

## Riassunto analitico della tesi “Proprietà analgesiche dello Xenon”

Ormai da diversi anni, studi eseguiti in Italia e all'estero hanno dimostrato e rese note le proprietà neuro- e organoprotettive in generale del gas nobile Xenon il cui uso, essenzialmente come anestetico, stenta ad affermarsi ed entrare nella routine a causa dei costi elevati. È stato studiato nella farmacocinetica, evidenziando la rapidissima velocità di equilibrio con i tessuti corporei che rende altrettanto rapida l'induzione dell'anestesia, la mancanza di metabolismo da parte dell'organismo e quindi caratteristiche favorevoli che lo rendono adeguato anche per i pazienti più compromessi e per le condizioni più urgenti. Gli studi farmacodinamici ne hanno chiarito il meccanismo d'azione, che consiste nell'antagonismo recettoriale non competitivo dei recettori NMDA del glutammato. Tale recettore è notoriamente implicato in varie funzioni fisiologiche, aventi in comune i fenomeni di LTP e di plasticità sinaptica, quindi la memoria, la crescita neuronale, nonché le dipendenze da farmaci e da sostanze psicotrope; tuttavia, è in grado di mediare anche meccanismi che esitano in fenomeni patologici, come la degenerazione neuronale e il mantenimento di certe forme di epilessia, nonché del danno da esse causato. La degenerazione neuronale è stata evidenziata già in esperimenti *in vitro* su neuroni in coltura, infatti il glutammato porta a morte tali cellule; questo fenomeno prende il nome di “eccitotossicità glutammatergica”. *In vivo* esso contribuisce alla patogenesi del danno secondario nel tessuto nervoso che si verifica in corso di insulto ipossico, ischemico, ipoglicemico, traumatico, tossico al sistema nervoso centrale. Inoltre sembra essere alla base di alcune malattie neurodegenerative, come per esempio la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Alzheimer, ed altre ancora. In questo contesto così vario, ma accomunato da comuni basi neurofisiopatologiche, si inserisce anche il fenomeno “dolore”. Infatti, negli ultimi anni è stato evidenziato che meccanismi di LTP e altri correlati all'attivazione dei recettori NMDA, sono responsabili della persistenza di alcune forme di dolore, quindi di alcune forme di dolore cronico patologico, nonché di alcune caratteristiche del dolore acuto. Poiché la presenza di tali recettori è stata evidenziata a tutti i livelli dell'elaborazione e della codifica delle informazioni nocicettive, dalle fibre afferenti primarie alla corteccia, è possibile, mediante inibizione farmacologica, modificare il patologico e alterato “flusso” di percezioni dolorifiche non più utili, a tutti i livelli di funzionamento di questo processo. Il candidato ideale in tal senso è proprio lo Xenon, non solo per le sue caratteristiche cinetiche/dinamiche, ma anche per una serie di ragioni svincolate dal suo effetto farmacologico. Dunque, nella prima sezione della tesi, sono analizzate e discusse le basi fisiologiche della percezione dolorifica, mettendo in risalto la sua natura multiforme e quindi la sua influenzabilità da parte di innumerevoli fattori. Nella seconda parte, si prendono in esame i mediatori periferici e i neurotrasmettitori della via nocicettiva, con l'analisi dei loro recettori e quindi, per ciascuno di essi, il possibile ruolo nella modulazione del dolore, con particolare riferimento al glutammato e ai recettori NMDA. Nella terza ed ultima sezione, si prendono in considerazione le caratteristiche generali del gas, il suo ruolo nella neuro- e nella cardioprotezione, e da ultimo, sono presentati e analizzati gli studi che evidenziano il ruolo dello Xenon nella modulazione della via nocicettiva, i meccanismi d'azione e quindi i sistemi influenzati, nei modelli animali e nell'uomo, concludendo con possibili applicazioni cliniche nel trattamento del dolore acuto e cronico.