

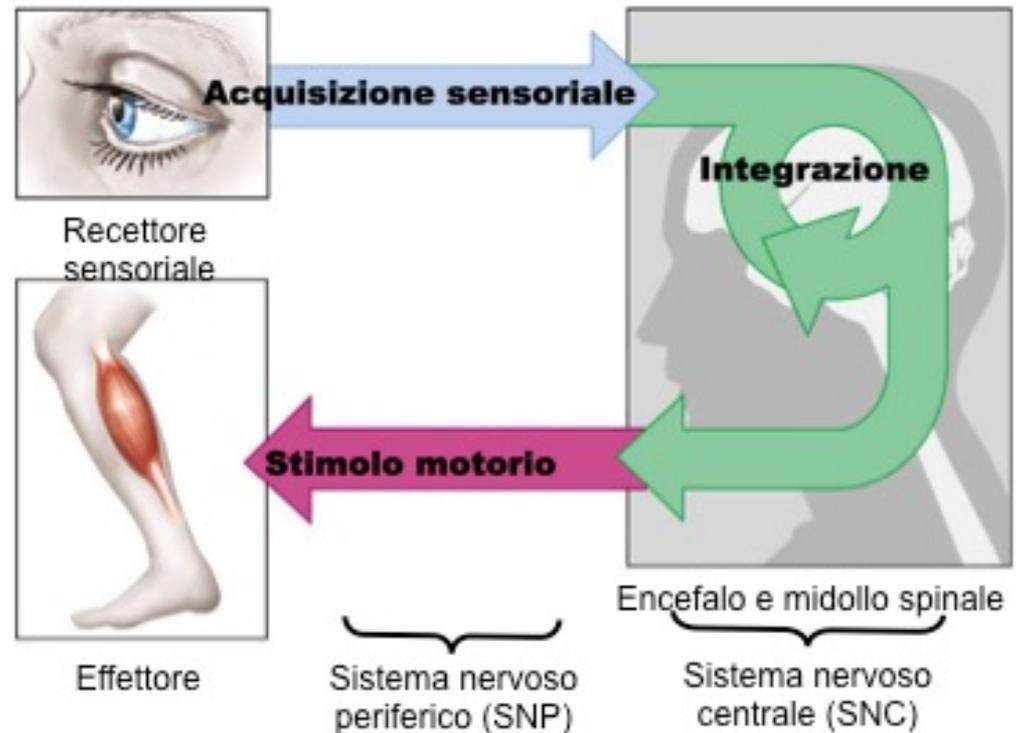
SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)



Il sistema nervoso ha tre funzioni fondamentali:

- ✓ **L'acquisizione sensoriale:**
è la trasmissione di impulsi dai recettori sensoriali ai centri di elaborazione cioè l'encefalo e il midollo spinale
- ✓ **L'integrazione:**
è l'interpretazione degli impulsi sensoriali la formulazione di risposte nei centri di elaborazione
- ✓ **Lo stimolo motorio:**
è la conduzione degli impulsi da un centro di elaborazione alle cellule effettrici che provvedono alle risposte del corpo.

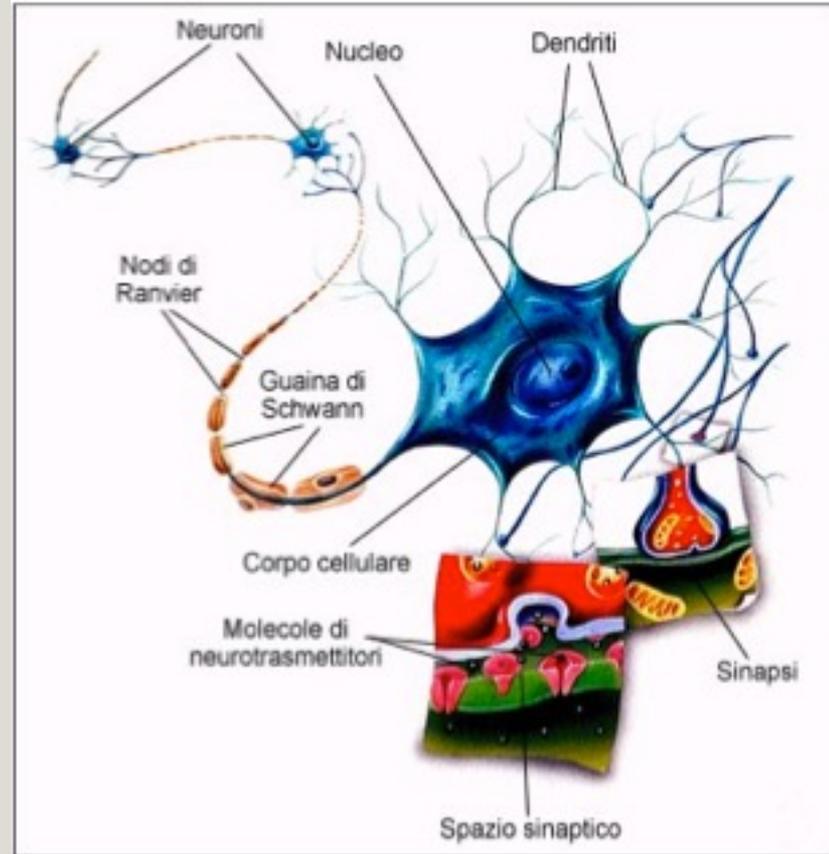
L'informazione è trasmessa sotto forma di impulso e passa dai recettori ai centri di elaborazione e infine agli effettori attraverso i NEURONI.



DA COSA È COSTITUITO IL SISTEMA NERVOSO?

Il sistema nervoso è costituito da due tipi di cellule:

- **NEURONI** (cellule nervose) che sono specializzati nella trasmissione degli impulsi nelle varie parti del corpo
- **CELLULE DI SOSTEGNO** che proteggono, isolano e sostengono i neuroni. Il neurone possiede un corpo cellulare contenente il nucleo e gli organuli citoplasmatici.



LA SINAPSI

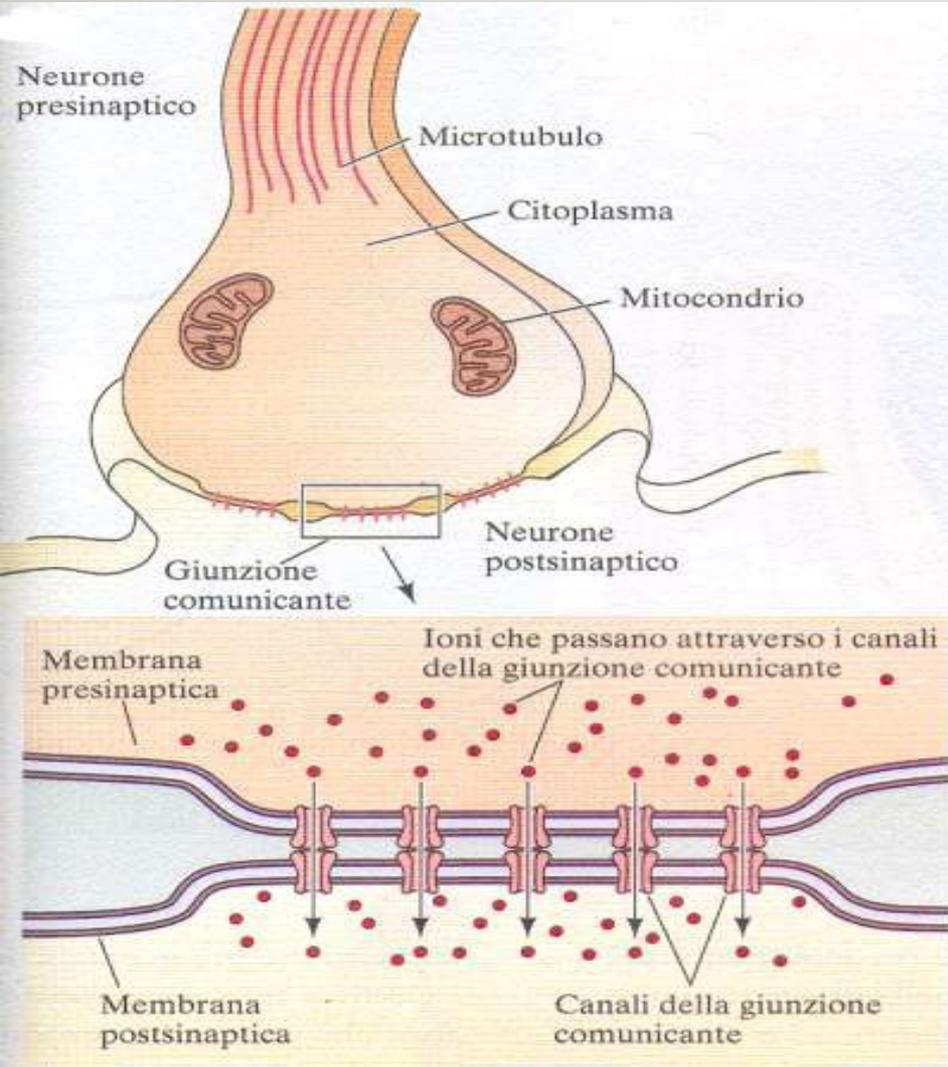
I neuroni comunicano attraverso la sinapsi.

La **sinapsi** è la giunzione tra due neuroni o tra un neurone e una cellula effettrice.

Ve ne sono due tipi: la sinapsi **elettrica** e la sinapsi **chimica**

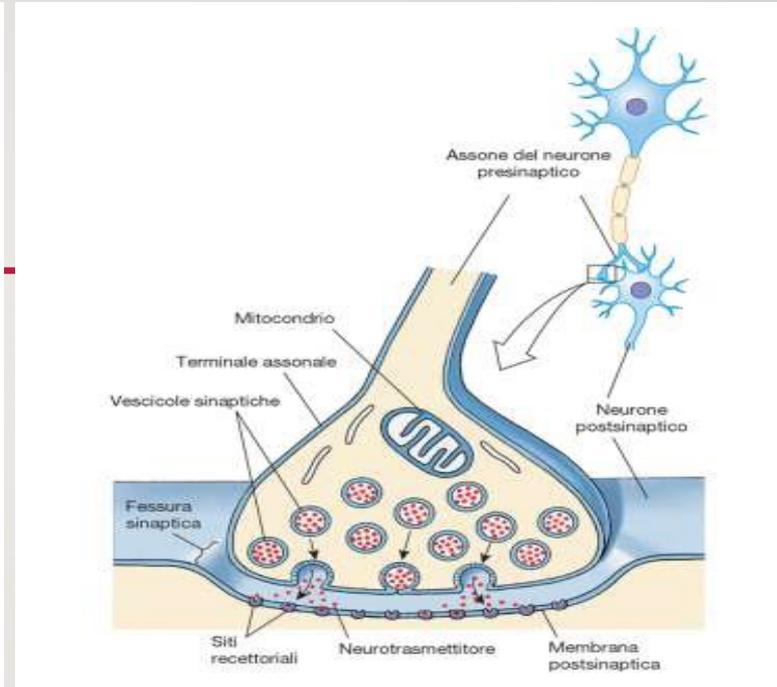
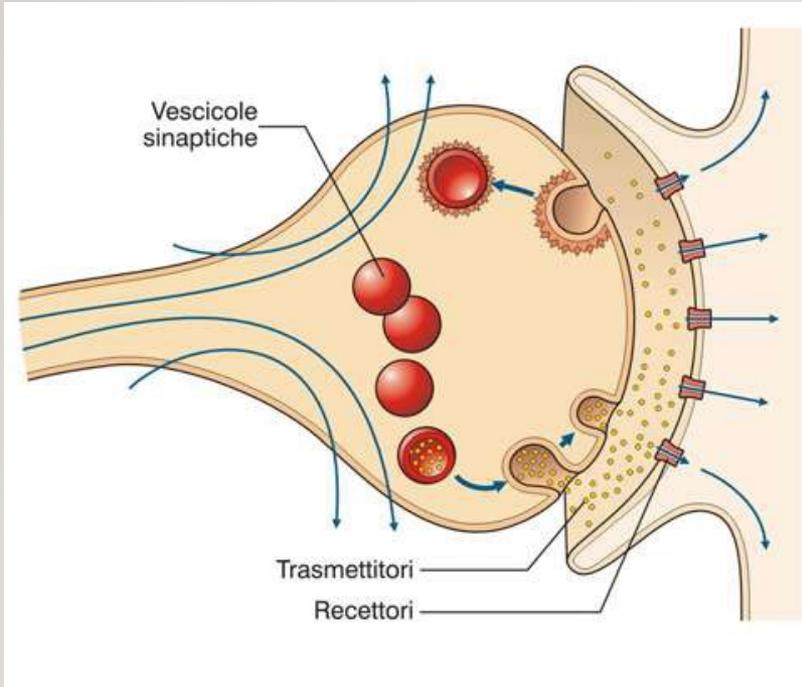


SINAPSI ELETTRICA



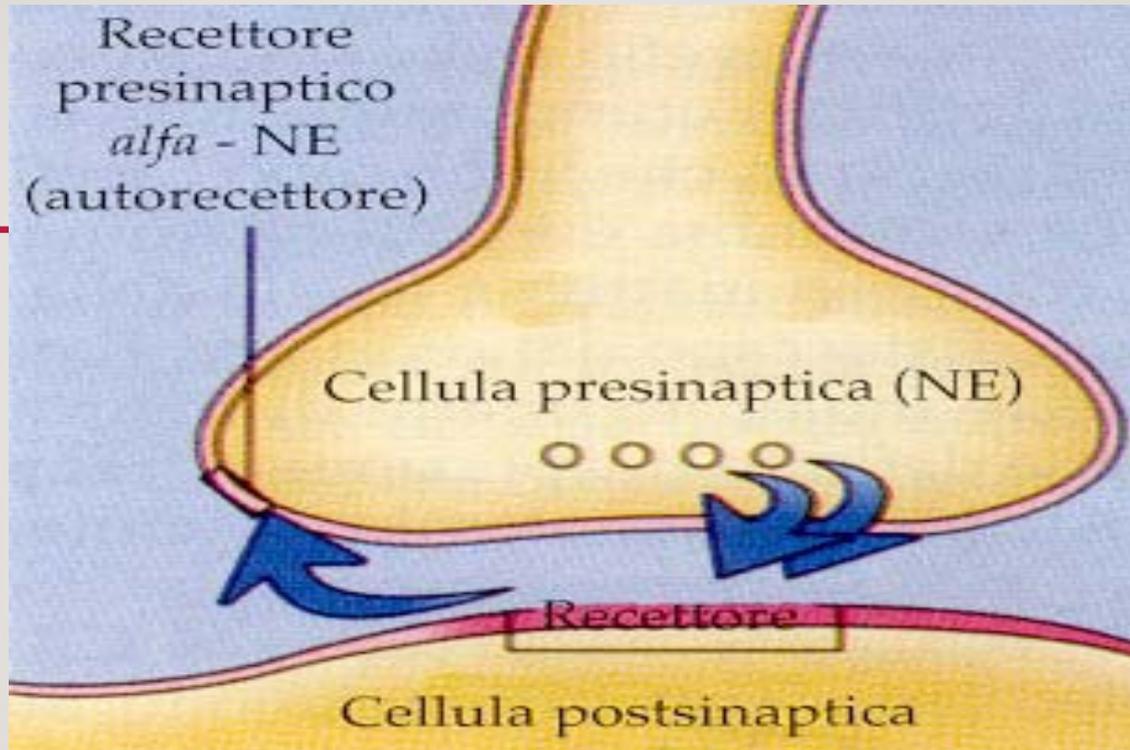
- Continuità citoplasmatica tra cellula pre- e post-sinaptica
- Componenti ultrastrutturali: canali delle giunzioni comunicanti (gap-junctions)
- Trasmissione del segnale virtualmente istantanea, per passaggio diretto di correnti ioniche da elemento presinaptico postsinaptico
- Trasmissione sia uni- che bidirezionale
- Sincronizzano le risposte di popolazioni neuronali

LA SINAPSI CHIMICA



Elemento pre- e postsinaptico separati dal vallo sinaptico (20-40 nm).
Depolarizzazione presinaptico, liberazione **neurotrasmettitore**,
interazione con **recettori specifici della membrana postsinaptica**, modificazione del potenziale di membrana.
Le sinapsi chimiche sono caratterizzate da un ritardo della risposta (da 0.3 ms a qualche ms). Sono unidirezionali e permettono l'amplificazione del segnale.

AUTO E ETEROCETTORI



Autocettori presinaptici: recettori che rispondono allo stesso NT e svolgono un ruolo di feedback negativo. La loro stimolazione provoca diminuzione del rilascio di NT mentre il loro blocco un aumento. Se tali recettori sono posti su una terminazione a diverso NT si chiamano eterocettori

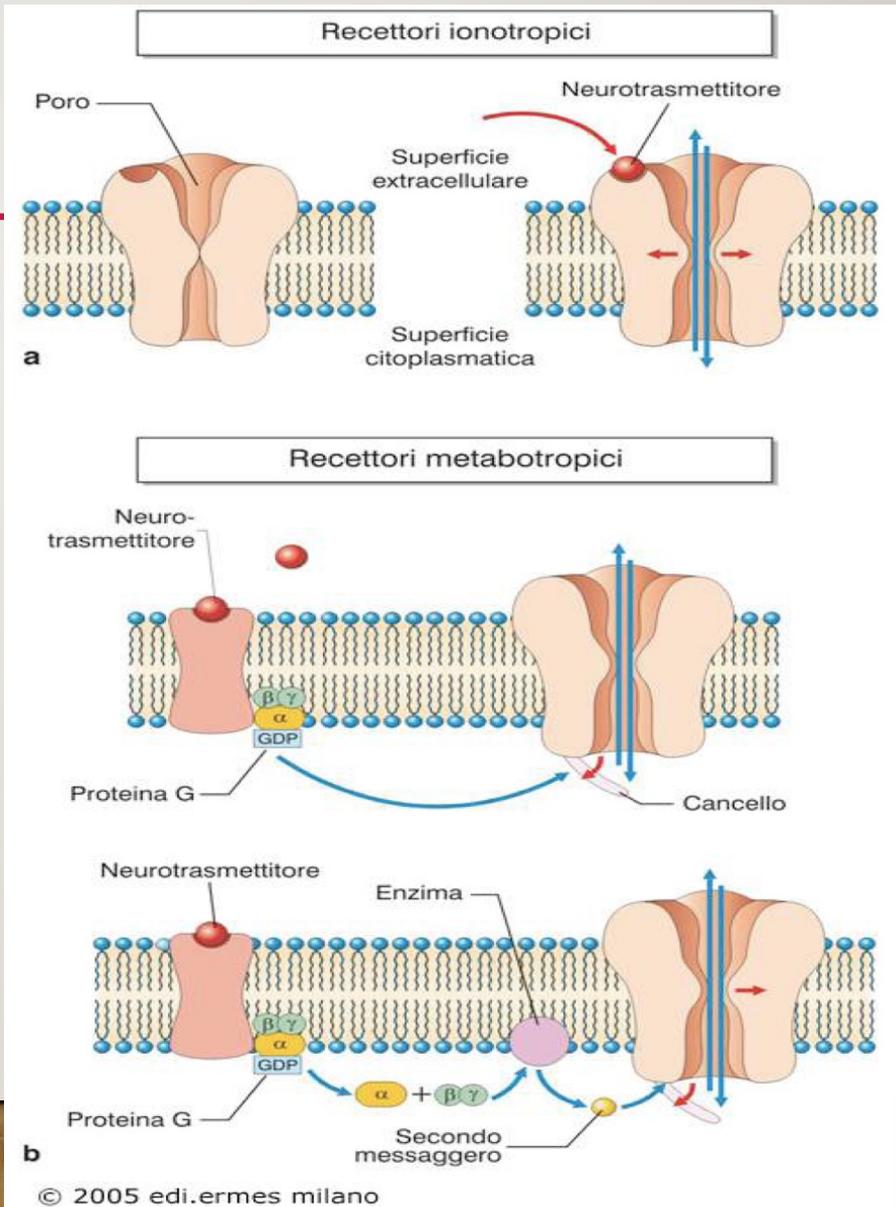
SINAPSI CHIMICA

Trasmissione sinaptica chimica mediata da due differenti tipi di recettori postsinaptici:

□ **Recettori ionotropici**, associati a canali ionici. Responsabili di risposte rapide.

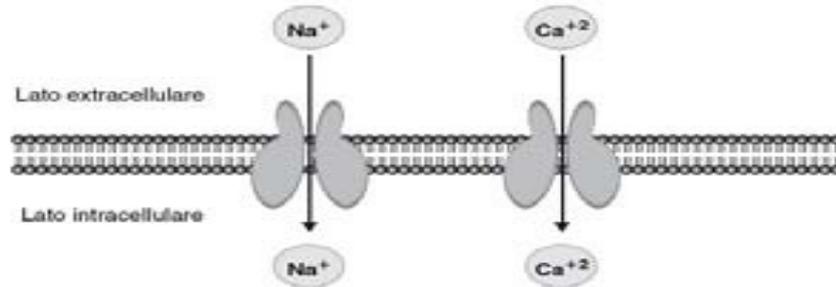
□ **Recettori metabotropici**, accoppiati indirettamente a canali ionici per mezzo di secondi messaggeri. Responsabili di risposte lente.

□ L'effetto postsinaptico (depo o iperpolarizzazione) non dipende dal neurotrasmettitore, ma dal tipo di recettore con cui il neurotrasmettitore interagisce.



RISPOSTE ECCITATORIE E INIBITORIE

A. Depolarizzazione del neurone



B. Iperpolarizzazione del neurone

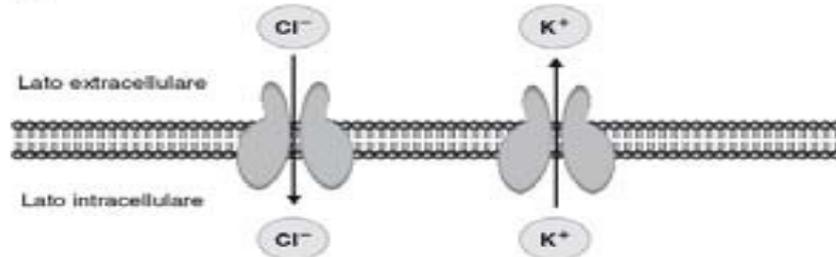


Fig. 15.1. Elettrofisiologia dei neurotrasmettitori eccitatori e inibitori. La tendenza di uno ione ad attraversare la membrana dipende dalla differenza del suo gradiente elettrochimico a entrambi i lati della membrana. Il gradiente elettrochimico dipende dalla differenza di concentrazione dello ione tra i due lati della membrana, dalla carica dello ione stesso e dal potenziale transmembranario (la differenza nel voltaggio ai due lati della membrana).

La depolarizzazione dà in genere una risposta stimolatoria, anche se una parziale depolarizzazione a livello presinaptico genera un effetto opposto a causa della riduzione del rapporto elettrosecretorio.

L'iperpolarizzazione dà una risposta inibitoria

RISPOSTE ECCITATORIE E INIBITORIE

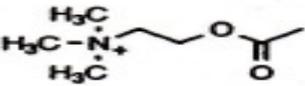
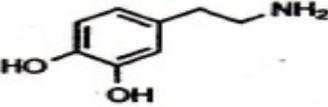
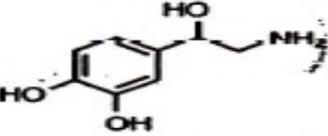
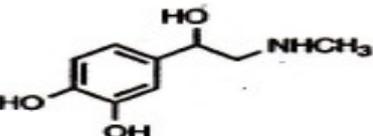
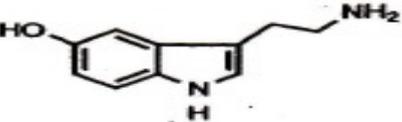
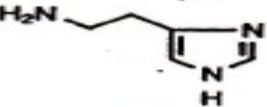
- Non sempre un segnale di tipo eccitatorio dà come esito una stimolazione, infatti la stimolazione di un sistema inibitorio dà come risposta finale una depressione. Analogamente un'inibizione di un sistema inibitorio dà come risultato un'eccitazione.
- **Risultato:** Il SNC è un sistema assai complesso non solo da un punto di vista fisiologico ma soprattutto terapeutico.

NEUROTRASMETTITORI E NEUROMODULATORI DEL SNC

- Molte piccole molecole organiche **contenenti azoto** funzionano da neurotrasmettitori
 - L'**acetilcolina** è un importante neurotrasmettitore
 - Nel cervello
 - Nelle sinapsi tra motoneuroni e cellule muscolari
 - Le **ammine biogene** sono neurotrasmettitori derivati dagli amminoacidi
 - Importanti per il SNC
 - La **serotonina** e la **dopamina** influiscono su aspetti fondamentali della vita come il sonno, l'umore, l'attenzione e l'apprendimento

- **Aspartato, glutammato, glicina e GABA** sono quattro amminoacidi che funzionano da **neurotrasmettitori**
 - Sono molto importanti per il SNC
 - L'aspartato e il glutammato agiscono su sinapsi eccitatorie
 - La glicina e il GABA sono liberati nelle sinapsi inibitorie
- **Peptidi**
 - La **sostanza P** (un neuropeptide) media la percezione del dolore
 - Le **endorfine** riducono la percezione del dolore

PRINCIPALI NEUROTRASMETTITORI

Struttura	Nome	Enzima interessato	Attività prevalente
	Acido γ -amminobutirrico	Glutammato decarbossilasi	Inibitoria
	Glicina	Serina idrossimetilasi	Inibitoria
	Acido aspartico	Aspartico transamminasi	Eccitatoria
	Acido glutammico	Glutammico-chetoglutarico transamminasi	Eccitatoria
	Acetilcolina	Colina acetil transferasi	Inibitoria
	Dopamina	Tirosina idrossilasi	Inibitoria
	Norepinefrina	Dopamina- β -idrossilasi	Inibitoria
	Epinefrina	Fenetanolamina N-metiltransferasi	Complessa
	5-Idrossitriptamina	Triptofano idrossilasi	Inibitoria
	Istamina	Istidina decarbossilasi	Complessa

NEUROPEPTIDI

Peptidi ipofisari

Corticotropina (ACTH)

Ormone della crescita (GH)

β -Lipotropina

Ormone α -melanocita stimolante (α -MSH)

Ossitocina

Ormone stimolante della tiroide (TSH)

Vasopressina

Peptidi origine intestinale

Polipeptide pancreatico aviario

Bombesina

Peptide correlato al gene della calcitonina

Colecistochinina (CCK)

Gastrina

Fisalemina

Eleidosina

Ceruleina

Neurotensina

Neuropeptide Y

Neurochinina A e B

Motilina

Polipeptide pancreatico (PP)

Secretina

Sostanza P

Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)

Peptidi oppioidi

Dinorfina

β -Endorfina

Met-enkefalina

Leu-enkefalina

Kyotorfina

Ormoni rilascianti ipotalamici

Bradichinina

Fattore di rilascio della corticotropina

Ormone di rilascio della gonadotropina

Ormone di rilascio della crescita

Ormone di rilascio della dell'ormone luteinizzante

Somatostatina

Ormone di rilascio della tirotropina (THR)

Peptidi vari

Bradichinina

Camosina

Neuropeptide γ

Neurotensina

Proctolina

Ormoni circolanti

Angiotensina

Calcitonina

Glucagone

Peptide inibitorio

gastrico

Insulina

NEUROTRASMETTITORI E RECETTORI CENTRALI

- Bisogna altresì considerare che tali neurotrasmettitori interagiscono con diversi sottotipi recettoriali che svolgono diverse funzioni. Inoltre bisogna precisare che attualmente esistono ancora centinaia di recettori definiti “orfani” di cui non si conosce ruolo e funzione.
- Tutto ciò rende il SNC un labirinto ancora tutto da esplorare

Recettori Canale. Sono distinti in 6 classi:

Recettori Nicotinici per l'Ach (Na⁺/K⁺)

Recettori del GABA_A per il GABA (Cl⁻)

**Recettori ionotropi per il glutammato
(Na⁺/Ca⁺) (NMDA, AMPA, Kainato)**

Recettori P2X per l'ATP (Na⁺, K⁺, Ca⁺)

**Recettori 5HT₃ per la serotonina
(Na⁺, K⁺, Ca⁺)**

Recettori per la glicina

Recettori nicotinici

L'ACH agisce su **recettori nicotinici situati** sulle giunzioni neuromuscolari, nei gangli e **nel SNC**.

I recettori muscolari (giunzione o placca neuromuscolare: punto nodale fra la fibra nervosa motoria e la cellula muscolare $2\alpha:1\beta:1\gamma:1\delta$) sono diversi da quelli neuronali ($2\alpha:3\beta$).

RECETTORI PER IL GABA

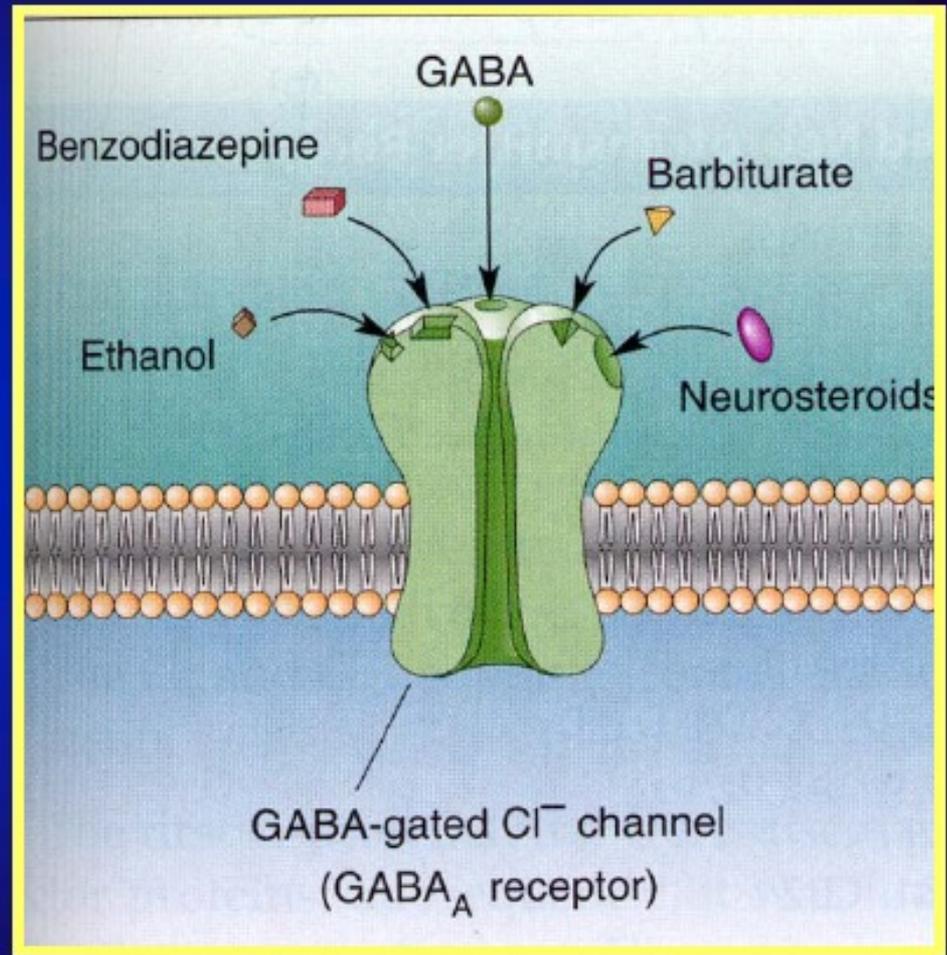
- Sono localizzati a livello di neuroni (60-70% di sinapsi presenti nel midollo spinale, ippocampo, mesencefalo e corteccia)
- Riducono l'eccitabilità e regolano l'attività motoria
- **GABA_A** – recettori canale - ione coinvolto Cloro – iperpolarizzazione delle membrane
- **GABA_B** – recettori accoppiati alle proteine G – Gi – autorecettori
- Subunità clonate: 2 α (1-6): 2 β (1-3; sito di legame per il GABA): 1 γ (1-3)

RECETTORE GABA_A PER IL GABA

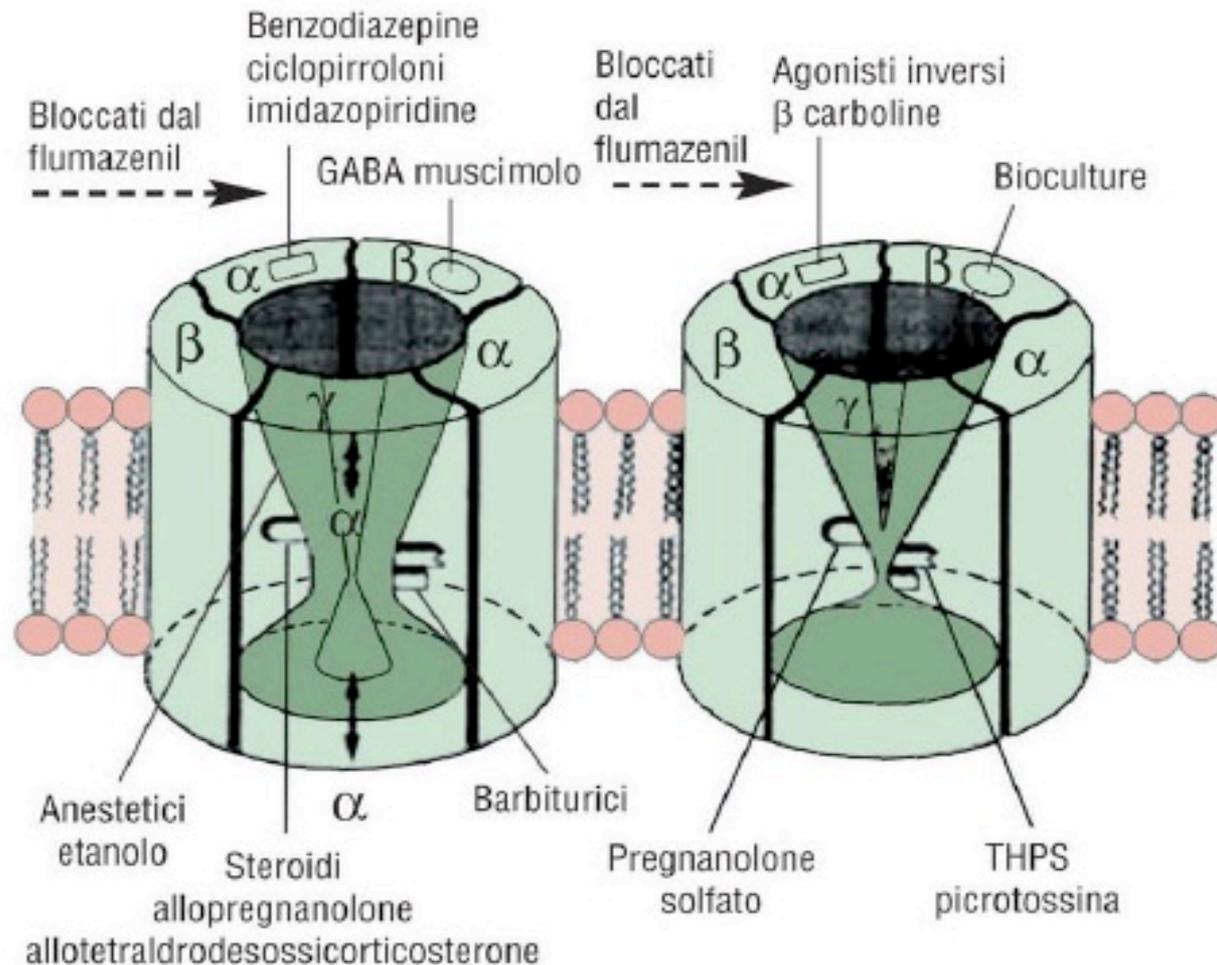
Interfaccia tra subunità diverse: sito di legame per GABA.

Siti allosterici a cui si legano vari farmaci.

Recettore permeabile al Cl⁻ (anione); il secondo anello all'interno del canale è costituito da aa non carichi.



I recettori-canale presentano anche siti di regolazione della loro funzione che sono importanti bersagli dell'azione dei farmaci



RECETTORI IONOTROPI PER IL GLUTAMATO

Neurotransmitter:

Glutamate

Agonists:

AMPA

NMDA

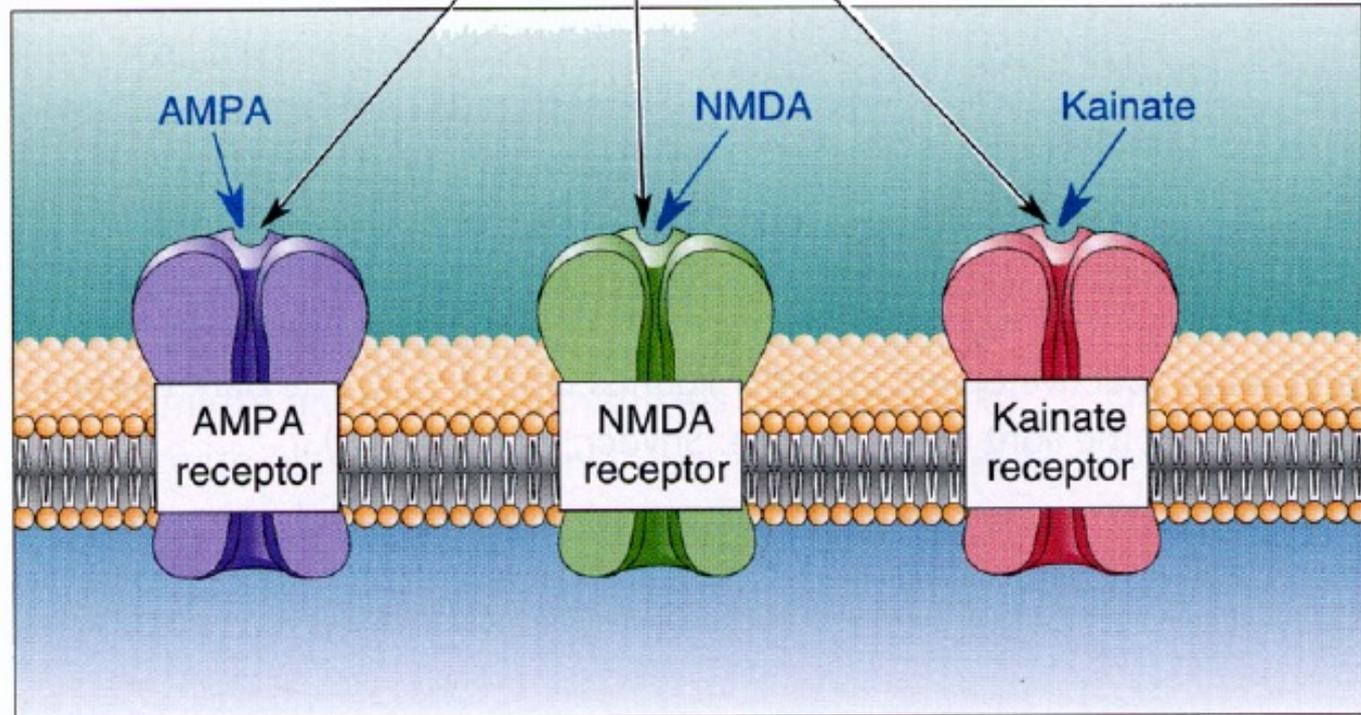
Kainate

Receptors:

AMPA
receptor

NMDA
receptor

Kainate
receptor



AMPA: acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazol-propionico

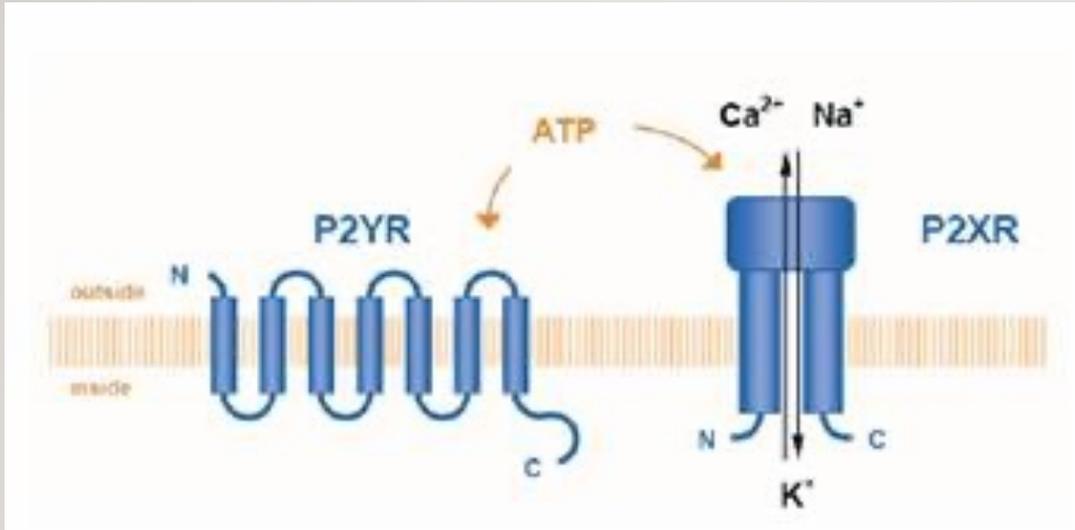
NMDA: N-metil-D-aspartato

Recettori per il glutammato

Sono recettori ionotropi formati da 4 o 5 subunità ciascuna delle quali presenta:

- -regione X che partecipa insieme alle regioni S1 (cisteina) e S2 alla formazione del sito di legame per il glutammato presente nel versante extracellulare
- regioni M1, M3, M4 = 3 domini lipofili che attraversano la membrana
- Regione M2: ove è localizzato il sito Q/R che determina selettività di carica
- Porzione carbossilica terminale e anse citoplasmatiche con siti di fosforilazione capaci di modulare la funzionalità del recettore

Recettori P2 delle purine P2X e P2Y



I recettori P2X1-8

Meccanismo di trasduzione: canale ionico

Sistema effettore: $\text{Ca}^{2+} \gg \gg \text{Na}^+ \gg \text{K}^+$

Agonisti: ATP, ATP γ S, α, β metATP, 2 MeSATP, BzATP

Antagonisti: suramina, PPADS, TNP-ATP

Recettore P2X3

Espresso selettivamente nei neuroni sensitivi dei gangli delle radici dorsali dove media la trasmissione dei segnali nocicettivi.

Coinvolto nell'infiammazione e nel dolore neuropatico.
Sviluppo di potenziali farmaci analgesici.

Recettore P2X7

Espresso nei mastociti, macrofagi, neutrofili

Mediatore dell'infiammazione

Sviluppo di antagonisti come potenziali nuovi farmaci anti-infiammatori

Recettori accoppiati alle proteine G

Rappresentano il sito d'azione della maggior parte dei **NEUROTRASMETTITORI** (catecolamine, dopamina, serotonina, acetilcolina, adenosina, etc)

ORMONI PEPTIDICI (ACTH, LH, FSH, TSH, GH, etc)

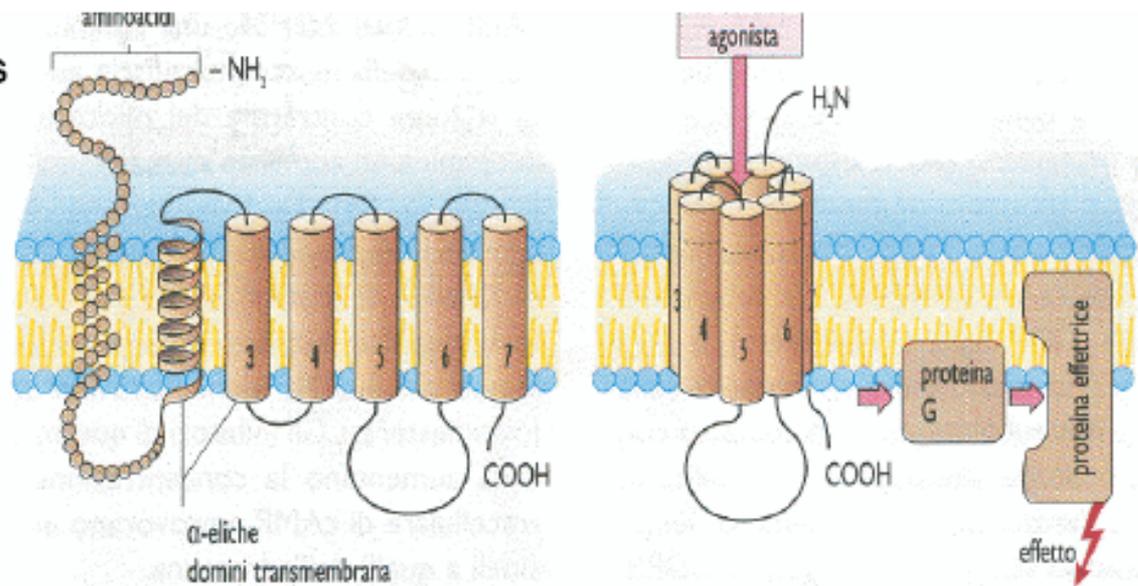
e di **ALTRI FATTORI DI REGOLAZIONE** (bradichinina, prostaglandine, prostaciclina, leucotrieni, trombossano)

Sono pure coinvolti nei processi olfattivi e visivi

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G

GPCR:
G protein coupled receptors

Recettori di membrana che trasducono il segnale di moltissimi mediatori e sono il bersaglio di numerosi farmaci agonisti ed antagonisti



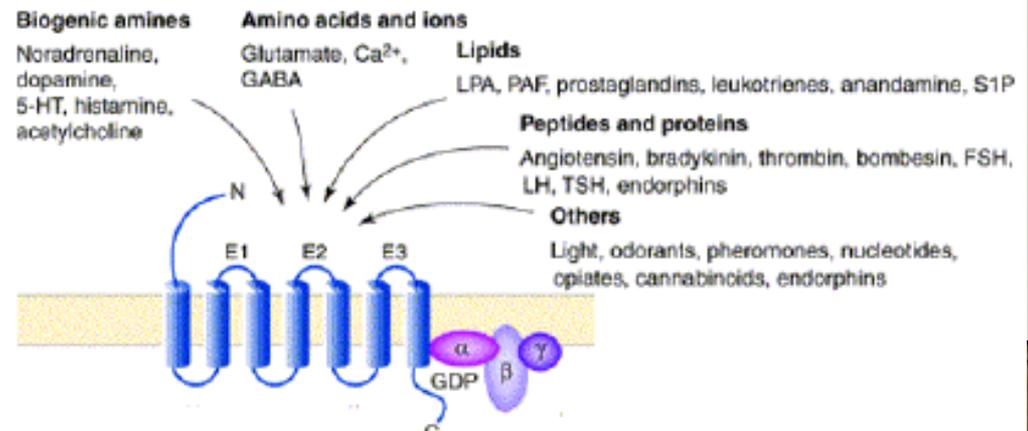
Unica catena polipeptidica che attraversa sette volte la membrana tre loops extracellulari e tre intra.

Diversi sistemi effettori:

Enzimi

Canali ionici

Proteine di trasporto



LE PROTEINE G

Generalmente classificate sulla base del tipo di subunità α e del sistema effectore modulato

	Recettori per:	Effettori
G_S (α_s)	Noradrenalina (β), dopamina (D1-D5), 5-HT, glucagone, etc.	\uparrow adenilato ciclasasi (\uparrow AMPc) canali del calcio (attivati)
G_{i1}, G_{i2}, G_{i3} (α_i)	Noradrenalina (α_2), Ach (M2, M4), 5-HT, oppioidi, dopamina (D2) e molti altri	\downarrow adenilato ciclasasi (\downarrow AMPc) apertura canali K^+ (GIRK \downarrow frequenza cardiaca)
G_q (α_q)	ACh (M3), 5-HT, noradrenalina (α) Vasopressina (V1), etc	\uparrow fosfolipasi C (\uparrow IP_3 , DAG, calcio citoplasmatico)
G_o (α_o)	neuromodulatori e neurotrasmettitori (meno caratterizzati)	canali al calcio (inibiti)
G_t	fotoni (rodospina), odoranti	\uparrow GMPc (fototrasduzione)

Effettori di subunità $\beta\gamma$: canali al potassio (GIRK, PLC, cascate enzimatiche)

Principali Recettori accoppiati alle proteine G

Colinergici	M1, M3, M5 M2, M4	Gq Gi	↑ PLC ↓ AC	SNC, stomaco Cuore, endotelio
Adrenergici	α1, α2 β1, β2, β3	Gq Gi Gs	↑ PLC; ↓ AC ↑ AC	Vasi, cuore, SNC
Dopaminergici	D1-like (D1a, D5) D2-like (D2, D3, D4)	Gs Gi	↑ AC ↓ AC	Vasi, SNC
Serotoninergici	5-HT1 5HT2 5HT4	Gi Gq Gs	↓ AC ↑ PLC ↑ AC	Vasi, SNC App. gastroint.

FARMACI ATTIVI SUL SNC

- **Possono essere grossolanamente classificati in:**
- 1) **DEPRESSORI GENERALI DEL SNC:** Farmaci che hanno un effetto depressivo generalizzato, non selettivo sia a livello pre- che post-sinaptico (es: ipnotico sedativi, anestetici generali).
- 2) **STIMOLANTI DEL SNC:** Farmaci che in maniera non selettiva provocano eccitazione sia diretta che per blocco di una inibizione (es stricnina, picrotossina).
- 3) **FARMACI AD AZIONE SELETTIVA SUL SNC:** Sostanze che agiscono con meccanismi diversi come depressori o stimolanti del SNC (es: miorilassanti centrali, analgesici, psicofarmaci)

SNC E ANESTETICI GENERALI

LEGGE DI FICK

$$\text{Flusso molare} = (C_1 - C_2) D \times A / d$$

FM = velocità di passaggio del soluto dal comparto 1 al 2

C₁ e **C₂** = concentrazioni del soluto nei due comparti

D = coefficiente di diffusione (**K ripartizione**)

A = area della membrana che separa i due comparti

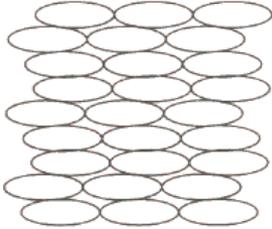
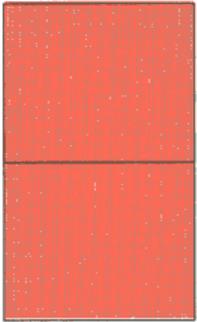
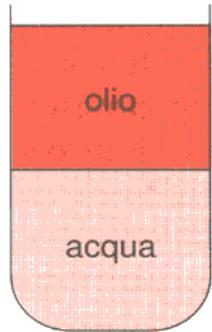
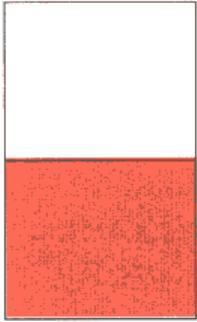
d = spessore della membrana



plasmatica

tissutale

SITUAZIONI CHE OSTACOLANO LA DIFFUSIONE

basso	spessa	piccola	basso
 <p>olio acqua</p>			
coefficiente di ripartizione	spessore della barriera	superficie della barriera	rapporto di concentrazione
 <p>olio acqua</p>			
alto	sottile	ampia	alto

SITUAZIONI CHE FACILITANO LA DIFFUSIONE

LEGGE DI FICK

Flusso del farmaco è:

Direttamente proporzionale all'area della membrana

Direttamente proporzionale al K di ripartizione

Inversamente proporzionale allo spessore della membrana

Direttamente proporzionale alla differenza di concentrazione tra i due comparti

I FARMACI IL CUI **K RIPARTIZIONE** NON
CONSENTIREBBE IL PASSAGGIO
ATTRAVERSO LE MEMBRANE POSSONO
DI FATTO ATTRAVERSARLE TRAMITE
PROCESSI DI TRASPORTO ATTIVO



Velocità di passaggio dipenderà non dalla
legge di Fick ma dalla **densità dei sistemi di
trasporto**

INOLTRE:

La velocità con cui la concentrazione di un farmaco tende ad equilibrarsi dipende dal rapporto tra quantità di farmaco che cambia comparto ogni secondo e volume del comparto

LA VELOCITÀ CON CUI LA CONCENTRAZIONE DI UN FARMACO IN UN COMPARTO SI EQUILIBRA CON QUELLA DEL SANGUE È PROPORZIONALE ALLA PERFUSIONE DEL COMPARTO STESSO

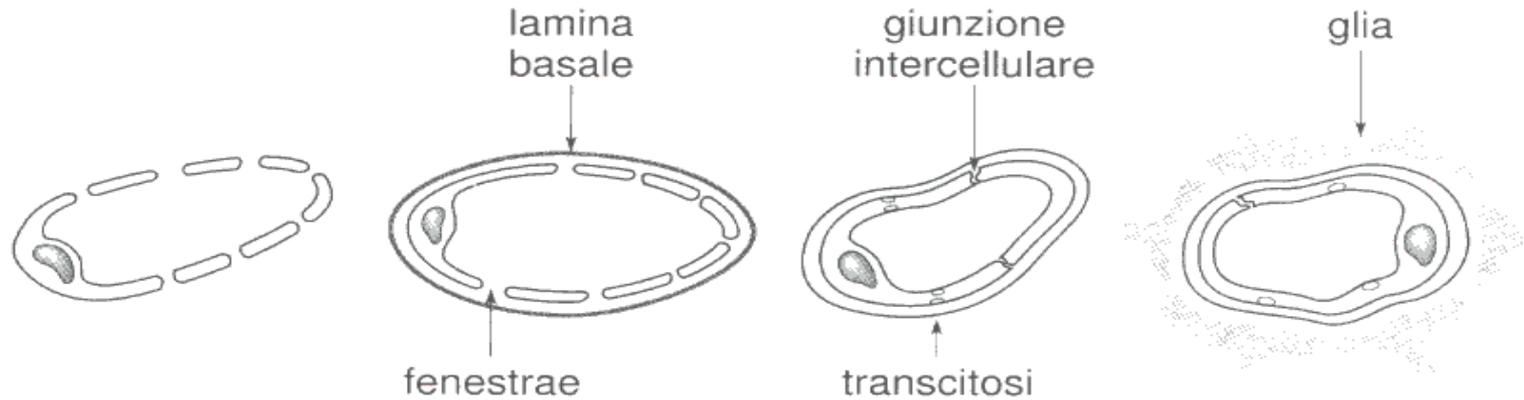
FATTORI CHE REGOLANO LA VELOCITÀ DI DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NEI VARI DISTRETTI CORPOREI

Legge di Fick

Rapporto tra quantità di farmaco che cambia comparto ogni secondo e volume del/i comparto/i

Grado di perfusione del comparto considerato

TUTTO QUESTO CI PORTA A DOVER CONSIDERARE ANCHE LE CARATTERISTICHE STRUTTURALI E FUNZIONALI DELLE BARRIERE CELLULARI DELL'ORGANISMO



sinusoidi epatici, milza, midollo rosso

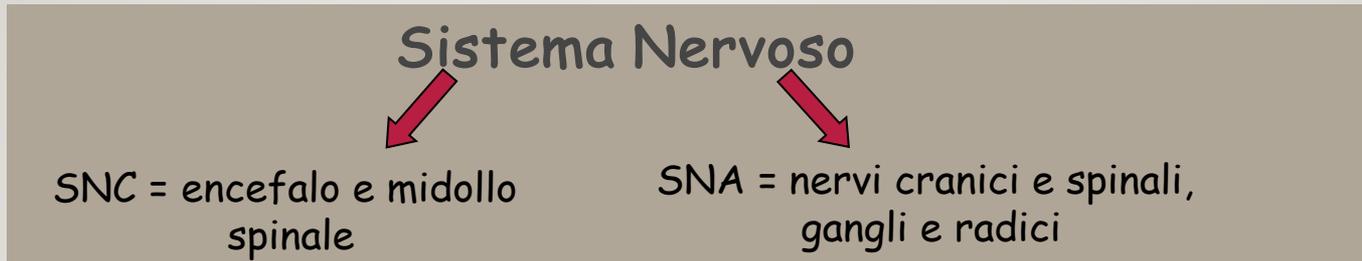
muscoli lisci e striati, glomeruli renali

plexi coroidei, mucose, parenchima renale, ghiandole

cervello, midollo spinale, (barriera ematoencefalica)



permeabilità capillare



Il SNC è molto sensibile all'azione dei farmaci.
Possono arrivarvi tramite il sangue o tramite il liquido cefalorachidiano

2 tipi di barriere

- emato-encefalica (sangue-L.interstiziale-SNC)
- emato-liquido cefalorachidiano(sangue-LCR-SNC)

BEE= parete dei capillari cerebrali e astrociti. Grande estensione

BLCR= plessi coroidei : plessi vascolari che si invaginano all'interno dei ventricoli dell'encefalo. Bassa estensione

Barriera Emato Eencefalica

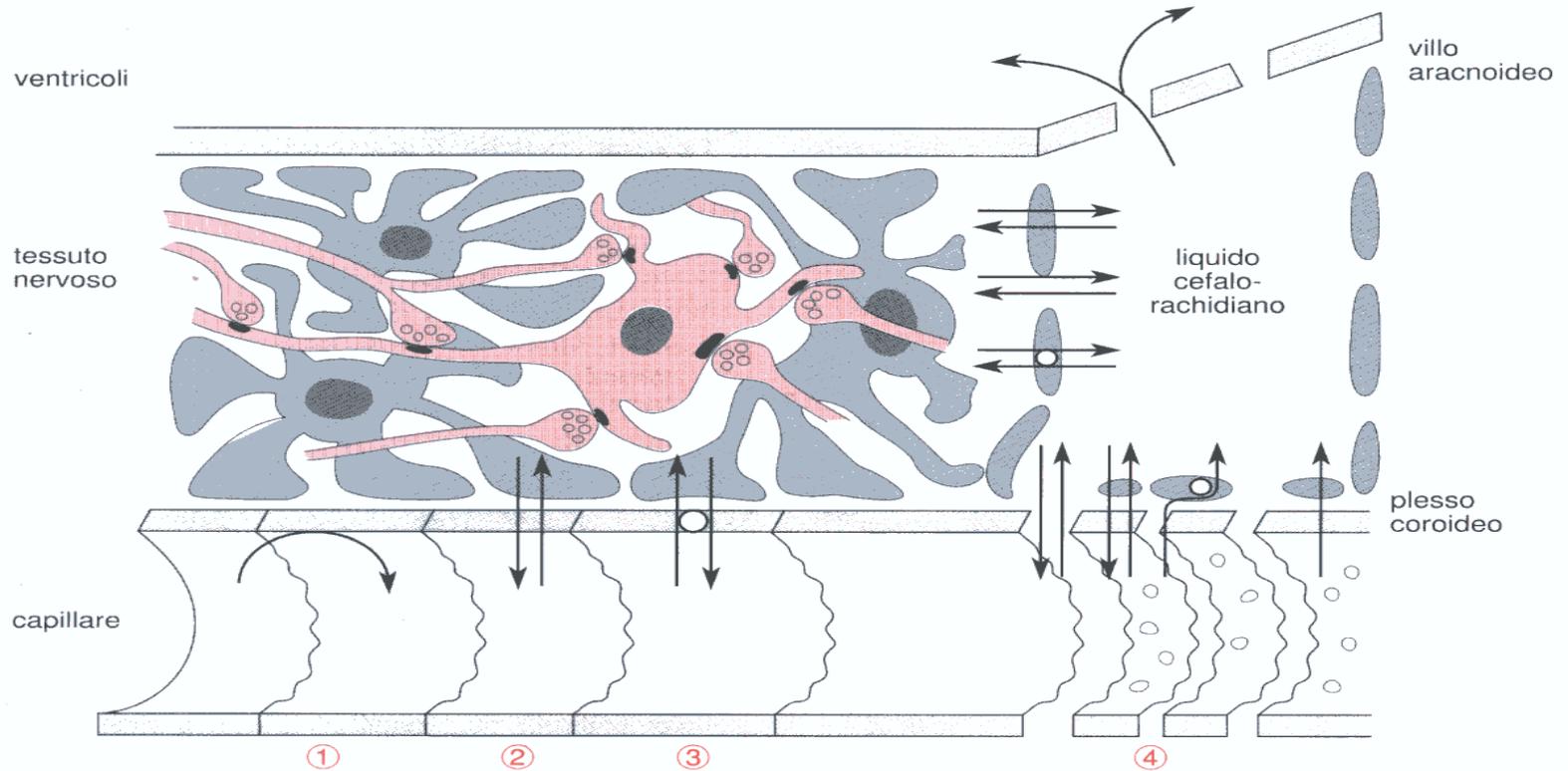


Fig. 33.6. La barriera emato-encefalica. Il liquido interstiziale che circonda le cellule nervose del cervello è in equilibrio con il liquido cefalo-rachidiano caratterizzato dalla virtuale assenza di proteine di origine ematica. L'endotelio dei vasi cerebrali ha caratteristiche morfologiche e funzionali che permettono la realizzazione della barriera emato-encefalica che impedisce l'ingresso nel liquido interstiziale cerebrale di qualunque sostanza incapace di diffondere liberamente attraverso le membrane (1). Nel SNC possono quindi penetrare solo farmaci con adeguato coefficiente di distribuzione (2) o capaci di utilizzare i sistemi di trasporto presenti a livello della barriera emato-encefalica (3). Lo stato di impermeabilità è ridotto a livello dei plessi coroidei (4) e di altre regioni periventricolari (eminenza mediana, area postrema del IV ventricolo) dove hanno normalmente luogo i processi di filtrazione e secrezione che controllano la formazione del liquido cefalo-rachidiano. La scarsa efficienza della barriera a questo livello rende alcune zone, come la «*chemoreceptor trigger zone*» più sensibile di altre aree del SNC all'azione di farmaci.

BEE :

Impenetrabile a:

1-macromolecole

2-neurotrasmettitori

3-sost. ionizzate

Penetrabile a:

1-sost. non ionizzate

(procaina, oppioidi, **benzodiazepine**,
barbiturici, Anestetici inalatori)

IMP. grado di maturità della BEE  barbiturici

La velocità di diffusione nel tessuto nervoso:

Fibre amieliniche:
sono più sottili

Fibre mieliniche:
sono più spesse

Definizioni

Anestesia = perdita o assenza, reversibile, di sensibilità al dolore e della coscienza

Sedazione = grado blando di depressione del SNC in cui il paziente rimane sveglio e non eccitato

Analgesia = solo perdita della sensibilità dolorosa, rimane lo stato di coscienza

Neuroleptoanalgesia = uso combinato di tranquillanti ed analgesici

CARATTERISTICHE DEGLI ANESTETICI

1. Scelta dell'anestetico legata al tipo di intervento ed alla durata
2. Specie (cavallo, ruminanti, ecc)
3. Sensibilità di specie o di razza o in seguito a particolari stati fisiologici (levriero)
4. Interazioni farmacologiche
5. Temperatura dell'animale e dell'ambiente
6. Premedicazione, induzione, anestesia, risveglio

MECCANISMO D'AZIONE

IPERPOLARIZZANO I NEURONI RIDUCENDONE L'ECCITABILITÀ.
EFFETTI MINIMI SULLA GENESI E PROPAGAZIONE DEL PDA.

1. **Teorie metaboliche:** azione anestetica legata all'interferenza con il metabolismo neuronale o la respirazione neuronale.
2. **Teorie della membrana:**
 - Solubilità nei lipidi
 - Attività termodinamica
 - Teoria occupazionale della membrana
 - Teoria espansionale della membrana

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEGLI ANESTETICI GENERALI

Inalatoria (alotano, isofluorano, ecc)

Endovena (barbiturici)

Intramuscolare (anestetici dissociativi)

Orale (solo per sedazione)

Intratoracica o intraperitoneale (non si usano o solo per eutanasia)