

CZĘŚĆ II

LEKI DZIAŁAJĄCE POPRZECZ SYNAPSY LUB MIEJSCA POŁĄCZEŃ NEUROEFEKTOROWYCH

6. NEUROPRZEKAŹNICTWO: AUTONOMICZNY I SOMATYCZNY UKŁAD NERWOWY

Autonomiczny układ nerwowy (AUN), podstawowy regulator bieżącego stanu środowiska wewnętrznego organizmu, reguluje funkcje autonomiczne, które zachodzą bez kontroli świadomości, np. oddychanie, krążenie, trawienie, temperatura ciała, metabolizm, pocenie i wydzielanie wybranych gruczołów wewnątrzwydzielniczych. Z kolei układ endokrynnny zapewnia powolną, bardziej uogólnioną regulację poprzez wydzielanie hormonów do układu krążenia, by oddziaływać w miejscach odległych, w sposób rozproszony przez okres minut, godzin lub dni.

Na obwodzie AUN składa się z nerwów, zwojów oraz spłotów, które unerwiają serce, naczynia krwionośne, gruczoły, inne narządy trzewne oraz mięśnie gładkie w różnych tkankach. W oparciu o różnice anatomiczne i neuroprzełączniki, AUN dzieli się na część współczulną i przywspółczulną. Część współczulna, włączając w to rdzeń nadnerczy, nie jest niezbędna do życia w ustabilizowanym środowisku, lecz brak funkcji współczulnych staje się widoczny w sytuacji stresowej (np. nie wystąpiłyby kompensacyjne odpowiedzi sercowo-naczyniowe na zmianę postawy i wysiłek; nastąpiłoby omdlenie). Układ współczulny normalnie jest stale aktywny, dostosowuje się na bieżąco do zmieniającego się środowiska. Może także działać jako jedna struktura, zwłaszcza podczas stanu wściekłości lub przerażenia i wpływać na nieunerwione współczulnie struktury w całym organizmie. Zwiększając przez to częstość pracy serca i ciśnienie krwi, przełączając przepływ krwi ze skóry i obszarów trzewnych do mięśni szkieletowych, zwiększając stężenie glukozy we krwi, rozszerzając oskrzeliki i źrenice oraz generalnie przygotowując organizm do „walki lub lotu”.

Układ przywspółczulny, zorganizowany przede wszystkim do dyskretnych i lokalnych działań, zmniejsza częstość pracy serca, obniża ciśnienie krwi, stymuluje motorykę i funkcje wydzielniczą przewodu pokarmowego, ułatwia wchłanianie składników odżywczych, chroni siatkówkę oka przed nadmiarem światła oraz opróżnia pęcherz moczowy i odbytnicę. Wiele odpowiedzi przywspółczulnych jest gwałtownych i ma charakter zwrotny. Ponieważ część przywspółczulna AUN skupia się przede wszystkim na oszczędzaniu energii i podtrzymaniu funkcji organizmu w okresach sytości i minimalnej aktywności, jego eliminacja uniemożliwia życie.

WŁÓKNA AFERENTNE AUTONOMICZNE

Włókna dośrodkowe (aferejne) narządów wewnętrznych stanowią pierwsze ogniwo w łuku odruchowym układu autonomicznego. Z pewnymi wyjątkami, takimi jak lokalne odruchy aksonalne, większość odruchów trzewnych przebiega za pośrednictwem ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Informacje na temat stanu narządów wewnętrznych przekazywane są do OUN poprzez dwa główne układy czuciowe: autonomiczny układ czuciowy w nerwach czaszkowych (przywspółczulny) oraz autonomiczny układ czuciowy w rdzeniu kręgowym (współczulny). Układ czuciowy autonomiczny w nerwach czaszkowych przekazuje głównie informacje mechanoreceptorowe oraz chemosensoryczne, podczas gdy dośrodkowe włókna rdzeniowego układu autonomicznego przewodzą głównie informacje związane ze zmianą temperatury oraz uszkodzeniem tkanek pochodzenia mechanicznego, chemicznego i termicznego. Informacje czuciowe autonomiczne w części czaszkowej docierają do OUN drogą czterech nerwów czaszkowych: nerwu trójdzielnego (V), twarzowego (VII), językowo-gardłowego (IX) oraz błędnego (X). Te cztery nerwy czaszkowe przewodzą informacje czuciowe autonomiczne z wewnętrznych części twarzy i głowy (V), języka (smaku, VII), podniebienia twardego i górnej części jamy ustno-gardłowej (IX) oraz kłębka tętnicy szyjnej, dolnej części jamy ustno-gardłowej, krtani, tchawicy, przely-

ku oraz narządów klatki piersiowej i brzucha, z wyjątkiem narządów wewnętrznych miednicy (X). Narządy wewnętrzne miednicy unerwione są przez nerwy krzyżowe segmentów od drugiego do czwartego. Włókna autonomiczne dośrodkowe z tych czterech nerwów czaszkowych kończą się topograficznie w jądrze pasma samotnego (solitary tract nucleus – STN).

Włókna czuciowe dośrodkowe z narządów wewnętrznych wchodzi do OUN także przez nerwy rdzeniowe. Te, które związane są z odczuwaniem zmian składu chemicznego (chemodetekcją) w mięśniach mogą pojawiać się na wszystkich poziomach rdzenia, podczas gdy włókna dośrodkowe czuciowe autonomiczne na ogół występują w odcinku piersiowym, gdzie stwierdza się współczulne neurony przedzwojowe. Włókna dośrodkowe czuciowe miedniczne wchodzi na poziomach segmentów S2-S4 i mają znaczenie przy regulacji przywspółczulnej impulsacji dośrodkowej krzyżowej. Na ogół włókna autonomiczne dośrodkowe, które wchodzi do nerwów rdzeniowych, przekazują informacje związane ze zmianą temperatury, a także nocycytną wegetatywną impulsacją dośrodkową, związaną ze stymulacją mechaniczną, chemiczną oraz termiczną.

Nie scharakteryzowano jednoznacznie neuroprzełączników, które pośredniczą w przekazywaniu w włókien czuciowych. Głównymi kandydatami do roli neuroprzełączników, które przekazują nocycytną bodźce z obwodu do rdzenia kręgowego i struktur wyższych, są: substancja P i peptyd związany z genem kalcytoniny. W przekazywaniu impulsów aferentnych ze struktur autonomicznych uczestniczą również inne neuroaktywne peptydy, w tym somatostatyna, wazoaktywny polipeptyd jelitowy (vasoactive intestinal polypeptide – VIP) i cholecystokinina. Ponadto trifosforan adenozy (adenosine triphosphate – ATP) wydaje się być neuroprzełącznikiem w pewnych neuronach czuciowych, również w tych, które unerwiają pęcherz moczowy. Enkefaliny, obecne w neuronach wstawkowych (interneuronach) tylnych części rdzenia kręgowego (w obrębie obszaru określanego mianem istoty galaretowatej – substantia gelatinosa), mają działanie antynocycytną, które – jak się wydaje – wynika z presynaptycznego i postsynaptycznego oddziaływania hamującego na uwalnianie substancji P i zmniejszenie aktywności komórek, które wysyłają bodźce z rdzenia kręgowego do wyższych ośrodków w OUN. W przekazywaniu reakcji czuciowych do rdzenia kręgowego znaczącą rolę odgrywają także aminokwasy pobudzające – kwas glutaminowy i asparaginowy.

OŚRODKOWE POŁĄCZENIA UKŁADU AUTONOMICZNEGO

Prawdopodobnie nie ma żadnych czysto autonomicznych lub czysto somatycznych ośrodków integracyjnych i powszechne jest zazębianie się funkcji. Reakjom somatycznym zawsze towarzyszą reakcje wegetatywne i odwrotnie. Odruchy autonomiczne można wywołać na poziomie rdzenia kręgowego a objawiają się one poprzez pocenie się, wahania ciśnienia krwi, reakcje naczynioruchowe na zmiany temperatury oraz odruchowe opróżnianie pęcherza moczowego, odbytnicy i pęcherzyków nasiennych. Podwzgórze i STN uważane są za główne miejsca integracji funkcji AUN, które obejmują: regulację temperatury ciała, równowagi wodnej, metabolizmu węglowodanów i tłuszczów, ciśnienia krwi, emocji, snu, oddychania oraz czynności rozrodczych. Sygnały przechodzą przez wstępujące drogi rdzeniowo-opuszkowe, układ limbiczny, neostriatum (nowe prążkowie – jądro ogoniaste i skorupę), korę mózgową oraz w mniejszym stopniu poprzez inne, wyższe ośrodki mózgu.

OUN może wytwarzać szeroki zakres ukierunkowanych reakcji autonomicznych i somatycznych. Wysoko zintegrowane wzorce reakcji na ogół organizowane są na poziomie podwzgórza i obejmują składniki autonomiczne, wewnątrzwydzielnicze oraz dotyczące zachowania. Bardziej ograniczone układy reakcji są integrowane na innych poziomach, podstawowej części przodomózgowia, pnia mózgu i rdzenia kręgowego.

PODZIAŁ OBWODOWEGO AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO: NERWY EFERENTNE. Po stronie odśrodkowej (eferentnej) układ autonomiczny składa się z dwóch dużych części: 1) piersiowo-lędźwiowego ośrodka współczulnego rdzenia kręgowego oraz 2) ośrodków przywspółczulnych czaszkowych i krzyżowych (ryc. 6-1).

Na wszystkich przedzwojowych włóknach autonomicznych, wszystkich zazwojowych włóknach przywspółczulnych oraz na kilku zazwojowych włóknach współczulnych neuroprzebieżnikiem jest *acetylocholina* (ACh). Włókna adrenergiczne stanowią większość zazwojowych włókien współczulnych; przebieżnikiem tutaj jest *norepinefryna* (NE, *noradrenalina*). Określenie *cholinergiczny* i *adrenergiczny* odnosi się do neuronów, które uwalniają odpowiednio ACh lub NE.

CZĘŚĆ WSPÓLCZULNA ANS

Komórki, które dają początek przedzwojowym włóknom tej części układu autonomicznego, leżą głównie w słupach pośrednio-bocznych (*intermediolateralis columns*) i rozciągają się one od pierwszego segmentu piersiowego do drugiego lub trzeciego segmentu lędźwiowego. Aksony tych komórek biegną w korzeniach przednich (brzusznych) i tworzą synapsy z neuronami leżącymi w zwojach współczulnych poza osiłą mózgowo-rdzeniową. Zwoje współczulne występują w trzech lokalizacjach: przykręgowej, przedkręgowej i zakończeniowej.

Po każdej stronie kręgosłupa 22 pary współczulnych zwojów kręgowych tworzą pnie współczulne. Zwoje łączą się ze sobą nawzajem poprzez gałęzie międzyzwojowe oraz z nerwami rdzeniowymi poprzez gałęzie łączące (*rami communicantes*). Gałęzie łączące białe ograniczone są do odcinków unerwienia współczulnego piersiowo-lędźwiowego. Biegają w nich przedzwojowe włókna zmielinizowane, które wychodzą z rdzenia kręgowego poprzez korzenie przednie nerwów rdzeniowych. Ze zwojów pnia współczulnego wychodzą gałęzie łączące szare, w których biegną zazwojowe włókna z powrotem do nerwów rdzeniowych, aby dotrzeć do gruczołów potowych, mięśni przywłosnych, do naczyń krwionośnych mięśni szkieletowych oraz skóry. Zwoje przedkręgowe leżą w obrębie jamy brzusznej oraz miednicy, w pobliżu brzusznej powierzchni trzonów kręgowych i składają się głównie ze zwojów spłotu autonomicznego trzewnego (słonecznego), kręzkowego górnego, aortalno-nerkowego oraz kręzkowego dolnego. Zwoje końcowe są nieliczne, leżą w pobliżu narządów, które unerwiają oraz obejmują zwoje związane z pęcherzem moczowym, odbytnicą i zwoje szyjne w okolicy szyi. Ponadto poza pniem współczulnym, szczególnie w okolicy piersiowo-lędźwiowej, położone są małe zwoje pośrednie, które zwykle znajdują się w bliskim sąsiedztwie gałęzi łączących i korzeni przednich nerwów rdzeniowych.

Przedzwojowe włókna wychodzące z rdzenia kręgowego mogą tworzyć synapsy z neuronami więcej niż jednego zwoju pnia współczulnego. Główne zwoje końcowe nie muszą odpowiadać pierwotnemu poziomowi, z którego wychodzą włókna przedzwojowe z rdzenia kręgowego. Wiele włókien przedzwojowych od piątego do ostatniego odcinka piersiowego przechodzi przez zwoje przykręgowe, aby utworzyć nerwy trzewne. Większość włókien nerwów trzewnych nie tworzy synaps, dopóki nie dotrą do zwoju trzewnego; inne bezpośrednio unerwiają rdzeń nadnerczy (patrz poniżej).

Zazwojowe włókna wychodzące ze zwojów współczulnych unerwiają narządy wewnętrzne klatki piersiowej, jamy brzusznej, głowy i szyi. Tułów i kończyny zaopatrywane są przez włókna współczulne biegnące w nerwach rdzeniowych, jak opisano wcześniej. Zwoje przedkręgowe zawierają ciała komórek, których aksony unerwiają gruczoły i mięśnie gładkie trzewi jamy brzusznej oraz miednicy. Wiele włókien współczulnych górnego odcinka piersiowego, wychodzących ze zwojów kręgowych, tworzy spłoty końcowe, takie jak spłot sercowy, przełykowy oraz płucny. Unerwienie współczulne do głowy i szyi (naczynioruchowe, rozszerzające źrenice, wydzielnicze oraz przywłosne) biegnie poprzez szyjny pień współczulny i jego trzy zwoje. Wszystkie włókna zazwojowe w tym pniu pochodzą z ciał komórek zlokalizowanych w tych trzech zwojach; wszystkie włókna przedzwojowe wywodzą się z górnych odcinków piersiowych rdzenia kręgowego, powyżej pierwszego segmentu piersiowego żadne włókno współczulne nie opuszcza OUN.

Rdzeń nadnerczy i pozostała tkanka chromochłonna są embriologicznie i anatomicznie podobne do zwojów współczulnych; wszystkie pochodzą z grzebienia nerwowego. Rdzeń nadnerczy zarówno u ludzi, jak i u wielu innych gatunków różni się od zwojów współczulnych tym,

że jego pierwotną katecholaminą jest epinefryna (*Epi*, *adrenalina*), nie NE. Komórki chromochłonne w rdzeniu nadnerczy unerwione są poprzez zwykłe włókna przedzwojowe, które uwalniają ACh.

CZĘŚĆ PRYWSPÓLCZULNA ANS

Część przywspółczulna ANS składa się z włókien przedzwojowych, które rozpoczynają się w OUN, i ich połączeń zazwojowych. Ośrodki centralne położone są w śródmózgowiu, rdzeniu przedłużonym oraz krzyżowej części rdzenia kręgowego. Impulsacja odśrodkowa ze śródmózgowia (*nakrywkowa*) składa się z włókien wychodzących z jądra Edingera-Westphala – jądra nerwu trzeciego – i dochodzi do zwoju rzęskowego w oczodole. Impulsacja odśrodkowa z rdzenia przedłużonego składa się z przywspółczulnych składników nerwów czaszkowych siódmego, dziewiątego i dziesiątego. Włókna w nerwie siódmym (twarzowym) tworzą strunę bębenkową, która unerwia zwoje leżące w pobliżu ślinianki podżuchowej i podjęzykowej. Tworzą one również nerw skalisty większy, który unerwia zwój skrzydłowo-podniebienny. Autonomiczne komponenty nerwu dziewiątego (językowo-gardłowego) unerwiają zwoje uszne. Zazwojowe włókna przywspółczulne wychodzące z wymienionych zwojów zaopatrują mięsień zwieracz tęczówki (mięsień kurczący źrenicę), mięsień rzęskowy, ślinianki, gruczoł łzowy oraz gruczoły śluzowe jamy nosowej, ustnej i gardła. Włókna te zawierają także nerwy naczyńi rozszerzające biegnące do tych samych narządów. Nerw dziesiąty (błędny) bierze początek w rdzeniu przedłużonym i zawiera włókna przedzwojowe, z których większość nie ulega przełączeniu, dopóki nie osiągną małych zwojów, leżących bezpośrednio śródściennie lub w pobliżu narządów wewnętrznych klatki piersiowej bądź jamy brzusznej. W ścianie jelit włókna nerwu błędnego kończą się wokół komórek zwojowych w spłotach mięśniówki jelit i warstwy podśluzówkowej. Z tego względu włókna przedzwojowe są bardzo długie, podczas gdy włókna zazwojowe są bardzo krótkie. W nerwie błędnym biegnie również o wiele większa liczba włókien dośrodkowych (choćby najwyraźniej bez włókien bólowych) z trzewi do rdzenia przedłużonego; ciała komórek tych włókien leżą głównie w zwoju dolnym nerwu błędnego.

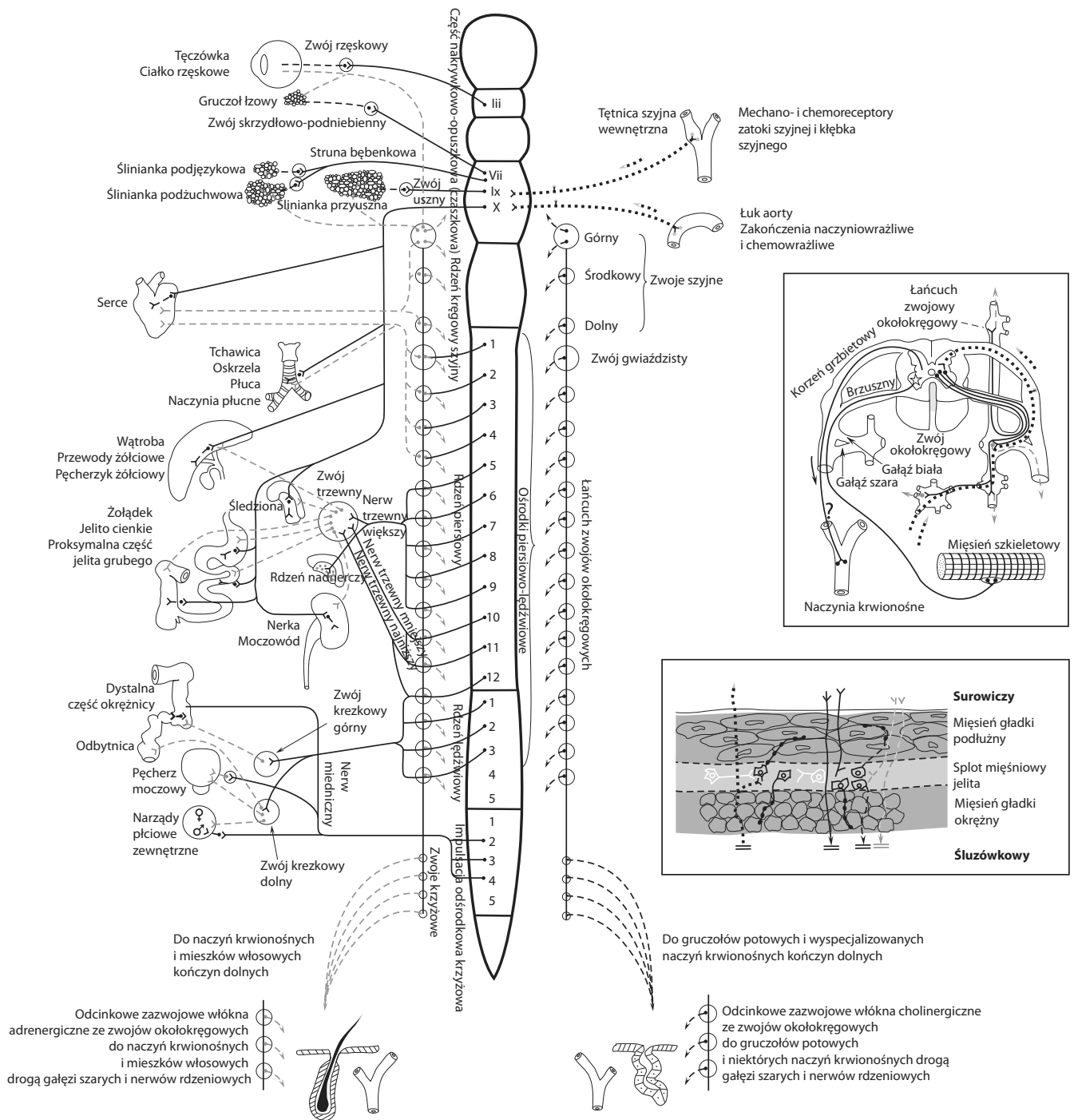
Impulsacja odśrodkowa przywspółczulna krzyżowa składa się z aksonów, które odchodzą z komórek drugiego, trzeciego i czwartego segmentu rdzenia krzyżowego i biegną jako włókna przedzwojowe, tworząc nerwy trzewne miedniczne (nerwy wzwodowe – *nervi erigentes*). Przebieżają się one w zwojach końcowych, leżących w pobliżu lub w obrębie pęcherza moczowego, odbytnicy oraz narządów płciowych. Impulsacja odśrodkowa nerwu błędnego oraz krzyżowych odcinków rdzenia zaopatruje we włókna ruchowe i wydzielnicze narządy klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy, jak pokazano na rycinie 6-1.

JELITOWY UKŁAD NERWOWY

Aktywność przewodu pokarmowego jest kontrolowana miejscowo poprzez oddzielną część układu nerwowego (zwaną też jelitowym układem nerwowym; *enteric nervous system* – ENS). Część jelitowa układu autonomicznego bierze udział w kontroli czuciowo-ruchowej i dlatego składa się z dośrodkowych neuronów czuciowych oraz dużej liczby włókien ruchowych i neuronów wstawkowych, które można podzielić na dwa główne spłoty nerwowe: spłot mięśniowy jelit (*Aurebacha*) oraz spłot podśluzówkowy (*Meissnera*). Spłot mięśniowy, położony pomiędzy warstwą mięśniową podłużną i okrężną, odgrywa ważną rolę w kurczeniu się i rozkurczeniu mięśni gładkich przewodu pokarmowego. Spłot podśluzówkowy wiąże się z funkcjami wydzielniczymi i absorpcyjnymi nabłonka przewodu pokarmowego, lokalnym przepływem krwi oraz z aktywnością neuroimmunologiczną. Część jelitowa składa się z elementów współczulnych i przywspółczulnych układu nerwowego i posiada czuciowe złącza nerwowe poprzez zwoje rdzeniowe i zwój dolny nerwu błędnego (patrz rozdz. 37).

Przywspółczulny wpływ na przewód pokarmowy ma charakter pobudzający; neurony przedzwojowe w nerwie błędnym unerwiają zwoje przywspółczulne spłotów jelitowych. Nerwy współczulne zazwojowe także tworzą synapsy na śródściennych zwojach jelitowych przywspółczulnych. Aktywność układu współczulnego wywołuje rozkurcz głównie poprzez zahamowanie uwalniania ACh ze zwojów przedzwojowych.

Wewnętrzne pierwotne neurony dośrodkowe obecne są w spłotach mięśniowym i podśluzówkowym. Odpowiadają one na bodźce chemiczne w świetle jelita, na mechaniczne odkształcenie błony śluzowej oraz na rozciąganie. Zakończenia nerwowe pierwotnych neuronów dośrodkowych można uaktywnić pewną liczbą substancji endogennych (*np.* sero-



RYC. 6-1. Autonomiczny układ nerwowy. Schematyczne przedstawienie autonomicznego układu nerwowego oraz narządów efektorowych w oparciu o chemiczne pośrednictwo w przekazywaniu impulsów nerwowych. *Na ciemnoszaro* – zakończenia cholinergiczne; *na szaro* – adrenergiczne; *linia ciemnoszara, wy kropkowana* – dośrodkowe włókna autonomiczne; *linia ciągła* – włókna przedzwojowe; *linie przerywane* – włókna zazwojowe. W górnym prostokącie po prawej stronie ukazano szczegóły rozgałęzień włókien adrenergicznych na każdym z poziomów rdzenia kręgowego, drogę dośrodkowych nerwów trzewnych, cholinergicznego charakteru nerwów ruchowych somatycznych do mięśni szkieletowych oraz zakładany charakter włókien nacyniorozszerzających w korzeniach grzbietowych nerwów rdzeniowych. Gwiazdka (*) wskazuje, że nie wiadomo, gdzie leżą ciała komórek włókien nacyniorozszerzających i czy mają one charakter ruchowy czy czuciowy. W prostokącie dolnym po prawej stronie przedzwojowe nerwy błędne (*linia ciągła, ciemnoszara*) wychodzące z pnia mózgu przełączają się na neurony zarówno pobudzające, jak i hamujące, znajdujące się w splotcie mięśniówki jelita. Przełączenie na zazwojowy neuron cholinergiczny (*ciemnoszara linia z gruzelkami*) wywołuje pobudzenie, podczas gdy przełączenie na neurony purynergiczne, peptydowe (VIP) lub wytwarzające tlenek azotu (NO) (*czarne linie z gruzelkami*) doprowadza do rozkurczu. Nerwy czuciowe pochodzące głównie z warstwy śluzówkowej (*linie wy kropkowane, ciemnoszare*) wysyłają sygnały dośrodkowe do OUN, ale często tworzą odgałęzienia i synapsy ze zwojami w splotcie. Przekaznikiem w nich jest substancja P i inne tachykininy. Inne neurony wstawkowe (*białe*) zawierają serotoninę i będą modulować wewnętrzną aktywność poprzez wytworzenie synaps z innymi neuronami wywołującymi pobudzenie lub rozkurcz (*czarne*). Neurony cholinergiczne, adrenergiczne i niektóre peptyderygiczne przechodzą przez mięśnie gładkie okrężne, aby przełączyć się w splotce podśluzówkowym lub zakończyć się w warstwie śluzówkowej, gdzie ich przekaznik może stymulować albo hamować wydzielanie w przewodzie pokarmowym.