

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki
Medycznej

Studium Kształcenia Podyplomowego
Kierunek : Farmacja apteczna

**„Acetylocholina i inne substancje wpływające
na pracę mózgu. Zaburzenia w stężeniach
neurotransmitterów – Choroba Alzheimerera.”**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

mgr farm. Sylwia Sobierajska
Opiekun specjalizacji: mgr farm. Marta Sikorska

Spis treści

1. Neurotransmitery – definicja, podział i działanie.....	3
2. Acetylocholina	4
2.1 Synteza.....	4
2.2 Działanie.....	4
2.3 Funkcje.....	5
2.4 Przyczyny zaburzeń.....	5
2.5 Produkty spożywcze zawierające cholinę.....	6
3. Pozostałe neuroprzekaźniki, ich działanie i rola w organizmie:.....	7
3.1 Kwas glutaminowy.....	7
3.2 GABA.....	8
3.3 Serotonina.....	9
3.4 Dopamina.....	11
4. Choroba Alzheimera.....	14
5. Podsumowanie	15
6. Bibliografia.....	16

1. Neurotransmitery – definicja, podział i działanie

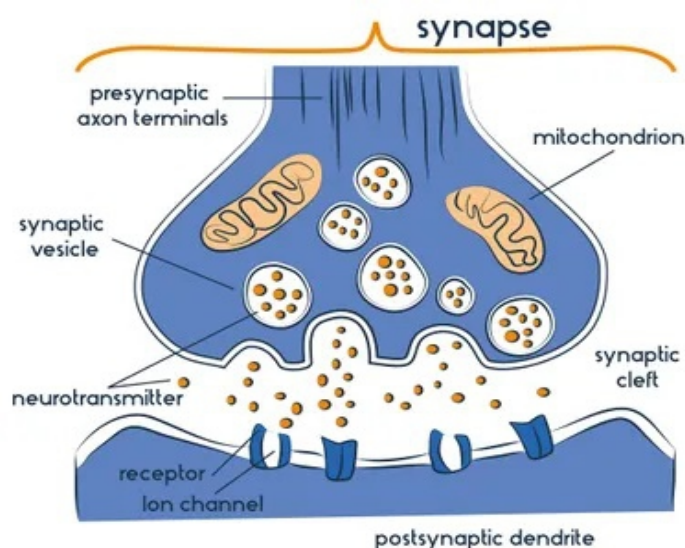
Neuroprzekaźniki– (neuromodulatory, neurotransmitery) substancje chemiczne odpowiedzialne za transmisję sygnału pomiędzy komórkami nerwowymi. Są uwalniane w synapsie i stymulują działanie innych komórek występujących w organizmie. Większość neuronów jest w stanie wytwarzać dwa lub więcej typów neuroprzekaźników. [1]

- Podział neuroprzekaźników

Dotychczas odkryto ponad 100 różnych neurotransmiterów. Podzielone zostały na poszczególne grupy ze względu na budowę i ich przynależność chemiczną, wśród nich wyróżniamy grupy związków takich jak: aminokwasy, peptydy, monoaminy, adenozyne, gazy i acetylocholina. Neuroprzekaźniki możemy podzielić również ze względu na rodzaj reakcji jaki wywierają na synapsę. Wyróżnimy wtedy dwie grupy: neurotransmitery pobudzające, zwiększające potencjał czynnościowy w komórce postsynaptycznej i neurotransmitery hamujące, które zmniejszają ten potencjał. [2]

- Cechy neuroprzekaźników

Substancje, które są nazwane neuroprzekaźnikami, muszą spełniać kilka warunków. Ich synteza musi przebiegać we wnętrzu komórki, bądź przynajmniej w jej zakończeniu. Z tego wynika, że neuroprzekaźnikami nazywa się substancje pochodzące z naszego organizmu czyli endogenne. Natomiast substancja egzogenna może stać się neurotransmiterem jeśli jej działanie będzie naśladować endogenne odpowiednik. Substancje, które mają pełnić funkcję neuromodulatora, muszą być uwalniane do szczeliny synaptycznej w odpowiedzi na pobudzenie neuronu, a następnie wywołać zmiany w komórce postsynaptycznej. [3]



1. Rysunek 1 . Schemat działania neuroprzekaźników

2. Acetylocholina

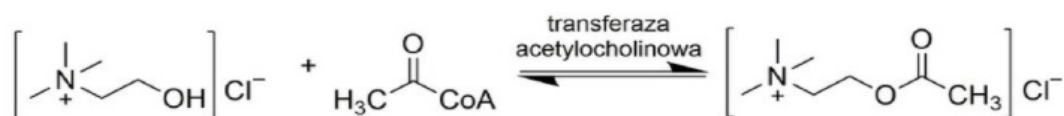
Acetylocholina – pierwsza cząsteczka, która została zdefiniowana jako neurotransmitter. Odkryta w 1921 roku przez austriackiego farmakologa, Otto Loewiego. Acetylocholina w zależności od pozycji i rodzaju dostępnych receptorów może działać pobudzająco lub hamująco na neurony. [1] Jest to neurohormon wydzielany przez wszystkie komórki nerwowe w ich synapsach, w zakończeniach nerwów ruchowych, w mięśniach i zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Jest ona przekaźnikiem wszystkich impulsów w OUN i zwojach nerwowych. [4]

2.1. Synteza acetylocholiny

Acetylocholina powstaje w zakończeniu nerwowym. Jej synteza to reakcja pomiędzy choliną a acetylokoenzymem A (CoA). Reakcja jest katalizowana przez transferazę acetylocholinową. Koenzym A, który jest substratem tej reakcji, powstaje w mitochondriach. Szybkość syntezy zależy od stężenia acetylocholiny oraz od stężenia choliny w komórce. W metabolizmie tego neurotransmitera bierze udział jeszcze jeden enzym, esteraza acetylocholinowa, której zadaniem jest rozkład acetylocholiny do składników prostych. [1]

ACETYLOCHOLINA

I. SYNTEZA



Rysunek 2. Synteza Acetylocholiny

2.2. Działanie acetylocholiny

Gdy acetylocholina uwolniona zostaje do przestrzeni międzysynaptycznej, dociera do błony komórkowej komórki postsynaptycznej. W błonie umieszczone są specjalne receptory, które rozpoznają dany neuroprzekaźnik. W przypadku acetylocholiny odpowiedzialne za to są dwa podtypy receptorów:

- receptor nikotynowy, należący do grupy receptorów jonotropowych oraz
- receptor muskarynowy, zaliczany do grupy receptorów metabotropowych.

Działanie układu cholinergicznego dotyczy przede wszystkim motoryki mięśni, nauki, pamięci oraz organizacji ludzkiej świadomości. Pojawiający się wraz z wiekiem spadek poziomu

acetylocholinę wpływa np. na pogorszenie pamięci. Choroba Alzheimera jest również związana z jej niedoborem. [2]

Podanie egzogennej acetylocholinę powoduje takie same objawy jak pobudzenie układu przywspółczulnego. Działanie to jest silne i gwałtowne, lecz bardzo krótkotrwałe, ponieważ jest ona szybko rozkładana przez acetylocholinoesterazę. Z tego powodu jest bardzo rzadko stosowana w leczeniu. Częściej, choć również bardzo rzadko stosuje się leki syntetyczne o podobnej budowie chemicznej i zbliżonym działaniu (Karbachol). [4]

2.3. Funkcje acetylocholinę

Pamięć - Badania kliniczne pokazują, że zarówno receptory nikotynowe jak i muskarynowe mają kluczową rolę w zapamiętywaniu i przyswajaniu informacji. Acetylocholina może wzmacniać pamięć poprzez pomoc w kodowaniu nowych wspomnień. Jej niedobór jest przyczyną problemów z pamięcią. Niski poziom acetylocholinę w hipokampie jest ściśle związany z chorobą Alzheimera, omówioną w osobnym rozdziale pracy. W przypadku osób cierpiących na to schorzenie stężenie i aktywność acetylocholinę w ośrodkowym układzie nerwowym spada o ok. 90%, co jest związane z obumieraniem produkujących ją neuronów. [5]

Sen - Acetylocholina zaangażowana jest w procesy snu i czuwania. Neuroprzekaźnik ten odgrywa kluczową rolę w promocji fazy snu REM. Jest to okres, kiedy występuje wysoka aktywność mózgu. Niedobór acetylocholinę objawia się upośledzeniem fazy snu REM bądź jej całkowitą eliminacją. W efekcie skutkuje to pogorszeniem pamięci oraz zdolności koncentracji. Nadmiar acetylocholinę może z kolei zwiększyć udział fazy REM w nocnym odpoczynku, a tym samym osłabiać jakość odpoczynku nocnego. [6]

Układ pokarmowy - Jonotropowe receptory cholinergiczne (nikotynowe) obecne są na błonie śluzowej wewnętrznej ściany jelita. Obecność treści pokarmowej w jego świetle stymuluje wydzielanie acetylocholinę. Neuroprzekaźnik ten kontroluje skurcze mięśni, a tym samym pobudza perystaltykę jelit. Acetylocholina jest bardzo ważna w przypadku pracy układu trawiennego i pozwala na prawidłowy metabolizm spożywanych pokarmów. Zaburzenia pracy systemu cholinergicznego prowadzą do wystąpienia wielu negatywnych objawów gastrycznych. [7]

Układ ruchu - Acetylocholina to neuroprzekaźnik, który przekazuje impulsy nerwowe z neuronów do włókien mięśniowych. Prawidłowa czynność skurczowa mięśni jest uwarunkowana właściwym poziomem tego neurotransmitera a co za tym idzie odpowiednim przekazem informacji z ośrodkowego układu nerwowego do układu ruchu. Nadmiar acetylocholinę może być przyczyną zbyt silnego napięcia mięśniowego. Niedobór natomiast przyczynia się do zmniejszenia siły skurczu mięśni, jak np. dzieje się w przebiegu miastonii. [8]

2.4. Przyczyny zaburzeń

- Niedobór acetylocholinę

- dieta uboga w cholinę – jest to główny substrat potrzebny do syntezy acetylocholinę.
- niedobór witamin z grupy B oraz kwasów omega-3 – związki te pełnią rolę kofaktorów w syntezie acetylocholinę. Ich niedobór prowadzi więc do upośledzenia przebiegu tego procesu,

- nadmierny kontakt z aluminium – metal ten jest silną neurotoksyną i w ośrodkowym układzie nerwowym powoduje liczne uszkodzenia neuronów,
- palenie tytoniu – nikotyna jest silnym agonistą jonotropowych receptorów cholinergiczných.
- autoimmunologiczny atak własnych komórek organizmu przeciwko receptorom acetylocholíny – jest to wada w funkcjonowaniu układu odpornościowego, prowadząca do rozwoju miastonii rzekomoporaźnej

By zwiększyć produkcję acetylocholíny należy spożywać produkty bogate w cholinę, która jest głównym substratem do jej syntezy.

Zawartość cholíny w wybranych produktach spożywczych (mg/100 g produktu)²

Produkty pochodzenia roślinnego	Zawartość cholíny [mg/100 g]	Produkty pochodzenia zwierzęcego	Zawartość cholíny [mg/100 g]
Suche nasiona fasoli	90	Żółtko jaja	680
Nasiona lnu	80	Wątroba wołowa	430
Młoda soja	60	Wątroba cielęca	400
Migdały	50	Wątróbka z kurczaka	330
Kalafior	40	Jaja	270
Figi suszone	20	Wątróbka z indyka	220
Maliny	10	Szynka wieprzowa	100
Awokado	10	Łosoś	90
Morele suszone	10	Podudzie z kurczaka	80
Mandarynki	10	Krewetki	80

Tabela 1. Zawartość cholíny w wybranych produktach spożywczych.

- Nadmiar acetylocholíny

- zatrucie substancjami powodującymi zwiększenie poziomu acetylocholíny – konsekwencją może być ostry zespół cholinergiczný, którego objawami są m.in. : zaczerwienienie skóry, zwężenie źrenic, łzawienie, ślinienie, duszność, kaszel, dolegliwości bólowe ze strony przewodu pokarmowego, biegunka, drżenie i osłabienie mięśni, wzrost ciśnienia tętniczego. [9]

3. Pozostałe neuroprzekaźniki, ich działanie i rola w organizmie

3.1. Kwas Glutaminowy

Kwas glutaminowy (Glu) to aminokwas endogeny o charakterze kwasowym. Jest to główny neuroprzekaźnik pobudzający, który stanowi najobszerniejszy system neurotransmisyjny w ośrodkowym układzie nerwowym. Odpowiada za pamięć i zdolność do uczenia się. [1]

- Niedobór oraz nadmiar glutaminianu w organizmie

Niedobór glutaminianu może zwiększać ryzyko rozwoju chorób związanych z funkcjami poznawczymi np. choroby Alzheimera. Nadmierne uwalnianie lub aktywność Glu również jest zjawiskiem niepożądanym i może powodować występowanie uszkodzeń oraz obrzęków w obrębie neuronów.

Kwas glutaminowy występuje w stanie fizjologicznym w równowadze z GABA. Zwykle zaburzenie homeostazy jest spowodowane nadmierną aktywnością Glu i taka sytuacja jest podstawą rozwoju większości chorób o podłożu neurofizjologicznym. [10]

- Funkcje kwasu glutaminowego

Homeostaza - Kwas glutaminowy kontroluje pracę dominującej części wszystkich neuronów. Prawidłowo funkcjonujący ośrodkowy układ nerwowy posiada system sprzężeń zwrotnych regulujących pracę komórek nerwowych zawierających Glu. Taki mechanizm zapewnia homeostazę OUN. Praca komórek glutaminergicznych jest ściśle kontrolowana przez hamujący neuroprzekaźnik aminokwasowy GABA. Obydwa neurotransmitery pozostają ze sobą w równowadze fizjologicznej warunkując prawidłową pracę mózgu.[11]

Neuroprzekaźnictwo - Glutaminian jest neurotransmiterem pobudzającym, występującym naturalnie w ośrodkowym układzie nerwowym. Tworzy on trwałe połączenia z receptorami metabotropowymi oraz jonotropowymi, dzięki czemu informacja wzrokowa, czuciowa i słuchowa dociera z obwodu do kory poprzez drogi glutaminergiczne. Impuls nerwowy jest transmitowany dzięki Glu z komórki presynaptycznej. W neuronie postsynaptycznym znajdują się receptory, których aktywacja jest możliwa po związaniu glutaminianu.[11]

Pamięć - Kwas glutaminowy jest zaangażowany w funkcje poznawcze, łącząc obwody mózgowo związane z pamięcią, uczeniem się i percepcją. Zdolność ta jest zależna od wpływu glutaminianu na plastyczność synaptyczną poprzez receptory wiążące Glu, które indukują długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP, ang. Long-term potentiation). Plastyczność synaps glutaminergicznych objawia się w zmianach ich struktury oraz funkcjonalności. LTP zachodzi, gdy para neuronów pobudzana jest wielokrotnie przez silne impulsy. [12]

3.2. GABA – Kwas γ -aminomasłowy

GABA– (kwas γ -aminomasłowy) to kolejny główny neuroprzekaźnik. Ze względu na budowę chemiczną jest zaliczany do aminokwasów. Ze względu na efekt działania na synapsę, GABA pełni rolę neuroprzekaźnika o działaniu hamującym.[1]

- Niedobór oraz nadmiar GABA w organizmie

W organizmie neuroprzekaźnik ten jest przede wszystkim odpowiedzialny za ograniczenie nadmiernego pobudzenia układu nerwowego, a dzięki temu łatwiejsze radzenie sobie ze stresem. Gdy komórki GABA-ergiczne pracują prawidłowo można zaobserwować właściwy rytm mózgu. Nadmiar jest związany z osłabieniem i ospałością, niedobór zaś może przyczynić się do powstawania lęków. Badania dowiodły także, że osoby cierpiące na depresję posiadają obniżony poziom GABA. [13]

- Funkcje GABA

Sen - Neuroprzekaźnik hamujący GABA odgrywa ważną rolę w odpoczynku nocnym. Funkcję tę GABA pełni razem z serotoniną, a prawidłowa korelacja pomiędzy nimi zapewnia odpowiednią jakość snu oraz jego właściwą długość. Niedobór GABA jest częstą przyczyną bezsenności oraz chrapania. Nadmiar GABA może objawiać się chronicznym uczuciem zmęczenia oraz zwiększoną potrzebą snu.[13]

Inteligencja i funkcje kognitywne - Właściwa aktywność GABA przeciwdziała nadmiernemu pobudzeniu ośrodkowego układu nerwowego przez słabe bodźce. Umożliwia w ten sposób skupienie uwagi na istotnych elementach i zapobiega jej rozpraszaniu. Dlatego też prawidłowe funkcjonowanie układu GABA-ergicznego wiąże się z dobrymi zdolnościami poznawczymi. Inteligencja jest ogólnym pojęciem i najprościej można ją zdefiniować jako efektywność interakcji pomiędzy komórkami nerwowymi w mózgu człowieka oraz jako funkcja zdolności poznawczych. Niedobór GABA przyczynia się do pogorszenia pamięci, a co za tym idzie także i spadku ilorazu inteligencji. [14]

Komunikacja interpersonalna - Zrównoważony poziom GABA sprzyja powstawaniu uczucia spokoju, komfortu wewnętrznego i rozluźnienia. Przekłada się to z kolei na lepsze radzenie sobie w sytuacjach stresowych oraz na większą łatwość odnajdywania się w towarzystwie. Niedobór GABA jest częstą przyczyną występowania stanów lękowych, ataków paniki, a także napadów padaczkowych i agresji. Nadmiar GABA może przełożyć się z kolei na osłabienie poczucia własnej wartości oraz wzrost ignorancji w stosunku do codziennych obowiązków.[14]

Stres - GABA jako neuroprzekaźnik hamujący pozwala na wyciszenie umysłu. Jest on więc bardzo ważny w przypadku sytuacji stresowych, w których to zrównoważona aktywność tego neuroprzekaźnika pozwala zachować wewnętrzny spokój. [14]

Układ pokarmowy - Błona śluzowa pokrywająca wewnętrzną stronę przewodu pokarmowego zawiera liczne receptory systemu GABA-ergicznego. Oznacza to, że neuroprzekaźnik ten pełni bardzo ważną rolę w układzie trawiennym oraz warunkuje jego

prawidłowe funkcjonowanie. Wykazano, że metabotropowe receptory GABA-B modulują ruchy perystaltyczne jelit, wydzielanie kwasu żołądkowego, a także koordynują funkcje związane z opróżnianiem żołądka. Niedobór GABA objawia się zmniejszonym łaknieniem oraz problemami trawiennymi. Nadmiar GABA sprzyja zwiększeniu apetytu i tendencji do przejadania się. [14]

- Przyczyny niedoboru GABA

- nadużywanie alkoholu, który działa jako modulator receptorów GABA,
- niedobór kwasu glutaminowego – to główny neuroprzekaźnik pobudzający, który produkowany jest w organizmie. Stanowi on substrat w reakcji syntezy GABA.
- awitaminoza – szczególne znaczenie mają tutaj witaminy z grupy B: B1 (tiamina), B3 (niacyna) i B6 (pirydoksyna). Związki te są kofaktorami w syntezie GABA, czyli ułatwiają produkcję neuroprzekaźnika;
- nadmiar kofeiny – substancja ta działa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, Aby przeciwdziałać nadmiernemu pobudzeniu, potrzeba większych ilości neuroprzekaźnika hamującego, co w znacznym stopniu obciąża gospodarkę GABA-ergiczną;
- nadmiar czynników stresowych, który przyczynia się do zwiększonego zapotrzebowania na GABA. Układ nerwowy nie zawsze jest w stanie nadążyć z jego produkcją, w efekcie czego pojawiają się deficyty. [4]

3.3 Serotonina

Serotonina – jest jednym z głównych neuroprzekaźników. Ze względu na budowę chemiczną należy do grupy amin biogennych. [1] Potocznie serotonina nazywana jest „hormonem szczęścia”, co oznacza, że w dużej mierze przyczynia się do regulacji nastroju. Swoim działaniem obejmuje przede wszystkim ośrodkowy układ nerwowy oraz układ pokarmowy. Bardzo ważne jest, że neuroprzekaźnik ten, wraz z melatoniną, reguluje sen, czyli dba o dobrą regenerację organizmu. [2]

- Funkcje serotoniny

Układ sercowo-naczyniowy - Serotonina odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, w tym przede wszystkim za krzepliwość krwi oraz jej ciśnienie. Funkcja ta realizowana jest poprzez bezpośrednie oddziaływanie na mięśniowe komórki serca (kardiomiocyty) bądź też przez stymulację chemoczułych nerwów występujących w układzie krwionośnym [15]

Przewód pokarmowy - W jelitach obecnych jest wiele komórek enterochromafinowych. Są to neurony, które wytwarzają i wydzielają serotoninę w odpowiedzi na treść pokarmową obecną w świetle jelita. Neuroprzekaźnik ten w przewodzie pokarmowym odpowiada za aktywację takich reakcji jak nudności, a także reguluje sekrecję wydzielin jelitowych i perystaltykę jelit. [16]

Kontrola apetytu - Uwalnianie serotoniny w mózgu kontrolowane jest przez przyjmowane pokarmy. Neuroprzekaźnik ten odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji apetytu, przede wszystkim zapobiega napadom nadmiernego głodu oraz chroni przed wyborem niewłaściwych pokarmów. Gdy

aktywność serotoniny w mózgu jest zrównoważona, nie dochodzi do przejadania się. Niedobór tego neuroprzekaźnika skutkuje z kolei nasiloną syntezą substancji MCH (ang. melanin-concentrating hormone) w podwzgórzu, która to odpowiada za niepohamowany apetyt i potrzebę zaspokojenia głodu. [16]

Temperatura ciała i oddech - serotonina produkowana w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu równowagi pomiędzy temperaturą ciała a oddechem. Neurony układu serotonergicznego biorą udział w prawidłowym rozwoju ośrodków kontrolujących te dwa procesy fizjologiczne w okresie prenatalnym. Nieprawidłowa praca gospodarki serotonergicznego wiąże się z nierównym oddechem, a także z problemami w termoregulacji ciała. [17]

Układ szkieletowy - Serotonina aktywuje przezbłonową lipoproteinę, która pełni kluczową rolę w procesach proliferacji, różnicowania, adhezji i migracji osteoblastów. Neuroprzekaźnik ten generuje również transdukcję sygnału szeregu białkowego Wnt. Prawidłowe funkcjonowanie tego białka jest podstawą profilaktyki osteoporozy. Nadmiar serotoniny wynikający z długotrwałego przyjmowania SSRI prowadzi do redukcji masy kości, ich większej porowatości, a co za tym idzie zwiększonego ryzyka złamań. [17]

Układ nerwowy - Serotonina pełni niezwykle istotną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym, dzięki oddziaływaniu na specyficzne dla siebie receptory, wśród których wyróżnić można 7 typów i aż 14 różnych podtypów. Aktywacja każdego z nich generuje inny efekt fizjologiczny, a odzwierciedleniem tej różnorodności jest liczba pełnionych przez serotoninę funkcji. Wśród nich wyróżnić można przede wszystkim kontrolę krążenia krwi, pracy serca, regulację stanów emocjonalnych, snu, pobierania pokarmu, a także powstawanie śladu pamięciowego, uczucia bólu czy też generacja zachowań seksualnych. Dysfunkcje układu serotonergicznego są przyczyną powstawania procesów patologicznych, które z kolei są fundamentalną podstawą chorób psychicznych, m.in. depresji, schizofrenii, zaburzeń łaknienia, snu, a także stanów lękowych. Jedną ze struktur limbicznych – hipokamp – zaangażowaną jest w regulację procesów poznawczych, pamięć oraz emocje. Aktywność neuronów wchodzących w jej budowę kontrolowana jest przez system serotonergicznego, dlatego jego nieprawidłowa praca przekłada się na pogorszenie nastroju, problemy z pamięcią i koncentracją, czyli objawy towarzyszące depresji. Niedobór serotoniny jest więc podstawową przyczyną dysfunkcji hipokampa, a co za tym idzie także i rozwoju depresji. Depresja i stany lękowe objawiają się przede wszystkim w zaburzeniach snu, które występują pod bardzo różnymi postaciami od bezsenności do ciągłego uczucia senności. Symptomy te są oznaką nieprawidłowej pracy struktur mózgowych kontrolujących rytm okołodobowy. Niedobór serotoniny pojawiający się u osób cierpiących z powodu depresji prowadzi u nich do hipersomnii, czyli uczucia senności pomimo prawidłowo przespanej nocy. Nadmiar serotoniny z kolei zaburza sen pacjentów ze zdiagnozowaną depresją. [18]

- Przyczyny niedoboru serotoniny:

- niski poziom witaminy B6 w organizmie – aktywna forma tej witaminy, czyli fosforan-5-pirydoksalu odgrywa kluczową rolę w przemianie L-tryptofanu w serotoninę;
- dieta uboga w produkty zawierające L-tryptofan – aminokwas ten jest związkami prekursorowym w syntezie serotoniny. Nie jest on jednak produkowany w organizmie, dlatego musi być do niego dostarczany wraz z pożywieniem;

- “konkurencja aminokwasowa” – L-tryptofan jest stosunkowo małym aminokwasem, dlatego przy spożywaniu wysokobiałkowych produktów, pierwszeństwo w przekraczaniu bariery krew-mózg mają większe cząsteczki aminokwasów. Aby konkurencję tę wyeliminować, dobrze jest L-tryptofan przyjmować w towarzystwie węglowodanów;
- nadmiar teaniny – jest to aminokwas obecny w liściach herbaty. Posiada on zdolność do przekraczania bariery krew-mózg oraz hamowania neuronów wydzielających serotoninę w ośrodkowym układzie nerwowym. [19]

- Przyczyny nadmiaru serotoniny:

- rakowiak – jest to nowotwór neuroendokryny, przyjmujący postać hormonalnie czynną. Nazwą tą określa się guzy powstające w organizmie, których komórki pobierają znaczną ilość L-tryptofanu i zamieniają go w serotoninę.
- długotrwałe stosowanie SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, lub IMAO (inhibitory monoaminooksydazy). [19]

3.4 Dopamina

Dopamina– neuroprzebieżnik, który pod względem budowy chemicznej jest związkiem organicznym należącym do grupy amin katecholowych. Dopamina wykazuje zróżnicowane działanie ze względu na miejsce, w którym występuje oraz zależnie od rodzaju receptorów generujących odpowiedź po jej przyłączeniu. Receptory te należą do grupy receptorów metabotropowych. Dopamina w organizmie odpowiada przede wszystkim za właściwą pracę mięśni i koordynację ruchową. Jej rolą jest także kontrolowanie ludzkiego metabolizmu oraz prawidłowego ciśnienia krwi. W psychice odpowiada za właściwe odnajdywanie się w rzeczywistości, wspomaga koncentrację i pamięć. Dzięki dopaminie człowiek jest w stanie myśleć abstrakcyjnie, ustanawiać sobie nowe cele, a także planować długoterminowo. [1] Niedobór tego neuroprzebieżnika bardzo często doprowadza do nerwowości oraz strachu przed otaczającym światem. Osoby z obniżonym poziomem dopaminy często cierpią także z powodu uzależnień oraz obsesji. W tym miejscu warto wspomnieć, że osoby chore na ADHD posiadają niski poziom dopaminy, a jej gwałtowny, patologiczny spadek w organizmie prowadzi do choroby Parkinsona. Nadmiar dopaminy można zaobserwować u ludzi cierpiących na schizofrenię. Osoby ze zbyt wysokim poziomem tego neuroprzebieżnika bardzo często skarżą się na halucynacje i posiadają zaburzoną wizję rzeczywistości. [2]

- Funkcje dopaminy

Motywacja - Dopamina często określana jest jako “cząsteczka motywująca”. Jest ona bowiem odpowiedzialna za poziom silnej woli oraz konsekwencję w realizacji zamierzonego celu. Jej rola nie ogranicza się do dostarczenia uczucia przyjemności oraz nagrody, ale pobudza chęć podejmowania aktywności ukierunkowanej na osiągnięcie czegoś pozytywnego i unikanie bodźców negatywnych. Niedobór dopaminy objawia się obniżonym poziomem motywacji oraz niechęcią do wykonywania jakiegokolwiek czynności. Nadmiar dopaminy może skutkować skłonnością do ryzykownych zachowań.

Pamięć - Dopamina działająca w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z zapamiętywaniem oraz z nauką nowych rzeczy. Neuroprzebieżnik ten ma szczególne znaczenie w przypadku pamięci długotrwałej, czyli pozwala na tworzenie biblioteki pojęć i faktów w mózgu oraz na ich ponowne wykorzystywanie. Sekrecja dopaminy ma miejsce w momencie odczuwania przyjemności oraz zadowolenia. Nacechowanie emocjami danego wydarzenia umożliwia jego łatwiejsze zapamiętywanie oraz późniejsze odtworzenie. Niedobór dopaminy prowadzi do pogorszenia pamięci. Nadmiar dopaminy może z kolei wiązać się z nadmiernym pobudzeniem ośrodka nagrody oraz neuronów związanych z pamięcią roboczą. W efekcie błędne interpretowanie sytuacji oraz zapamiętywanie wszystkiego skutkuje powstaniem chaosu w ośrodkowym układzie nerwowym. [20]

Koncentracja - Obecność neuronów dopaminergicznych w płatach czołowych sprawia, że neuroprzebieżnik ten zaangażowany jest w procesy związane z koncentracją uwagi. Ponadto dzięki temu, iż dopamina jest ważnym neurotransmiterem regulującym pracę układu nagrody, jej prawidłowa aktywność pozwala skupiać uwagę na zadaniach najbardziej istotnych. Niedobór dopaminy prowadzi do spadku poziomu koncentracji. [20]

Komunikacja interpersonalna - Neurony dopaminergiczne występują w strukturach mózgu, których aktywność odpowiada w dużej mierze za osobowość. Gdy poziom tego neuroprzebieżnika jest zrównoważony, osobę odznacza prawidłowa ekstrawersja. Niedobór dopaminy związany jest z fobią oraz lękiem społecznym. Nadmiar dopaminy prowadzi do zaburzeń maniackalnych oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Może także być przyczyną nadmiernej chęci kontrolowania innych osób, co skutkuje niekiedy skłonnością do przemocy. [21]

Macierzyństwo - Wykazano, że dopamina jest najważniejszym neurotransmiterem warunkującym zachowania macierzyńskie. Chodzi tu o silną motywację kobiety, która pozwala jej na wykonywanie swoich obowiązków pomimo zmęczenia. Zrównoważona aktywność dopaminy w tym przypadku gwarantuje elastyczność w sprawowaniu opieki. Niedobór dopaminy może być przyczyną rozwoju depresji poporodowej. [22]

Układ immunologiczny - Dopamina reguluje pracę układu immunologicznego. Dzięki stosowaniu substancji wspierających pracę neuronów dopaminergicznych można ograniczyć rozwój stanów zapalnych, a także zwiększać odporność organizmu. Dopamina w organizmie jest produkowana nie tylko w neuronach ośrodkowego układu nerwowego, ale także w komórkach immunologicznych, takich jak limfocyty T. Ich aktywność zwiększa się w następstwie powstania stanu zapalnego. Neuroprzebieżnik pobudzający w tym przypadku pełni również rolę ważnego interfejsu pomiędzy centralnym układem nerwowym i układem odpornościowym. [23]

Układ szkieletowy - Dopamina wpływa na metabolizm wapnia w organizmie, a tym samym jej zrównoważona aktywność przekłada się na zwiększoną wytrzymałość kości i zapewnia ich prawidłową strukturę. Niedobór dopaminy jest przyczyną osłabienia kości oraz często prowadzi do ich nieprawidłowego rozwoju. [24]

Układ pokarmowy - Receptory dopaminy są obecne w błonach śluzowych jelit oraz żołądka, co oznacza, że odgrywają one ważną rolę w funkcjonowaniu układu trawiennego. Preparaty zwiększające aktywność dopaminy pobudzają perystaltykę jelit, a także łagodzą nudności, wymioty oraz refluks żołądkowy. Niewłaściwa praca gospodarki dopaminergicznej, prowadząca zarówno do nadmiaru jak i niedoboru neuroprzebieżnika, powoduje zaburzenia czynności układu trawiennego. [25]

Choroby neurodegeneracyjne - Dopamina, podobnie jak inne neuroprzekaźniki, odgrywa bardzo ważną rolę w komunikacji neuronów, a tym samym w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego. Zaburzenia pracy systemu dopaminergicznego są przyczyną rozwoju poważnych chorób neurodegeneracyjnych. Nadmiar dopaminy: U osób cierpiących na schizofrenię obserwuje się 2-6-krotnie zwiększenie stężenia receptorów dopaminergicznych. Powoduje to nadmierną aktywność tego neuroprzekaźnika, której towarzyszą negatywne symptomy, takie jak apatia, problemy z komunikacją interpersonalną oraz halucynacje. Hamowanie aktywności tego neuroprzekaźnika łagodzi symptomy choroby. Niedobór dopaminy: Obumieranie neuronów produkujących neuroprzekaźnik pobudzający jest podstawową przyczyną rozwoju choroby Parkinsona. Neurotransmitter ten pełni kluczową rolę w komunikacji pomiędzy regionami mózgu: substancja czarna i ciało prążkowane. Struktury te są z kolei bardzo ważne w utrzymywaniu prawidłowej postawy ciała oraz w płynnym ruchu. Tym samym niedobór dopaminy prowadzi do upośledzenia zdolności poruszania się. [26]

- Przyczyny zaburzeń:

- Niedobór dopaminy

- dieta uboga w L-tyrozynę – aminokwas ten jest związkami prekursorowymi w syntezie dopaminy. Bogatym źródłem tego związku są awokado, zielone warzywa liściaste, sezam, nasiona dyni, fasola, soja, soczewica, owoce morza oraz mięso (głównie drobiowe);
- niedobór witamin B, C i E – substancje te pełnią rolę kofaktorów w syntezie dopaminy, dlatego ich deficyty w znacznym stopniu upośledzają przebieg tego procesu;
- uzależnienie – dopamina reguluje pracę ośrodka nagrody. Gdy struktura ta stymulowana jest zewnętrznymi czynnikami, dochodzi do zaburzenia pracy układu dopaminergicznego, efektem czego są deficyty dopaminy; [25]

- Nadmiar dopaminy

- zbyt duża ilość zielonej herbaty – pomimo wielu dobroczynnych właściwości, nadmiar zielonej herbaty może być przyczyną intensywnego wzrostu poziomu dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. [25]

4. Choroba Alzheimera

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), choroba Alzheimera jest jedną z najważniejszych problemów ówczesnego świata. Patomechanizm tej choroby związany jest ze zmianami zwyrodnieniowymi w OUN, a jej objawy charakteryzują się przede wszystkim zaburzeniami pamięci, czynności intelektualnych i osobowości. W mechanizmie choroby Alzheimera kluczowe znaczenie ma tworzenie się płytek starczych (zawierających amyloid) oraz zwojów mikrofilamentów w strukturach mózgu istotnych dla procesów pamięci. W chorobie Alzheimera zanikowi ulegają głównie dwa rodzaje neuronów. Są to neurony cholinergiczne (ich neuroprzekaźnikiem jest acetylocholina). Drugą grupą neuronów degenerujących w tej chorobie są neurony kory mózgowej i hipokampa, których neuroprzekaźnikiem jest kwas glutaminowy. [27]

Terapia koncentruje się jedynie na objawowym leczeniu zaburzeń pamięci i funkcji poznawczych. W tym celu stosuje się inhibitory acetylocholinoesterazy podnoszące poziom acetylocholinoesterazy w OUN. Nie wpływają one jednak na zmiany patologiczne zachodzące w mózgu, nie hamują one więc progresji choroby.

Leki należące do grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy i stosowane w chorobie Alzheimera to: **donepezil** (Aricept), **rywastigmina** (Exelon) i **galantamina** (Reminyl). Inhibitory AChE są jak dotąd najważniejszą grupą leków stosowanych w leczeniu zaburzeń czynności poznawczych u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą. [28] Ponadto inhibitory AChE mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami oddziałującymi na OUN. Donepezil, galantamina i rywastygmina wchodzi bowiem w interakcje z cholinomimetykami, ponadto galantamina i donepezil tworzą interakcje z paroksetyną oraz z fluoksetyną [60], co utrudnia leczenie zaburzeń zachowania (depresja, lęk), które mają istotny wpływ na obraz kliniczny choroby Alzheimera. Inne leki, które są stosowane w chorobie Alzheimera to leki nootropowe (Nootropil, Memotropil) mające na celu poprawę funkcji poznawczych i ruchowych, oraz Memantyna, która prowadzi do stabilizacji lub poprawy parametrów oceny stanu ogólnego, czynności życia codziennego, funkcji poznawczych. [4]

5. Podsumowanie

W dzisiejszych czasach bardzo często spotykamy coraz młodszych ludzi borykających się z bezsennością, dużym stresem, lękami, depresją. Pandemia i izolacja społeczeństwa przyczyniła się do powstania tego typu zaburzeń. Do apteki dochodzą informacje, że osoby starsze, z demencją, chorobą Alzheimera często muszą zostawać bez odpowiedniej opieki. Jako farmaceutka podjęłam ten temat, ponieważ uważam, że powinniśmy, w ramach opieki farmaceutycznej edukować pacjentów, jak ważne jest zachowanie „równowagi neurotransmiterów”. Przy chorobach mózgu takich jak np. demencja, depresja, często mówi się właśnie o braku tej równowagi. To prowadzi do problemów z nastrojem, pamięcią, pojawieniem się uzależnień czy problemów ze snem. Taki stan przyczynia się również do spadku odporności, która w dzisiejszych czasach powinna być pielęgnowana i wzmacniana.

Określone zespoły objawowe związane są z podwyższoną lub obniżoną aktywnością danych neurotransmiterów. Przyczyną wystąpienia objawów może być np. wydzielenie za małej ilości, lub za dużej ilości neuroprzekaźników, zbyt mała\zbyt duża ilość receptorów, z którymi owe substancje się łączą, receptory funkcjonują za słabo lub neuroprzekaźnik zostaje za szybko zdezaktywowany.

Istnieje wiele czynników, które przyczyniają się do utraty równowagi pomiędzy tymi substancjami. Zaliczamy do nich np.: czynniki środowiskowe i związane z zachowaniem, jak przewlekły stres, zła dieta, toksyny z otoczenia, alkohol, nikotyna, kofeina i narkotyki, stan zdrowia organizmu zależy od zaburzeń hormonalnych, przewlekłych stanów zapalnych, chorób tarczycy i zaburzeń poziomu cukru we krwi, czynniki genetyczne, które czynią nas podatnymi na określone zaburzenia neurotransmiterów, wiele leków na receptę, których zasada działania opiera się właśnie na zmianach aktywności neuroprzekaźników (np. leki psychotropowe).

Powinniśmy uświadamić pacjentów, że w dużej mierze mają wpływ na swoje zdrowie psychiczne. Prawidłowa dieta, brak używek, aktywny tryb życia, odpowiednia suplementacja, może przyczynić się do poprawy ogólnego stanu organizmu. Pacjentom, którzy stosują leki psychotropowe, powinniśmy wytłumaczyć jak ważne jest przestrzeganie prawidłowego dawkowania leków, unikania interakcji z innymi lekami, bądź z pożywieniem w celu zminimalizowania działań niepożądanych.

Farmaceuci, są często pierwszymi osobami, z którymi pacjenci zgłaszają się z prośbą o pomoc. Zdrowie psychiczne to często temat tabu, pacjenci wstydzą się przyznać, że mają problem. Naszym zadaniem jest wzbudzić zaufanie i poczucie bezpieczeństwa u pacjenta, by swobodnie mógł opowiedzieć o swoich problemach. Wiedza merytoryczna, doświadczenie i empatia może się wtedy przełożyć na pomoc tym pacjentom.

6. Bibliografia

1. Longstaff, A. (2012), *Neurobiologia. Krótkie wykłady*, PWN, 2012
2. Red. Górska, T. i in., *Mózg a zachowanie*, PWN, 1997
3. Kalat, J., *Biologiczne podstawy psychologii*, PWN, 2006
4. A. Danysz, W. Buczek, *Kompendium farmakologii i farmakoterapii*, Elsevier U&P, 2010
5. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK., The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999
6. Watson Ch.J., Baghdoyan H.A., Lydic R., *Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness*, *Sleep Med Clin.*, 2011
7. Mandl P., Kiss J.P., Role of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of gastrointestinal motility. *Brain Res Bull.* 2007
8. Tivari P., Dwivedi S. et al. Basic and modern concepts on cholinergic receptor: A review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2013
9. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków
10. Drywień M.E., Dźwigala J., Staszewska-Skurczyńska M., *Znaczenie aminokwasów rozgałęzionych w żywieniu człowieka oraz profilaktyce i przebiegu niektórych chorób*. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu.* (2013)
11. Kulkarni C., Kulkarni K.S., Hamsa B.R., *L-Glutamic acid and glutamine: Exciting molecules of clinical -Glutamic acid and glutamine: Exciting molecules of clinical -Glutamic acid and glutamine: Exciting molecules of clinical interest interest interest*. *Indian J Pharmacology.* (2005)
12. Wierońska J.M., Cieślak P., *Glutaminian i jego receptory, czyli o tym, jak można uleczyć mózg*. *Wszechświat.* (2017)
13. Gottesmann C., *GABA mechanisms and sleep.*, *Neuroscience*, 2002
- Lancel M., Steiger A., *Sleep and Its Modulation by Drugs That Affect GABAA Receptor Function*, *Angewandte*, 1999
14. Laviv, T., Riven, I., Dolev, I., Vertkin, I., Balana, B., Slesinger, P. A., and Slutsky, I. Basal GABA Regulates GABA(B)R Conformation and Release Probability at Single Hippocampal Synapses. *Neuron*, 2010
15. Robiolio PA1, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, Feldman JM., *Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography.* *Circulation*, 1995
16. Camilleri M., *Serotonin in the Gastrointestinal Tract*, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*, 2010
17. Kaplan K., Echert A.E., Massat B., Puissant M.M., Palygin O., Geurts A.M., Hodges M.R., *Chronic central serotonin depletion attenuates ventilation and body temperature in young but not adult Tph2 knockout rats.*, *J Appl Physiol.*, 2016
18. Wurtman R.J., Wurtman J.J., *Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression*, *Obes Res*, 1995
19. Tokarski K., Kusek M., Sowa J., Bobula B., *Receptory 5-HT7 a patofizjologia chorób afektywnych i działanie leków przeciwdepresyjnych*, *Postępy Hig Med Dosw*, 2014
- Bojarski A. *Potencjał terapeutyczny receptora serotoninowego 5-HT7. Nowe ligandy i badania modelowania molekularnego*, *Postępy Polskiej Medycyny i Farmacji*, 2012
20. González-Burgos, Ferial-Velasco A., *Serotonin/dopamine interaction in memory formation*, *Prog Brain Res.*, 2008
21. Colin G. DeYoung, *Personality Neuroscience and the Biology of Traits*, *Social and Personality Psychology Compass*, 2010
22. Olazábal D.E., Pereira M., Agrati D., Ferreira A., Fleming A.S., González-Mariscal G., Lévy F., Lucion A.B., Morrell J.I., Numan M., Uriarte N., *New theoretical and experimental approaches on*

- maternal motivation in mammals, *Neurosci Biobehav Rev.*, 2013
23. I. Berczi, and T. Katafuchi. Dopamine in Immunoregulation. *Advances in Neuroimmune Biology*, 2012
 24. Bliziotis M1, Gunness M, Eshleman A, Wiren K., The role of dopamine and serotonin in regulating bone mass and strength: studies on dopamine and serotonin transporter null mice., *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2002
 25. Valenzuela JE, Dooley CP., Dopamine antagonists in the upper gastrointestinal tract., *Scand J gastroenterol Suppl.*, 1984
 26. Wood P.B., Role of central dopamine in pain and analgesia, *Expert Rev Neurother.*, 2008
 27. Ossowska K. (1993) Disturbances in neurotransmission processes in aging and age-related diseases. *Pol. J. Pharmacol.*, 34:109-131
 28. Trinh N.-H., Hoblyn J., Mohanty S., Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-16.