

Sistema nervoso autonomo



SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Anatomia
- Fisiologia
- Neurotrasmissione
- Modulazione della neurotrasmissione
- Farmacologia

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- **Anatomia**
- Fisiologia
- Neurotrasmissione
- Modulazione della neurotrasmissione
- Farmacologia

SISTEMA NERVOSO

Il principale coordinatore delle funzioni dell'organismo

Responsabile di:

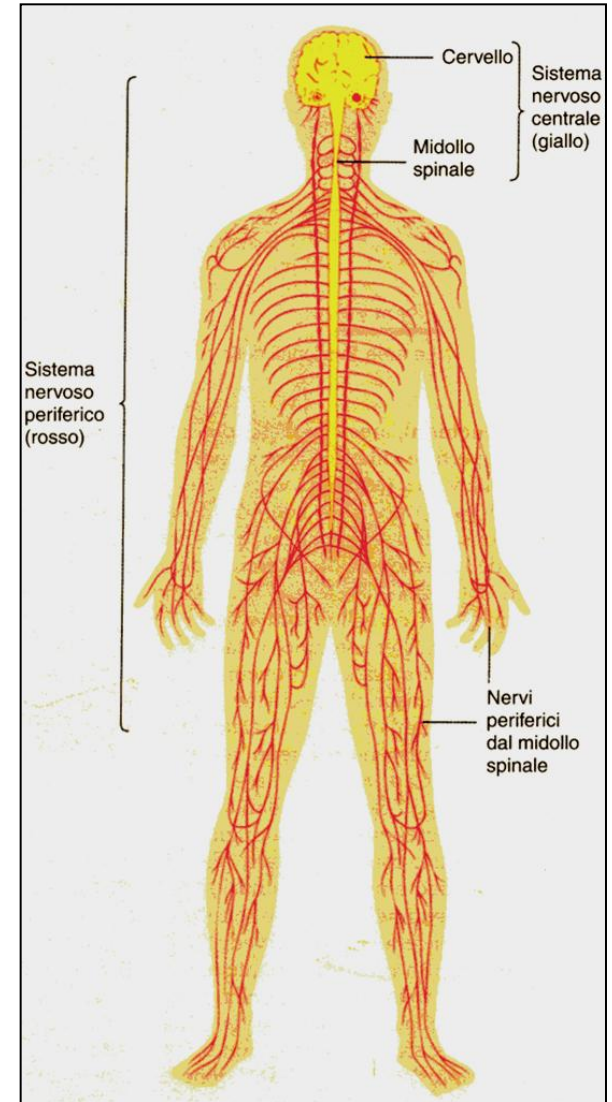
- percezioni
- comportamento
- memoria
- riconoscimento
- apprendimento
- immaginazione
- ragionamento astratto
- pensiero creativo
- ...

Sistema Nervoso Centrale (SNC):

- **Cervello** (contenuto nel cranio)
- **Midollo Spinale** (contenuto nel canale vertebrale)

Sistema Nervoso Periferico

- 1) **Somatico**: innerva i muscoli striati
- 2) **Autonomo o Viscerale**: innerva il cuore, i vasi, l'intestino, la vescica, gli organi genitali



SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

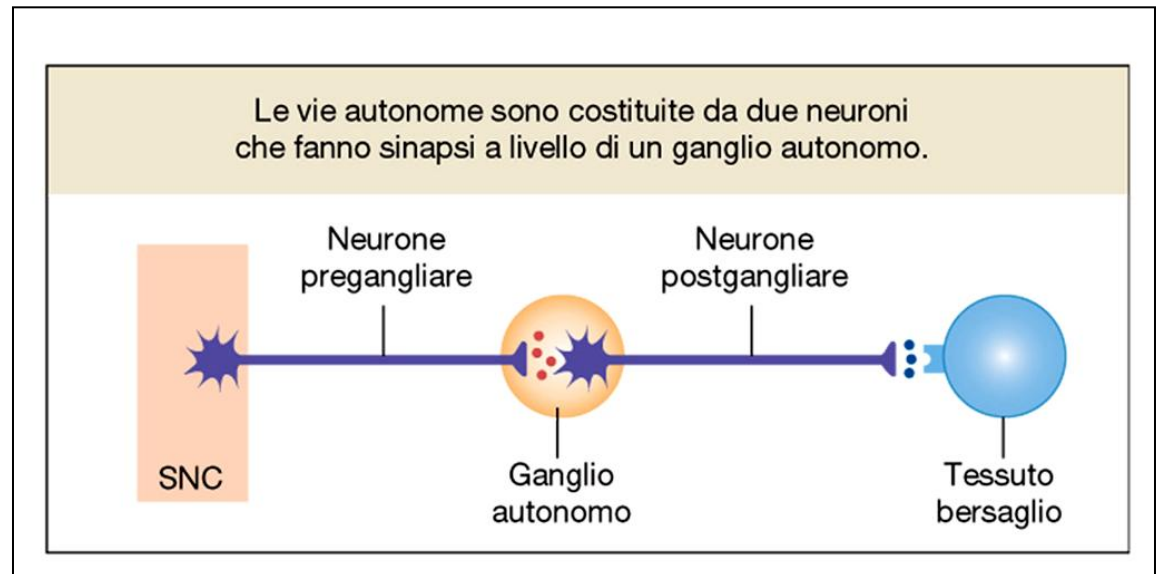
È formato da **nervi efferenti** che lasciano il SNC e innervano organi effettori periferici: *cuore, vasi, ghiandole, organi viscerali, muscolatura liscia* (NO muscolatura scheletrica)

Due neuroni in serie:

Neurone pregangliare → corpo cellulare in un nucleo del tronco dell'encefalo o nella sostanza grigia del midollo spinale.

Neurone postgangliare → corpo cellulare in un ganglio periferico.

I due neuroni entrano in contatto sinaptico nei gangli simpatici e l'assone del neurone postgangliare trasmette impulsi ai muscoli involontari o alle ghiandole.



SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

SIMPATICO, PARASIMPATICO ed ENTERICO

SIMPATICO

Corpi cellulari dei neuroni pregangliari localizzati nelle corna laterali dei segmenti toracici e lombari del midollo spinale.

Assoni lasciano il midollo tramite le radici ventrali dei nervi spinali e raggiungono i corpi cellulari dei neuroni postgangliari localizzati nei gangli vertebrali che formano una catena posta a lato della colonna vertebrale.

PARASIMPATICO

Corpi cellulari localizzati in diversi nuclei del tronco dell'encefalo e nelle corna laterali della sostanza grigia dei segmenti sacrali del midollo spinale.

Assoni lasciano il SNC tramite nervi cranici (oculomotore, facciale, glossofaringeo e vago) e nervi sacrali spinali e si connettono con i neuroni postgangliari nei gangli parasimpatici, distribuiti vicino agli organi innervati.

ENTERICO

Consiste di neuroni situati nei plessi intramurali del tratto gastrointestinale.

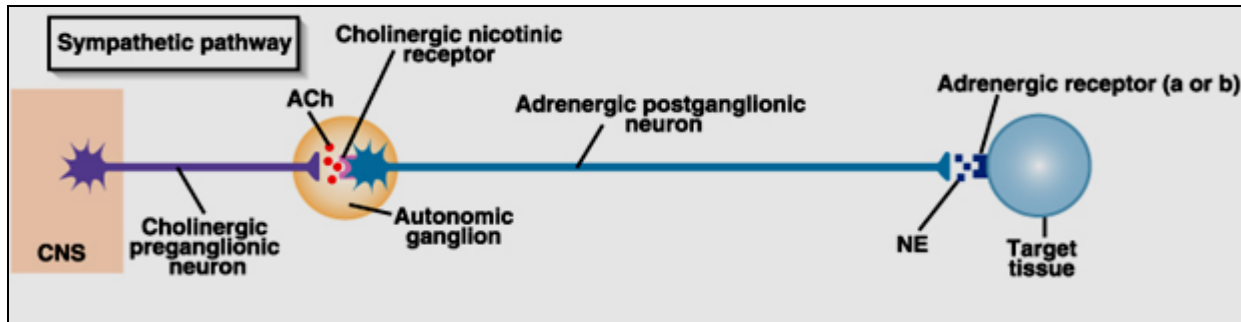
Riceve impulsi dal sistema simpatico e parasimpatico, ma può agire autonomamente per controllare le funzioni motorie e secretorie dell'intestino.

SIMPATICO e PARASIMPATICO: differenze anatomiche e funzionali

Sistema nervoso simpatico:

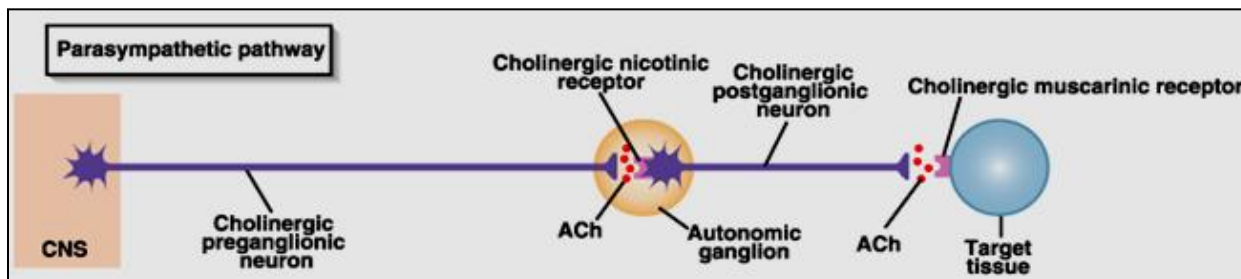
Assoni pregangliari corti, terminano in strutture vicine, assoni postgangliari lunghi.

Gli assoni di un singolo ganglio si distribuiscono in maniera diffusa ed innervano molti organi → **le reazioni simpatiche sono diffuse.**



Sistema nervoso parasimpatico:

Assoni pregangliari lunghi, terminano in gangli situati all'interno o in vicinanza degli organi che innervano → **le reazioni parasimpatiche sono localizzate.**



SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Anatomia
- **Fisiologia**
- Neurotrasmissione
- Modulazione della neurotrasmissione
- Farmacologia

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Regola molte funzioni fisiologiche.

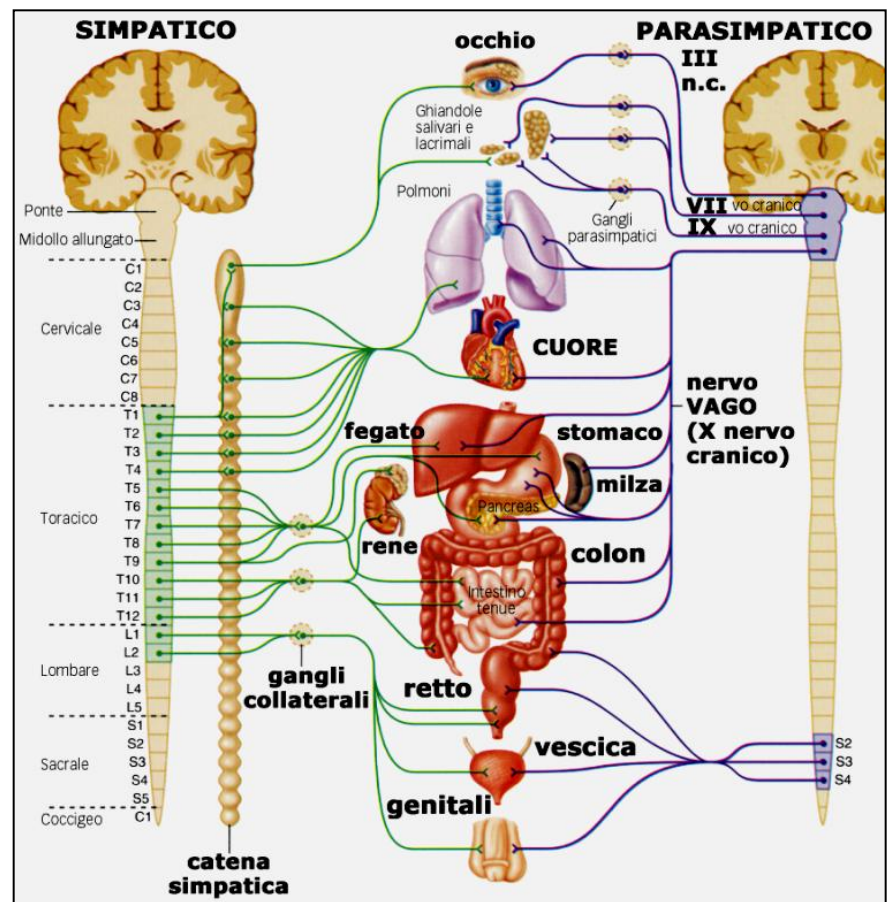
Mantiene l'omeostasi (controllo dello stato stazionario dell'organismo).

Regola:

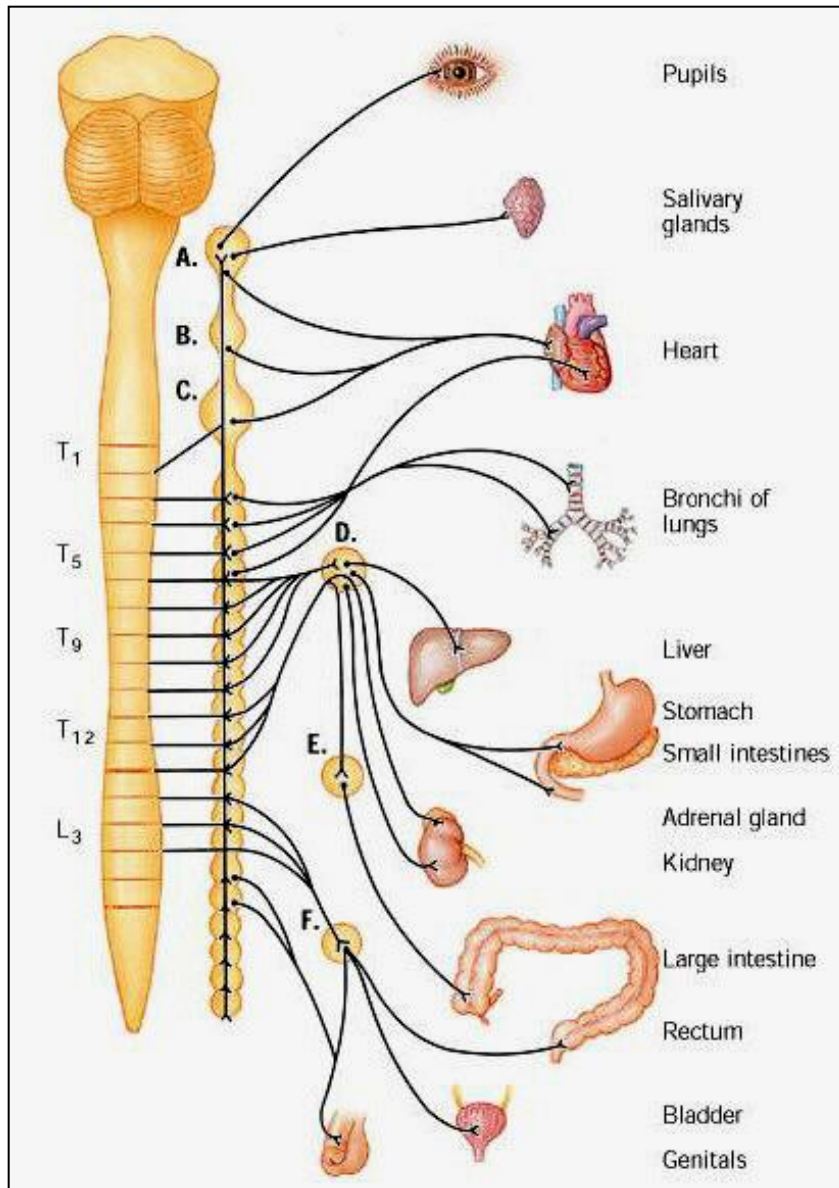
- ritmo e forza di contrazione del cuore
- calibro dei vasi sanguigni
- tono muscolare nei sistemi gastrointestinale, genitourinario e bronchiolare
- accomodamento dell'occhio per la visione vicina e lontana e diametro della pupilla

Modifica:

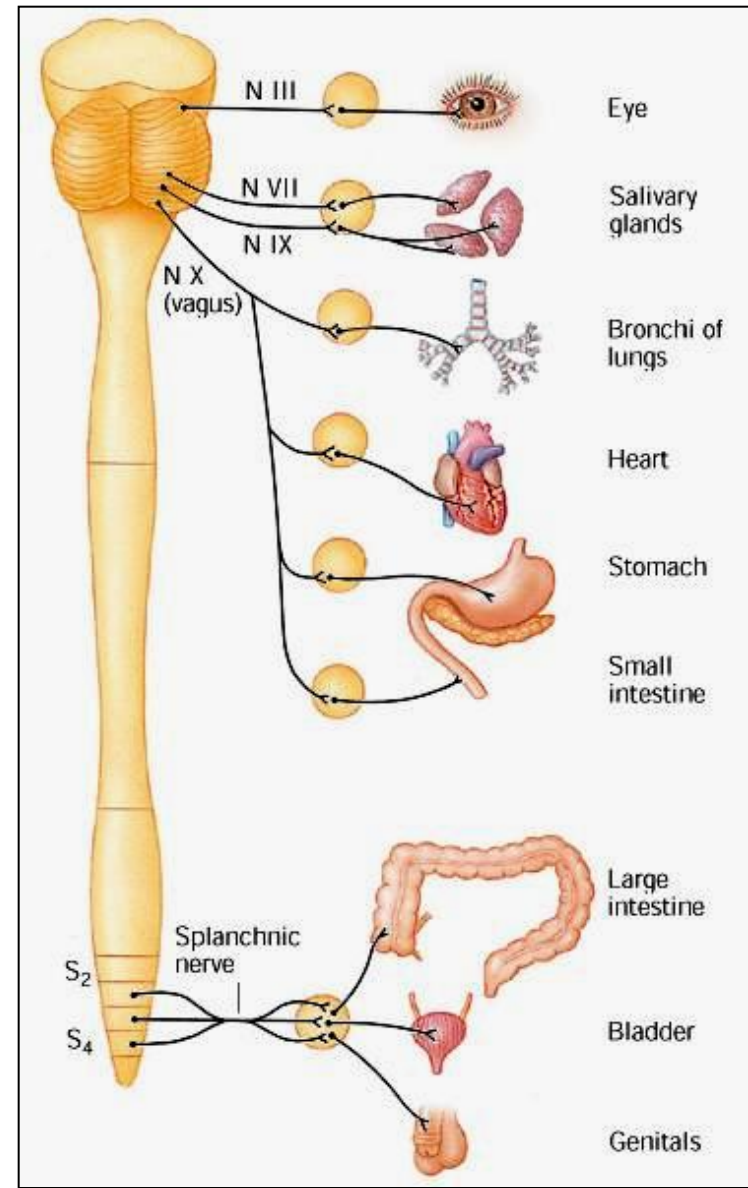
- la secrezione delle ghiandole endocrine ed esocrine

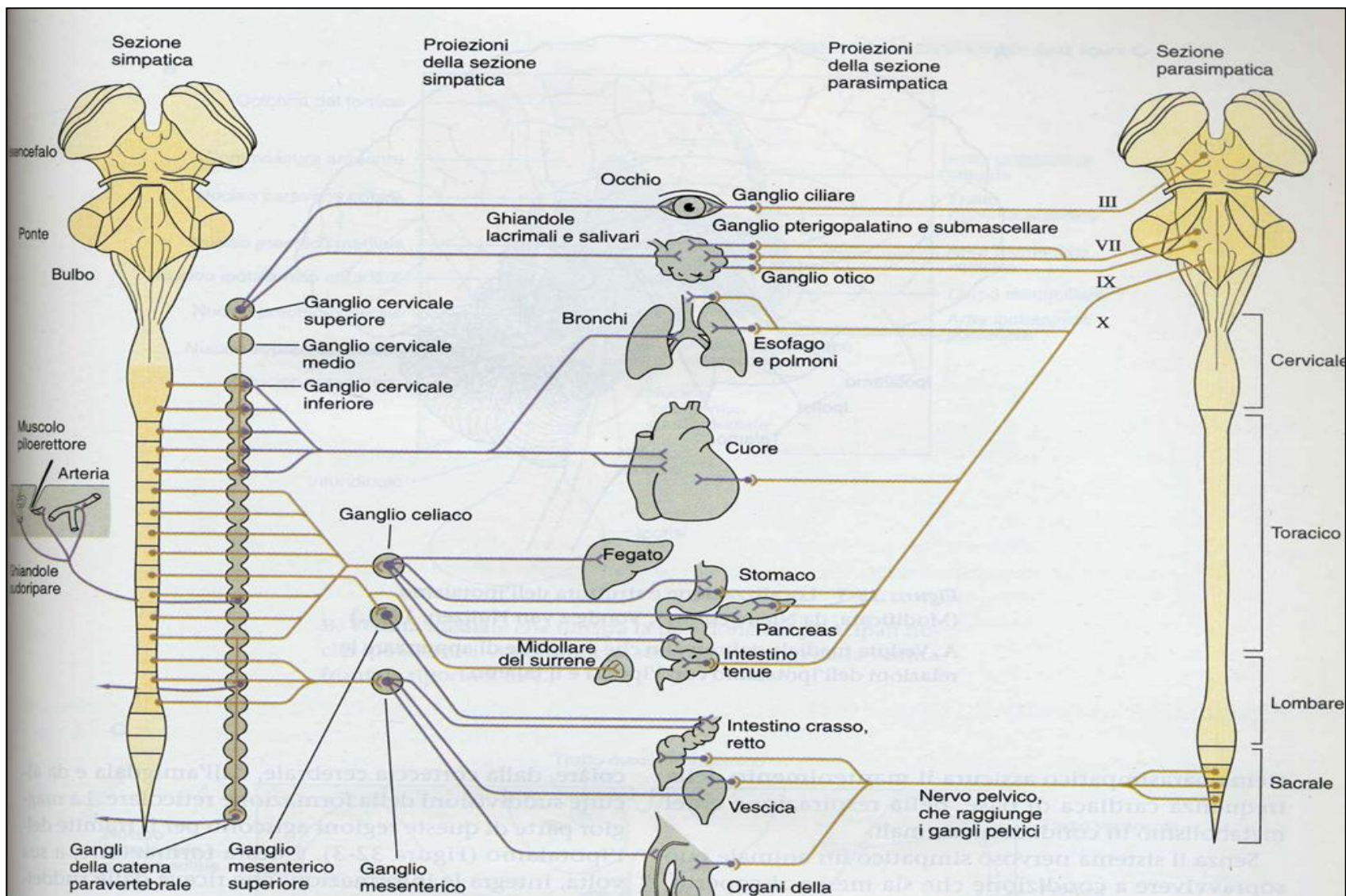


Simpatico



Parasimpatico





ZONE A PREVALENTE CONTROLLO PARASIMPATICO e ORTOSIMPATICO

PARASIMPATICO

SECREZIONI
APPARATO GASTROENTERICO

ORTOSIMPATICO

VASI
BRONCHI
UTERO
METABOLISMO

ENTRAMBI
(con azioni opposte)

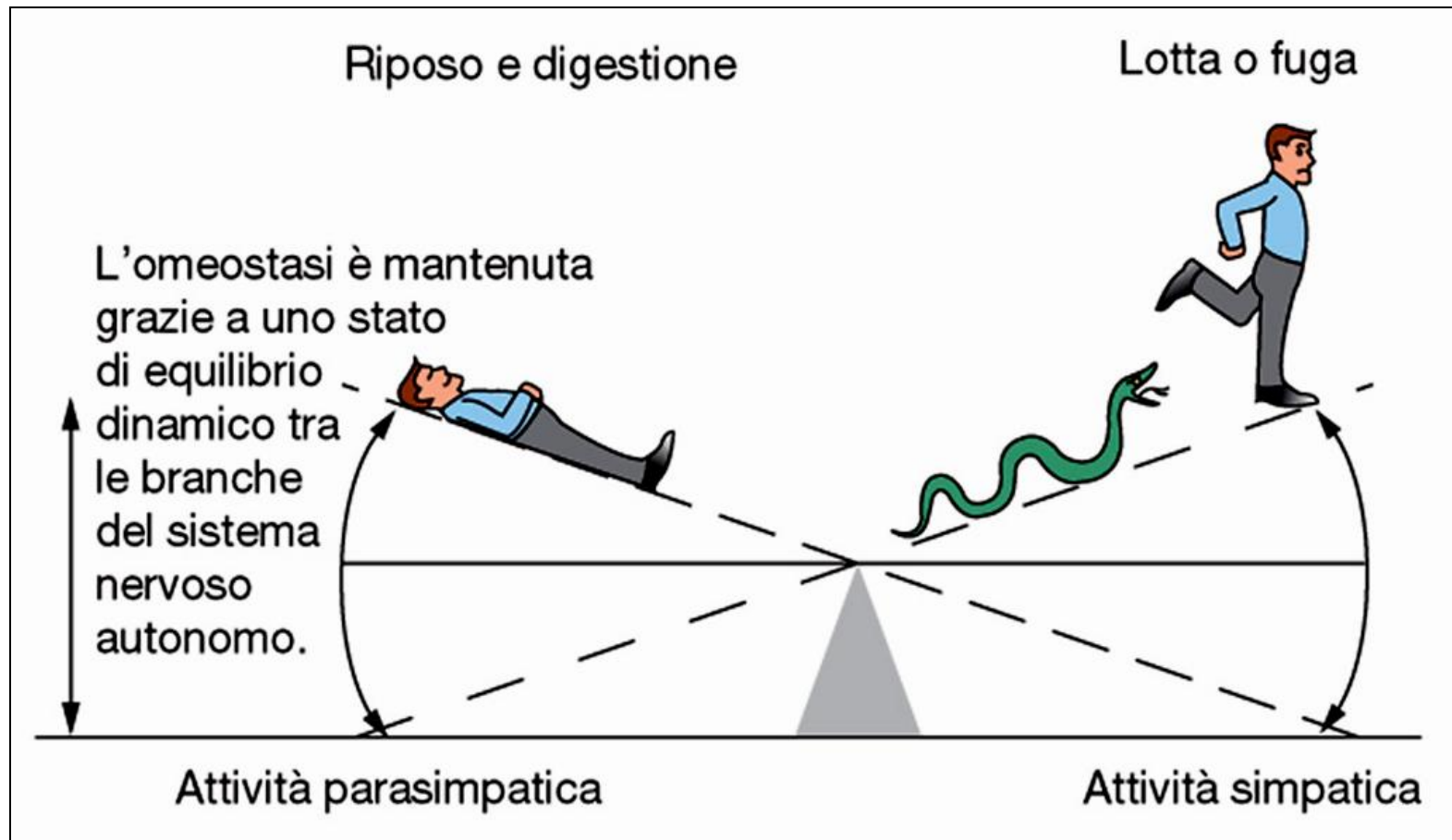
CUORE
OCCHIO
MUSCOLATURA LISCIA INTESTINALE
VESCICA

SISTEMA SIMPATICO ATTIVO, SISTEMA PARASIMPATICO QUIESCENTE

combatti o fuggi

SISTEMA PARASIMPATICO ATTIVO, SISTEMA SIMPATICO QUIESCENTE

riposa e digerisci



RIASSUMENDO: differenze fra parasimpatico e ortosimpatico

Parasimpatico → fibre postgangliari corte

Simpatico → fibre postgangliari lunghe

Parasimpatico → effetto più puntuale

Simpatico → effetto più diffuso

I sistemi simpatico e parasimpatico esercitano azioni opposte in molti distretti (ad es. nel controllo della frequenza cardiaca e sulla muscolatura liscia gastrointestinale), ma non in tutti (ad es. nelle ghiandole salivari).

L'attività simpatica aumenta durante lo stress (risposta “combatti o fuggi”), mentre l'attività parasimpatica predomina durante il periodo di “sazietà e riposo”.

Entrambi i sistemi esercitano un controllo fisiologico continuo di organi specifici in condizioni normali, cioè quando l'organismo non si trova in nessuna delle due situazioni estreme.

IPOTALAMO E TRONCO

Sono i principali punti di integrazione delle funzioni del SNA, in particolare:

- regolazione della temperatura corporea
- bilancio idrico
- metabolismo di grassi e carboidrati
- pressione arteriosa
- emozioni
- sonno
- respirazione
- risposte sessuali

INPUT

I segnali giungono a questi centri attraverso **vie ascendenti**.

Queste aree ricevono anche **stimoli discendenti** da sistema limbico, neostriato e corteccia.

OUTPUT

Attivano **vie discendenti** che mediano risposte autonome e motorie.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Anatomia
- Fisiologia
- **Neurotrasmissione**
- Modulazione della neurotrasmissione
- Farmacologia

NEUROTRASMISSIONE

Conduzione: passaggio Na^+ -dipendente di un impulso lungo un assone o una fibra muscolare.

Trasmissione: passaggio di un impulso attraverso una sinapsi.
Arrivo del **potenziale d'azione** alla terminazione assonica → trasmissione di un impulso eccitatorio o inibitorio attraverso la sinapsi o la giunzione neuroeffettrice.

Gli **impulsi nervosi**, attraverso la liberazione di **trasmettitori chimici**, determinano risposte nella muscolatura liscia, cardiaca e scheletrica, nelle ghiandole esocrine e nei neuroni postsinaptici.

TAPPE DELLA NEUROTRASMISSIONE ECCITATORIA E INIBITORIA

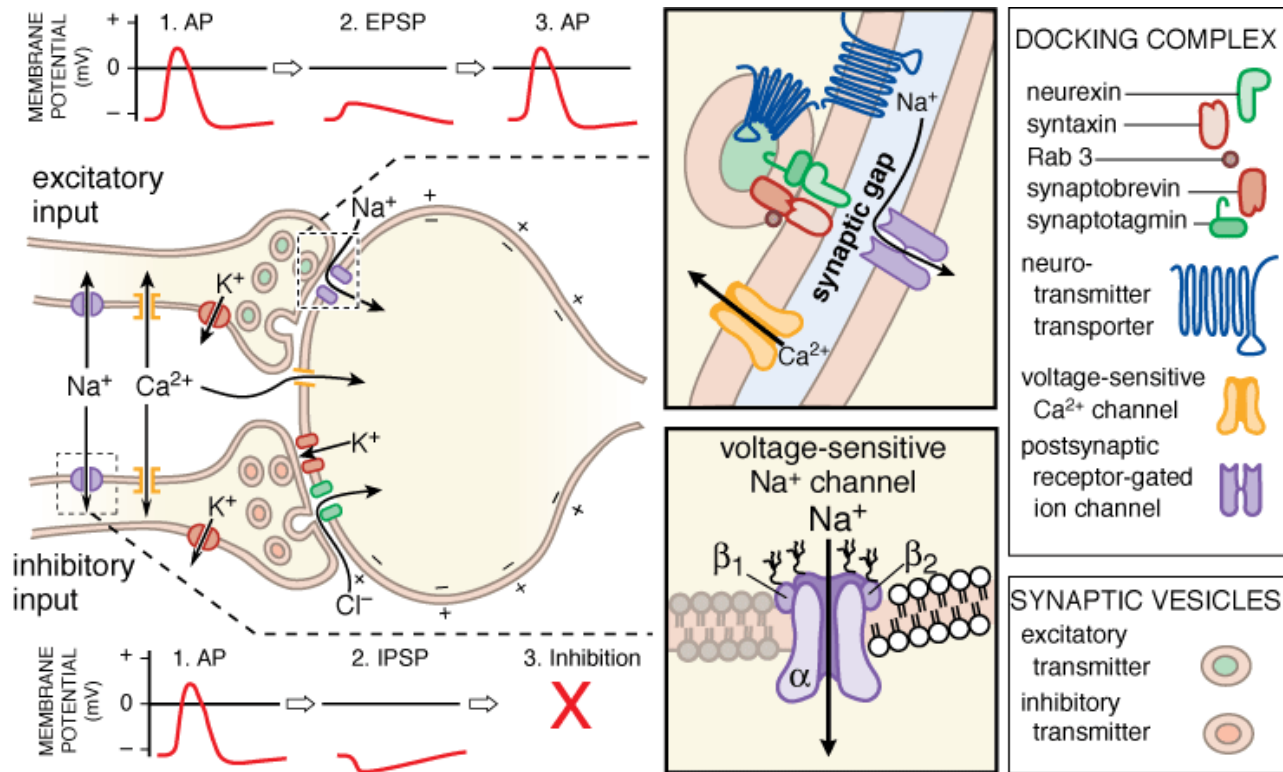
1) Accumulo e rilascio del trasmettitore.

2) Interazione dei trasmettitori con i recettori postsinaptici e produzione del potenziale postsinaptico. 3 casi fondamentali:

- ↑ della conduttanza ai cationi (Na^+) = depolarizzazione localizzata della membrana cioè potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP).
- ↑ della permeabilità agli anioni (Cl^-) = iperpolarizzazione della membrana, cioè potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP)
- ↑ della permeabilità al K^+ = iperpolarizzazione e stabilizzazione della membrana (IPSP).

3) Inizio dell'attività postsinaptica: se un EPSP eccede il valore soglia è in grado generare un potenziale d'azione.

4) Distruzione e dissipazione del neurotrasmettitore.



Steps involved in excitatory and inhibitory neurotransmission. (1) The nerve action potential (AP) consists of a transient self-propagated reversal of charge on the axonal membrane. When the AP arrives at the presynaptic terminal, it initiates release of the excitatory or inhibitory transmitter. Depolarization at the nerve ending and entry of Ca^{2+} initiate docking and then fusion of the synaptic vesicle with the membrane of the nerve ending. **(2)** Combination of the excitatory transmitter with postsynaptic receptors produces a localized depolarization, the excitatory postsynaptic potential (EPSP), through an increase in permeability to cations, most notably Na^{+} . The inhibitory transmitter causes a selective increase in permeability to K^{+} or Cl^{-} , resulting in a localized hyperpolarization, the inhibitory postsynaptic potential (IPSP). **(3)** The EPSP initiates a conducted AP in the postsynaptic neuron; this can be prevented, however, by the hyperpolarization induced by a concurrent IPSP. The transmitter is dissipated by enzymatic destruction, by reuptake into the presynaptic terminal or adjacent glial cells, or by diffusion. Depolarization of the postsynaptic membrane can permit Ca^{2+} entry if voltage-gated Ca^{2+} channels are present.

TRASMETTITORI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- I trasmettitori principali sono l'**acetilcolina** e la **noradrenalina**.
- I neuroni pregangliari sia parasimpatici che simpatici sono colinergici e la trasmissione gangliare si verifica grazie a recettori di tipo nicotinico (sebbene sulle cellule postgangliari siano presenti anche recettori muscarinici di tipo eccitatorio).
- I neuroni postgangliari parasimpatici sono colinergici e agiscono sui recettori muscarinici presenti negli organi bersaglio.
- I neuroni postgangliari simpatici sono essenzialmente noradrenergici, con rare eccezioni in cui sono colinergici (ad es. ghiandole sudoripare).
- Il sistema nervoso autonomo utilizza anche trasmettitori non adrenergici e non colinergici (trasmettitori **NANC**). I trasmettitori NANC comprendono l'ossido di azoto, la 5-HT, l'ATP, la dopamina, il GABA e numerosi peptidi.
- **Co-trasmissione.**

NEUROTRASMISSIONE COLINERGICA E ADRENERGICA

Fibre colinergiche → acetilcolina (Ach) come neurotrasmettitore

- 1) tutti i neuroni autonomi pregangliari (sia simpatici che parasimpatici)
- 2) tutti i neuroni parasimpatici postgangliari
- 3) alcuni neuroni simpatici postgangliari (ghiandole sudoripare termoregatorie e fibre vasodilatatrici dei muscoli scheletrici)
- 4) neuroni che vanno alla midollare del surrene
- 5) neuroni motori somatici che vanno alla placca neuromuscolare
- 6) alcuni neuroni nel sistema nervoso centrale

Fibre adrenergiche → noradrenalina (NA) come neurotrasmettitore

- 1) tutti i neuroni ortosimpatici postgangliari
- 2) alcuni neuroni nel sistema nervoso centrale

TRASMETTITORI NON-COLINERGICI E NON-ADRENERGICI

TRASMISSIONE NANC

Studi sperimentali hanno dimostrato che in molti tessuti innervati dal SNA la trasmissione non può essere completamente bloccata da farmaci in grado di abolire le risposte mediate da ACh o NA.

Questo fenomeno supporta il coinvolgimento di altri recettori.

È stato così coniato il termine di trasmissione
Non-Adrenergica Non-Colinergica (NANC).

ESEMPI DI TRASMETTITORI NANC E CO-TRASMETTITORI NEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

TRASMETTITORE	LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
<u>Non-peptidi</u>		
ATP	Neuroni simpatici postgangliari (ad es. nei vasi sanguigni, dotto deferente)	Depolarizzazione veloce/contrazione della muscolatura liscia
GABA	Neuroni enterici	Riflessi peristaltici
5-HT		
Dopamina	Alcuni neuroni simpatici (ad es, rene)	Vasodilatazione
NO	Nervi pelvici	Erezione
NO	Nervi gastrici	Svuotamento gastrico
<u>Peptidi</u>		
Neuropeptide Y (NPY)	Neuroni simpatici postgangliari (ad es. vasi sanguigni)	Inibisce la liberazione di NA Vasodilatazione
Peptide intestinale vasoattivo (VIP)	Innervazione parasimpatica delle ghiandole salivari Innervazione NANC della muscolatura liscia delle vie aeree	Co-trasmissione con ACh Broncodilatazione
GnRH	Gangli simpatici	Depolarizzazione lenta Co-trasmissione con ACh
Sostanza P	Gangli simpatici	Depolarizzazione lenta Co-trasmissione con ACh
GCRP	Neuroni enterici Neuroni sensoriali amielinici	Vasodilatazione Perdita di liquidi dai vasi Infiammazione neurogenica

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Anatomia
- Fisiologia
- Neurotrasmissione
- **Modulazione della neurotrasmissione**
- Farmacologia

MODULAZIONE E INTERAZIONI

- Integrazione centrale
- Modulazione e interazioni presinaptiche
- Regolazione postsinaptica
- Co-trasmissione

ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE DELLE ATTIVITA' DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

INTEGRAZIONE CENTRALE

A livello mesencefalico e bulbare le due suddivisioni del SNA ed il sistema endocrino sono integrate tra di loro con l'afferenza sensoriale e con l'informazione dai centri più alti del SNC.

Per es. il rallentamento del cuore e la stimolazione dell'attività digestiva sono azioni **trofotropiche** a conservazione di energia del sistema parasimpatico.

Al contrario la stimolazione cardiaca, l'incremento del glucosio nel sangue e la vasocostrizione cutanea sono prodotte dall'attivazione simpatica (**ergotropica**), che servono per combattere o sopravvivere ad un attacco.

NEUROMODULAZIONE E INTERAZIONI PRESINAPTICHE

I mediatori chimici, oltre ad avere un ruolo diretto come neurotrasmettitori, possono regolare:

- la liberazione presinaptica del trasmettitore
- l'eccitabilità neuronale

I **recettori presinaptici** possono inibire o aumentare la liberazione del trasmettitore (il primo fenomeno è sicuramente il più importante).

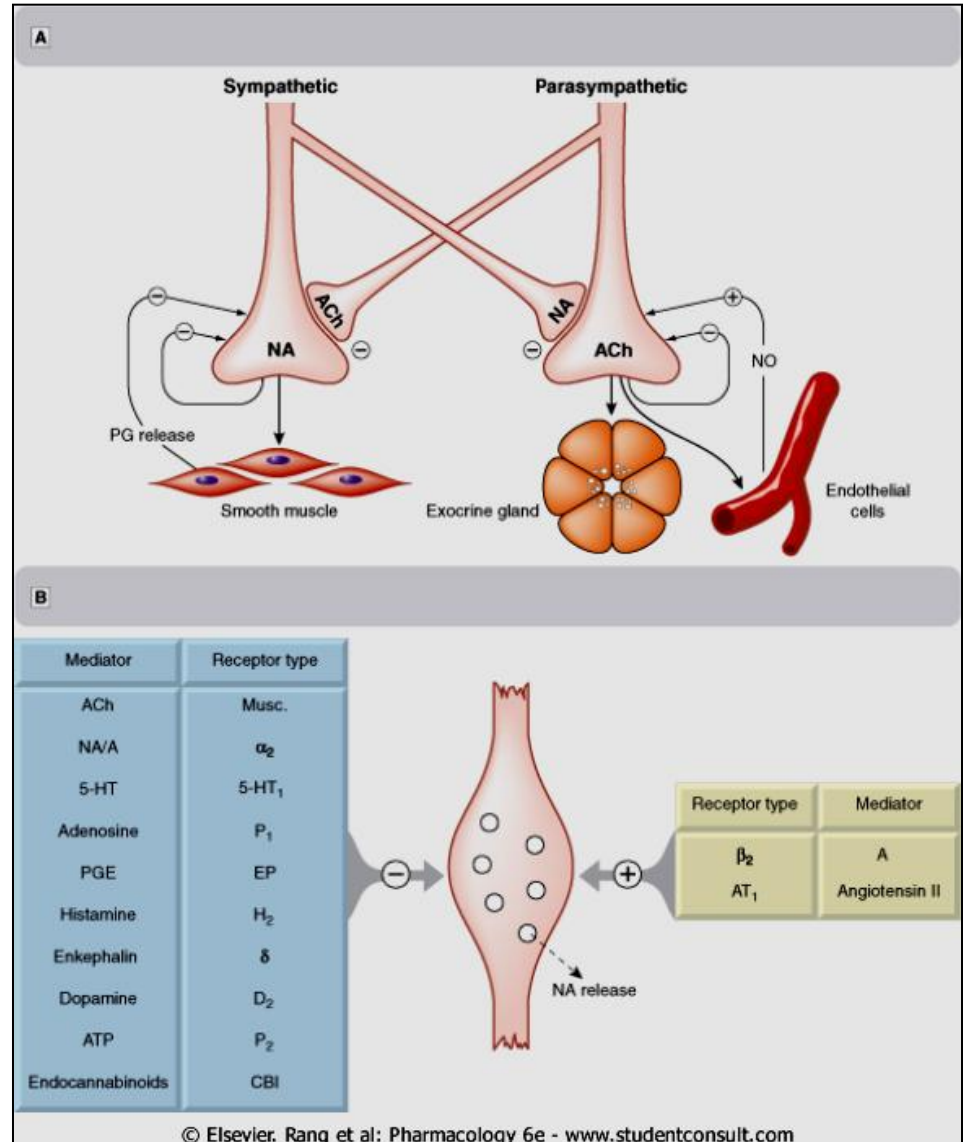
- Gli **autorecettori** presinaptici di tipo inibitorio sono presenti sui neuroni noradrenergici e colinergici, e determinano l'inibizione della liberazione del trasmettitore relativo (feedback autoinibitorio).
- Molti mediatori endogeni (quali GABA, prostaglandine, oppiacei e altri peptidi), come pure gli stessi trasmettitori, esercitano un controllo presinaptico (principalmente di tipo inibitorio) sulla liberazione del trasmettitore del sistema nervoso autonomo: **eterorecettori**.

REGOLAZIONE PRESINAPTICA

Regolazione presinaptica della liberazione del trasmettitore dalle terminazioni nervose noradrenergiche e colinergiche.

- A) Interazioni ipotetiche di tipo omotropico ed eterotropico tra neuroni simpatici e parasimpatici.
- B) Alcuni degli inibitori noti e dei fattori favorenti la liberazione di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche.

(ACh= acetilcolina; A= adrenalina; NA= noradrenalina; PG= prostaglandina; PGE= prostaglandina E)



AUTORECETTORI, ETERORECETTORI ED EFFETTI MODULATORI NELLE SINAPSI PERIFERICHE

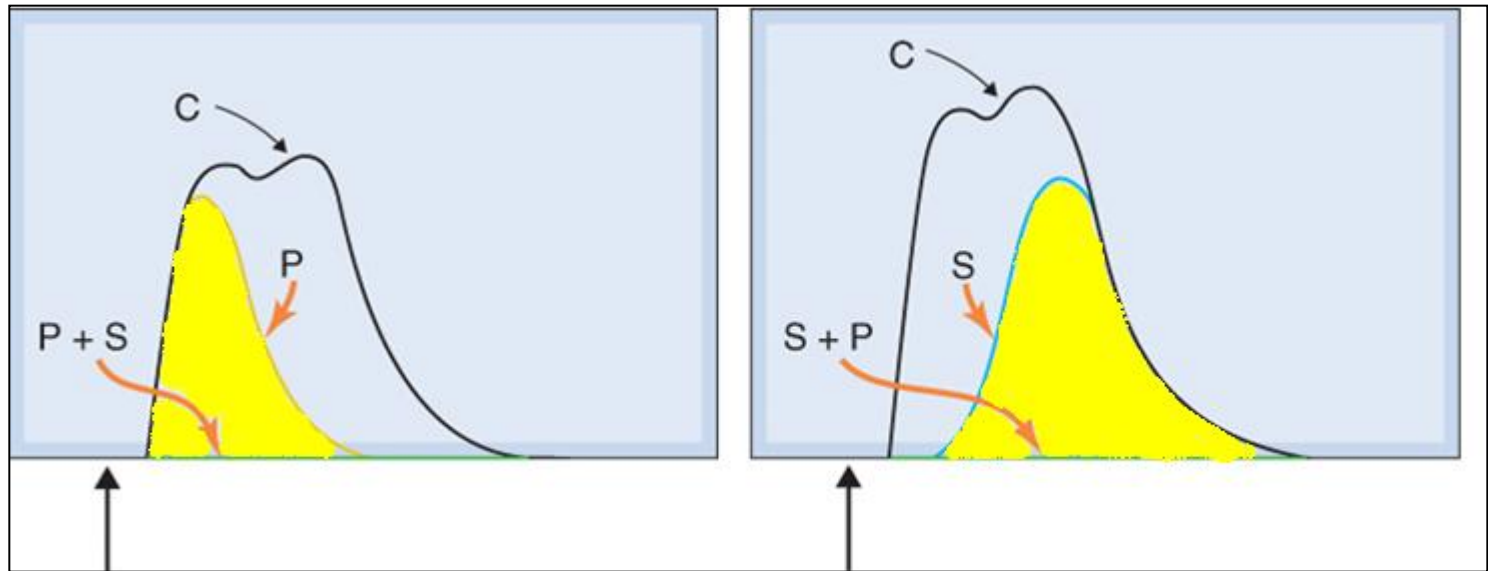
TRASMETTITORE/MODULATORE	TIPO RECETTORIALE	TERMINAZIONI NEURONALI IN CUI SONO STATI TROVATI
Effetti inibitori		
Acetilcolina	M2	Adrenergiche, sistema nervoso enterico
Noradrenalina	Alfa2	Adrenergiche
Dopamina	D2 minori evidenze per D1	Adrenergiche
Serotonina (5-HT)	5-HT1, 5-HT2, 5-HT3	Colinergiche pregangliari
ATP e adenosina	P1	Adrenergiche, presinaptiche autonome, neuroni colinergici del SNE
Istamina	H3, forse H2	Tipo H3 identificato sui neuroni adrenergici e serotoninergici del SNC
Encefaline	Delta (anche mu, kappa)	Adrenergiche, colinergiche del SNE
Neuropeptide Y	NPY	Adrenergiche, alcune colinergiche
Prostaglandine E1, E2	EP3	Adrenergiche
Effetti eccitatori		
Adrenalina	Beta2	Adrenergiche, colinergiche somatiche motorie
Acetilcolina	NM	Somatiche motorie colinergiche
Angiotensina II	AT1	Adrenergiche

REGOLAZIONE POSTSINAPTICA

- 1) Modulazione conseguente al precedente stato di attività (up o down regulation recettoriale).
- 2) Modulazione di qualunque evento postsinaptico da parte di altri input contemporanei.

CO-TRASMISSIONE

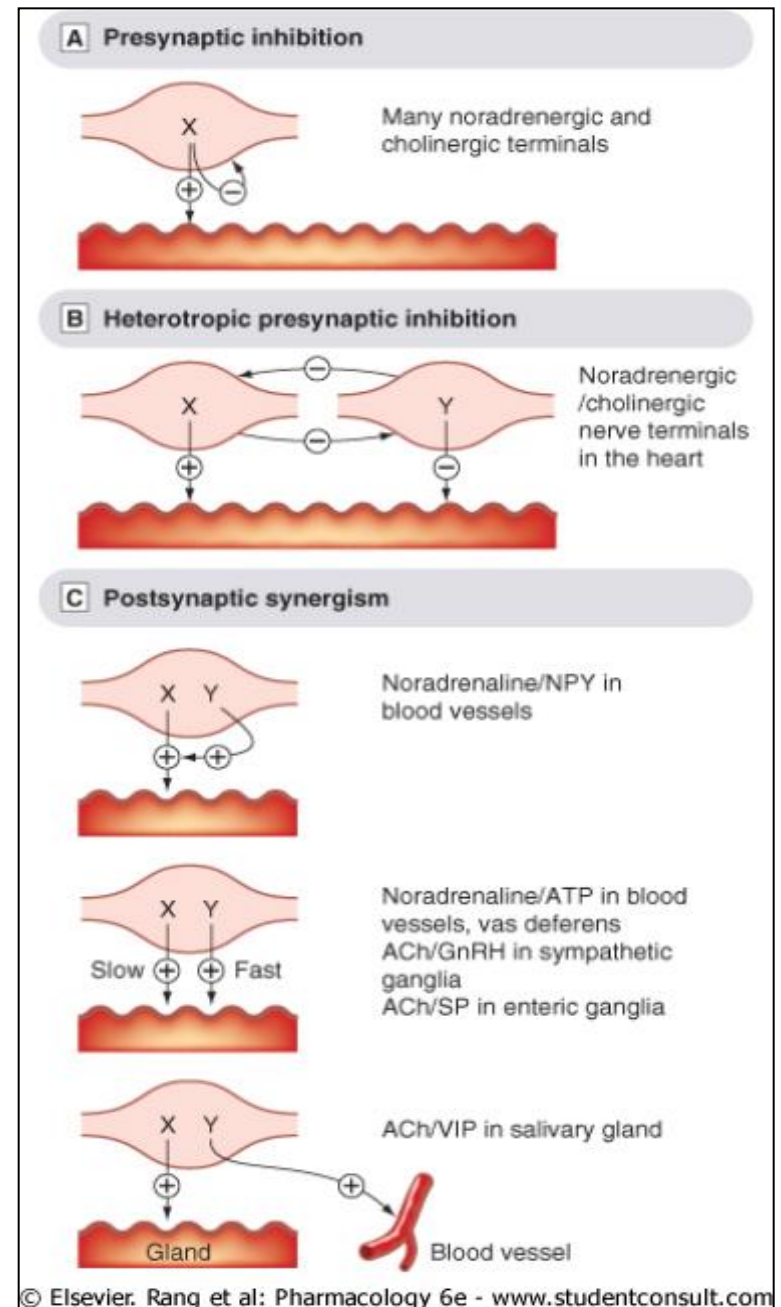
È assai probabile che il fatto che i neuroni secernano più di un neurotrasmettitore o modulatore, ognuno dei quali interagisce con recettori specifici determinando effetti sia pre- che postsinaptici, sia una regola piuttosto che un'eccezione.



Co-trasmissione noradrenalina/ATP nel dotto deferente di topo. Sono riportate le contrazioni del tessuto in risposta ad un singolo stimolo elettrico che determina eccitazione delle terminazioni nervose simpatiche. In assenza di bloccante farmacologico (C), si ottiene una risposta a doppio picco. Il secondo picco viene bloccato dall'antagonista α_1 -adrenergico prazosina (P), mentre il primo picco viene selettivamente abolito dalla suramina (S), antagonista dell'ATP. La risposta viene attivamente eliminata quando entrambi i farmaci sono presenti (S+P).

Alcuni esempi di co-trasmissione e neuromodulazione.

- A. Autoinibizione presinaptica.
- B. Inibizione presinaptica eterotropa.
- C. Sinergismo postsinaptico (ACh= acetilcolina; NPY= neuropeptide Y; GnRH= ormone rilasciante la gonadotropina; SP= sostanza P; VIP= peptide vasoattivo intestinale).



SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Anatomia
- Fisiologia
- Neurotrasmissione
- Modulazione della neurotrasmissione
- **Farmacologia**

FARMACOLOGIA

DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Studio dei farmaci che agiscono sui:

1. sistemi di rilascio, degradazione, ricaptazione dei neurotrasmettitori
2. recettori presenti su cellule di organi bersaglio controllati dal SNA (muscolo cardiaco, liscio, ghiandole)

APPLICAZIONI PRATICHE

Moltissime! Esempi:

- Ipertensione
- Asma bronchiale
- Angina pectoris
- ...