

## 9. Léčiva CNS - úvod (1)

### **Nervová soustava:**

**Centrální nervový systém – CNS**

viz níže

**Periferní nervový systém:**

- **vegetativní (autonomní) nervový systém**

ovládá hladké svalstvo, srdeční sval, žlázy  
není ovlivnitelný vůlí

- **somatický nervový systém**

ovládá kosterní svalstvo, je ovlivnitelný vůlí

### **Centrální nervový systém - CNS**

Část nervové soustavy zahrnující mozek a část míchy. Má tyto funkce:

- centrum smyslového vnímání a integrace přijatých signálů,
- centrum paměti a myšlení,
- centrum vytváření emocí a nálady => vytváření osobnosti.

### **Skupiny léčiv ovlivňujících CNS:**

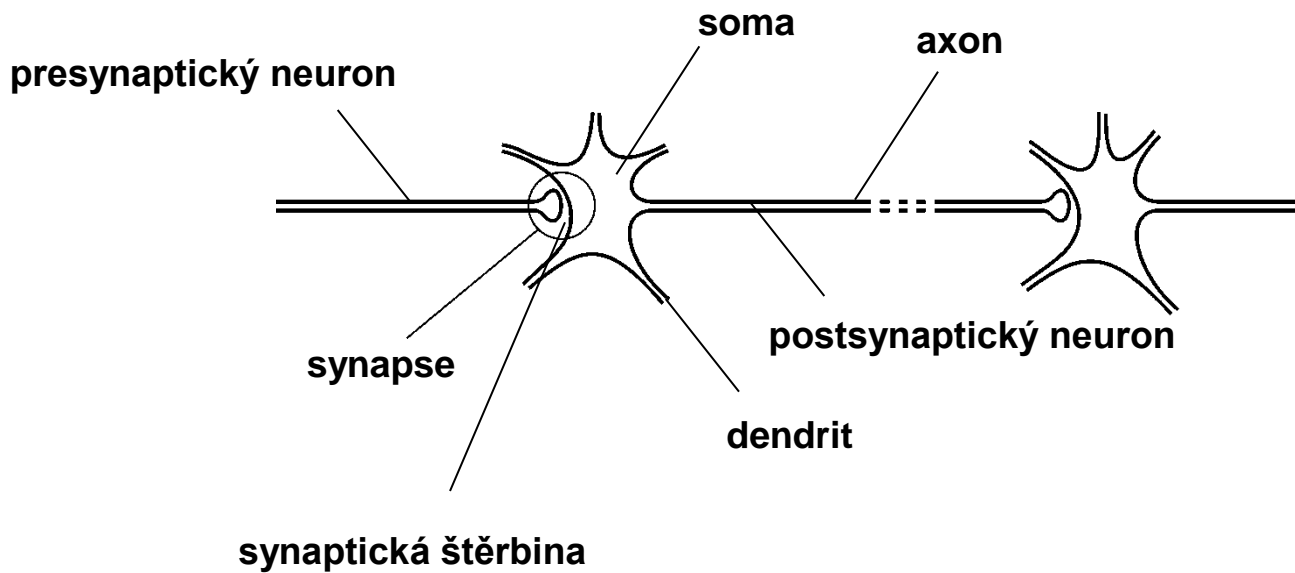
- celková anestetika
- sedativa
- hypnotika
- psychofarmaka
- antiepileptika
- antiparkinsonika
- antimigrenika

## 9. Léčiva CNS - úvod (2)

### Princip vzniku a vedení nervového signálu:

Nervový systém je tvořen **nervovými buňkami (neurony)**, které jsou ve vzájemném kontaktu v místech nazývaných **synapse**.

Signál vedený ve směru od centrální části neuronu (**soma**) ke konci **axonu** je elektrickým impulzem. K přenosu signálu z jednoho neuronu na druhý dochází v synapsích.



Membrána neuronu tvořená fosfolipidy a představuje bariéru pro volnou difúzi iontů z intracelulárního do extracelulárního prostoru a naopak.

Rozdíl v koncentraci (resp. aktivitě) různých iontů vně a uvnitř neuronu způsobuje, že **mezi oběma povrchy membrány existuje elektrické napětí**. Jeho hodnota v „klidovém“ stavu je **cca – 70 mV (!!!)**.

## 9. Léčiva CNS - úvod (3)

### Napětí na neuronální membráně

Pro koncentrace iontů platí:

$$(c_{\text{Na}^+})_{\text{ext}} > (c_{\text{Na}^+})_{\text{int}}$$

$$(c_{\text{K}^+})_{\text{int}} > (c_{\text{K}^+})_{\text{ext}}$$

$$(c_{\text{Cl}^-})_{\text{ext}} > (c_{\text{Cl}^-})_{\text{int}}$$

Hodnota  $\Delta E$  napětí na membráně je dána součtem rozdílů elektrodoých potenciálů  $E_i$  všech iontů  $I$  vyskytujících se při vnějším  $((E_i)_{\text{ext}})$  a vnitřním  $((E_i)_{\text{int}})$  povrchu membrány.

$$\Delta E = \Sigma[(E_i)_{\text{ext}} - (E_i)_{\text{int}}] \quad (1)$$

Hodnoty jednotlivých elektrodoých potenciálů  $E_i$

$$E_i = E_i^\circ - (RT / z_i F) \ln [(a_i)_{\text{red}} / (a_i)_{\text{ox}}] \quad (2)$$

kde  $E_i^\circ$  je standardní elektrodoý potenciál elektrody  $I$  ve V,  $R$  je univerzální plynová konstanta ( $8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ),  $T$  je teplota v K,  $z_i$  je počet elektronů potřebných k proběhnutí elektrodoého děje odpovídajícího standardnímu redukčnímu potenciálu  $E_i^\circ$  iontu  $I$ ,  $F$  je Faradayova konstanta ( $96\,494 \text{ C mol}^{-1}$ ),  $(a_i)_{\text{red}}$  je aktivita redukované formy  $I$  a  $(a_i)_{\text{ox}}$  je aktivita oxidované formy  $I$ . Po dosazení rovn. (2) do rovn. (1) a úpravě se získá rovn. (3):

$$\Delta E = (RT / F) \Sigma (1 / z_i) \ln [(a_i)_{\text{ext}} / (a_i)_{\text{int}}] \quad (3)$$

kde  $\Delta E$  je napětí mezi vnějším a vnitřním povrchem membrány ve V,  $(a_i)_{\text{ext}}$  je aktivita iontu  $I$  u vnějšího povrchu membrány a  $(a_i)_{\text{int}}$  je aktivita iontu  $I$  při vnitřním povrchu membrány .

## 9. Léčiva CNS - úvod (4)

### Vznik elektrického signálu

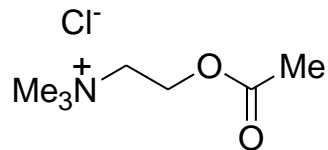
V neuronální membráně existují specifické **iontové kanály** tvořené transmembránovými proteiny.

Klidové napětí na membráně :           cca – 70 mV (!!!)

**Otevření kanálu => změna koncentrace iontů vně a uvnitř membrány => změna napětí na membráně.**

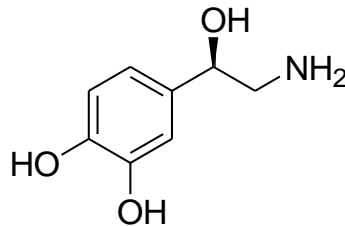
**Iontové kanály:**                   řízené chemicky (ligandem)  
  řízené potenciálem

**Ligandy „otevírající“ chemicky řízené kanály:**

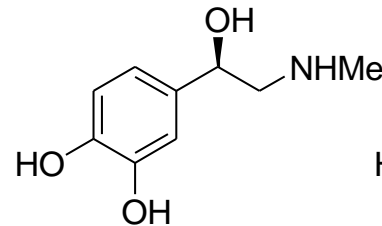


acetylcholin

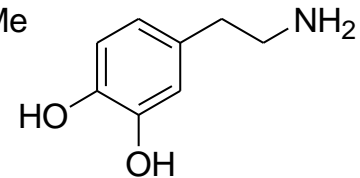
**Katecholaminy:**



**noradrenalin**  
(norepinefrin)



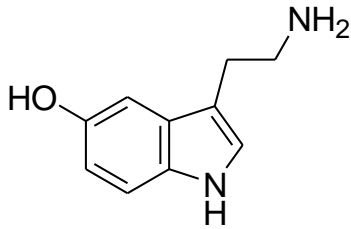
**adrenalin**  
(epinefrin)



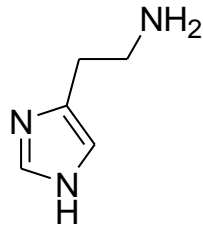
**dopamin**

## 9. Léčiva CNS - úvod (5)

Ligandy „otevírající“ chemicky řízené kanály (pokračování):

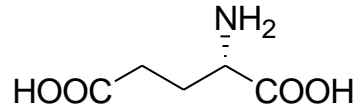


serotonin  
5-hydroxytryptamin

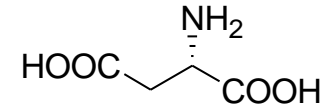


histamin

Excitační kyseliny:

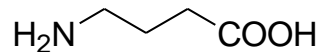


kyselina glutamová



kyselina asparagová

"Inhibiční" neurotransmiter:



4-aminobutanová kyselina  
(GABA)

**Vznik signálu a jeho šíření po axonu:**

1. Otevření chemicky řízeného  $\text{Na}^+$  kanálu, influx  $\text{Na}^+$  iontů do neuronu => pokles napětí na membráně v jeho okolí.
2. Při poklesu napětí na membráně pod tzv. prahovou hodnotu se otevírají potenciálem řízené  $\text{Na}^+$  kanály v okolí.
3. Šíření signálu „dominovým“ efektem.
4. Otvírání potenciálem řízených  $\text{K}^+$  kanálů (mírné zpoždění za  $\text{Na}^+$  kanály), tok  $\text{K}^+$  iontů z neuronu => repolarizace membrány, zavírání kanálů.
5. Iontové pumpy ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - ATP-asa) obnoví původní koncentrace iontů.

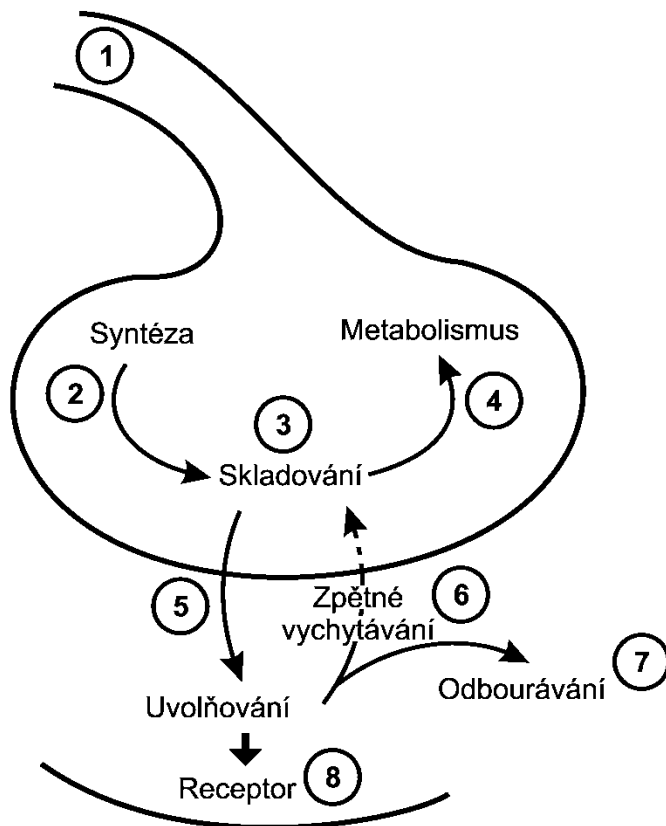
## 9. Léčiva CNS - úvod (6)

### Přenos signálu z jednoho neuronu na další :

Na konci axonu jsou napětově řízené  $\text{Ca}^{2+}$  kanály. Jejich otevření vede k influxu  $\text{Ca}^{2+}$  do neuronu.

Důsledek: exocytóza zásobních vesikul s neurotransmitérem do synaptické štěrbiny a otevírání chemicky řízených iontových kanálů na postsynaptickém neuronu.

### Možnosti zásahu léčiv do přenosu nervového signálu :



- Ovlivnění iontových kanálů v presynaptickém axonu **(1)**.
- Ovlivnění syntézy **(2)**, skladování **(3)** a metabolismu **(4)** neurotransmitéru.
- Ovlivnění uvolňování neurotransmitéru do synaptické štěrbiny **(5)**.
- Ovlivnění zpětného vychytávání (*reuptake*) neurotransmitéru do presynaptické oblasti **(6)**.
- Odbourávání neurotransmitéru v místě receptoru **(7)**.
- Ovlivnění receptoru **(8)**.