

# Neurotoxikológia X.

---



**Mérgező anyagok támadáspontjai az idegrendszerben**

# Az idegrendszer speciális érzékenysége

- > 350 ismert idegrendszert károsító anyag
- összes veszélyes vegyi anyag kb. 1/3-a neurotoxikus
- neurotoxin: természetes vagy mesterséges anyagok, amelyek az idegrendszert szerkezetileg vagy működésében károsítják
- idegrendszer különösen összetett, bonyolult struktúra
- hosszú fejlődés, egymásra épülő lépésekkel  
(migráció, differenciáció, szinapszisképződés...)
- neuronok posztmitotikus sejtek, korlátozott regeneráció
- neuronok élénk anyagcsere, nagy oxigén- és glükózigény, néha nagy térbeli kiterjedés (motoneuron axon, Purkinje-sejt dendritfa)  
→ nagyon érzékenyek a hipoxiára, hipoglikémiára
- sérülés messzemenő funkcionális következmények (érzékelés, mozgás, viselkedés, kogníció, sokféle tünet)

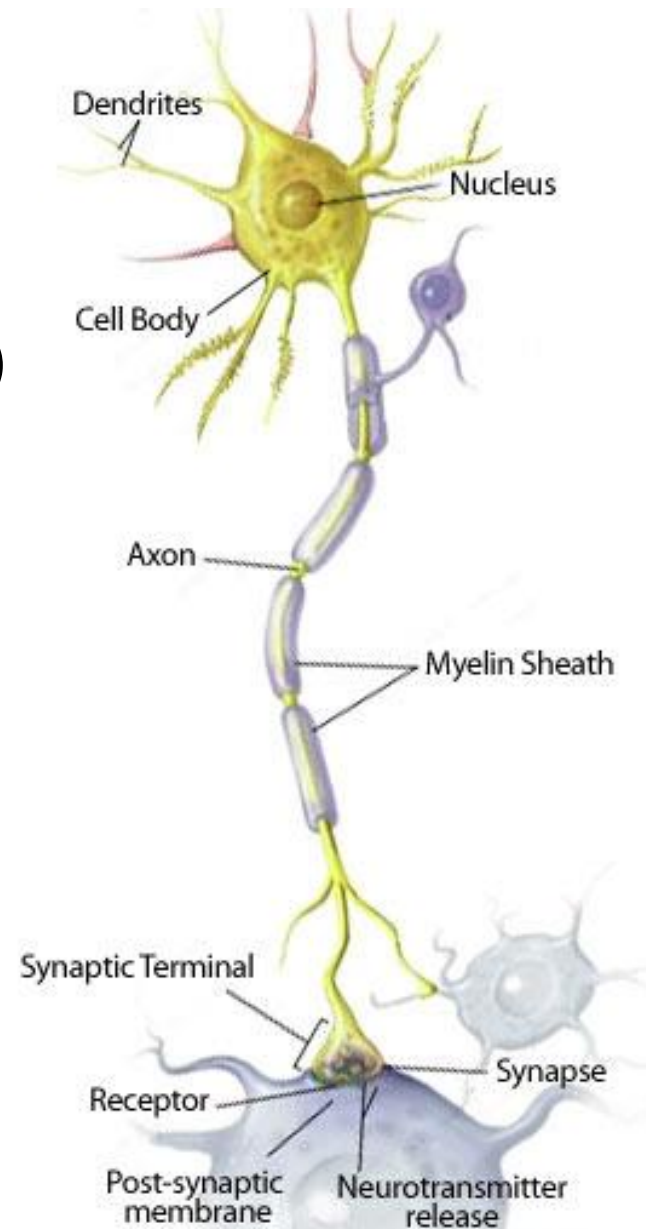


## Közvetlen károsító hatások

- idegsejt /membrán
- axonális transzport (pl. kolchicin)
- szinaptikus transzmisszió
- mielinhüvely

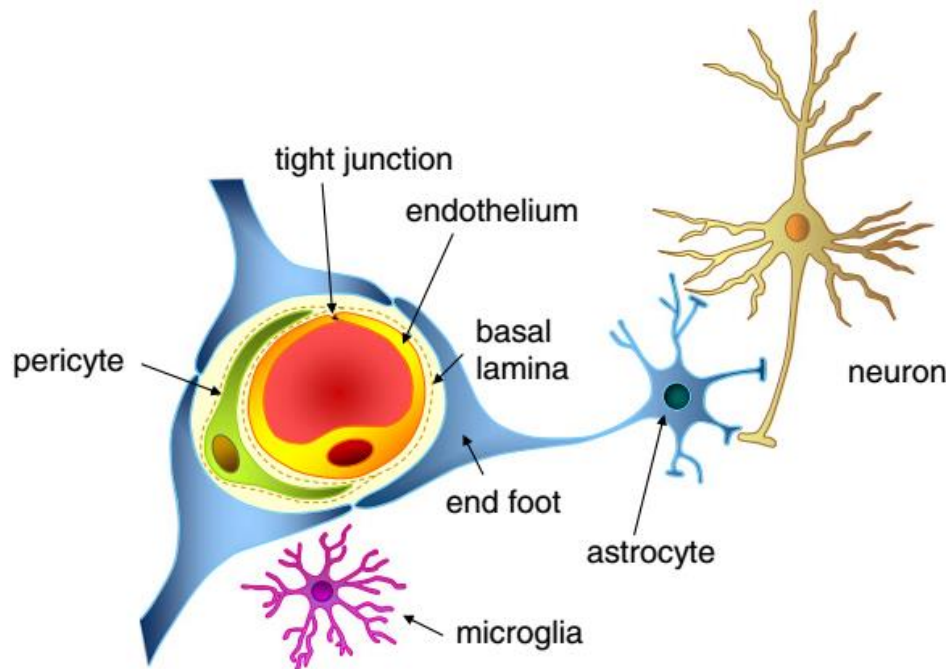
## Közvetett károsító hatások

- oxigénhiány
- energiahiány
- ion-háztartási zavar

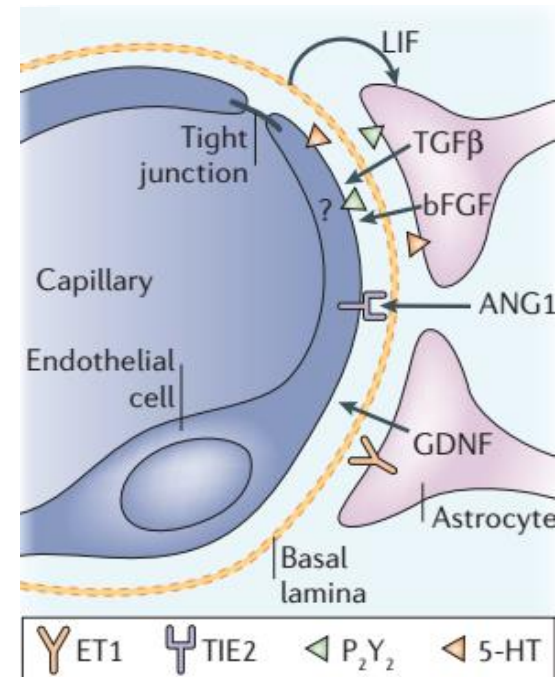


# Vér-agy gát

- központi idegrendszer védelme xenobiotikumokkal szemben, agyi intersticiális folyadék állandó összetételének fenntartása
- magzatkorban még éretlen, patkány E11-E17 alakul ki, emberben újszülött kor
- kölcsönhatások endothélium – asztrocita - neuron között = neurovaszkuláris egységek,  $Ca^{2+}$ -függő szignalizáció



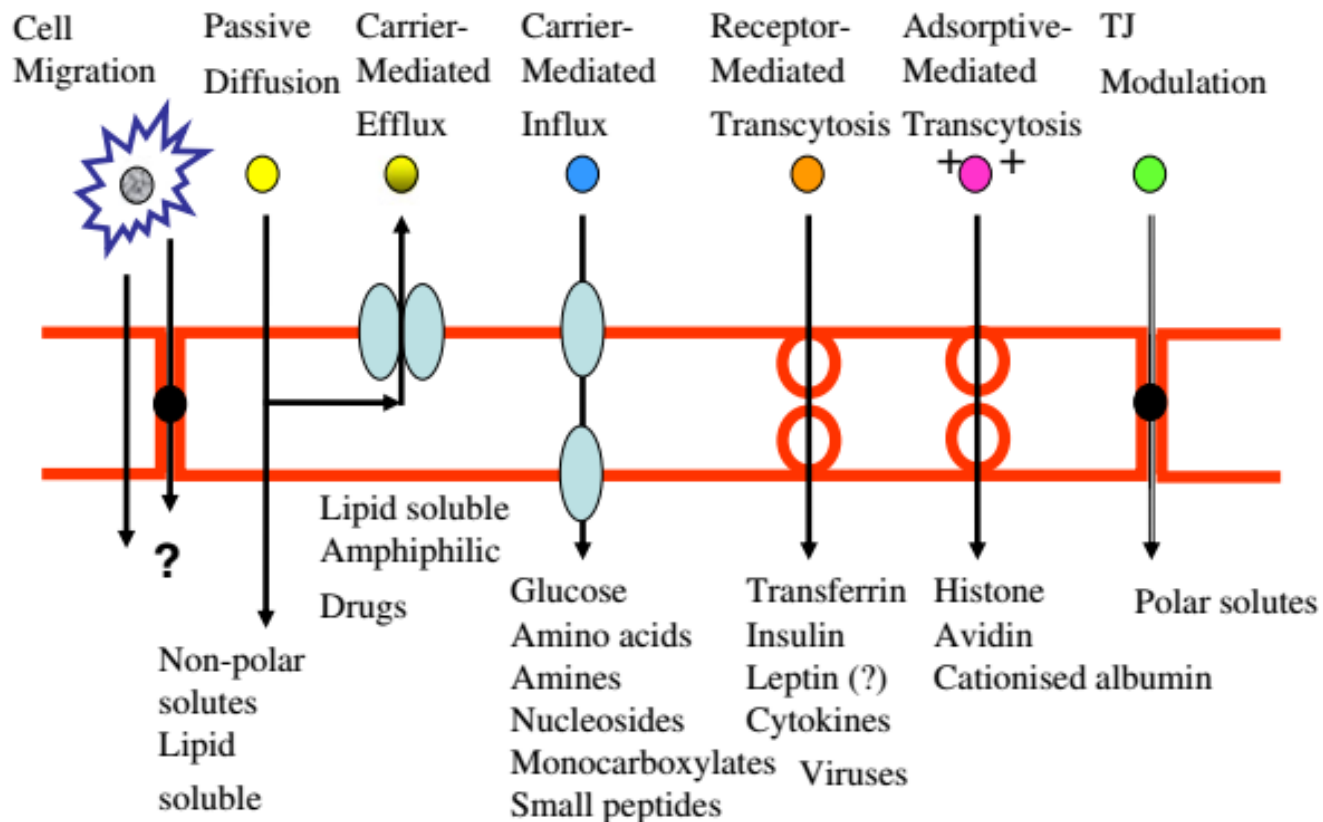
Abbott 2013 (J Inherit Metab Dis 36:437–449)



Abbott et al 2006 (Nat Rev Neurosci 7:41–53)

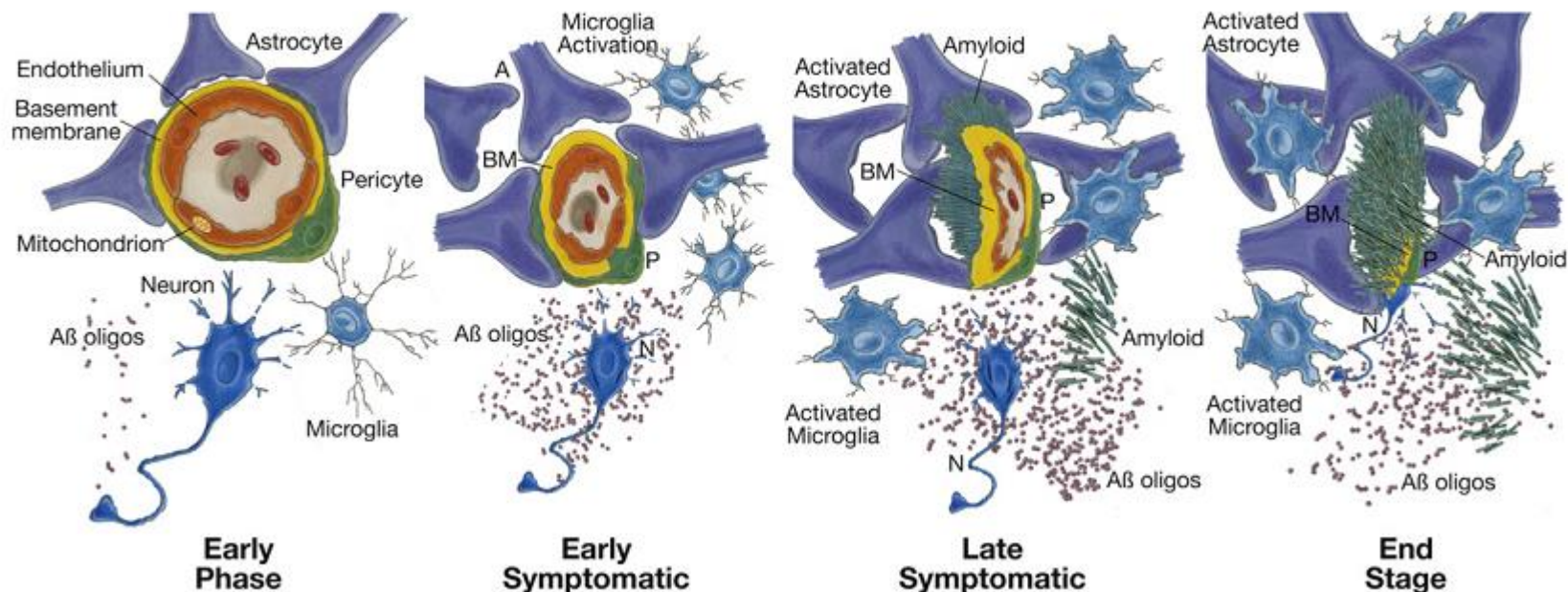
# Vér-agy gát

- kismolekulájú, lipidoldékony anyagokat átengedi
- fehérjék, nehézfémek, vízoldékony vegyi anyagok csak szabályozott módon juthatnak be
- orvostudományi probléma: gyógyszer bejuttatása agyba





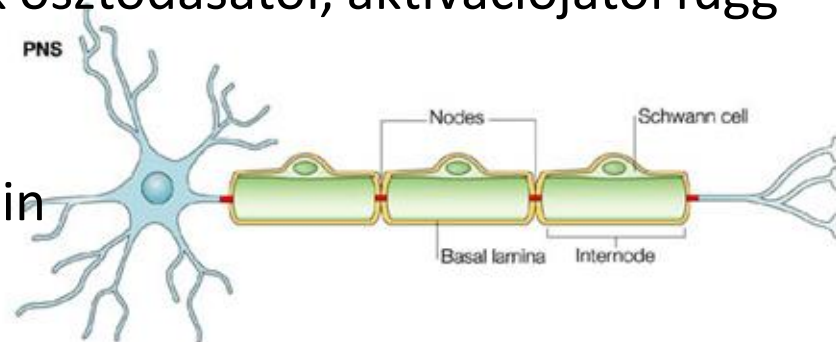
- bizonyos állapotokban átjárhatóbbá válik a vér-agy gát: hipoxia, dehidráció, gyulladás, magas vérnyomás, epilepszia
- tumorok érhálózata átjárhatóbb
- vér-agy gát károsítás: Al, szabadgyökök, Glu, Pb (elsősorban endothélium-károsítás), bakteriális fertőzések (LPS), encephalitis, meningitis, HIV
- neurondegenerációs betegségek : Alzheimer-kór, Parkinson-kór, sclerosis multiplex → vér-agy gát szerepel a betegség kialakulásában



# Mérgező anyagok célpontjai

## Perifériás idegrendszer (érző és mozgató idegek)

- idegsejtek (neuropátia)  
ált. érző idegsejteket érinti, érzészavar, vezetési sebesség változatlan  
pl. metil-Hg
- axonok (axonopátia)  
tünetek először hosszú érző axonokon, disztálisan  
axon „kémiai átmetszése” → disztális rész degenerálódik  
regeneráció lassú (axonnövekedés 0,5-3 mm/nap)  
maradványtünetek: ataxia, merevség, hiperreflexia  
pl. arzén, ólom, szerves Hg-vegy., akrilamid, oldószerek
- mielinhüvely (Schwann-sejtek) (demyelinizáció)  
gyógyulás maradék Schwann-sejtek osztódásától, aktivációjától függ  
regenerálódott mielinhüvely  
ált. rövidebb internódiumok,  
hosszabb nodusok, vékonyabb mielin  
→ lassabb vezetés  
pl. diftéria toxin
- channelopátia (ingerületvezetés)



# Neuromuskuláris szinapszis

## Preszinapszist befolyásoló szerek

- Botulinum toxin, tetanusz toxin – ACh felszabadulás gátlása → bénulás/görcsök

## Acetilcolin-észteráz (ACE) gátlók (vegetatív idegrendszer is)

- Alkaloidák (physostigmin, neostigmin) - reverzibilis
- Rovarirtószer (szerves foszfátészterek, karbamátok)
- Harci gázok (Sarin, Tabun) – szinte irreverzibilis

## nAChR-on ható szerek (KIR/vegetatív idegrendszer is)

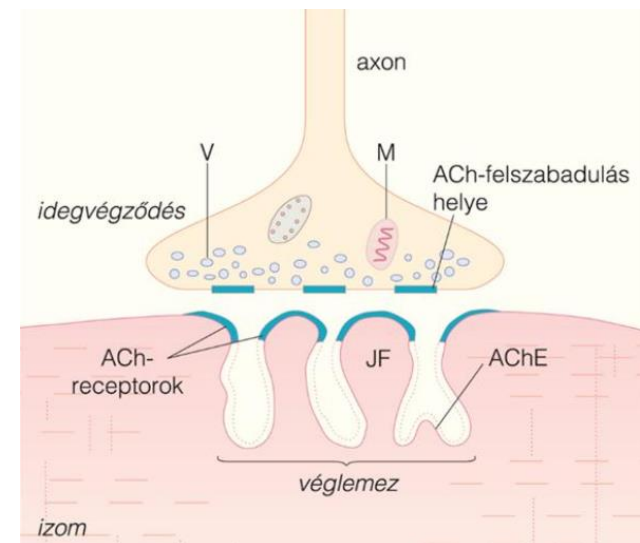
- Kompetitív antagonisták:  $\alpha$ -bungarotoxin (kígyóméreg),  $\alpha$ -konotoxin (kúpcsiga), kurare, koniin (bürök alkaloidja), neonikotinoid rovarirtók, nereistoxin (tengeri gyűrűsféreg)

→ izombénulást okoznak

- Kompetitív agonista:  
nikotin, anatoxin-a (kékmoszat toxin)

- depolarizációt okoz,  
először izgat, majd bénít

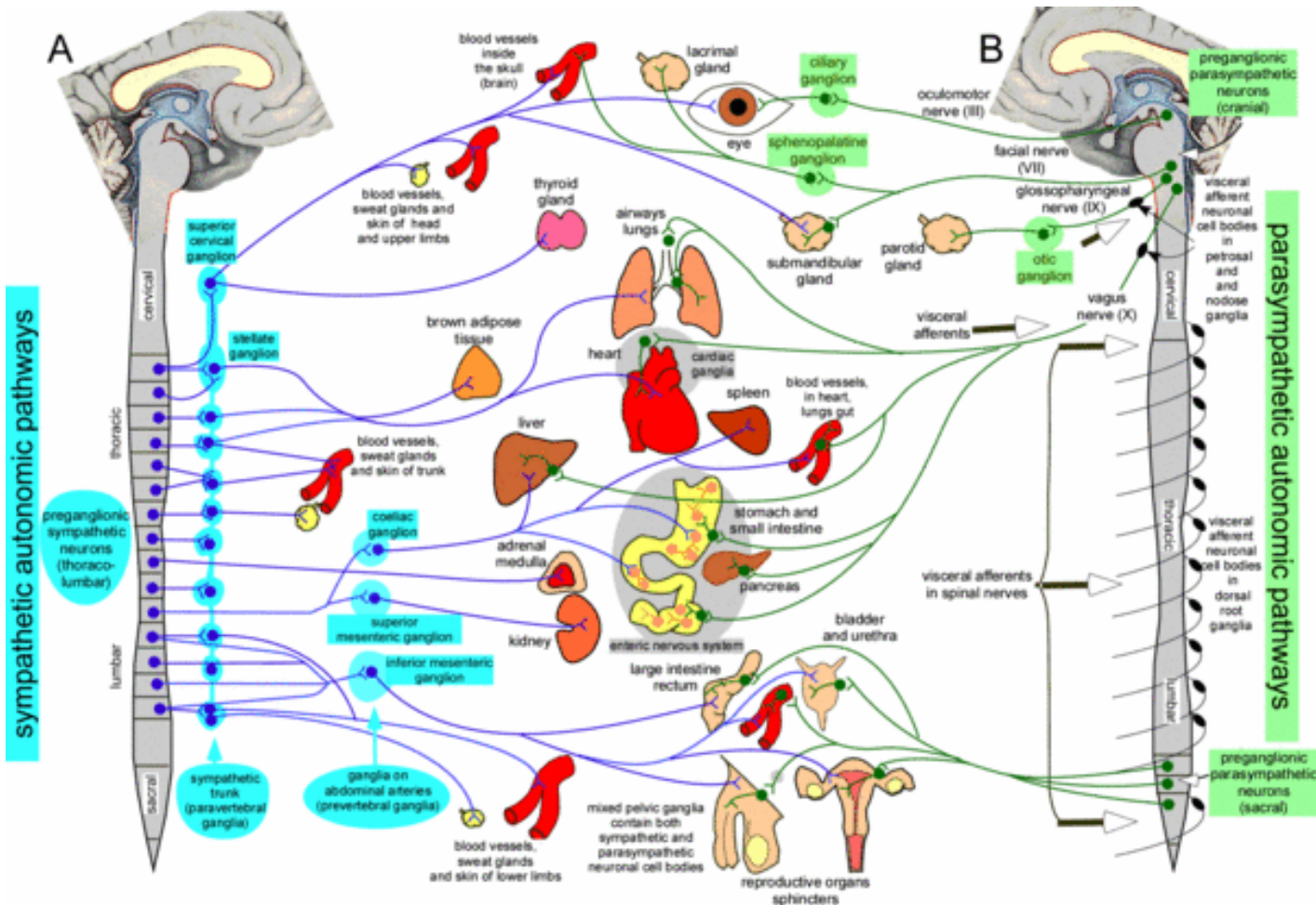
→ izomfibrilláció, majd bénulás





# Vegetatív idegrendszer

- paraszimpatikus (craniosacralis) rsz
- szimpatikus (thoracolumbalis) rsz
- legtöbb szerven antagonista hatás

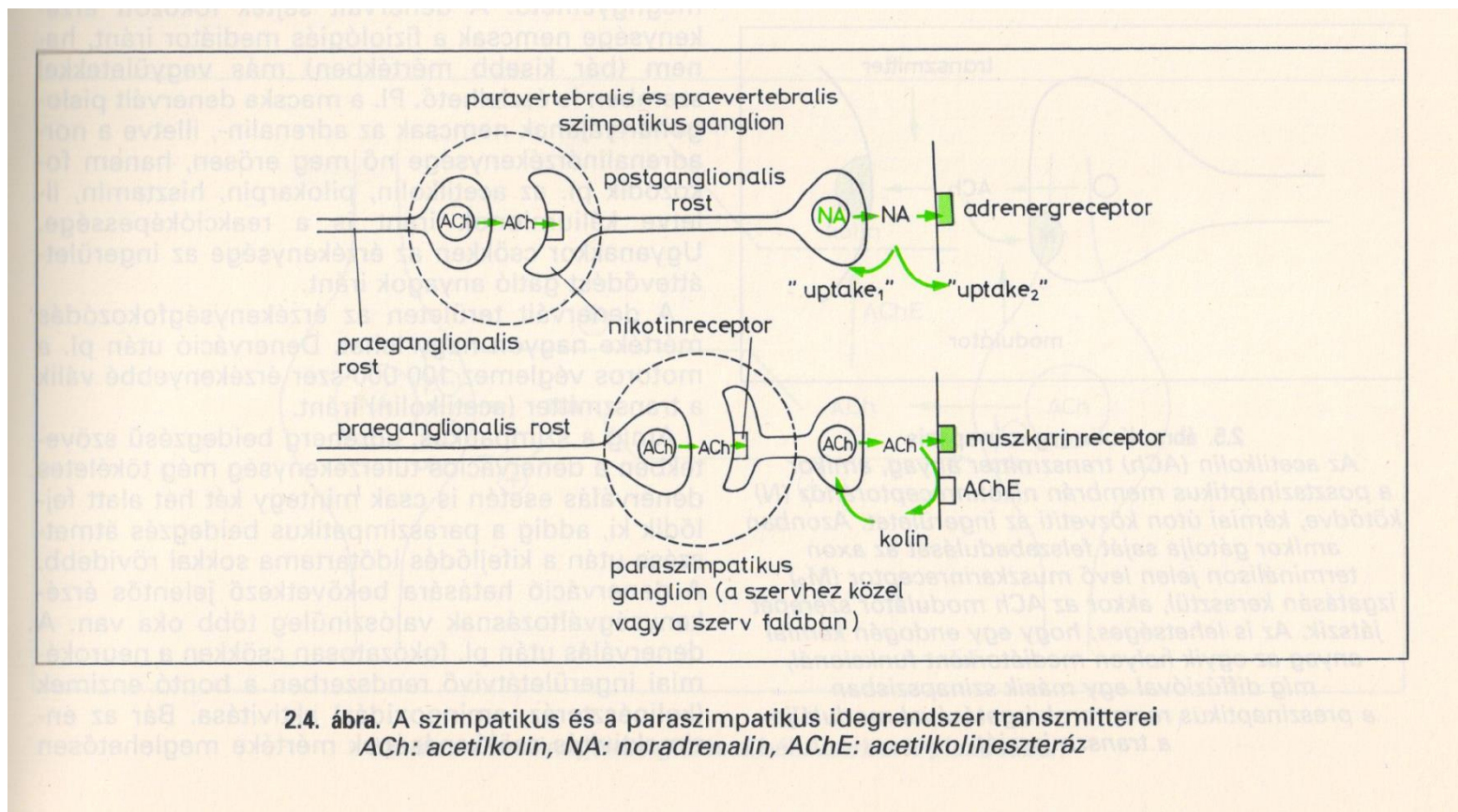


Cannon and Rosenblueth: *Physiology of the Autonomic Nervous System*, 1937.



## Vegetatív idegrendszer

- preganglionáris neuronok mindkét rsz-ben kolinergiek
- ganglionokban nAChR
- posztggl neuronok: szimpatikus: noradrenerg ( $\alpha$ ,  $\beta$  receptorok)  
paraszimpatikus: kolinerg (mAChR)



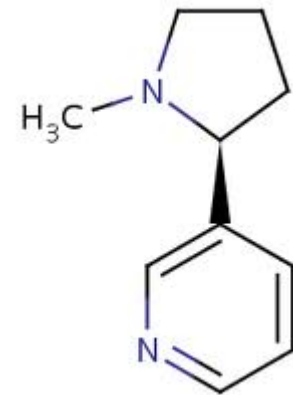
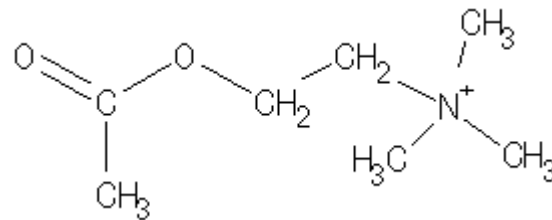
2.4. ábra. A szimpatikus és a paraszimpatikus idegrendszer transzmitterei  
ACh: acetilkolin, NA: noradrenalin, AChE: acetilkolinesteráz

## Ganglionbénítók

- nAChR antagonisták (KIR+ideg-izom szinapszis hatás is lehet)  
ált. inkább szimpatikus jellegű vegetatív tünetek (enyhe tachycardia, csökkent gasztrointesztinális motilitás, mirigyszekréció)  
vérnyomáscsökkenés (vénák tónusa ↓)
- nikotin (depolarizáció - először izgató, majd bénító hatás)  
szíven diastolés megállás (vagus), majd tachycardia,  
vérnyomás ↓, majd ↑, mirigyszekréciók ↓, majd ↑  
KIR+ideg-izom szinapszis hatás is



*Nicotiana tabacum*

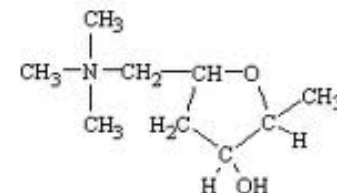


ACh és nikotin szerkezete



## Paraszimpatikus izgatók (paraszimpatomimetikum)

- pupillaszűkület, bradycardia, hörgőösszehúzó hatás, mirigyszekréció, gyomor-bél motilitás ↑
- direkt módon: mAChR-agonisták  
muszkarin (susulyka), pilokarpin (*Pilocarpus*, D-Am cserje)  
arekolin (bételdió, India, nikotinos hatás is)
- indirekt módon: ACE-gátlók (nikotinos hatás is: izomfibrilláció, majd gyengeség, nyugtalanság, tremor, pszichés zavar, hallucináció)
  - reverzibilis (ACh-hoz hasonló kötődés, lassabb hidrolízis)
  - irreverzibilis (enzim foszforilálás általi inaktiváció)



Muscarine



## Acetilcolin-észteráz-gátlók (ACE-gátlók)

→ reverzibilis

-physostigmin/eserin (*Physostigma venenosum*, Ny-afrikai bab) –  
gyógyszerként is használják: glaucoma, Alzheimer,  
atropinmérgezés

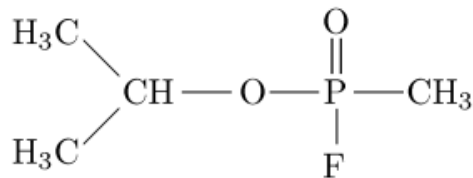
-neostigmin – szintetikus, myasthenia gravis, kurare-hatás reverzió  
-karbamát típusú rovarirtószer (tartósabb hatás, mint alkaloidok)

→ irreverzibilis: alkilfoszfátok (enzim foszforilálás általi inaktiváció),  
lipofil anyagok

ellenszerek: atropin többszöri adása, oximok (enzim regenerálás)

-rovarirtószer (pl. malation, paration)

-harci gázok (Sarin, Tabun, Soman, VX) – Németországban  
fejlesztették ki II. vh, de csak iraki háborúban, terrorakciókban  
használták (Tokió 1995.)



Sarin

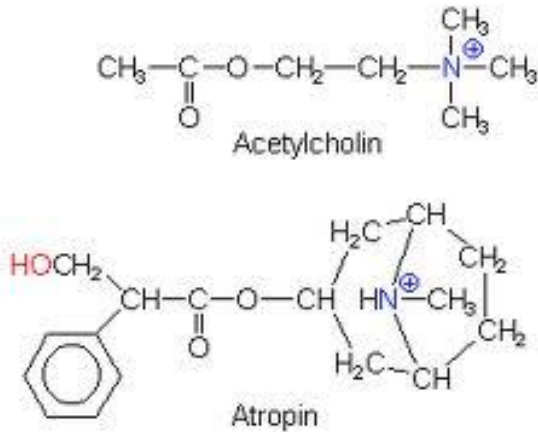




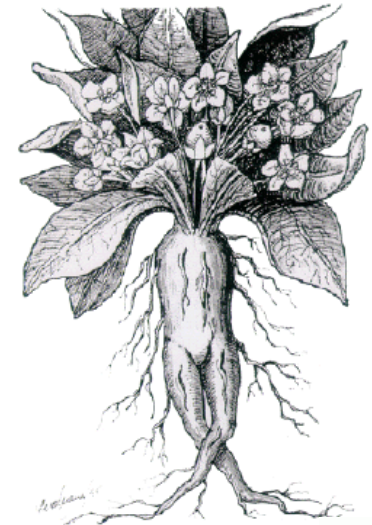
# Paraszimpatikus gátlószerek (paraszimpatolitikum)

= mAChR antagonisták

- atropin (*Solanaceae* alkaloid)  
relatív szimpatikus túlsúlyt okoz  
simaizomtónus, szekréció ↓, pupillatágulat, hányás  
KIR: nyugtalanság, motoros izgalom, hallucinációk, görcsrohamok  
gyógyszerként: szemészet, asztma, gyomorfekély
- szkopolamin (*Solanaceae* alkaloid, főleg maszlag, beléndek, mandragóra)  
megszünteti a motoros izgalmat, extrapyramidális rsz gátlása  
bódító, hallucinációk (boszorkánykenőcs)



*Mandragora autumnalis*



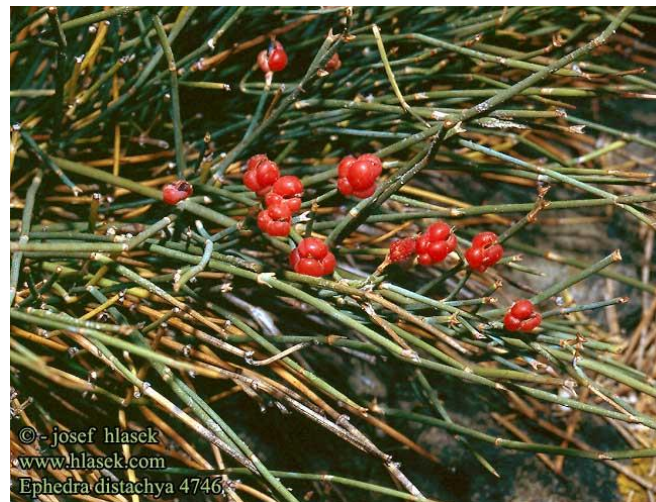


## Szimpatikus izgatók (szimpatomimetikum)

- ephedrin (*Ephedra sinica/equisetina*)  
 $\alpha$ ,  $\beta$  receptor-agonista, gyengén MAO-gátló  
vérnyomásemelő, hörgőtágító (régen allergia, asztma gyógyszer),  
pupillatágító
- amfetamin (szintetikus származék)- NorAdr felszabadulás  $\uparrow$   
vérnyomás, szívfrekvencia, légzés  $\uparrow$   
szerotonin felszabadítás - KIR izgató, pszichostimuláns, éberség,  
hangulatjavítás (II. vh katonák)  
dopamint is szabadít fel – függőség



*Ephedra equisetina*

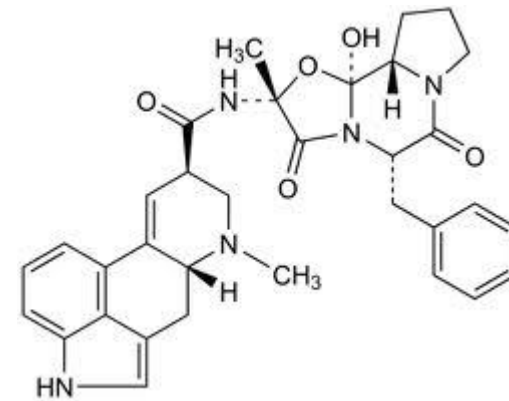
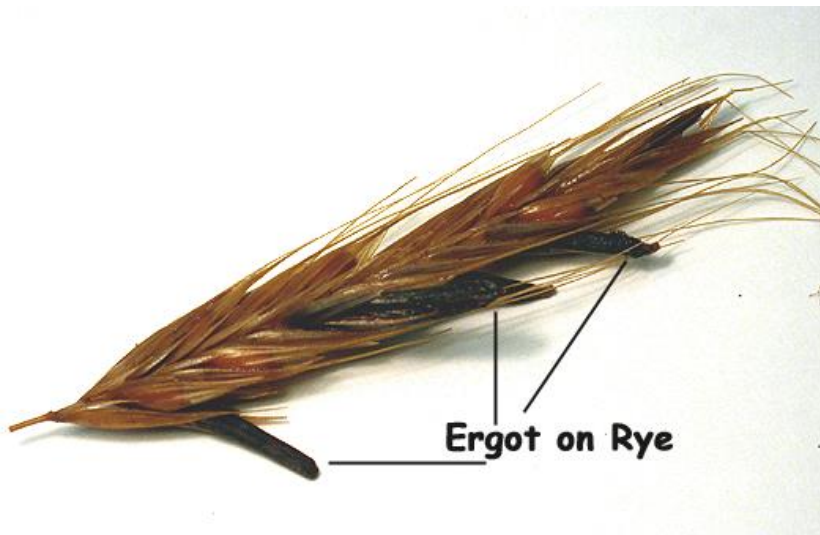


© - josef hlasek  
www.hlasek.com  
Ephedra distachya 4746



## Szimpatikus gátlók (szimpatolitikum)

- ergot alkaloidok - *Claviceps purpurea* (anyarozs)  
lizergsav származékai,  $\alpha$  receptor-antagonisták (parciális agonisták?),  
5-HT hatás  
simaizomösszehúzó, érszűkítő  $\rightarrow$  vérnyomást  $\uparrow$ , pedig szimpatikus gátló  
krónikus mérgezéskor végtagokban trombózis, üszkösödés  
gyógyszer: szülészet, migrénellenes (artériapulzálást  $\downarrow$ )  
KIR hatás: szerotonin-felszabadulás csökkentése, hallucinogén
- szelektív  $\alpha$ -, ill.  $\beta$ -receptorantagonisták  
szintetikus vegyületek, gyógyszerek



Ergometrin



# Központi idegrendszer

## Demielinizáció

- trietil-ón: oligodendroglia szelektív károsítása (mitokondriális enzimgátlás)
- 1950-es évek Franciaország. tömeges mérgezés szennyezett gyógyszertől (Stalinon)

## Encephalopathia

- fejfájás, szédülés, hányinger, figyelem, rövidtávú memória zavara
- krónikus hatás: kognitív, pszichomotoros funkciók romlása (dementia, pszichózis)
- pl. domoinsav, Al, Cd, Pb, alkohol, szerves oldószerek

# Központi idegrendszer

## Mozgászavarok

- kisagyi eredetű ataxia (Li, Hg)
- Parkinson-kórra emlékeztető, extrapiramidális tünetek
  - pl. Mn – globus pallidus, striatum károsítása
  - pl. MPTP – MAO MPP<sup>+</sup>-á alakítja, dopaminerg neuronok pusztulása

## Érzékelési zavarok

- szaglás elvesztése pl. szerves oldószerek (ált. reverzibilis)
- ízérzési zavar- fémmérgezések „fémes íz”
- halláskárosodás pl. aminoglikozid antibiotikumok (Streptomycin) – szőrsejtek †
- látás - maró anyagok: szaruhártya, kötőhártya károsítása
  - látóideg sorvadása pl. metanolmérgezés  
(néhány ml teljes vakságot okozhat, 50-100 ml halálos)  
metanol → formaldehid → hangyasav

# Célpontok sejtszinten

## Általános sejtmérgek

- citoplazma enzimei pl. fémek (prosztetikus csoportokból nehézfémek kiszoríthatják a Fe, Zn, Se, Mn... ionokat)
- mitokondrium légzési lánc gátlás pl. HCN, H<sub>2</sub>S, azidok
- membrán – zsírdékony mérgek beoldódása, fumonisin
  - lipid-peroxidáció (szabadgyök-képződés) pl. CCl<sub>4</sub>, paraquat
- sejtmag – karcinogén anyagok, kolchicin

## Idegsejtre specifikusabb célpontok

- Axonális transzport - kolchicin
- Mielinhüvely
- Feszültségfüggő ioncsatornák → channelopathia
  - Na<sup>+</sup>-csat: akonitin, DDT, piretroidok, saxitoxin, TTX, helyi érzéstelenítők
- Szinaptikus transzmisszió
  - transzmitter felszabadulása - botulotoxin
  - transzmitter lebomlása – ACE-gátlók, MAO-gátlók
  - receptor agonisták/antagonisták



# Ajánlott irodalom

- Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004 vol.75 suppl. 3.
- Gyires Klára, Fürst Zsuzsanna (szerk) 2011: A farmakológia alapjai
- Tompa Anna (szerk) 2005: Kémiai biztonság és toxikológia
- Abbott et al 2006 : Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier (Nat Rev Neurosci 7:41–53)
- Abbott 2013: Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery (J Inherit Metab Dis 36:437–449)

