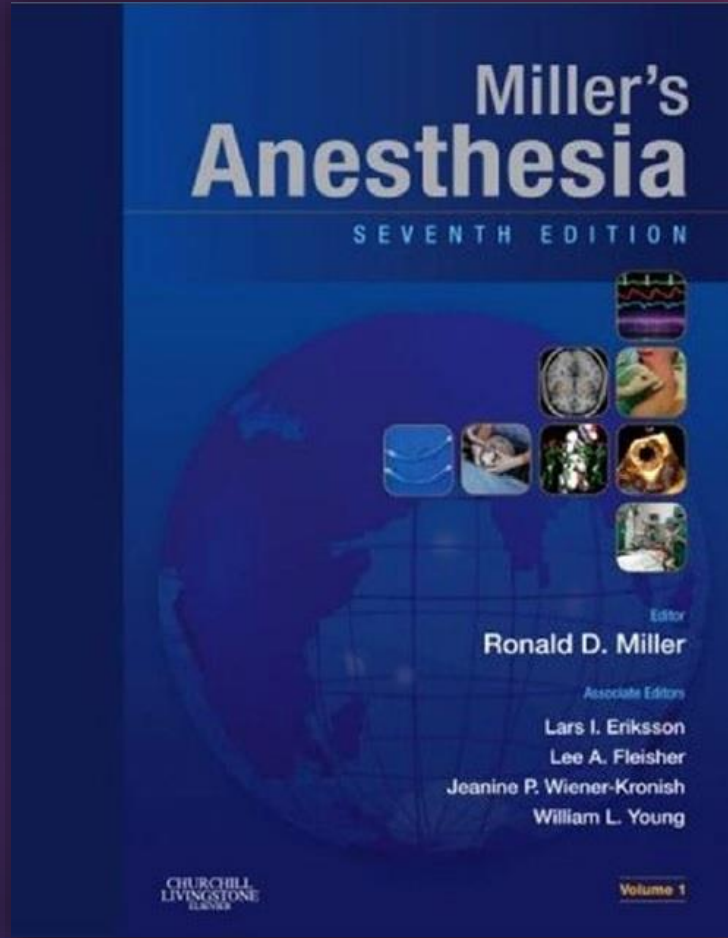


بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



سیستم عصبی اتونوم (Autonomic Nervous System)

استاد راهنما: دکتر مجتبی فرجام (M.D Ph.D)
علی نشاط پور؛ محمد پرخواه؛ حمیدرضا ثابت

کلیات سیستم عصبی اتونوم:

- سیستم عصبی اتونوم (ANS) مسئول فعالیت های غیر آگاهانه بدن است. (مثل فعالیت قلبی-عروقی؛ اعمال گوارشی و تنظیم دما)

سمپاتیک: پاسخ های جنگ و گریز

سیستم عصبی اتونوم

پاراسمپاتیک: حفظ حیات مثل تغذیه و تولید مثل

سیستم عصبی سمپاتیک :

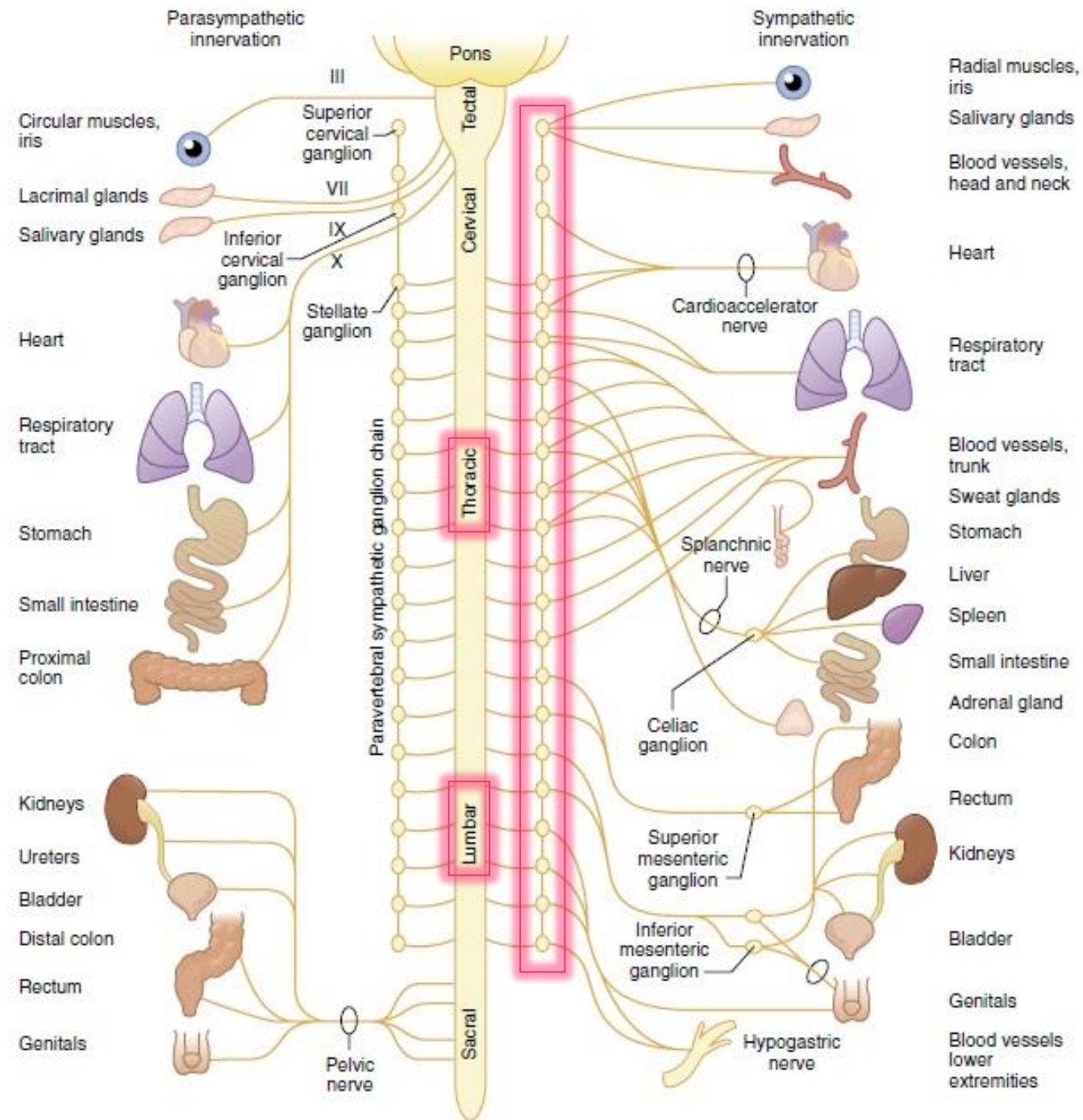
- فیبرهای پیش عقده ای سمپاتیک از ناحیه سینه ای - کمری * نخاع منشأ میگیرد. جسم سلولی این نورون ها در ماده خاکستری نخاع قرار دارد و فیبرهای عصبی آنها به جفت عقده های موجود در زنجیره سمپاتیکی در هر دو طرف ستون مهره ها یا به شبکه های دیستال غیرجفت (یعنی شبکه های سیلیاک و مزانتریک) گسترش می یابند.

* Thoraco-Lumbar

سیستم عصبی سمپاتیک :

- نوروں های پس عقده ای سمپاتیک به طرف اندام های هدف خود می روند.
- بنابراین فیبرهای پیش عقده ای سمپاتیک نسبتاً کوتاه هستند زیرا عقده های * سمپاتیکی در نزدیکی سیستم عصبی مرکزی واقع شده اند اما فیبرهای پس عقده ای تا اندام های هدف خود کشیده می شوند.

* Ganglion



سیستم عصبی سمپاتیک :

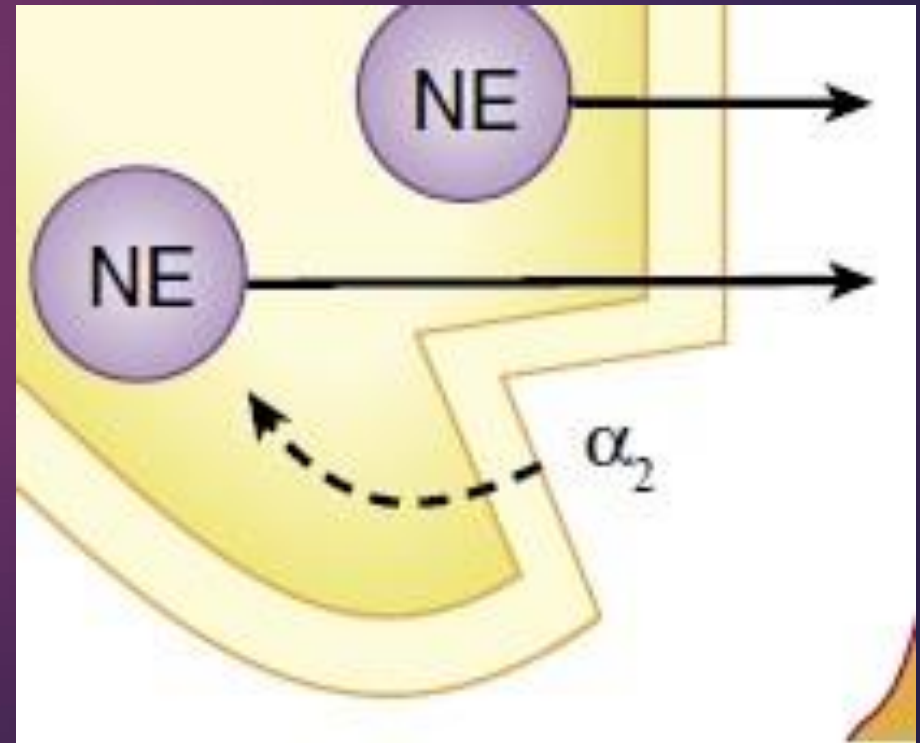
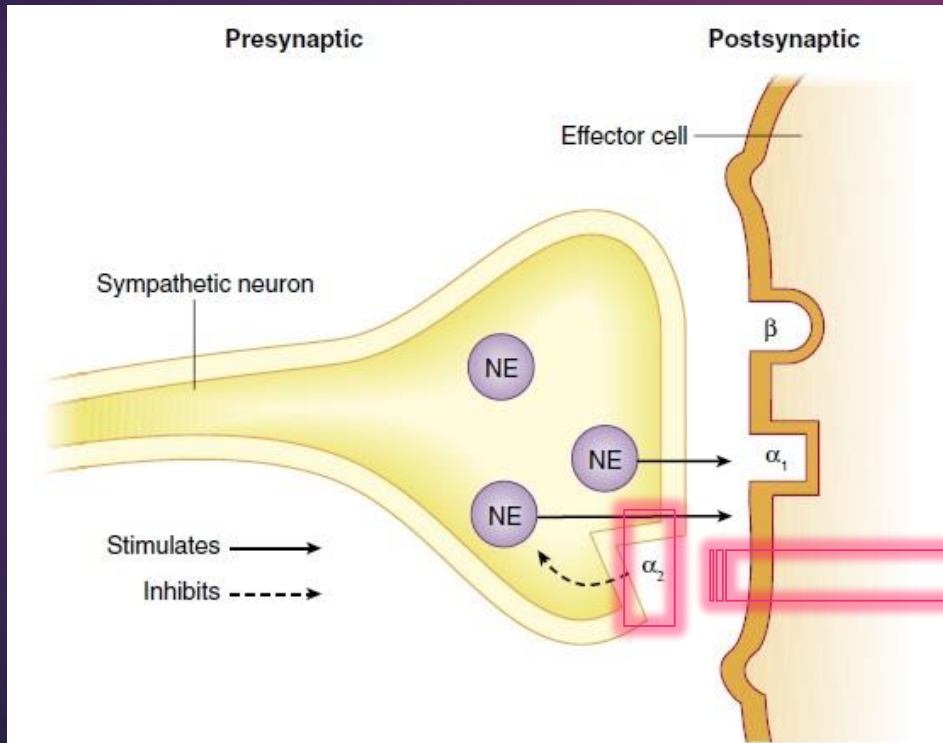
- نوروترانسمیتر آزاد شده در پایانه های نورون های پیش عقده ای سمپاتیک، استیل کولین* است و گیرنده کولینرژیک در روی نورون های پس سیناپسی، گیرنده نیکوتینی می باشد.
- نوراپی نفرین اصلی ترین نوروترانسمیتری است که در پایانه های نورون های پس سیناپسی بر روی اندام هدف آزاد می شود.
- سایر نوروترانسمیترهای کلاسیک سمپاتیکی شامل اپی نفرین و دوپامین* است.

* AcetylCholin: Ach

* Dopamine

سیستم عصبی سمپاتیک :

- نور اپی نفرین و اپی نفرین به گیرنده های پس سیناپسی آدرنرژیک نظیر α_1 ؛ β_1 ؛ β_2 متصل می شوند.



سیستم عصبی سمپاتیک :

- نوروترانسمیترهای سمپاتیکی در پایانه های عصبی پس قاعده ای سمپاتیک از تیروزین * سنتز می گردند. مرحله محدود کننده در این واکنش ها، تبدیل تیروزین به دی هیدروکسی فنیل آلانین * است که توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز کاتالایز می شود.
- DOPA سپس به دوپامین تبدیل می شود و یا در داخل وزیکول های در پایانه های عصبی، به نوراپی نفرین تبدیل می شود.

* Tyrosine

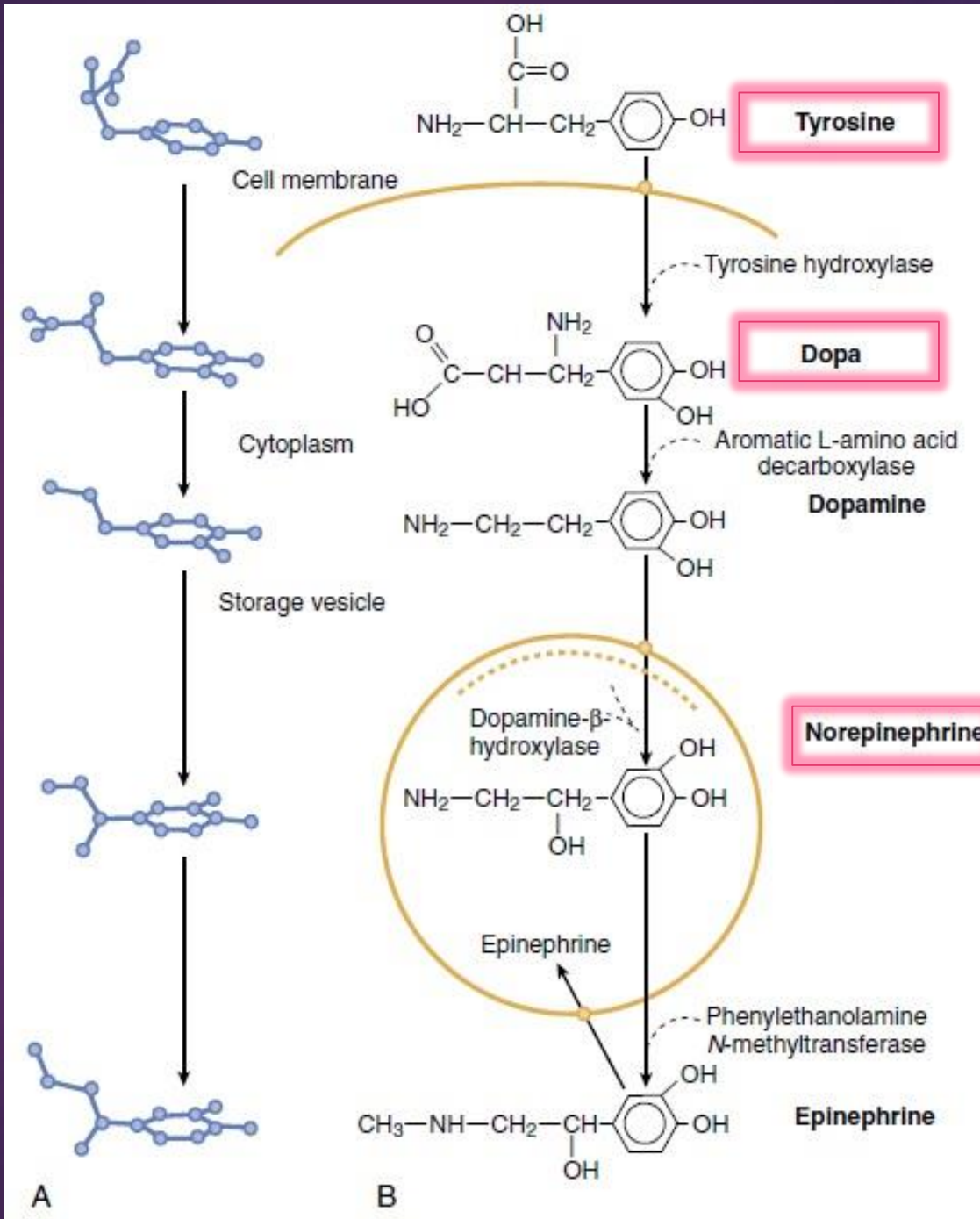
* DOPA

سیستم عصبی سمپاتیک :

- نوراپی نفرین سپس به گیرنده های آدرنرژیک پس سیناپسی متصل می گردد. گیرنده های پس سیناپسی، سیستم های پیامبر ثانویه را از طریق فعال سازی پروتئین های G_q فعال می کنند.
- به محض اینکه نوراپی نفرین از گیرنده جدا شد، بسیاری از آن توسط پایانه های پیش سیناپسی گرفته شده و برای استفاده مجدد به داخل وزیکول ها منتقل می گردد.
- نوراپی نفرینی که از فرآیند برداشت فرار کرده است، به داخل گردش خون وارد شده و سپس توسط آنزیم های مونوآمین اکسیداز* و کاتکول -O- متیل ترانسفراز* در خون، کبد یا کلیه ها متابولیزه میشود.

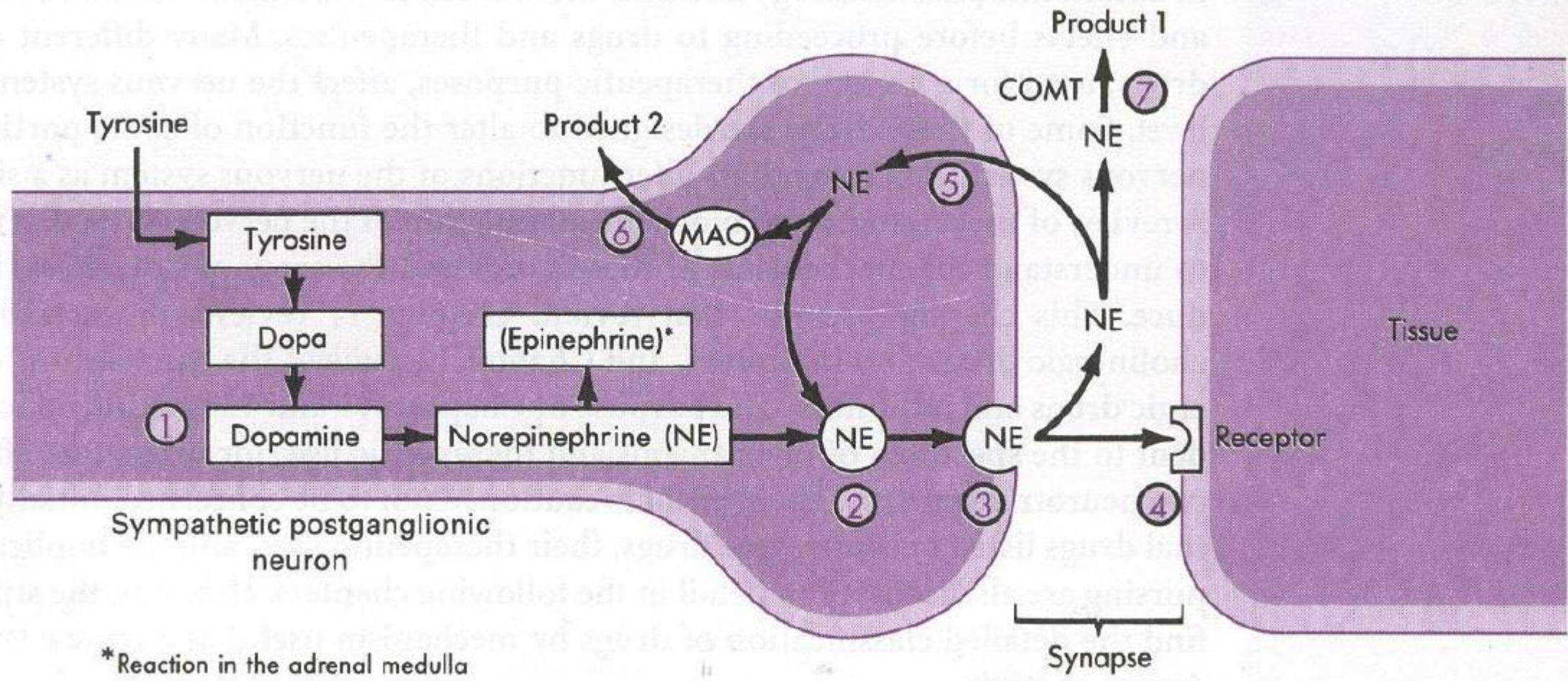
* MAO

* COMT



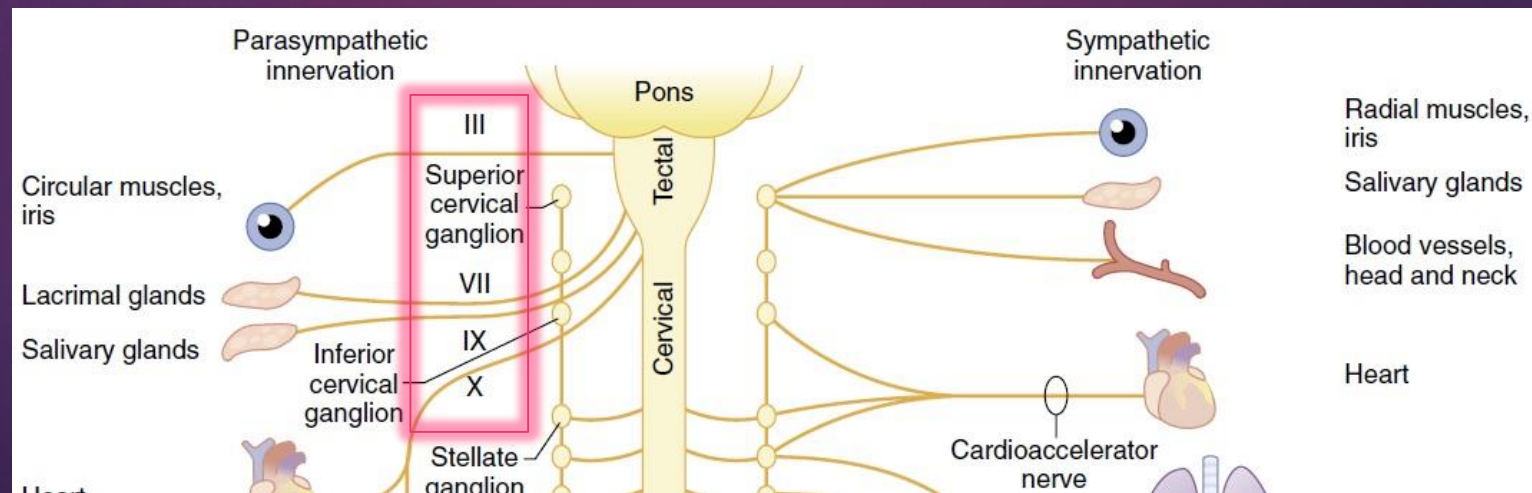
A

B



سیستم عصبی پاراسمپاتیک :

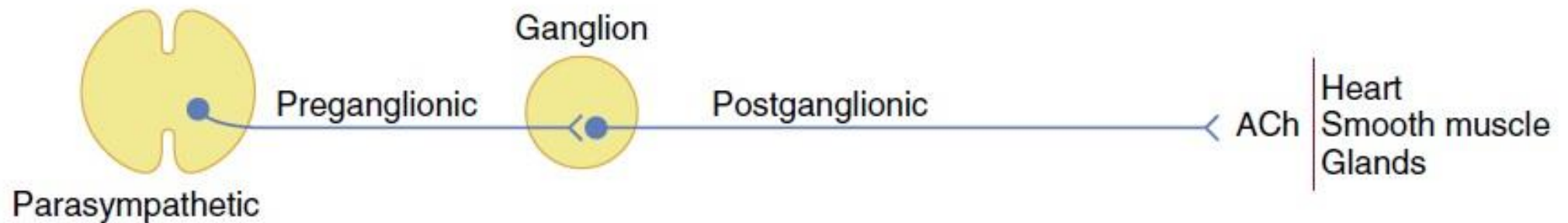
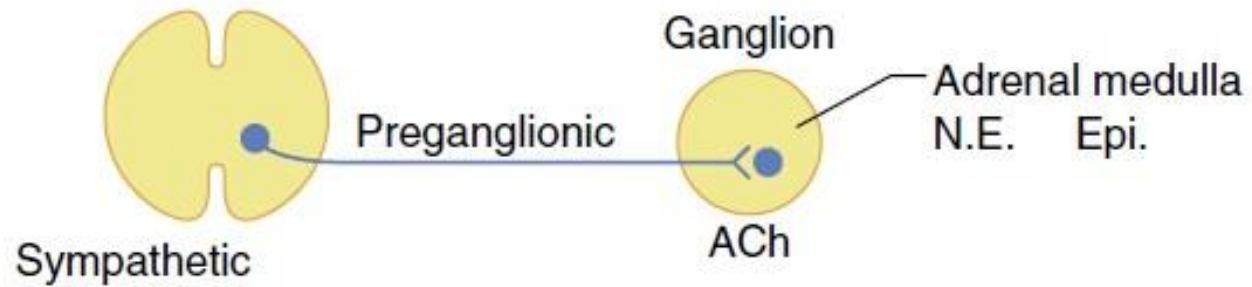
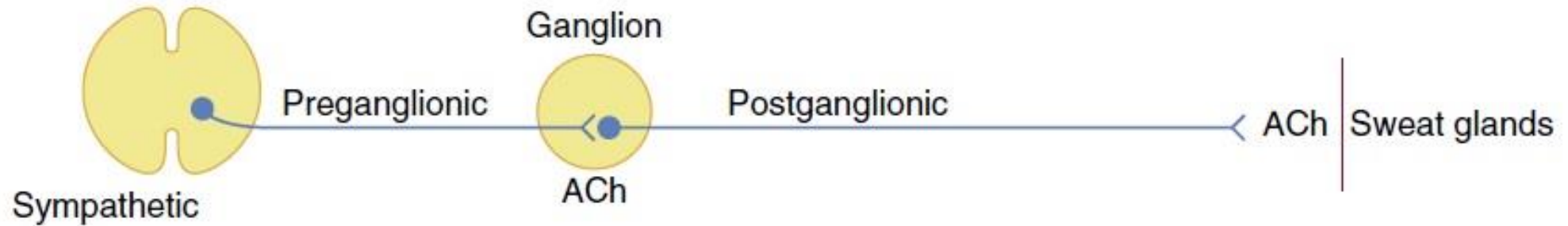
- سیستم اعصاب پاراسمپاتیک از اعصاب مغزی III، VII، IX و X و همچنین از قطعات خاجی نخاع منشأ می گیرد.
- برخلاف عقده های سمپاتیکی، عقده های پاراسمپاتیک در نزدیکی (وحتی در داخل) اندام هدف خود قرار دارند.



سیستم عصبی پاراسمپاتیک :

- مشابه سیستم سمپاتیک، پایانه های اعصاب پیش عقده ای پاراسمپاتیک نیز استیل کولین آزاد می کنند و گیرنده های موجود بر روی نورون های پس عقده ای ، نیکوتینی هستند.
- پایانه های اعصاب پس عقده ای نیز بر روی اندام هدف خود استیل کولین آزاد می کنند و گیرنده های موجود در اندام های هدف، موسکارینی می باشد.
- استیل کولین به سرعت توسط آنزیم کولین استراز* غیرفعال می شود.

* Acetylcholinesterase



فارماکولوژی آدرنرژیک

- کاتکول آمین های درون زاد
- کاتکول آمین های سنتتیک
- آمین های مقلد سمپاتیک غیر کاتکول آمینی



کاتکول آمین های درون زاد :

- نوراپی نفرین (NorEpinephrin)
- اپی نفرین (Epinephrin)
- دوپامین (Dopamine)

نوراپی نفرین (NorEpinephrine)

- نوراپی نفرین گیرنده نوروترانسمیتر اصلی آدرنرژیک است که به گیرنده α و β متصل می گردد.
- این ماده اساساً برای اثر بر روی گیرنده های α_1 - آدرنرژیک که مقاومت عروقی را افزایش می دهند، به کار برده می شود.
- مشابه تمام کاتکول آمین های اندوژن (درون زاد)، نیمه عمر نوراپی نفرین کوتاه است (۲/۵ دقیقه) بنابراین اغلب بصورت انفوزیون مداوم با سرعت $3 \mu\text{g}/\text{min}$ یا بیشتر تزریق می شود تا اثر قابل انتظار از آن آشکار گردد.

اپی نفرین (Epinephrine)

- اپی نفرین همانند نوراپی نفرین به گیرنده های α و β آدرنرژیک متصل می شود. اپی نفرین اگزوزن به صورت داخل وریدی برای درمان مواردی چون ایست قلبی، کلاپس عروقی و آنافیلاکسی به کار می رود.
- این ماده همچنین به صورت موضعی برای کاهش انتشار بی حس کننده های موضعی و کاهش خونریزی ناشی از جراحی به طور گسترده استفاده می شود.
- از اثرات درمانی اپی نفرین می توان به اثرات اینوتروپی مثبت، کرونوتروپی مثبت و افزایش کندانس قلبی (β_1)؛ شلی عضلات صاف در عروق و درخت برونشی (β_2) و انقباض عروقی (α_1) اشاره کرد

اپی نفرین (Epinephrine)

- دوز ۱ میلی گرم : برای کلاپس قلبی عروقی؛ آسیستول؛ فیبریلاسیون بطنی؛ انفکاک الکترومکانیکی یا شوک آنافیلاکتیک تزریق می شود تا عروق محیطی را منقبض کند.
- ۲µg در دقیقه: تحریک گیرنده بتا ۲ و کاهش مقاومت راه هوایی و تون عروقی
- ۱۰-۲µg: ضربان قلب؛ قابلیت انقباضی قلب و کندانسانس گره دهلیزی بطنی را افزایش می دهد.

اپی نفرین (Epinephrine)

- دوز بالاتر از $10\ \mu\text{g}$: اثرات آلفا ۱ غالب تر شده و منجر به انقباض عروقی گسترده میگردد. و می تواند برادی کاردی رفلکسی را ایجاد کند.
- به علت اینکه اپی نفرین دوره تحریک ناپذیری میوکارد را کاهش می دهد؛ در طول بیهوشی با هالوتان، هنگامی که اپی نفرین هم تجویز گردد، ریسک آریتمی افزایش می یابد.

اسلايد چنديم؟؟؟؟؟



دوپامین (Dopamine)

- دوپامین علاوه بر اتصال به گیرنده های آلفا و بتا، به گیرنده های دوپامینرژیک هم متصل می شود.
- دوپامین بصورت غیرمستقیم با تحریک آزادسازی نوراپی نفرین ذخیره ای از وزیکول های ذخیره ای، موجب ایجاد اثرات آن می شود.
- دوپامین به سرعت توسط MAO و COMT متابولیزه می شود و نیمه عمر آن ۱ دقیقه می باشد، بنابراین بصورت مداوم انفوزیون گردد.

دوپامین (Dopamine)

- $2-5 \mu\text{g/kg/min}$: گیرنده های D1 تحریک شده و عروق مزانتریک و کلیوی گشاد می شوند.
- $10-20 \mu\text{g/kg/min}$: گیرنده های β_1 هم تحریک شده و قابلیت انقباض قلبی و برون ده آن را افزایش می دهد.
- بالاتر از $10 \mu\text{g/kg/min}$: گیرنده های α_1 به صورت غالب تحریک شده و انقباض عمومی عروق را موجب می شود به طوری که اثر دوپامین در افزایش پرفوزیون کلیوی بی اثر می ماند.

ایده پژوهشی :

- در گذشته دوپامین به کرات به عنوان درمان شوک مصرف می شد زیرا چنین پنداشته میشد که انفوزیون های دوپامین جریان خون کلیوی را بهبود بخشیده و می تواند با محافظت از کلیه ها به دیورز کمک کند.
- مطالعات اخیر اثرات مطلوبی را از دوپامین در مورد عملکرد کلیوی آن در شرایط شوک گزارش نمی کنند و مزیت استفاده از این ماده در شوک به صورت سوال باقی مانده است!

کاتکول آمین های سنتتیک :

- ایزوپروترونول (Isoproterenol)
- دوبوتامین (Dobutamine)
- فنولدوپام (Fenoldopam)

ایزوپروترنول (Isoproterenol)

- با نام تجاری ایزوپرل به صورت نسبتاً خالص تهیه شده و گیرنده های بتا-آدرنرژیک را بصورت غیرانتخابی تحریک می کند. البته اثرات تحریکی آن روی بتا ۱ بیشتر از بتا ۲ است.
- مصرف عمومی بعلت اثرات نامطلوبش در ایجاد تاکی کاردی و آریتمی کاهش یافته است.
- استفاده اصلی آن در حال حاضر، به عنوان یک عامل کرونوتروپیک پس از پیوند قلب است.

دوبوتامین (Dobutamine)

- دارای اثرات غالب بر روی گیرنده های بتا ۱-آدرنرژیک می باشد.
- قدرت اثر آن روی بتا ۲ کمتر از ایزوپرتنول و اثر آن بر روی آلفا ۱ ضعیف تر از نوراپی نفرین می باشد.
- دوبوتامین بویژه در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب (CHF) یا انفارکتوس میوکارد همراه با برون ده قلبی پایین کاربرد دارد. دوزهای کمتر از ۲۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در دقیقه اغلب سبب تاکیکاردی نمی شود.

دوبوتامین (Dobutamine)

- درمان طولانی مدت با دوبوتامین می تواند منجر به تنظیم کاهشی * گیرنده های بتا شود و مقاوم شدن * به اثرات همودینامیک آن پس از سه روز بطور بارزی مشاهده می شود.
- برای اجتناب از مسئله تاکی فیلاکسی، انفوزیون های متناوب دوبوتامین برای درمان طولانی مدت نارسایی قلبی مورد استفاده قرار میگیرد.

* DownRegulation

* Tolerance

فنولدوپام (Fenoldopam)

- فنولدوپام یک آگونیست انتخابی D1 و یک گشادکننده قوی عروقی است که جریان خون کلیوی و دیورز را افزایش می دهد.
- این دارو به صورت طولانی مدت برای درمان هیپرتانسیون مزمن یا CHF به کار نمی رود.
- به علاوه فنولدوپام داخل وریدی در انفوزیون های ۰/۱ تا ۰/۸ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه برای درمان هیپرتانسیون شدید بسیار مناسب است.

* Congestive Heart Failure

آمین های مقلد سمپاتیک غیر کاتکول آمینی :

- افرین (Ephedrine)

افدرین (Ephedrine)

- افدرین فشارخون شریانی را افزایش می دهد و دارای اثر اینوتروپیک مثبت است.
- به علت اینکه اثرات تعیین کننده ای روی جریان خون رحمی در مدل های حیوانی ندارد، افدرین بطور گسترده به عنوان افزایشنده فشار در بیماران باردار هایپوتانسیو مورد استفاده قرار می گیرد.
- به علت اثرات تحریک کننده بتا ۱-آدرنرژیک، افدرین برای درمان هایپوتانسیون متوسط به ویژه هنگامی که با برادی کاردی همراه است، بسیار کمک کننده می باشد.

افدرین (Ephedrine)

- تاکی فیلاکسی که از اثرات غیرمستقیم افدرین است ممکن است در صورت کاهش ذخایر نوراپی نفرین ظاهر گردد.
- مطالعات اپیدمیولوژیک وقایع زیانبار حین بیهوشی پیشنهاد می کنند که وابستگی وقایع تهدید کننده حیات به افدرین ممکن است در بروز نقایص عضوی نقش داشته باشد.



با تشکر از توجه شما