SYNAPSEN UND MEDIKAMENTE / DROGEN

DAS KONZEPT DER SYNAPSE

Synapse = **Kommunikationspunkt zwischen 2 Neuronen**

CAJAL (Ende 18.Jhd.): entdeckt, daß Neurone durch Spalt getrennt sind.
CHARLES SCOTT SHERRINGTON (1906): entdeckt, wie Synapse funktioniert; von ihm stammt Bezeichnung

Synapse besteht aus:

1) **Praesynapse** (praesynaptische Membran am Ende des Axons, in dessen Boutons in Vesikeln die Neurotransmitter enthalten sind)
2) **synaptische Spalte**
3) **Postsynapse** (postsynaptische Membran z.B. am Dendriten einer anderen NZ; enthält Rezeptoren, an die die Neurotransmitter nach Schloß-Schlüssel-Prinzip andocken)

=> **kein direkter Kontakt zwischen den beiden NZ**
[Ausnahme dort, wo keine Synapse; bei Motorneuronen, die mit motorischer Endplatte am Erfolgsorgan enden]

Eigenschaften von Synapsen:

SHERRINGTON experimentierte va. mit den **Reflexen** (= automatische Antworten auf einen Reiz)

einfacher Reflexbogen: Rezeptor wird gereizt / Afferenz -> Interneurone -> Efferenz / Erfolgsorgan (= Muskel).
Reflex hängt ab nicht nur von Erregungsweiterleitung entlang des Axons, sondern von der Kommunikation zwischen Neuronen. So entdeckte Sherrington, was die Synapsen eigentlich tun.

Versuche mit Hunden: Hund hängt an Gurt auf Gestell, sodaß seine Beine den Boden nicht berühren. Sticht man Hund in die Pfote, zieht er sie hoch, die anderen Pfoten läßt er mehr hängen. Bei Durchtrennung der Verbindung zwischen Gehirn und Rückenmark funktioniert das noch immer [Rückenmarksreflex!]

1. Reflexe = langsamer als die Erregungsleitung entlang des Axons -> **Synapse verzögert die Erregungsleitung**

2. mehrere schwache Reize hintereinander oder an verschiedenen Stellen bewirken einen stärkeren Reflex als ein einzelner starker Reiz -> **Synapse = fähig, die Reize zu summieren**

3. Wenn eine Muskelgruppe gereizt wird, entspannt sich eine andere -> **Synapsen** sind so miteinander verbunden, daß **Exzitation einer zu Inhibition von anderen** führen kann

Einschub:

AP-Serien treffen am Endknopf eines Axons ein, wirken aber nicht direkt als elektrische Reize auf postsynaptische Membran des nächsten Axonendknöpfchens, sondern setzen in praesynaptischer Membran aus Vesikeln **Botenstoffe** (Neurotransmitter) frei.
Praesynaptische Membran wird depolarisiert -> Transmittersubstanz freigesetzt -> diffundiert über den synaptischen Spalt **zur postsynaptischen Membran**.

Je nach der ausgelösten Wirkung unterscheidet man zwischen:

a) ***exzitatorischen Synapsen***: Transmittersubstanz bewirkt an postsynaptischer Membran eine **Depolarisation** (elektrisch positive Änderung des Ruhepotentials)
= **EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potential):**
Amplitude im Vergleich zum AP relativ niedrig, übersteigt nie 20mV. Nach Latenz von etwa ½ Millisekunde innerhalb 1 - ½ Millisekunde Anstieg auf Maximalwert, dann ca. 5 Millisekunden langer Abfall. Mehrere EPSP hintereinander können, wenn sie die Schwelle überschreiten, ein AP auslösen. EPSP entsteht durch **Öffnung der Na-Gates**.

b) **inhibitorischen Synapsen**: Transmittersubstanz bewirkt an postsynaptischer Membran eine **Hyperpolarisierung** (Ruhepotential wird noch mehr elektrisch negativ)
= **IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potential);** entsteht durch **Öffnung der K-Gates oder Cl-Gates**.

ad 2) **Synapse = fähig, Reize zu summieren**:

a) ***zeitliche Addition (= temporal summation)***

=> **Innerhalb kurzer Zeit wiederholte Stimuli haben kumulativen Effekt** = zeitliche Addition

SHERRINGTON sticht Hund ganz leicht -> keine Reaktion (Reiz ist zu schwach, um Aktionspotential auszulösen); sticht Hund mehrmals hintereinander ganz leicht -> Reaktion (mehrere schwache Reize zusammen bewirken Auslösung eines Aktionspotentials in der Postsynapse). Fazit: Innerhalb kurzer Zeit wiederholte Stimuli haben kumulativen Effekt = zeitliche Addition.

Experimentell nachgewiesen an einzelnem Axon von **JOHN ECCLES** (1964):
Nach **geringfügiger Stimulation** eines Axons -> **kleine Depolarisation in der Postsynapse**.
Ist aber kein wirkliches Aktionspotential, sondern ein **graded potential** [= Generatorpotential].
Während Aktionspotential immer zu Depolarisation führt, führt graded potential **zu Depolarisation** = Erregung -> EPSP **oder Hyperpolarisation** = Hemmung -> IPSP
EPSP ist aber ein **unterschwelliges Ereignis** (zerfällt in Raum und Zeit = Unterschied zu AP!);
liegen 2 EPSP zeitlich in bestimmten Abstand hintereinander -> ihre Effekte werden summiert
-> Schwelle der postsynaptischen Zelle wird überschritten -> Erregung der Folgezelle.

b) ***räumliche Addition (= spacial summation***)

=> verschiedene **synaptische Inputs**, die **Ursprung an verschiedenen Orten** haben, können **kumulativen Effekt** auf Neuron ausüben.

SHERRINGTON sticht Hund ganz leicht an 2 verschiedenen Stellen (2 Neuronen sind betroffen) in den Fuß -> einzelner Reiz hätte keinen Effekt gehabt, beide gemeinsam lösen Reaktion aus. 2 EPSP lösen (wenn sie gemeinsam so stark sind, daß Schwelle überschritten wird) ein AP aus.

ad 3) **Inhibitorische Synapsen:**

SHERRINGTON sticht Hund in Fuß -> Hund spannt Beugemuskel des gestochenen Fußes und Streckmuskeln der anderen drei Beine. Gleichzeitig entspannt er den Streckmuskel des gestochenen Beines und die Beugemuskeln der drei anderen Beine. Verantwortlich dafür = inhibitorische Synapsen, die bei Exzitation des Beugemuskels auf Streckmuskel wirken. Von **ECCLES** experimentell bewiesen.

Beziehungen zwischen EPSP, IPSP und AP:

Normalerweise wird Neuron selten einem einzelnen EPSP oder IPSP ausgesetzt. Neuron hat tausende Synapsen an seiner Oberfläche, einige sind exzitatorische, andere inhibitorische. Zu einem bestimmten Zeitpunkt können verschieden viele in verschiedenen Kombinationen aktiv sein. Das **Verhältnis zwischen EPSP und IPSP zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt, was passiert**: je mehr EPSP, umso eher kommt es zu einem AP; je mehr IPSP, umso weniger kommt es zu einem AP.

Synapsen, die **näher an einem Axonhügel** liegen, haben **größeren Einfluß** als Synapsen, die am äußeren Ende eines Dendriten liegen (weil am Axonhügel ja Aps generiert werden!)

In vielen Neuronen verändern EPSP und IPSP nur die Häufigkeit der Aktionspotentiale, die das Neuron spontan abfeuern würde. Diese Neuronen haben eine **spontane Feuerrate**, d.h. sie feuern auch ohne synaptischen Input. Ist in einem solchen Neuron die spontane Feuerrate z.B. 10/sec., so hätten vermehrte EPSP eine Erhöhung auf 15-20/sec zur Folge, vermehrte ISPS hingegen 5 oder weniger/sec.

Der neuronale Entscheidungsprozeß:

Neuron = ähnlich einem Rauchmelder. Jener Teil, der den synaptischen Input empfängt = sein Sensor. Erreicht Input einen bestimmten Level -> Neuron löst AP aus (Rauchmelder schlägt Alarm).

Synapse ermöglicht dem postsynaptischen Neuron Informationen zu integrieren. Neuron vergleicht dabei nicht die verschiedenen Botschaften, die aus verschiedenen Richtungen kommen. Es können sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Synapsen gleichzeitig gereizt werden**. Je nachdem, wie „Summe“ von EPSP und IPSP ausschaut, so schaut die Reaktion aus!**

Ein einzelnes Neuron hat keinen Effekt, es ist immer ein **ganzes Netzwerk** am Werk!

Desinhibition: = die Inhibition einer Inhibition (=doppelte Verneinung) ist im Nervensystem üblich.

CHEMISCHE ABLÄUFE IN EINER SYNAPSE

SHERRINGTON: Synaptische Übertragung verläuft über elektrische Impulse (weil es so schnell geht, daß es nicht chemisch sein kann) -> falsch! **Die meisten synaptischen Übertragungen laufen chemisch ab**.

T.R. ELLIOTT (1905): Adrenalin hat die selben Effekte wie das vom Sympathicus gesteuerte Nervensystem (= zuständig für die inneren Organe; Stimulation des Symathicus bewirkt Beschleunigung des Herzschlags, Entspannung der Bauchmuskulatur, Erweiterung der Pupillen. Wird Adrenalin direkt in Herz injiziert -> Bauch und Pupillen zeigen dieselben Reaktionen. Fazit: Sympathicus stimuliert Muskeln durch Abgabe von Adrenalin (d.h**. Synapsen funktionieren durch Abgabe von Chemikalien - [**Vermutung])

OTTO LOEWI (1920): stimuliert den Vagus eines Froschherzens -> Verringerung der Herzfrequenz. Herzflüssigkeit aus diesem Herzen wird einem anderen Froschherzen injiziert -> Effekt ist derselbe. **Synapsen funktionieren durch chemische Übertragung! -** [Beweis] (Loewi bekam Nobelpreis dafür).
Aber: Es gibt **auch Synapsen**, **die durch elektrische Übertragung funktionieren** (weniger), sind va. für schnelle Fluchtbewegungen zuständig, wenn 2 Neuronen möglichst schnell synchronisiert werden müssen (z.B. bei Fischen)

SYNAPTISCHE EREIGNISSE:

1. **Nervenzelle synthesisiert die Botenstoffe**:

a) **Neurotransmitter**: in höheren Konzentrationen ausgeschüttet, hohe Affinität zum Rezeptor -> enge Verbindung, aber niedrige Wirksamkeit

b) **Neuromodulator:** extrem niedrige Konzentration, niedrige Affinität zum Rezeptor -> lose Verbindung, aber hohe Wirksamkeit

c) **Neuropeptide**: brauchen sehr lang nis wieder aufgefüllt (z.B. Endorphine)

d) **biogene Amine**: immer verfügbar, können ihre Wirkung immer ausüben

2. **Transport zur Axonendigung (zur Praesynapse) oder zum axionalen Endknopf:**

Geschwindigkeit = 1mm/Tag bis 100mm/Tag; ist abhängig vom Transmitterstoff und vom Axondurchschnitt.

3. **ein Aktionspotential setzt einen Neurotransmitter frei**, und zwar ein „Quantum“ davon.

Quantum = nicht eine x-beliebige Menge, sondern genau die **Menge, die in jeweils einem Vesikel** enthalten ist.
Daneben gibt es **frei liegende**, also nicht in Vesikeln enthaltene **Botenstoffe**; auch für diese gilt, daß jeweils ein Quantum freigesetzt wird.

(**DALE**: glaubte, daß es **in jeder Synapse nur 1 Transmittersubstanz freigesetzt** würde (heute falsch!).
Richtig: Es wird nicht nur 1 Substanz freigesetzt, sondern immer **eine Kombination von unterschiedlichen Botenstoffen**. „Mischungsverhältnisse“ ändern sich je nach Bedarf (= abhängig vom Zustand des Organismus und von Intensität der Aktionspotentiale).
Sinn: Feinabstufung.)

EINSCHUB:

* **Nikotin** aktiviert Nikotin - Acethylcholin - Rezeptoren; diese haben hohe Affinität zu Kalziumrezeptoren. Nikotin **wirkt** nicht postsynaptisch, sondern **praesynaptisch**, d.h.: mehr Kalzium in die Zelle -> mehr Botenstoffe werden freigesetzt. Neuroepinephren -> Herzschlag beschleunigt = künstliche Aktivierung des Sympathicus

* **Unterschiede zwischen Vesikeln**, die inhibitorische NT und exzitatorische NT enthalten (letztere = flacher); aber auch Rezeptoren sehen anders aus.

4. **Diese Moleküle gehen Verbindung mit Rezeptoren der Postsynapse ein**.

Wirkung hängt davon ab, mit welchem Rezeptor diese Verbindung eingegangen wird. **Je größer Affinität zwischen Transmittersubstanz und Rezeptor, desto größer ist die Wirkung.**

DANEBEN GIBT ES

* **Agonisten**: passen auf Rezeptoren, setzen sich dorthin, wo eigentlich ein Neurotransmitter hingehören würde; (z.B. bestimmtes Medikament als Ersatz für endogenes Dopamin bei morbus Parkinson) und

* **Antagonisten:** bewirken das Gegenteil des Neurotransmitters oder besetzen Rezeptor und machen ihn somit für seine NT-Substanz wirkungslos.

Feststellung, **welcher Rezeptor welche Funktion** hat, mittels **Patch-Clamp** (Rezeptor wird mit Pipette herausgezogen und betrachtet; **NEHER UND SARMANN** bekamen dafür den Nobelpreis = Beweis, daß Art des Rezeptors die Wirkung der chemischen Substanz im NS bestimmt)

Wirkungen der Transmittersubstanzen:

a) ***ionotropische Wirkung:***

* ionotropisch heißt, daß **Ionenstrom** ausgelöst wird, Ionenfluß wird kontrolliert durch einen Molekularkomplex, der **Ionophor** heißt und aus Rezeptor und Gate besteht.

* **Leitgeschwindigkeit = schnell**

* **Verbindung zwischen Rezeptor und Ionenkanal = direkt**
Transmittersubstanz geht Verbindung mit Rezeptor ein -> Öffnung von bestimmten Kanälen
(z.B. Glutamat an postsynaptischen Rezeptor -> Öffnung der Na-Gates -> Exzitation;
GABA an postsynaptischen Rezeptor -> Öffnung der Cl-Gates -> Inhibition)

* **Aktivierung = ligand** (d.h. Bindungssubstanz, also der Transmitter aktiviert)

* **schnelle, kurzdauernde Wirkung (**z.B. für visuelle und akustische Stimulation, motorische Bewegungen braucht man Substanzen, die Wirkung sehr schnell weitergeben und die rasch wieder aufgestockt werden können.

* **Beispiele**: Amine (z.B. Acethylcholin), Aminosäuren (Glutamat, Glyzin, Gaba)

b) ***metabotropische Wirkung:***

* setzt **nach der ionotropischen Wirkung** ein (nach ca. 30 Millisekunden)

* verläuft **langsam**

* **hält länger** an

* ist **komplizierter** als ionotropische Wirkung

* Stoffe setzen sich an Rezeptor fest, aber an anderer Stelle wird G-Protein freigesetzt; dieses bewirkt, daß **2. Botenstoff** (= second messenger) **in Folgezelle freigesetzt** wird (**indirekte Wirkung**), z.B. cAMP (= cyklisches Adenosinmonophosphat).
first Messenger = NT, bringt Botschaft zur Folgezelle;
second messenger = z.B. cAMP, trägt Botschaft im Inneren der Zelle weiter - kann z.B. ein Gate öffnen, Proteinsynthese beeinflussen, usw.

c) ***modulierende Wirkung:***

= Neuromodulatoren (siehe unten!)

5. **Die Transmitter-Moleküle trennen sich von den Rezeptoren**

6. **Die Botenstoffe werden inaktiviert, bzw. entsorgt.**

POSTSYNAPTISCHE AKTIONEN / Zielzellen (**ERIC KANDEL** 1976):

1. Die **Art der Aktionen** (Exzitation / Inhibition) **wird durch die Eigenschaften der postsynaptischen Rezeptoren bestimmt**.

2. Diese **Rezeptoren** = **pharmakologisch einzigartig** (festgestellt durch Patch-Clamp-Methode) und **steuern unterschiedliche Ionenkanäle**.

3. Eine **einzige Folgezelle** kann **mehr als 1 Art von Rezeptor für einen bestimmten NT** tragen
   (z.B. Dopamin: ein Rezeptor erhöht, ein anderer entspannt wieder)
   Folge: Nervenzellen können gegensätzliche synaptische Aktionen ein- und derselben Folgezelle vermitteln.

Unterschiedliche NT benutzen verschiedene Bahnen und sehen auch unterschiedlich aus.

BEISPIEL: Es gibt bestimmte Rezeptoren für Opiate (Mensch hat körpereigene, z.B. Endorphine);
Rezeptoren für Endorphin schauen nicht nur **verschieden aus**, bewirken auch **unterschiedliche Reaktionen**:
* **My-, Kappa-Rezeptor**: sedative Reaktion
* **Sigma-Rezeptor**: halluzogene Reaktion
* **Epsilon-Rezeptor**: Vermeidungsreaktion

ENTSORGUNG DER TRANSMITTERSUBSTANZEN:

1. **enzymatische Zerlegung:**
   z.B. **Acethylcholin** durch **Acethylcholinesterase** zerlegt in Acetat und Cholin. Cholin diffundiert ins praesynaptische Neuron zurück, verbindet sich mit dem dort vorkommenden Acetat zu neuem Acethylcholin. **Fehlt Acethylcholinesterase** -> Acethylcholin kann nicht zerlegt werden -> bleibt im synaptischen Spalt und reizt die Folgezelle weiter.
   Myastenia gravis hängt zusammen mit Übertragungsdefiziten an den Acethylcholin Synapsen -> dagegen hilft Medikament, das die Acethylcholinesteras hemmt -> so kann Acethycholin-Übertragung angehoben werden)

2. **Re-uptake:**
   = Wiederaufnahme; z.B. Dopamin, Glutamat, Glucin, Chatecolemine; z.B. bei Depressionsbehandlung früher Serotonin; durch neuere Medikamente wird Wiederaufnahme verhindert;)

3. **diffundieren in extrazellulären Raum**

4. **Inaktivierung:**
   z.B. Serotonin und Katecholamine werden **vor oder nach Resoption in chem. inaktive** Stoffe umgewandelt, die an den Rezeptor nicht mehr andocken können. Diese Stoffe heißen **COMT** (Catechol-o-methyltransferase) und **MAO** (Monoamine Oxidase) [einige Antidepressiva sind MAO-Hemmer]

5. **Aufnahme durch Glia** -> Blutbahn

NEUROTRANSMITTER:

Arten:

Werden **von Neuronen synthetisiert aus Stoffen, die im Blut vorhanden** sind.
Es sind noch nicht alle NT entdeckt.

3 Hauptkategorien:

a) **biogenetische Amine**:
Acethylcholin
Monoamine
Serotonin
Catecholamine
Dopamin , Norepinephrin, Epinephrin

b) **Aminosäuren** (Glutamat, Gaba, ...)

c) **Peptide** (Endorphin, Enkephalin, ...)

d) **andere** (Adenosin, ATP, ...)

Synthetisierung der NT

aus Vorläuferstufen von Molekülen, die Zelle über die Blutbahn erreichen (Derivate aus Nahrung des Lebewesens); entweder **im Zellkörper** (z.B. Peptide), aber auch **im axionalen Endknopf**. Normalerweise wird **bestimmter Vorrat bereitgehalten**; bei Diät kann es vorkommen, daß etwas mehr oder etwas weniger von einem best. NT erzeugt wird.

BEISPIELE:

Norepinephrin, Epinephrin, Dopamin = Catecholamine
Manche NZ erzeugen Dopamin selbst,
andere haben ein Enzym, das Dopamin zu Norepinephrin umwandelt,
andere wandeln Norepinephrin zu Epinephrin um.

Acethylcholin wird aus Cholin erzeugt (in Milch und Blumenkohl).
Körper kann das Cholin auch aus Lecithin (enthalten in Eidotter, Leber, Butter, Erdnüssen, Sojabohnen, usw.) herstellen.

Aminosäuren **Phenylalanin und Tyrosin** (beides enthalten in den meisten Proteinen) erzeugen **Dopa**,
daraus wird **Dopamin** (kann zu Norepinephrin und Epinephrin weiterverarbeitet werden)

Aminosäure **Tryptophan** = **Vorstufe des Serotonins** (kann BHS überschreiten, ebenso wie auch Phenylalanin u.a. AS; dafür braucht Gehirn Kohlehydrate zum Protein). Kohlehydrate bewirken Freisetzung des Hormons Insulin, dieses entnimmt AS aus dem Blut und befördert sie in die Zellen. So wird Konkurrenz um Überschreitung der BHS für Tryptophan verringert.

Transport der Transmitter

Geschwindigkeit = 1mm/Tag bis 100mm/Tag; ist abhängig vom Transmitterstoff und vom Axondurchschnitt; das ist sehr lang; es dauert mehrere Stunde bis Tage, bis Transmitter von Synthesestelle zur Ausschüttungsstelle kommt.

Neurone brauchen sehr lange, um **Peptide** wieder aufzufüllen, bzw. auszuschütten.

Nichtpeptide werden meist in den Endknöpfen synthetisiert. Diese werden auch nach Verwendung wieder aufgenommen bzw. recycliert. Ein Acethylcoline kann deshalb viel öfter ausgeschüttet werden als ein Peptid.

Freisetzung und Diffusion der Transmitter

* Praesynapse enthält **Vesikel**, in denen NT gespeichert werden
(**Ausnahme** = Stickoxid NO, weil gasförmig -> wird unmittelbar vor der Freisetzung synthetisiert).

* **Erreicht ein AP das Axonende** -> **Depolarisation** ändert Spannung an der Membran -> K-Gates öffnen sich -> **1 Quantum NT** wird **freigesetzt** (dauert 1 - 2 Millisekunden), entweder aus Vesikel oder NT, die nicht in Vesikeln aufbewahrt werden.

* NT verläßt die Praesynapse, diffundiert durch synaptischen Spalt und setzt sich auf entsprechenden Rezeptor der Postsynapse.

NEUROMODULATOREN, INKLUSIVE PEPTIDE:

(Peptide werden nur im Zellkörper erzeugt)

Vergleich zur Illustration:

NT =	Telefonleitung, die Botschaften direkt vom Sender zum Empfänger überträgt.
Hormone =	Radiostation, die Botschaften zu jedem Empfänger überträgt, der eine bestimmte Station eingestellt hat.
Neuromodulator =	CB-Funk, der Botschaften zu jedem engeschalteten Sender überträgt, der in der Nähe ist

Neuromodulatoren = Mittelding zwischen Neurotransmitter und Hormon:

* werden meist **am Axonende ausgeschüttet** (muß aber nicht so sein!)

* **beeinflussen alle Nachbarzellen**, die für sie geeignete Rezeptoren haben (kann auch jene Zelle sein, die sie ausgeschüttet hat)

* **Wirkung** ist **am größten**, **je näher die Zielzelle** liegt; je weiter die Zielzelle entfernt ist, umso geringer wird die Wirkung des Neuromodulators

* üben ihre Wirkung **meist über second messengers** aus (wie die metabotropischen NT)

Viele Neuromodulatoren sind Peptide (= Ketten von 20 - 40 AS):

* ca. **40 solcher Peptide agieren als Neuromodulator**

* jedes hat **auch andere Funktionen im Körper** (die meisten von ihnen werden daher im Magen, den Gedärmen oder anderen viszeralen Organen gebildet) -> Körper nützt ein- und dieselben Stoffe für verschiedenes, um nicht dauernd neue Substanzen synthetisieren zu müssen

* **nur geringe Wirkung auf das Neuron** -> modulieren die Wirkung eines NT nur (entweder verlängern oder verkürzen sie diese), d.h. sie haben eine **„konditionale Wirkung“** = die Wirkung tritt nur dann auf, wenn ein NT anwesend ist

Die meisten Neuronen schütten an den axonalen Endknöpfen zwei oder mehrere chem. Stoffe aus.

Meist ist einer davon der NT Acethylcholin, der andere ist ein Peptid-Modulator.

z.B. Acethylcholin startet Speichelfluß. Wirkung von Acethylcholin allein wäre zu kurz, Wirkung des Peptids allein wäre zu schwach und zu langsam

Peptid kann aber auch die Wirkung des Acethylcholins reduzieren oder stoppen.

Hauptunterschiede zwischen Neurotransmittern und Neuromodulatoren

	NT	***NM***
Entstehungsort	z.T. im Zellkörper, meist aber in Endknopf nahe beim Ausschüttungsort	ausschließlich im Zellkörper
Möglichkeiten einer wiederholten Ausschüttung	viele Moleküle werden recycliert, andere nahe am Ausschüttungsort produziert; daher: hohe Ausschüttungsfrequenz	werden nicht recycliert, neu gebildete Moleküle brauchen Stunden, um Ausschüttungsstelle zu erreichen; daher: niedere Ausschüttungsfrequenz
Ort der Wirkung	im allgemeinen beschränkt auf postsynaptisches Neuron	in manchen Fällen diffundieren sie in benachbarte Zellen
Art der Wirkung	ionotropisch: öffnen Gates in der Membran für bestimmte Ionen metabotropisch: langsameres Öffnen der Ionen-Gates oder Veränderung des Stoffwechsels in der Neuronenstruktur	verstärken Wirkung eines NT, schwächen Wirkung eines NT ab; langsame Wirkung, die aber lange andauert
Einsetzen der Wirkung	ionotropisch: 10-20 ms metabotropisch: unter 1 bis mehrere Sekunden, manchmal auch länger	Sekunden, Minuten, eventuell auch Stunden (?)

Präsynaptische Rezeptoren

= in einem speziellen Synapsentyp liegt ein **Rezeptor in der Nähe der Ausschüttungsstelle** an der Spitze des Axons (also an der praesynaptischen Membran der ausschüttenden Zelle!)

* ist **meist empfindlicher gegenüber jenen NT, die Neuron selbst nicht ausschüttet**

* manche sprechen aber auch nur auf jene NT an, die das Neuron selbst ausschüttet
  = **Autorezeptor:**
  sorgen für negatives feed-back ? D.h. nach Ausschüttung der NT kehren einige Moleküle zur Praesynapse zurück und docken an Autorezeptor -> weitere Ausschüttung der NT wird damit verhindert

WIE DROGEN SYNAPSEN BEEINFLUSSEN KÖNNEN

Droge kann Wirkung eines bestimmten NT verstärken oder abschwächen
* **Antagonist**: blockiert die Wirkung
* **Agonist**: verstärkt die Wirkung

Droge kann unterschiedlich auf einen NT wirken:
* kann seine Synthese erleichtern oder erschweren
* kann Ausschüttung verstärken oder abschwächen
* kann etwas verändern, wenn NT an Rezeptor angedockt hat
* kann Transmission des NT verhindern, indem sie selbst an Rezeptor andockt
* kann Re-uptake verhindern

* Manche Drogen docken direkt an bestimmte Rezeptoren an (-> je stärker ihre Affinität zum Rezeptor [je besser dieser Schlüssel in das Schloß paßt], desto stärker ist ihre Wirkung als Agonist oder Antigonist.

* Wirkungsunterschiede verschiedener Drogen auf verschiedene Personen hängt auch damit zusammen, daß Personen unterschiedliche Synapsen mit unterschiedlicher Zahl der verschiedenen Rezeptoren haben.

ANREGENDE DROGEN:

Stimulierende Drogen **heben** im allgemeinen die **Aktivität und die Erregbarkeit**;
unterschiedliche Wirkung auf unterschiedliche Teile des NS.

1. ***Amphetamine und Kokain***

= stark stimulierende Drogen, die **auch in der Medizin verwendet** werden; aber: hohes Suchtpotential!

Amphetamine: zur Behandlung von Hyperaktivität, manche Arten der Epilepsie, manchmal als Appetitzügler (nicht sehr wirksam!)
Kokain: neben seiner Gesamtwirkung als Stimulant auch betäubende Eigenschaften -> daher manchmal als Narkosemittel eingesetzt (va. bei Augenoperationen)

Beide werden **oft mißbraucht**, weil sie angenehme Empfindungen verstärken, Wohlgefühl vortäuschen
Grund: heben Aktivität der Dopamin-Synapsen (va. solche mit D2- und D3-Dopamin-Rezeptoren) an.
Drogen, die das tun, haben hohes Abhängigkeitspotential!

Acethylcholin hat anscheinend gegenteilige Wirkung:
In bestimmten Hirnarealen steigern süchtig machende Drogen (z.B. Morphin) Ausschüttung von Dopamin und hemmen gleichzeitig Ausschüttung von Acethylcholin. Bei Morphiumentzug: umgekehrt
-> Hemmung von Dopamin, vermehrte Ausschüttung von Acethylcholin

Amphetamine: **beeinflussen die Dopamin-Synapsen** auf 2 Arten:
* steigern Dopamin-Ausschüttung
* blockieren Re-uptake
-> Dopamin bleibt länger im synaptischen Spalt als üblich,
erregt die postsynaptischen Rezeptoren länger

Kokain verhindert Wiederaufnahme von Norepinephrin und Dopamin; verlängert so deren Wirkung.

Wirkung von Kokain und Amphetaminen = recht kurz.

* Da Dopamin Wiederaufnahme gehemmt ist, bleibt Dopamin länger im synaptischen Spalt (Glücksgefühl!). Schließlich diffundiert es.
* Da Re-uptake aber verhindert wurde, es daher nicht recycliert werden konnte und Zelle sehr lange braucht, um wieder genug davon auf Vorrat zu haben
  -> **Crash** (depressiver Gemütszustand einige Stunden nach der Drogeneinnahme)
  -> **Folge**: erneuter Griff zur Droge, usw.

Crack: gibt es seit 1980; ist Kokain, das durch Entfernen einer Hydrochlorid-Gruppe, in freie Grundform des Kokains zurückverwandelt wurde. Kann geraucht werden -> bewirkt, daß Kokainschwall binnen Sekunden ins Gehirn kommt -> Erlebnis ist intensiver -> Suchtpotential = höher!

2. ***Koffein***

kommt vor in Kaffee, Tee, vielen Softdrinks.

Stimuliert auf zwei Arten:

* erweitert die Blutgefäße -> Herzschlagrate wird gehoben, mehr Blut ins Gehirn und in die Organe -> **aufputschende Wirkung**
* beeinflußt die Wirkung des NT Adenosin. Dieses hemmt Ausschüttung des exzitatorischen NT Glutamats -> **ermüdende Wirkung**

3. ***Nikotin***

* stark **stimulierende Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck**, dennoch finden viele Raucher das Rauchen entspannend. Wieso weiß man noch nicht (hebt bei einigen Menschen Atemfrequenz, bei anderen senkt es sie)

* Nikotin stimuliert einen bestimmten **Acethylcholin-Rezeptor** (= **Nikotin-Rezeptor**): kommt im ZNS und in Nerven-Muskel-Kreuzung der Skelettmuskulatur vor -> Nikotin kann Acethylcholin ersetzen und hier stimulierend wirken.

* Nikotin stimuliert **indirekt auch die Dopamin-Rezeptoren**

Andere gebräuchliche Drogen

1. ***Opiate***

= Drogen, die aus dem Schlafmohn gewonnen werden.

* Dazu gehören: **Morphium, Heroin und Methadon**

* Bewirken angenehmen Gemütszustand, Realitätsentzug, herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit (Morphium in Medizin als Schmerzstiller verwendet - hier aber selten verhaltensformend!). Werden sie im Alltagsleben verwendet -> verhaltensformend -> **sehr hohes Suchtpotential**

Wirkungen auf das Gehirn:

* Opiate **binden an** spezifische Rezeptoren im Gehirn (entdeckt von **PERT UND SNYDER** 1972). Diese **Rezeptoren** gehören aber eigentlich den **Endorphinen** (= Klasse von NT, sind endogene Morphine). Endorphine dienen Schmerzbekämpfung und tragen zu angenehmen Empfindungen bei. [Schmerzen beim Entzug, weil Körper Produktion der endogenen Morphine eingestellt hat!]
* Opiate bewirken **indirekt Anhebung der Dopamin-Ausschüttung**: Durch Besetzung der Endorphin-Rezeptoren -> Hemmung der Gaba-Ausschüttung (= Dopamin-Ausschüttung hemmender NT) -> keine Hemmung der Dopamin-Ausschüttung!

2. ***Marijuana***

* Blätter der Marihuana-Pflanze (Hanf) enthalten **Tetrahydrocannabiol** und verwandte Stoffe.
  Beim Inhalieren des Rauches -> Intensivierung sensorischer Empfindungen, Illusion daß die Zeit langsamer vergehe. Marihuana-Raucher zeigen oft Mangel an Energie und Antrieb, Konzentrationsschwäche, Schwierigkeiten beim Lernen/Behalten va. unmittelbar nach dem Rauchen.

* **Cannabinoide** = **fettlöslich**, lösen sich im Körperfett und **verlassen den Körper sehr langsam** (kein Crash) -> kann noch nach Tagen/Wochen im Urin nachgewiesen werden.

* Kann verhaltensformend wirken, aber nicht so stark wie Opiate oder Kokain. Führt zu bestimmten **Gesundheitsrisiken:** z.B. wer Marihuana raucht und Auto fährt = ähnlich gefährdet wie ein Betrunkener;
  Rauchen kann zu Lungenkrebs führen. Überdosis führt nicht zum Tod.

* **Cannabinoid-Rezeptoren** gibt es im Gehirn (Hippocampus, Basalganglien, Cerebellum), aber sehr wenige in Medulla und restlichem Hirnstamm (dort aber liegen Atem- und Herzschlagzentrum -> deshalb bewirkt Marihuana keine Erhöhung von Herz- und Atemfrequenz!)
  Körpereigener Stoff, der an diese Rezeptoren bindet = **Amandamid**.

3. ***Halluzinogene***

= Drogen, die die **Wahrnehmung sehr stark verzerren**.

* Dazu gehören: **LSD** (Lysergsäurediethylamid); **PCP** (Phenylclicidin) und **Meskalin**

* Unterschiedliche Wirkung auf verschiedene Personen; meist träumerischer Zustand

* **Ähneln** sehr stark dem **NT Serotonin**.
  LSD kann an Serotonin-Rezeptoren binden, wirkt als Agonist. Sind alle Serotonin-Rezeptoren so besetzt, bildet die postsynapt. Membran neue -> LSD kann noch stärker wirken.

4. ***Alkohol***

= die häufigst mißbrauchte Droge.

* Alkohol macht Menschen nicht glücklicher, es werden nur **Schwellen und Hemmungen durch ihn abgebaut** -> Anspannungen, Probleme, Ängste, etc. werden so „vergessen“.

* Alkohol führt zu **gesundheitl. Beeinträchtigungen**, kognitiven Defiziten, verhindert logisches Denken, Erinnern, usw. Je später man aufhört, desto schwieriger ist die Rehabilitation.

* Alkohol hemmt Na-Fluß durch die Membran, dehnt Oberfläche aller Membranen aus, greift ins NS störend ein. Verändert einen Gaba-Rezeptor -> NT Gaba hat dadurch stärkeren Effekt als üblich: Gaba führt zu Entspannung und Angstreduzierung, so wirkt Alkohol beruhigend [Weltschmerz dann wegen Dopamin-Hemmung, die Gaba ja bewirkt?]

Warum werden Menschen Alkoholiker ?

* soziale Faktoren

* **biologische Faktoren**

  1. Es gibt genet. Disposition für Alkoholismus (Angehörige aus Alkoholikerfamilien haben dieses Gen -> aber auch andere Suchtkranke haben es -> „**Suchtgen**“?)

  2. **außerdem beeinflussen einige Gene den Alkoholstoffwechsel**:

Hat jemand **Ethylalkohol** getrunken, zersetzen es einige Enzyme in der Leber zu **Acetaldehyd**. Dieses wird durch das Enzym **Acetaldehyd-Dehydrostase** in **Essigsäure** verwandelt, die Körper als Energiequelle nutzen kann.
Bei **Langzeitmißbrauch** führt Acetaldehyd zu **Leberzirrhose** und anderen Organschäden.

Die meisten Menschen haben genug **Acetaldehyd-Dehydrostase** (die Hälfte aller Asiaten aber haben **zuwenig**! **Folge**: ihnen wird beim Trinken besonders übel, intensive Erhitzung des Gesichts -> vielleicht ist Alkoholmißbrauch daher in China und Japan weit weniger Problem als bei uns?

In Behandlung des Alkoholismus wird Droge **Disulfiram** (Handelsname = **Antabus**) eingesetzt. Bewirkt Senkung des Acetaldehyd-Dehydrostase-Spiegels. Wird nach Einnahme Alkohol getrunken -> besonders starke Übelkeit!

Ergänzung aus der Vorlesung (WS 98/99):

Drogenmißbrauch während der Schwangerschaft

* **Alkohol (und Tabak):** = Hauptmissetäter
-> chronische Zufuhr toxischer Substanzen
-> fötales Alkoholsyndrom
-> Microcephalie („Minihirn“)
-> physiogomische Entstellungen
-> „Tabakbabies“: = zu klein und zu früh geboren

* **Opiate:**
-> Entzug des Neugeborenen ist notwendig!

* **Heroin**, usw.:
-> süchtige Mutter / süchtiges Kind; aber kein Entzug während der Schwangerschaft.
Besser: Ersatztherapie mit Methadon; Stillen ist nicht kontraindiziert; Kind muß aber sofort nach der Geburt Entzug machen. Dies ist meist problemlos im Spital, aber: Mutter hat es oft eilig, aus dem Spital herauszukommen, weil sie zu Drogen will, daher wird Kind zu früh der Behandlung entzogen

* **Kokain / Crack**:
-> pränatal: CVA (= cerebral vascular accident = Gehirnschlag), Anfälle, abnormale zerebrale Blutversorgung, Trennung von Fötus und Plazenta

-> postnatal: gestörte Mutter-Kind-Interaktion

Kokain: Blutdruck der Mutter steigt, führt zu Vergiftung des Kindes; Kind = extrem reizbar, braucht Beruhigungsmittel, Folge bei Nahrungsaufnahme, etc. Erschwerung der Mutter-Kind-Beziehung ; bei **Speed** ähnliche Gegebenheiten, auch Epilepsie möglich

* Über **Cannainboide** gibt es noch keine Infos; aber:
-> psychoaktive Wirkung
-> durchquert die Plazenta
-> im Fettspeicher des Neugeborenen gefunden worden

STADIEN DER NEURONALEN ENTWICKLUNG

1. **Mitose** (Nervensystem, Haare, Nägel aus Ektoderm)

2. **Proliferation** (Zellvermehrung, ¼ Mill. NZ entstehen pro Sekunde; Verdichtung des cerebralen Cortex)

3. **Migration**

4. **Differenzierung**

5. **Synaptogenese** (Synapsen bilden sich aus, aber viel mehr als gebraucht)

6. **Apoptosis** (= Zelltod; überflüssige Synapsen und Nervenzellen sterben ab)

ad 3) Migration:

Kräfte, die sie leiten

-> Am Ende der NZ entsteht ein **Wachstumszapfen**, an dessen Ende Ausbildung von **Filopodiae** (Zwirnfüßchen), wachsen zu den Zielzellen

-> Gliazellen bilden eine Art **Leitschienen**, innerhalb dieser wächst das Axon zu den Zielzellen

-> **chemische Hilfen**: chemische Abstoßung **(push**) und chemische Anziehung (**pull**), dazwischen **Zelladhäsionsmoleküle**, die NZ leiten (elektrische, einhemmende Kräfte)

Durch all das erkennen ähnliche Zellen einander und gehen Verbindung miteinander ein (Modulbildung)

ad 4) Differenzierung:

Bestimmte **spezifische Eigenschaften der NZ** bilden sich heraus; **Selbstorganisation** (vgl. Singer / Max Planck Institut)

-> **unterschiedliche Aufgaben** können so erfüllt werden (z.B. kleine Interneurone, etc.)

ad 5) Synaptogenese:

Aufbau von synaptischen Verbindungen während Dendriten und Axone wachsen und sich ausbreiten

Nach Geburt va. Wachstum im interzellulären Raum; geht so bis ins Alter, kompensiert den Verlust von NZ!

ad 6) Apoptosis (Zelltod):

= Beseitigung fehlverbundener und überflüssiger, gleichverbundener Zellen.

Bei manchen Strukturen gibt es bis zu 90% Überproduktion, im Normalfall sind es 50%.

* Findet statt, **wenn Zielzellen erreicht sind** (ca. Ende 1. Lebensjahr in Sehrinde)

* **Sinn**: Stärkung der übriggebliebenen Zellen

* **Gesteuert** wird der ganze Vorgang durch **Nerve-Growth-Factor** (NGF); betrifft ganze Zellen, aber auch nur Synapsen, Dendriten und Dornen; setzt sich übers ganze Leben fort.

Ein **Fehler bei Apoptosis** ist z.B. **Krebs** (bei Krebszellen kein Zelltod - daher Wuchern der Krebszellen)

[**Im Alter**: Kleinerwerden der weißen Substanz, d.h. der myelisierten Axone im Gehirn]

<u>Neuordnung und Umgestaltung der Synapsen findet eben lebenslänglich statt</u>.

z.B. ½ der Motorneuronen sterben bald nach der Geburt, gegen Ende des Lebens pro Muskel nur mehr 1 Motorneuron.

Körper, usw. verändert sich im Laufe des Lebens (z.B. durch Wachstum) -> dementsprechend müssen auch NZ, Synapsen, etc. umgestaltet werden

Beispiel: Je nachdem, was mehr gebraucht wird, dafür braucht es auch mehr NZ oder Synapsen (z.B. wer viel Braille-Schrift liest, dessen motor. Feld für Fingerkuppen im Hirn wird größer)

Myelisierung in Großhirnrinde ist nicht gleichzeitig; was für Höchstleistung geistiger Art zuständig ist, wird zuletzt myelisiert.

<u>Geschlechtsunterschiede:</u>

* bei **Frauen sprachl. und motor. Störung** eher im **Frontallappen**,
* bei **Männern** eher im **Parietallappen** (Scheitellappen)

<u>Neu:</u> **Nach Geburt können NZ erzeugt** werden im Gehirn, sogenannte **Neural stem cells** (= Vorläuferzellen von NZ; inwieweit sie voll ausgebildet werden können, weiß man noch nicht), wurden **entdeckt im Hippocampus**.