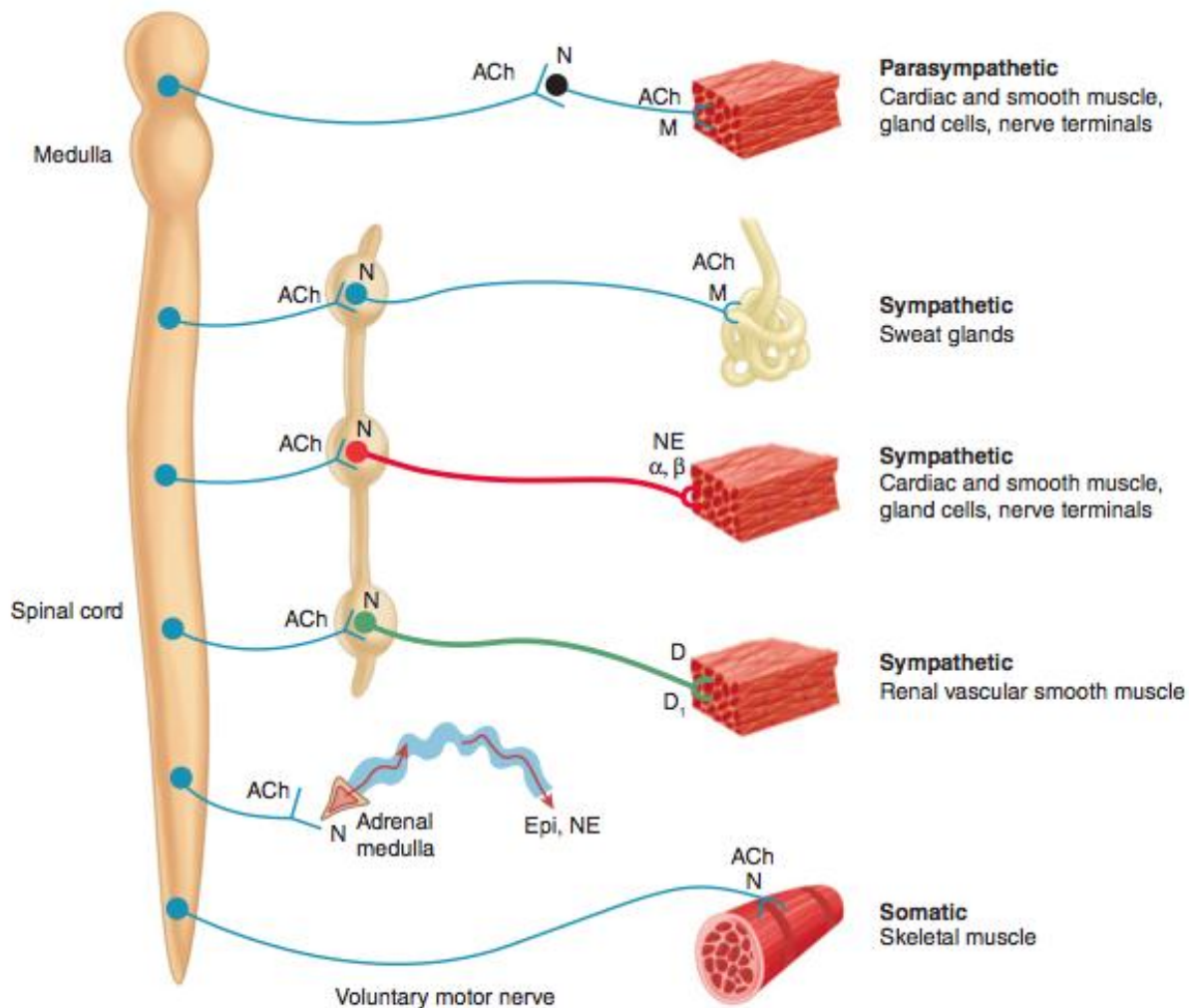
1. Ακετυλοχολίνη – νευροδιαβίβαση
 2. Νευρωνικά κυκλώματα
 3. Φυσιολογική λειτουργία
 4. Ρόλος της ακετυλοχολίνης στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις
 5. Φαρμακολογία
-

Οργάνωση του νευρικού συστήματος



Σκελετικοί μύες: Κίνηση, αναπνοή και στάση σώματος

Συμπαθητικό & Παρασυμπαθητικό Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα



α & β = α και β αλφα και βήτα
 αδρενεργικοί υποδοχείς
 ACh = ακετυλοχολίνη
 D = ντοπαμίνη
 D₁ = D₁ υποδοχείς
 Epi = επινεφρίνη
 M = μουσκαρινικός
 N = νικοτινικός
 NE = νορεπινεφρίνη

ΔΑΚΡΥΪΚΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Διέγερση των
δακρύων

ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Πυκνές, παχύρρευστες
εκκρίσεις
Άφθονες, υδαρείς εκκρίσεις

ΚΑΡΔΙΑ

Αυξημένη συχνότητα· αυξημένη
συσταλτικότητα
Μειωμένη συχνότητα· μειωμένη
συσταλτικότητα

ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ελαττωμένη μυϊκή κινητικότητα και τόνος·
σύσπαση σφιγκτήρων

Αυξημένη μυϊκή κινητικότητα και τόνος

ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ (θήλυ)

Χαλάρωση της μήτρας

ΑΓΓΕΙΑ

(σκελετικοί μύες)

Διαστολή

ΑΓΓΕΙΑ

(δέρμα, μεμβράνες βλεννογόνων και
σπλαγχνική περιοχή)

Συστολή

Κόκκινο = Συμπαθητικές δράσεις
Μπλε = Παρασυμπαθητικές δράσεις

ΟΦΘΑΛΜΟΣ

Σύσπαση των ακτινωτών μυών της ίριδας
(διαστολή κόρης)

Σύσπαση του σφικτήρα μυός της ίριδας
(συστολή κόρης)
Σύσπαση του ακτινωτού μυός (ο φακός
προσαρμόζεται για κοντινή όραση)

ΤΡΑΧΕΙΑ ΚΑΙ ΒΡΟΓΧΙΟΛΙΑ

Διαστολή
Συστολή, αυξημένες εκκρίσεις

ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Έκκριση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης

ΝΕΦΡΟΣ

Έκκριση ρενίνης (β_1 αυξάνεται·
 α_1 μειώνεται)

ΟΥΡΗΤΗΡΕΣ ΚΑΙ ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ

Χαλάρωση του εξωστήρα· σύσπαση του
τριγώνου και του σφιγκτήρα

Σύσπαση του εξωστήρα· χαλάρωση του
τριγώνου και του σφιγκτήρα

ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ (άρρεν)

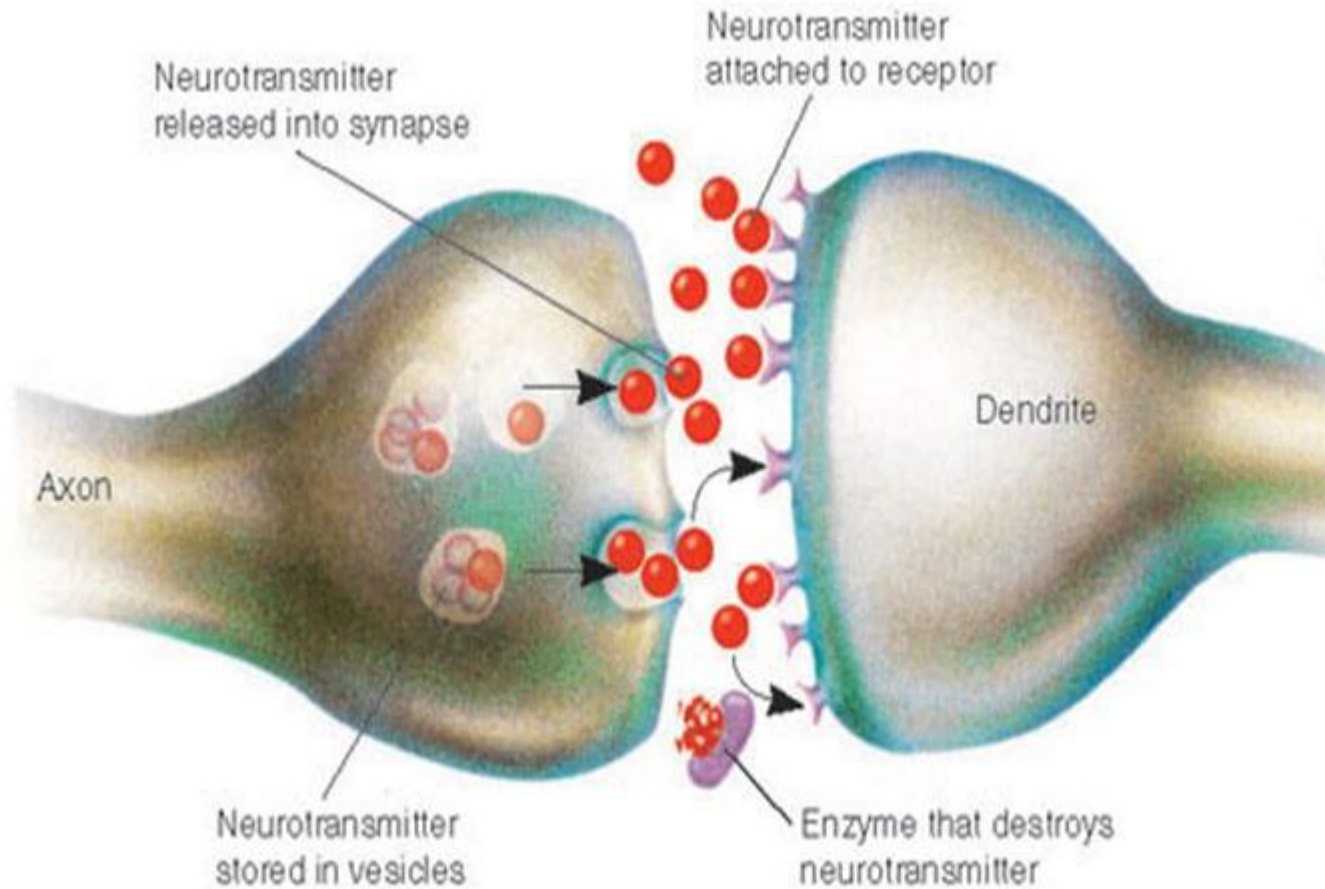
Διέγερση εκσπερμάτωσης
Πρόκληση σύσης

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

ΣΝΣ: Fight or flight (φυγή ή μάχη)

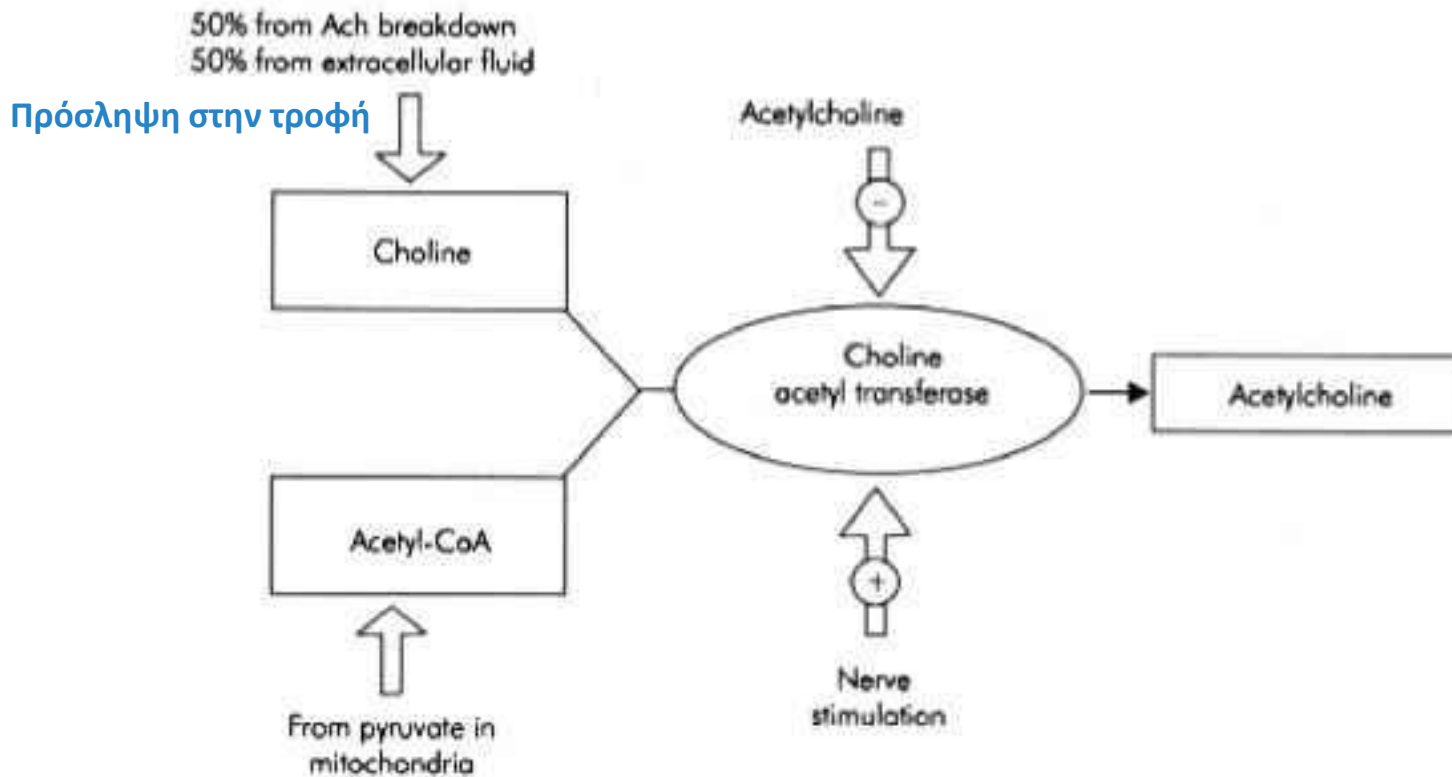
ΠΝΣ: Rest & digest

Νευροδιαβίβαση

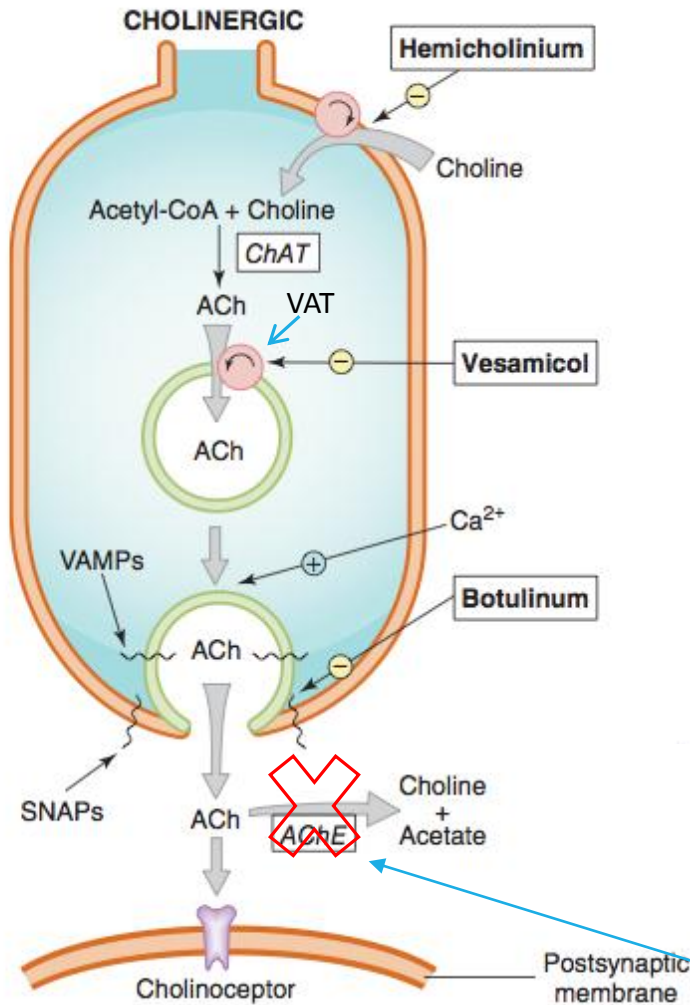


Νευροδιαβιβαστές-αρχές νευροδιαβίβασης

Σύνθεση ακετυλοχολίνης



Η ακετυλοχολίνη είναι νευροδιαβιβαστής



ACh = ακετυλοχολίνη
AChE = ακετυλοχολινεστεράση

Σύνθεση

Hemicholinium = αναστολέας της μεταφοράς χολίνης

Αποθήκευση

Vesamicol = VAT αναστολέας

Απελευθέρωση

Βοτουλινική τοξίνη = αναστολέας της συναπτικής απελευθέρωσης

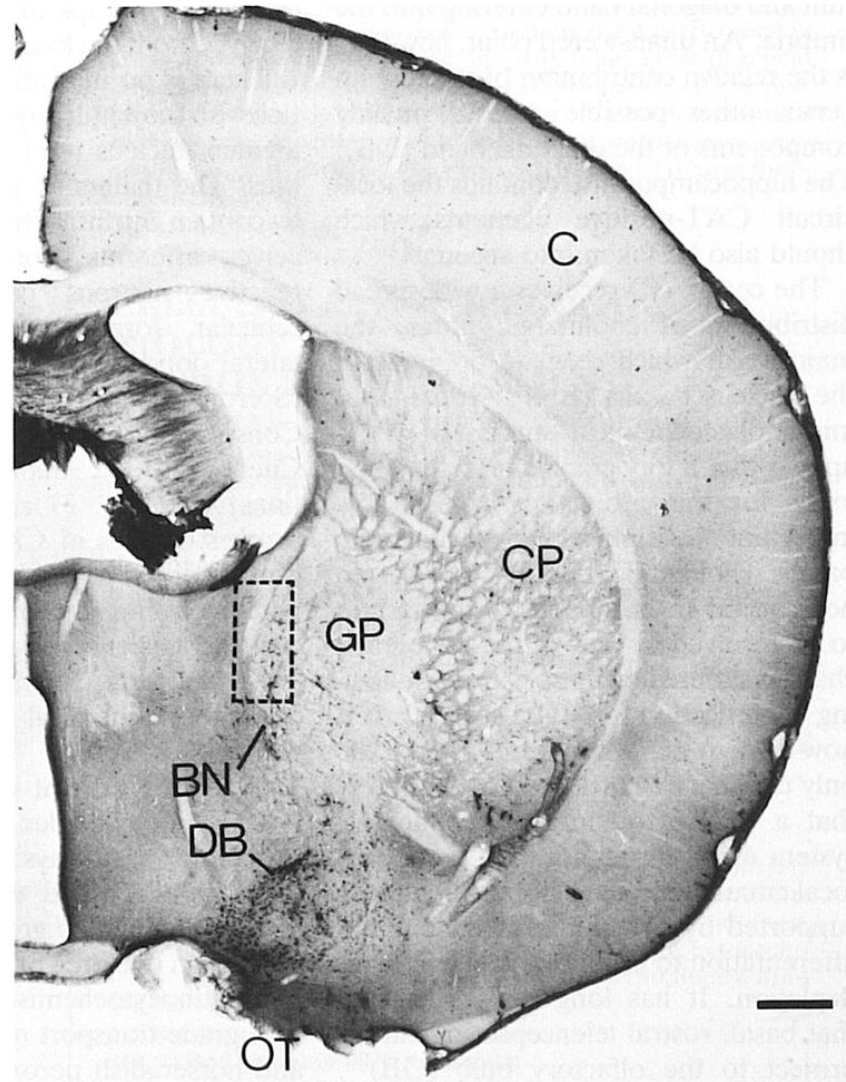
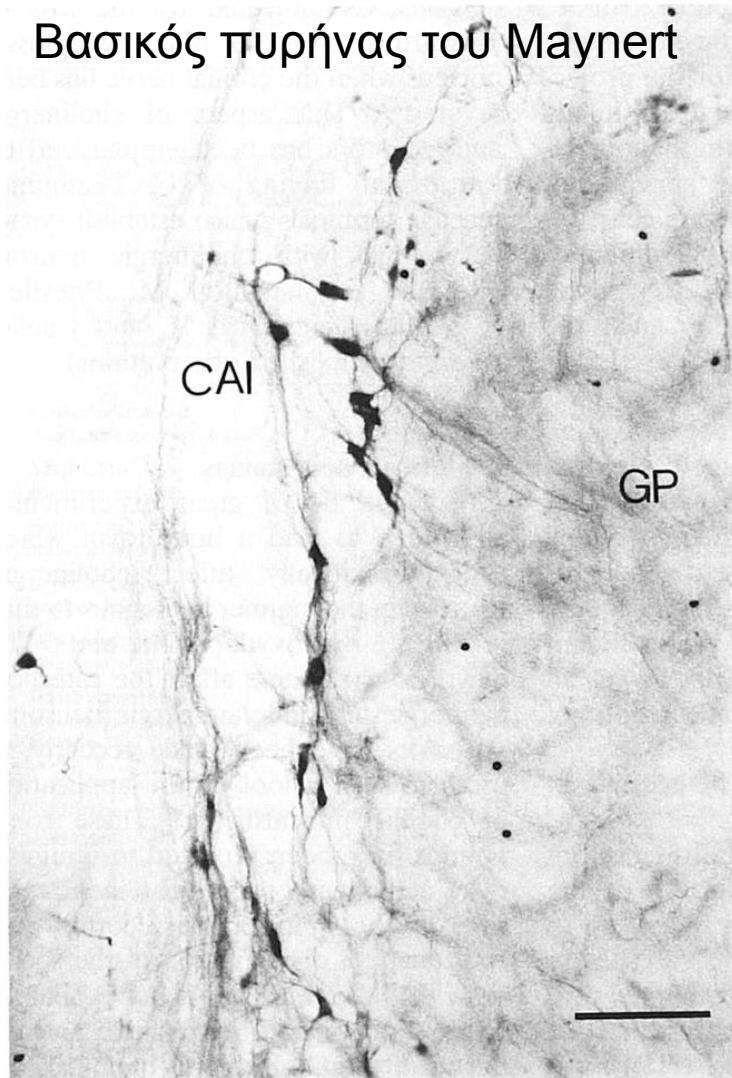
Καταβολισμός

AChE αναστολείς: φυσοστιγμίνη



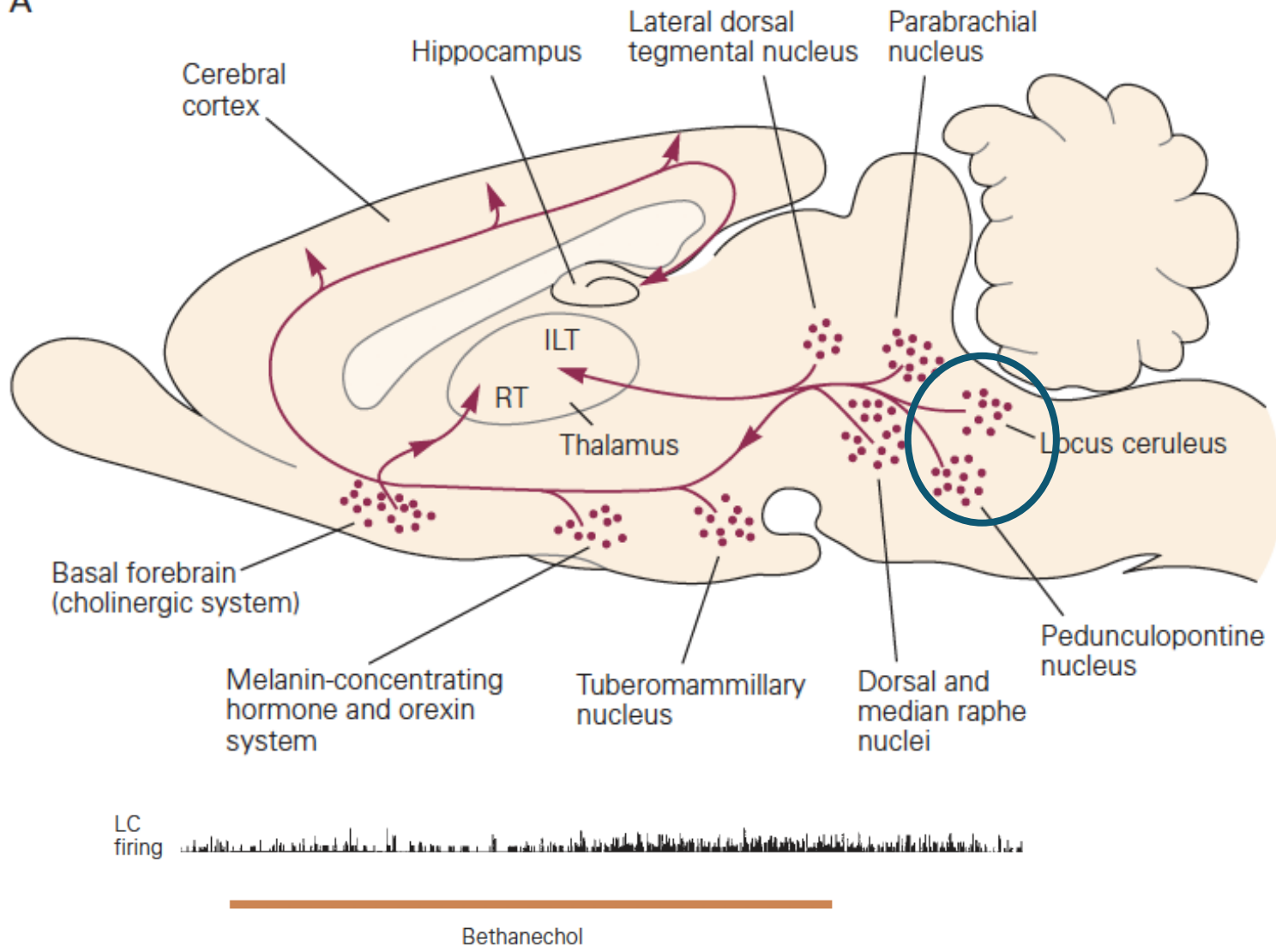
Έκφραση χολινεργικών νευρώνων

Βασικός πυρήνας του Maynert



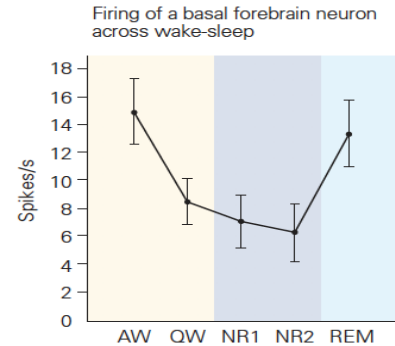
Το σύστημα εγρήγορσης (arousal)

A



Εγρήγορση

- NE
- 5HT
- DA
- Ισταμίνη
- **ACh**



Χολινεργικοί υποδοχείς: μουσκαρινικοί & νικοτινικοί υποδοχείς

Υποδοχέας	Θέση	Μηχανισμός	Κύρια δράση
M ₁	Τελικά νεύρα	Gq-συζευγμένοι	☐ IP3, DAG μονοπάτι
M ₂	Καρδιά, ορισμένα τελικά νεύρα	Gi-συζευγμένοι	☐ cAMP, διεγείρει K ⁺ διαύλους
M ₃	λείοι μύες, αδένες, ενδοθήλιο	Gq-συζευγμένοι	☐ IP3, DAG μονοπάτι
N _N	ΑΝΣ γάγγλια, ΚΝΣ	Na ⁺ -K ⁺ κανάλια ιόντων	Εκπόλωση, διέγερση
N _M	Νευρομυϊκή σύναψη	Na ⁺ -K ⁺ κανάλια ιόντων	Εκπόλωση, διέγερση

Acetylcholine

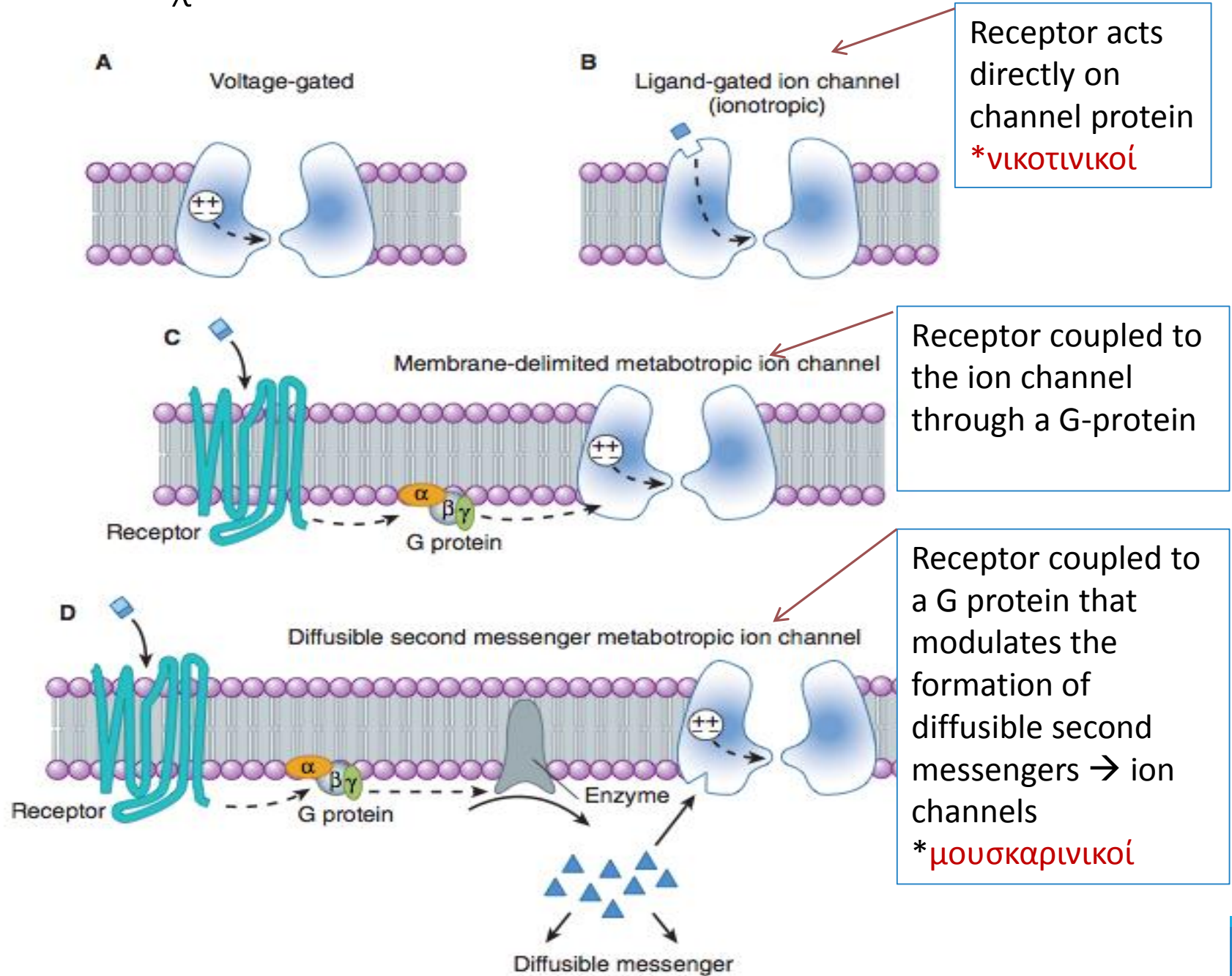
Nicotinic

Muscarinic: M₁, M₂, M₃

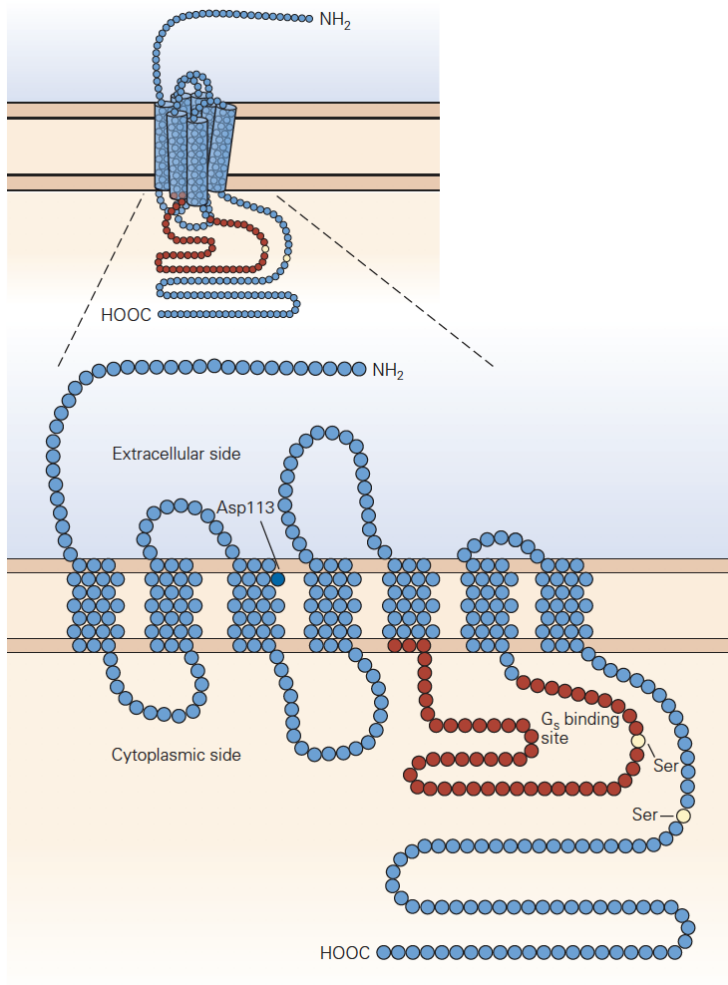
Fast EPSP in autonomic ganglion cells

Glandular secretion; ocular circular muscle (pupillary constriction); ciliary muscles (focus of lens); stimulates endothelial production of NO and vasodilation; slow EPSP in sympathetic neurons; slows heart rate; presynaptic inhibition at cholinergic nerve terminals; bladder contraction; salivary gland secretion

4 τύποι υποδοχέων στο ΚΝΣ

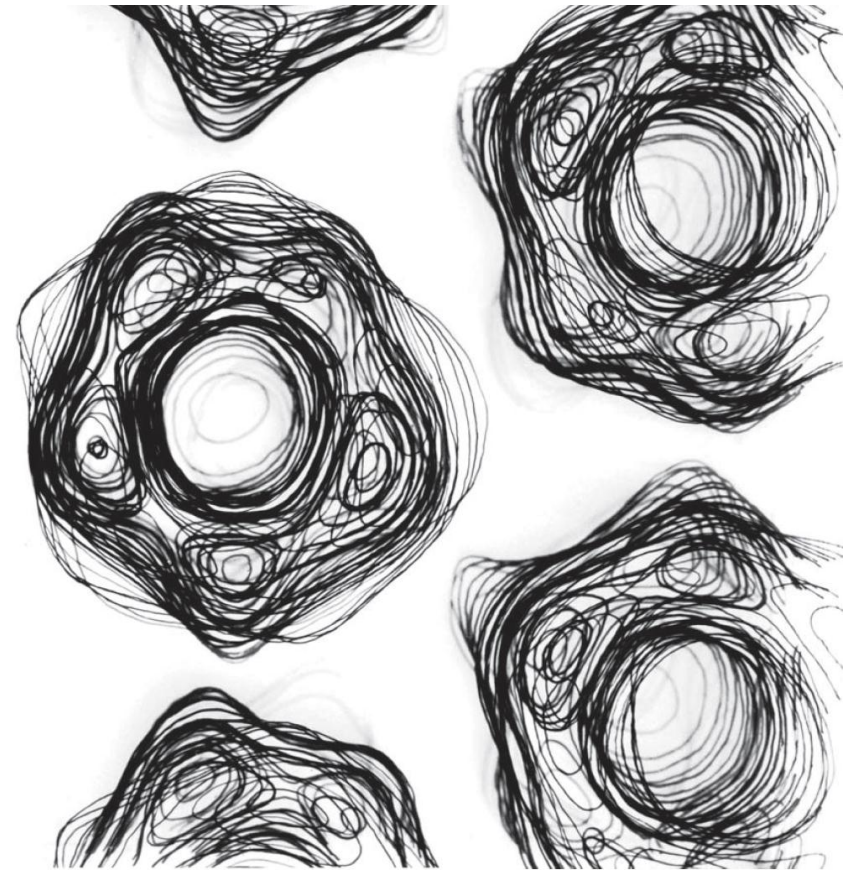
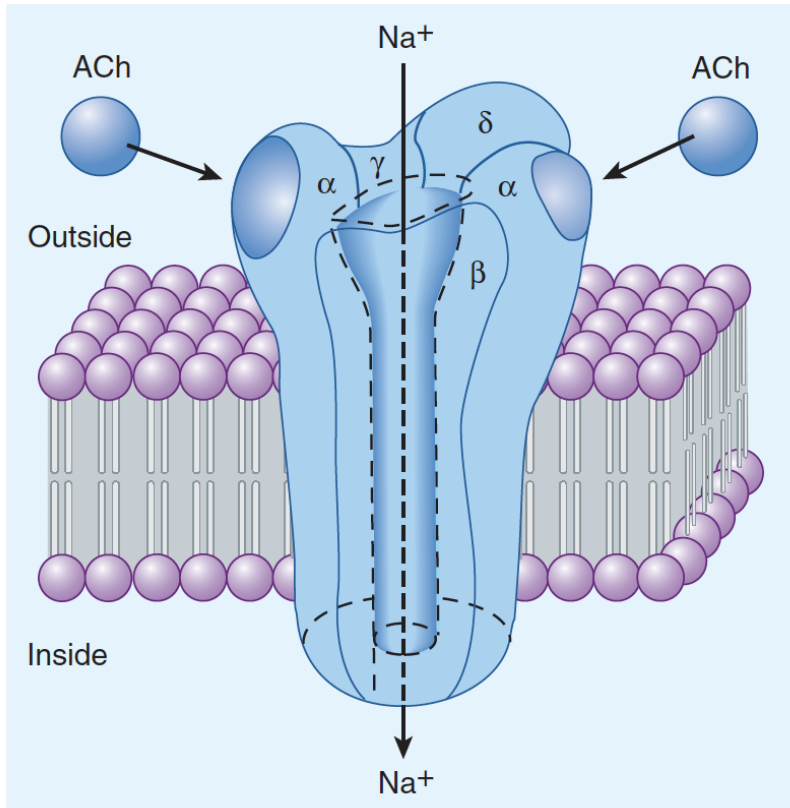


Χολινεργικοί υποδοχείς: μουσκαρινικοί υποδοχείς



- Αδενικές εκκρίσεις
- Συστολή της κόρης του οφθαλμού
- Διέγερση παραγωγής NO στο ενδοθήλιο → αγγειοδιαστολή
- ? EPSP στους συμπαθητικούς νευρώνες → βραδυκαρδία
- Προσυναπτική αναστολή σε χολινεργικές απολήξεις
- Σύσπαση ουρηθρικού σφιγκτήρα
- ? έκκριση σιέλου

Χολινεργικοί υποδοχείς: νικοτινικοί υποδοχείς



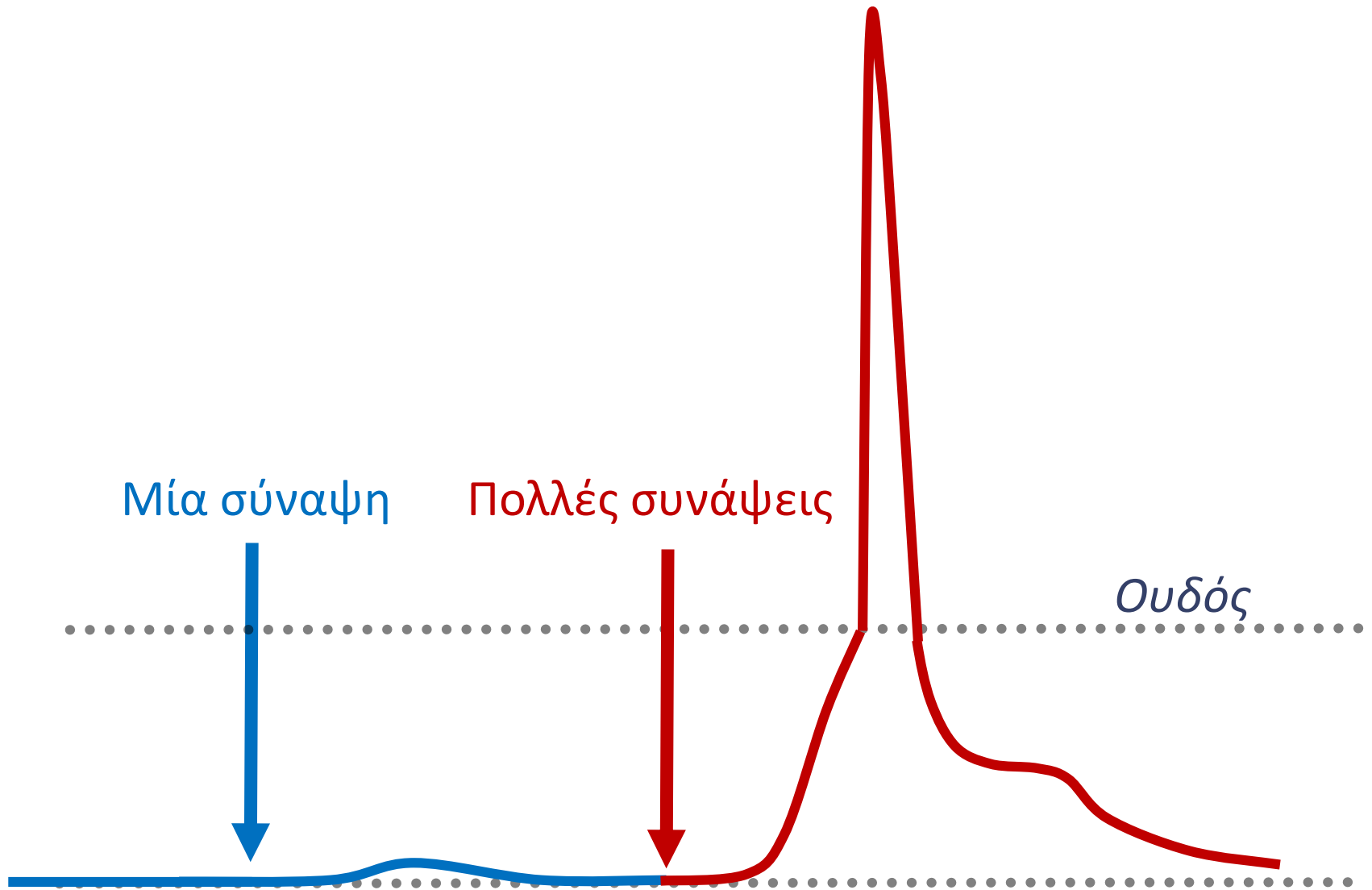
Κανάλι ιόντων → γρήγορο EPSP στα αυτόνομα γάγγλια

Υποδοχείς διαύλων

Ρόλος του ρεύματος που μεταφέρεται από τον διάυλο ιόντων

- Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPSPs) → άνοιγμα διαύλων Na^+ ή Ca^{2+} ή κλείσιμο διαύλων K^+

Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (EPSP)



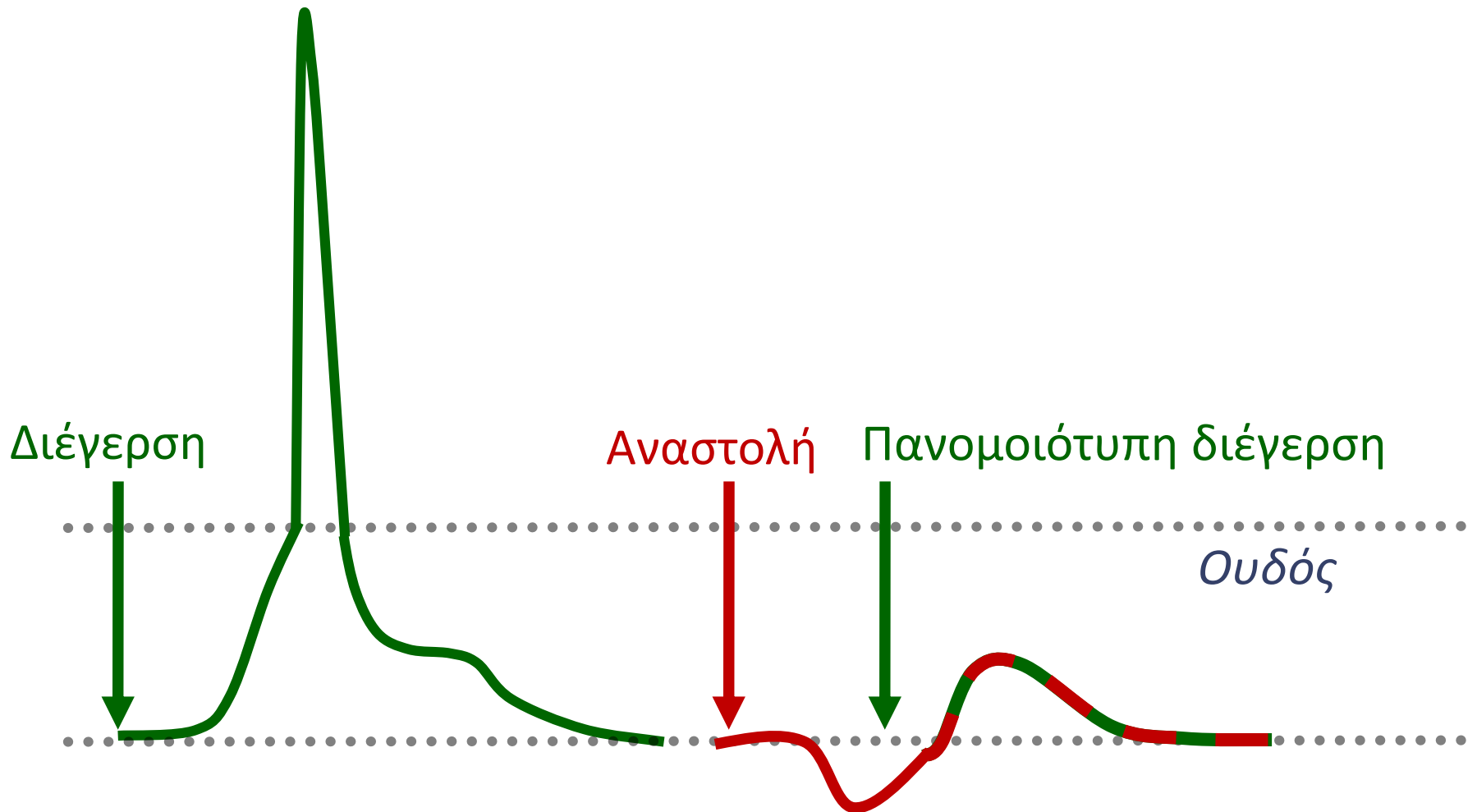
Resting membrane potential = -70 mV

Υποδοχείς διαύλων

Ρόλος του ρεύματος που μεταφέρεται από τον διάυλο ιόντων

- Ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (IPSPs) → άνοιγμα διαύλων K^+ ή Cl^-
- Παραδείγματα:
 - Ενεργοποίηση μετασυναπτικών μεταμοτροπικών υποδοχέων ↑ εκροή K^+
 - Προσυναπτική αναστολή μέσω ↓ εισροής Ca^{2+} (πάλι μέσω ενεργοποίησης μεταμοτροπικών υποδοχέων)

Ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (IPSP)



Resting membrane potential = -70 mV

Ακετυλοχολίνη: δομή (έκφραση)-λειτουργία

- Έλεγχος κίνησης μέσω νευρομυϊκής σύνδεσης
 - Διέγερση ή αναστολή (+σκελετικός μυς vs. –καρδιακός παλμός)
- Λειτουργίες του ΚΝΣ:
 - Μνήμη & μάθηση
 - Προσοχή
 - Εγρήγορση

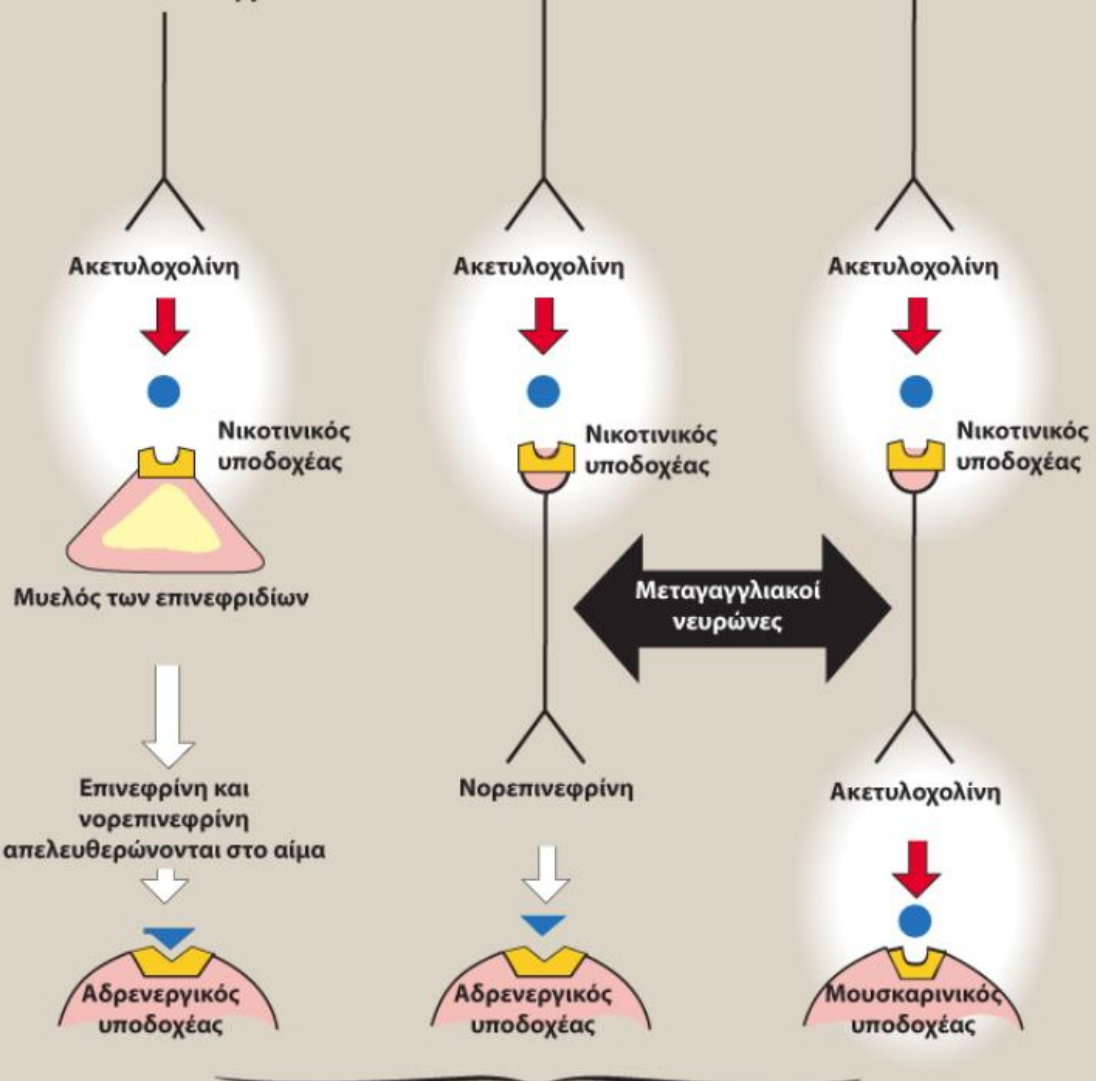
ΑΥΤΟΝΟΜΟ

Συμπαθητική νεύρωση του μυελού των επινεφριδίων

Προγαγγλιακός νευρώνας

Γαγγλιακός διαβιβαστής

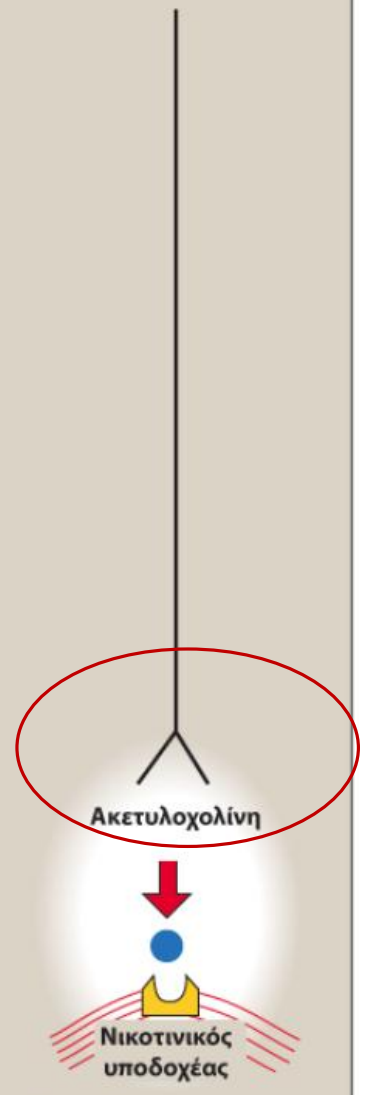
Νευροεκτελεστικός διαβιβαστής



Εκτελεστικά όργανα

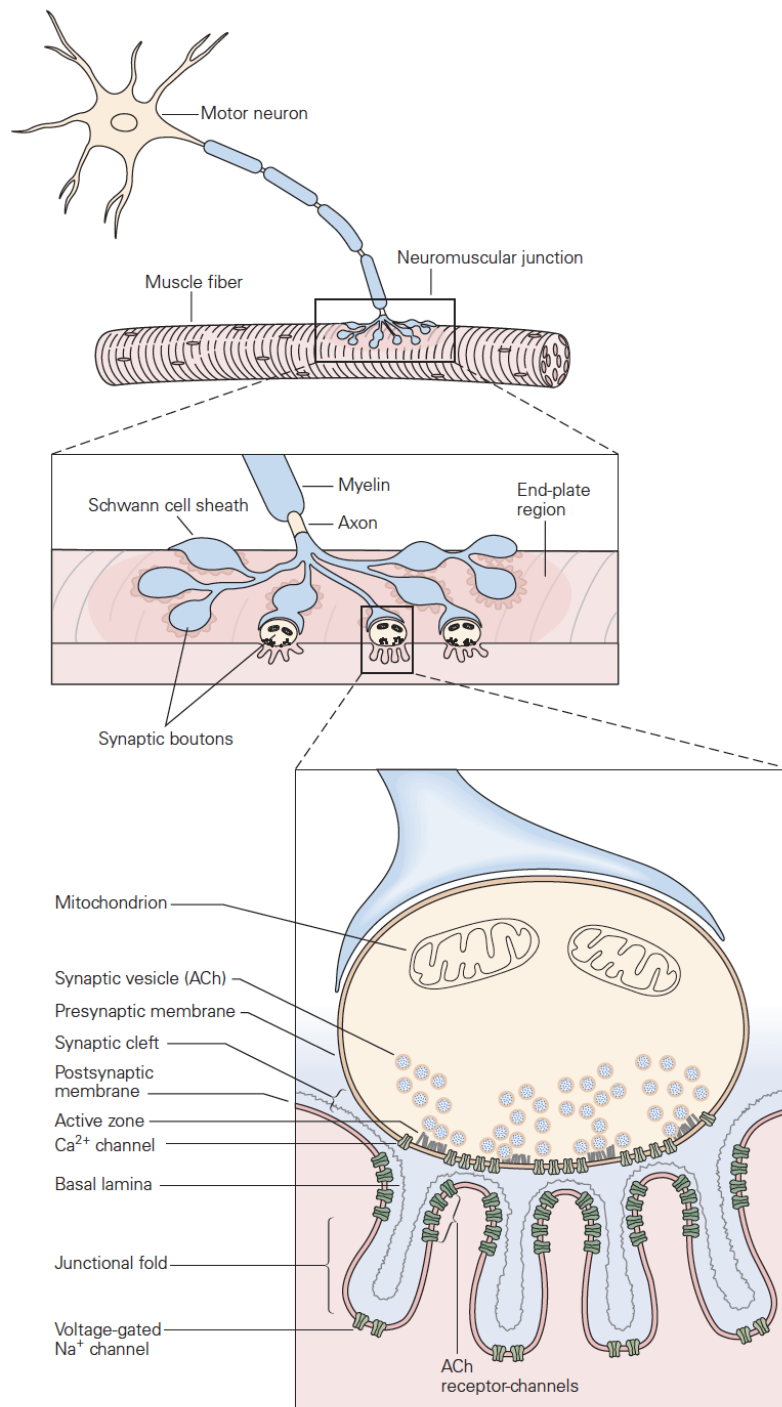
ΣΩΜΑΤΙΚΟ

Χωρίς γάγγλια



Σκελετικοί μύες

Η νευρομυϊκή σύνδεση



Χολινεργικά κυκλώματα & λειτουργία

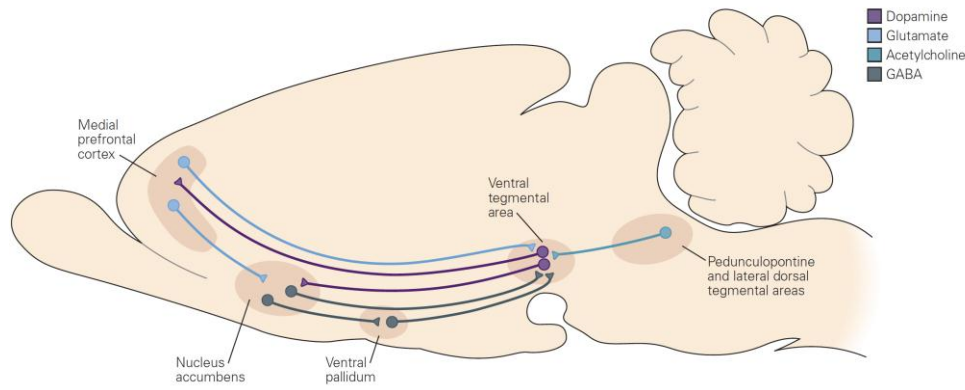


Whole-Brain Monosynaptic Afferent Inputs to Basal Forebrain Cholinergic System

Rongfeng Hu¹, Sen Jin², Xiaobin He², Fuqiang Xu² and Ji Hu^{2*}

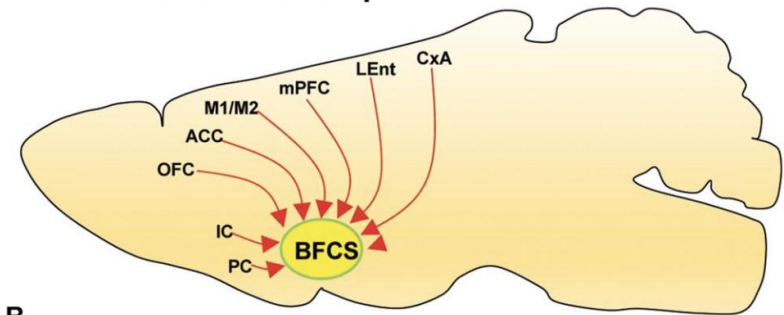
Λειτουργίες

- Προσοχή, μνήμη & μάθηση, λήψη αποφάσεων
- Εγρήγορση & ύπνο
- Ανταμοιβή



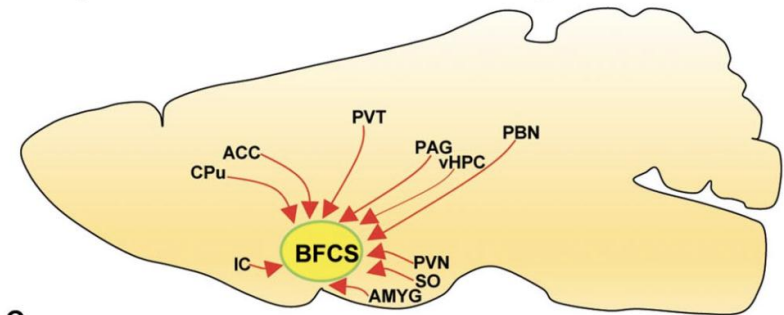
A

Varieties of cortical inputs to BFCS



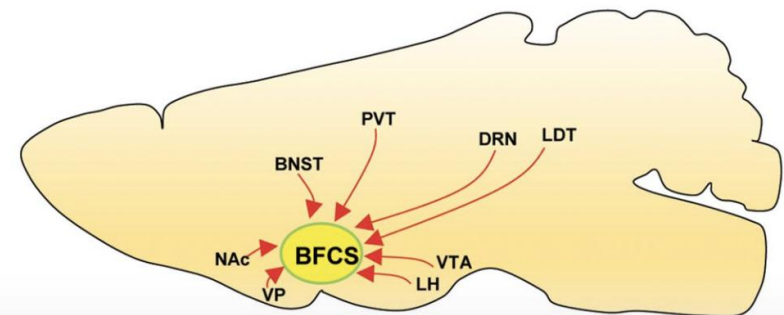
B

Inputs from stress-related brain regions

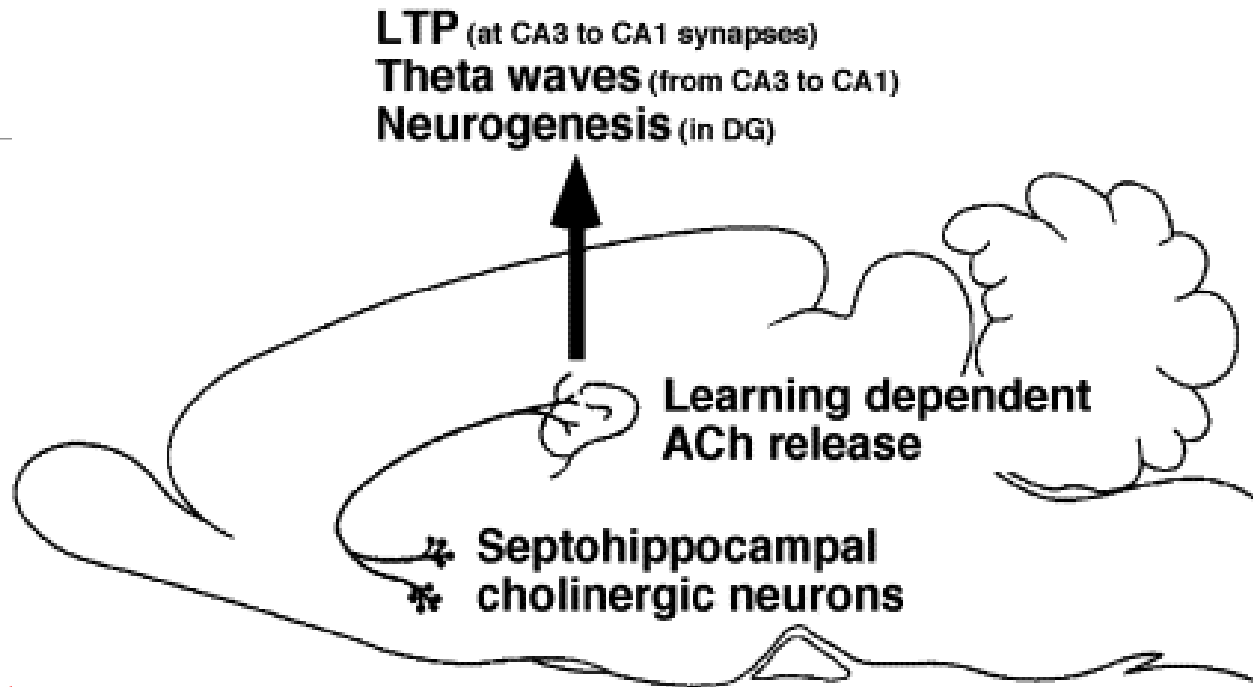


C

Inputs from motivation-related brain regions



Χολινεργικά κυκλώματα & μάθηση



Μνήμη & μάθηση

- Πλαστικότητα
- ΕΕΓ
- Νευρογένεση

Χολινεργικά κυκλώματα & λειτουργία

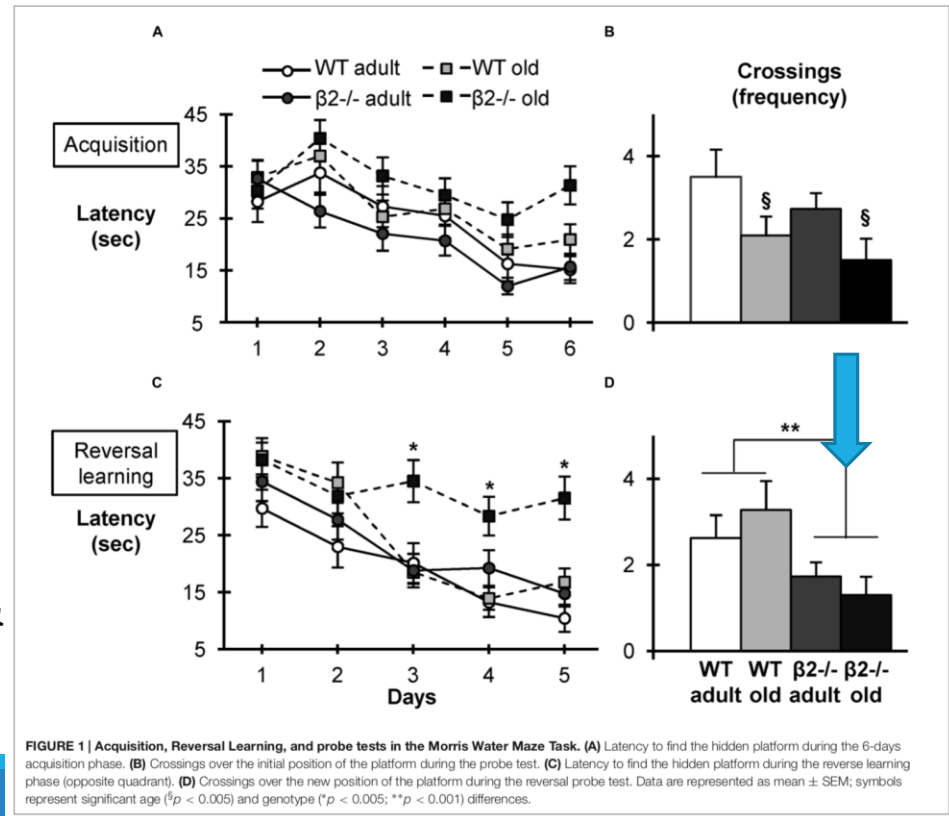


Early Signs of Pathological Cognitive Aging in Mice Lacking High-Affinity Nicotinic Receptors

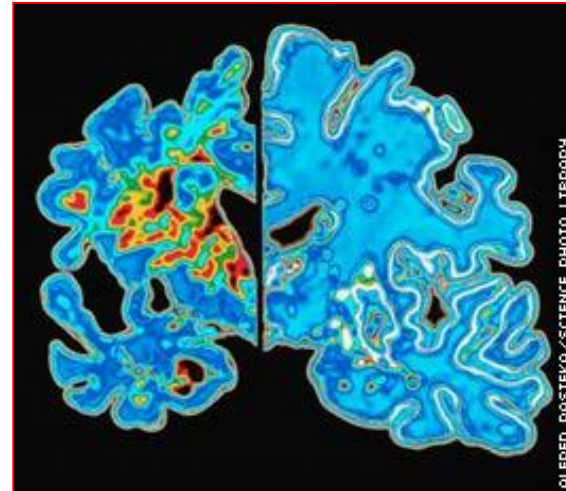
Eleni Konsolaki^{1,2*}, Panagiotis Tsakanikas¹, Alexia V. Polissidis¹, Antonios Stamatakis³ and Irini Skaliora^{1*}

- Απαλοιφή του β2 υπότυπου (νικοτινικός υποδοχέας)
- Μοντέλο «επιταχυνόμενης γνωσιακής γήρανσης
- Έκπτωση γνωσιακής ελαστικότητας (cognitive flexibility)

...
Πολλές μελέτες → Συμμετοχή νικοτινικών & μουσκαρινικών υποδοχέων στη μνήμη & μάθηση



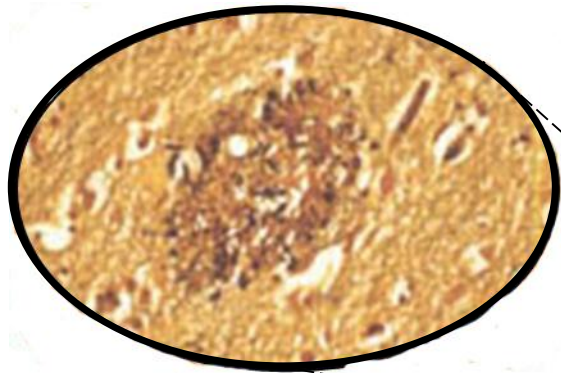
Νευροεκφυλιστικές παθήσεις: ο ρόλος της ακετυλοχολίνης



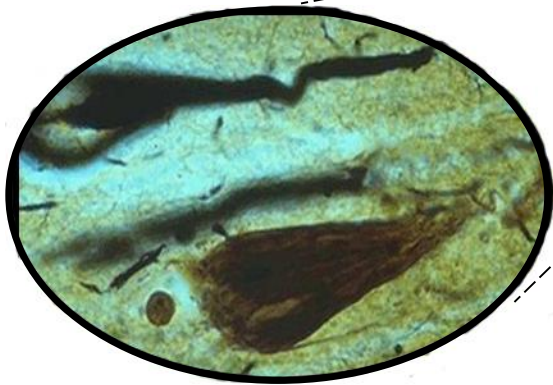
Νόσος Αλτσχάϊμερ

- ◆ 35 εκατ. παγκοσμίως (140.000 στην Ελλάδα)
- ◆ Μέχρι το 2050 -> 1 στους 85 ανθρώπους (106 εκατ)
- ◆ 4^η αιτία θανάτου
- ◆ \$340 δισ. παγκοσμίως. Το κόστος της νόσου υπολογίζεται ότι σε λίγο θα ξεπεράσει το κόστος των καρδιαγγειακών νοσημάτων και του καρκίνου.
- ◆ Άνοια:
 - ◆ < 65 χρόνων: 1%
 - ◆ 65 – 74: 3%
 - ◆ 75 – 84: 19%
 - ◆ + 85: μέχρι το 47%

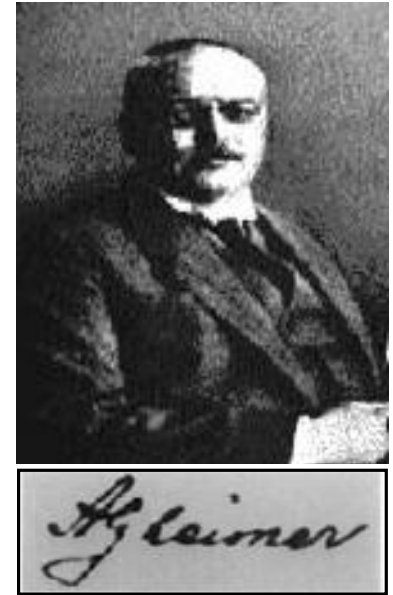
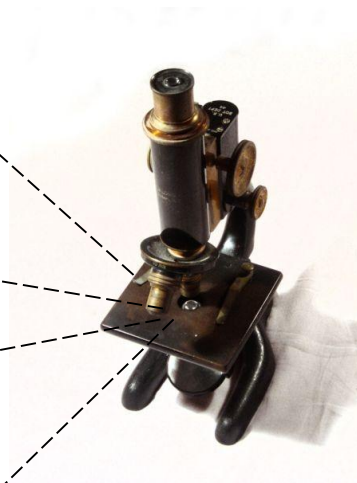
Παθολογία της νόσου Αλτσχάϊμερ



Πλάκες αμυλοειδούς:
συσσωματώματα του αμυλοειδούς
πεπτιδίου



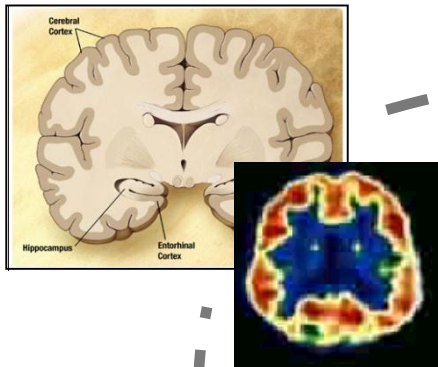
Νευροϊνιδιακά δεμάτια :
ινιδιακά συσσωματώματα της πρωτεινης τ



Νόσος Αλτσχάϊμερ: 100 χρόνια μετά...

Φυσιολογικός
εγκέφαλος

- Νευροεκφυλιστική ασθένεια - σχετιζόμενη με την γήρανση
- Σημαντική απώλεια γνωσιακών λειτουργιών (π.χ. μνήμη)

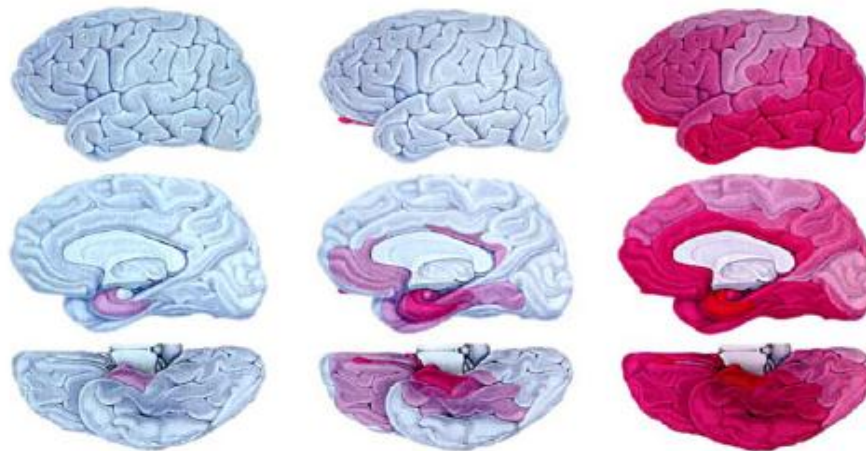


Ιππόκαμπος, αμυγδαλή και φλοιός

Στάδιο I/II

Στάδιο III/IV

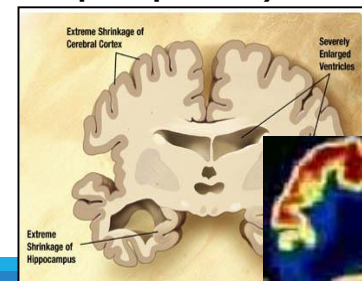
Στάδιο V/VI



Εγκέφαλος Αλτσχάϊμερ

Ατροφία και **απώλεια χολινεργικών
νευρώνων** κυρίως

στον πρόσθιο φλοιό (βασικός πυρήνας του Meynert)



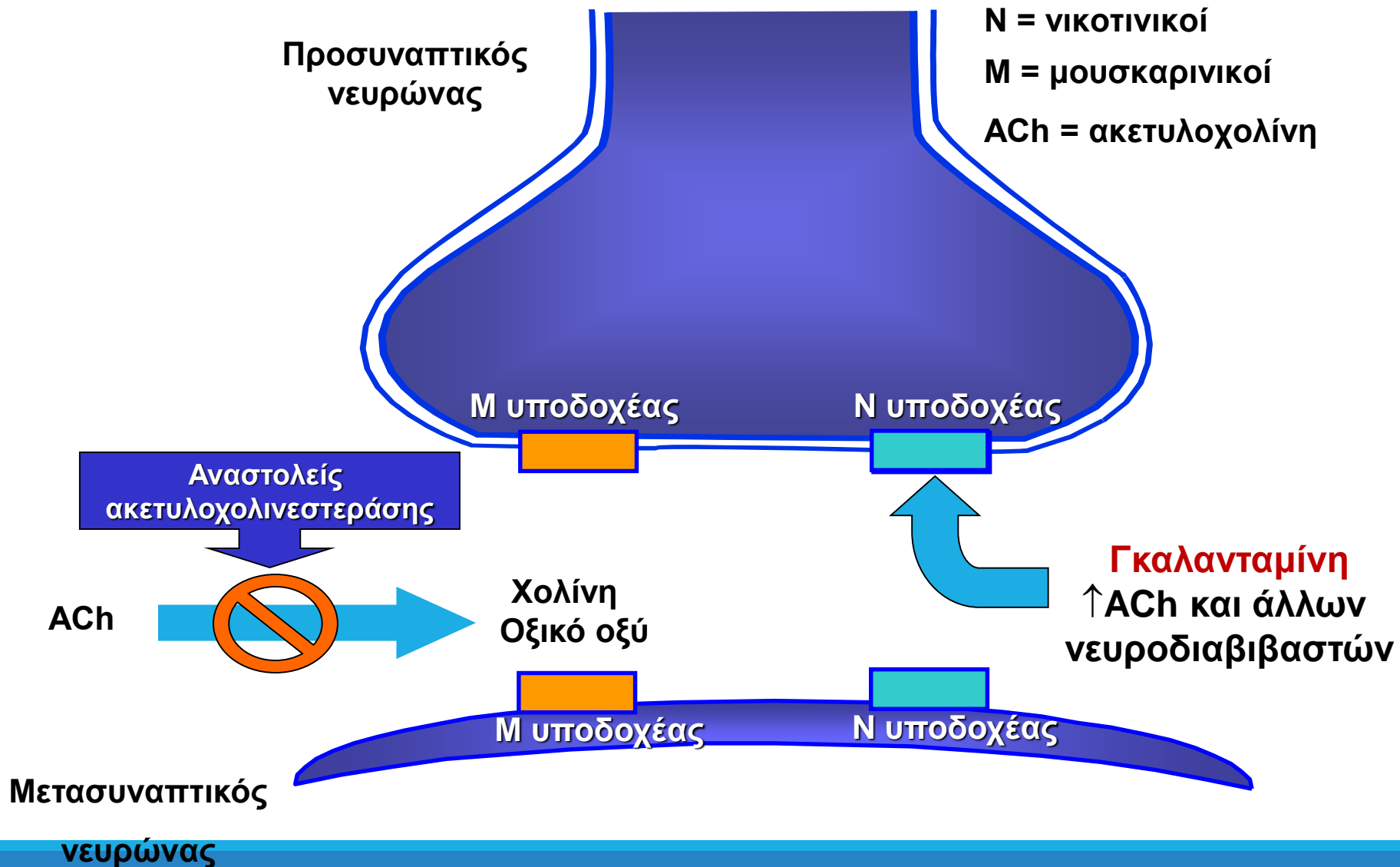
☒CHAT (σύνθεση) & AChE (αποικοδόμηση) στον φλοιό (Lai et al. 2006)

Φαρμακολογική Θεραπεία Αλτσχάϊμερ

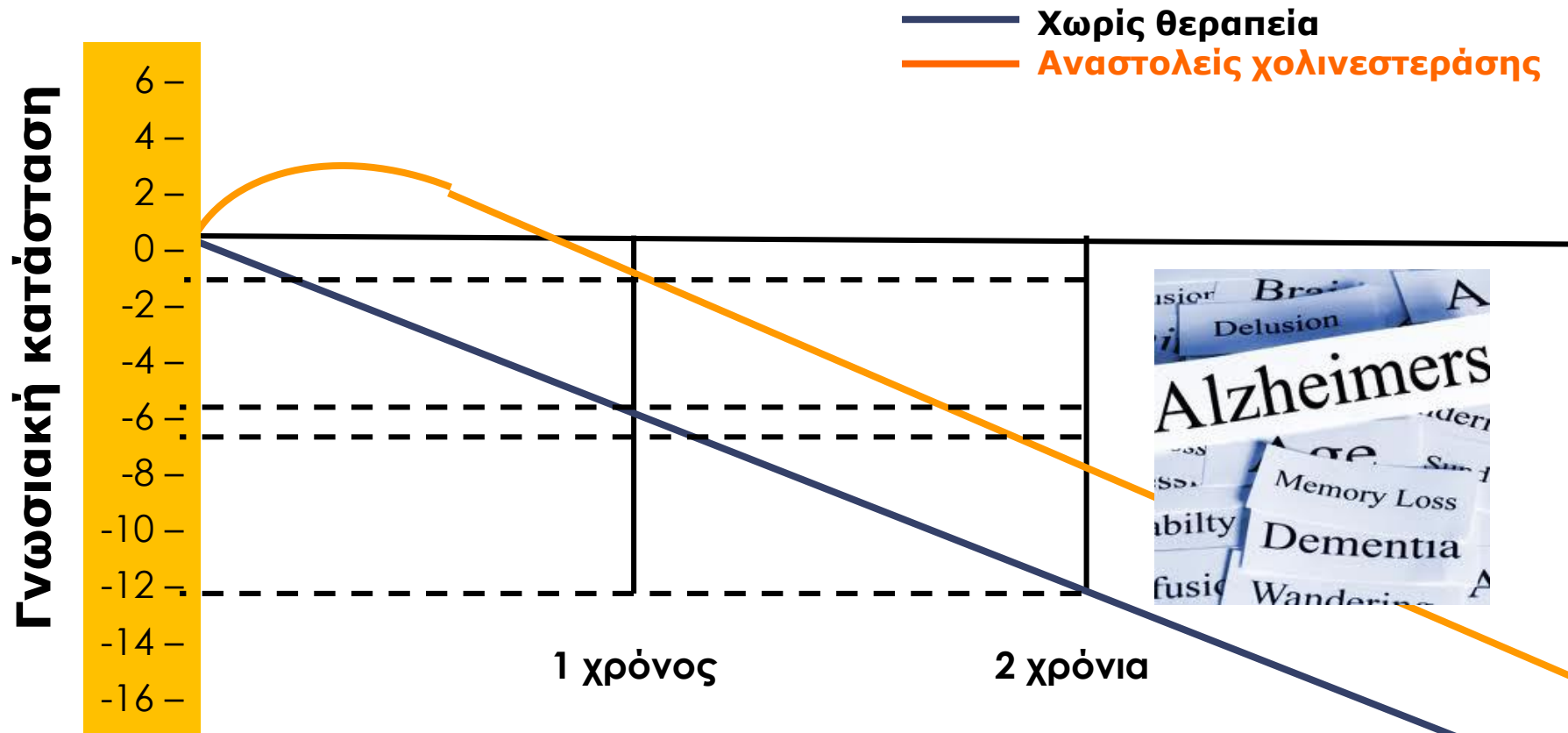
- Δύο είδη φαρμάκων (κανένα μετά το 2004):
 - Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης
 - NMDA ανταγωνιστές (υποδοχείς γλουταμικού)
 - Η δράση τους αφορά στη σταθεροποίηση της γνωσιακής λειτουργίας

Περίπου το 50% των ασθενών οφελείται.

Μηχανισμός δράσης

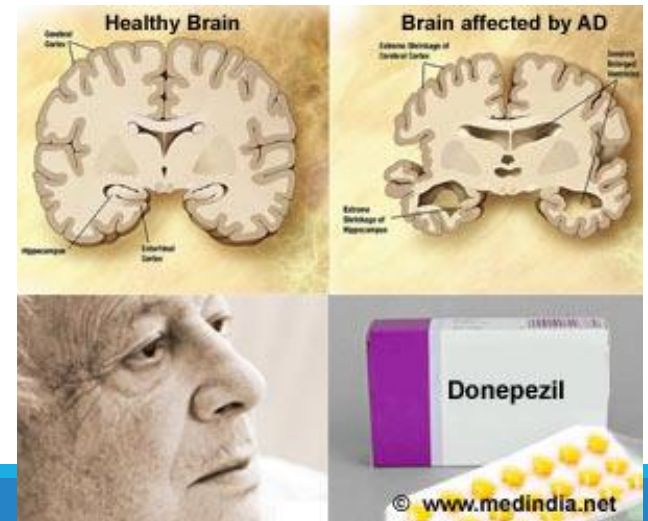


Αποτελεσματικότητα Θεραπείας



Ντονεπεζίλη: αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης

- Δεύτερης γενιάς αναστολέας χολινεστεράσης
- $T_{1/2}$ 70 ώρες
- Μία φορά ημερησίως
- Μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 από τις ισομορφές CYP3A και CYP2D6
- Υψηλές δόσεις συνδέονται με **χολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες**. Ναυτία (17%), Διάρροια (17%), Έμετος (10%)
Κόπωση (8%), Μυϊκές κράμπες (8%)



Ριβαστιγμίνη: αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης

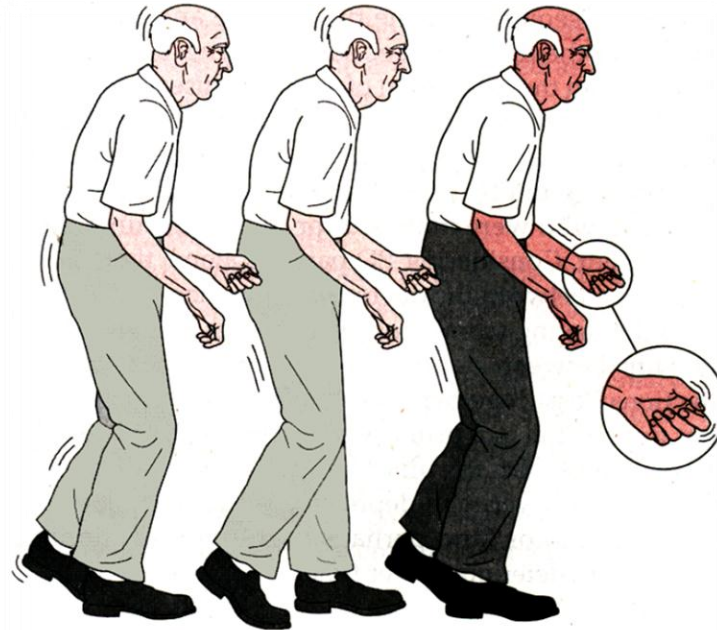
- Νεώτερος δεύτερης γενιάς αναστολέας χολινεστεράσης
- $t_{1/2}$ 1.5 ώρα
- Δύο φορές ημερησίως
- Ο μεταβολισμός της δεν συνδέεται με το κυτόχρωμα P450
- Ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΓΕΣ, απώλεια βάρους
 - Ναυτία , Διάρροια, Έμετος, Κόπωση



Γκαλανταμίνη

- Διπλός μηχανισμός δράσης
 - Συναγωνιστικός αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης
 - Αλλοστερική ρύθμιση προσυναπτικών και μετασυναπτικών νικοτινικών υποδοχέων
- Καλά ανεκτή
 - Ναυτία : συνήθως σταματάει σε 1 εβδομάδα
 - Αϋπνία, άγχος
 - Απώλεια βάρους

Νόσος του Πάρκινσον



20.2 CLASSIC SYMPTOMS OF LATE-STAGE PARKINSON'S DISEASE, including a stooped and rigid posture, shuffling gait, tremor, a masklike facial appearance, and "pill rolling" (inset). (After Markey, 1986.)



Η δεύτερη νευροεκφυλιστική νόσος μετά τη νόσο Alzheimer (55-65 ετών).

1-2% του πληθυσμού ηλικίας + 65 ετών.

James Parkinson, 1817 "An essay on Shaking Palsy".

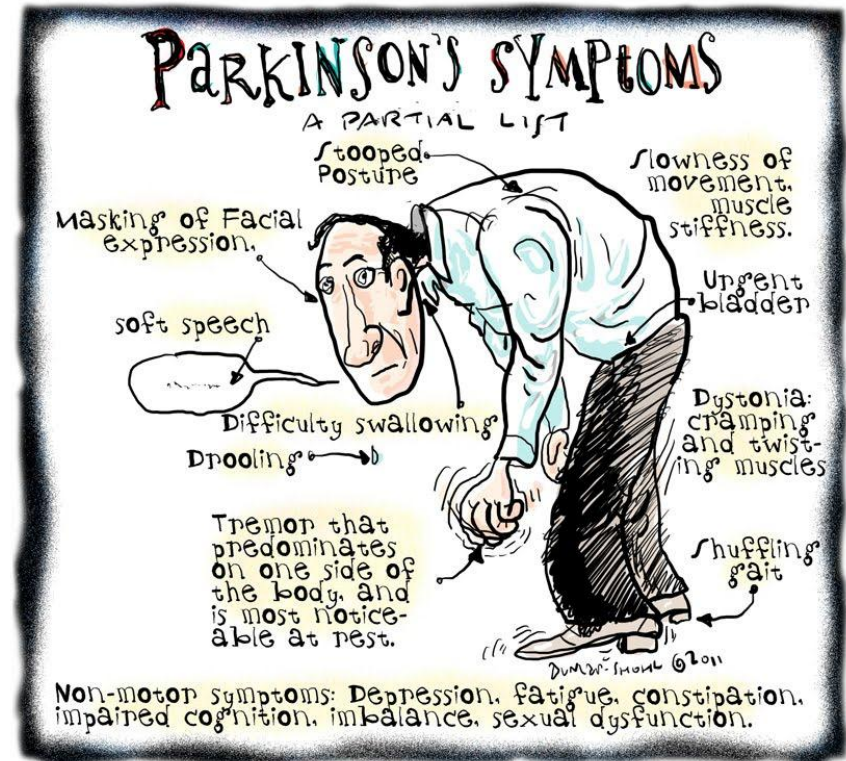
Συμπτώματα

Κινητικά συμπτώματα

- Τρόμος ηρεμίας
- Έλλειψη αυθόρμητης κινητικότητας
- Βραδύτητα στις εκούσιες κινήσεις
- Δυσκαμψία
- Διαταραχές στάσης και βάδισης
- Κυρτή στάση του κορμού, μικρά βήματα

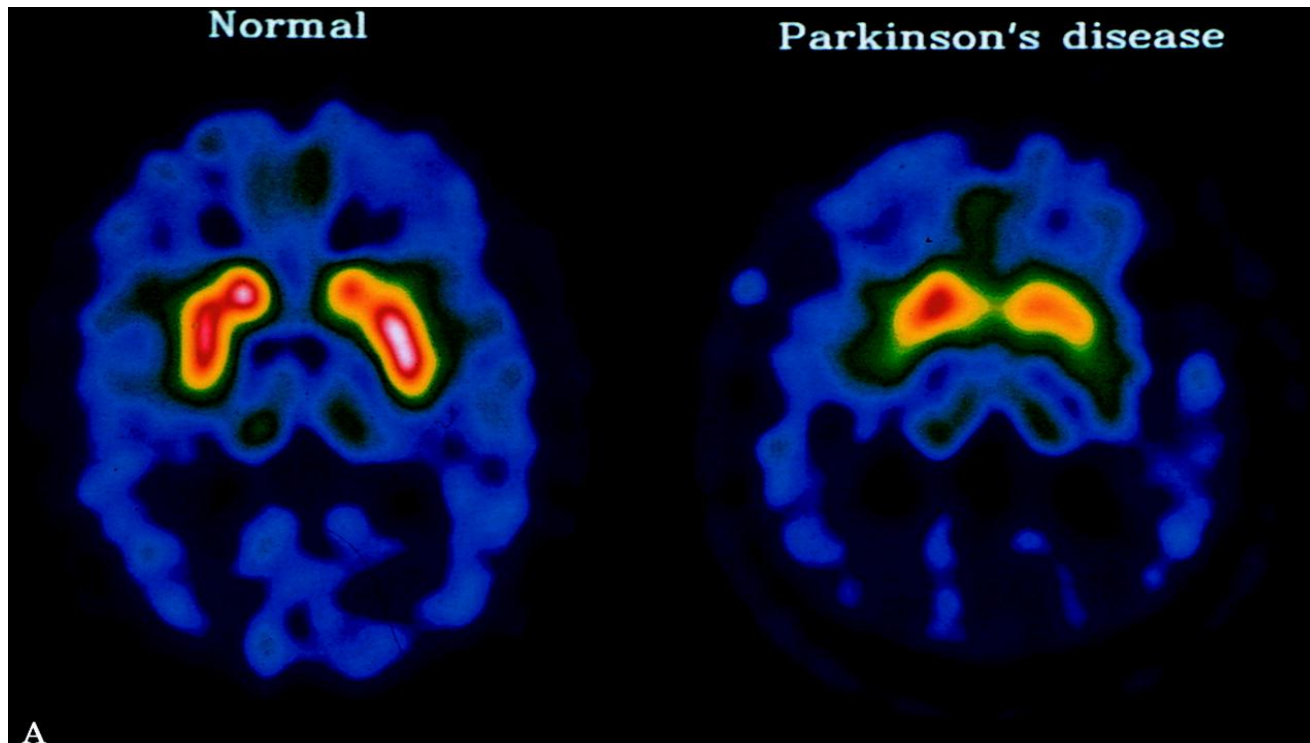
Μη κινητικά συμπτώματα

- Διαταραχές στην όσφρηση & τον ύπνο
- Δυσκοιλιότητα και άλλες διαταραχές του ΑΝΣ
- Κατάθλιψη & έκπτωση των νοητικών λειτουργιών σε μεγάλη ηλικία.



Αιτιολογία

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

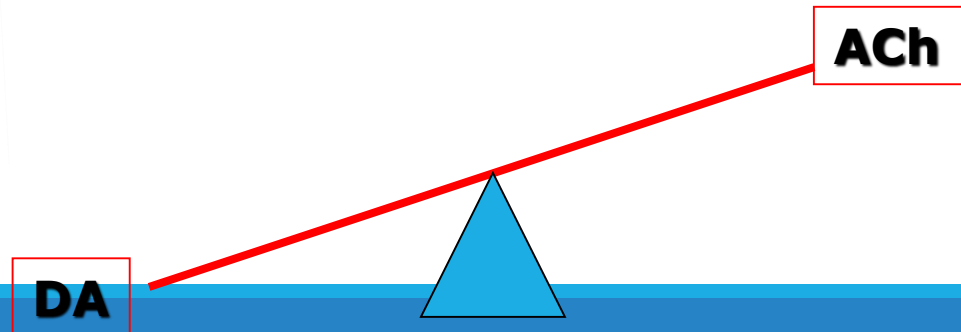
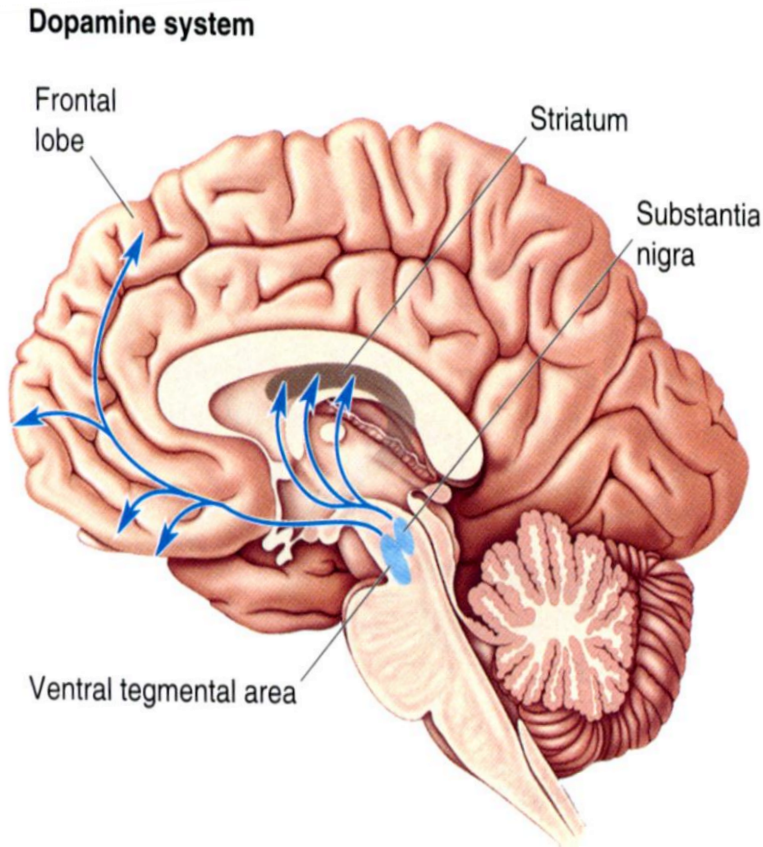


Νευροβιολογική βάση της νόσου του Πάρκινσον

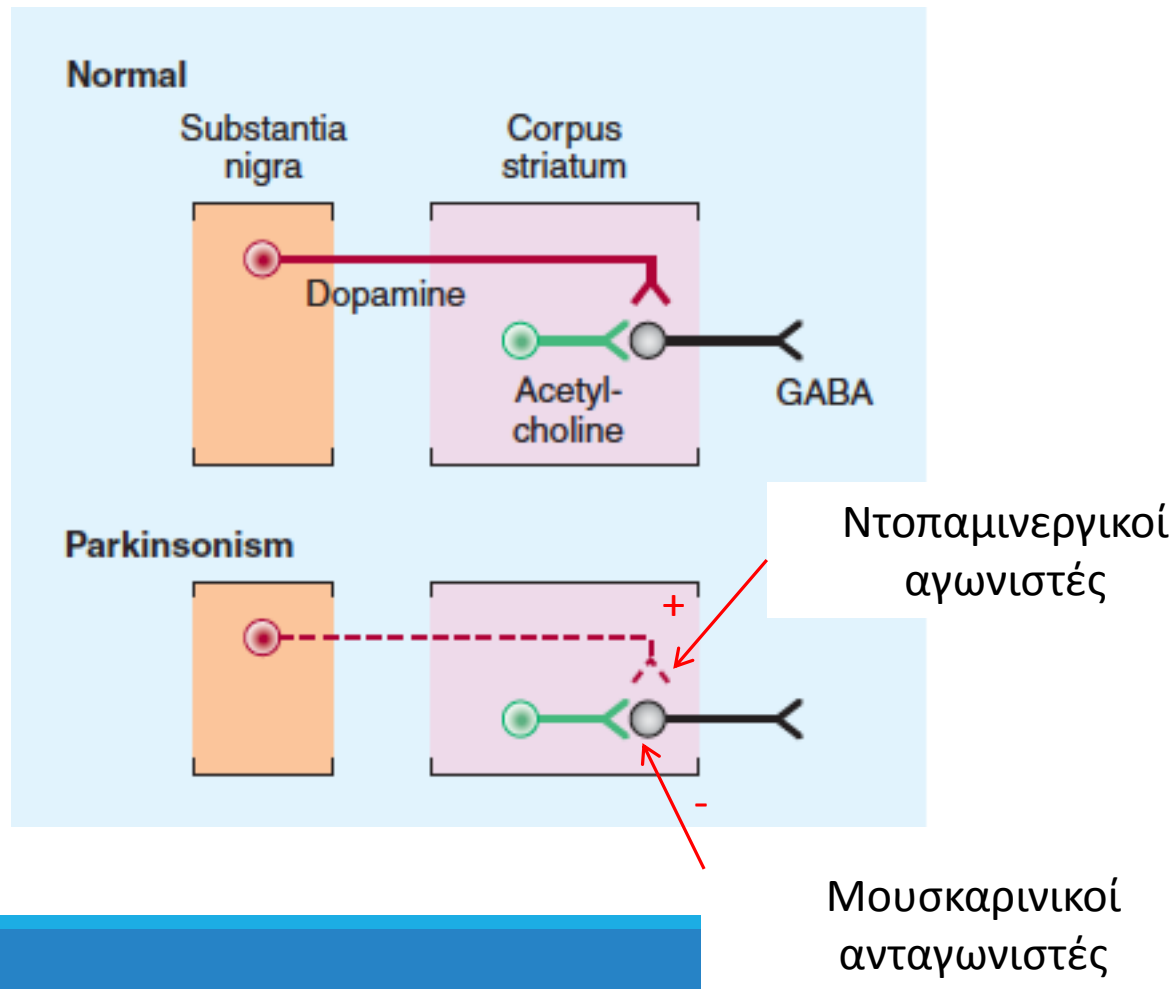
Απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας οδηγεί σε σημαντική μείωση της **ντοπαμίνης (DA) του ραβδωτού**.

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.

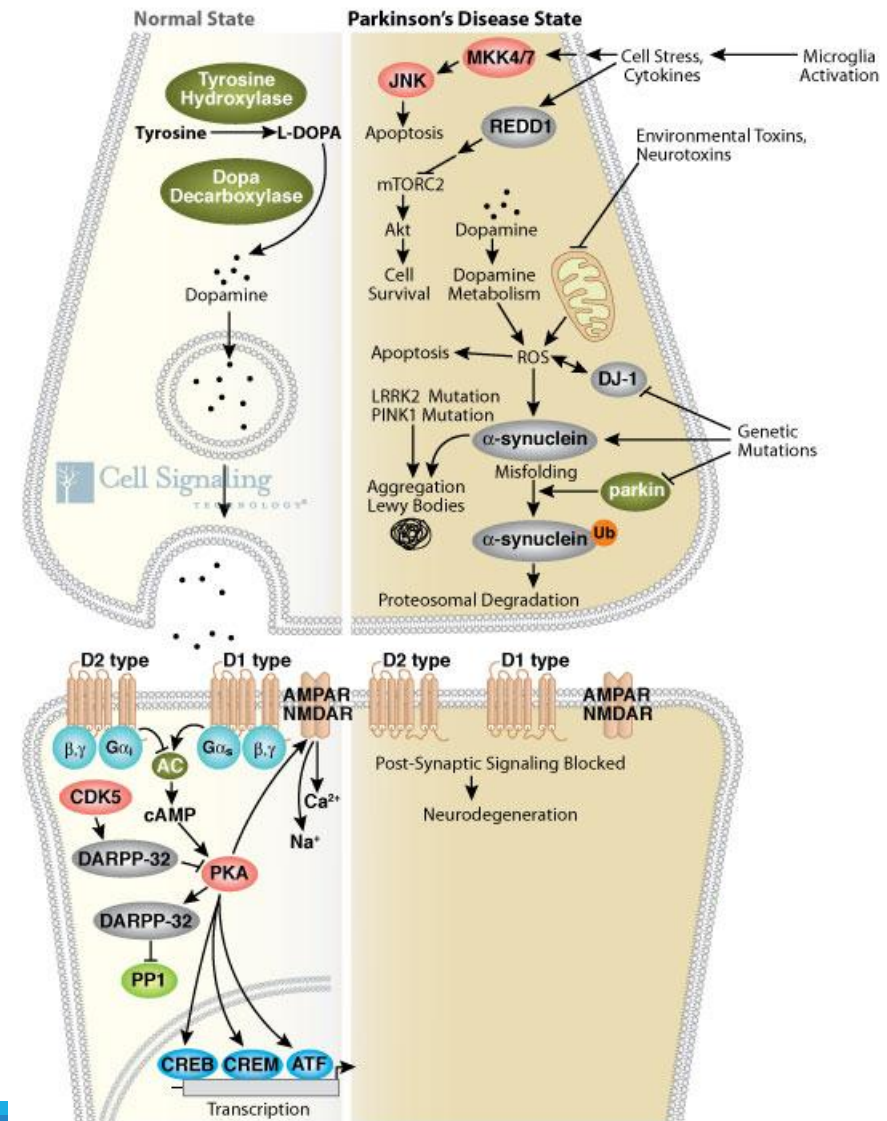
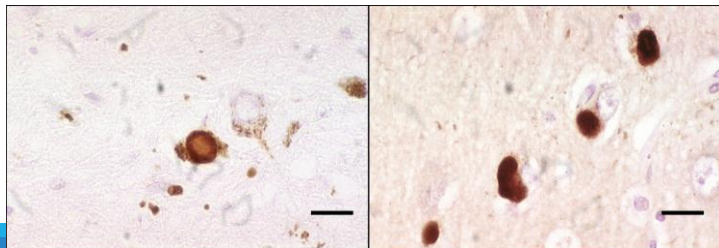


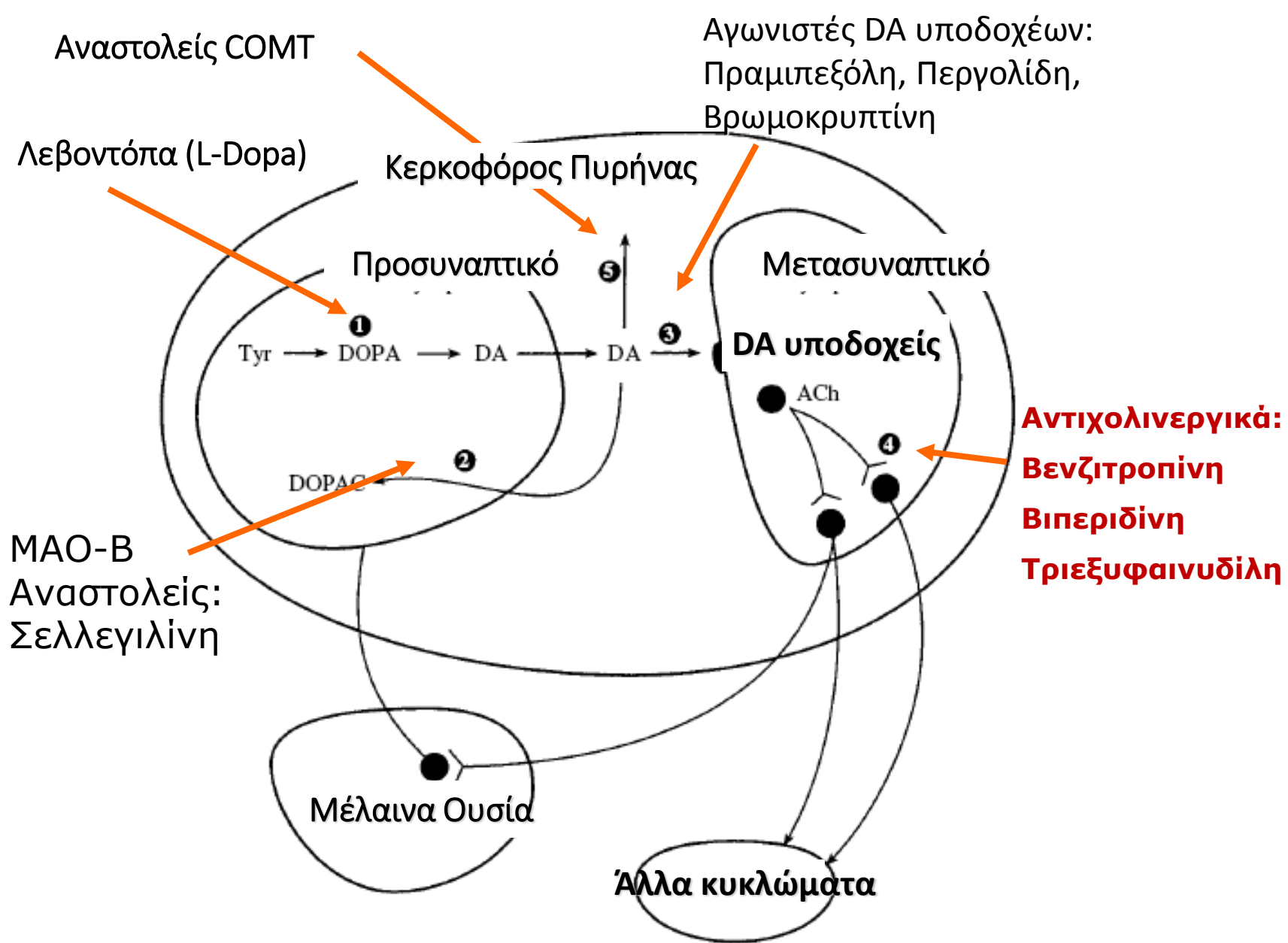
Απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων → ανισορροπία της νευροδιαβίβασης στο ραβδωτό σώμα



Άλλα ευρήματα

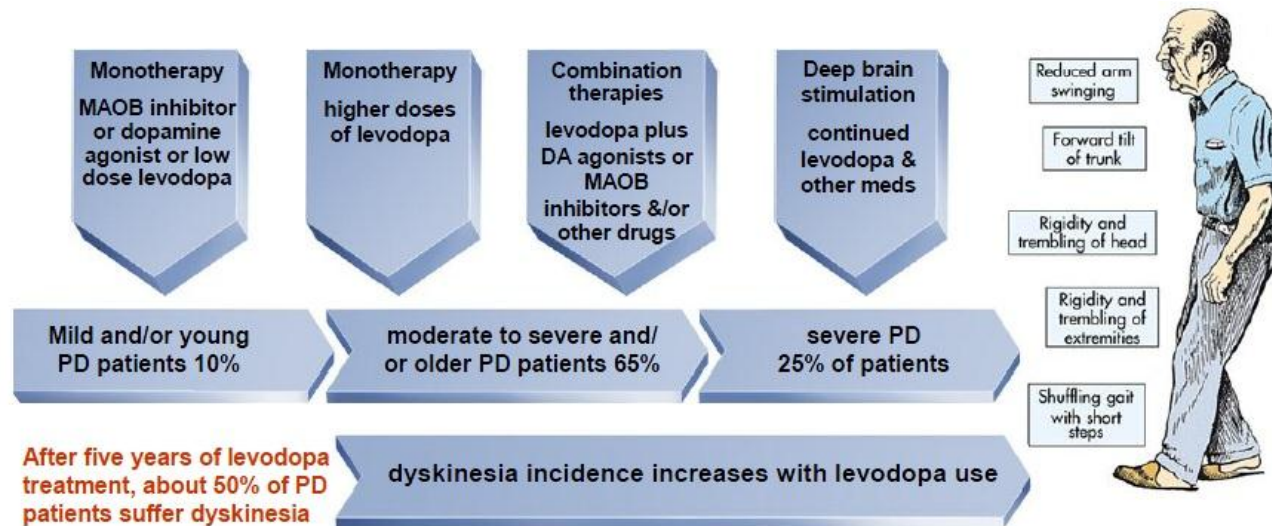
- Ύπαρξη συσσωματώσεων στο κυτταρόπλασμα των εναπομεινάντων νευρώνων (έγκλειστα Lewy).
- Περιέχουν πολλά συστατικά, αλλά το πιο σημαντικό είναι η ύπαρξη ινιδίων σε μία ακτινωτή διάταξη.
- Τα ινίδια αυτά αποτελούνται από μη διαλυτές μορφές της πρωτεΐνης **α -συνουκλεΐνης**.
- Η παρουσία σωματίων Lewy σε εκτεταμένες περιοχές του φλοιού σχετίζεται με τις γνωσιακές διαταραχές.





Θεραπευτικές Προσεγγίσεις στη Νόσο Πάρκινσον

Φαρμακολογική αντιμετώπιση



Ανεπιθύμητες ενέργειες L-DOPA- σε κάποιες προκαλείται ανοχή
Τιτλοποίηση: Σταδιακή αύξηση της δόσης

Δυσκινησία: ακούσιες κινήσεις, γκριμάτσες, χορεία κ.α.

ΚΝΣ: Ελάττωση προλακτίνης, ψευδαισθήσεις, ανησυχία, διαταραχές διάθεσης

Γαστρεντερικό σύστημα: ναυτία, έμετος, ανορεξία, διάρροια ή δυσκοιλιότητα

Καρδιαγγειακό: Ταχυκαρδία, αρρυθμίες, υπόταση, προσοχή στους ηλικιωμένους με καρδιολογικά προβλήματα.



Επανεπίσκεψη στη φαρμακολογία
του χολινεργικού συστήματος

Χολινεργικοί αγωνιστές: εκλεκτικότητα σε υποδοχείς

Νικοτινικοί & μουσκαρινικοί

- Ακετυλοχολίνη
- Καρβαχόλη

Νικοτινικοί

- Νικοτίνη
- Βαρενικλίνη

Μουσκαρινικοί

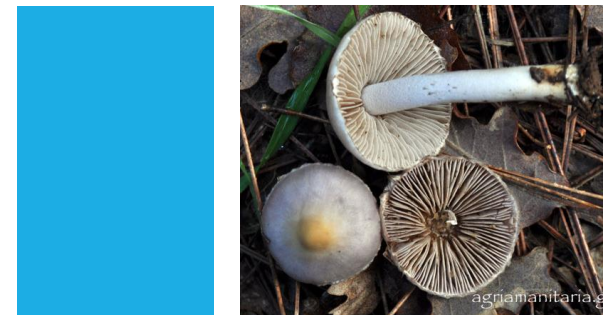
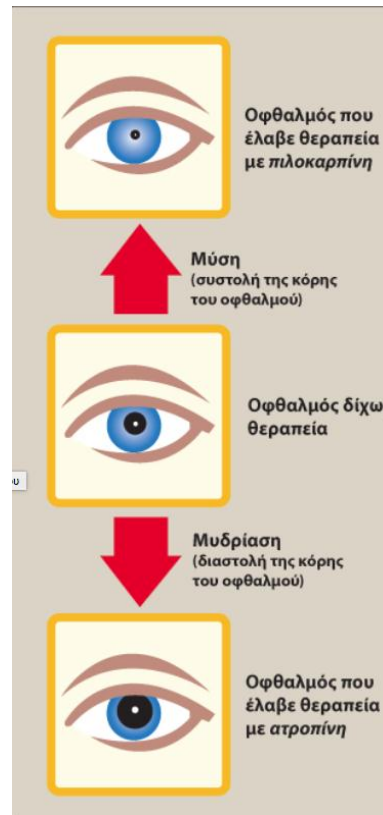
- Βητανεχόλη
- Πιλοκαρπίνη

Κύριες ενδείξεις πιλοκαρπίνης: γλαύκωμα & ξηροστομία

Πιλοκαρπίνη: μουσκαρινικές δράσεις

Amanita Muscaria

- ∅ Φυσικό αλκαλοειδές
- ∅ Φάρμακο εκλογής για την άμεση ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε **γλαύκωμα**
- ∅ Δισκία κατά της **ξηροστομίας** (σύνδρομο *Sjogren*, ακτινοβολία ή φαρμακοεπαγώμενη)
- ∅ Χολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. εφίδρωση, σιελλόρια)
- ∅ **ΑΝΤΙΔΟΤΟ**: ατροπίνη, παρεντερικά, υψηλές δόσεις



Inocybe

Ανεπιθύμητες ενέργειες χολινεργικών αγωνιστών

- Ακετυλοχολίνη
- Βητανεχόλη
- Καρβαχόλη
- Νικοτίνη
- Πιλοκαρπίνη
- Σεβιμελίνη

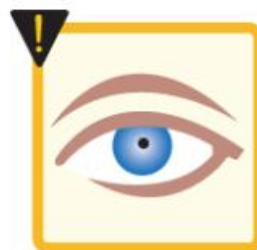
Διάρροια



Εφίδρωση



Μύση



Ναυτία



Έπειξη για
ούρηση



**Τοξικότητα από
βρώση
μανιταριών:**

Οπτικές
διαταραχές,
βραδυκαρδία,
υπόταση,
σιελλόρια,
δακρύρροια,
ναυτία, έμετος,
κωλικοί
εντέρου

Συνθετικές ουσίες: εστέρες χολίνης – υδρόφιλες ουσίες

ΚΑΡΒΑΧΟΛΗ

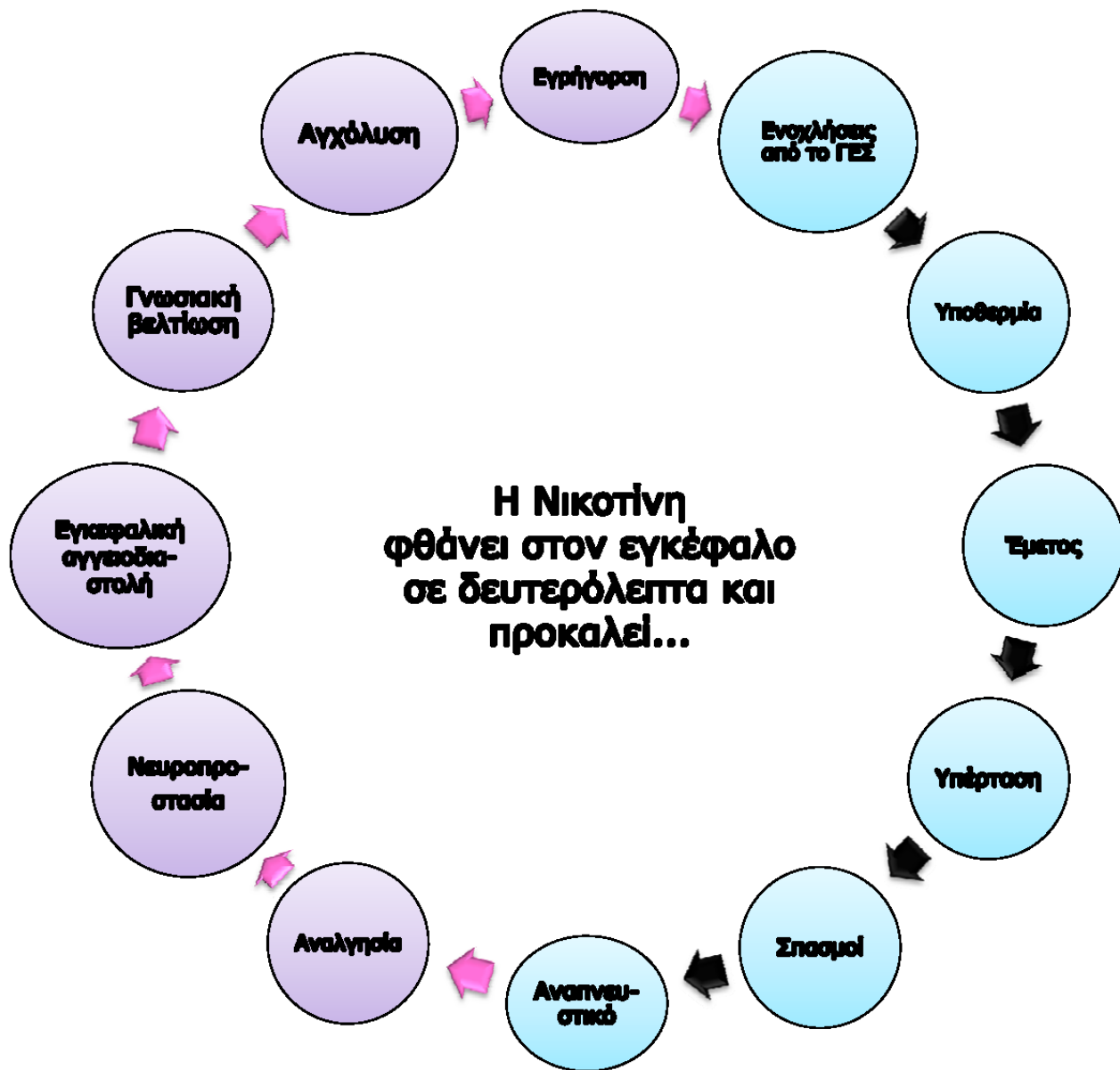
- Διέγερση μουσκαρινικών και νικοτινικών υποδοχέων υποδοχέων
- Γαγγλιο-διεγερτική δράση
- Μόνο για τη θεραπεία του γλαυκώματος (μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσεως)

ΒΗΤΑΝΕΧΟΛΗ

- Διέγερση μουσκαρινικών υποδοχέων
- Διέγερση ατονικής κύστης μετά από τοκετό/επέμβαση, νευρογενής ατονία κ.α.
- **ΑΝΤΙΔΟΤΟ**: ατροπίνη, παρεντερικά, υψηλές δόσεις

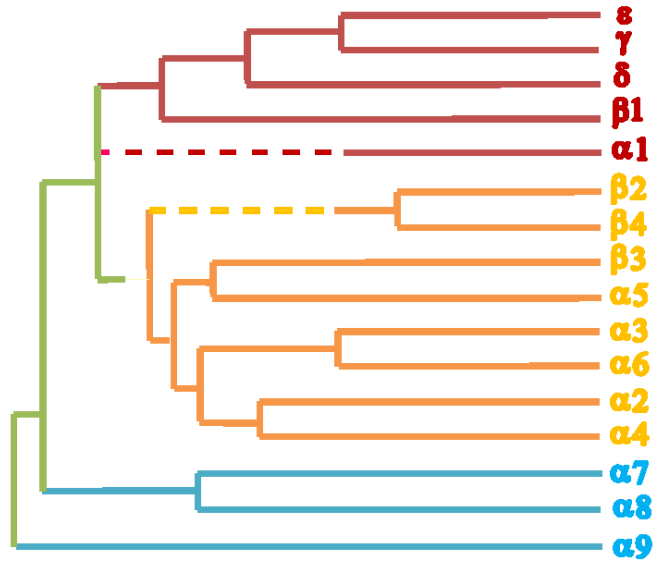
Choline Ester	Susceptibility to Cholinesterase	Muscarinic Action	Nicotinic Action
Acetylcholine chloride	++++	+++	+++
Methacholine chloride	+	++++	None
Carbachol chloride	Negligible	++	+++
Bethanechol chloride	Negligible	++	None

Νικοτίνη



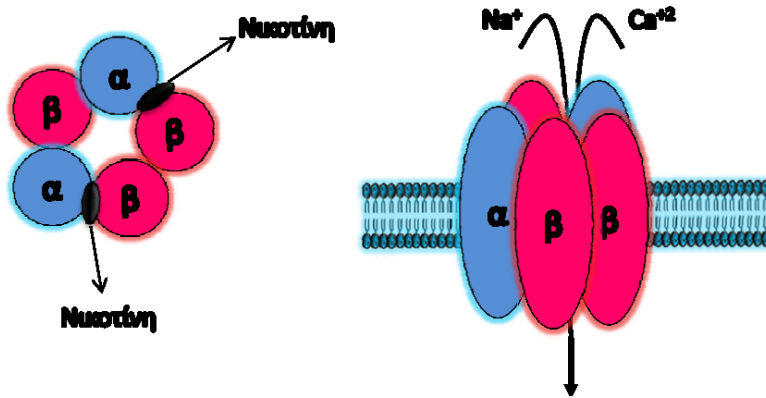
Νικοτινικός υποδοχέας νευρώνων

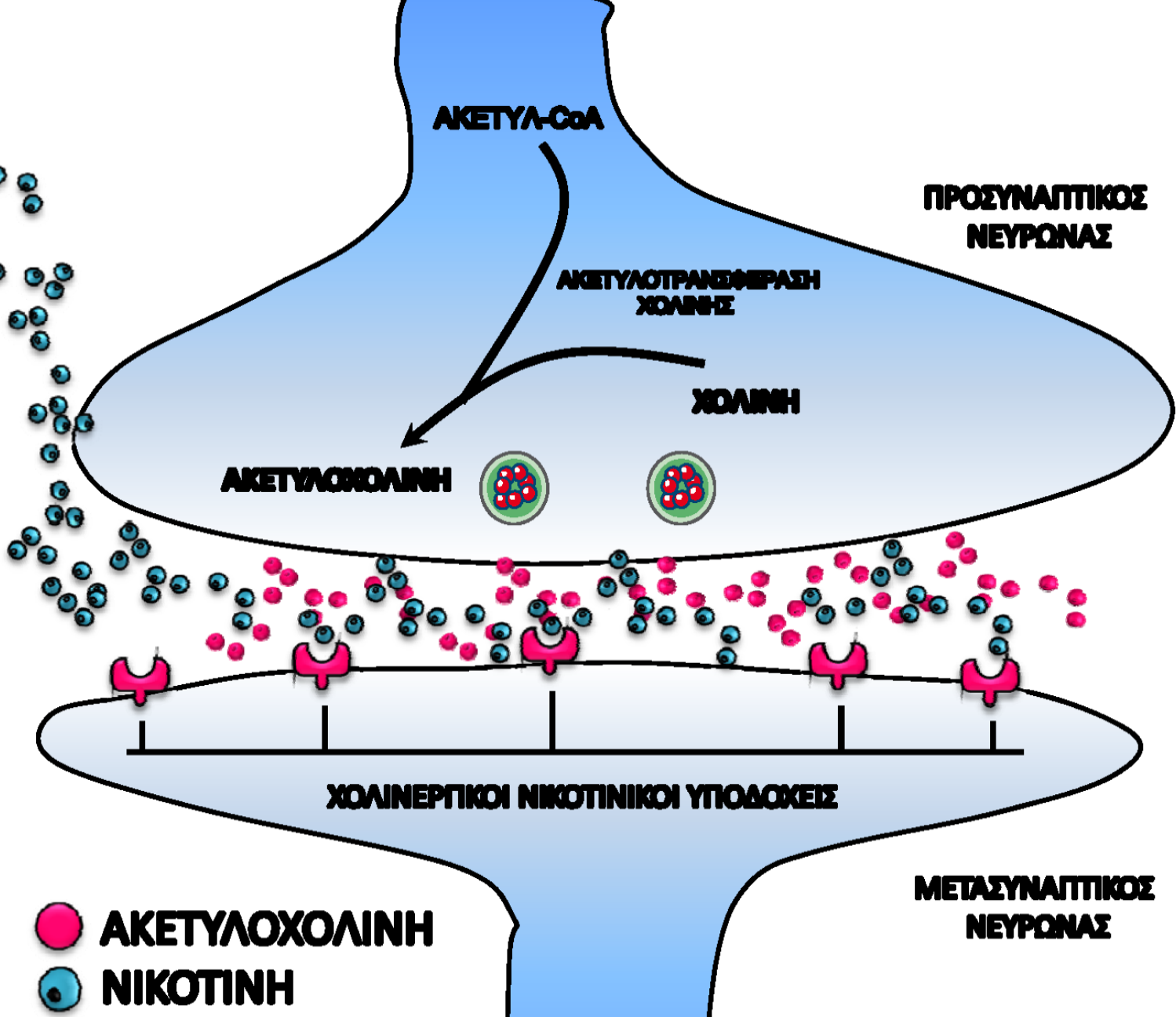
A



Ο βασικός τύπος νικοτινικού υποδοχέα στον εγκέφαλο είναι ο **nAChR α4β2**.

B





Βαρενικλίνη

Παράγωγο κυτισίνης (φυτικό αλκαλοειδές)
συναγωνιστικός ανταγωνιστής $\alpha 4\beta 2$
υποδοχέων. Χρησιμοποιήθηκε στην Ανατ.
Ευρώπη για τη διακοπή του καπνίσματος.



Έχει 35 – 60% αγωνιστική δράση στην απελευθέρωση
ντοπαμίνης στον εγκέφαλο και είναι συναγωνιστικός
ανταγωνιστής των $\alpha 4\beta 2$ υποδοχέων με μεγαλύτερη συγγένεια
από αυτή της νικοτίνης. **Μειώνει την αναζήτηση και τη λαχτάρα.**

Αναστρέψιμοι αντιχολινεστε- ρασικοί παράγοντες

Φυσοστιγμίνη, Εδροφώνιο

Αντιμυασθενικά:

Αμβενόνιο

Διστιγμίνη

Νεοστιγμίνη

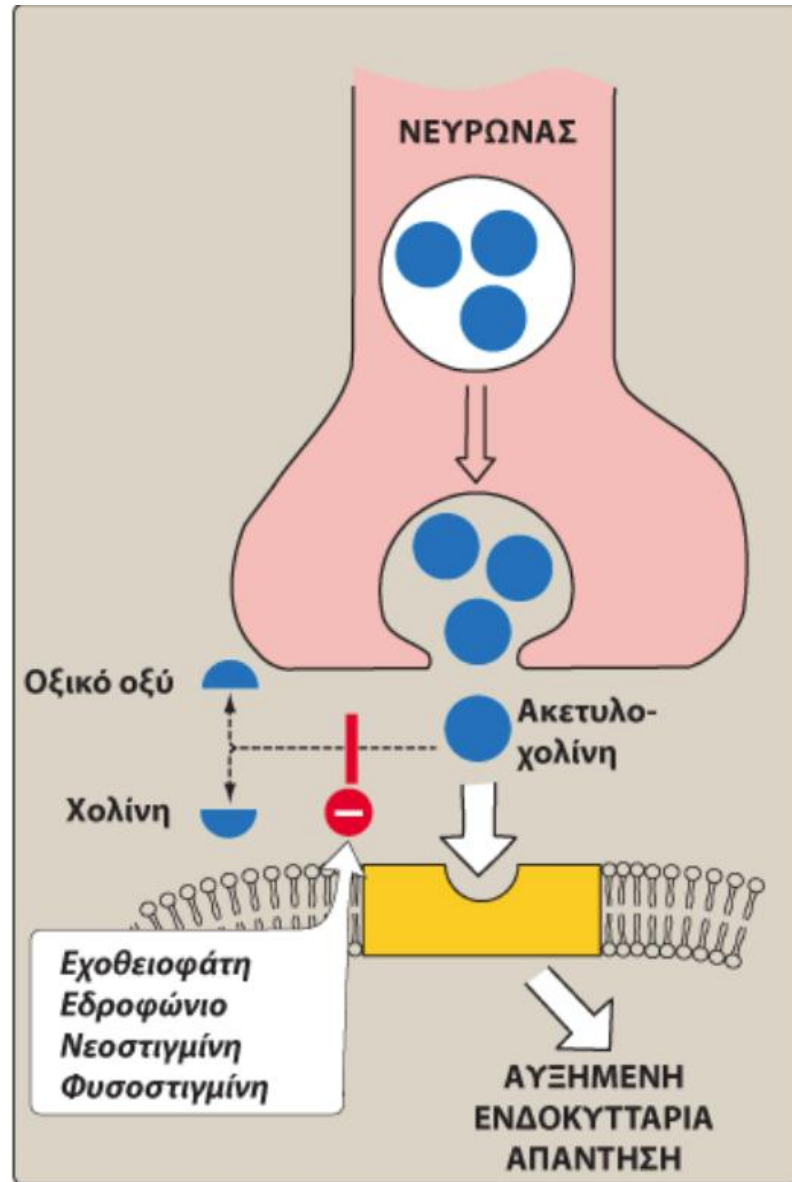
Πυριδοστιγμίνη

Αντιανοϊκά-Νοοτρόπα:

Δονεπεζίλη

Ριβαστιγμίνη

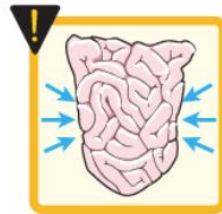
Γαλανταμίνη



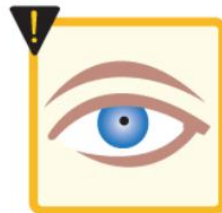
Αναστρέψιμοι αντιχολινεστερασικοί παράγοντες: **φυσοστιγμίνη**



Calabar bean:
αλκαλοειδές
Δυτική Αφρική



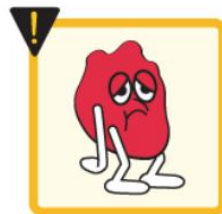
Σύσπαση των λείων σπλαγγικών μυών



Μύση



Υπόταση



Βραδυκαρδία

Δράσεις φυσοστιγμίνης

- 30'-120' ενδιάμεσης δράσης
- Διέρχεται τον ΑΕΦ

Τοξικότητα: σπασμοί, βραδυκαρδία, παράλυση μυών

ΑΝΤΙΔΟΤΟ ΓΙΑ ατροπίνη και αντιχολινεργικές ουσίες

Αντιχολινεστερασικοί παράγοντες: δράση στη νευρομυϊκή σύναψη

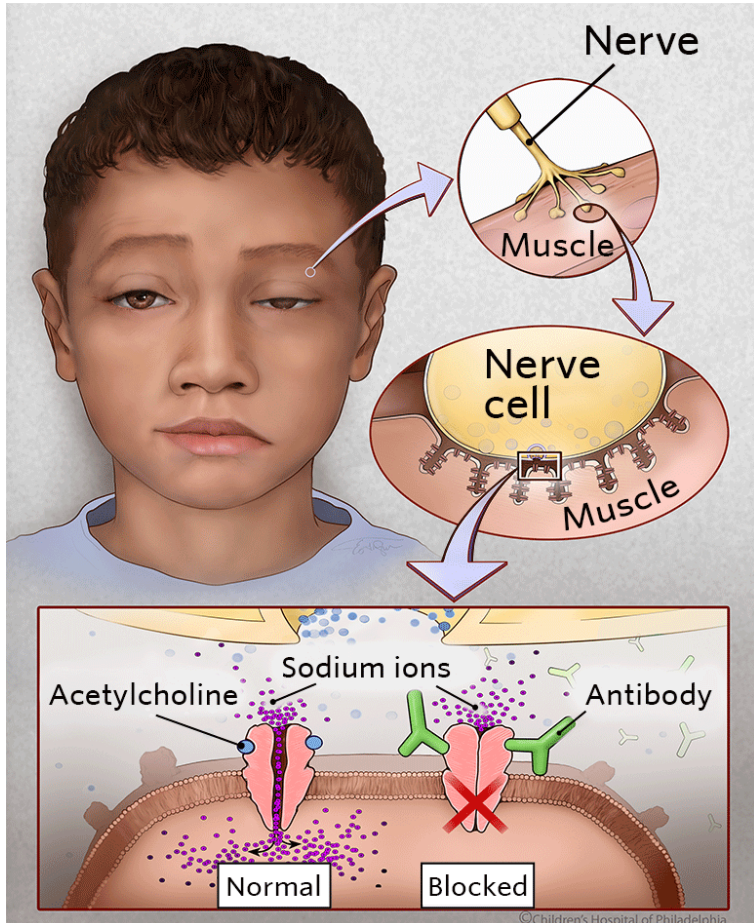
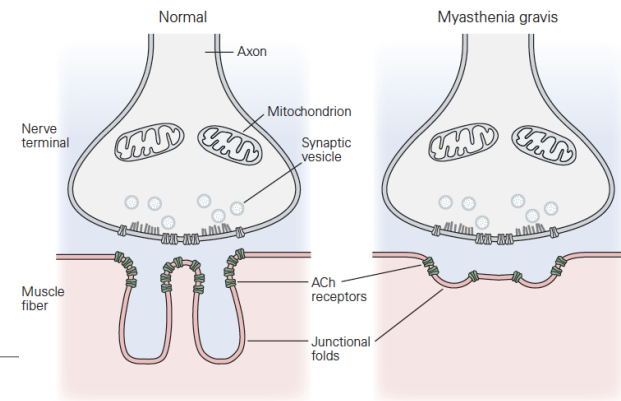
Μικρές θεραπευτικές δόσεις αυξάνουν τη δύναμη
συστολής των σκελετικών μυών
(εκπόλωση τελικής κινητικής πλάκας)

Συνεχής διέγερση του νικοτινικού υποδοχέα από την
Ακετυλοχολίνη καταλήγει σε **απευαισθητοποίηση** του
υποδοχέα



Σκελετικοί μύες σε πάρεση

Βαριά μυασθένεια/ Myasthenia Gravis



Χρονίως: Αναστρέψιμοι αντιχολινεστερασικοί παράγοντες: Νεοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη (3-6h) και Αμβενόνιο (4-8h)

Τιτλοποίηση/προσαρμογή δόσης

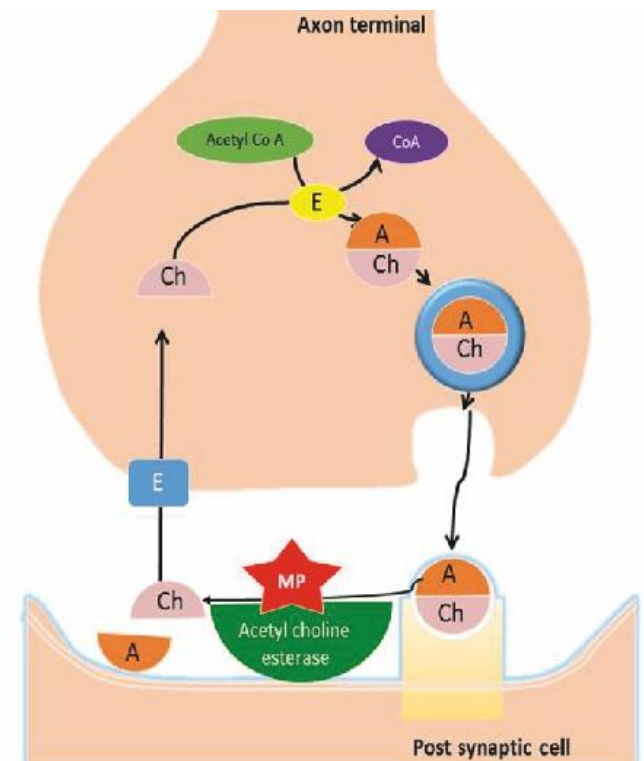
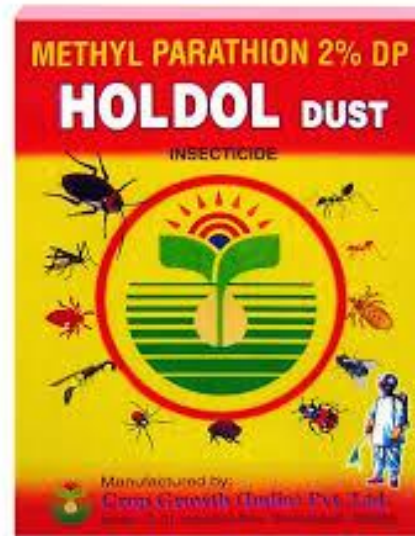
Μη αναστρέψιμοι αντιχολινεστε- ρασικοί παράγοντες

Εντομοκτόνα/μυοκτόνα
(οργανοφωσφορικά):

Παραθείο, Μαλαθείο,
Διαζινόνη

«Αέρια Νεύρων»-
Χημικά όπλα

tabun, sarin, soman



Κλινικά συμπτώματα:
Σύγχυση, αταξία,
διαταραχές λόγου,
σπασμοί, μύση, σιελόρροια,
εφίδρωση, βρογχόσπασμος,
έμετος, συχνοουρία και
διάρροια

ΑΝΤΙΔΟΤΟ: Πραλιδοξίμη (2-PAM)
& χορήγηση ατροπίνης

Χολινεργικοί Ανταγωνιστές

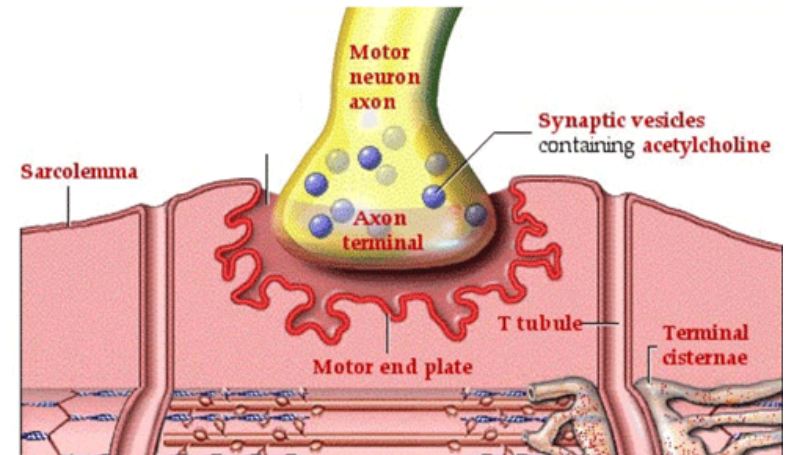
Μουσκαρινικοί
Ανταγωνιστές

Ατροπίνη
Σκοπολαμίνη
Κυκλοπεντολάτη
Τροπικαμίδη
Ιπρατρόπιο **Τιοτρόπιο**
Οξυβουτινίνη
Δαριφενασίνη
Σολιφενακίνη
Βενζοτροπίνη
Βιπεριδίνη

Νικοτινικοί Ανταγωνιστές

Γαγγλιακοί
Αποκλειστές:
μεγάλες δόσεις
νικοτίνης

Νευρομυϊκοί
Αποκλειστές



ΑΥΤΟΝΟΜΟ

Συμπαθητική νεύρωση του
μυελού των επινεφριδίων

Συμπαθητικό

Παρασυμπαθητικό

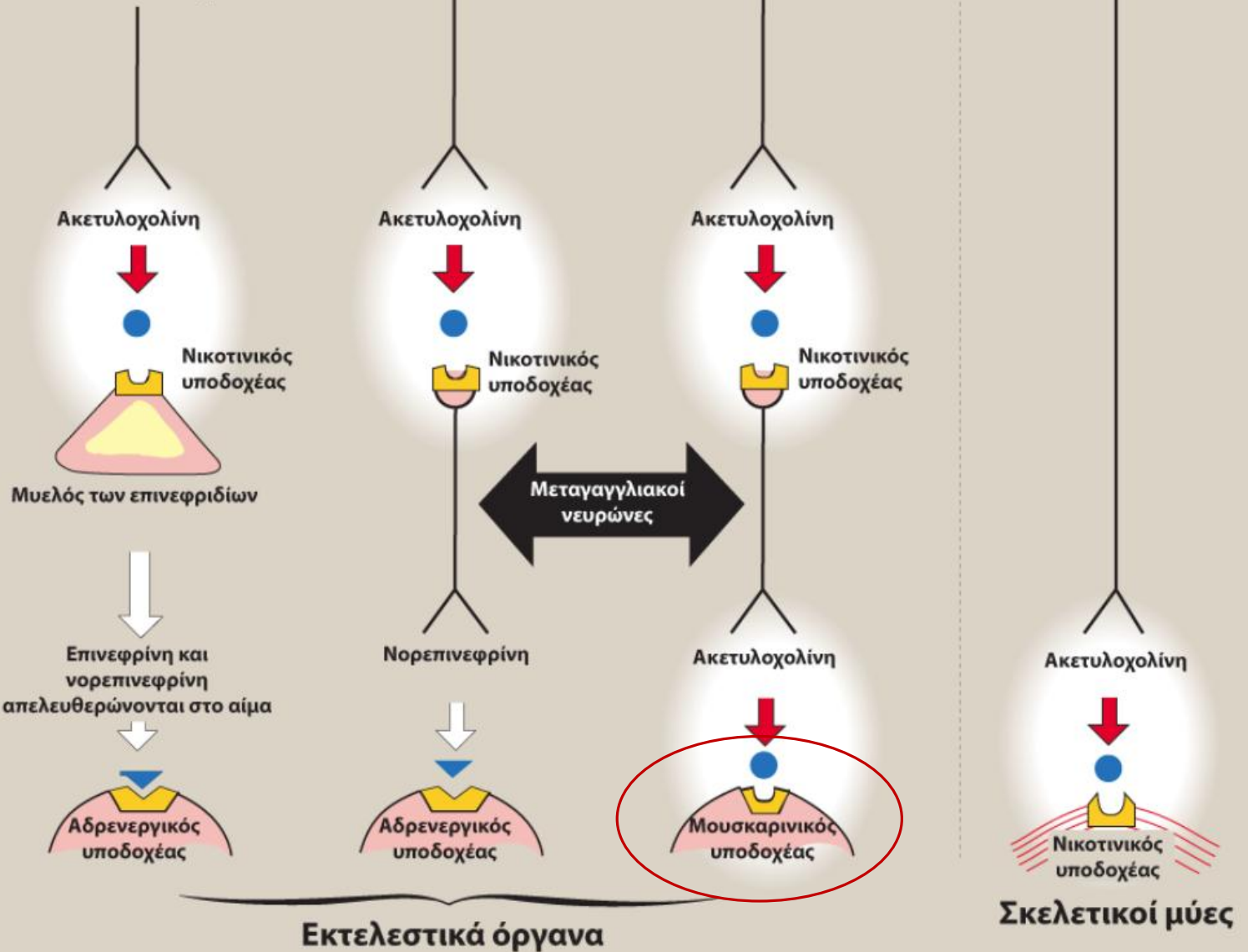
ΣΩΜΑΤΙΚΟ

Χωρίς γάγγλια

Προγαγγλιακός
νευρώνας

Γαγγλιακός
διαβιβαστής

Νευροεκτελεστικός
διαβιβαστής

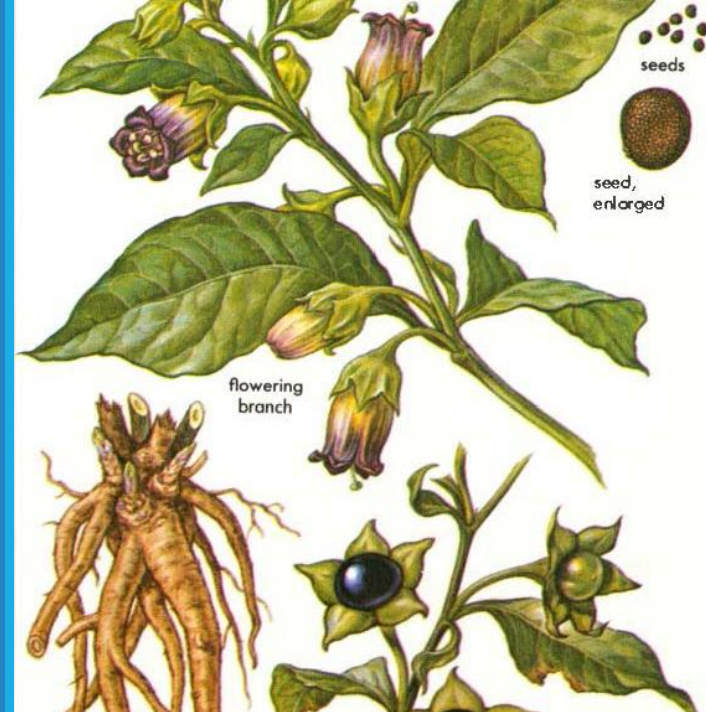


Φαρμακευτικά φυτά οικ. Solanaceae

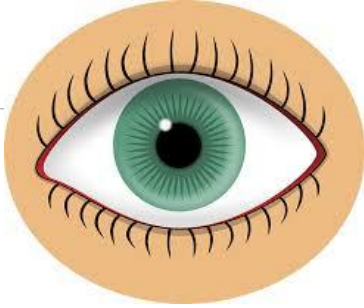
- **Atropa Belladonna (Άτροπος Ευθαλεία)**
- **Datura Stramonium**
- **Hyoscyamus Niger**

Αντιμουςκαρινικά αλκαλοειδή:

- Ατροπίνη
- Σκοπολαμίνη ή υοσκίνη
- Υοσκυαμίνη



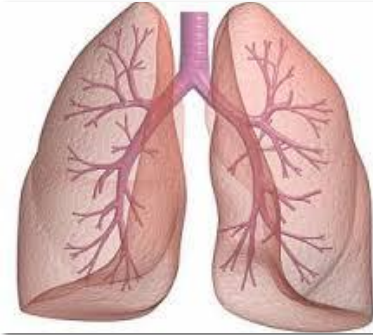
Αντιμωσκρινικές Δράσεις



Μυδρίαση



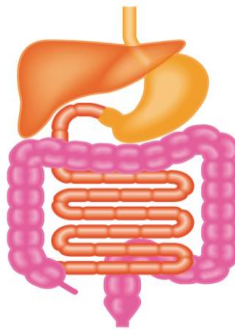
↑ Καρδιακός
ρυθμός



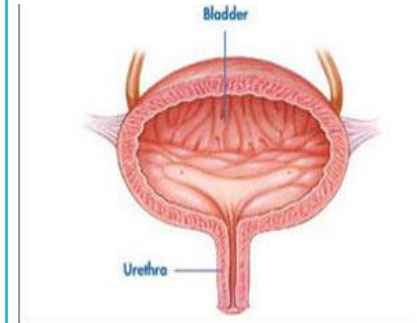
Βρογχοδιαστολή



↓ Εκκρίσεων
(Ξηροστομία)



↓ Γαστρεντερικής
κινητικότητας και
εκκρίσεων



Χάλαση ουροδόχου
κύστεως

Ανεπιθύμητες ενέργειες χολινεργικών ανταγωνιστών

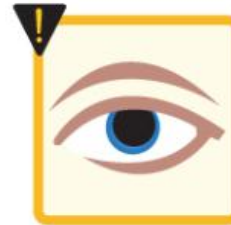
Θόλωση όρασης



Σύγχυση



Μυδρίαση



Δυσκοιλιότητα



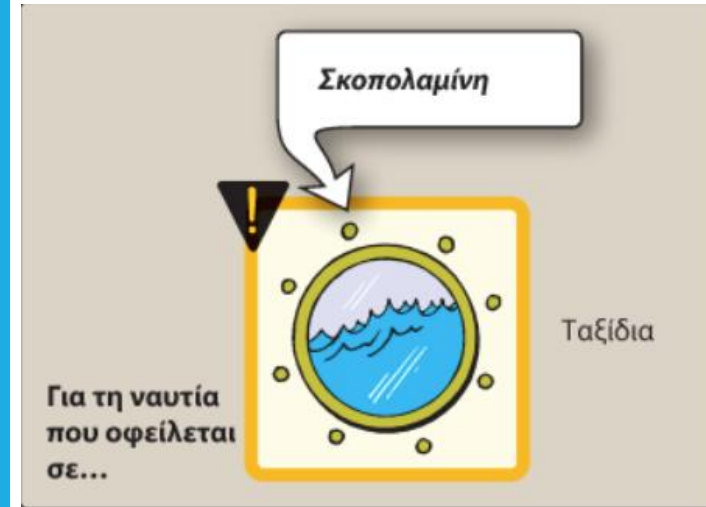
Κατακράτηση
ούρων



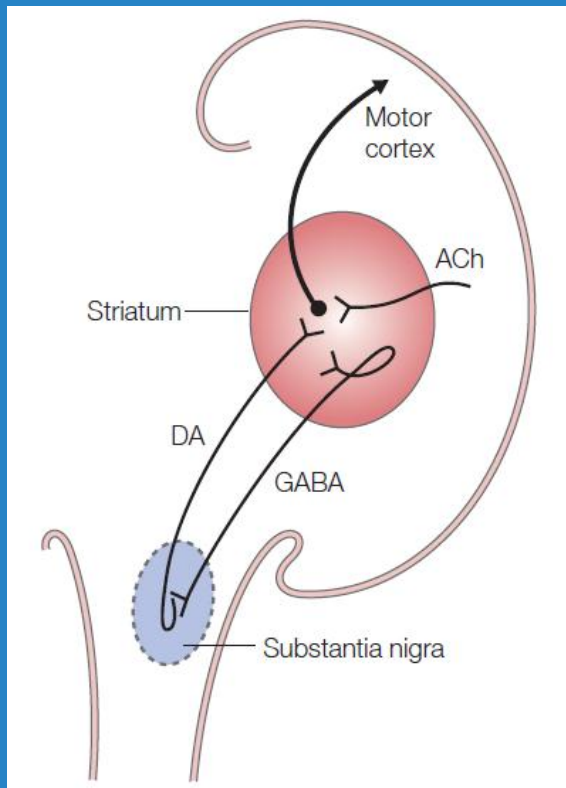
Σκοπολαμίνη- Υοσκίνη: Ενδείξεις

- Σε ναυτία των ταξιδιωτών: διαδερμικό επίθεμα, δράση 3d, (χρησιμοποιούνται και τα αντιϊσταμινικά)
- Σε μετεγχειρητική ναυτία & έμετο
- Σε σπασμούς του εντέρου σε συνδυασμό με παρακεταμόλη (υπόθετα ή per os)
- Σε κολικούς χοληφόρων και ουρητήρων (προτιμάται η ενέσιμη μορφή)
- Ακτινοδιαγνωστικός έλεγχος του πεπτικού σωλήνα (γαστροσκόπηση)

Κατάχρηση σκοπολαμίνης:
Αποκλεισμός
βραχυπρόθεσμης μνήμης



Μουσκαρινικοί Ανταγωνιστές & ΚΝΣ

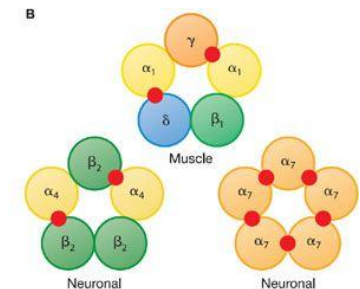
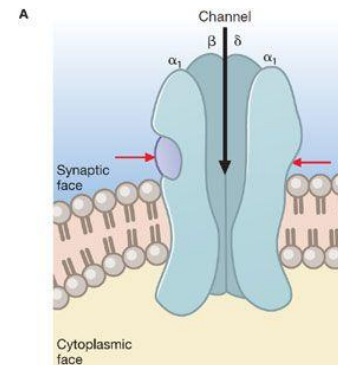
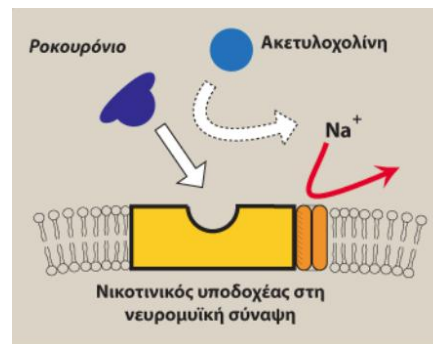


Δράσεις	<ul style="list-style-type: none">• Αποκλεισμός χολινεργικών νευρώνων• Τροποποίηση ισορροπίας ντοπαμινεργικής-χολινεργικής διέγερσης στο κύκλωμα ραβδωτό σώμα-μέλαινα ουσία
Θεραπευτικές Εφαρμογές	<ul style="list-style-type: none">• Νόσος Parkinson (επικουρικά)• Αντιμετώπιση «Εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων» από φάρμακα• Ταξιδιωτική και μετεγχειρητική Ναυτία
Ουσίες	<u>Βιπεριδίνη (Parkinson & Εξωπυραμιδικά)</u> Τριεξυφαινιδύλη- Βενζοτροπίνη (Parkinson) Σκοπολαμίνη (Ναυτία διαδερμικά)
Τοξικότητα	<ul style="list-style-type: none">• Ανησυχία, σύγχυση, παραισθήσεις, παραλήρημα• Αλλοίωση μνήμης/μάθησης• Ταχυκαρδία• Γλαύκωμα

Φάρμακα Νευρομυϊκού αποκλεισμού: μη εκπολωτικοί συναγωνιστικοί ανταγωνιστές νικοτινικών υποδοχέων στην τελική κινητική πλάκα



- Κουράριο (παράλυση θηράματος)
- Στην **αναισθησία** για μυοχάλαση/διασωλήνωση: βεκουρόνιο, ροκουρόνιο, πανκουρόνιο, σισατρακούριο
- Σε χαμηλές δόσεις γίνεται διακοπή δράσης με νεοστιγμίνη, φυσοστιγμίνη
- Επιλογή με βάση το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών



ΑΥΤΟΝΟΜΟ

Συμπαθητική νεύρωση του
μυελού των επινεφριδίων

Συμπαθητικό

Παρασυμπαθητικό

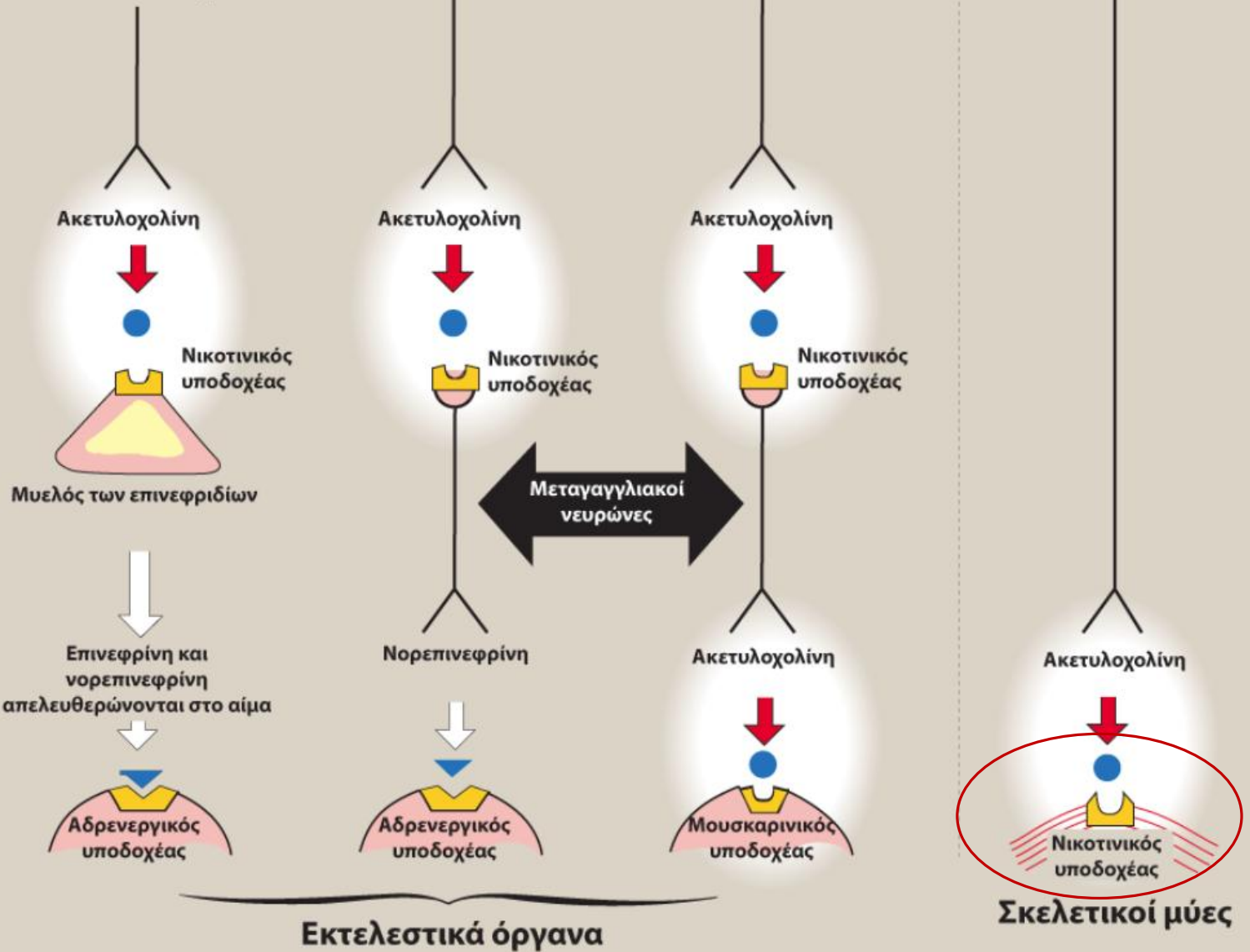
ΣΩΜΑΤΙΚΟ

Χωρίς γάγγλια

Προγαγγλιακός
νευρώνας

Γαγγλιακός
διαβιβαστής

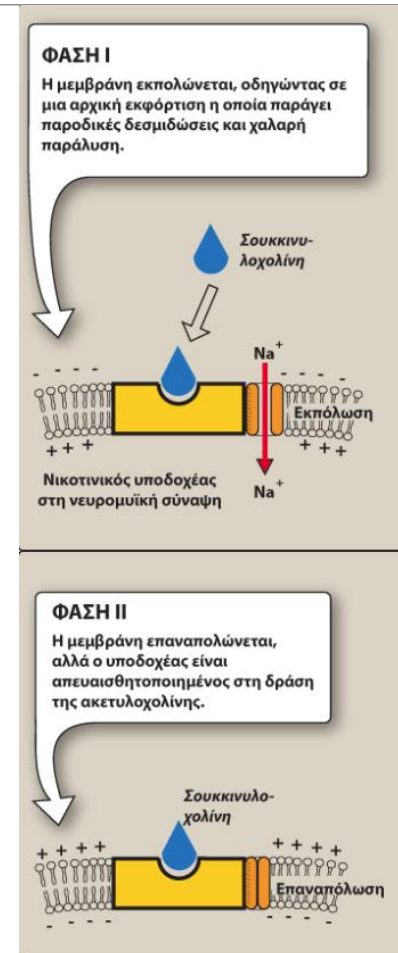
Νευροεκτελεστικός
διαβιβαστής



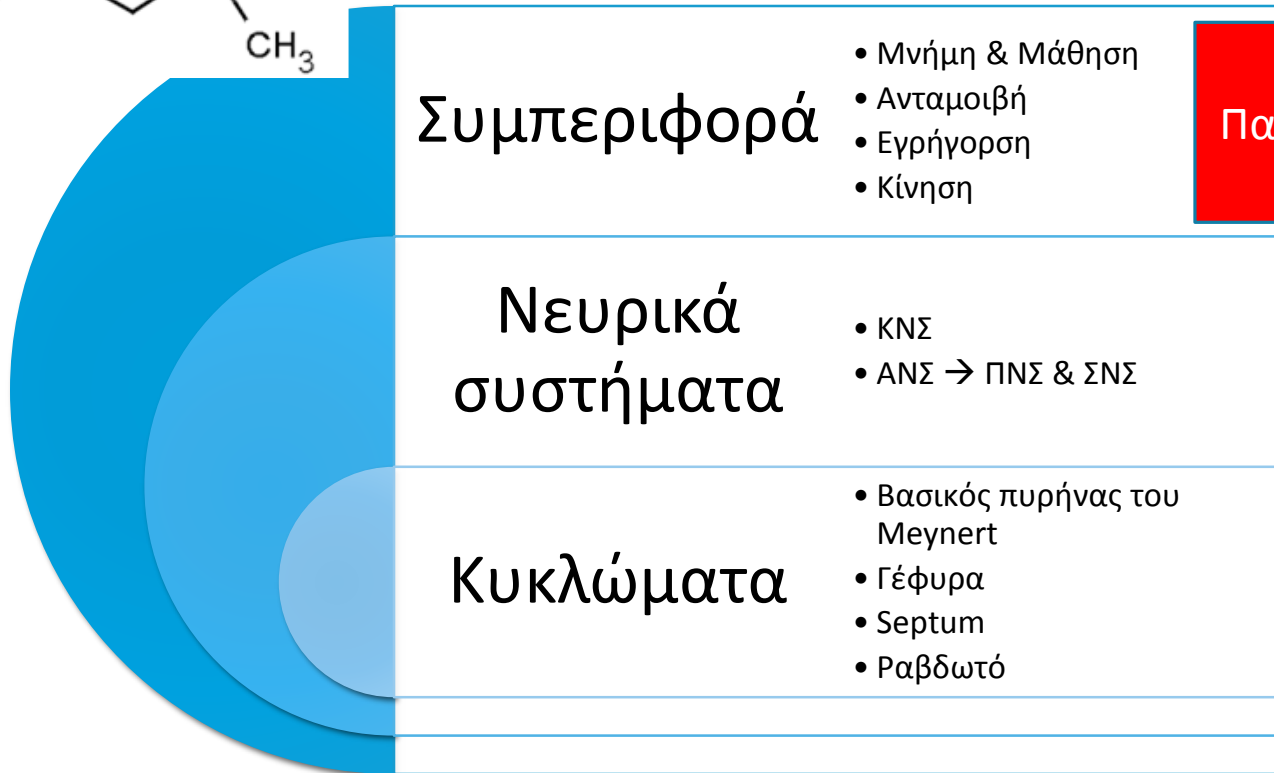
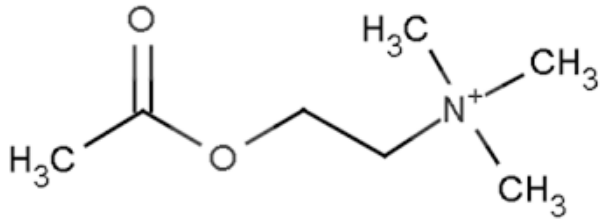
Φάρμακα Νευρομυϊκού αποκλεισμού: εκπολωτικοί παράγοντες νικοτινικών υποδοχέων στην τελική κινητική πλάκα

Σουκκινιλοχολίνη: αρχικά μικρές συσπάσεις (μυαλγία), μετά παράλυση

- Για **ταχεία ενδοτραχειακή διασωλήνωση:** γρήγορη έναρξη δράσης
- Σε **ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT)**
- Μπορεί να προκαλέσει υπερθερμία, υπερκαλιαιμία (αντένδειξη σε εγκαυματίες ασθενείς) και άπνοια (εξατομικευμένες δράσεις)



Χολινεργική νευροδιαβίβαση



AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM

SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

Norepinephrine

Postganglionic nerves

Acetylcholine

Action

Effects

α	(+) salivary glands	\uparrow thick saliva secretion
α	(+) pupil radial muscle	pupil dilation
α	(+) blood vessels	vasoconstriction
β_2	(-) blood vessels	vasodilation
β_1	(+) heart	\uparrow rate and force
α	(+) gut sphincters	\downarrow motility and tone
β_1/β_2	(-) gut wall	\downarrow motility and tone
β_2	(-) lung airways	bronchodilation
β_2	(+) liver	glycogenolysis gluconeogenesis
α/β_2	(+) adrenal medula	epinephrine
β_2	(-) bladder detrusor	relaxation
α	(+) bladder sphincter	contraction
α	(+) uterus	contraction
β_2	(-) uterus	relaxation
α	(+) vas deferens	ejaculation
α	(+) seminal vesicles	ejaculation
	(+) sweat glands	muscarinic sweating
α	(+) pilomotor muscles	piloerection

Action

Effects

muscarinic receptors	(+) salivary glands	\uparrow thin saliva secretion
	(+) circular iris muscle	pupil constriction
	(+) ciliary muscle	near vision accommodation
	(+) lacrimal gland	tear secretion
	(-) heart	\downarrow rate and force
	(+) gut wall	\uparrow motility and tone
	(-) gut sphincters	\uparrow motility and tone
	(+) gut secretions	\uparrow motility and tone
	(+) lung airways	bronchoconstriction bronchosecretion
	(+) pancreas	exocrine and endocrine secretion \uparrow
	(+) bladder detrusor	micturition
	(-) bladder sphincter	micturition
	(+) rectum	defaecation
	(+) penis (NO co-release)	erection

Predominant adrenoceptor

Note: (+) = excitation; (-) = inhibition.
In the sympathetic system (+) and (-) generally correspond to α - and β -receptors, respectively.

