

## Wichtige Neurotransmitter

Acetylcholin

### Biogene Amine:

Katecholamine: Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin

Indoleamine: Serotonin, Histamin

### Aminosäuren:

Glyzin, Aspartat, Glutamat, G-aminobutyrsäure (GABA)

### Peptide:

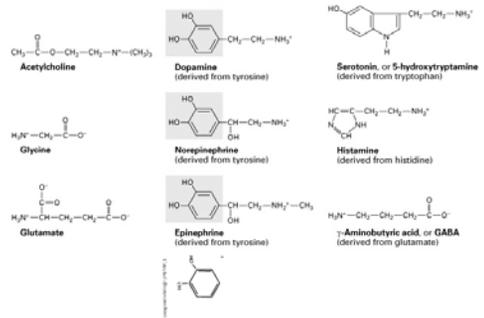
Opiode: Endorphon, Dynorphin  
Neuropeptide-Y (NP-Y), Galanin, Somatostatin und mehr

### Lösliche Gase:

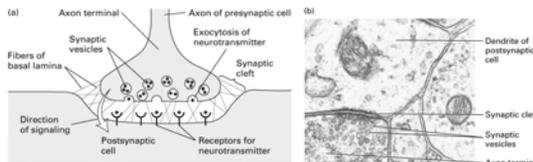
Stickstoffmonoxid (NO)

## Aufbau von Neurotransmitter

### Katecholamine

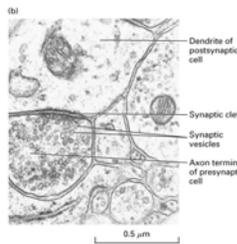


## Chemische Synapsen

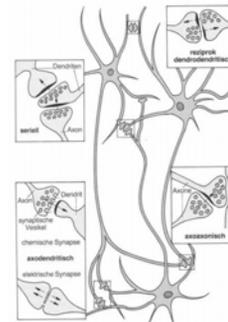


Synapsen sind die Kontaktstellen zwischen:

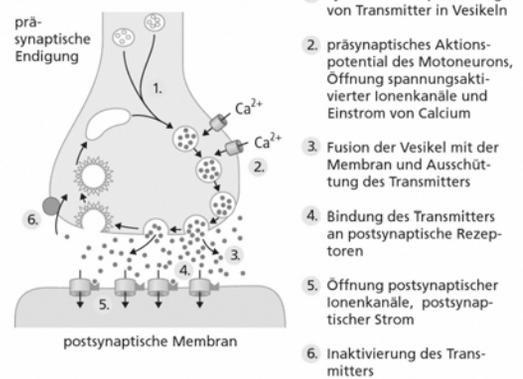
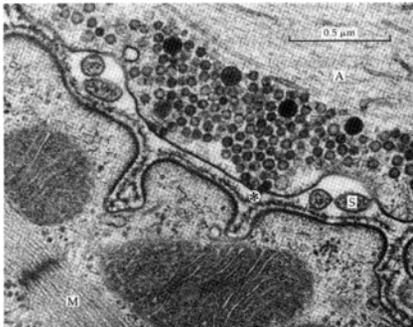
- zwei Nervenzellen
- einer Nervenzelle und einer Muskelzelle
- einer Nervenzelle und einer Drüsenzelle



## Beispiele von chemischen Synapsen



## Chemical synapse



### Transmitter- Kreislauf

1. Synthese des Transmitters
  2. Speicherung des Transmitters
  3. Freisetzung des Transmitters
  4. Interaktion mit der subsynaptischen Membran
  5. Inaktivierung des Transmitters
- } präsynaptisch
- } postsynaptisch

### Unterscheidung von Neurotransmittern:

- Wirkungsweise: langsam: Sekunden bis Minuten  
 schnell: Millisekunde
- Wirkungsart: (an Postsynapse) exzitatorisch (erregend)  
 inhibitorisch (hemmed)

### 1. Synthese von wichtigen Neurotransmittern

### Synthese von Catecholaminen

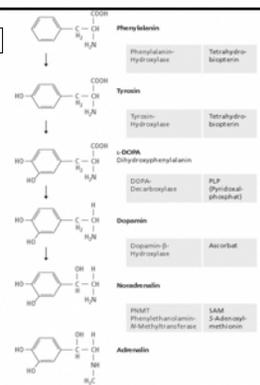
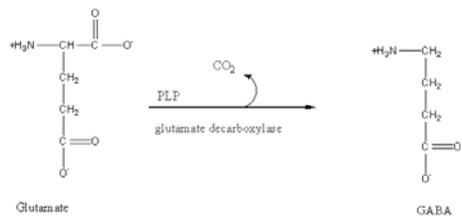
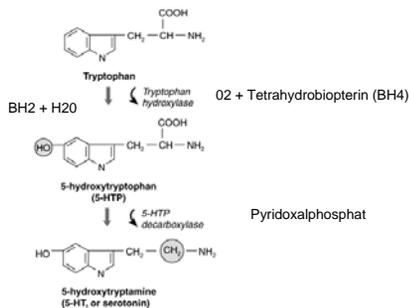
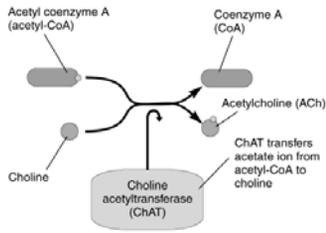


Abbildung aus Lehrbuch 2004

### Biosynthesis of Serotonin

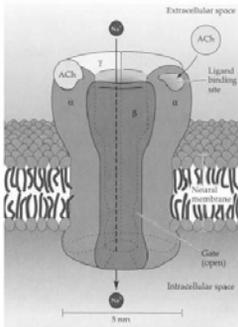


► Biosynthesis of Acetylcholine



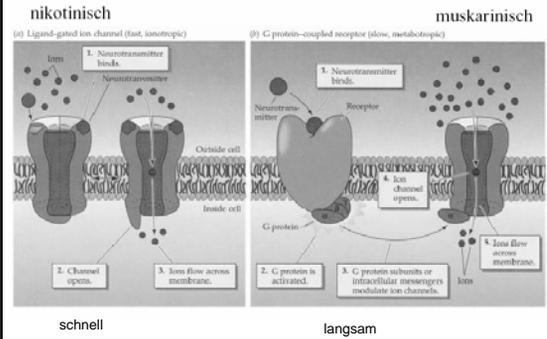
2. Wirkungsweise von Neurotransmitter über Rezeptoren (postsynaptisch)

Rezeptor für Azetylcholin



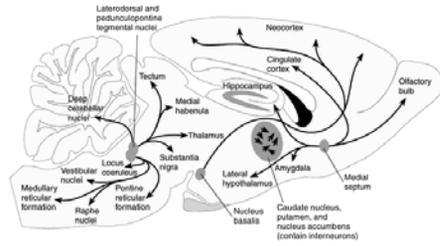
Azetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter. Er ist der einzige Transmitter an den neuromuskulären Schnittstellen, kommt aber auch im Gehirn vor. Man spricht von cholinergen Synapsen.

Zwei Arten von Rezeptoren



Vorkommen von cholinergen Neuronen im Gehirn

► Schematic Midsagittal Section of a Rat Brain, Showing the Locations of the Most Important Groups of Acetylcholinergic Neurons and the Distribution of Their Axons and Terminal Boutons



Acetylcholin-Rezeptoren:

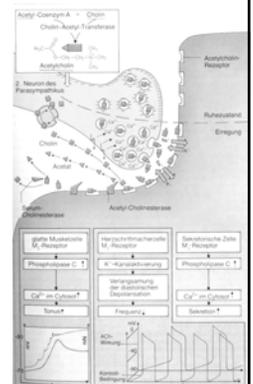
- Nikotin-Rezeptoren:**
- Neuromuskuläre Endplatte
  - Postganglionär parasympathisch

**Muskarin-Rezeptoren:**

- 5 Subtypen
- 4 pharmakologisch relevante
- M1, ZNS, Ganglien
- M2, Herzen, präsynaptisch
- M3, glatte Muskulatur, exogene Drüsen
- M4, Striatum, Lunge

**Pharmaka:**

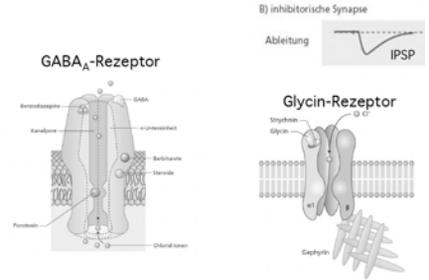
- Muskarinrezeptor-Agonisten
- Indirekte Parasympathomimetika
- Muskarinrezeptor-Antagonisten
- Antiparasympathotonika (Hemmung der Ach-Freisetzung, z.B. Botulinus-Toxin)



**Physiologische Funktionen**

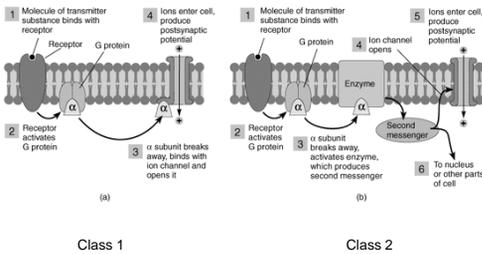
- nikotische ACHR:
  - Rückübertragung von Motoneuronen auf Muskelfasern
  - Renshaw-Hemmung
  - Signalweiterleitung in den Ganglien des vegetativen Nervensystems
- muskuläre ACHR:
  - Parasympathische Regulation von Herz, Lunge, Verdauungsorganen etc.
  - Funktionen der Großhirnrinde
  - Gedächtnis

**Aufbau von inhibitorischen ionotropen Neurotransmitterrezeptoren**

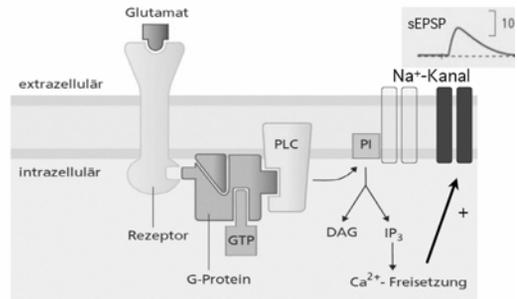


GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und Glycinrezeptoren sind pentamere Komplexe und Anionenkanäle (Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

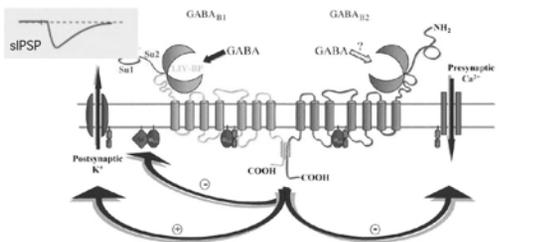
**Metabotropic Receptors**



**Metabotrope Glutamatrezeptoren können exzitatorische oder inhibitorische langsame Postsynaptische Potentiale auslösen**



**Aufbau von inhibitorischen metabotropen Neurotransmitterrezeptoren**



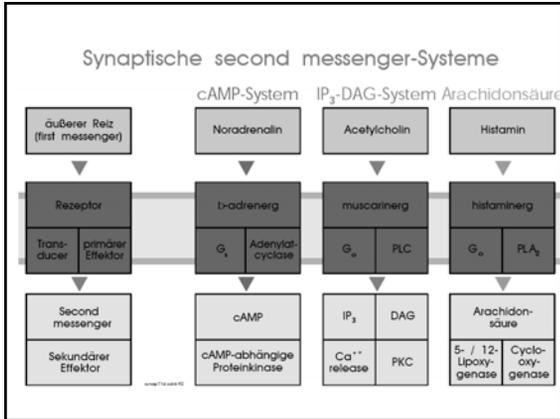
GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren erzeugen langsame inhibitorische postsynaptische Potentiale durch Aktivierung von Kaliumkanälen und Reduzieren die Aktivität von ionotropen exzitatorischen Rezeptoren

**Adrenalinrezeptoren**

- Alle Adrenalinrezeptoren gehören zum G-Protein gekoppelten Typ.
- Es gibt 4 oder 5 Formen: α1, α2, β1, β2 und in manchen Einteilungen noch β3. Von α1 und α2 gibt es jeweils mindestens drei gewebsspezifisch exprimierte Isoformen.
- β1 und β2 sind am intensivsten untersucht worden ("Betarezeptoren")
- Eine Homepage für Rezeptorliebhaber: <http://www.wdv.com/CellWorld/Storyboards/Receptors/>

Rezeptor	Spezifische Aktivierung	benutzte G-Proteine	Effekte
α1	G-Protein vermittelte Aktivierung der Phospholipase C-β	βγ	Übergeordnet: Vasokonstriktion + Ca <sup>2+</sup> -Freisetzung
α2	G-Protein vermittelte Hemmung der Adenylatcyclase	Gi	Hemmung der Lipolyse, Hemmung der Insulinsekretion
β1	G-Protein vermittelte Steigerung der Adenylatcyclase	Gs	Steigerung von Glykolyse und Glukoneogenese, Steigerung der Lipolyse, Hemmung der Kontraktion des Herzes
β2	G-Protein vermittelte Aktivierung der Adenylatcyclase	Gs	Steigerung der Lipolyse, Hemmung der Insulinsekretion
β3	G-Protein vermittelte Steigerung der Adenylatcyclase	Gs	Steigerung der Lipolyse und Thermogenese des braunen Fettgewebes

© Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie



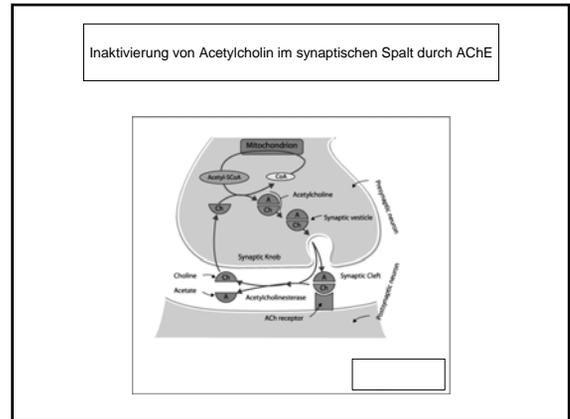
Neurotransmitter:	Funktion:	Enzymsynthese durch	
Acetylcholin	stetig erregend	Cholinacetyltransferase	sehrer entzählbarer Transmitter, sowohl im Gehirn mit verschiedenen muskarinergen und nikotinergen Synapsen bedeutend, als auch an der Verbindung Muskel und Nerv
<b>Bioaktive Amine</b>			
Dopamin	erregend und hemmend	Tyrosinhydroxylase	bei M. Parkinson, Sucht, Schizophrenie bedeutend
Adrenalin	erregend	Tyrosinhydroxylase und Dopamin- $\beta$ -hydroxylase	Synaptischer Transmitter
Noradrenalin	erregend	Tyrosinhydroxylase und Dopamin- $\beta$ -hydroxylase	bei Depressionen, Schmerzen, Angst, ADS bedeutend
Serotonin	erregend	Tryptophan hydroxylase	bei Depressionen, Schmerzen, Angst, ADS bedeutend
<b>Aminosäuren</b>			
Glutamat	erregend		50-mal im Gehirn 10.000-mal mehr vorhanden als z.B. Serotonin, da nach Stoffwechselprodukt und Proteinbaustein
Glyzin	stetig hemmend		Hauptsächlich im Rückenmark und weniger in der Hirnrinde relevant
Gamma-Aminobuttersäure (GABA)	Hemmend	Glutamataminocarbonylase	wichtig bei Epilepsie
Aspartat			

### Entfernung aus dem synaptischen Spalt

Rechtzeitiges Entfernen der Neurotransmitter-Substanz aus dem synaptischen Spalt ist wichtig, damit die Synapse funktionstüchtig bleibt.

Es gibt drei Mechanismen:

1. Diffusion - gilt für alle chemischen Botenstoffe; nur Teil
2. Enzymatischer Abbau – primär cholinerge Synapsen
3. Re-Uptake



### Acetylcholinesterase (AChE)

**Cholinesterasehemmer** wirken am katalytischen Zentrum

Irreversibel: Nervengase, wie Tabun und Sarin verhindern Abbau von Ach durch P-Ser – Ach bleibt im synaptischen Spalt – Erhöhung des Parasympathikotonus – Krämpfe – Atemlähmung.

Reversibel: Hemmstoffe der AChE für die symptomatische Behandlung der Alzheimerischen Erkrankung wie Donepezil, Rivastigmin, Pyridostigmin

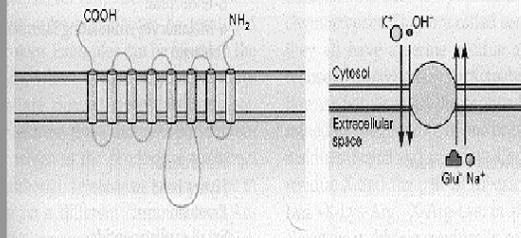
Botulinus Toxin: verhindert Ausschüttung von ACh

### Entfernung von Transmitter über Transporter

Re-uptake

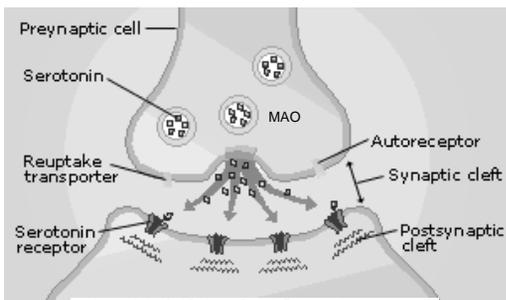
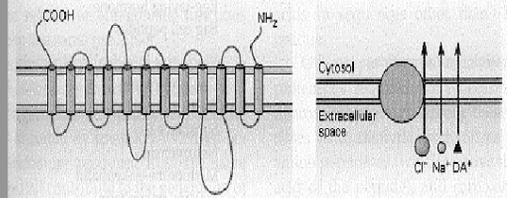
- Transporter haben eine hohe Affinität, sie binden auch bei geringen Konzentrationen Transmitter - Moleküle an sich
- spezifische Neuronen haben eigenen Re - Uptake - Mechanismus
- es gibt zwei unterschiedliche Gruppen von Transporter - Molekülen:
- 1. Glutamat - Transporter:
- durchziehen die Membran an sechs bis acht Stellen
- werden angetrieben durch elektrochemisches Potential (durch  $\text{Na}^+$  - Konzentrationsgefälle)
- benötigen Symport von zwei  $\text{Na}^+$  - Ionen und entgegengesetzten Transport von je einem  $\text{K}^+$  - und  $\text{OH}^-$  - Ion

B Glutamate uptake

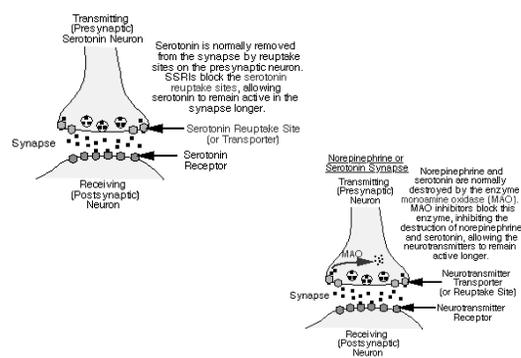


- 2. Transporter für GABA, Glycin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Cholin
- durchziehen die Membran an zwölf Stellen
- es gibt verschiedene Transporter für jeden Transmitter (z.B. vier für GABA)
- werden angetrieben durch elektrochemisches Potential (durch  $\text{Na}^+$  - Konzentrationsgefälle)
- benötigen den Symport von ein bis drei  $\text{Na}^+$  - Ionen und einem  $\text{Cl}^-$  - Ion
- unter bestimmten Voraussetzungen kann ein Transporter durch Depolarisation in die entgegengesetzte Richtung wirken, d.h.er setzt einen Transmitter frei
- eine Substanz muß nicht in Vesikeln konzentriert werden, um als Transmitter ausgeschüttet zu werden

C Uptake of other transmitters



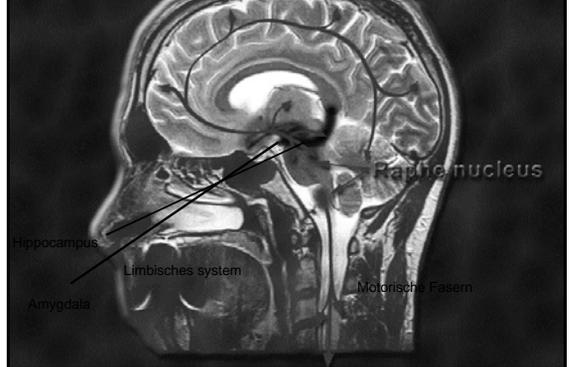
- im synaptischen Spalt Bindung an Serotonin-Transporter, dann Wiederaufnahme (Reuptake) in benachbarte präsynaptische Endknöpfchen oder Gliazellen.
- im synaptischen Spalt und nach Wiederaufnahme enzymatischer Abbau durch Monoaminoxidase (MAO) in 5-HIAA, das im Liquor zu messen ist.
- 5-HT bindet auch an präsynaptische Autorezeptoren und kontrolliert so die weitere Freisetzung des Transmitters.



### Funktion von Serotonin

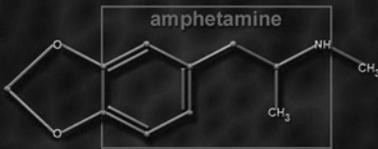
Serotonin beeinflusst Appetit und Schlaf, steuert den Sexualtrieb, die Körpertemperatur und hat Auswirkungen auf die Gemütslage. Ausreichend Serotonin im Körper macht ruhig und ausgeglichen, extremer Serotoninmangel dagegen führt zu emotionaler Überempfindlichkeit oder sogar zu aggressivem Verhalten. Dauerhafte Mangelerscheinungen können zahlreiche psychische Erkrankungen befördern: Depressionen, Angst-, Belastungs-, Schlaf- oder Essstörungen. Auch die schmerzvollen Migräne-Attacken sind auf einen Serotoninmangel zurückzuführen.

### Serotonin Nerve Pathways in the Brain



### Defining Ecstasy

A derivative of amphetamine



MDMA, XTC, E, essence, Adam

3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA)

### Acute Effects of Ecstasy

A sagittal MRI scan of the brain with labels for acute effects of ecstasy: heightened perceptions, stimulation, reduced appetite, and elevated mood.

### Adverse Effects of Ecstasy

A sagittal MRI scan of the brain with labels for adverse effects of ecstasy: clouded thinking, hyperthermia, disturbed behavior, and jaw-clenching.

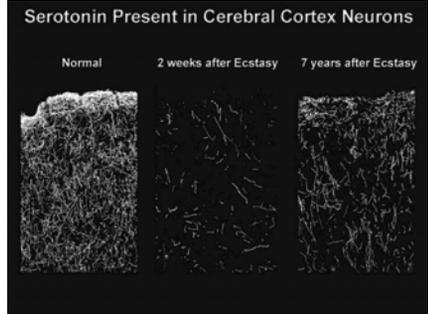
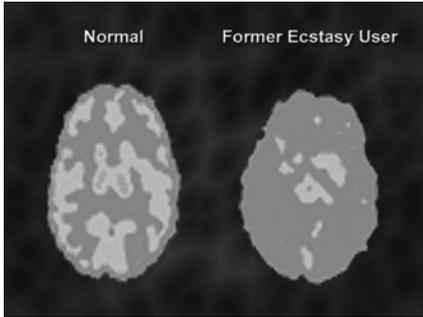
### Life-Threatening Effects

hyperthermia.....

arrhythmias.....

renal failure.....

An illustration of a human torso showing the heart and kidneys. Dotted lines connect the text labels for life-threatening effects to the corresponding organs: hyperthermia to the head, arrhythmias to the heart, and renal failure to the kidneys.



Ecstasy Versuche an Affen: 2x eine Tablette für 4 Tage

