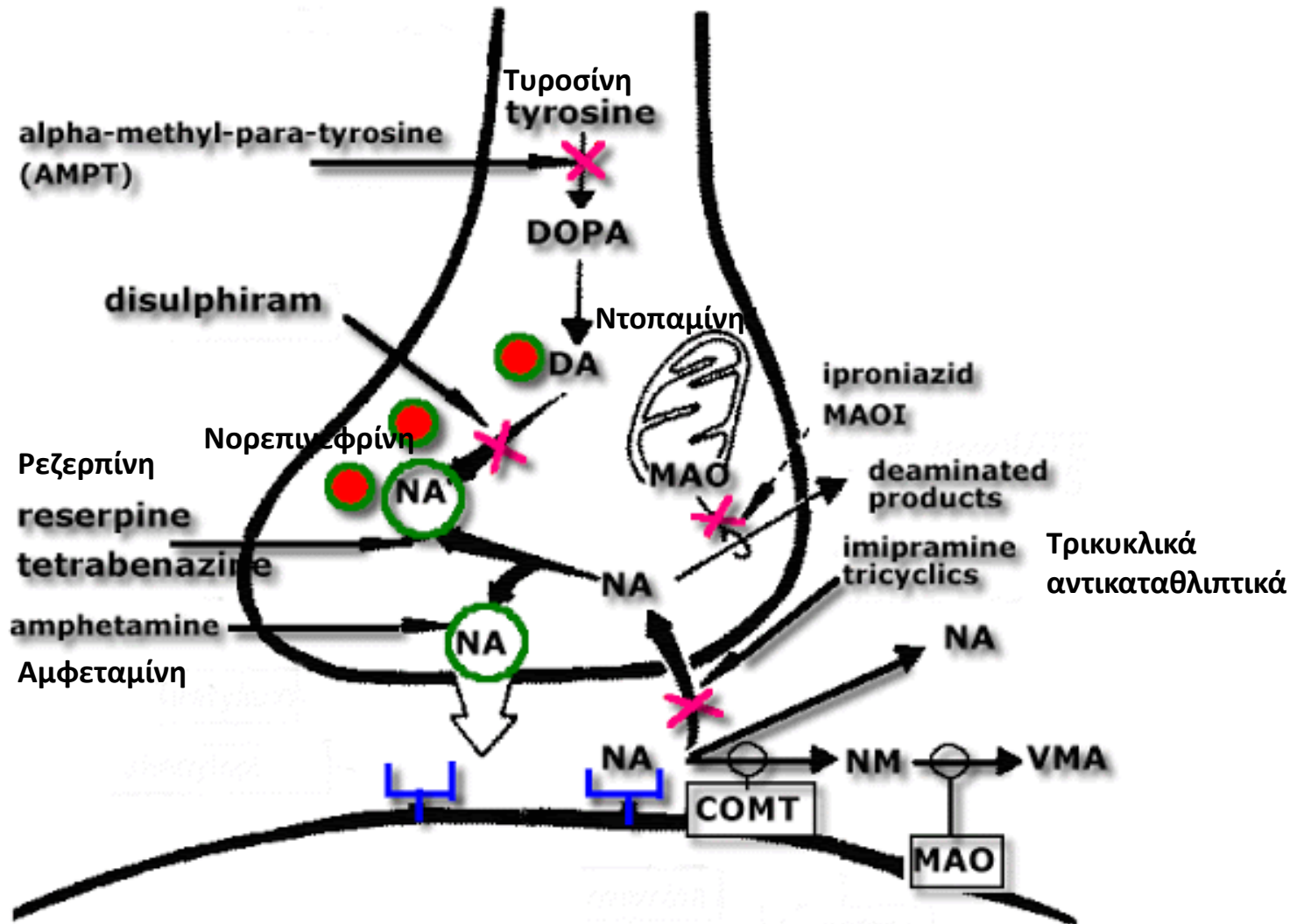


Φάρμακα

Αλεξάνδρα Οικονόμου

Τα φάρμακα επιδρούν μέσω συνάψεων

- **Αγωνιστές:** ουσίες που ενισχύουν δράση νευροδιαβιβαστή
- **Ανταγωνιστές:** ουσίες που αναστέλλουν δράση νευροδιαβιβαστή



alpha-methyl-para-tyrosine
(AMPT)

Τυροσίνη
tyrosine

DOPA

disulphiram

Ντοπαμίνη

DA

iproniazid
MAOI

Ρεζεργίνη

Νορεπινεφρίνη

reserpine

tetrabenazine

MAO

deaminated
products

imipramine
tricyclics

Τρικυκλικά
αντικαταθλιπτικά

amphetamine

Αμφεταμίνη

NA

NA

NA

NA

NM

VMA

COMT

MAO

Τυροσίνη → **L-dopa** → **ντοπαμίνη** → νορεπινεφρίνη
δέσμευση νορεπινεφρίνης → επαναπρόσληψη από
το προσυναπτικό κύτταρο → διάσπαση σε μη
δραστικές ουσίες από τα ένζυμα **MAO** & **COMT**

AMPT: αναστέλλει τη δράση του ενζύμου που
μετατρέπει την τυροσίνη σε L-dopa → μειωμένη
παραγωγή νορεπινεφρίνης

Ρεζερπίνη: διάνοιξη & κένωση συναπτικών κυστιδίων
που περιέχουν νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη)

Αμφεταμίνη: αυξάνει την απελευθέρωση της
νορεπινεφρίνης, μειώνει την επαναπρόσληψή της

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: αναστέλλουν την
επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης

Διεγερτικές ουσίες

- Αύξηση δραστηριότητας **ντοπαμινεργικών συνάψεων**
- Ενίσχυση ντοπαμινεργικής διαβίβασης → **εξάρτηση** (υποδοχείς D2, D3)
- Μείωση απελευθέρωσης **ακετυλοχολίνης**
- Σύνδρομο στέρησης: **↓ντοπαμίνη, ↑ακετυλοχολίνη**

Αμφεταμίνη



- Αυξάνει απελευθέρωση ντοπαμίνης
 - Αναστέλλει επαναπρόσληψη ντοπαμίνης
- ⇒ Η ντοπαμίνη παραμένει στο συναπτικό χάσμα **περισσότερο**

Υπερκινητικά παιδιά

Χάπια διαίτης

Κοκαΐνη



- Μικρές δόσεις: διεγείρει μετασυναπτικούς νευρώνες (διέγερση D2 → **διέγερση** μετασυναπτικών νευρώνων)
- Μεγάλες δόσεις: αναστέλλει μετασυναπτικούς νευρώνες (διέγερση D1 → **αναστολή** μετασυναπτικών νευρώνων)

Αναισθητικές ιδιότητες (νοβοκαΐνη-τοπικό αναισθητικό)

Μείωση δραστηριότητας πολλών εγκεφαλικών περιοχών (αναστολή αναστολής → διέγερση)

Μείωση λειτουργίας προμετωπιαίου φλοιού

Κοκαΐνη –συν.

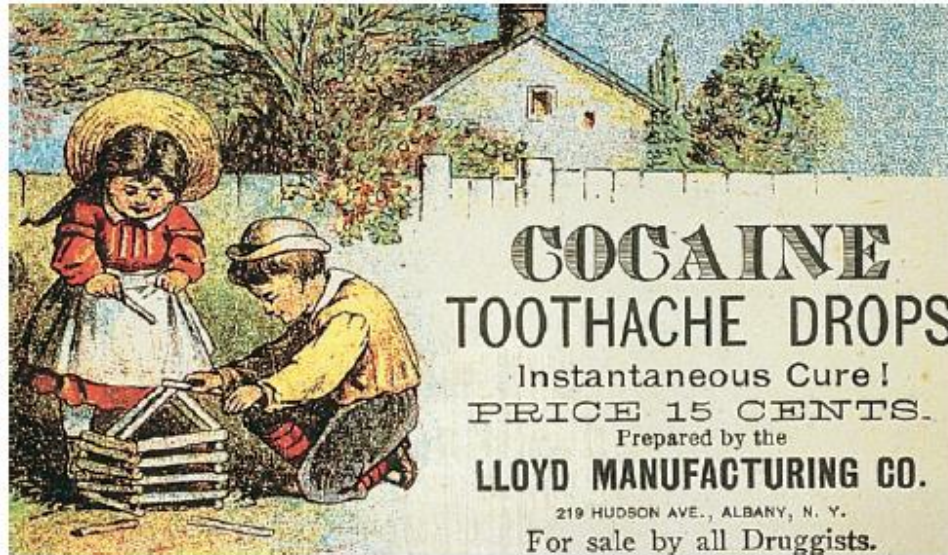
Αρνητική ανάδραση

- Σε υψηλά επίπεδα αναστέλλεται η απελευθέρωση επί πλέον ντοπαμίνης
- Δεν γίνεται επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα (ανακύκλωση), με αποτέλεσμα αυτή να διαχέεται
- Η δημιουργία καινούριων αποθεμάτων ντοπαμίνης είναι αργή διαδικασία \Rightarrow **κατάθλιψη**

Crack: κοκαΐνη που έχει μετατραπεί στη μορφή της ελεύθερης βάσης (έχει αφαιρεθεί μια υδροχλωρική ομάδα). Καπνίζεται. Ταχύτατη είσοδος στον εγκέφαλο, λίγα δευτερόλεπτα.

Κοκαΐνη –συν.

■ FIGURE 5.6 Advertisement From Around 1900.



COCAINE
TOOTHACHE DROPS
Instantaneous Cure!
PRICE 15 CENTS.
Prepared by the
LLOYD MANUFACTURING CO.
219 HUDSON AVE., ALBANY, N. Y.
For sale by all Druggists.

Source: The National Library of Medicine.

Καφεΐνη



- Συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία
- Αυξάνει το ρυθμό της καρδιάς και την αιματική ροή στον εγκέφαλο
- Αναστέλλει τον νευροδιαβιβαστή **αδενοσίνη**.
(Η αδενοσίνη αναστέλλει το γλουταμινικό οξύ - διεγερτικό)
- Αναστολή της αδενοσίνης → αύξηση απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέος

Νικοτίνη



- Σύνθετη δράση
- **Διεγερτική**, αλλά πολλοί την εισπράττουν σαν **χαλαρωτική**
- **Αύξηση** ή **μείωση** του ρυθμού της αναπνοής
- Διεγείρει τους νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς (ΚΝΣ, νευρομυϊκές συνάψεις)
- Μπορεί να αντικαταστήσει την **ακετυλοχολίνη** (νευρομυϊκές συνάψεις)
(Το κουράριο αναστέλλει τους νικοτινικούς υποδοχείς)

Οπιούχα



Μορφίνη, ηρωίνη, μεθαδόνη

- Ευχάριστη διάθεση, απόσυρση, μειωμένη ευαισθησία στον πόνο
- Δέσμευση σε ειδικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο

Ενδορφίνες: ενδογενή οπιοειδή (μορφίνες)

- Αναστέλλουν τους νευρώνες που απελευθερώνουν το GABA
- Το GABA αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης

Χρόνιος πόνος και οπιοειδή

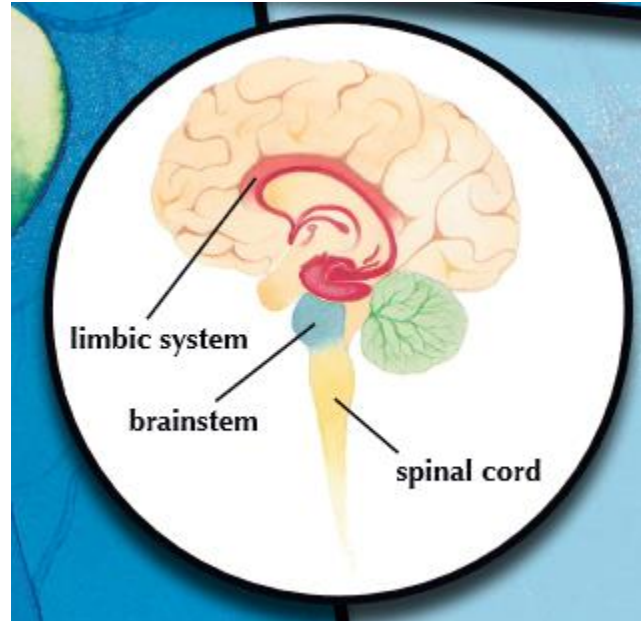


Οξυκωδόνη

BBC: Στις ΗΠΑ η κρίση των (συνταγογραφούμενων) οπιοειδών έχει σκοτώσει > 200.000 άτομα μέσα σε δύο δεκαετίες. 1,7 εκατ. άτομα έχουν εθιστεί στα συνταγογραφούμενα οπιοειδή. Το 80% των χρηστών ηρωίνης άρχισαν ως χρήστες συνταγογραφούμενων οπιοειδών

Υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο

Λιμβικό σύστημα
Στέλεχος
Νωτιαίος μυελός



Μαριχουάνα



Παυσίπονο

Γλαύκωμα (μείωση πίεσης εντός οφθαλμού)

Ψυχοκινητική επιβράδυνση

Επιπτώσεις του τσιγάρου

- Πολυάριθμοι υποδοχείς για τα κανναβινοειδή στον ιππόκαμπο, στα βασικά γάγγλια, στην παρεγκεφαλίδα
- Όχι στο εγκεφαλικό στέλεχος, δεν βλάπτουν την αναπνοή & τον καρδιακό ρυθμό σε μεγάλες δόσεις
- **Ανανταμίδιο**: ενδογενής ουσία που δεσμεύεται στους υποδοχείς των κανναβινοειδών



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

The therapeutic effects of *Cannabis* and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report



Donald I. Abrams

Οι θεραπευτικές επιδράσεις της κάνναβης

Τεκμηριωμένη, σημαντική επίδραση σε:

- Χρόνιο πόνο σε ενήλικες
- Ναυτία, εμετό λόγω χημειοθεραπείας
- Σπαστικότητα λόγω πολλαπλής σκλήρυνσης

Μέτρια επίδραση σε:

- Δευτερογενείς διαταραχές ύπνου

Παραισθησιογόνα



LSD, ψιλοκυβίνη, μεσκαλίνη

- Μοιάζουν με τη **σεροτονίνη**
- **Αγωνιστές/ μερικοί αγωνιστές** της σεροτονίνης

Ο μετασυναπτικός νευρώνας δύναται να αναπτύξει μεγαλύτερο αριθμό σεροτονινεργικών υποδοχέων σαν αντιστάθμιση, ακόμα μετά την απομάκρυνση των σεροτονινεργικών νευρώνων

Φαινκυκλιδίνη (PCP, αγγελόσκονη)

- Αναισθητικό
- Εριστικότητα, κατατονία
- Σύγχυση, ψύχωση
- **Ανταγωνιστής** υποδοχέα NMDA
- Διεγείρει απελευθέρωση ντοπαμίνης

Υποδοχέας NMDA: γλουταμινικός ιοντοτρόπος υποδοχέας, στον οποίο προσδένονται τα μόρια NMDA. Επηρεάζεται από το αλκοόλ, το PCP, τα αναισθητικά.

Έκσταση (MDMA)

- Παραισθησιογόνο αμφεταμινικό παράγωγο
- Μείωση πρόσδεσης σεροτονίνης
- Σε υψηλές δόσεις καταστρέφει τους σεροτονινεργικούς νευρώνες
- Βλάβη στον ιππόκαμπο
- Ψυχιατρικές και νοητικές επιδράσεις

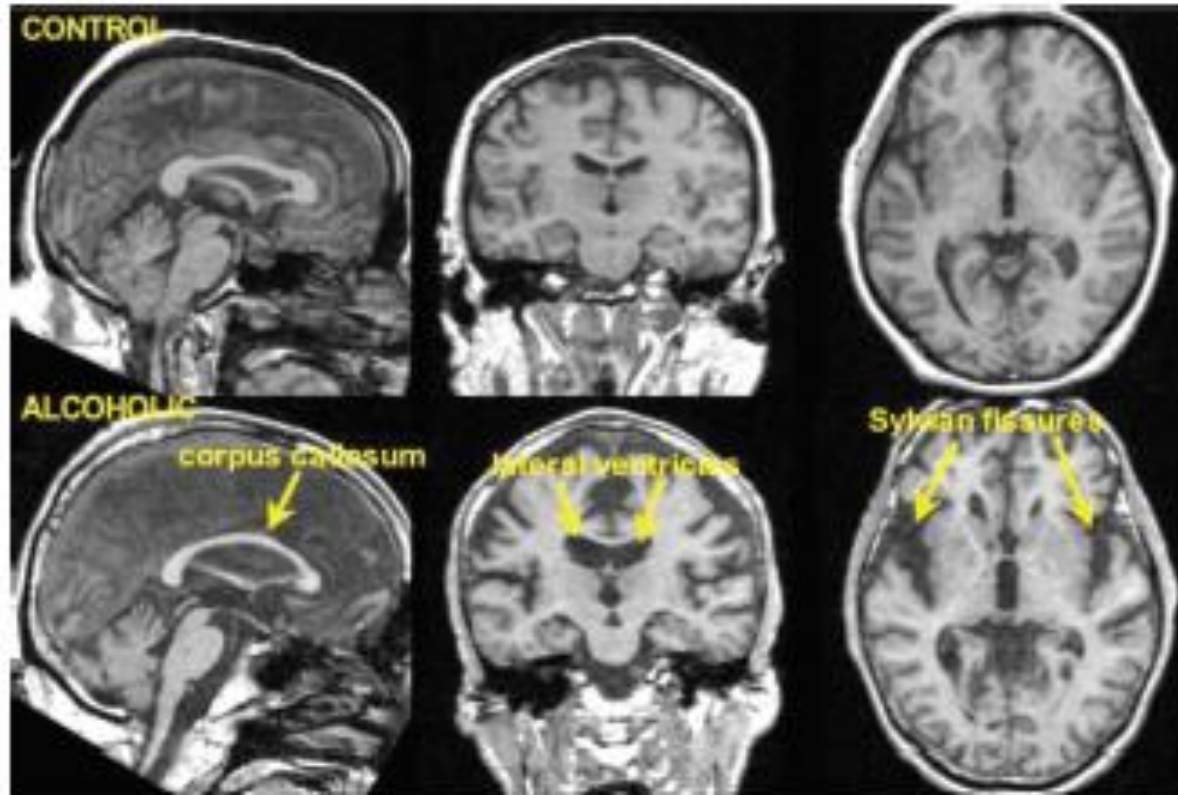
Οινόπνευμα



- Διαταραχή σκέψης, μνήμης
 - Ηρεμιστικό
 - Αναστέλλει τη ροή των ιόντων νατρίου μέσω της μεμβράνης
 - Μεγαλώνει την επιφάνεια όλων των μεμβρανών
 - Μεταβάλλει ένα είδος υποδοχέων GABA, αυξάνοντας την τάση τους για διέγερση
 - Η διαβίβαση του GABA οδηγεί σε χαλάρωση
- Γενετική προδιάθεση για κατάχρηση ουσιών
Ένα γονίδιο μεταβάλλει το μεταβολισμό του οίνοπνεύματος

Φυσιολογικός και αλκοολικός εγκέφαλος

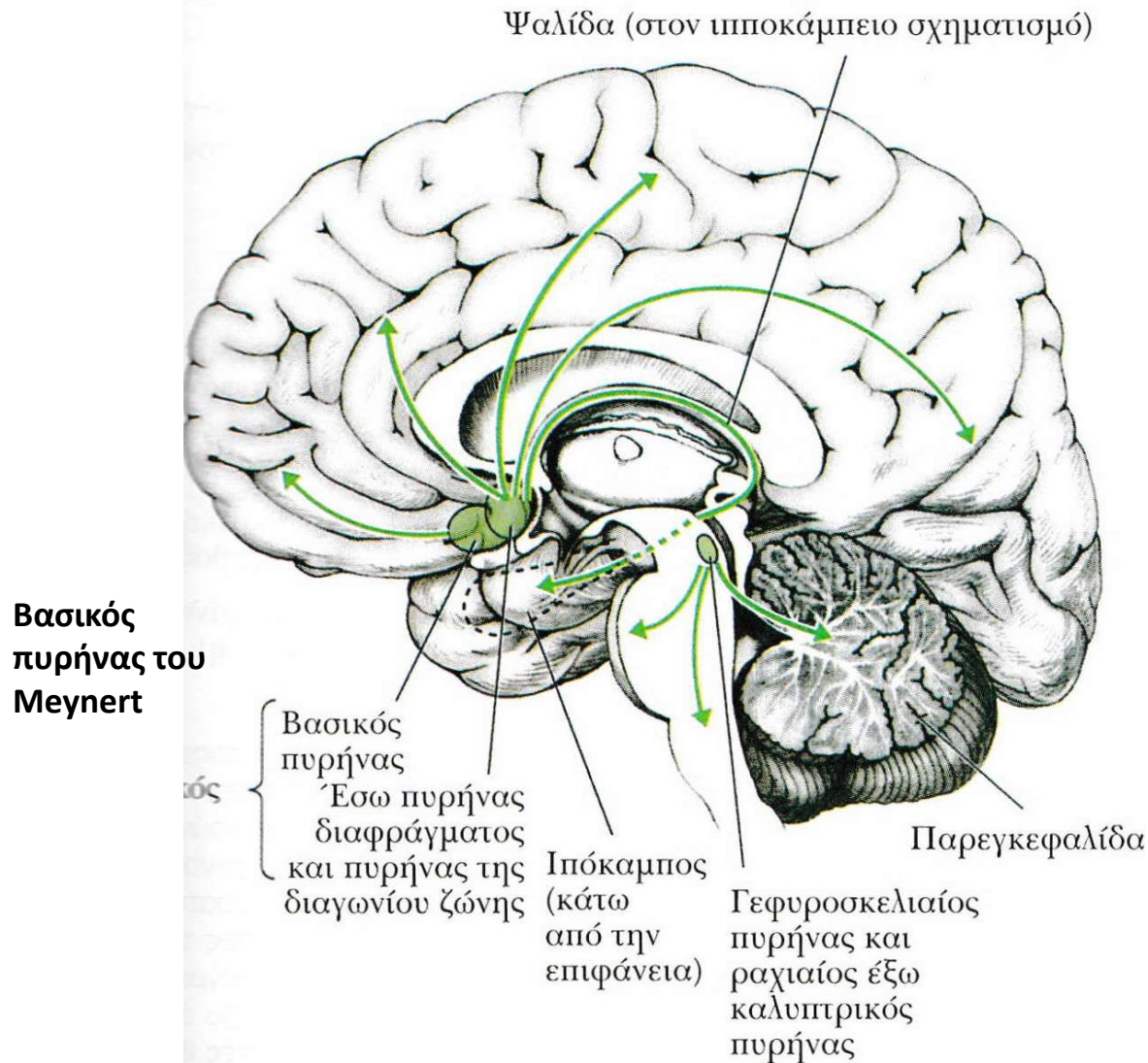
Απεικονίσεις δύο εγκεφάλων ανδρών 53 ετών



Source: From "Magnetic Resonance Imaging of the Living Brain," by Margaret J. Rosenbloom and Adolf Pfefferbaum, 2008, *Alcohol Research and Health*, 31, pp. 362-376.

Η επίδραση του νευροδιαβιβαστή στην
μετασυναπτική απώληση έχει να κάνει
με τη φύση των μετασυναπτικών
υποδοχέων

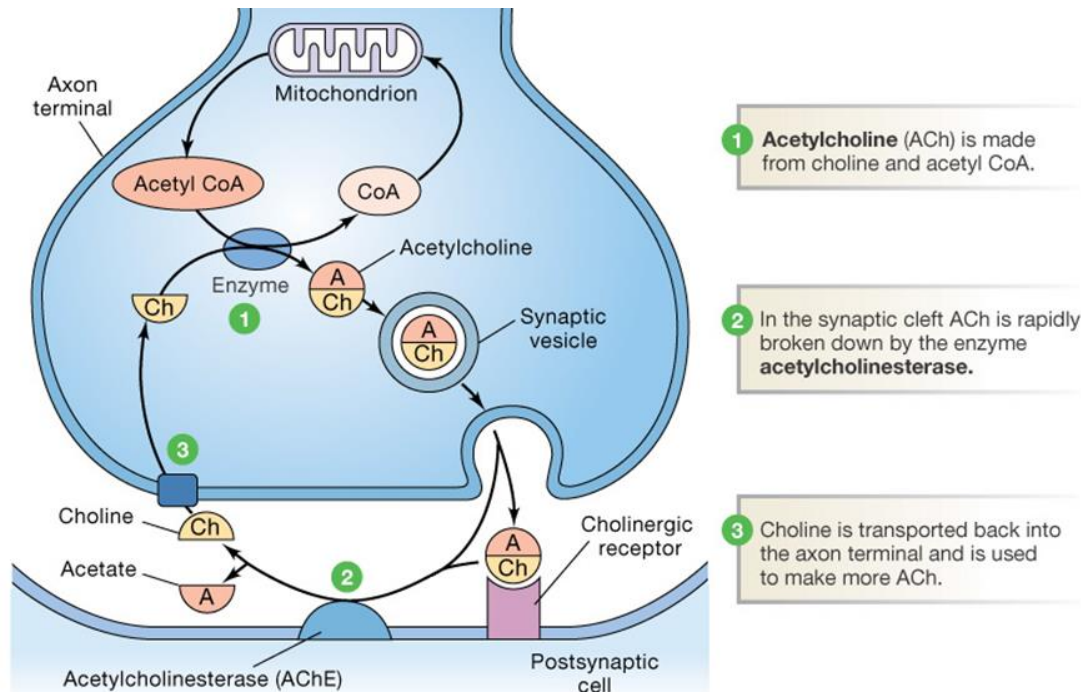
Ακετυλοχολίνη –πού;



Ακετυλοχολίνη: διάσπαση

Ακετυλοχολίνη → ακετυλοχολινάση →
οξικό οξύ & χολίνη

Χολίνη → προσυναπτικό νευρώνα



Ακετυλοχολίνη: υποδοχείς

Νικοτινικοί – ιοντοτρόπος. Μυς.

Μουσκαρινικοί – μεταβολοτρόπος.

ΚΝΣ: κυρίως μουσκαρινικοί υποδοχείς.

Αμανίτης ο μυγοκτόνος



Ακετυλοχολίνη: δράση

- Στις συνάψεις με μύες του σκελετού (χολινεργικές):
διέγερση της μεμβράνης των μυών του σκελετού
Υποδοχείς ακετυλοχολίνης ελέγχουν ιόντα νατρίου και προκαλούν **εκπόλωση**
- Στο αυτόνομο νευρικό σύστημα
Αναστολή της μεμβράνης των καρδιακών μυών
Υποδοχείς ακετυλοχολίνης ελέγχουν ιόντα καλίου και προκαλούν υπερπόλωση
- Στο κεντρικό νευρικό σύστημα (προσοχή, διέγερση)

Μονοαμίνες

Ντοπαμίνη

Νορεπινεφρίνη &

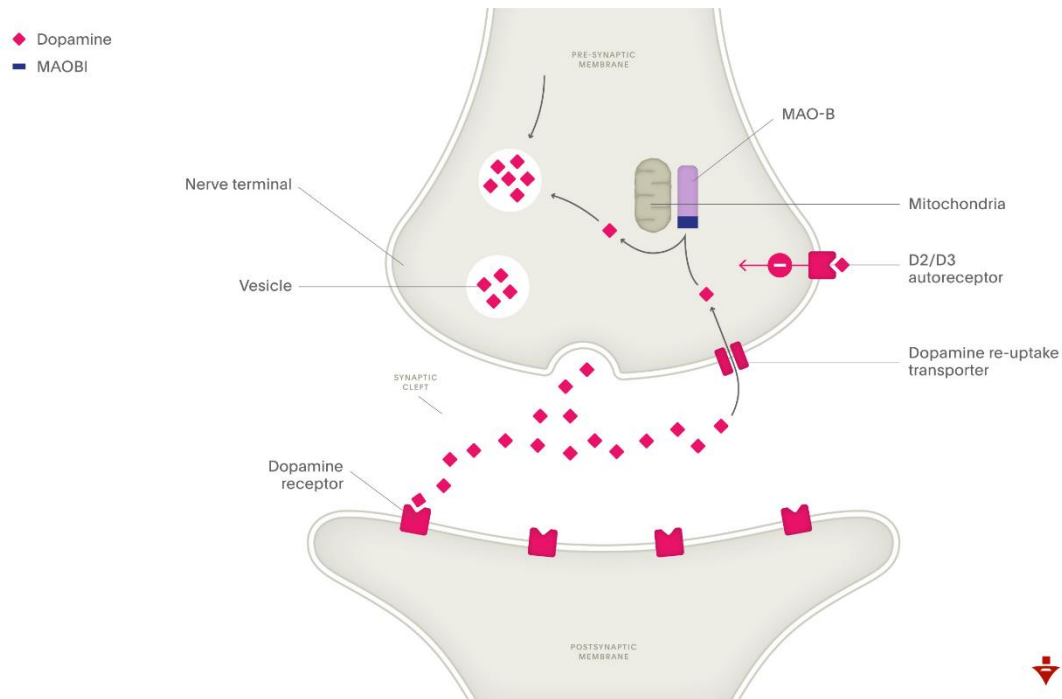
Επινεφρίνη

} Κατεκολαμίνες

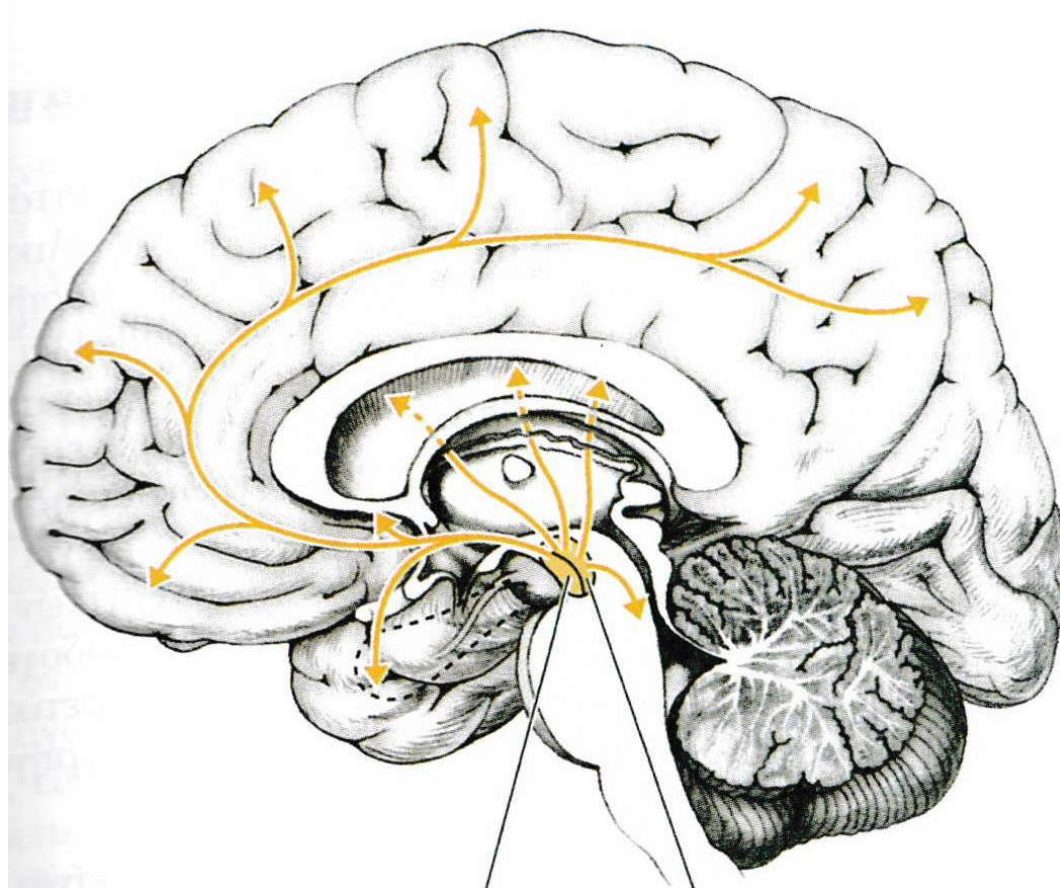
Σεροτονίνη

Μονοαμίνες

Η υπερπαραγωγή των μονοαμινών εμποδίζεται από την μονοαμινοξειδάση ή **MAO** (ένζυμο), το οποίο καταστρέφει τις έξτρα ποσότητες του νευροδιαβιβαστή.

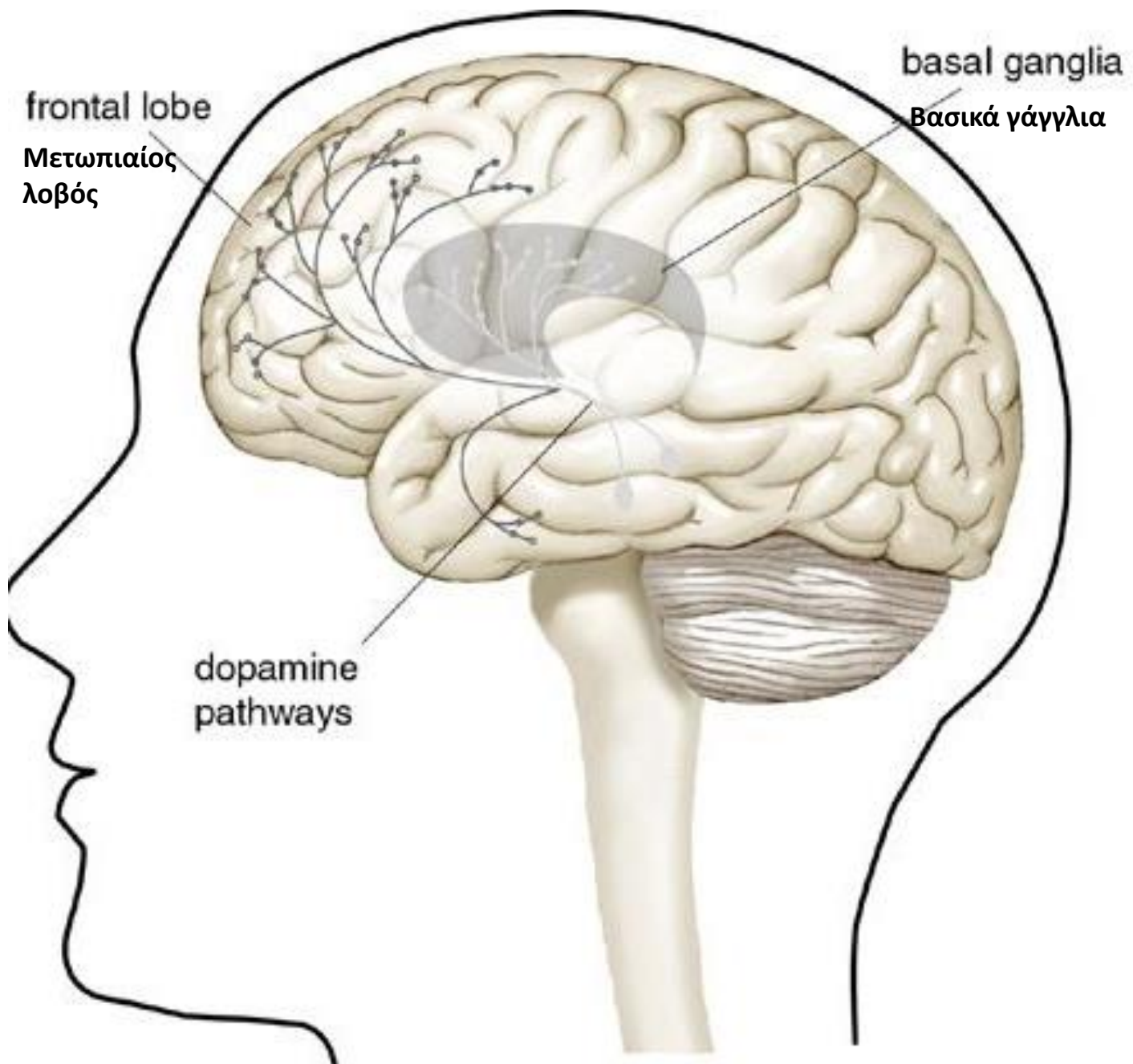


Ντοπαμίνη-πού;



Μεσομεταιχμιοφλοιική οδός:
κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο προς
επικλινή πυρήνα (nucleus
accumbens), φλοιό, ιππόκαμπο

Μεσοραβδωτή οδός: μέλαινα
ουσία προς ραβδωτό σώμα (striate
body), (κερκοφόρος πυρήνας,
κέλυφος φακοειδούς πυρήνα)



frontal lobe

Μετωπιαίος
λοβός

basal ganglia

Βασικά γάγγλια

dopamine
pathways

Ντοπαμίνη

Διεγερτική ή ανασταλτική δράση

Εξαρτάται από τους διαύλους ιόντων που οι μετασυναπτικοί υποδοχείς ελέγχουν

Νόσος Πάρκινσον: καταστροφή ντοπαμινεργικών νευρώνων που βρίσκονται στο μέσο εγκέφαλο (μέλαινα ουσία – *substantia nigra*). Χορήγηση L-DOPA, πρόδρομου της ντοπαμίνης. Αυξάνεται η σύνθεση της ντοπαμίνης.

Σχιζοφρένεια: βελτίωση των ψευδαισθήσεων και παραληρηματικών ιδεών με φάρμακα που εμποδίζουν την υπερβολική δράση της ντοπαμίνης. Συμπτώματα σχιζοφρένειας αποτελούν παρενέργεια της L-DOPA.

Ντοπαμίνη

Κινητικές λειτουργίες

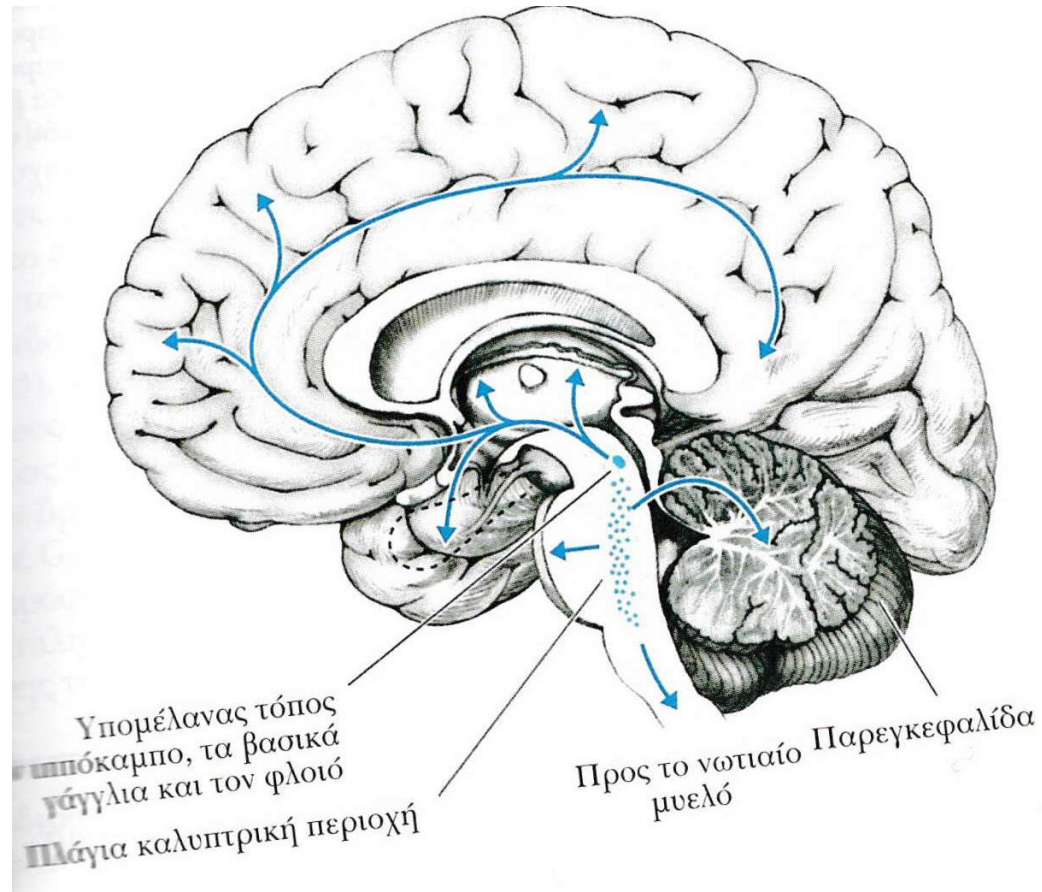
Κίνητρα, επιθυμία για κάτι

Νόηση

Λιμβικό σύστημα: αύξηση διέγερσης, στοχευμένης συμπεριφοράς, μειώνει πλάγια αναστολή

→ αύξηση δημιουργικής σκέψης, γέννηση ιδεών (Πάρκινσον: «βραδυφρενία»), προσανατολισμός προς το καινούριο, που προκαλεί το ενδιαφέρον & ενισχύει

Νορεπινεφρίνη-πού;



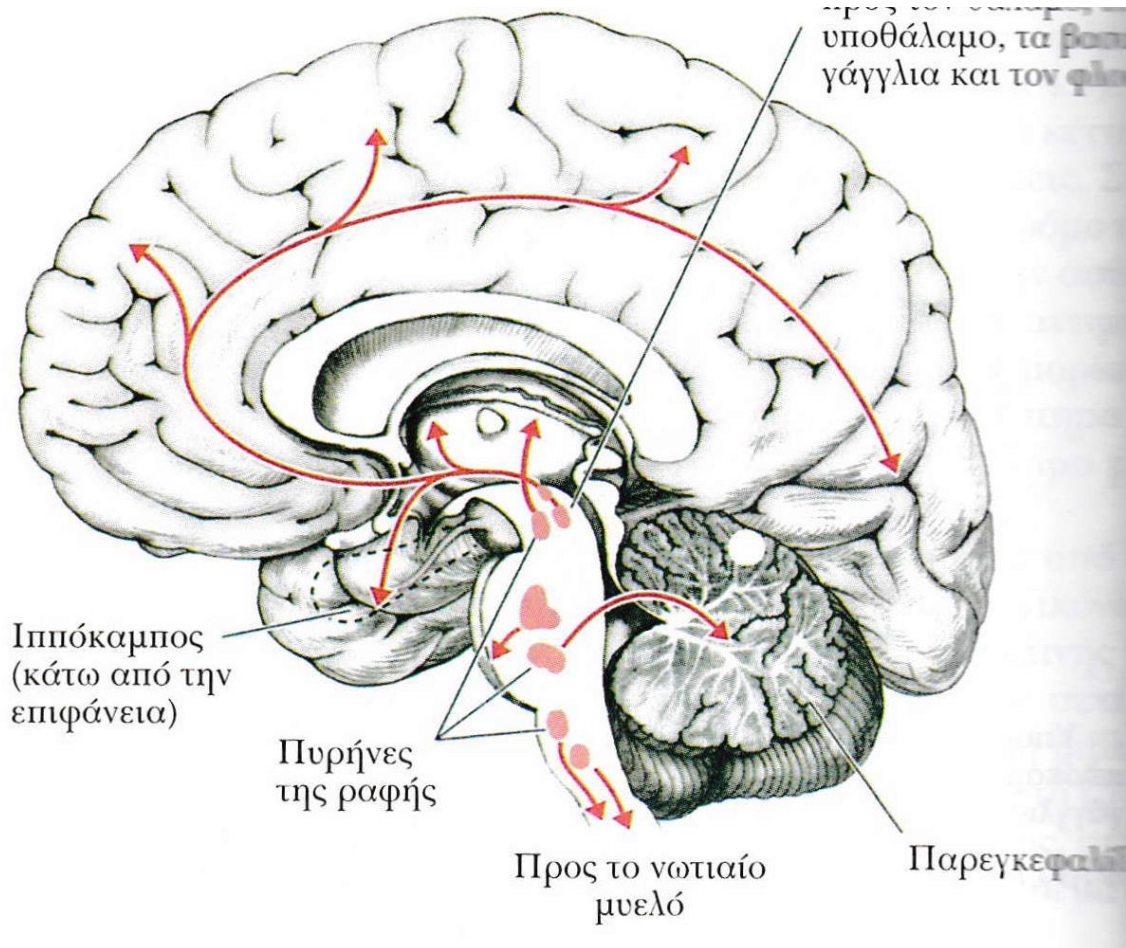
Νορεπινεφρίνη

- Στο **αυτόνομο νευρικό σύστημα** και στον **εγκέφαλο**.
- Έλεγχος εγρήγορσης.
- Η επινεφρίνη παράγεται από τα επινεφρίδια. Είναι λιγότερο σημαντική από τη νορεπινεφρίνη.
- Η σύνθεση της νορεπινεφρίνης γίνεται μέσα στα συναπτικά κυστίδια, από τη ντοπαμίνη.

Νορεπινεφρίνη

- Επηρεάζει μεγάλα τμήματα του εγκεφάλου, επίδραση στην προσοχή, εγρήγορση, στον έλεγχο της απόκρισης, στο μηχανισμό ενίσχυσης & ανταμοιβής
- Ενέργεια, απώλεια ύπνου, όρεξης

Σεροτονίνη-πού;



Σεροτονίνη

- Από την τρυπτοφάνη (αμινο-οξύ). Ρύθμιση της διάθεσης (χαλάρωση), του ύπνου, της λήψης τροφής, της εγρήγορσης, της επιθετικής συμπεριφοράς, του πόνου.
- Ρυθμίζει θυμό, επιθετικότητα, θερμοκρασία σώματος, διάθεση, ύπνο
- Αυξάνει εσωστρέφεια, σεξουαλικότητα, όρεξη, αίσθηση πληρότητας
- Μειώνει αίσθηση πόνου

Αμινο-οξέα

Τα 3 πιο σημαντικά αμινο οξέα για το ΚΝΣ:

- γλουταμινικό οξύ (+)
- GABA (-)
- Γλυκίνη (-)

Γλουταμινικό οξύ

Πιο διαδεδομένος, ταχύς, διεγερτικός νευροδιαβιβαστής

Σε πολύ απλούς οργανισμούς

ίσως ο πρώτος νευροδιαβιβαστής που να εξελίχθηκε

Σε φαγητά της Ασίας (MSG)

ήπια νευρολογικά συμπτώματα, όπως ζαλάδα

πονοκέφαλος

δεν διαπερνάει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (δράση στο περιφερικό νευρικό σύστημα)

Ο εγκέφαλος περιέχει διαφορετικούς γλουταμινικούς υποδοχείς. Οι περισσότεροι είναι μεταβολοτρόποι και ελέγχουν τα ιόντα νατρίου.

Υποδοχέας NMDA: βασικός για τη μνήμη, μάθηση και ανάπτυξη.

GABA (γ amino-butyrinic acid)

Ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής (ανοίγει διαύλους Cl^- ή K^+)

Φάρμακα εναντίον του άγχους (ηρεμιστικά) επιδρούν στους υποδοχείς αυτούς

Νόσος Huntington (Huntington's Chorea): αποτέλεσμα του εκφυλισμού των GABA-εργικών νευρώνων στα **βασικά γάγγλια**

Χωρίς ανασταλτικές συνάψεις, η διέγερση στον εγκέφαλο θα ήταν συνεχής μέχρις ότου όλος ο εγκέφαλος θα ήταν σε κατάσταση διέγερσης, προξενώντας δυναμικά ενεργείας. Επιληπτική κρίση. Οι GABA-εργικοί νευρώνες αναστέλλουν την ανεξέλεγκτη διέγερση.

Γλυκίνη

Ανασταλτικός

Στο νωτιαίο μυελό και κατώτερο μέρος του εγκεφάλου

Τα βακτηρίδια του **τετάνου** δημιουργούν ένα δηλητήριο που εμποδίζει τη δραστηριότητα των υποδοχέων γλυκίνης. Οι υποδοχείς γλυκίνης συνήθως αναστέλλουν τη δραστηριότητα των κινητικών νευρώνων. Όταν η δράση τους αναστέλλεται, οι μύες κάνουν συνεχείς συσπάσεις και το άτομο αδυνατεί να κινηθεί.

Πεπτίδια

Ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, ουσία P

Αλυσίδες αμινο-οξέων, π.χ. ορμόνες της **υπόφυσης**,
ινσουλίνη.

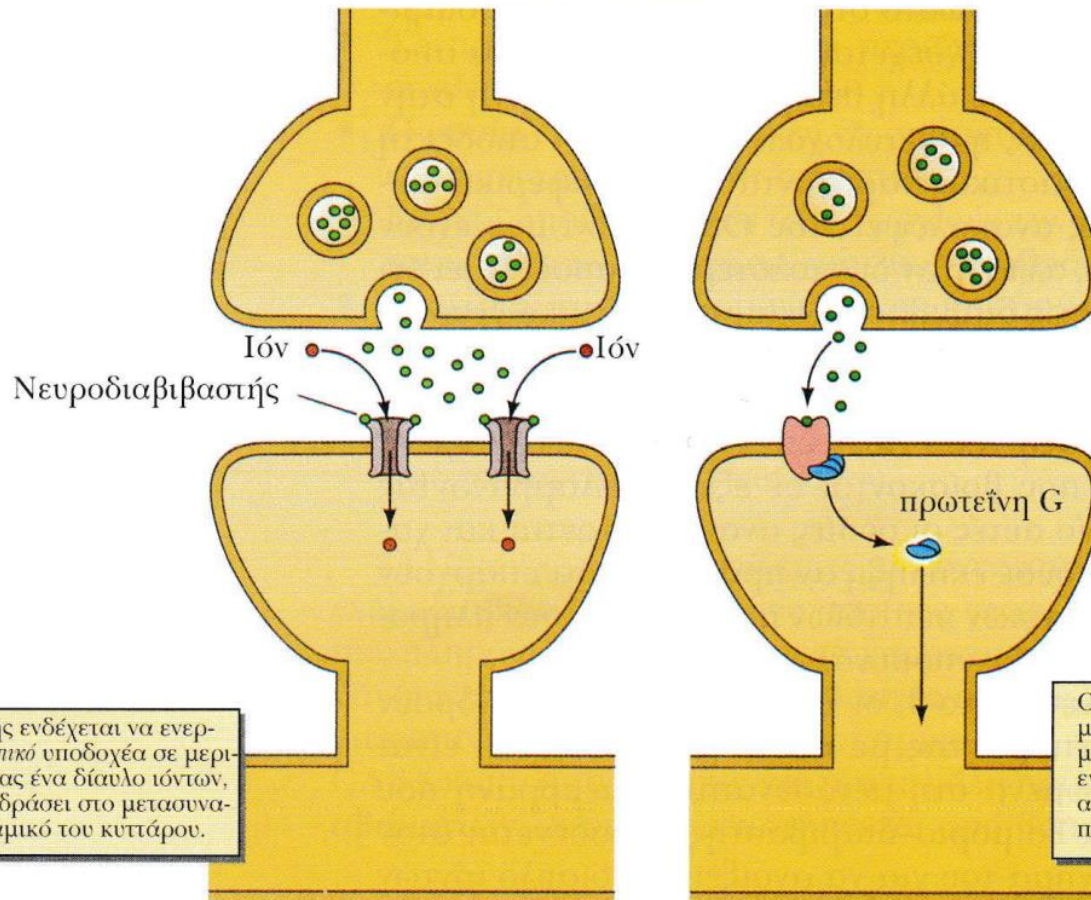
Ελέγχουν την ευαισθησία στον πόνο, βασικές
λειτουργίες λήψης τροφής, άμυνα

Συνθέτονται στο σώμα του νευρώνα και μεταφέρονται
στη συναπτική απόληξη

Δεν επαναπροσλαμβάνονται

Δράσεις

Ένας δεδομένος νευροδιαβιβαστής ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με πολλούς διαφορετικούς υποδοχείς σε διαφορετικά τμήματα του εγκεφάλου.



Ένας νευροδιαβιβαστής ενδέχεται να ενεργοποιήσει έναν *ιοντοτροπικό* υποδοχέα σε μερικές συνάψεις, ανοίγοντας ένα διάλυο ιόντων, ώστε [ο πρώτος] να επδράσει στο μετασυναπτικό μεμβρανικό δυναμικό του κυττάρου.

Ο ίδιος νευροδιαβιβαστής ενδέχεται να ενεργοποιήσει μια άλλη σύναψη, να ενεργοποιήσει ένα *μεταβολοτροπικό* υποδοχέα, ο οποίος ενεργοποιεί πρωτεΐνες G, οι οποίες ανοίγουν άλλους διαύλους ιόντων και προκαλούν άλλες αλλαγές στο κύτταρο.

Μακροπρόθεσμη ενίσχυση

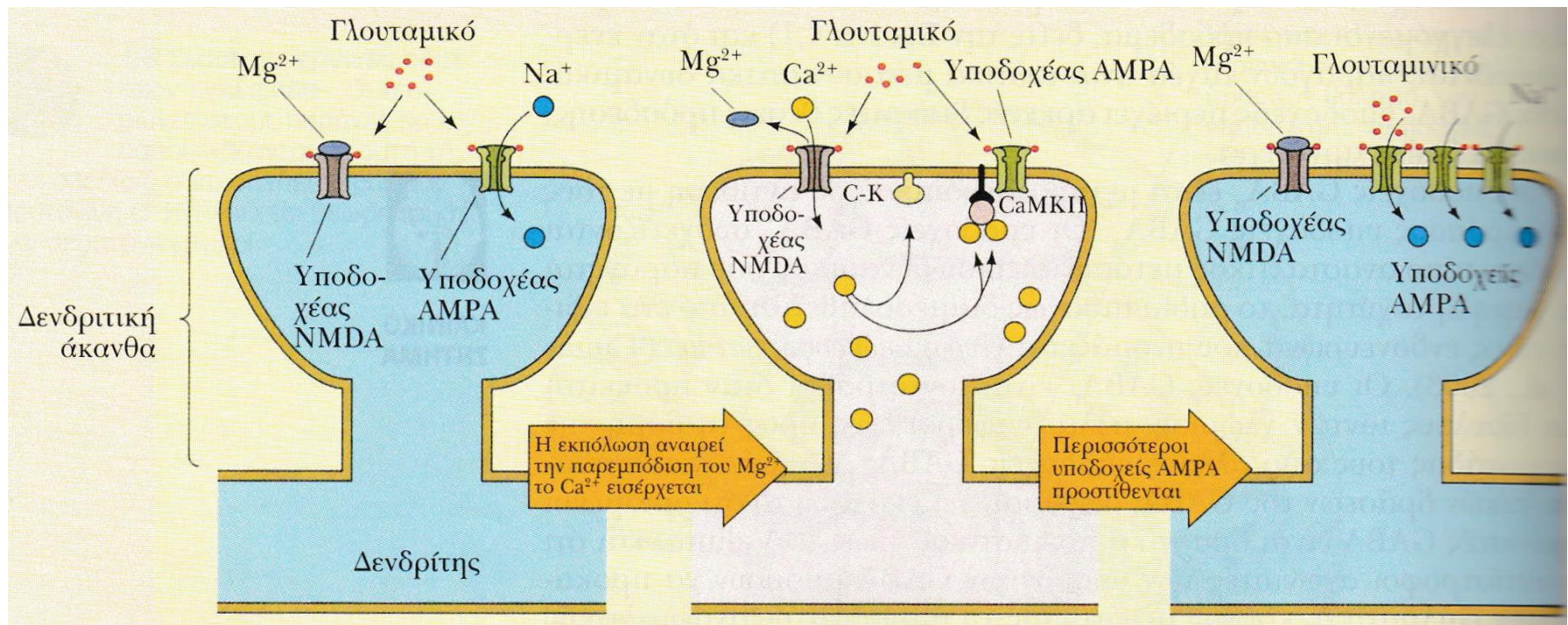
Γλουταμινικό → υποδοχείς **AMPA** (Mg^{2+} αποκλείουν υποδοχείς NMDA)

Διέγερση AMPA → μερική εκπόλωση μετασυναπτικού νευρώνα, **αφαίρεση Mg^{2+}**

Υποδοχείς NMDA πλέον αποκρίνονται στο γλουταμινικό

Υποδοχείς NMDA ενεργοί όταν: (α) εκπόλωση άλλων υποδοχέων, (β) παρουσία γλουταμινικού (τασσο & χημειο εξαρτώμενοι, *συνδυασμένη πυροδότηση*)

Η συναπτική ενίσχυση καταγράφει την ύπαρξη δραστηριότητας **σε δύο τουλάχιστον εισόδους στο μετασυναπτικό νευρώνα**. Διάρκεια μακροπρόθεσμης ενίσχυσης



Μακροπρόθεσμη ενίσχυση (LTP)

Υποδοχέας NMDA (ευαίσθητος στον αγωνιστή του γλουταμινικού NMDA): τασεο-ευαίσθητος

Σε δυναμικό ηρεμίας, Mg^{2+} εμποδίζουν τον διάυλο ιόντων Ca^{2+}

Υποδοχέας AMPA (μη NMDA):

Ενεργοποίηση AMPA \rightarrow Na^+ εντός του νευρώνα, αφαιρεί Mg^{2+}

Ο υποδοχέας NMDA αποκρίνεται, εισροή Ca^{2+}

Βραδεία εκκίνηση, παρατεταμένη δράση (ως 500 ms)

Ρόλος στη μνήμη, μάθηση

Υποδοχείς μη NMDA: γρήγορη δράση