



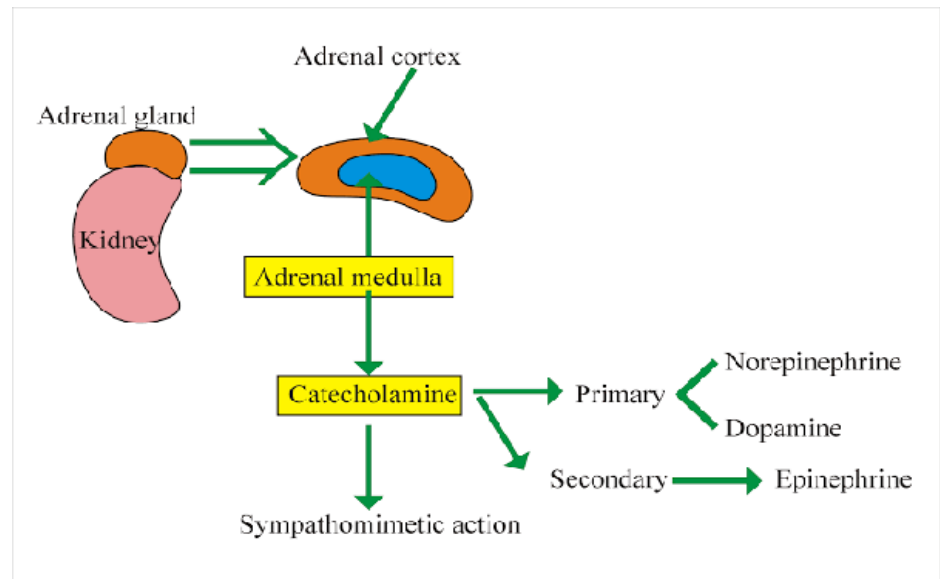
TRANSMISIA NORADRENERGICĂ

Bejenariu Lavinia
Medic rezident psihiatrie anul 1

- Introducere – catecolaminele, biosinteza și mecanismele de funcționare
- Cuprins – implicarea noradrenalinei în mecanismele fiziopatologice ale bolilor psihiatrice precum depresia, anxietate, schizofrenia
- Concluzii



CATECOLAMINELE

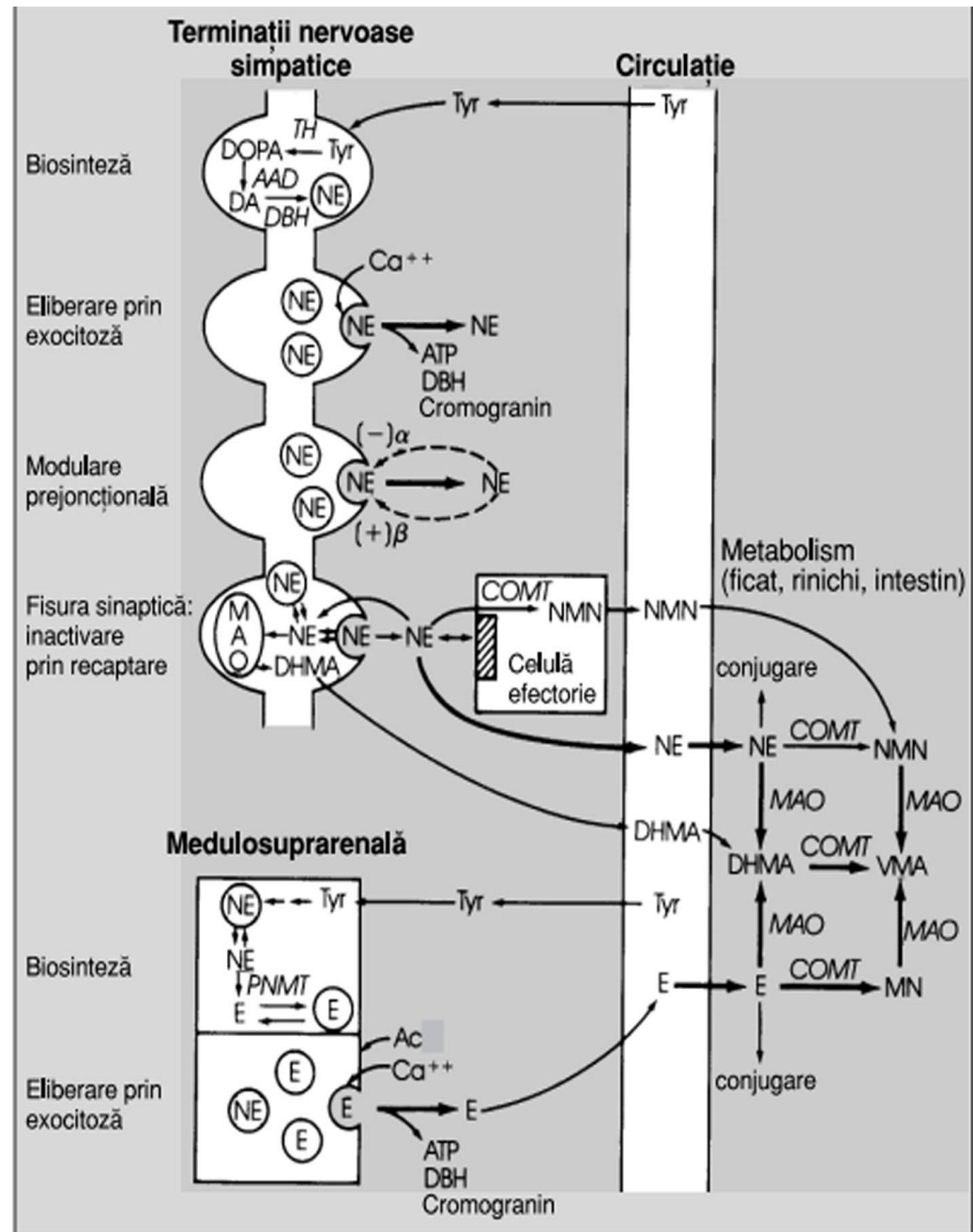


- Catecolaminele sunt mediatori ai sistemului nervos vegetativ și prezintă o grupare *catecol* în structură.
- Sinteza lor se oprește, în funcție de necesitățile fiziologice, la una dintre cele trei etape de formare tirozina - dopamina – NA – Adrenalină
- NA este eliberată de neuronul postganglionar al simpaticului periferic, de neuronii cerebrali, de medulosuprarenală



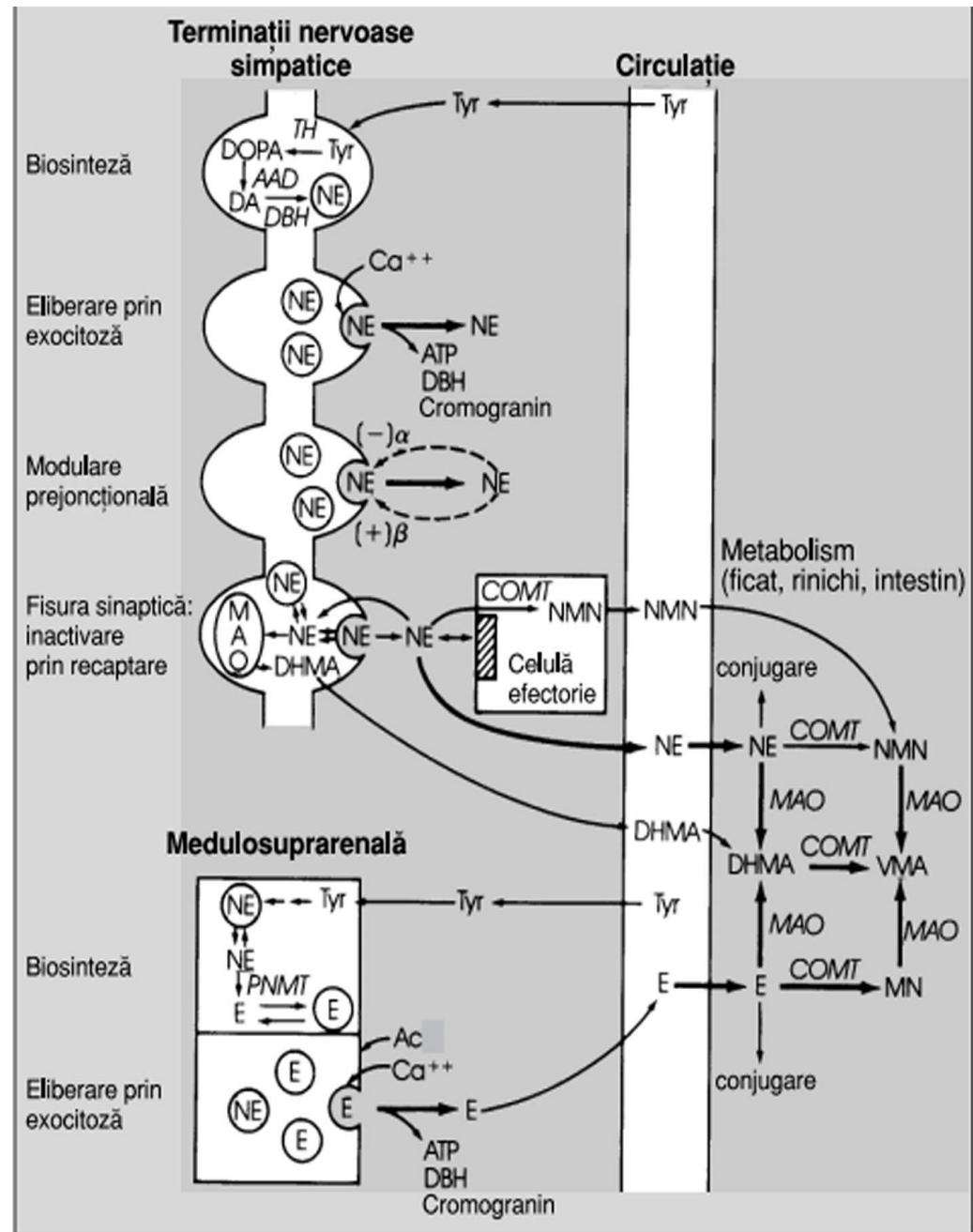
BIOSINTEZA

- Catecolaminele sunt sintetizate din
- **aminoacidul tirozină**,
- care este hidroxilat secvențial la **dihidroxifenilalanină (dopa)**
- decarboxilat la **dopamină**,
- apoi hidroxilat în poziția beta a catenei laterale, formând **NA**.
- Prima etapă – hidroxilarea tirozinei – este etapa care limitează rata de sintetizare și este controlată în așa fel încât sinteza dopa să fie cuplată cu eliberarea de **NA**.

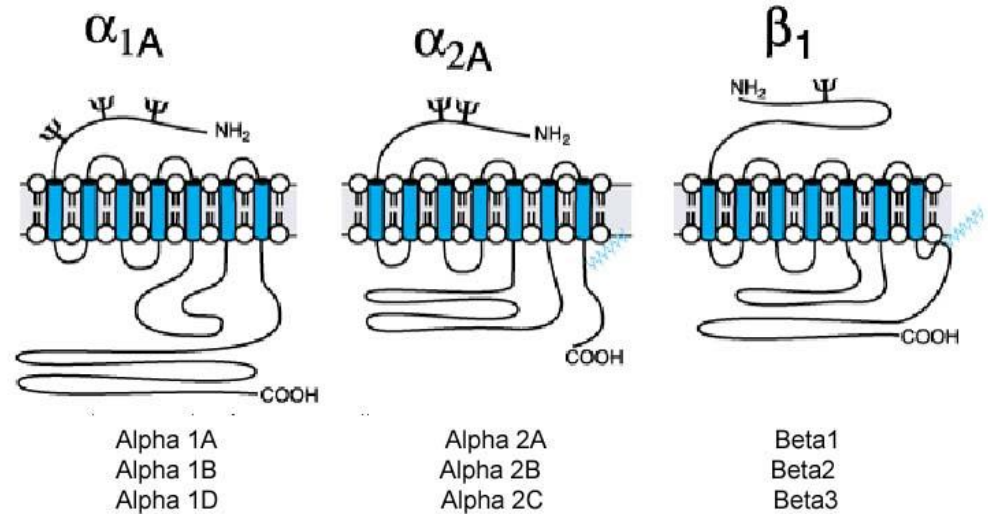


BIOSINTEZA

- După eliberarea în fanta sinaptică, NA are următoarele posibilități
- 1. difuzarea în circulația generală unde va fi degradată de MAO și COMT
- 2. inactivată de COMT în spațiul sinaptic
- Recaptată în butonul neuronului presinaptic.
- Terminarea acțiunii NA se realizează, în principal, prin recaptarea acesteia.



RECEPTORII NORADRENERGICI



- NA acționează pe receptorii alfa1, alfa2, beta1, beta2, beta3.
- Receptorii alfa2 pot fi atât postsinaptici cât și presinaptici – autoreceptori.
- Alfa2 autoreceptori: terminali(axon) sau somatodendritici.
- Alfa2 terminali ->opresc ELIBERAREA NA!
- Alfa2 somatodendritici -> opresc IMPULSUL NEURONAL!



Receptor	Acțiune	Agonist	Antagonist
Alfa1	Pe neocortex,hipocamp, cord, rinichi Contractie mușchi neted Vaso-Constricție Contractie sfincteriană în tractul gastro-intestinal Midriază	Norepinefrină	Prazosin Trazodone Amitriptyline Clomipramina Antipsihotice tipice/atipice
Alfa2	Efecte mușchi neted vascular Activare plachetară	Dexmedetomidine – sedare Clonidine – HTA/ADHD Lofexidine – sevrăj opioide	Trazodone Antipsihotice tipice/atipice
Beta1	Cronotrop+ Dromotrop+ Inotrop+ Favorizează auomatismul ectopic	Dobutamina Norepinefrina	BetaBlocante
Beta2	Vasodilatator Coronarodilatator Inhiba sinteza de glycogen	Bronhodilatatoare	BetaBlocante
Beta3	Lipoliză, relaxare vezică urinară	Amibegron-AntiDep/Anxiol Solabegron- Polakiurie/S. colon iritabil Mirabegron- Polakiurie	BetaBlocante

- La nivelul SNC creșterea atenției, nervozitate, tremor, anxietate, insomnie.

CĂILE NORADRENERGICE (cu originea în LOCUS COERULEUS):

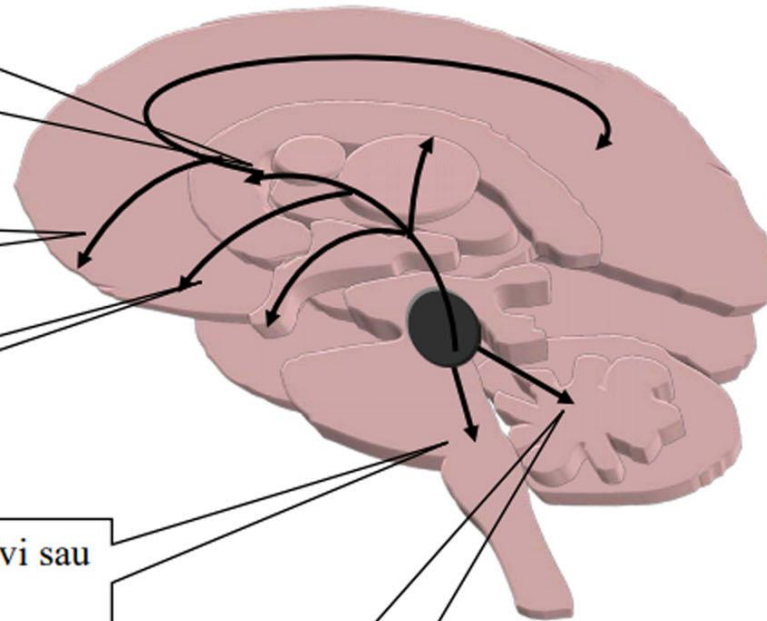
LC- nc.bazal Meynert
LC- hipotalamus
LC- talamus

LC-cortex prefrontal

LC- amigdală

LC- nucleii vegetativi sau ai reflexelor

LC- cerebel



Excesul de noradrenalină în fanta sinaptică apare în: **MANIE, ATACUL DE PANICĂ**

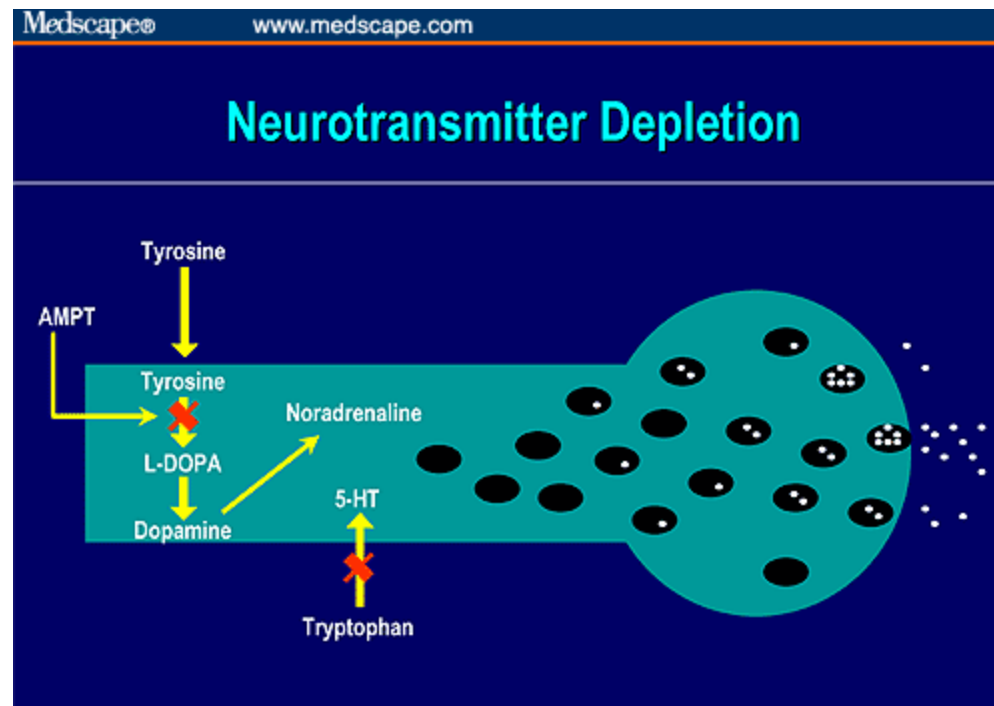
INTERACȚIUNEA NA CU MONOAMINELE

- NA interacționează cu neuronii serotoninerfici prin intermediul receptorilor alfa1 și alfa2:
- Receptorii alfa1 de la nivelul corpului neuronal -> stimulează neuronii 5HT-> crește eliberarea de 5HT.
- Receptorii alfa2 de la nivelul axonilor -> “frânarea” eliberării de 5HT.
- Efectul stimulator sau inhibitor depinde de care parte a neuronului serotonergic este mai stimulată, într-un moment anume.



DEPRESIA

- HIPOFUNCȚIE NORADRENERGICĂ - Depresie cu inhibiție psiho-motorie tulburări de atenție și memorie energie scăzută



IPOTEZA MONOAMINICA

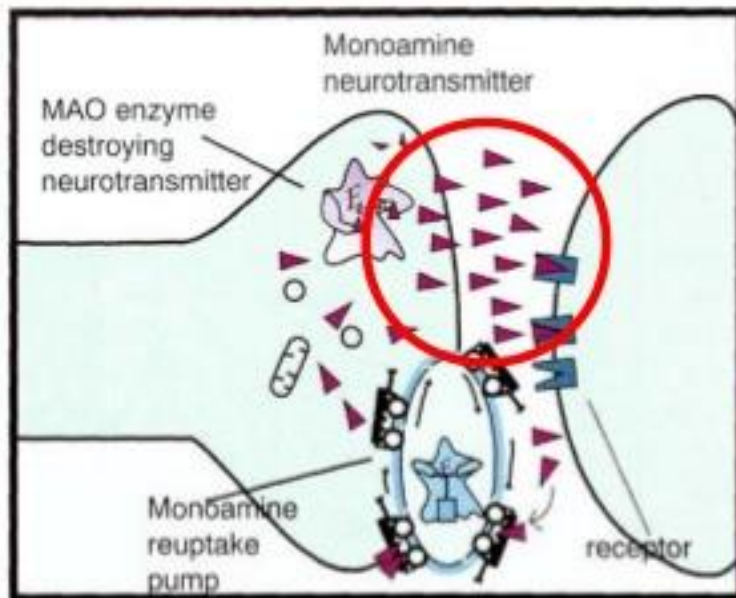
- = se bazeaza pe constatarea unor niveluri anormale ale metabolitilor dopaminei și noradrenalinei.
- Scaderea NA a fost dovedita prin scaderea MHPG și cresterea lui în manie.
- Activarea receptorilor beta2 duce la scăderea cantitatii de NA eliberată, ei fiind implicați și în reglarea cantității de serotonina eliberată.
- Depleția monoaminelor -> creșterea numărului de receptori lucru evidențiat postmortem la unii pacienți, prin CT.



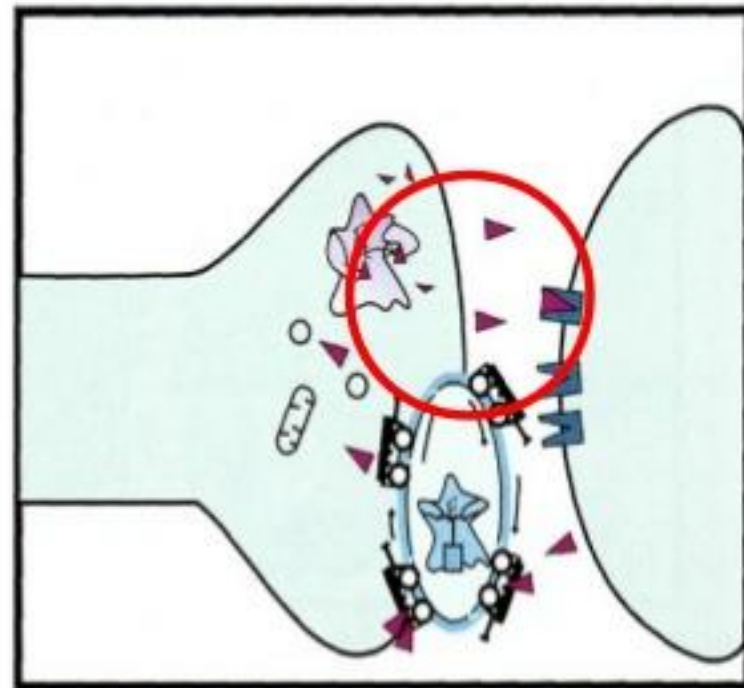
BIOCHEMICAL BASIS OF DEPRESSION

Monoamine Hypothesis: depression was due to a deficiency of monoamine neurotransmitters, notably nor-epinephrine (NE) and serotonin (5-hydroxytryptamine [5HT])

MONOAMINE HYPOTHESIS



NORMAL STATE - NO DEPRESSION



DEPRESSION: CAUSED BY NEUROTRANSMITTER DEFICIENCY

TEORIA RECEPTORILOR ȘI EXPRESIA GENICĂ

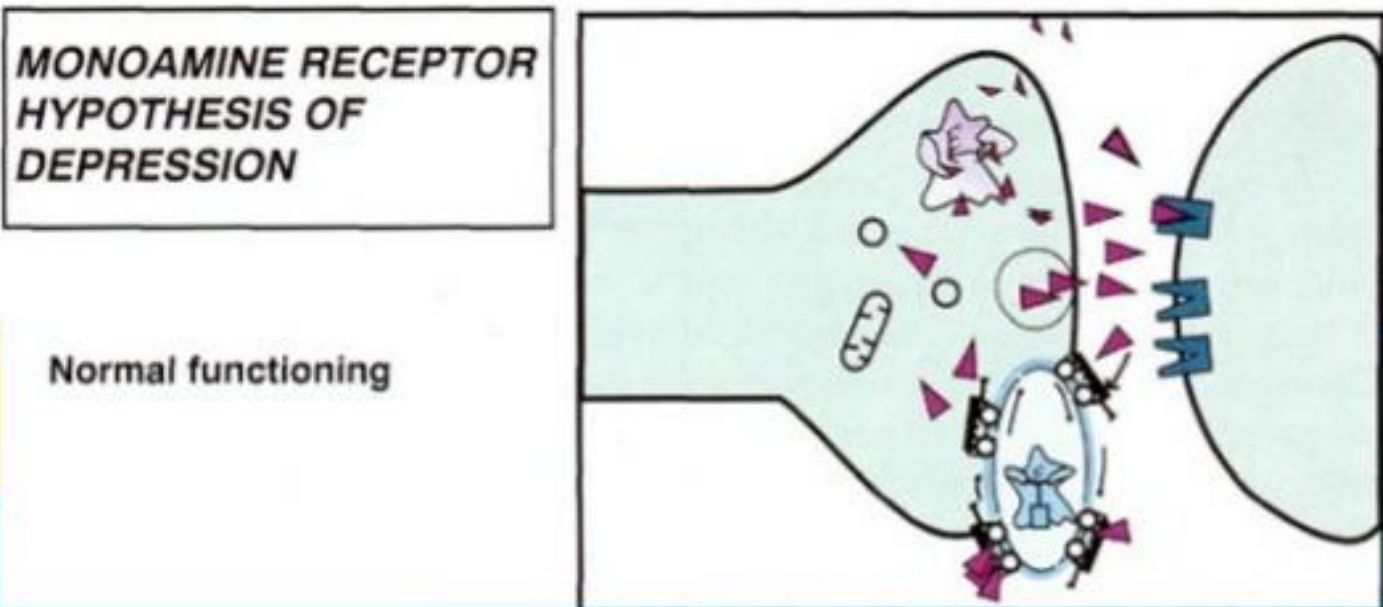
- Orientarea a trecut de la studiul monoaminelor, către studiul receptorilor-> depresia apare ca urmare a unor anomalii la nivelul receptorilor, lucru obiectivat parțial prin studii de neuroimagistică, dar acestea nu au fost consistente sau replicabile.
- Ca urmare a nivelurilor scăzute de monoamine, numărul receptorilor crește => depresie.
- Efortul a fost comutat către studiul efectelor post-receptor, în transducția mesajului, cu afectare moleculară și de expresie genică, în condițiile unei cantități suficiente de mesager cât și a unor receptori indemni.



BIOCHEMICAL BASIS OF DEPRESSION

□ Neurotransmitter Receptor Hypothesis

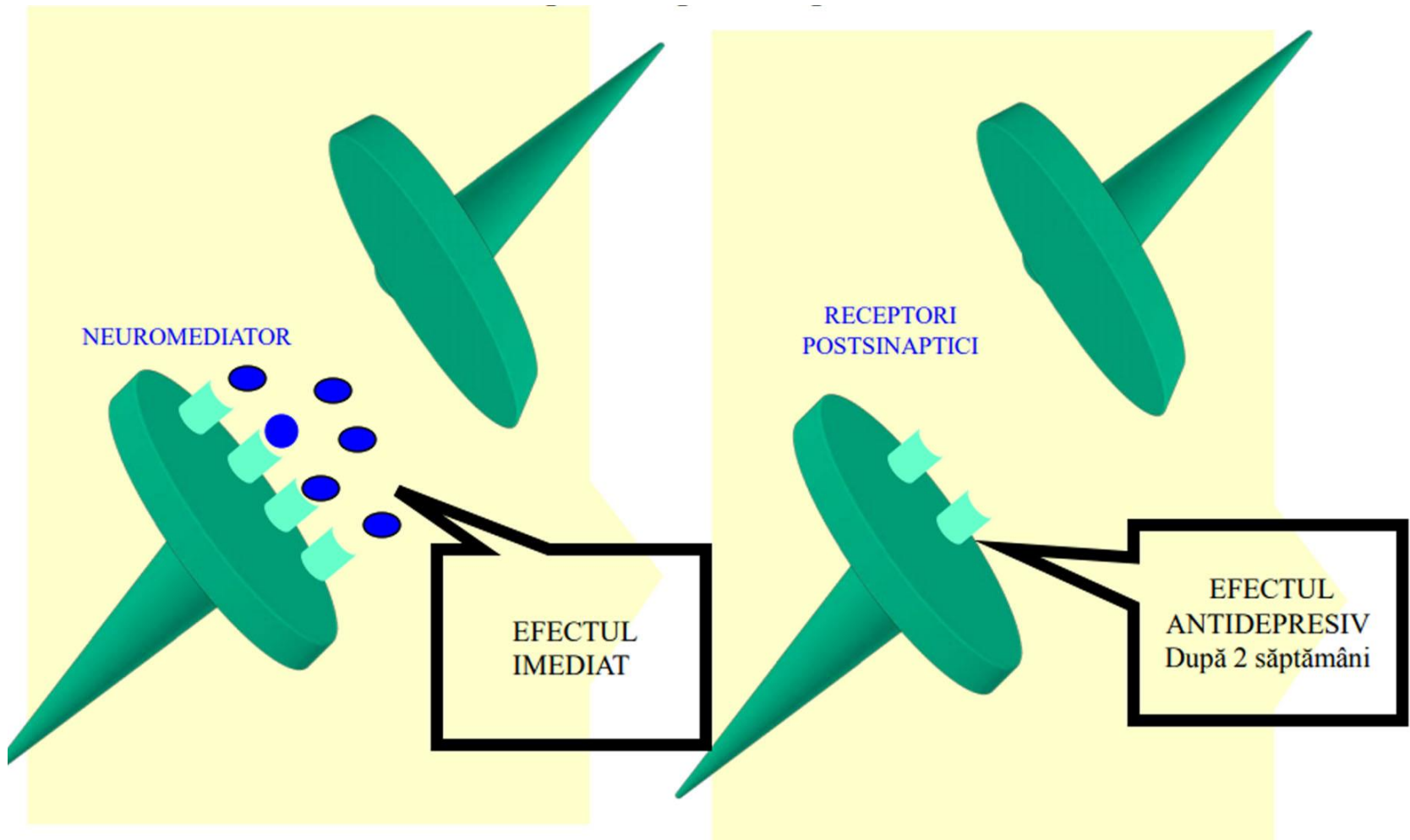
- The neurotransmitter receptor theory posits that something is wrong with the receptors for the key monoamine neurotransmitters.



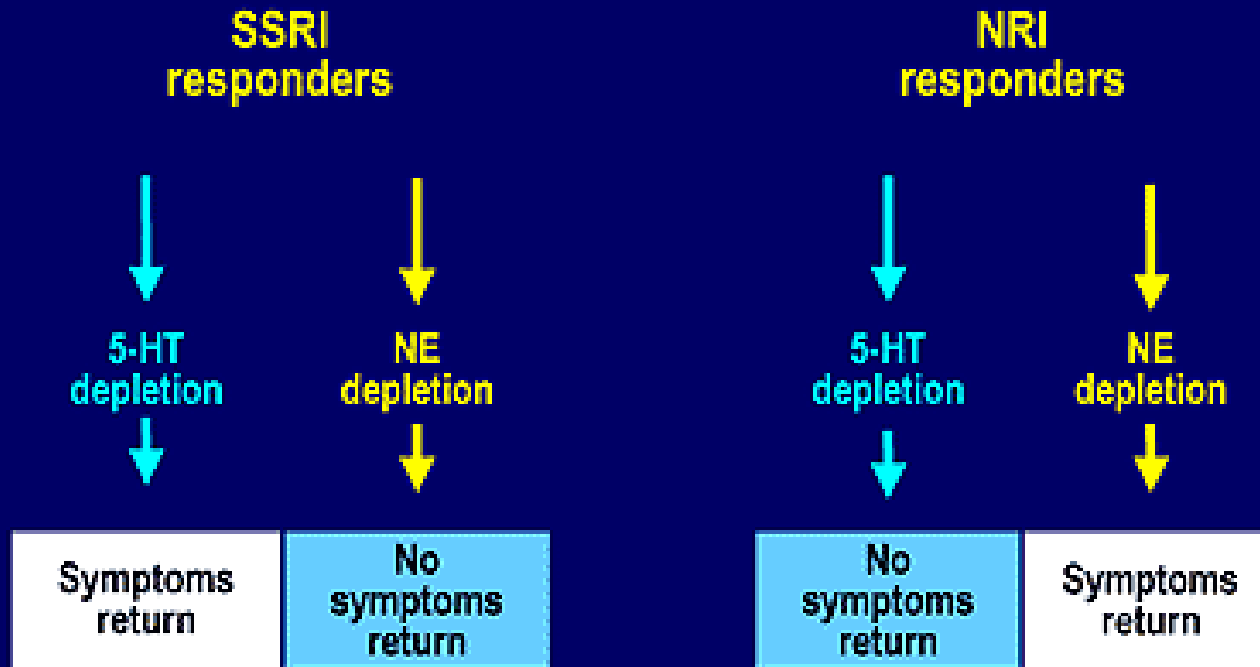
MECANISME DE ACȚIUNE A TERAPIEI

- Blocarea transportorilor monoaminelor:
- **Teoria clasică**
- Blocarea transportorilor monoaminelor va determina creșterea lor la nivel synaptic ceea ce va conduce ulterior la ameliorarea clinică.
- **Teoria receptorilor**
- Efectul therapeutic apare pe parcursul a câtorva săptămâni, deși creșterea monoaminelor are loc rapid. Acest lucru se poate explica prin apariția mecanismului adaptativ cu scăderea sensibilității și ulterior a numărului de receptori.
- Ameliorarea clinică și toleranța la efectele adverse care apare în momentul în care scade numărul receptorilor dovedește acest mecanism.





Neurotransmitter Depletion Studies in Depressed Patients



Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry*. 1999;46:212-220.

NORADRENALINA ÎN SCHIZOFRENIE

- S-a încercat găsirea unei corelații între nivelul MHPG și severitatea clinică a schizofreniei, dar s-au obținut rezultate neconcludente.
- În unele studii s-a observat că la pacienții cu simptome predominant negative nivelul de MHPG este crescut.
- Noradrenalina joacă un rol în fiziopatologia schizofreniei prin intermediul modulării activității dopaminergice.



NA ȘI ANXIETATEA

- Nivelul crescut de NA ce stimulează receptorii alfa1 și beta1 postsinaptici de la nivelul cortexului prefrontal și a amigdalei este responsabil de apariția simptomelor anxietății precum frica, coșmarurile, atacuri de panică și stări de hiperexcitabilitate.
- Stările de frică și atacurile de panică pot fi reduse prin inhibarea recaptării NA.
- Inițial apare o potențare a simptomatologiei, prin creșterea NA sinaptice, efect ce dispare după scăderea numărului de receptori specifici.



CONCLUZII

- 1. Noradrenalina joacă un rol important în homeostazia mediului intern, iar prin acțiunea sa inhibitorie sau excitatorie asupra anumitor organe poate provoca disfuncții majore.
- 2. În depresie există o cantitate mai scăzută de NA ceea ce determină simptome precum fatigabilitate, hipersomnie, tulburări de atenție, letargie, apatie.
- 3. În manie există o cantitate crescută de NA
- 4. Anxietatea apare pe fondul dezechilibrului NA care este responsabilă de simptome precum hiperexcitabilitatea, frica, coșmaruri, atacuri de panică.
- 5. În schizofrenie deși nu s-a stabilit o legătură exactă În ceea ce privește implicarea NA, se pare că MPHG ar fi crescut la pacienții la care predomină simptomele negative.



BIBLIOGRAFIE

- 1. Dan Prelipceanu – Psihiatrie Clinică
- 2. Harrison – Medicină Internă
- 3. Stephen M. Sthal: Sthal's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th edition.
- 4. Eric R. Kandel, James H. Schwartz et al. Principles of Neural science. 5th edition.
- 5. ETIOPATOGENIA ÎN PSIHIATRIE Conf. Dr. Dehelean Liana Conf. Dr. Romoșan Felicia



