



ΚΦΕ 53
ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΗΣ ΥΛΗΣ ΣΕ ΕΜΒΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ
2015-2016
Ανδρέας Σκορίλας

4^η ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναστάσιος Νέζης
ΑΜ: 81717

Θέμα 1

Μηχανισμός της μυϊκής συστολής και παθοφυσιολογία αυτής.

Εισαγωγή: Τύποι και δομές μυϊκού ιστού

Ο μυϊκός ιστός αποτελεί ένα πολύ μεγάλο μέρος της μάζας του ανθρώπινου σώματος (περίπου τα 50%) και η χρησιμότητά του εκτίνεται σε ένα πολύ μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων. Κατά βάση, τέσσερεις είναι οι κύριες λειτουργίες του μυϊκού ιστού:

- Παράγει κίνηση
- Υποστηρίζει τη στάση του σώματος
- Σταθεροποιεί τις αρθρώσεις
- Παράγει θερμότητα

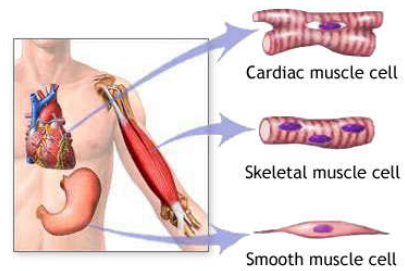
Για να μπορέσει να επιτελέσει τις παραπάνω λειτουργίες, ο μυϊκός ιστός έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Παρουσιάζει **διεγερσιμότητα**, δηλαδή δέχεται και αντιδρά σε ερεθίσματα [**ερέθισμα**: χημικής φύσεως: νευροδιαβιβαστές, ορμόνες pH, **αντίδραση**: δημιουργία ηλεκτρικού σήματος και πρόκληση σύσπασης του μυός]

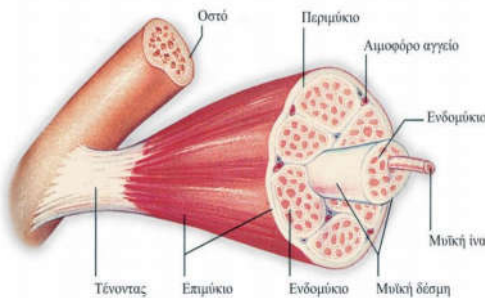
- Παρουσιάζει **συσταλτικότητα**, δηλαδή μπορεί να βραχύνεται όταν διεγερθεί
- Παρουσιάζει **διατασιμότητα**, δηλαδή μπορεί να εκτείνεται παθητικά όταν του ασκείται δύναμη
- Παρουσιάζει **ελαστικότητα**, δηλαδή μπορεί να επανέλθει στο αρχικό του μήκος μετά την έκταση

Ο μυϊκός ιστός εμφανίζεται σε τρεις τύπους:

- 1) **Σκελετικός**: προσφύεται στα οστά, επιτρέπει και ελέγχει τις κινήσεις, ελέγχεται από το ΚΝΣ και λειτουργεί εκούσια.
- 2) **Καρδιακός**: υπάρχει μόνο στην καρδιά, μοιάζει σε δομή με τον σκελετικό, αλλά λειτουργεί ακούσια. Ελέγχεται από το ΑΝΣ.
- 3) **Λείος**: υπάρχει στα τοιχώματα των αγγείων, των σπλάχνων και των αναπνευστικών οδών. Επίσης υπάρχει στο στομάχι και στην ουροδόχο κύστη. Δεν παρουσιάζει ραβδώσεις (όπως οι δύο προηγούμενοι) αλλά λειτουργεί ακούσια, όπως ο καρδιακός, και ελέγχεται από το ΑΝΣ.

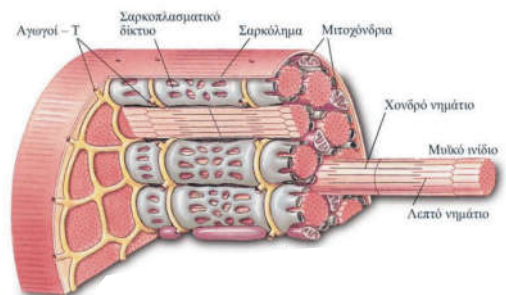


Δομή του Σκελετικού μύος



Βασικό δομικό στοιχείο του μύος είναι το μυϊκό κύτταρο που ονομάζεται **μυϊκή ίνα**. Κάθε μυϊκή ίνα περιβάλλεται από συνδετικό ιστό (ενδομύκιο), δέσμες μυϊκών ινών περιβάλλονται από άλλο συνδετικό ιστό (περιμύκιο) και ομάδες δεσμών, που αποτελούν τον μυ, περιβάλλονται επίσης από συνδετικό ιστό (επιμύκιο), το οποίο καταλήγει στον τένοντα.

Μυϊκή ίνα: είναι ένα κυλινδρικό κύτταρο με μήκος από μερικά mm έως 30 cm. Περιέχει μιτοχόνδρια, ένα τροποποιημένο ενδοπλασματικό δίκτυο (το **σαρκοπλασματικό δίκτυο**) και πολλούς πυρήνες που βρίσκονται κάτω από την πλασματική μεμβράνη (το **σαρκόλημα**). Το βασικότερο, όμως, χαρακτηριστικό των μυϊκών ινών είναι τα **μυϊκά ινίδια**.

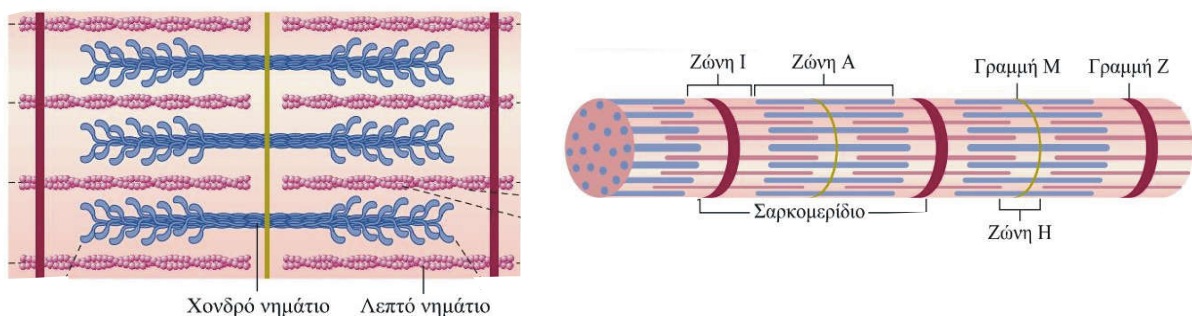


Σε αυτά οφείλονται και οι χαρακτηριστικές ραβδώσεις των σκελετικών μυών. Αποτελούνται από συστατές ρυθμιστικές πρωτεΐνες και σε αυτά οφείλεται η ιδιότητα της σύσπασης του μυός.

Οι πρωτεΐνες αυτές καλούνται **μυονημάτια** και είναι δύο ειδών: χονδρά (που αποτελούνται περίπου από 250 μόρια από την πρωτεΐνη **μυοσίνη**) και λεπτά (που αποτελούνται από την πρωτεΐνη **ακτίνη**, η οποία πολυμερίζεται σε μακριές αλυσίδες. Επιπλέον εκεί υπάρχουν και οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες: **τροπομυοσίνη** και **τροπονίνη**).



Τα χονδρά και τα λεπτά μυονημάτια τοποθετούνται παράλληλα κατά μήκος του μυϊκού ινιδίου, σχηματίζοντας υπομονάδες (**σαρκομερίδια**) που επαναλαμβάνονται.

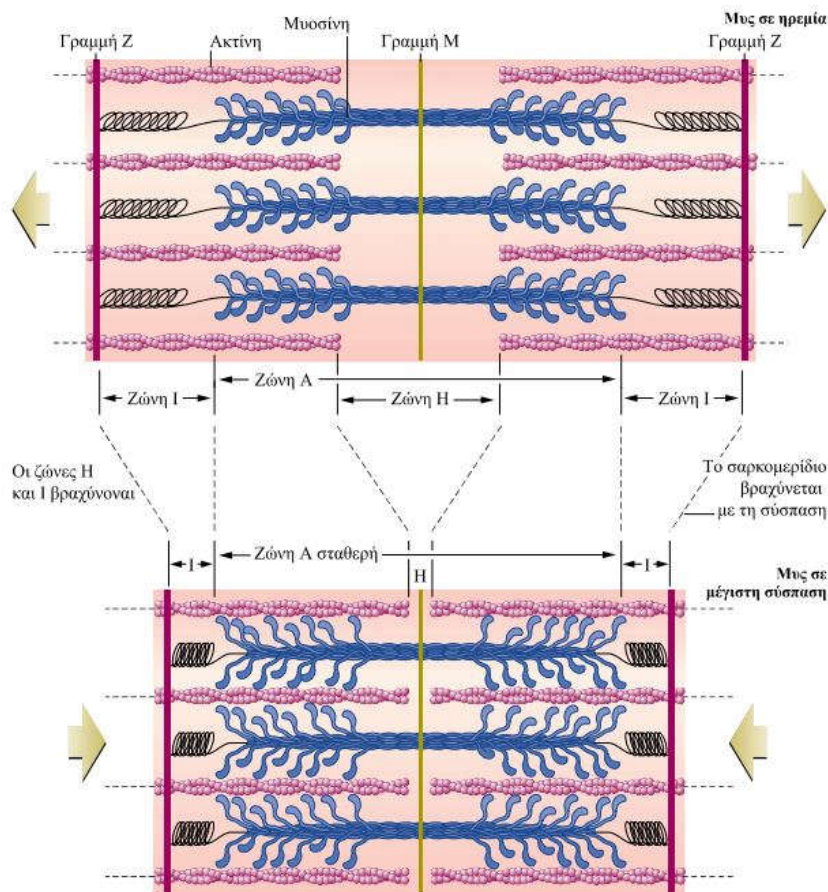


Αυτά είναι τα τμήματα της μυϊκής ίνας που προκαλούν τη σύσπαση. Οι περιοχές (ζώνες) που φαίνονται στα σχήματα, θα παίξουν ρόλο στον μηχανισμό της μυϊκής σύσπασης που θα δούμε αμέσως μετά. Να πούμε επίσης ότι τα χονδρά και τα λεπτά νημάτια ενώνονται με **εγκάρσιες συνδέσεις** (με τμήματα της μυοσίνης που συνδέονται πάνω σε συγκεκριμένες θέσης της ακτίνης).

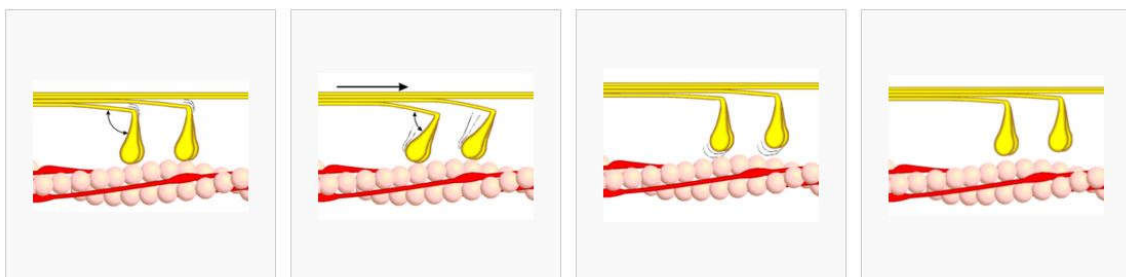
Μηχανισμός της μυϊκής συστολής

Από το 1954 οι Huxley & Huxley προτείνουν τη θεωρία της **ολίσθησης των νημάτων** στηριζόμενοι σε οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Κατά την παραπάνω θεωρία, η βράχυνση της μυϊκής ίνας οφείλεται στις αντίστοιχες βραχύνσεις των μυϊκών ινιδίων που

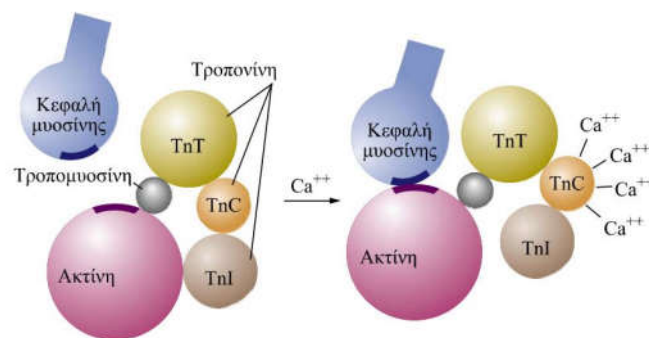
δημιουργούνται όταν τα λεπτά νημάτια της ακτίνης ολισθαίνουν ανάμεσα στα χονδρά νημάτια της μυοσίνης. Η ζώνη A (μήκος μυοσίνης) παραμένει σταθερή, ενώ οι ζώνες H και I μικραίνουν λόγω ολίσθησης. Η γραμμή M παραμένει στη θέση της, ενώ οι γραμμές Z πλησιάζουν την M από τις δύο πλευρές. Τελικά το σαρκομερίδιο βραχύνεται.



Πως και γιατί γίνεται όμως αυτή η ολίσθηση; Τα εγκάρσια τμήματα της μυοσίνης συνδέονται με την ακτίνη. Στη συνέχεια αποκολλώνται και επανασυνδέονται σε διπλανά σημεία. Έτσι “τραβάνε” προς το μέρος τους τα νημάτια της ακτίνης και γίνεται η συστολή. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται πολλές φορές. Η απαιτούμενη, για τη διαδικασία, ενέργεια προέρχεται από υδρόλυση του ATP από την κεφαλή της μυοσίνης.

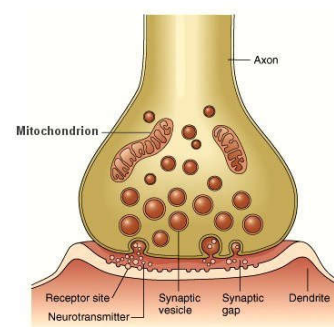


Ο έλεγχος της όλης διαδικασίας γίνεται με τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες: η **τροπομυοσίνη** είναι μια από αυτές, η οποία συνδέεται στο σημείο εκείνο της ακτίνης που θα συνδεθεί η κεφαλή της μυοσίνης. Όταν δεν πρέπει να υπάρξει σύνδεση, η τροπομυοσίνη καταλαμβάνει αυτή τη θέση. Για την απομάκρυνση ή όχι της τροπομυοσίνης, ευθύνεται μια δεύτερη ρυθμιστική πρωτεΐνη, η **τροπονίνη**. Αυτή αποτελείται από 3 υπομονάδες (TnT, TnC, TnI) και η μία από αυτές (η TnC) έχει μεγάλη συγγένεια με το Ca^{++} (ασβέστιο). Μπορεί λοιπόν να συνδεθεί αντιστρεπτά (δηλαδή και να αποσυνδεθεί) με αυτό. Η TnC της τροπονίνης συνδέεται με το ασβέστιο, μετατοπίζεται όλη η τροπονίνη και στη συνέχεια η τροπομυοσίνη, απελευθερώνεται η θέση σύνδεσης και έρχεται η μυοσίνη και συνδέεται στην ακτίνη.



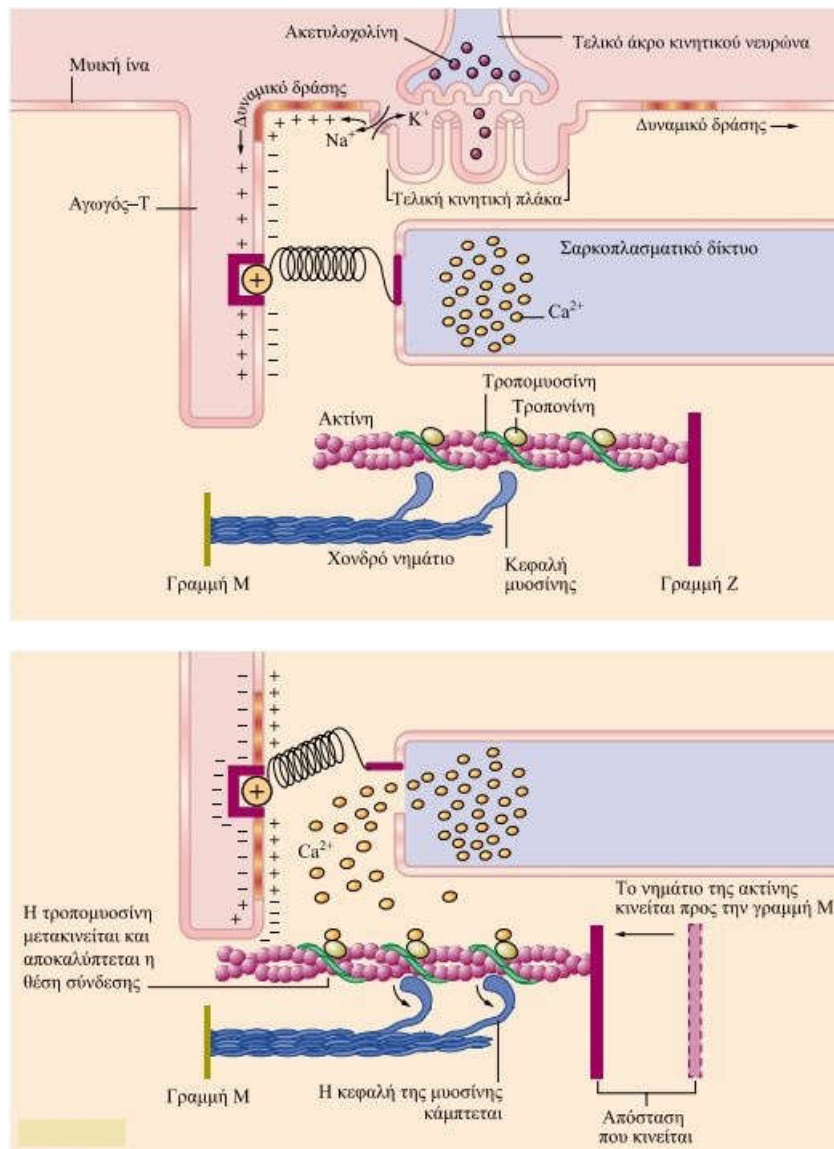
Η μυϊκή συστολή επομένως σχετίζεται με τη συγκέντρωση του ασβεστίου: όταν έχουμε συγκέντρωση $<10^{-7}$ M, οι θέσεις σύνδεσης της μυοσίνης στην ακτίνη, είναι κατειλημμένες από τροπομυοσίνη. Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου, η τροπονίνη τραβάει την τροπομυοσίνη, οι θέσεις απελευθερώνονται, η μυοσίνη συνδέεται στην ακτίνη, την τραβάει και ο μυς συσπάται.

Και ερχόμαστε στην επόμενη ερώτηση: τι προκαλεί την αλλαγή στη συγκέντρωση του Ca^{++} , ώστε να ξεκινήσει η διαδικασία της μυϊκής συστολής; Η εντολή ξεκινάει από τον κινητικό νευρώνα, όπου έχει το κυτταρικό του σώμα στον νωτιαίο μυελό, ενώ ο νευράξονάς του στο τέλος διαχωρίζεται έτσι ώστε να εισέρχεται στον μυ και καθένα από τα άκρα του να σχηματίζει μια **νευρομυϊκή σύναψη** με μια μυϊκή ίνα.



Τα συναπτικά κοκκία σπάνε, απελευθερώνουν τον νευροδιαβιβαστή (**ακετυλοχολίνη**) και δημιουργείται έτσι ένα **δυναμικό δράσης** στο σαρκόλημα της μυϊκής ίνας. Η διαδικασία ονομάζεται **ηλεκτρομηχανική σύζευξη**. Το δυναμικό δράσης “μετατοπίζεται” διαμέσου κάποιων μικρών κολπίσκων στο σαρκόλημα, που ονομάζονται **αγωγοί T**. Από εκεί

ενεργοποιείται μια διαδικασία η οποία απελευθερώνει το ασβέστιο που είναι εγκλωβισμένο στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Είδαμε πριν πως λειτουργεί το Ca. Φυσικά τίποτα δεν γίνεται ακαριαία. Από τη στιγμή που θα φτάσει το δυναμικό δράσης, μέχρι τη μυϊκή συστολή, μεσολαβεί κάποιος (πολύ μικρός) χρόνος που λέγεται **λανθάνουσα περίοδος**. Όταν η νευρική δραστηριότητα σταματήσει, το ασβέστιο ξαναμπαίνει μέσα στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και αφού η συγκέντρωσή του μικραίνει πάλι, ο μυς χαλαρώνει.



Ενεργειακή μελέτη της μυϊκής συστολής

Η διαδικασία της μυϊκής σύσπασης απαιτεί ενέργεια και αυτή προέρχεται από υδρόλυση το ATP. Η μηχανική ενέργεια που παράγεται μ' αυτόν τον τρόπο αποδίδεται είτε ως **τάση** (που αναπτύσσεται στους μύες) είτε ως **έργο** (που παράγουν οι μύες). Η σύσπαση του μυός, επομένως, απαιτεί ενέργεια και δεν αποδίδει κατ' ανάγκη έργο. Διακρίνουμε με αυτόν τον τρόπο δύο ειδών συσπάσεις:

- Την **ισοτονική**, όπου ο μυς βραχύνεται, παράγει έργο και η τάση που αναπτύσσεται παραμένει σχεδόν σταθερή (πχ το χέρι σηκώνει βάρος).
- Την **ισομετρική**, όπου ο μυς παραμένει στο ίδιο μήκος και δεν παράγει έργο (πχ το χέρι κρατάει σταθερά ένα βάρος με τον πήχη σε ορθή γωνία με το βραχιόνιο οστό). Αν και δεν παρατηρούμε μετακίνηση, ωστόσο κουραζόμαστε και αυτό σημαίνει ότι “στο βάθος” καταναλώνεται ενέργεια. Αυτό συμβαίνει γιατί σε επίπεδο μυϊκής ίνας, παρατηρείται ολίσθηση των μυονημάτων (με τους τρόπους που περιγράψαμε παραπάνω).



ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΥΪΚΗΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ (5 ΜΥΪΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ)

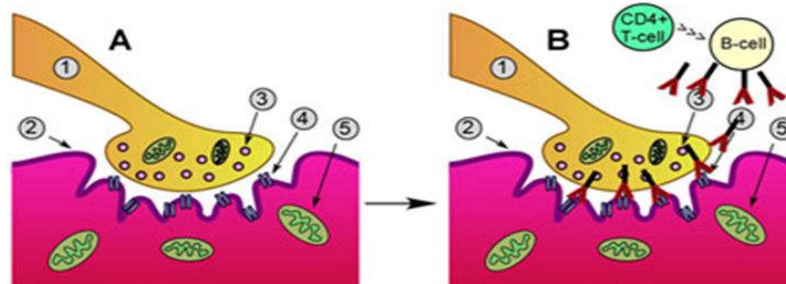
❶ ΜΥΑΣΘΕΝΙΑ

Συμπτώματα: παρατηρείται εύκολη κόπωση. Οι οφθαλμικοί μύες παρουσιάζουν πρώτοι το σύμπτωμα με αποτέλεσμα η πτώση των βλεφάρων (του ενός ή και των δύο) ή/και διπλωπία.



Επίσης παρατηρείται κόπωση στους μύες του προσώπου, της κατάποσης, της ομιλίας, του αυχένα για τη συγκράτηση της κεφαλής, των άκρων και των δακτύλων. Επίσης μπορούν να επηρεαστούν οι αναπνευστικοί μύες προκαλώντας δύσπνοια. Ως ασθένεια εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες 20-40 και κυρίως (60%) σε γυναίκες.

Αιτιολογία – Παθογένεια: οφείλεται σε δυσλειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης. Λόγω διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος, ο οργανισμός παράγει αντισώματα που “φράσουν” τους υποδοχείς του νευροδιαβιβαστή (ακετυλοχολίνης) μπλοκάροντας έτσι τη διαβίβαση του ερεθίσματος από το νεύρο στον μυ. Έτσι δεν είναι δυνατή η μυϊκή συστολή.



Παθογένεση της μυασθένειας

Αριστερά (A) παρουσιάζεται η φυσιολογική Νευρομυϊκή Σύναψη. Ερεθίσματα μεταδίδονται από την απώληση του κινητικού νεύρου (1) μέσω απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη (3) στη περιοχή μεταξύ του νεύρου και του μύος (2). Στη πλευρά του μύος η ακετυλοχολίνη συναντά τους υποδοχείς της (4) οι οποίοι μεταδίδουν το ερέθισμα στους μύες (5) με αποτέλεσμα την εκούσια κίνηση των μυών. Δεξιά (B) παρουσιάζεται η κατάσταση σε ασθενείς με μυασθένεια, όπου μια μη φυσιολογική δραστηριοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (Τα και Β λεμφοκύτταρα) οδηγεί τελικά στη παραγωγή αντισωμάτων εναντίον των υποδοχέων ακετυλοχολίνης, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η μετάδοση του ερεθίσματος από το νεύρο στους μύες και τελικά αδυναμία των μυών.

Αν και η αιτία της αυτοάνοσης παραγωγής αντισωμάτων παραμένει άγνωστη, σημαντική θεωρείται η δράση του θύμου αδένου: α) από υπερπλασία του θύμου αδένου ή β) από θύμωμα, δηλαδή όγκο στον θύμο αδένου.

❷ ΜΥΟΤΟΝΙΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

Πρόκειται για ένα είδος μυϊκής δυστροφίας (ομάδα ασθενειών με χαρακτηριστική την κληρονομικότητα, την προοδευτικότητα και την επιλεκτική απώλεια μυϊκής μάζας). Προκαλείται από αλλαγή σε ένα γονίδιο και συνοδεύεται από μυοτονία (καθυστέρηση στην χαλάρωση του μυ, μετά από συστολή). Οι ασθενείς την εμφανίζουν μεταξύ των ηλικιών 10-30 και ζουν συνήθως μέχρι τα 60.

Ως χαρακτηριστικό της μυοτονίας θεωρείται η καθυστέρηση απελευθέρωσης του χεριού από λαβή. Η δυστροφία παρατηρείται στη συνέχεια σε μύες του προσώπου, του λαιμού, των χεριών, των βραχιόνων και των ποδιών. Έχουν καταγραφεί δύο τύποι μυοτονικής δυστροφίας: α) η τύπου 1 (98%) που χωρίζεται σε i) εκ γενετής, ii) κλασική και iii) ήπια και β) τύπου 2 (2%).

Η πιο σοβαρή είναι η περίπτωση α) i) τύπου 1 – εκ γενετής, όπου το παιδί παρουσιάζει χαμηλό μυϊκό τόνο, γενικευμένη αδυναμία, αναπνευστικές επιπλοκές και ο θάνατος έρχεται σε νεαρή ηλικία. Όπως είπαμε προκαλείται από αλλαγή στο γενετικό υλικό. Όμως, η βιοχημική βάση για τη συγκεκριμένη διαδικασία είναι ακόμα άγνωστη. Εικάζεται ότι είναι ασθένεια κυτταρικών μεμβρανών και επηρεάζει διάφορους τύπους κυττάρων.

❸ ΤΕΤΑΝΟΣ

Πρόκειται για λοιμώδη ασθένεια, οφειλόμενη στο βακτήριο *κλωστρίδιο του τετάνου*. Τα σπόρια του βακτηρίου υπάρχουν παντού στη φύση, κυρίως σε σκουριασμένα μέταλλα, σε μεταλλικά αντικείμενα, σε άχυρα και στην κοπριά. Εισέρχονται στον οργανισμό από



Πληγές που μένουν ακάθαρτες και παραμένουν σε αυτές (δεν κυκλοφορούν στο αίμα) για 6-7 ημέρες. Εκεί επωάζονται (χωρίς συμπτώματα), αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται. Έτσι η τοξίνη που παράγεται, (νευροτοξίνη: *τετανοσπασμίνη*) φτάνει στα γάγγλια των νεύρων, τα ερεθίζει, τα παραλύει και προκαλεί τετανικούς σπασμούς. Η εξέλιξη της νόσου είναι στη συνέχεια (εφόσον δεν υπάρξει αντιμετώπιση με αντιτετανικό ορό ή δεν έχει γίνει το εμβόλιο) ραγδαία:

- Μυϊκοί σπασμοί στην κάτω σιαγόνα

- Τρίξιμο δοντιών
- Σαρδόνιος γέλωτας (σύσπαση μυών προσώπου)
- Σπασμοί αυχένα
- Σπασμοί σε όλο το σώμα και αδυναμία στήριξης
- Το σώμα παίρνει τοξοειδές σχήμα (“Άγνωστος Στρατιώτης” και “στρατιώτης του Goya”)
- Αδυναμία κατάποσης και αναπνοής
- Πιθανός θάνατος από ασφυξία



Φυσικά η νόσος αντιμετωπίζεται, αρχικά όπως είπαμε με εμβόλιο (παιδική ηλικία και ανανέωση κάθε 10 χρόνια) και εν συνεχεία, για τα μη εμβολιασμένα άτομα, αντιτετανικός ορός (*ανθρώπινη αντιτετανική ανοσοσφαιρίνη*). Αν η νόσος προλάβει και εξελιχθεί απαιτείται ΜΕΘ (με διασωλήνωση για υποστήριξη της αναπνοής και χορήγηση ηρεμιστικών και μυοχαλαρωτικών, καθαρισμός τραύματος και χορήγηση πενικιλίνης ή τετρακυκλίνης). Η ανάρρωση διαρκεί περίπου 10-15 μέρες.

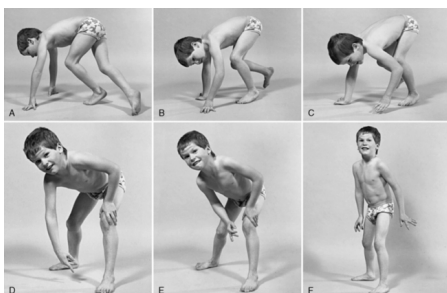
④ ΜΥΪΚΗ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑ DUCHENNE

Κληρονομική μυοπάθεια που μελετήθηκε τη δεκαετία του 1870 από τον Γάλλο νευρολόγο *Guillaume Duchenne* πάνω σε 13 αγόρια – ασθενείς. Αποτελεί την πιο συχνή μυοπάθεια και παρουσιάζεται συνήθως στην παιδική ηλικία, ως σοβαρή X-φυλοσύνδετη μορφή.



Παρουσιάζει ταχύ εκφυλισμό των μυών, με κατάληξη την αδυναμία βάδισης και τελικά τον θάνατο. Εμφανίζεται με συχνότητα 1 ανά 3500 άνδρες, ενώ οι γυναίκες μπορεί να είναι μόνο φορείς της νόσου και νοσούν σπανιότατα (αν ο πατέρας έχει πληγεί και η μητέρα είναι φορέας).

Προκαλείται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο DMD (δυστροφίνη) που έχει να κάνει με ελλείψεις ή διπλασιασμούς εξονίων (75%) και σημειακές μεταλλάξεις (25%) με τυχαία κατανομή. Το DMD είναι ένα από τα μεγαλύτερα γονίδια ($2,6 \times 10^6$ bp) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα Xp21. Η δυστροφίνη είναι μια πρωτεΐνη που αποτελεί σημαντική διαρθρωτική συνιστώσα μέσα στον μυ και παρέχει δομική σταθερότητα.



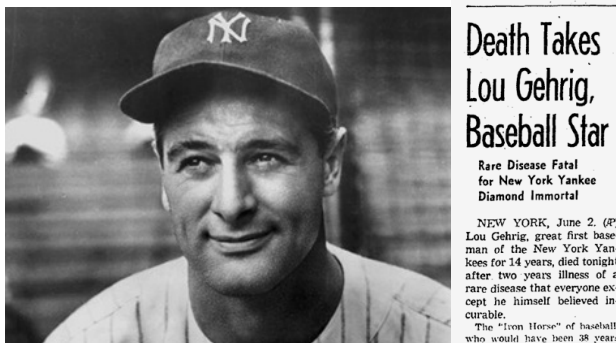
Τα συμπτώματα της δυστροφίας Duchenne εμφανίζονται σε αγόρια 3-5 ετών με δυσκολία στο τρέξιμο, στο βάδισμα και στην άνοδο σκάλας. Τα παιδιά σταδιακά εμφανίζουν την χαρακτηριστική μανούβρα Gower's:

Το IQ των ασθενών δεν ξεπερνά το 70. Μέχρι τα 12, αναγκάζονται να χρησιμοποιούν αναπηρικό αμαξίδιο. Παράπλευρα συμπτώματα επίσης, εμφανίζονται τότε (αναπνευστικά, καρδιακά, σκελετικά). Η διάγνωση γίνεται με δοκιμή DNA (προγεννητικός έλεγχος με αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών) ή με βιοψία σε μυϊκό ιστό. Δεν υπάρχει γνωστή, μέχρι τώρα, θεραπεία αλλά η χρήση φαρμάκων όπως κορτικοστεροειδή, βοηθάει στην καλύτερη ποιότητα ζωής.

⑤ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΠΛΑΓΙΑ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ (ALS)

[ή ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΛΟΥ ΓΕΗΡΙΓ]

Πρόκειται για μια νευροεκφυλιστική πάθηση που προσβάλλει νευρικά εγκεφαλικά και νωτιαία κύτταρα. Πήρε το όνομά της και έγινε γνωστή, από τον Αμερικανό αθλητή του baseball Lou Gehrig που λόγω της ασθένειας αναγκάστηκε να εγκαταλείψει το άθλημα (με έναν [συγκινητικό λόγο](#) προς τους φιλάθλους). Την ίδια ασθένεια (σε μια σπάνια ελαφριά μορφή της) έχει και ο διάσημος θεωρητικός αστροφυσικός Steven Hawking.



Η ασθένεια παρουσιάζεται με συχνότητα 3-6/100.000 άτομα και με αναλογία 3:2 σε άντρες : γυναίκες. Εμφανίζεται μεταξύ 56-63 ετών και σπανιότατα πριν τα 20 ή μετά τα 74.

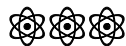
- ♦ Αμυοτροφική: σημαίνει την μη θρέψη των μυών (ατροφία και καταστροφή)
- ♦ Πλάγια: σχετίζεται με τις περιοχές του νωτιαίου μυελού όπου βρίσκονται ορισμένα από τα νευρικά κύτταρα που ελέγχουν τους μύες
- ♦ Σκλήρυνσης: καταστροφή των παραπάνω περιοχών

Η καταστροφή των κινητικών νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή απώλεια της ικανότητας του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού να ελέγχουν την κίνηση των μυών. Αρχικά παρουσιάζεται αδυναμία σε ένα πόδι, με δυσκολία στο βάδισμα ή στα χέρια / μπράτσα, με δυσκολία σε απλές κινήσεις όπως το κούμπωμα ενός κουμπιού ή το γύρισμα ενός κλειδιού στην κλειδαριά. Προκαλείται στη συνέχεια αδυναμία και ατροφία σε όλο το σώμα, με τελικό στάδιο την ολική παράλυση. Ο θάνατος επέρχεται από αναπνευστική ανεπάρκεια ή πνευμονία, λόγω παράλυσης των αναπνευστικών μυών.

Το “καλό” με την ALS είναι ότι δεν επηρεάζει το μυαλό του ασθενή (Steven Hawking!!!), την προσωπικότητά του, την οξυδέρκειά του, το IQ του ή τη μνήμη του. Επίσης δεν επηρεάζει όραση, όσφρηση, ακοή, αφή.

Υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες της ALS: α) η σποραδική ALS (πιο συχνή) όπου κάποιος μπορεί να νοσήσει ανεξάρτητα του ποιος ή που είναι και β) η οικογενειακή ALS (ή FALS) που είναι πιο σπάνια και είναι κληρονομική.

Τα ακριβή αίτια της ALS είναι άγνωστα. Όμως το 1993 ταυτοποιήθηκε η σχέση μεταξύ της FALS με μια μετάλλαξη στο γονίδιο που παράγει την υπεροξειδική δυσμουτάση (SOD1) και οφείλεται σε συσσώρευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Επίσης, ρόλος στην καταστροφή των κινητικών νευρώνων έχει αποδοθεί και στο γλουταμικό οξύ (glutamate), που αποτελεί έναν νευροδιαβιβαστή. Ασθενείς με ALS έχουν αυξημένα επίπεδα γλουταμικού στον ορό του αίματός τους. Ένας τρίτος παράγοντας που ελέγχεται ως αίτιο της ALS είναι τα αυτόαντισώματα, τα οποία άμεσα ή έμμεσα μπορούν να μειώσουν την λειτουργία των κινητικών νευρώνων.



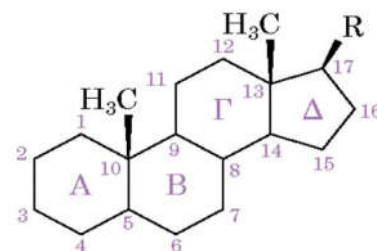
Θέμα 2

Είδη, βιοσύνθεση και μοριακοί μηχανισμοί δράσης των στεροειδών ορμονών.

Φυσιολογικές δράσεις, σχετιζόμενες ασθένειες, χρήσεις και κατάχρηση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ¹

Τα στεροειδή είναι μια οικογένεια οργανικών μορίων που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό ένα σύστημα 4 δακτυλίων (Α,Β,Γ,Δ) τριών εξαμελών και ενός πενταμελούς. Το σχήμα τους ονομάζεται τύπου ανάκλιντρον. Στον 17-άνθρακα του Δ-δακτυλίου υπάρχει η διαφοροποίηση δηλαδή το R, που υποδηλώνει διάφορες ανθρακικές αλυσίδες.



Επειδή οι δακτύλιοι που προαναφέραμε έχουν μια δύσκαμπτη γεωμετρική διάταξη, τα στεροειδή δεν παθαίνουν αναστροφή δακτυλίων στα κυκλοεξάνια.

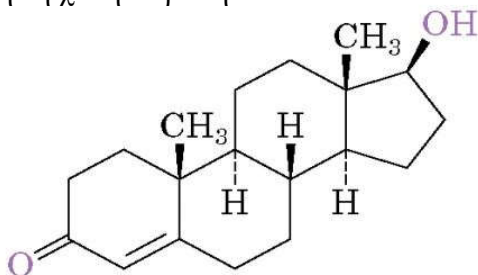
ΕΙΔΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ¹

Για το ανθρώπινο είδος, τα περισσότερα στεροειδή εμφανίζονται ως ορμόνες δηλαδή ουσίες που εκκρινόμενες από τους αδένες μεταφέρουν “πληροφορίες” στους ιστούς κινούμενες στο αίμα. Οι βασικές κατηγορίες στεροειδών ορμονών είναι οι **γεννητικές ορμόνες** (έλεγχος αναπαραγωγής και ανάπτυξης), οι **αδρενοκορτικές ορμόνες** (ρύθμιση ποικίλων μεταβολικών διαδικασιών) και τα **συνθετικά στεροειδή**.

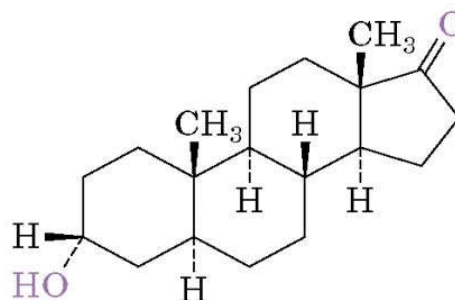
A) Γεννητικές Ορμόνες: ορμόνες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και ανάπτυξη.

Διαχωρίζονται σε:

A1) **Ανδρογόνα:** ανδρικές γεννητικές ορμόνες με γνωστότερες την **τεστοστερόνη** και την **ανδροστερόνη**. Σε αυτές οφείλεται η ανάπτυξη των δευτερευόντων ανδρικών χαρακτηριστικών (όπως τρίχες, αλλαγή φωνής, κ.α.) κατά την εφηβική περίοδο καθώς και η ανάπτυξη μυών (και ιστών). Παράγονται στους όρχεις και έχουν ως πρόδρομη ένωση τη χοληστερόλη.

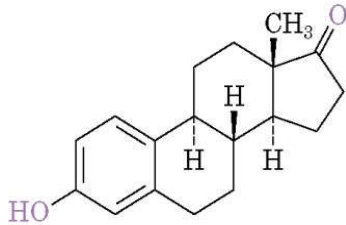


Τεστοστερόνη

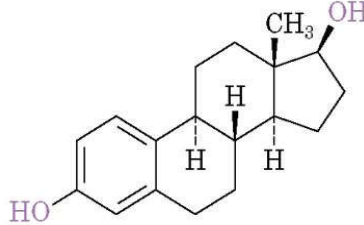


Ανδροστερόνη

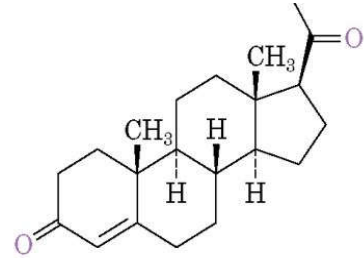
A2) **Οιστρογόνα:** γυναικείες γεννητικές ορμόνες με γνωστότερες την **οιστρόνη** και την **οιστραδιόλη**. Είναι υπεύθυνες για τα δευτερογενή γυναικεία χαρακτηριστικά (στήθος, λεκάνη, καμπύλες) και για τη ρύθμιση του έμμηνου κύκλου.



Οιστρόνη



Οιστραδιόλη

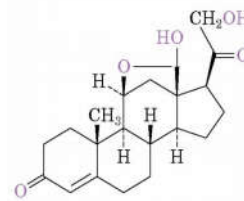


Προγεστερόνη

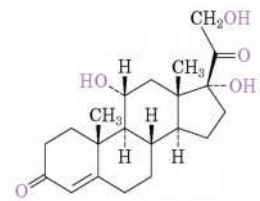
A3) **Προγεστίνες:** επίσης γυναικείες γεννητικές ορμόνες, με σημαντικότερη απ' αυτές την **προγεστερόνη** (χρησιμεύει στην προετοιμασία της μήτρας για υποδοχή του ζυγωτού).

B) **Αδρενοκορτικές Ορμόνες:** εκκρίνονται από τα επινεφρίδια, αδένες που βρίσκονται πάνω από τους νεφρούς. Διαχωρίζονται σε:

B1) **Μεταλλοκορτικοειδή:** ελέγχουν τους μηχανισμούς διόγκωσης των ιστών με ρύθμιση της ισορροπίας $K^+ - Na^+$. Χαρακτηριστικότερος εκπρόσωπος τους είναι η **αλδοστερόνη**.



Αλδοστερόνη



Υδροκορτιζόνη

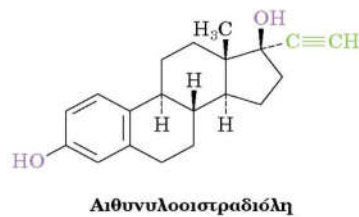
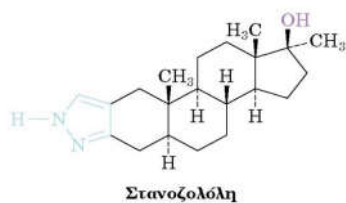
B2) **Γλυκοκορτικοειδή:** έχουν ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και στον έλεγχο

των φλεγμονών (αντιμετώπιση οιδημάτων από δηλητηριώδη φυτά). Χαρακτηριστικότερος εκπρόσωπός τους είναι η **υδροκορτιζόνη**.

Γ) **Συνθετικά στεροειδή:** στεροειδή που συντίθενται στα εργαστήρια με τροποποίηση της δομής του μορίου ενός φυσικού στεροειδούς (με χημικές μεθόδους). Στη συνέχεια ελέγχονται οι ιδιότητες του νέου μορίου και αν είναι επιθυμητές "το κρατάμε" !... Διαχωρίζονται σε:

Γ1) **Αναβολικά στεροειδή:** συνθετικά ανδρογόνα (πχ **στανιζολόλη**) που προσομοιώνουν φαινόμενα ιστοδόμησης όπως της (φυσικής) τεστοστερόνης.

Γ2) **Αντισυλληπτικά γάπια:** περιέχουν συνήθως μίγμα συνθετικού οιστρογόνου (πχ **αιθανυλοιστραδιόλη**) και συνθετικής προγεστίνης (πχ **νορεθινδρόνη**).



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ^{1,2}

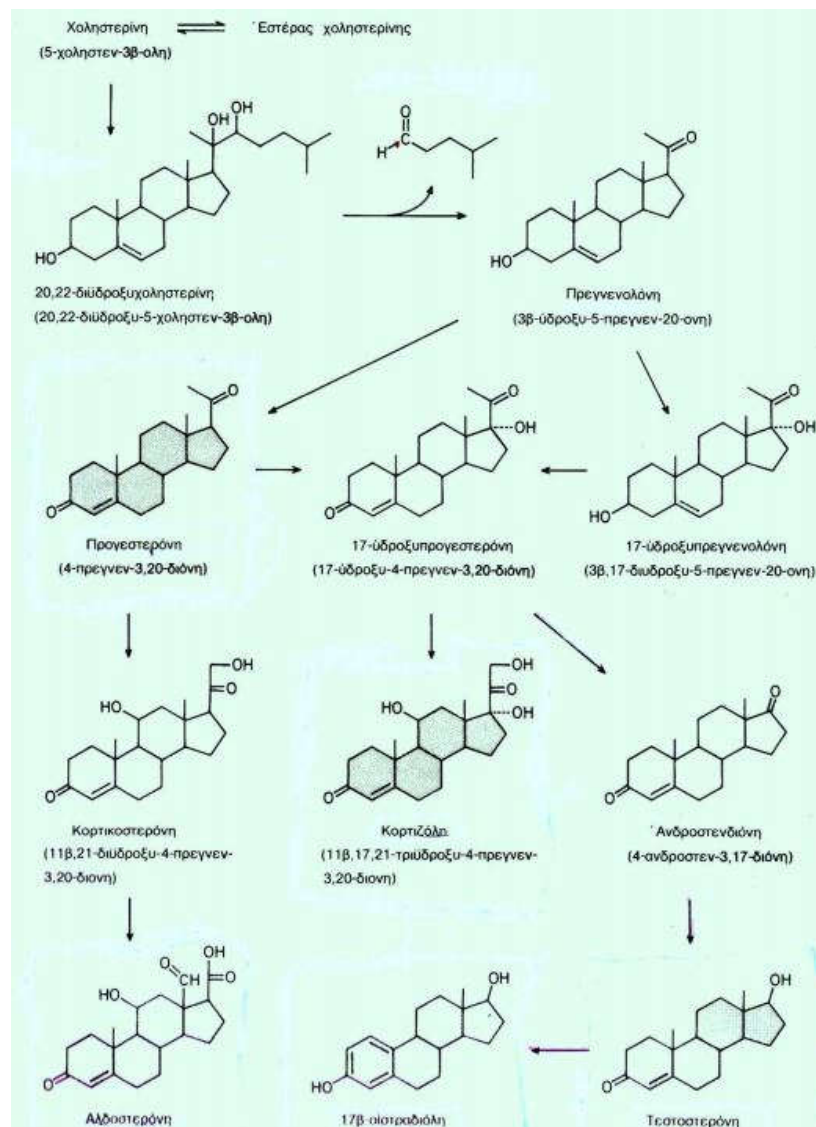
Τα στεροειδή ως τροποποιημένα τριτερπένια, βιοσυντίθενται στους οργανισμούς, έχοντας ως πρόδρομη ένωση το **σκουαλένιο**. Αυτό δίνει **λανοστερόλη**, στη συνέχεια **χοληστερόλη** και τέλος παίρνουμε το **στεροειδές**. Η διαδικασία έχει ως εξής:

Ένας ακραίος διπλός δεσμός του **σκουαλενίου** εποξειδώνεται από την οξειδάση του σκουαλενίου (ένζυμο) και έτσι έχουμε σχηματισμό του εποξειδίου του σκουαλενίου. Αυτό πρωτονιώνεται και ο εποξειδικός δακτύλιος ανοίγει με πυρηνόφιλη προσβολή του διπλού δεσμού. Έτσι σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο κυκλικό τριτοταγές καρβοκατιόν. Αυτό με τη σειρά του προσβάλλεται από έναν άλλο διπλό δεσμό και σχηματίζεται νέο ενδιάμεσο καρβοκατιόν. Έχουμε και τρίτη κυκλοποίηση με νέα προσβολή του καρβοκατιόντος από διπλό δεσμό. Μια τέταρτη κυκλοποίηση οδηγεί τελικά στο σχηματισμό 5-μελούς δακτυλίου. Στη συνέχεια γίνεται μια αναδιάταξη του καρβοκατιόντος με μετατόπιση ενός υβριδίου. Νέα μετατόπιση υβριδίου δίνει ένα νέο καρβοκατιόν. Το καρβοκατιόν αναδιατάσσεται με μετατόπιση μιας μεθυλομάδας. Δεύτερη μετατόπιση μεθυλομάδας σχηματίζει το τελικό ενδιάμεσο καρβοκατιόν. Απώλεια ενός πρωτονίου από τον κοντινό, στο κατιοντικό κέντρο, άνθρακα, μας δίνει την **λανοστερόλη**.

Η παραπάνω διαδικασία της κυκλοποίησης, φαίνεται ότι σε βιολογικό επίπεδο γίνεται μόνο σε ένα στάδιο, χωρίς ενδιάμεσα. Επίσης οι αναδιατάξεις των καρβοκατιόντων γίνονται ταυτόχρονα και πάλι χωρίς ενδιάμεσα. Στη συνέχεια³ η λανοστερόλη (C₃₀) με αποβολή 3 ατόμων άνθρακα, υπό τη μορφή HCOOH+2CO₂ και σε 19 στάδια, μετατρέπεται σε **χοληστερόλη** (C₂₇) η οποία πάλι ενζυμικά, μπορεί να μετατραπεί σε πλήθος διαφορετικών στεροειδών.

Η χοληστερόλη υδροξυλιώνεται σε 20,22-διυδροξυχοληστερίνη. Στη συνέχεια και υπό την επίδραση του ενζύμου δεσμολάση, διασπάται και δίνει πρεγνενολόνη. Από την πρεγνενολόνη, με αφυδρογόνωση στο C-3, παίρνουμε προγεστερόνη ενώ με υδροξυλίωση στο C-17 παίρνουμε 17-υδροξυπρογεστερόνη, η οποία με τη σειρά της δίνει κορτιζόλη (με

υδροξυλίωση στο C-21 και στο C-11) και ανδροστενδιόνη. Από την ανδροστενδιόνη παίρνουμε τεστοστερόνη κι στη συνέχεια οιστραδιόλη. Γυρνώντας λίγο πίσω, η προγεστερόνη δίνει κορτικοστερόνη και αυτή δίνει αλδοστερόνη (σε μορφή ημιακετάλης ή ακετάλης).



ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΕΡΟΕΪΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ^{4,5}

Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των ορμονών: Α) η επαγωγή των πρωτεϊνών (ενζύμων) που πραγματοποιείται με ρύθμιση της μεταγραφής και Β) η επίδραση στην αδενυλική κυκλάση, όπου έχουμε μετατροπή του ATP σε AMP.

Α) **Επαγωγή Πρωτεϊνών**: η ορμόνη ενώνεται με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα του κυττάρου στόχου. Εκεί υφίσταται αλλοστερική μεταβολή. Το σύμπλοκο υποδοχέα-ορμόνη μπαίνει στον πυρήνα και ενώνεται με τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες της

χρωματίνης. Έτσι απομακρύνει έναν καταστολέα και η RNA πολυμεράση ξεκινάει τη μεταγραφή. Το πρωτογενές μεταγραφικό προϊόν (HnRNA) ωριμάζει και δίνει mRNA. Αυτό με τη σειρά του μεταφέρει την πληροφορία στα ριβοσώματα και συντίθεται η ενζυμική πρωτεΐνη.

- B) **Επίδραση στην Αδενυλική Κυκλάση:** η ορμόνη προσκολλάται στην κυτταρική μεμβράνη ενεργοποιώντας έτσι το ένζυμο αδενυλική κυκλάση (που βρίσκεται στο εσωτερικό της μεμβράνης). Αυτή καταλύει τον σχηματισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσύνης (cAMP) από την τριφωσφορική αδενοσύνη (ATP). Η cAMP δρα μέσα στο κύτταρο ως ενεργοποιητής άλλων ενζύμων. Στη συνέχεια διασπάται γρήγορα (από φωσφοδιεστεράση) ώστε η δράση της ορμόνης να θεωρείται παροδική.

Τώρα όσον αφορά τις στεροειδείς ορμόνες, αυτές δρουν με επαγωγή ειδικών πρωτεϊνών. Το σύμπλοκο υποδοχέα-πρωτεΐνης προκαλεί μεταγραφή ορισμένων γονιδίων στον πυρήνα του κυττάρου. Έχουμε επιπλέον διέγερση της σύνθεσης του ριβοσωμικού RNA.

- ❖ Για τις φλοιοεπινεφριδικές ορμόνες **αλδοστερόνη** και **κορτιζόλη** έχουμε: η δράση της αλδοστερόνης βασίζεται (πιθανώς) στην επαγωγή μιας πρωτεΐνης για την απορρόφηση του Νατρίου. Η δράση της κορτιζόλης είναι η γλυκογένεση από αμινοξέα. Αυτό γίνεται με τη σύνθεση ενζύμων-κλειδιών του μεταβολισμού των αμινοξέων και της γλυκονογένεσης (που οδηγεί στην αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα).
- ❖ Η κύρια ανδρική γεννητική ορμόνη είναι η **τεστοστερόνη**. Η δράση της έχει να κάνει με την αναγωγή της σε 5α-διύδροτεστοστερόνη στα όργανα στόχους. Στη συνέχεια αυτή δεσμεύεται σε ειδικό υποδοχέα του κυτοσολίου και πάει μέχρι τον πυρήνα του κυττάρου. Εκεί το σύμπλοκο υποδοχέα-ορμόνης διεγείρει τη σύνθεση ειδικών νουκλεϊκών οξέων.
- ❖ Οι γυναικείες γεννητικές ορμόνες είναι τα οιστρογόνα (κυρίως η **17β-οιστραδιόλη**) και οι προγεστίνες (κυρίως η **προγεστερόνη**). Για την οιστραδιόλη υπάρχουν εξειδικευμένοι υποδοχείς πρωτεϊνικής φύσεως, που (πιθανώς) συμμετέχουν στην πρωτογενή επαγωγή της σύνθεσης του RNA στον πυρήνα. Είναι ακόμη άγνωστο ποιές είναι αυτές οι πρωτεΐνες. Η προγεστερόνη δρα με επαγωγή μιας πρωτεΐνης (στα κουνέλια και στους επίμυες λέγεται μητροσφαιρίνη) που δεσμεύει ειδικά την προγεστερόνη. Η σχέση μεταξύ επαγωγής της πρωτεΐνης και φυσιολογικής δράσης της προγεστερόνης στην εγκυμοσύνη και στον έμμηνο κύκλο, δεν είναι ακόμη γνωστή.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ / ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ / ΧΡΗΣΕΙΣ / ΚΑΤΑΧΡΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ⁶

Όπως είπαμε στην αρχή τα συνθετικά στεροειδή προέρχονται από τροποποίηση φυσικών στεροειδών. Είναι βασικά δύο ειδών: τα αναβολικά στεροειδή και τα αντισυλληπτικά στεροειδή. Ας δούμε τις καλές και τις κακές πλευρές τους:

ΑΝΑΒΟΛΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Πρόκειται για χημικώς τροποποιημένα μόρια προερχόμενα από το πρόδρομο μόριο της τεστοστερόνης. Είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα στον αθλητικό χώρο, καθώς προσομοιώνουν τις αναβολικές δράσεις (στο πολλαπλάσιο) της τεστοστερόνης.

•Θεραπευτική Δράση:

Έχουν καταγραφεί θεραπευτικές δράσεις των αναβολικών σε σύνδρομα με ορμονικές διαταραχές και σε σύνδρομα με έλλειμμα αζώτου. Συνίσταται η χωρήγησή τους σε άτομα που παρουσιάζουν:

- Σύνδρομο καχεξίας (σε συνδυασμό με λοίμωξη από HIV)
- Υπογοναδισμό
- Εγκύματα
- Μυελοδυσπλατικά σύνδρομα
- Αλκοολική ηπατοπάθεια
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Σαρκοπενία (για ηλικιωμένους)

Τα αναβολικά στεροειδή προσφέρουν ανακούφιση και βελτίωση στην ποιότητα ζωής ασθενών ανίατων ασθενειών (όπως HIV-λοίμωξη). Επίσης χρησιμοποιούνται θεραπευτικά για τη βελτίωση του θυμικού. Μια ακόμη χρήση είναι η αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Στην τρίτη ηλικία λειτουργούν μυοτροφικά και θετικά στην οστική πυκνότητα. Βρίσκουν λοιπόν χρήση στην αντιμετώπιση της ανδρικής οστεοπόρωσης. Αναφέρονται τέλος, θετικές επιδράσεις σε κατάγματα, ρήξεις συνδέσμων και ρήξεις τενόντων.

•Κατάχρηση και Ανεπιθύμητη Δράση:

Εδώ τα πράγματα είναι πιο καθαρά και περισσότερο γνωστά στο ευρύ κοινό. Δυστυχώς περιπτώσεις όπως της μακαρίτισσας πια, Florence Griffith-Joyner δεν πείθουν τα νέα παιδιά – αθλητές για τις βλαβερές (μέχρι [θανάτου](#)) δράσεις των αναβολικών στεροειδών. Και επίσης δυστυχώς δεν πείθουν και τα πλήθη (εμάς!) που χειροκροτούν, συγκινούνται και δακρύζουν βλέποντας τη σημαία της χώρας τους στον

πιο ψηλό ιστό και ακούγοντας τον εθνικό ύμνο, χωρίς να ακούνε, στο βάθος, το πένθιμο εμβατήριο...

Οι βλαβερές δράσεις λοιπόν, των αναβολικών στεροειδών σχετίζονται με δόσεις 10-100 φορές μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές, για μεγάλο χρονικό διάστημα. Τέτοιες είναι οι δράσεις στο **καρδιαγγειακό σύστημα** και στο **λιπιδαιμικό προφίλ**: έχουμε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, μείωση του τελοδιαστολικού όγκου, αυξημένη αρτηριακή πίεση, ερυθροκυττάρωση, θρομβωτική προδιάθεση, μείωση της HDL και αρρυθμίες. Έχουμε επίσης δράση στις **ηπατικές λειτουργίες**: των ALT και AST ηπατικών ενζύμων, χολοστατικό ίκτερο και ηπατική ίνωση. Η κατάχρηση αναβολικών οδηγεί επίσης σε **ψυχικές διαταραχές**: όπως αυξημένη επιθετικότητα, κρίσεις πανικού, διπολικές διαταραχές, σύνδρομο στέρησης και συναισθηματικές μεταπτώσεις. Μια ακόμη αρνητική επίδραση είναι οι **μυοσκελετικές διαταραχές** που αφορούν κυρίως παιδιά. Η κατάχρηση αναβολικών στεροειδών προκαλεί σύγκληση των επιφύσεων και έτσι προκύπτουν σκελετικές παραμορφώσεις. Οι **δερματολογικές διαταραχές** είναι επίσης αποτέλεσμα της κατάχρησης αναβολικών: [ακμή](#) και διάταση του δέρματος (οι γνωστές «ραγάδες», που προκαλούνται φυσιολογικά στο στήθος και στην κοιλιά των εγκύων, λόγω απότομης αύξησης της επιφάνειας του δέρματος, αλλά συμβαίνουν και μη φυσιολογικά σε bodybuilders για τον ίδιο ακριβώς λόγο!). Έχουν φυσικά παρατηρηθεί και ακραίες δερματολογικές διαταραχές, όπως ψωρίαση. Τέλος η κατάχρηση αναβολικών μπορεί να προκαλέσει και **ενδοκρινικές ή αναπαραγωγικές διαταραχές**: μειωμένη libido έως και ανικανότητα, ατροφία όρχεων, διαταραχές στη σπερματογένεση, μειωμένες ποσότητες των ορμονών FSH (θυλακιοτρόπου) και LH (ωχρινοτρόπου) και γυναικομαστία. Αυτά για τους άντρες. Για τις γυναίκες τα πράγματα είναι χειρότερα και περιγράφονται από μια και μόνη λέξη: **ανδροποίηση** (βαθιά φωνή, τριχοφυΐα, διαταραχές κύκλου έως και αμηνόρροια).

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

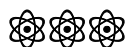
Πρόκειται όπως είπαμε, για συνδυασμό δύο τεχνητών στεροειδών παραγώγων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Χρησιμοποιούνται για την παύση της ωορρηξίας, άρα αποτρέπουν τη σύλληψη κατά τη διάρκεια της ερωτικής πράξης. Αν ακολουθούνται οι οδηγίες, θεωρούνται σχεδόν 100% αποτελεσματικά (το ποσοστό είναι στατιστικά

μεγαλύτερο από αυτό του προφυλακτικού). Βοηθούν επίσης στη σταθεροποίηση του κύκλου και στην ελάττωση των πόνων περιόδου. Υπάρχουν και αντισυλληπτικά μακράς περιόδου (όπως η λεβενοργεστρέλη). Κατάχρηση αντισυλληπτικών, όπως **της επόμενης μέρας** οδηγεί σε άσχημες παρενέργειες, έως και στειρότητα.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2^ο Θέματος

1. McMurry J. Οργανική Χημεία. *ΠΕΚ*; Τόμος 2, Κεφ. 28, σ. 1362-1371, 2001
2. Karlson P, Gerok W, Grob W. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας*; Κεφ. 12, σ. 194-195
3. J. Tymoczko, J. Berg, L.Stryer, «Biochemistry, a short course», 2nd edition, *W.H.Freeman & Co, New York*, σελ. 503-506, 2013
4. Karlson P, Gerok W, Grob W. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας*; Κεφ. 12, σ. 180-184
5. Karlson P, Gerok W, Grob W. Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας*; Κεφ. 12, σ. 196-211
6. Τσιτσιλώνης Σ, Περρέα Δ. Αναβολικά Στεροειδή – Ανασκόπηση Βιβλιογραφίας, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*; 26(5):601-610, 2009 ([link](#))



Θέμα 3

Μηχανισμοί δράσης του αλκοόλ. Χρήσεις, κατάχρηση και νεότερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της εξάρτησης.

Εισαγωγή¹

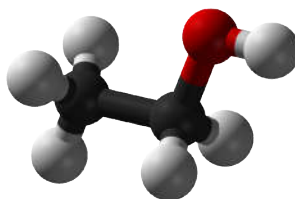
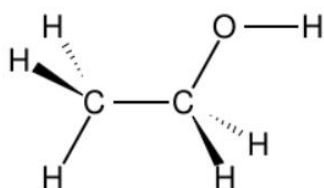
Το αλκοόλ κατατάσσεται στις **εξαρτησιογόνες ουσίες** για τον άνθρωπο. Ως τέτοιες χαρακτηρίζονται όλες οι συνθετικές ή φυσικές χημικές ενώσεις (ή μίγματα αυτών) που επιδρούν στο ΚΝΣ ώστε να αλλάξει η διάθεση του ατόμου που τις λαμβάνει. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των ουσιών αυτών είναι ο **εθισμός** (ή **εξάρτηση**) δηλαδή η ανάγκη που δημιουργείται στο άτομο να λαμβάνει συνεχώς την ουσία. Η εξάρτηση μπορεί να είναι είτε σωματική, είτε ψυχολογική και σε ορισμένες περιπτώσεις και τα δύο. Κριτήρια για να χαρακτηριστεί κάποιο άτομο εξαρτημένο είναι:

1. Η **ανοχή** (η ποσότητα ουσίας δεν ικανοποιεί πια τον χρήστη και αποζητά περισσότερη)
2. Το **στερητικό σύνδρομο** (σωματικές αντιδράσεις όταν σταματήσει η χρήση)
3. Η **ψυχολογική εξάρτηση** (σχετίζεται με την επιθυμία και ποικίλει σε ένταση, από ακαταμάχητη επιθυμία (craving) έως απώλεια ελέγχου²)
4. Η **συνέχιση της χρήσης** (ακόμα και μετά την επιβεβαίωση των καταστροφικών συνεπειών)
5. Η **άκαρπη προσπάθεια** διακοπής ή περιορισμού της χρήσης.

Οι διάφορες κατηγορίες εξαρτησιογόνων ουσιών είναι:

- **Οπιοειδή:** ηρωίνη, μορφίνη, μεθαδόνη, ...
- **Διεγερτικές ουσίες:** κοκαΐνη, έκσταση, crack, καφεΐνη, νικοτίνη, ...
- **Κατασταλτικές ουσίες:** βαρβιτουρικά, **αλκοόλ**, ...
- **Κάναβη:** χασίς, μαριχουάνα
- **Εισπνεόμενες ουσίες:** κόλλες, βενζίνη, διαλυτικά, ...
- **Παραισθησιογόνες ουσίες:** LSD, trip, ...

Το οινόπνευμα (ή αλκοόλ) είναι το μόριο **αιθυλική αλκοόλη** (ή **αιθανόλη**) με μοριακό τύπο $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ και η χρήση του από τον άνθρωπο έχει αρχαίες ρίζες².



Υπάρχουν αναφορές στην αρχαία Βαβυλώνα, Κίνα και Ελλάδα, ενώ η πρώτη ιστορική αναφορά γίνεται στην Αίγυπτο το 3500 πΧ. Εκεί έχουμε 17 ποικιλίες μπίρας και 24 κρασιού. Η απόσταξη για την παρασκευή καθαρού αλκοόλ γίνεται το 1100 μΧ από τους Άραβες ενώ από τον 14^ο αιώνα μΧ έχουμε αναφορές για προβλήματα υγείας που προκαλούνται από την υπερβολική χρήση.

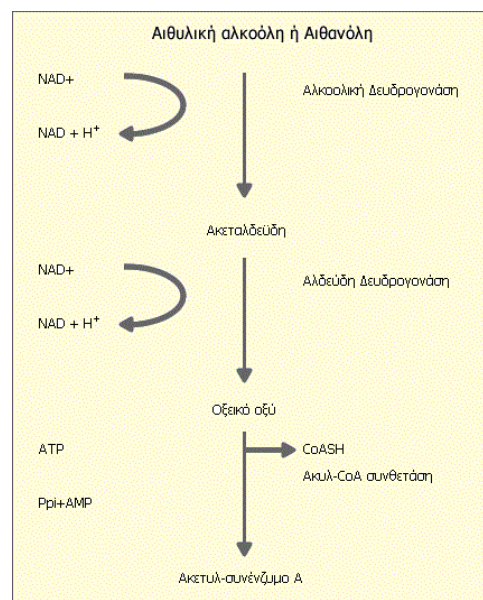
Μηχανισμοί Δράσης του Οινοπνεύματος στον Άνθρωπο

Η πορεία του αλκοόλ στον ανθρώπινο οργανισμό είναι η εξής²: αφού καταναλωθεί, υπό τη μορφή αλκοολούχου ποτού, πάει στο στομάχι. Εκεί απορροφάται και περνάει στο αίμα με το οποίο κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλον τον οργανισμό. Γρήγορα φτάνει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ένα σύστημα οργάνων που φιλτράρει το αίμα, πριν περάσει στον εγκέφαλο. Εκεί συγκρατούνται πιθανές βλαπτικές ουσίες, όχι όμως το αλκοόλ. Περνά στο εγκέφαλο με τα γνωστά αποτελέσματα, που θα αναλύσουμε παρακάτω.

Τελικά το αλκοόλ μεταβολίζεται στο ήπαρ, όπου επιτυγχάνεται³ η αποβολή του κατά 95%. Με τους μηχανισμούς μεταβολισμού η αλκοόλη οξειδώνεται προς ακεταλδεΐδη, οξικό οξύ, CO₂ και νερό. Το υπόλοιπο 5% απεκκρίνεται (ιδρώτας, σάλιο, ούρα, κόπρανα και αναπνοή). Ένας υγιής οργανισμός μεταβολίζει την αλκοόλη με (περίπου) σταθερό ρυθμό (170 mg/ώρα). Φυσικά ο ρυθμός εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το βάρος, η ηλικία, η αρχική συγκέντρωση στο αίμα και η συχνότητα κατανάλωσης. Επίσης εξαρτάται από την ποσότητα φαγητού στο στομάχι: αν ο άνθρωπος είναι φαγωμένος, τότε κλείνει η πυλωρική βαλβίδα στο κάτω μέρος του στομαχιού ώστε να συγκρατηθεί η (προς πέψη) τροφή και έτσι κατακρατείται και η αλκοόλη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να μην φτάνει γρήγορα στο λεπτό έντερο και να καθυστερεί η απορρόφησή της, άρα η διάχυσή της στο αίμα. Αν η τροφή είναι πλούσια σε λίπος η επιβράδυνση απορρόφησης είναι ακόμη μεγαλύτερη⁴.

Στον μεταβολισμό της αλκοόλης παίρνουν μέρος τρία ενζυμικά συστήματα⁴:

- I. αλκοολική δευδρογονάση
- II. μικροσωμιακό οξειδωτικό σύστημα αιθανόλης (σε υψηλά επίπεδα αιθανόλης)
- III. καταλάση (περιορισμένος ρόλος στον καταβολισμό της αιθανόλης)



Ο σημαντικότερος παράγοντας τοξικότητας του αλκοόλ είναι η ακεταλδεΐδη που παράγεται από την πιο πάνω διαδικασία. Ταυτόχρονα αυξάνεται η αναλογία NADH/NAD⁺ και αυτό ενδέχεται να συνεπάγεται την αναστολή διαδικασιών που απαιτούν NAD⁺ (πχ της νεογλυκογένεσης). Τελικά παράγεται οξικό οξύ, αυτό μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και αυτό με τη σειρά του μπαίνει στον κύκλο Krebs ή χρησιμοποιείται για τη σύνθεση κετονοσωμάτων ή λιπαρών οξέων.

Η φαρμακολογική δράση⁴ της αιθυλικής αλκοόλης οφείλεται, ως ένα βαθμό, σε τροποποίηση της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης. Δεν έχει ακόμα βρεθεί ειδικός κυτταρικός υποδοχέας. Πιθανά αίτια για τον ακριβή μηχανισμό δράσης θεωρούνται τα ακόλουθα:

- μεταβολή στα επίπεδα και στη διακίνηση ασβεστίου στα κύτταρα
- τοξικότητα οξικού οξέος (αύξηση επιπέδων αδενοσύνης στο ΚΝΣ και πιθανή αύξηση επιπέδων ασβεστίου στα κύτταρα)
- ενίσχυση της δραστηριότητας του ανασταλτικού υποδοχέα
- μεταβολές στους νευροδιαβιβαστές, διακίνηση ηλεκτρολυτών, εγκεφαλική ροή αίματος.

Κατάχρηση Αλκοόλ²

Φυσικά κάποιος δεν ξεκινά να καταναλώνει αλκοόλ κάνοντας κατάχρηση! Αυτή έρχεται στην πορεία... αρχικά η κατανάλωση γίνεται, κυρίως, για λόγους διασκέδασης. Προσφέρει εφορεία, αυξάνει τη διάθεση και μεγαλώνει την κοινωνικότητα του ατόμου. Παρατηρείται επίσης αύξηση της οξυδέρκειας (στην αρχή τουλάχιστον).

Η υπερβολική όμως κατανάλωση, φέρνει τη **μέθη**. Η υπερβολή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες: ηλικία, φύλο, βάρος, ψυχολογική κατάσταση, χρονιότητα στην κατανάλωση). Ως μέθη χαρακτηρίζουμε την κατάσταση όπου η συγκέντρωση της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα είναι τέτοια που δεν μπορεί να μεταβολιστεί από τον οργανισμό. Συμπτώματα μέθης είναι:

- κόκκινο πρόσωπο
- μπερδεμένη ομιλία
- ζάλη, ναυτία
- προβλήματα ισορροπίας
- τάση για εμετό
- μειωμένη αντίληψη



- ευερεθιστότητα και επιθετικότητα
- αδυναμία συγκέντρωσης και κριτικής σκέψης
- άρση αναστολών
- συναισθηματική άνοδος και πτώση
- υπερκινητικότητα



Σε ακραίες περιπτώσεις (συγκεντρώσεις³ άνω των 350 mg / 100 mL αίματος) μπορεί να επέλθει κωματώδης κατάσταση ή και θάνατος, είτε από καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, είτε από αναρρόφηση. Ένας συγκεντρωτικός πίνακας³ των επιπτώσεων της αλκοόλης είναι ο ακόλουθος:

Επιπτώσεις της αλκοόλης στον ανθρώπινο οργανισμό		
Συγκέντρωση (g / 100 mL)	Κατάσταση	Συμπτώματα
0.01 – 0.05	Φυσιολογική	Κανονική συμπεριφορά
0.03 – 0.12	Ευφορία	Σχετική ευφορία, κοινωνικότητα, πολυλογία, αυξημένη αυτοπεποίθηση, μειωμένες αναστολές, ελάττωση της προσοχής, της κρίσης και του αυτοελέγχου, έναρξη συναισθηματικών και κινητικών δυσλειτουργιών, ελάττωση της επιδεξιότητας σε λεπτούς χειρισμούς.
0.09 – 0.25	Διέγερση	Συναισθηματική αστάθεια, απώλεια κριτικής σκέψης, δυσλειτουργία μνήμης, αντίληψης και κατανόησης. Μειωμένη δυνατότητα αντιδράσεων και αυξημένοι χρόνοι αντίδρασης σε ερεθίσματα. Μείωση της οξύτητας της όρασης και της περιφερειακής όρασης. Συναισθηματική και κινητική αστάθεια. Υπνηλία.
0.18 – 0.30	Σύγχυση	Έλλειψη προσανατολισμού. Συναισθηματική σύγχυση. Ζάλη. Εκδήλωση ακραίων συναισθηματικών καταστάσεων. Διαταραχές της όρασης και της αντίληψης των χρωμάτων, των σχημάτων, της κίνησης και των διαστάσεων. Πόνοι. Αποσυντονισμός των μυών. Τρίκλισμα. Τραύλισμα. Απάθεια. Λήθαργος.
0.25 – 0.40	Αναισθησία	Ατονία. Σχεδόν ολική απώλεια κινητικών λειτουργιών. Δραστική μείωση αντιδράσεων. Ανικανότητα στήριξης και βαδίσματος. Εμετός. Ακράτεια. Διαταραχές θερμοκρασίας σώματος. Ύπνος ή αναισθησία.
0.35 – 0.50	Κώμα	Πλήρης αναισθησία. Απώλεια αντίδρασης. Ακράτεια. Επιβράδυνση κυκλοφορίας αίματος και αναπνοής. Πιθανός θάνατος.
> 0.45	Θάνατος	Θάνατος από αναπνευστική ανεπάρκεια.

Το πρόβλημα της μέθης γίνεται κοινωνικό, όταν εμφανίζεται σε τροχαία ή εργατικά ατυχήματα / δυστυχήματα, σε κακοποιήσεις συντρόφων ή τέκνων, σε παραμελήσεις οικογένειας και πολλά άλλα.

Εξάρτηση²

Η εξάρτηση από το αλκοόλ διαχωρίζεται σε **ψυχική** (που περιλαμβάνει την *ακαταμάχητη επιθυμία (craving)* και την *απώλεια ελέγχου*) και την **σωματική** που προκαλείται από την μακρόχρονη υψηλή συγκέντρωση αλκοόλ στο αίμα. Ως αποτέλεσμα έχουμε την **ανοχή**,

δηλαδή την απαίτηση όλο και μεγαλύτερων δόσεων και το **στερητικό σύνδρομο**, ένα σύνολο αντιδράσεων όταν διακόπτεται η χρήση. Οι αντιδράσεις που στοιχειοθετούν το στερητικό σύνδρομο είναι:

- άγχος
- ταραχή
- τρέμουλο (σε γλώσσα, βλέφαρα, χέρια)
- σπασμοί
- πονοκέφαλος
- ναυτία
- αϋπνία
- υποθερμία και εφίδρωση
- κατάθλιψη
- ευερεθιστότητα
- επιθετικότητα
- ψευδαισθήσεις και παραισθήσεις

Το στερητικό σύνδρομο εκδηλώνεται συνήθως 6-48ώρες μετά την τελευταία δόση, αλλά υποχωρεί σε 2-5 μέρες. Υπάρχουν όμως πιθανότητες σοβαρότερων επιπλοκών, από επιληπτικές κρίσεις έως και θάνατο, γι' αυτό και απαιτείται νοσηλεία σε θεραπευτικό κέντρο.

Κλινική Εικόνα Εθισμένου Ατόμου²

Ο αλκοολικός μπορεί να εμφανίζει πλήθος σωματικών και ψυχικών συμπτωμάτων, όπως:

Σωματικά

- καρδιαγγειακά νοσήματα
- ηπατοπάθειες
- αποδυνάμωση ανοσοποιητικού
- κακοήθη νεοπλάσματα
- γαστρίτιδα (αλκοολική)
- παγκρεατίτιδα (αλκοολική)

Ψυχικά

- κατάθλιψη
- διαταραχή προσωπικότητας
- αμνησία
- νοητική έκπτωση
- αυτοκαταστροφική συμπεριφορά
- ετεροκαταστροφική συμπεριφορά

Θεραπευτική Αντιμετώπιση της Εξάρτησης⁵

Λόγω των καταστάσεων που προαναφέραμε (στερητικό σύνδρομο, κ.α.) η απλή διακοπή λήψης αλκοόλ σε έναν χρόνια αλκοολικό δεν είναι η συνιστώμενη μέθοδος. Και αυτό γιατί

τα επακόλουθα θα είναι ίσως δραματικότερα από την απλή συνέχιση λήψης αλκοόλ.

Συνίσταται, λοιπόν, ιατρική επίβλεψη κατά την περίοδο στέρησης από το αλκοόλ. Ψυχολογική υποστήριξη και εκπαίδευση, επίσης συνίστανται. Η αποτοξίνωση τυπικά λαμβάνει χώρα σε ειδική πτέρυγα νοσοκομείων ή ειδικών κέντρων για την συγκεκριμένη περίπτωση. Φυσικά πριν την έναρξη οποιασδήποτε δράσης θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής κλινική εξέταση του ασθενούς, ώστε με βάση αυτή να σχεδιαστεί η κατάλληλη φαρμακευτική (και όχι μόνο) υποβοήθηση της αποτοξίνωσης.

Η αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με:

- την ημερήσια ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ
- τον χρόνο που ο ασθενής είναι αλκοολικός
- τις επιπτώσεις που είχε μέχρι εκείνη τη στιγμή στη ζωή του
- το ιατρικό ιστορικό του ατόμου
- τα τρέχοντα προβλήματα υγείας
- τα φάρμακα που τυχόν λαμβάνει
- την ψυχική και διανοητική του υγεία
- την οικογενειακή κατάσταση
- την όποια προηγούμενη γνώση ή εμπειρία για αποτοξίνωση

Μετά από τα παραπάνω, ανατίθεται στον ασθενή ένας προσωπικός διαχειριστής – σύμβουλος της διαδικασίας της αποτοξίνωσης. Μαζί με τον ασθενή, επεξεργάζονται ένα λεπτομερές σχέδιο θεραπείας που οριοθετεί τα προβλήματα, βάζει στόχους, εξετάζει τις όποιες λεπτομέρειες και παρακολουθεί την εξέλιξη της διαδικασίας. Το σχέδιο μπορεί να περιλαμβάνει και ομάδα ειδικοτήτων, ιδιαίτερα ψυχολόγους ή ψυχιάτρους και νοσοκόμες. Επίσης μπορεί να γίνει ένταξη σε συμβουλευτική ομάδα (**αυτοβοήθειας**) άλλων αλκοολικών (group therapy) που θα βοηθήσει στο να αναγνωριστεί το πρόβλημα, να δοθεί κίνητρο για την επίλυσή του και να γίνει και το ίδιο το άτομο κοινωνός μιας νέας συμπεριφοράς, ώστε να βοηθηθούν και άλλοι πάσχοντες.

Μετά από το στάδιο της απεξάρτησης, θα πρέπει να μουν άλλοι στόχοι² όπως η πρόληψη ή ο περιορισμός υποτροπής, η βελτίωση της ψυχικής ή/και κοινωνικής κατάστασης του ατόμου, κ.α. Αυτά μπορούν να γίνουν είτε σε κλινική, είτε στο σπίτι, ανάλογα με την περίπτωση.

Τέλος να αναφέρουμε ότι προτείνονται (και εφαρμόζονται) πολλά προγράμματα απεξάρτησης⁵. Ορισμένα από αυτά είναι:

1. **απεξάρτηση στο σπίτι**, με αρχική αυστηρή παρακολούθηση και σταδιακή χαλάρωση των σχέσεων με άλλους ανθρώπους.
 2. **Μερική εισαγωγή σε νοσοκομείο ή θεραπεία ημέρας**, για 4-8 ώρες ημερησίως και στη συνέχεια επιστροφή στο σπίτι.
 3. **Εξωτερικά ιατρεία**, συνήθως απογεύματα ή Σαββατοκύριακα, για ασθενείς που εργάζονται τα πρωινά.
 4. **Εντατικά προγράμματα εξωτερικής παραμονής**, για 9-20 ώρες την εβδομάδα και για 2-12 μήνες, για άτομα που εκφράζουν μόνα τους την επιθυμία να συμμετάσχουν
- Υπάρχουν αρκετές οργανώσεις (ή ομάδες) που αναλαμβάνουν την βοήθεια για την απεξάρτηση από το αλκοόλ, όπως:
- ❖ **Ανώνυμοι Αλκοολικοί**⁶ (με πρόγραμμα 12 βημάτων)
 - ❖ **SMART**⁷ (με γνωστικές μεθόδους νηφαλιότητας)
 - ❖ **Γυναίκες για Νηφαλιότητα**⁸ (για γυναίκες σε ανάκαμψη)
 - ❖ **Διαχείριση Μετριοπάθειας**⁹ (για άτομα που θέλουν μειωμένες ποσότητες αλκοόλ και όχι ολοκληρωτική παύση).



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 3^ο Θέματος

1. Luscher C, Ungless MA. The Mechanistic Classification of Addictive Drugs, *PLoS Medicine*; Vol. 3, Iss. 11, e 437, 2006 ([link](#))
2. Κέντρο Πρόληψης κατά των Ναρκωτικών νομού Ρεθύμνης ([link](#))
3. Λογισμικό ChemCalc, Επιμορφωτικό υλικό για την επιμόρφωση των εκπαιδευτικών στα Κέντρα Στήριξης Επιμόρφωσης, Τεύχος 5, σελ. 131, Πάτρα, 2010 ([link](#))
4. Γρηγοράκος Λ. Οξεία Δηλητηρίαση από Αλκοόλ, *ιατροnet*; 2008 ([link](#))
5. Προγράμματα αποτοξίνωσης από το αλκοόλ ([link](#))
6. <http://www.aa-greece.gr/grkmain.htm>
7. <http://www.smartrecovery.org/>
8. <http://www.womenforsobriety.org/beta2/>
9. <http://www.moderation.org/>

