

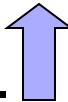
# Dopamin

- Motor striatumdaki dopaminergik innervasyon: SNpcompacta A9 hücre grubu
- İki tip dopamin reseptörü ile farklı etki gösterir
- D1 ve D2 reseptörleri farmakolojik, anatomik ve biyokimyasal özelliklere göre ayrılır.
- Her iki tip reseptör striatumda konsantre olmuşlardır

## Dopamin reseptörleri

- Dopamin reseptörlerinin uyarılması: sterotipi, harekette artma  
İnhibe olması : katapleksi ve parkinsonizm
- D1 benzeri ve D2 benzeri reseptörler
- Motor fonksiyonda D2 benzeri reseptörler
- Nöroleptikler... Katapleksi ve sterotipiyi durdurma
- Apomorfin, amfetamin... Hareketi hızlandırır
- D2 spesifik agonistler.... Parkinsonial bulguların tedavisinde
- D2 benzeri reseptörler motor kontrolün dopaminerjik regülasyonunda önemli

# dopamin

- İdeal D1 spesifik agonist ?
- En sık kullanılan D1 agonisti: SKF 38393  
Oldukça spesifik ve kan beyin barierini geçiyor  
Ancak D1 benzeri reseptörler için parsiyel agonist
- D1 benzeri reseptörle uyularak yapılan çalışmalarda... Harekete etkisi yok
- Tam D1 spesifik agonistler kullanılarak bu reseptörlerin motor performans ve parkinsonial bulgular üzerine etkilerini çalışılmalı
- Tam D1 agonisti.. C-fos ekspresyonu . 
- Bazal ganglia devrelerinde D1 reseptörlerinin rolü

## dopamin

- Dopaminin hareket üzerine olan etkisi D1 ve D2 reseptörleri yoluyla birbirine bağlı, sinerjistik mekanizmalarla olmaktadır.
- Normal hayvanlarda bir agonistin eşik altı dozu diğer agonistin hareket üzerine olan etkisini arttırabilir.
- Parkinson tedavisinde: selektif D1 ve D2 agonistleri ile direk ve indirek yolların etkisi attırılacak

## Dopamin reseptörlerinin moleküler farklılığı

- İnsanda fonksiyonel reseptör subtiplerini en az 5 farklı genin kodladığı bilinmekte
- Tüm dopamin reseptörleri G-protein coupled reseptör superfamily ' e ait ve transmembran bölgede 7 farklı alanda yerleşmişler.
- Her reseptör, dopamin tarafından uyarıldığında GTP-binding protein efektörü aktive eden tek bir protein içerir.

D1 reseptör ailesi .. Karboksi terminal

D2 reseptör ailesi .. Uzun İnteracellular loop

## Dopamin reseptörlerinin moleküler farklılığı

- D1 subclass: D1, D1B ve D5

Reseptörler transmembran bölgede %80 homolog alanlarda yerleşimlidir

Adenilat siklazı aktive ederler

D1B..reseptörü sıçandan klonlanmış

D5 .. Reseptörü insandan klonlanmış

.... Aynı geni kullanan “species-specific” variantı

## Dopamin reseptörlerinin moleküler farklılığı

- D2 subclass: D2, D3, D4

Reseptörler transmembran bölgede %75 homolog alanlarda yerleşimlidir

D2,3,4 adenilat siklazı inhibe eder

- Klozapin: D4 reseptörüne 10X > D2 veya D3
- D4 limbik fonksiyonlarda

Reseptör subtipi	Farmakolojik sınıfı	Second messenger	Selektif agonist	Selektif antagonist	lokalizasyon
<b>D1 subfamily</b>		cAMP arttırır	SKF38393 SKF82958	SCH23390 SCH39166	
D1 (D1A)	D1				Striatal dikensi nöronlar-direk yol
D5 (D1B)	D1				Korteks, talamus, kolinerjik striatal nöronlar



Reseptör subtipi	Farmakolojik sınıfı	Second messenger	Selektif agonist	Selektif antagonist	lokalizasyon
<b>D2 subfamily</b>		cAMP azaltır	BRC Quinpirole	Spiroperidol raclopride	
D2 (D2A)	D2				Striatal dikensi nöronlar – indirek yol
D3 (D2B)	D2				SNc Ventral striatum Limbik bölge
D4(D2C)	D2			clozapine	Tam bilinmiyor

## Dopamin reseptörleri

- Bazal ganglia devre modelinde D1, D2 reseptörleri striatonigral ve striatopallidal nöronlarda fark gözeterek mi (segregasyon) yoksa beraber mi (colocalized) yerleşirler?
- Segregasyon modeline göre: D1 reseptörlerine bağlanan dopamin adenilat siklazı uyararak striatonigral nöronları aktive eder. D2 reseptörlerine bağlanan dopamin ise adenilat siklazı inhibe ederek striatopallidal nöronları inhibe eder.
- D1 agonistleri striatonigral nöronlardaki ekspresyonu arttırır (exitatory)
- D2 antagonistleri striatopallidal nöronlardaki ekspresyonu azaltır (inhibitory)
- dopamin salınımı striatal output nöronların alt gruplarında farklı etkilere yol açar

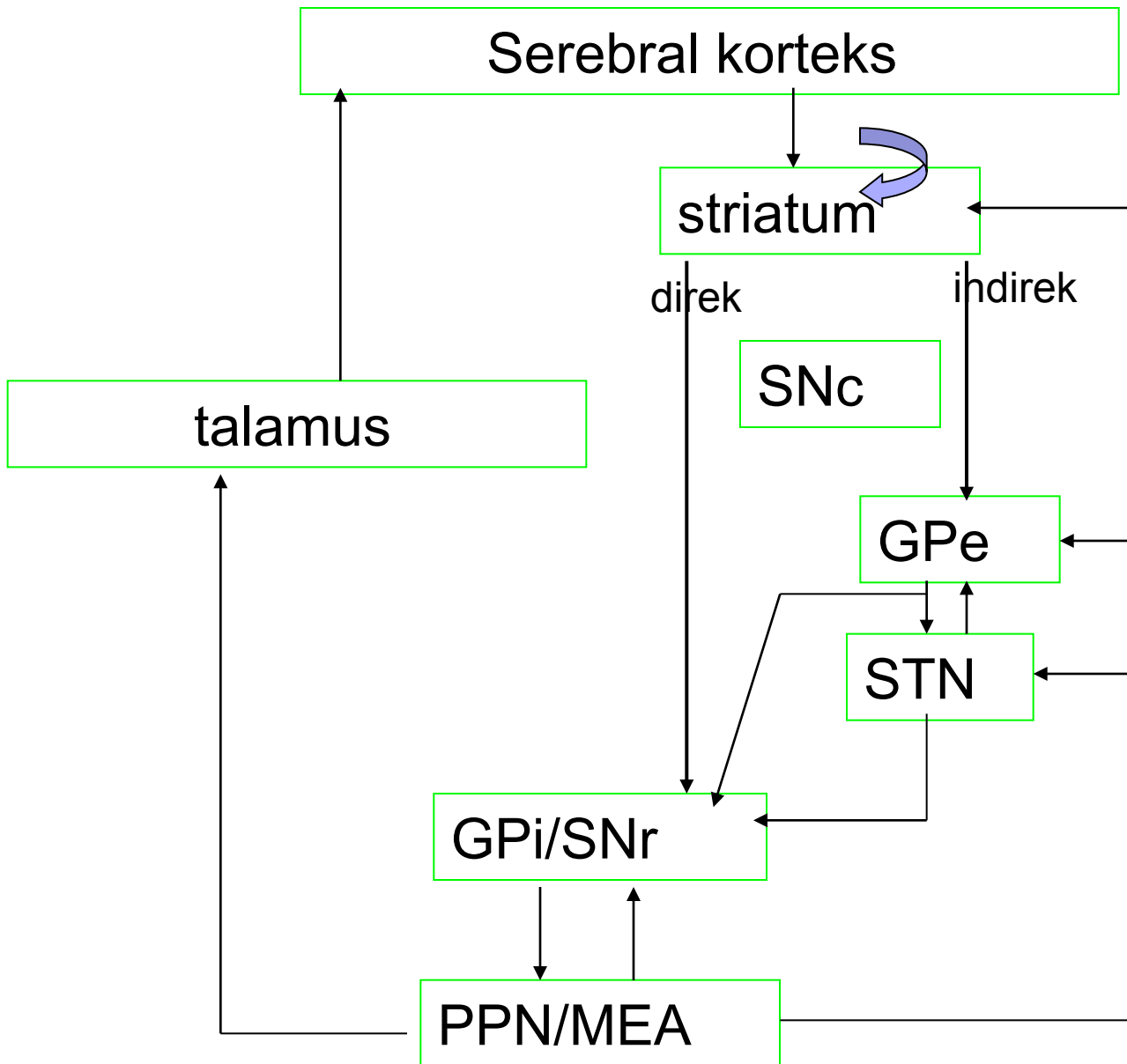
## Dopamin reseptörleri

- Nigrostriatal dejenerasyon (Parkinson hastalığı):

### Dopamin eksikliği

1. Striatonigral nöronlarda D1 reseptörlerinin tonik stimülasyonunda azalma
2. Stratopallidal nöronlarda D2 reseptörlerinin tonik inhibisyonunda azalma

Net sonuç: GPi/SNr eksitasyon..... Talamokortikal motor devrelerde inhibisyon: bradikinezi ve rijidite



## Dopamin reseptörleri

- D2 reseptör sensitivitesi D1 reseptörü üzerinden kontrol edilebilir.
- Post ve pre sinaptik striatal D2 reseptörleri arasındaki fark: Postsinaptik olanlar aktiviteleri için eş zamanlı D1 reseptör aktivitesine ihtiyaç duyarlar
- MSS dopamin reseptörleri arasındaki ilişki kompleks:
  1. D1 aktivasyonu D2 reseptör sensitivitesini azaltır
  2. Klinikte hem D1 hem D2 antagonistik etkisi olan atipik nöroleptikler daha etkili , supersensitize D2 reseptör etkisine bağlı yan etkiler olmaz.

## Dopamin reseptörleri (Klinikten bir örnek ile)

- L-dopaya bağlı diskineziler:

Direk ve indirek yol arasındaki dengenin bozulması

PH vakalarında, D1 reseptör konsantrasyonu striatum ve putamenda artmış. L- dopa D1 reseptör konsantrasyonundaki yukarıdaki değişikliği düzeltir.

Tedavide kullanılan D2 veya mikst D2/D3 agonistleri (lisuride, bromokriptin, ropinirole, pramipexole) daha az diskinezi yapıyor.

Mikst D1/D2 agonisti (pergolide) diskinezi ortaya çıkarmada l-dopaya benzer etki yapıyor.

# Glutamat

- Glu reseptörleri basal ganglianın her bölgesinde vardır
- Glutamaterjik nöronlar:
  - Korteks – striatum
  - Sensorimotor kortikal alanlardan putamen ve kaudata
  - Limbik korteksten ventral kaudat-putamen , olfaktori tüberkül ve n. Accumbens
- Striatumda iki reseptör kullanıyor:
  1. NMDA
  2. AMPA

# Glutamat

- Kaudat ve putamendeki NMDA reseptörleri motor aktivitenin başlamasını kontrol ederler.
- Sıçanlarda bu reseptörlerin blokajı lokomotor aktivitede artma ve stereotipiye ortaya çıkarmıştır.
- Hipotetik olarak NMDA reseptörünün stimülasyonunun azaltılması dopamin yokluğuna bağlı akineziyi düzeltir.
- NMDA reseptör blokajının aktive edici etkisinin çıkması için dopaminerjik innervasyonun tam olması gerekiyor.
- L-dopa ve antikolinergiklerin motor sisteme etkisi NMDA antagonistleri ile fasilite edilir. Tek başına NMDA antagonistleri etkisiz.



## Glutamat

- NMDA reseptör blokajı ve stimülasyonu kompleks: dopaminerjik striatal innervasyona bağlı spesifik dopamin reseptör tiplerine bağlı
  - Parkinsonizm’ de striatumdaki glutamaterjik hiperaktivite talamokortikal loop’ lardaki hipoaktivite ile birlikte: bu nedenle sistemik NMDA antagonistleri pratik değil.
  - Hayvan modellerinde: NMDA antagonistlerinin L-dopaya bağlı diskinezi ve huntington hastalığında faydalı olduğu
- Ancak sistemik verilince yan etkiler problem

## Glutamat

- NMDA antagonistlerine örnekler:
- Orfenadrin: antihistaminik-antikolinerjik
- Amantadin
- Budipin: antikolinerjik, noradr, serotonerjik
- NMDA antagonistleri ve exitotoksik hasar,,,

Riluzole: MPTP maymunlarında motor defisitini ortaya çıkmasını geciktiriyor.

- Striatal kolinerjik internöronlar üzerinde saptanan glutamaterjik reseptörlerinin varlığı bu ajanların antiparkinsonian antikolinerjik ajanları taklit ettiğini düşündürür.

## asetilkolin

- Asetilkolinin etkinliği striatal dopaminerjik fonksiyonla ilişkilidir... dopaminerjik agonistler ve muskarinik antagonistler parkinsonial bulguları düzeltir.
- En yoğun neostriatumda bulunurlar
- Beyinsapından projekte olan dopaminerjik nöronlar sinaptik ve ekstrasinaptik olarak büyük dikensiz kolinerjik nöronlarla ilişki içindedirler
- Asetilkolin kendi salınımını kolinerjik terminallerdeki otoreseptörler ile regüle eder.
- Dopamin, glutamat ve GABA salınımını da kontrol eder.
- GP, STN, SN ve talamus yoluyla motor fonksiyonlara etkisi olur.
- Buralara giden kolinerjik liflerin PPN den kaynaklandığı söylenir.
- PPN (mesopontin tegmentum). Hem kolinerjik hem glutamaterjik komponentler içerir.

## Asetilkolin reseptörleri

- G protein-coupled **muskarinik** aile
- Ligand-gated ion kanal **nikotinik** aile
- Muskarinik reseptör alt tipleri: m1-5

m1, m3, m5 fonksiyonel olarak benzer (fosfoditilinositol metabolizması)

m2, m4 adenilat siklaz inhibisyonu

Yüksek oranda reseptör selektif ajanların olmaması basal ganglia fonksiyonlarında muskarinik reseptör alt tiplerinin görevlerini anlamamızı zorlaştırıyor.

- Asetilkolin dopamin salınımını kompleks bir şekilde regüle eder: m1 muskarinik reseptörler dopamin salınımını artırır.

presinaptik nikotinik reseptörler: dopamin salınımını artırır ve gerilimini inhibe ederler.

Tüm muskarinik asetil kolin reseptörleri bazal gangliada saptanmıştır ve devrelerde farklı rolleri vardır.

m1, m2, m4 özellikle fazla sayıda saptanmıştır.

m4 neostriatumda tüm reseptörlerin %50 sini oluşturur.

- Son çalışmalarda m4 'ün D1 reseptörü gibi davranarak direk yol üzerindeki projeksiyonlarda yer aldığını göstermektedir.

## asetilkolin

- Kronik nikotin... striatal dopamin turn-over' ını yavaşlatır ve reseptöre bağlanmasında positif etkisi vardır.
- Akut nikotin... haloperidol gibi davranır
- Antikolinergik (antimuskarinik) ajanlar Parkinson hastalığı tedavisinde uzun süredir kullanılmakta.

Etki mekanizması tam anlaşılmamakta.

Klinik kullanımda antikolinergik ajanlar tremorun kontrolünde etkili, akinezide etkinliği düşük.

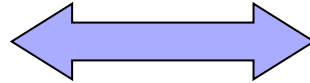
- Asetilkolinin motor kontroldaki rolü ?

## Agonist ve antagonistler m4 reseptörler yoluyla



- Parkinsonizmde
- Artmış pallidal aktivite GABA ve veya Glutamat salınımını değiştirerek pallidal aktiviteyi kontrol eder

- Benztropin
- Biperiden
- triheksifenidil



m1 ve m4  
reseptörlerine yoğun  
affiniteleri mevcut

## asetilkolin

- Asetikolin m2 reseptörleri ile kolinerjik internöronlardan asetilkolin salınımını kontrol eder.
- Asetilkolin, NMDA reseptör aktivasyonu ile uyarılan striatal efferentler üzerine arttırıcı etki gösterir. (m1 reseptörleri ile)
- Asetilkolin glutamat (presinaptik m2,m3) ve GABA' yı (m1/m2) inhibe eder
- EPS nikotinik reseptörler: Parkinson hastalığında reseptör sayısında azalma bildirilmiş.
- Nikotinik agonistler eski kullanımlarda kısıtlı etkisi var.
- Kullanımda olan klasik antikolinerjikler: antimuskarinik.



## Sonuçlar: kliniğe yönelik ne ifade ediyor ?

Bazal ganglianın farmakolojisi ve hastalıkları ile ilgili bilmediğimiz noktalar var.

PH' daki biyokimyasal patoloji: tüm bazal ganglia çekirdeklerinde (GPi hariç) azalmış dopamin seviyesi ve artmış dopamin turnover.

Ancak son 30 yıldır tedavide kullanılan L-dopa neden uzun kullanımda diskinezilere yol açıyor (D1 ve D2 agonistlerinden daha sık olarak).

→ diskineziler: dopamin reseptörlerinin fizyolojik olmayan stimülasyonu sonucunda striatal orta dikensi nöronlarından salgılanan artmış glutamaterjik aktivite

Hayvan modellerinde STN' deki artmış glutamaterjik aktivitenin baskılanması ve olumlu klinik yanıt

NMDA reseptör antagonistleri ile klinik çalışma: dekstrofan, dekstrome

