

8. *Teiger E., Dam T.-V., Richard L. et al. // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2891-2897.*
9. *Vantrimport P., Rouleau J., Ciampi A. et al // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1552-1563.*
10. *Yousef Z. R., Redwood S.R., Marber M.S. // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2000.- Vol. 14. – P. 243-252.*
11. *White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al // Ibid. – 1996. – Vol. 76. – P. 44-51*
12. *Глезер М.Г. // Клиническая геронтология. – 2000. – Т. 6, № 1-2. – С. 33-43.*
13. *Никитин Н.П., Флявин А.Л., Голоскова В.Ю. и др. // Кардиология. – 1999. - № 1. – С. 54-58.*
14. *Павлова О.С., Нечесова Т.А. // Типы ремоделирования миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии// «Медицинская анорама» №6 сентябрь 2002. // РНПЦ «Кардиология». С. 12-16.*
15. *Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова// Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. – 2008.- № 11. – С. 7-13*

REȚELE NEURONALE ALE SNC IMPLICAȚII FIZIOLOGICE ȘI FIZIOPATOLOGICE

Ludmila Lupu

(Conducător științific : Dragan Boris, conf. universitar)

Catedra Fiziologia Omului și Biofizică, USMF «N. Testemițanu»

Summary

CNS neuronal networks. Physiology and Pathophysiology implications

This paper is carried out in the literature review and aims at revealing morphological and functional features of the human brain neural networks and their involvement in physiological and pathological processes. Their functionality is mediated by neurotransmitters. The balance of neural networks contributes to the proper functioning of cognitive processes - learning and memorizing, regulation of emotion, motivation. The imbalance of neural networks causes numerous pathologies such as depression, Alzheimer's disease, Schizophrenia. Dysfunction of several neurotransmitter systems makes it difficult to establish a proper treatment in order to ensure the patient's full recovery.

Rezumat

Această lucrare este realizată în baza review-ului literaturii și are ca scop dezvăluirea particularităților morfo-funcționale a rețelelor neuronale ale creierului uman și implicarea lor în procesele fiziologice și patologice. Funcționalitatea lor este mediată de neurotransmițători. Echilibrul dintre rețelele neuronale contribuie la o funcționare adecvată a proceselor cognitive – de învățare și memorare, de reglare a dispoziției și a motivațiilor etc. Dezechilibrul rețelelor neuronale cauzează numeroase patologii ca depresia, boala Alzheimer, Schizofrenia etc. Disfuncționarea mai multor sisteme de neurotransmițători, în cazul unei singure maladii, face dificilă stabilirea unui tratament adecvat pentru a asigura vindecarea deplină a pacientului.

Introducere

Rețelele neuronale ale SNC reprezintă sisteme complexe de neuroni și structuri ale creierului, interconectate prin intermediul neuromediatorilor. La nivelul encefalului deosebim 2 neurotransmițători de bază – glutamatul (excitator) și GABA (inhibitor). Pe lângă acestea, activitatea creierului este determinată de dopamina, serotonina, acetilcolina, noradrenalina, histamina, orexina etc. În SNC rețelele neuronale realizează interconexiuni care asigură

modularea reciprocă a funcționalității lor. Anume această interacțiune funcțională complexă dintre rețele face dificilă stabilirea etiopatogenezei unor maladii neuro-psihice.

Rețeaua glutamatergică. Neuronii din sistemul glutamatergic sunt situați preponderent în diencefal, emisferele telencefalului, hipocamp. 50% din sinapsele SNC activează pe baza glutamatului. Receptorii glutamatergici sunt de 2 tipuri - ionotropi (NMDA, AMPA și kainat receptor – deschid canale ionice pentru Na^+ , Ca^{2+}) și metabotropi (mGluR 1-8 care sunt cuplați cu proteina G)^[3]. Fiziologic, glutamatul este principalul neurotransmițător stimulator al SNC. Este implicat în procesele de învățare și de memorare. Patologic, este implicat în procesele de neurodegenerare, care poate fi clasificată în acută și cronică. Cauza neurodegenerării acute este accidentul vascular cerebral. Conform datelor de laborator în cazul accidentului vascular cerebral, în primele 6 ore crește concentrația de glutamat în sânge de 8 ori și a aspartatului de 65 de ori. Concentrația GABA va crește cu 1,5 ori doar după 24 de ore^{[15],[10]}. La baza neurodegenerării cronice se află fenomenul de excitotoxicitate^[9], care constă în următoarele: la hiperexcitabilitate sau în lipsa antagonistilor NMDA receptorului (Mg^{2+} , Zn^{2+}), are loc influxul masiv a ionilor de Ca^{2+} în celula postsinaptică. Ca urmare se activează numeroase sisteme fermentative (proteinkinaza C, NO sintaza, endonucleazele, fosfolipaza), transcripția factorilor pro-apoptotici, sau are loc inhibarea factorilor anti-apoptotici și se dereglează funcția mitocondriilor. Acestea vor conduce la dereglări ireversibile ale celulei postsinaptice sau chiar la moartea acesteia, fenomen întâlnit în Scleroza primară laterală, boala Aran – Duchenne, Coreea Huntington, boala Alzheimer^[13].

Rețeaua gabaergică. GABA reprezintă principalul neurotransmițător inhibitor al SNC. Modulează activitatea glutamatului, formând un echilibru între sistemul excitator și inhibitor al creierului. Contribuie la transportul și utilizarea glucozei de către neuroni, la respirația celulară și la formarea energiei. Receptorii gabaergici sunt de 2 tipuri - ionotropi (GABA A-Receptor și GABA C-Receptor care deschid canalele de Cl^- , provocând hiperpolarizare postsinaptică) și metabotropi (GABA B-Receptor care este cuplat cu proteina G și duce la deschiderea canalelor de K^+)^[16]. În encefal cel mai răspândit este GABA A receptorul, care este format din 5 subunități, cea mai răspândită combinație fiind $(\alpha 1)_2(\beta 2)_2(\gamma 1)$ ^[8]. Rețelele gabaergice care sunt implicate în patologii sunt circuitele locale corticale, circuitele hipotalamice, căile gabaergice din ganglionii bazali și cerebel. Scăderea concentrației de GABA în fanta sinaptică are implicații în insomnie, anxietate, convulsii, epilepsii^[7], halucinații olfactive și gustative, depresii postnatale. Sistemul gabaergic este influențat de droguri – canabisul, alcoolul, heroina - care inhibă neuronii, conducând la hiperexcitabilitatea SNC.

Rețeaua dopaminergică. Dopamina este implicată în controlul mișcărilor, în procesele de învățare și memorare, în controlul compartimentului. Produce sentimentul de plăcere (satisfacție) și contribuie la formarea motivațiilor. Neuronii dopaminergici reprezintă 1% din numărul total de neuroni. Sunt localizați preponderent la nivelul mezencefalului. Receptorii dopaminergici sunt metabotropi (D1-5). D2, D3 sunt autoreceptori, situați presinaptic, iar D1 și D5 sunt situați postsinaptic fiind cuplați cu proteina Gs. Funcția D4 nu este complet elucidată, însă numărul lor crește în Schizofrenie^[2]. În SNC sistemul dopaminergic formează 4 căi de baza. *Calea nigro-striată* contribuie la facilitarea mișcărilor. În cazul epuizării dopaminei la nivelul căii nigro-striate apare boala Parkinson. *Calea mezolimbică* contribuie la controlul comportamentului. Disfuncționalitatea acestei căi poate provoca dependențe (de droguri, alcool, jocuri de noroc). *Calea mezocorticală* reglează funcțiile cognitive, procesul de memorare și învățare. Calea mezocorticală și mezolimbică sunt implicate în Schizofrenie (hipofuncția dopaminergică în girusul prefrontal sau hiperfuncția dopaminergică în sistemul limbic)^[6]. *Calea tubero-infundibulară* contribuie la sinteza realizing factorilor în hipofiză.

Rețeaua serotoninergică. Sistemul serotoninergic este unul din cele mai vechi sisteme amine din creier. Serotonina nu excită direct neuronii, dar modulează răspunsul acestora față de alți neurotransmițători. Excepție sunt neuronii piramidali din cortexul cerebral. Deasemenea serotonina asigură controlul emotional (“hormonul fericirii și plăcerii”), reglează funcția hipofizei (stimulează secreția de prolactină), este implicată în memorie, în controlul mișcărilor și a

tonusului vascular. Neuronii serotonergici sunt localizați în bulbul rahidian (nucleus raphe obscurus, magnus, pallidus) axonii acestora fiind îndreptați doar spre măduva spinării și în mezencefal (nucleii rafeului dorsal și medial), axonii acestora formând 4 căi de conducere - calea rafeu-ganglioni bazali, rafeu-cortex prefrontal, rafeu-sistem limbic, rafeu-hipotalamus. Deosebim 7 tipuri de receptori, atât excitatori cât și inhibitori, dintre care receptorul 3 este ionotrop iar receptorii 1,2,4,5,6,7 sunt metabotropi ^[1]. Hiperfuncția serotonergică duce la halucinații, dependențe, Schizofrenie, Sindromul Serotonergic, iar hipofuncția duce la depresie, migrene, tulburarea obsesivo-compulsivă, tulburări cognitive ^[6], Moartea subită a nou-născutului ^[5].

Rețeaua noradrenergică. Noradrenalina este implicată în controlul activității SNC – memoria, atenția, concentrarea, dispoziția, gradul de excitare, atingerea scopurilor. Contribuie la formarea răspunsului “apără-te sau fugi”. Neuronii noradrenergici sunt localizați în regiunea laterală a tegmentului mezencefalului (axonii realizează aferențe spre hipotalamus) și în Locus Cereleus (axonii realizează aferențe către n. bazal Meynert, hipotalamus, talamus, cortexul prefrontal, amigdală, cerebel). Receptorii noradrenergici sunt alfa1 (Gq), alfa2 (Gi) și beta1-3 (Gs) ^[17]. Sistemul noradrenergic este influențat de droguri: cocaina și antidepresivele triciclice blochează recaptarea noradrenalinei din fanta sinaptică iar metamfetamina stimulează sinteza noradrenalinei. În Schizofrenie concentrația mărită de noradrenalină provoacă acatazia (imposibilitatea de a sta nemișcat). Hiperfuncția noradrenergică poate fi una din cauzele maniei, veseliei patologice, nevoiei reduse de somn, hiperkineziei, iar hipofuncția noradrenergică poate fi una din cauzele depresiei, inhibiției psihomotorii, obosealilor și a tulburărilor de memorie ^[11].

Rețeaua colinergică. Neuronii colinergici sunt situați în nucleul bazal Meynert. Axonii neuronilor formând aferențe spre cortex, asigură procesele cognitive, memoria și învățarea. Un grup mic de neuroni colinergici sunt situați în trunchiul cerebral (nucleul pedunculopontin). Axonii formând aferențe spre talamus și mezencefal, contribuie la reglarea stării de veghe – somn. Se consideră că nucleul pedunculopontin acționează ca un filtru senzorial. Receptorii sunt de 2 tipuri: receptorii Muscarinici (M1, M3, M5 sunt cuplați cu proteina Gq; M2, M4 sunt cuplați cu proteina Gi) și receptorii Nicotinici care sunt formați din 5 subunități. Până în prezent s-au descoperit 17 subunități (α 1-10, β 1-4, γ , δ , ϵ). La nivelul SNC cele mai răspândite combinații sunt $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ și $(\alpha 7)_5$ ^[11]. Cu vârsta, scade conținutul de acetilcolintransferază la nivelul hipocampului, care participă la sinteza acetilcolinei, ca urmare scade concentrația de acetilcolină și scad funcțiile cognitive. În boala Alzheimer una din presupusele cauze este moartea neuronilor colinergici, ca urmare a acumulării în neuroni a unor agregate (proteine modificate + citoschelet). Se formează placi senile de beta ameloid care se depozitează extracelular pe axoni. S-a demonstrat că în boala Alzheimer scade afinitatea receptorilor pentru nicotină ^[12].

Rețeaua histaminergică. Histamina este implicată în controlul stărilor de somn-veghe, controlul secreției de hormoni hipofizari; contribuie la modularea durerii. Neuronii histaminergici sunt localizați în nucleii Tuberomamilar din Hipotalamusul posterior. În organismul uman deosebim 4 tipuri de receptori pentru histamină, însă în encefal sunt doar 3 : H1 – cuplat cu proteina Gq (neocortexul frontal și temporal, girusul cingulat, amigdală), H2 – cuplat cu proteina Gs (stiatum, cortex, amigdală), H3 autoreceptor – cuplat cu proteina Gi (striatum și cortexul frontal). Hiperfuncția sistemului histaminergic poate conduce la tendințe obsesiv-compulsive, dureri de cap, depresii. Hiperfuncția este întâlnită în Schizofrenie și boala Parkinson. Hipofuncția poate conduce la paranoia, libido scăzut, fatigabilitate, scăderea sensibilității la durere și este implicată în boala Alzheimer ^[4].

Rețeaua orexinergică. Orexina (hipocretinul) joacă un rol important în reglarea ritmul veghe-somn. Deasemenea participă la formarea stării de recompensă; asigură reglarea neuroendocrină – în plasmă, scade nivelul prolactinei, somatotropului și crește nivelul de ACTH, cortizol, insulina, hormonul luteinizant; are implicații în menținerea echilibrului hidro-salin (crește necesitatea pentru apă), modulează sensibilitatea la durere. Orexina este sintetizată de către neuronii ariilor posterioare și laterale ale Hipotalamusului. Deosebim 2 tipuri de Orexina – Orexina A și Orexina B, care interacționează cu 2 tipuri de receptori – R1 (cu afinitate majoră

pentru Orexina A) și R2 (cu sensibilitate egală față de Orexina A și B). Orexina are implicații majore în narcolepsie^[14]. Narcolepsia se caracterizează prin somnolență excesivă, crize emoționale, cataplexie. Deosebim *narcolepsia deficitară* – defecte în sinteza orexinei, ca urmare în LCR concentrația de orexină este scăzută; *narcolepsia de rezistență* – scade sensibilitatea receptorilor față de orexină, ca urmare în LCR concentrația de orexină va fi normală sau chiar mărită. Alte patologii în care ar fi implicată orexina nu au fost demonstrate științific, însă s-a observat că la 4 din 10 pacienți cu Sindromul Guillain-Barre scade concentrația de orexină în LCR. Deasemenea scăderea nivelului de orexina se observă în depresie și în tulburări afective bipolare^[14].

Concluzie

Datele din literatură evidențiază importanța funcționării normale a rețelelor neuronale ale creierului și a echilibrului dinamic dintre ele. Disfuncționalitățile lor au ca consecință dezvoltarea unor patologii neuro-psihiice.

Bibliografie

1. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition, Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. 1999
2. BrainNotes.com
3. Brian S. Meldrum, The American Society for Nutritional Sciences, 2000
4. Christine N. Jayarajah, Alison M. Skelley, „Analysis of Neuroactive Amines in Fermented Beverages Using a Portable Microchip Capillary Electrophoresis System” Department of Chemistry, University of California, Berkeley, California, 2007
5. David T. Mage, Mel Kollander, „Brainstem Serotonin in Sudden Infant Death Syndrome”2010
6. D. V. Burtea, D. D. Slăvescu, Universitatea “Titu Maiorescu” București, „Stressul celular - implicații în activitatea neuronilor serotoninergici și dopaminergici”, AMT, vol II, nr. 1, 2009, pag. 99
7. Fritsch B, Qashu F, Figueiredo TH, Aroniadou-Anderjaska V, Rogawski MA, Braga MF, Epilepsy Research Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, USA, 2009
8. "GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs" International Review of Cytology, 2002
9. Grasso A, La Bua V, Caggia EA, Scrofani A, Rotundi I, Clinica Neurologica II, Università di Catania, 2003
10. Helena Parfenova, Shyamali Basuroy, Sujoy Bhattacharya, Dilyara Tcheranova, Yan Qu, Raymond F. Regan, and Charles W. Leffler, Univ. of Tennessee Health Science Center, 2005
11. Keith Tully, „Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity”, Department of Psychiatry, McLean Hospital, Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts, USA
12. Kihara T., Shimohama S., „Alzheimer's disease and acetylcholine receptors”, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, 2004
13. Korean J Physiol Pharmacol, Vol 14, June, 2010
14. O. Ebrahim, R. S. Howard, M. D. Kopelman, M. K. Sharief, A. J. Williams, „The hypocretin/orexin system”, 2002
15. Robert Sapolsky (2005). "Biology and Human Behavior: The Neurological Origins of Individuality, 2nd edition"
16. Гусев Е.И., Скворцова В.И. 1995 , Гусев Е.И., Скворцова В.И. 1999 , Gusev E.I., Skvortsova V.L. 2000
17. <http://www.caam.rice.edu/~cox/wrap/norepinephrine.pdf>