

Neurotransmitter Referenz



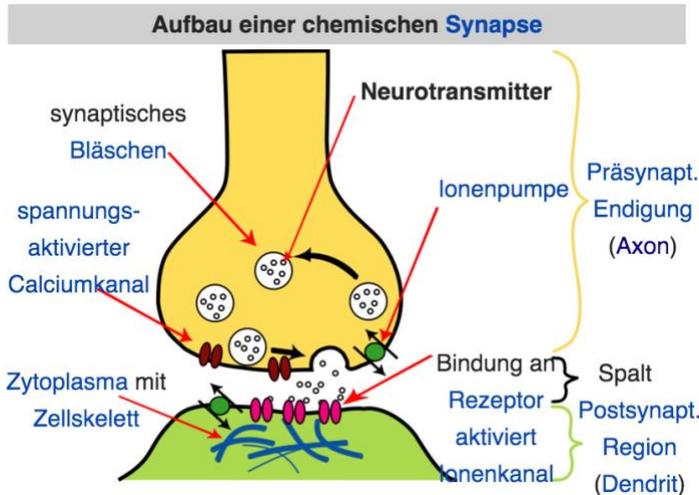
Image created by Dave Dwire. (C) Rainbow Studios '00. All Rights Reserved.

Inhaltsverzeichnis

| | | | |
|--|----|--|-----|
| Neurotransmitter | 3 | Glutamate | 64 |
| Neuromodulator | 4 | Mononatriumglutamat | 66 |
| Nervenzelle | 5 | Glycin | 70 |
| Gliazelle | 13 | Gonadoliberin | 73 |
| Astrozyt | 16 | Histamin | 74 |
| Oligodendrozyt | 17 | Leptin | 78 |
| Axon | 18 | MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) .. | 79 |
| Synapse | 21 | Neuropeptid Y | 80 |
| Aktionspotential | 25 | Neurotensin | 80 |
| Acetylcholin | 30 | Noradrenalin | 81 |
| Adenosin | 32 | Opioide | 83 |
| Adenosintriphosphat | 33 | Orexine | 91 |
| Adrenocorticotropin | 36 | Oxytocin | 92 |
| Anandamid | 37 | Peptid YY | 95 |
| Angiotensine | 38 | Serotonin | 96 |
| Angiotensin II | 38 | Somatoliberin | 107 |
| Antidiuretisches Hormon | 40 | Somatostatin | 108 |
| Asparaginsäure | 42 | Stickstoffmonoxid | 109 |
| Atriales natriuretisches Peptid | 44 | Substanz P | 112 |
| Bombesin | 45 | Tachykinine | 113 |
| Calcitonin | 46 | Thyreoliberin | 114 |
| Calcitonin Gene-Related Peptide | 48 | Vasoaktives intestinales Peptid | 116 |
| Cholecystkinin | 49 | | |
| Corticotropin-releasing Hormone | 50 | | |
| Dopamin | 51 | | |
| Dynorphine | 55 | | |
| Endorphine | 55 | | |
| Enkephalin | 56 | | |
| G-Protein | 57 | | |
| GABA (γ -Aminobuttersäure) | 58 | | |
| Galanin | 60 | | |
| Glutaminsäure | 61 | | |

Neurotransmitter

Ionenkanal Erregungsübertragung Latein



Neurotransmitter (von **altgriechisch** νεῦρον *neuron* ‚Sehne‘, ‚Nerv‘ und **lateinisch** *transmittere* ‚hinüber schicken‘, ‚übertragen‘) sind **Botenstoffe**, die an **chemischen Synapsen** die **Erregung** von einer **Nervenzelle** auf andere **Zellen übertragen** (*synaptische Transmission*).

Die Neurotransmitter werden im **Zellkörper** oder in der **Endigung** des Axons vom sendenden Neuron synthetisiert und in Quanten freigesetzt.

Wirkweise

In die **präsynaptische** Membranregion des Neurons **fortgeleitete** elektrische Impulse, **Aktionspotentiale**, veranlassen über kurzzeitigen Calciumeinstrom die Ausschüttung der Botenstoffe aus Vorratsspeichern, den **synaptischen Vesikeln**. Dieser Vorgang ist eine **Exozytose**: Durch Fusion der Vesikelmembranen mit der präsynaptischen Membran wird das je enthaltene Quantum an Transmittermolekülen in den (extrazellulären) **synaptischen Spalt** freigesetzt und gelangt per **Diffusion** zu den **Rezeptoren** auf der postsynaptischen Membran der nachgeschalteten Zelle.

Diese **Membranproteine** der subsynaptischen Region erkennen den jeweiligen Transmitter spezifisch an seiner molekularen räumlichen Struktur und Ladungsverteilung durch komplementäre Strukturen. Die Bindung eines Transmittermoleküls führt zur Umformung des Rezeptorproteins, wodurch direkt (*ionotrop*) oder mittelbar (*metabotrop*) bestimmte **Ionenkanäle** in dieser Region vorübergehend geöffnet werden.

Abhängig von der Zahl an Rezeptoren mit gebundenem Transmitter entstehen so Ionenströme verschiedener Stärke mit

entsprechenden postsynaptischen Potentialdifferenzen (PSP). Entweder sind diese – festgelegt über die Zuordnung von Rezeptoren in der Membran zu Ionenkanälen bestimmter Ionensorte – nun depolarisierend, so dass sie als **exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP)** eine Erregung der nachgeschalteten Zelle **fördern** bzw. zur Bildung eines Aktionspotentials führen, oder aber so, dass sie diese als **inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP)** **hemmen** bzw. eine Erregung verhindern. Neben dem eigentlichen Neurotransmitter werden nicht selten noch **Kotransmitter** ausgeschüttet (*Kotransmission*), welche die **Erregungsübertragung** auf verschiedene Weise als **Neuromodulatoren** beeinflussen können. Die Bindung von Transmittern an Rezeptormoleküle ist in der Regel reversibel, nach Ablösung somit erneut möglich. Begrenzt wird ihre Wirkung nicht allein durch Diffusion, sondern durch enzymatische Spaltung (z. B. **Cholinesterasen**), Aufnahme in Gliazellen, präsynaptische Wiederaufnahme in das Neuron oder auch eine postsynaptische **Internalisation** samt Rezeptor (als **Endozytose**). Daneben ist postsynaptisch die prompte Inaktivierung von Ionenkanälen (Desensibilisierung) möglich. Weiterhin können präsynaptisch gelegene **Autorezeptoren** für den Transmitter dessen Freisetzung **negativ rückgekoppelt** beschränken. Darüber hinaus sind zahlreiche weitere **präsynaptische Rezeptoren** bekannt, überwiegend metabotrop **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, womit sich vielfältige Modifikationen synaptischer Übertragung ergeben.^[1]

Für die Wirkung einer synaptischen Transmission ist nicht die präsynaptisch als Transmitter ausgeschüttete chemische Substanz entscheidend, sondern die postsynaptisch ausgebildete Empfänglichkeit der nachgeordneten Zelle. Beispielsweise ruft der gleiche Transmitter **Acetylcholin** im Skelettmuskel – vermittelt über ionotrope **nikotinische N_M-Cholinozeptoren** – eine Depolarisation hervor, jedoch im Herzmuskel – vermittelt über metabotrope **muskarinische M₂-Cholinozeptoren** – eine Hyperpolarisation. Im einen Fall führt dies zu einer Erregung von Skelettmuskelfasern, im anderen Fall zu einer Abnahme der Erregbarkeit von Herzmuskelzellen.^[2]

Beispiele

Der wichtigste Transmitter im **peripheren Nervensystem** ist Acetylcholin, so nicht nur an der **motorischen Endplatte** von **Muskelfasern**, sondern auch im **parasympathischen** Teil des **vegetativen**

Nervensystems sowie präganglionär im **sympathischen Teil**, postganglionär wird hier meist **Noradrenalin** ausgeschüttet (doch sind z. B. die **Schweißdrüsen** cholinerg innerviert).

Der wichtigste Neurotransmitter im **zentralen Nervensystem** (ZNS) ist **Glutamat**, mit **erregender** Wirkung; die wichtigsten Transmitter inhibitorischer Synapsen sind **Gamma-Aminobuttersäure** (GABA) und **Glycin**. Andere häufige Neurotransmitter sind **Dopamin** und **Serotonin** neben Acetylcholin und Noradrenalin, auch bei Synapsen im ZNS.

Chemische Zuordnung

Biochemisch betrachtet sind die meisten bekannten Neurotransmitter neben Acetylcholin (aus **Cholin**, *cholinerge Übertragung*) entweder

- **Derivate** von **Aminosäuren** (durch bzw. nach **Decarboxylierung**) – wie **Dopamin** bzw. Noradrenalin und **Adrenalin** (aus **Tyrosin**, *katechol-aminerge*) oder **Histamin** (aus **Histidin**, *histaminerge*) oder **GABA** (aus **Glutamat**, *GABAerge*) bzw. **Serotonin** (aus **Tryptophan**, *serotoninerge*) – oder es sind
- α -**Aminosäuren** – wie **Glycin** (*glycinerge*) oder **Glutamat** (*glutamaterge*) – oder es sind
- **Oligopeptide**, also kurze Ketten zusammengesetzter Aminosäuren, (*peptiderge*) – so etwa **Oxytocin**, **Vasopressin** (ADH), **Somatostatin** (SIH), **Tachykinin**, **Cholecystokinin**, **Neurotensin** und auch die **opioid** wirkenden **Neuropeptide**, **Opioidpeptide**, wie beispielsweise die **Endorphine**.

Daneben fungieren **Phosphoester** von **Purinen** wie AMP, ADP, ATP sowie UDP und UTP auch an Synapsen als (Ko-)Transmitter.^[3]

Einteilung

Neurotransmitter können zunächst nach **Stoffklassen** eingeteilt werden.

Lösliche Gase

- **Stickstoffmonoxid**
- **Kohlenstoffmonoxid**

Biogene Amine

- **Acetylcholin**
- **Katecholamine**:
 - **Noradrenalin**
 - **Adrenalin**
 - **Dopamin**

- **Serotonin**
- **Dimethyltryptamin**
- **Histamin** (biochemische Struktur jedoch von anderen biogenen Aminen verschieden)

Aminosäuren

- **Inhibitorische Aminosäuretransmitter**
 - **γ -Aminobuttersäure** = GABA = 4-Aminobuttersäure
 - **Glycin**
 - **β -Alanin**
 - **Taurin**
- **Exzitatorische Aminosäuretransmitter**
 - **Glutaminsäure**
 - **Asparaginsäure**
 - **Cystein**
 - **Homocystein**

Neuropeptide

- **Endorphine** und **Enkephaline**
- **Substanz P**
- **Somatostatin**
- **Insulin**
- **Glucagon**
- **α -Endopsychosin**

Endocannabinoide

- **Anandamid**
- **2-Arachidonylglycerol**
- **O-Arachidonylethanolamid**

Neuromodulator

NervensystemDrogeAktionspotential

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Neuromodulatoren sind chemische Substanzen, die die Arbeitsweise des **Nervensystems** beeinflussen. Sie können vom Körper selbst produziert werden und sind für die normale, physiologische Arbeitsweise des Gehirns unverzichtbar. Neuromodulatoren sind aber auch zahlreiche pharmakologisch aktive Substanzen, die dem Körper von außen zugeführt werden und als **Medikamente** oder **Drogen** wirken. Diesen Substanzen übergeordnet ist die **Synapse** – eine anatomische Struktur, die die Neuromodulation erst ermöglicht. Hier werden elektrische Impulse, sog. **Aktionspotentiale** in eine chemische Signalübertragung umgewandelt. Neuromodulatorische Stoffe sind:

Kotransmitter

- **Substanz P**, ein **Tachykinin**, das die Schmerzwahrnehmung verstärkt und im **Magen-Darm-Trakt** vorkommt.
- **Neuropeptid Y**, ein **Neuropeptid**, das an der Entstehung und emotionalen Verarbeitung von Hunger vorkommt und die Wirkung des **Neurotransmitters Noradrenalin** moduliert.
- **Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)**, das die Wirkung von **Acetylcholin** auf den Magen-Darm-Trakt beeinflusst und in **Neuronen** des parasympathischen Systems vorkommt.
- **Stickstoffmonoxid (NO)**, ein retrograder Transmitter, der beim Lernen im Sinne der **Langzeit-Potenzierung** eine wichtige Rolle spielt.
- **Spurenamine**, Monoamine, die nur in geringen Mengen im Nervensystem vorkommen, deren Wirkung noch nicht vollständig aufgeklärt ist, die allerdings großen Anteil an unseren Empfindungen haben.
- u.v.m.

Kotransmitter beeinflussen die Wirkung eines Neurotransmitters auf ein **Neuron**. Sie werden von zahlreichen – vielleicht von allen – Neuronen im Gehirn ausgeschüttet und reagieren wesentlich langsamer als die klassischen, schnellen Neurotransmitter. Dafür wirken sie langanhaltend von einigen Minuten (Flush) bis lebenslang (**Erinnerungen**, **Lernen**) und haben eine Reichweite über große Areale des **Zentralnervensystems** bis hin in die Peripherie (alle Kotransmitter findet man im Magen-Darm-Trakt). Sie haben einen Anteil an der **Aufmerksamkeit**, dem Verhalten, der Wach- und Schlaffunktion, vegetativen Reaktionen, **Durst**, **Hunger**, **Sexualverhalten** u.v.m. Kotransmitter sind Gegenstand aktueller Forschungen, und man beginnt erst langsam zu verstehen, wie mannigfaltig und komplex das Zusammenspiel der chemischen Signalübertragung tatsächlich ist.

Arzneistoffe

- **Psychopharmaka**
- **Anästhetika**
- **Narkotika**
- **Analgetika**
- **Histamin**
- Substanzen, die das **vegetative Nervensystem** beeinflussen

Drogen

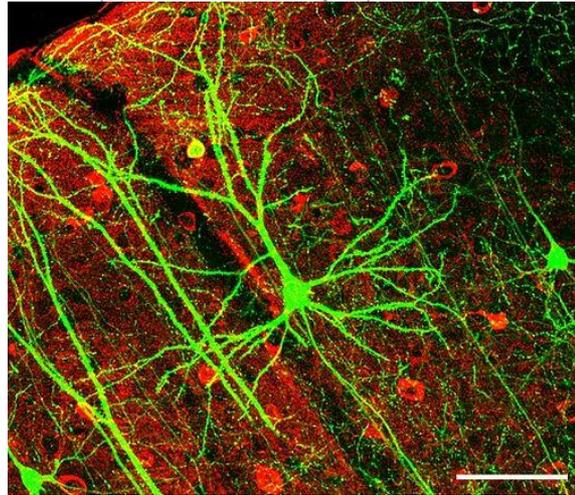
- **Opiate**

- **Amphetamine**
- **Cannabinoide**
- **Kokain** und Derivate
- **Lysergsäurederivate (LSD)**
- und viele andere **Alkaloide** von Pflanzen und Pilzen

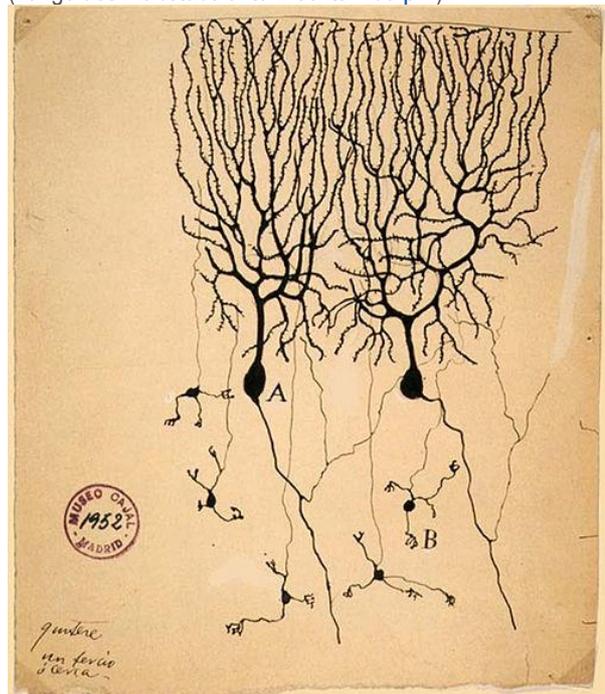
Nervenzelle

GliaGliazelleNervensystem

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



Mikroskopische Aufnahme der **Großhirnrinde** einer Maus. Einige Neuronen wie die **Pyramidenzelle** mit großem Dendritenbaum in der Bildmitte **exprimieren grün fluoreszierendes Protein**. Rot gefärbt sind **GABA-produzierende Interneuronen** zu sehen. (Länge des Maßstabs unten rechts: 100 μm)



Zwei **Purkinjezellen** und fünf **Körnerzellen** aus dem **Kleinhirn** einer Taube, gezeichnet von **Santiago Ramón y Cajal**, 1899



Gewebeschnitt aus dem **Kleinhirn**(Bielschowsky-Färbung):

Im Bild oben umgeben von **Glia** hellbraun angefärbt die Fortsätze und großen **Zellkörper**weniger **Purkinjezellen** in engem Kontakt mit einigen schwarz angefärbten Fortsätzen von **Korbzellen**.

Darunter die Lage der **cerebellaren Körnerzellen**, die bei Säugetieren über die Hälfte aller Neuronen stellen.

Eine **Nervenzelle** oder

ein **Neuron** (von **griechisch** νεῦρον *neûron* ‚Flechse, Sehne‘; ‚Nerv‘) ist eine

auf **Erregungsleitung**und **Erregungsübertragung** spezialisierte **Zelle**, die als **Zelltyp** in **Gewebetieren** und damit in nahezu

allen **vielzelligen Tieren** vorkommt. Die Gesamtheit aller Nervenzellen eines Tieres bildet zusammen mit

den **Gliazellen** das **Nervensystem**.

Eine typische Säugetier-Nervenzelle hat einen **Zellkörper** und Zellfortsätze zweierlei Art: die **Dendriten** und den **Neuriten**bzw.

das **Axon**. Die verästelten Dendriten nehmen vornehmlich Erregung von anderen Zellen auf. Der Neurit eines Neurons, von Gliazellen umhüllt sein Axon, kann über einen Meter lang sein^[1] und dient zunächst der Fortleitung einer Erregung dieser Zelle in die Nähe anderer Zellen. Dabei wird eine

Spannungsänderung über den Fortsatz weitergeleitet, indem kurzzeitige **Ionenströme** durch besondere **Kanäle** in der **Zellmembran** zugelassen werden.

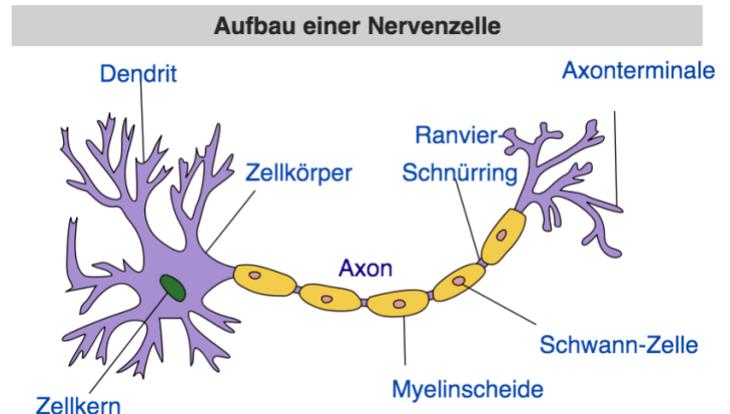
Die Axonenden stehen über **Synapsen**, an denen die Erregung selten unmittelbar elektrisch weitergegeben, sondern meist mittels Botenstoffen (**Neurotransmittern**) chemisch übertragen wird, in Kontakt zu anderen Nervenzellen, Muskelzellen (**neuromuskuläre Endplatte**) oder zu Drüsenzellen. Einige Nervenzellen können auch Signalstoffe in die Blutbahn abgeben, z. B. modifizierte Neuronen

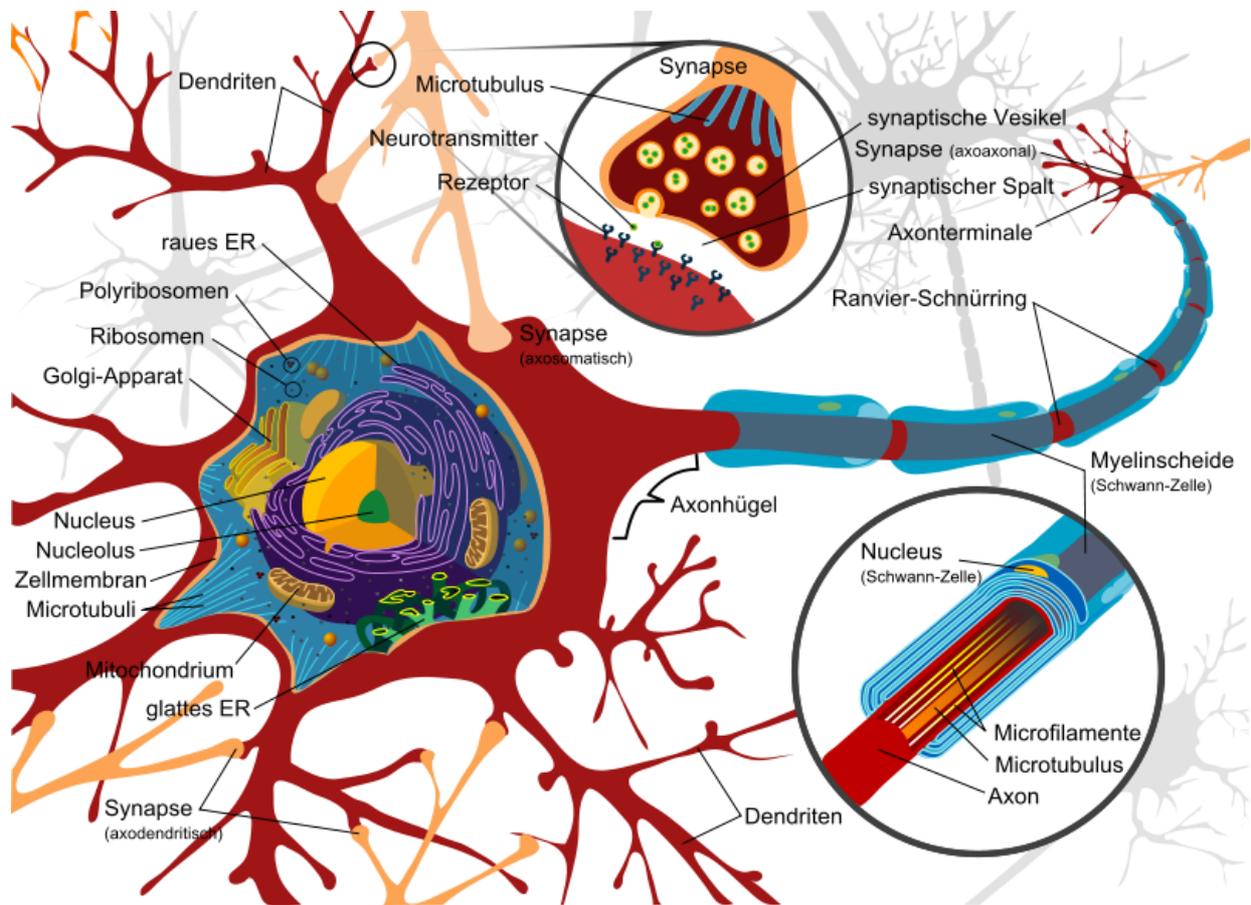
im **Nebennierenmark** oder im **Hypothalamus** als Sekretion von **Neurohormonen**.

Schätzungen nach besteht das menschliche **Gehirn** aus knapp 100 Milliarden Nervenzellen und etwa ähnlich vielen Gliazellen.^[2]

Die Nervenzelle ist die strukturelle und funktionelle Grundeinheit des Nervensystems. Ihre Bezeichnung als *Neuron* geht auf **Heinrich Wilhelm Waldeyer** (1881) zurück.

Überblick über den Aufbau einer Nervenzelle





Typischer Aufbau eines Neurons. Das Schema zeigt die Ultrastruktur einer Wirbeltiernervenzelle, von der zumindest das **Axon** in der Peripherie liegt. Im zentralen Nervensystem wird die Myelinscheide durch **Oligodendrozyten** gebildet.

Der Zellkörper

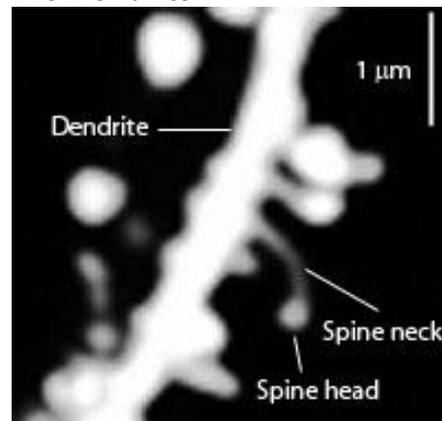
→ *Hauptartikel: Perikaryon*

Jede Nervenzelle besitzt einen **Körper**, der auch als **Soma** oder Perikaryon bezeichnet wird. Das Perikaryon umfasst hier den **plasmatischen** Bereich um den **Zellkern**, ohne die Zellfortsätze wie Dendriten und Axon. Der Zellkörper enthält neben dem Zellkern verschiedene **Organellen** wie raues und glattes **Endoplasmatisches Retikulum**, **Mitochondrien**, den **Golgi-Apparat** und weitere. Charakteristisch für den Zellkörper von Neuronen ist das verdichtete Auftreten des Endoplasmatischen Retikulums und dessen Ansammlung als **Nissl-Substanz** zu Nissl-Schollen, die dagegen in den Fortsätzen und auch im Axonhügel fehlen. Im Soma werden alle **Proteine** und weitere wichtige Substanzen gebildet, die für die Funktion der Nervenzelle notwendig sind; abhängig von Typ und Größe des Neurons misst sein Perikaryon zwischen **5 µm** und mehr als **100 µm**.

Erregungen anderer Zellen werden auf die Äste von Dendriten lokal übertragen und breiten sich als elektrische Spannungsänderungen über die Membran dieser Nervenzellfortsätze aus, mit zunehmender Entfernung schwächer werdend. Einander überlagernd laufen sie im

Bereich des Perikaryons zusammen, wo sie gesammelt und integrierend verarbeitet werden. Dies geschieht durch räumliche und zeitliche **Summation** der verschiedenen Änderungen des **Membranpotentials**. Vom Ergebnis der Summation am Ort des **Axonhügels** hängt es ab, ob das **Schwellenpotential** hier nun überschritten und damit ein **Aktionspotential** ausgelöst wird (siehe **Alles-oder-nichts-Gesetz**) oder nicht. Entstehende Aktionspotentiale werden dann aufeinanderfolgend über den Axonfortsatz weitergeleitet und die Erregung auf andere Zellen übertragen.

Die Dendriten



Dendrit mit mehreren **Dornen** („dendritic spines“)

→ *Hauptartikel: Dendrit (Biologie)*

Vom Zellkörper einer Nervenzelle gehen verschiedene **plasmatische** Fortsätze aus. Die Dendriten (griechisch δένδρον *dendron* 'Baum') sind fein verästelte Nervenzellfortsätze, die vom Soma auswachsen und Kontaktstellen für andere Zellen bilden, deren Erregung hier auf die Nervenzelle übertragen werden kann. Über eine **Synapse** wird das Neuron mit einer bestimmten Zelle verknüpft und nimmt mit der lokal zugeordneten **postsynaptischen** Membranregion eines Dendriten Signale auf. Der Dendritenbaum einer einzigen Nervenzelle kann mehrere Tausend solcher synaptischen Kontakte aufweisen, über die ihr verschiedene Signale zufließen, die je lokal als bestimmte Veränderungen des postsynaptischen Membranpotentials abgebildet werden. Die einzelnen Kontaktstellen können jeweils unterschiedlich gestaltet werden; bei manchen Neuronen finden sich dafür besondere Ausbildungen in Form dendritischer **Dornen**. Allein die synaptische Aktivierung am Dendriten vermag schon Veränderungen zu bewirken, die noch lange anhalten können (siehe **synaptische Plastizität**).

Der Axonhügel

→ *Hauptartikel: Axonhügel*

Einen besonderen, von Nissl-Schollen freien Bereich des Zellkörpers bildet der **Ursprungskegel** des Neuriten oder Axonhügel, aus dem das eine **Axon** einer Nervenzelle hervorgeht. Hier ist das **Schwellenpotential** deutlich erniedrigt, sodass postsynaptische Potentiale am ehesten an dieser Stelle des Perikaryons ein Aktionspotential auszulösen vermögen. Die im anschließenden ersten Abschnitt des Axons, seinem Initialsegment, gebildeten Aktionspotentiale werden über das Axon fortgeleitet. Der Axonhügel ist damit jener Ort, an dem postsynaptische Potentialänderungen integriert und in Serien von Aktionspotentialen überführt beziehungsweise somit analoge in digitale Signale umcodiert werden. Durch sein niedriges Schwellenpotential und die Lage des Axonhügels wird sichergestellt, dass im Falle einer Erregung der Nervenzelle Aktionspotentiale an dieser Stelle entstehen und über ihr Axon weitergeleitet werden.

Das Axon

→ *Hauptartikel: Axon und Nervenfasern*

Das Axon (griechisch ἄξων *axōn* 'Achse') einer Nervenzelle ist der am Axonhügel entspringende gliamahüllte **Neurit**, über den ihre Erregung an andere Zellen **weitergeleitet** wird. Im initialen Abschnitt ausgelöste Aktionspotentiale werden über das Axon

und dessen Seitenzweige (Kollaterale) bis in die terminalen Abschnitte fortgeleitet, die meist als **präsynaptische Endigung** ein Endknöpfchen bilden. Abhängig vom Ort der Zielzelle und je nach Art und Größe der Nervenzelle treten dabei in Länge und Durchmesser der Axone beträchtliche Unterschiede auf. Die Axone der Nervenzellen von Säugetieren sind etwa 0,05 µm bis 20 µm dick und bei Menschen zwischen 1 µm und etwas über 1 m lang.

Im Verlauf werden diese Fortsätze der Nervenzellen von **Gliazellen** des Nervensystems – im **peripheren** von den **Schwann-Zellen** und im **zentralen** von der **Oligodendroglia** – umhüllt. Axon und Hülle bilden zusammen eine Nervenfasern. Wenn Gliazellen den **Achsenzylinder** durch mehrfache Umwicklungen einhüllen, entsteht aus ihren Membranlamellen eine isolierende Mark- oder **Myelinscheide** um das Axon, wobei an den Zellgrenzen jeweils eine schmale Lücke bleibt – **Ranvier-Schnürring** bzw. -Knoten (Nodus) genannt – zwischen den einzelnen Gliazellen aufeinander folgender Abschnitte (Internodien). Dieser Aufbau kennzeichnet **markhaltige Nervenfasern** und ermöglicht eine schnellere sprungweise Erregungsleitung als bei den sogenannten marklosen Nervenfasern mit einfacher Umhüllung ohne Myelinscheide.

Im Zytoplasma des Axons (Axoplasma) ist ein besonders strukturiertes Zytoskelett aus **Neurofibrillen** und **Mikrotubuli** zu finden, das insbesondere dem **axonalen Transport** innerhalb dieses, oft außerordentlich langen, Zellfortsatzes dient. Darüber werden die im Soma synthetisierten Proteine und Membranhüllen zum terminalen Axon transportiert (**anterograd**). Doch auch in umgekehrter Richtung findet ein rascher Stofftransport in Richtung Zellkörper statt (**retrograder Transport**).

Die Myelinscheide

→ *Hauptartikel: Myelinscheide*

Die Einhüllung eines Axons durch Gliazellen mit abschnittsweise isolierenden, mehrfachen Umwicklungen wird Markscheide oder Myelinscheide (griechisch μελός *myelos* 'Mark') genannt. Solche markhaltigen **Nervenfasern** leiten Signale etwa zehnmals schneller als marklose gleichen Axondurchmessers und erlauben damit einem Organismus entsprechend raschere Reaktionen auf Reize der Umgebung. Während im Zentralnervensystem **Oligodendrozyten** Axone myelinisieren, sind es im peripheren Verlauf **Schwannsche Zellen**, die ein

Axon umhüllen und sich bis fünfzigmal darum wickeln für die Myelinscheide. Da sich die **Biomembranen** der beiden Gliazelltypen etwas unterscheiden, hat das **Myelin** peripher eine andere Zusammensetzung

aus **Phospholipiden** und **Proteinen** als zentral.

Eine einzelne Schwann-Zelle baut umwickelnd in eng gepackten Schichten, die fast nur aus Lamellen ihrer Zellmembran bestehen, einen etwa 1 mm langen Myelinscheidenabschnitt für das innenliegende Axon auf. Ein myelinisierter Axonabschnitt (**Internodium**) setzt sich am Knoten (Nodus) vom nächsten ab. Die Myelinscheide wird somit längs aus einer Reihung von Gliazellen gebildet und zwischen benachbarten in regelmäßigen Abständen von schmalen sogenannten **Ranvierschen Schnürringen** unterbrochen. Diese spielen für die Übertragung von **Aktionspotentialen** entlang des myelinisierten Axons eine wesentliche Rolle. Denn hier springen die Spannungsänderungen wegen der isolierenden Hülle nun **depolarisierend** von Schnürring zu Schnürring (**saltatorische Erregungsleitung**), wo dann ein Aktionspotential aufgebaut wird, während dieses bei nicht-myelinisierten Nervenfasern auf ganzer Länge der Axonmembran (**Axolemm**) fortschreitend geschieht und so länger dauert. Der initiale und der terminale Teil eines Axons sind in der Regel nicht myelinisiert.

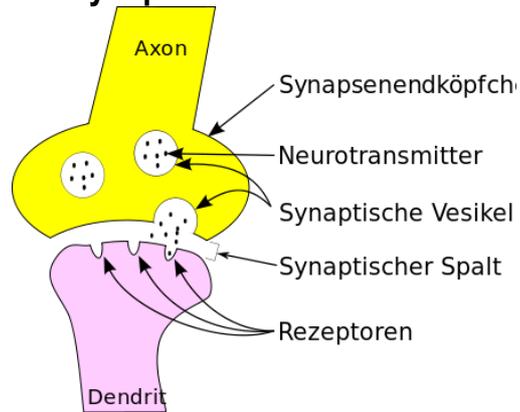
Das Endknöpfchen

→ **Hauptartikel: Präsynaptische Endigung**

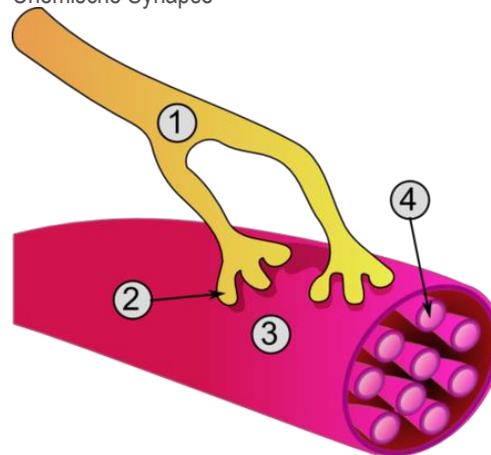
Ein Axon und jede seiner Aufzweigungen zu **Kollateralen** endet mit einem sogenannten **Endknöpfchen** (auch als **Endkölbchen** beziehungsweise **Endplatte** bezeichnet), dem **präsynaptischen** Teil einer **Synapse**. Synapsen verknüpfen Nervenzellen untereinander oder mit anderen Zellen so, dass eine Erregung auf einzelne nachgeschaltete Zellen übertragen werden kann. Das Endknöpfchen am terminalen Axon bildet hierbei den präsynaptischen Membranbereich der „Senderzelle“ und enthält in umhüllten Bläschen (**synaptische Vesikel**) abgepackt einen **Neurotransmitter**, der bei Erregung in den synaptischen Spalt abgegeben wird. Auf der gegenüberliegenden Seite befindet sich der **postsynaptische** Membranbereich der „Empfängerzelle“, die hier mit **Rezeptoren** bestückt ist, an welche die Transmittermoleküle binden. Daraufhin werden **Ionenkanäle** geöffnet, was an der postsynaptischen Membran zu einer Änderung der elektrischen Spannung führt, die sich auf benachbarte Regionen ausbreitet. Der synaptische

Spalt zwischen den beiden Zellen ist als etwa 30 nm schmaler Zwischenraum ein Teil des **Extrazellulärraums**, in dem sich die Transmittermoleküle per **Diffusion** verteilen.

Die Synapse



Chemische Synapse



Neuromuskuläre Endplatte.

1. Axon eines **Motoneurons**
2. **Motorische Endplatte**
3. **Muskelfaser**
4. **Myofibrille**

→ **Hauptartikel: Synapse**

Funktion

Die Synapse ist die Stelle, an der Erregung von einer Zelle auf eine andere **übertragen** werden kann. Dabei wird zumeist ein **Neurotransmitter** benutzt, um die schmale Lücke zwischen den Zellen, **synaptischer Spalt** genannt, zu überbrücken. Synapsen lassen sich als **Schnittstellen** zwischen Zellen auffassen, über die Nervenzellen mit anderen Zellen kommunizieren.

Doch sind die Neuronen als Teile des Nervensystems hier nicht unmittelbar verbunden; und auch die Bedingungen der Signalübertragung sind nicht völlig festgelegt, sondern in gewissen Grenzen **formbar**. Auf diese Weise miteinander verknüpft, bilden Neuronen insgesamt ein formbares (**plastisches**) **neuronaes Netzwerk**, das sich genauer betrachtet

durch jeden Akt seiner Nutzung in der Wirkung etwas verändert.

Eine einzelne Nervenzelle kann über zahlreiche Synapsen mit anderen Zellen in Beziehung sein, sowohl bezüglich der bei ihr eingehenden Signale als auch bezogen auf die von ihr ausgehenden Signale. Eine **Purkinjelle** des Kleinhirns beispielsweise nimmt über rund 100.000 dendritische Synapsen Eingangssignale anderer Neuronen auf. Eine **Körnerzelle** im Kleinhirn sendet über mehrere hundert Synapsen Ausgangssignale an andere Neuronen, auch Purkinjellen. Die Gesamtzahl an Synapsen im menschlichen Gehirn wird auf etwas unter einer **Billiarde** geschätzt.

Neurotransmitter

→ *Hauptartikel: Neurotransmitter*

Neurotransmitter dienen an chemischen Synapsen als **Botenstoffe** für die **Erregungsübertragung** von einer Nervenzelle auf eine andere Zelle (*Transmission*). Die Transmitter werden bei Erregung der „Senderzelle“ präsynaptisch ausgeschüttet, überbrücken den synaptischen Spalt zwischen den Zellen und werden postsynaptisch von der „Empfängerzelle“ mittels

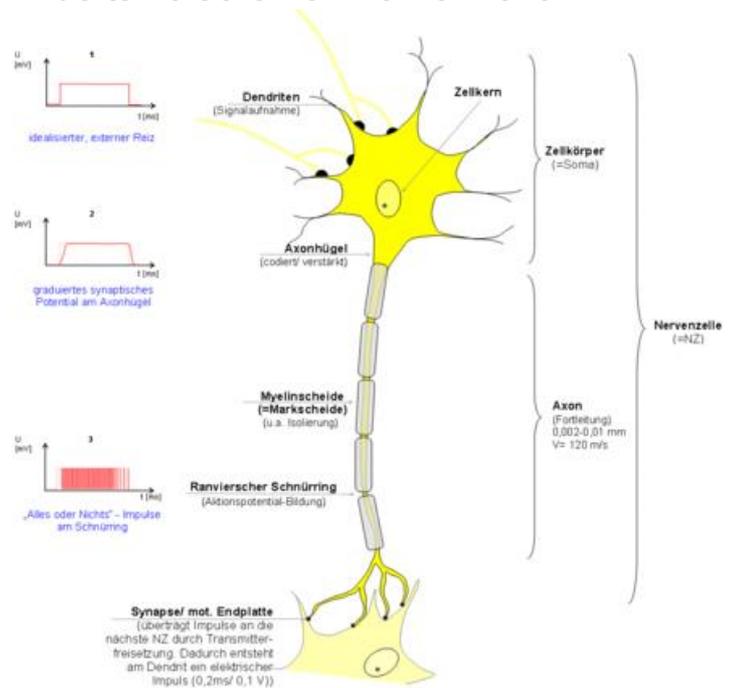
besonderer **Rezeptorproteine** empfangen. Diese erkennen das jeweilige Transmittermolekül spezifisch an seiner räumlichen Form und Ladungsverteilung durch komplementäre Strukturen und binden es reversibel.

Die Bindung führt zu einer Umbildung der Rezeptorstruktur (Konformationsänderung). Dies kann direkt (*ionotrop*) auslösend oder mittelbar (*metabotrop*) anstoßend die Öffnung von **Ionenkanälen** in der Membran beeinflussen, dadurch kurzzeitig Ionenströme zulassen und damit vorübergehend eine Änderung des **Membranpotentials** dieser Region herbeiführen. Je nach Ausstattung der postsynaptischen Membran wird als lokale Antwort dann eine Potentialdifferenz (postsynaptisches Potential, PSP) hervorgerufen, welche entweder die Erregung der Empfängerzelle begünstigt bzw. auslöst (erregend, **exzitatorisches PSP**) oder aber deren Erregung für kurze Zeit erschwert bzw. verhindert (hemmend, **inhibitorisches PSP**).

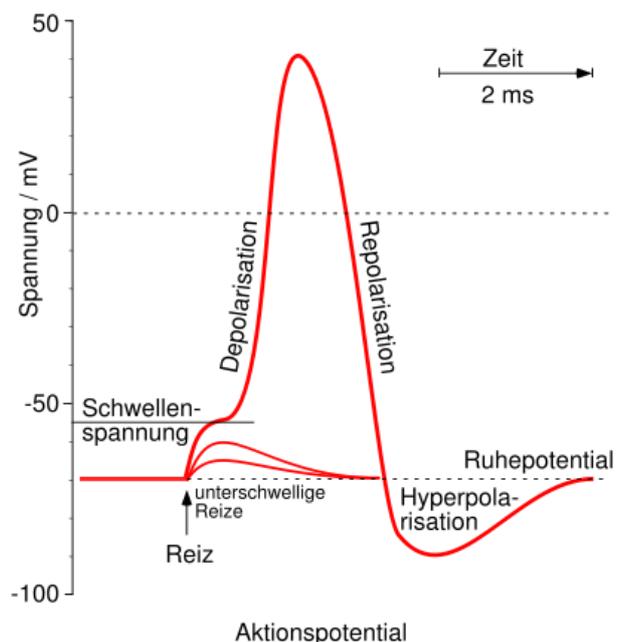
Die mittels des Transmitters übertragene Erregung wirkt an einer chemischen Synapse also entweder erregend oder hemmend auf die nachgeordnete Zelle, was durch die Rezeptortypen und die Ionensorten der beeinflussten **Membrankanäle** in der jeweils verknüpften Zelle festgelegt wird. Bei neuromuskulären Synapsen beispielsweise

werden Impulse erregter Nervenzellen an **motorischen Endplatten** mittels **Acetylcholin** (ACh) als Transmittersubstanz auf **Muskelfasern** übertragen und wirken auf diese **Effektoren** erregend, das postsynaptische Endplattenpotential kann also ein Aktionspotential dieser Zellen auslösen. In den Muskelzellen führt dieses zur **Kontraktion**, was sich am zugehörigen **Erfolgsorgan** als Verkürzung des **Muskels** zeigen kann. Begrenzt wird die Wirkung des möglicherweise erneut bindenden Transmitters hier vor allem durch dessen **enzymatische** Zerlegung (**Acetylcholinesterase**) im synaptischen Spalt.

Arbeitsweise einer Nervenzelle



Impulsfortleitung an einer **myelinisierten** Nervenzelle.



Verlauf des Aktionspotentials

Eine Nervenzelle erhält ein Signal, indem **Neurotransmitter**, die beispielsweise von einer vorgelagerten Zelle ausgeschüttet wurden, an spezielle Rezeptoren in der postsynaptischen Membran in den Dendriten oder auch des Somas der zu erregenden Zelle anbinden. Ist die Erregung auf diese Weise übertragen, wird sie über die Dendriten an das Soma der Nervenzelle und von dort zum **Axonhügel** weitergeleitet. Jede der eingehenden Depolarisationen an den verschiedenen **Synapsen** der Nervenzelle verändert dabei das **Membranpotential** an der axonalen Membran, wo bei Überschreiten eines Schwellenwertes ein Aktionspotential ausgelöst wird. Generell gilt: Je näher eine Synapse am Soma ansetzt, desto stärker ist ihr Einfluss auf die Nervenzelle, je länger der Weg, den die Erregung zurücklegen muss, desto schwächer wird der Einfluss. Eine stärkere Reizung eines Dendriten resultiert also in einer stärkeren Depolarisierung (siehe zweiten Graph im Bild rechts). Nahezu gleichzeitig einlaufende Reize **addieren** sich in ihrer Wirkung, was bedeutet, dass sich innerhalb der Zelle und am **Axonhügel** ein Erregungspotential aufbaut (Summation).

Im Axonhügel entscheiden nun bestimmte Faktoren nach den Regeln des Alles-oder-nichts-Gesetzes über das Auslösen eines **Aktionspotentials**, wobei entschieden wird, ob das **Schwellenpotential** erreicht und überschritten wurde. Ist dies der Fall, kommt es jetzt zur Freisetzung des Aktionspotentials entlang des **Axons** durch die **Depolarisation** des Axons. Das wiederum geschieht an der **Biomembran**, dem sogenannten **Axolemm**, welches den intrazellulären Bereich (Innen) vom extrazellulären Bereich (Außen) abgrenzt.

Im Inneren des Axons wie auch außerhalb der Membran befinden sich **Ionen**. Die Biomembran des Axons bewirkt, dass zwischen Innen und Außen verschiedene **Konzentrationen** der Ionen bestehen, so dass an der Außenwand des Axons eine andere elektrische Ladung anliegt als Innen – das Zellinnere ist negativ geladen. Man spricht von einer **Polarisation** oder einem **Ruhepotential**. Die Herstellung und Aufrechterhaltung der Polarisation verrichtet die Axolemm mit Hilfe einer **Natrium-Kalium-Pumpe**, benannt nach den Ionen der **Elemente Natrium** und **Kalium**, die bei der Erregungsübertragung eine wichtige Rolle spielen. Diesen Vorgang nennt man **aktiven Transport**, da bei ihm **Energie** zugeführt werden muss. Wandert nun ein Aktionspotential durch die Änderung

des **Konzentrationsgefälles** der Ionen innerhalb des Axons am Axon entlang bis zum **Endknöpfchen**, so stößt dieser elektrische Impuls am Ende des Axons an eine Grenze, da eine Übertragung des elektrischen Signals durch den synaptischen Spalt zwischen den beiden Zellen nicht möglich ist. Der Reiz wird chemisch über die Synapsen weitergeleitet und analog dem schon beschriebenen Vorgang auf eine andere Zelle übertragen.

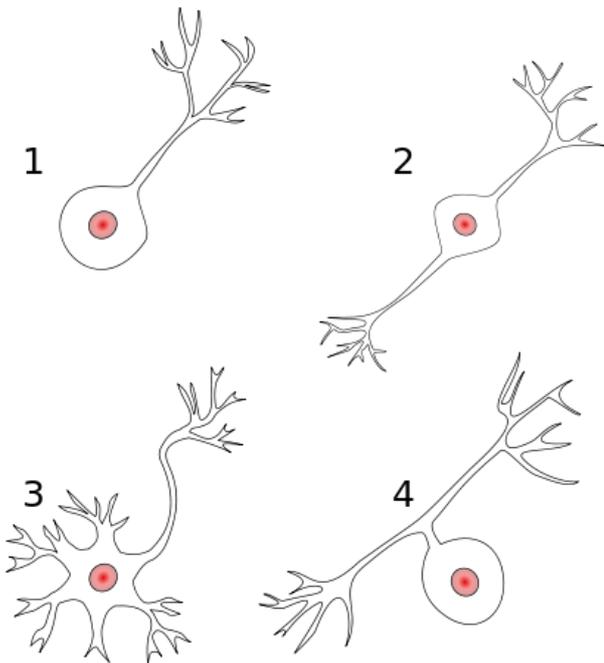
Sobald ein Aktionspotential ausgelöst wurde, braucht die Zelle Zeit, um das Membranpotential wieder aufzubauen (**Repolarisation**). Während dieser Pause, auch **Refraktärphase** genannt, kann kein neues Aktionspotential ausgelöst werden. Wenn also von nacheinander einlaufenden Reizen einer so stark ist, dass die Zelle ein Aktionspotential bildet und der nachfolgende Reiz während der Refraktärzeit einläuft, bildet die Zelle dafür kein neues Aktionspotential aus.

Je mehr Aktionspotentiale die Zelle pro Sekunde abfeuert, desto stärker ist der Reiz. Die Erregungsleitung ist grundsätzlich in beide Richtungen möglich. Bedingt durch die Inaktivierung der Natrium-Kanäle erfolgt die Weiterleitung der Aktionspotentiale bevorzugt in eine Richtung. Man sagt auch, die Nervenzelle feuert. Dies kann sie in einer Sekunde bis zu 500 mal.

Voraussetzung für die Funktion des Neurons ist also seine Fähigkeit, einen elektrischen Impuls zu empfangen und weiterzuleiten. Dabei spielen wichtige Faktoren eine Rolle: die elektrische Erregbarkeit (den Impuls empfangen), das Ruhepotential (die Möglichkeit, ihn zu integrieren), das Aktionspotential (ihn weiterzuleiten und zu übertragen) und die **Erregungsleitung** (ihn zielgerichtet zu übertragen).

Unterscheidung der Nervenzellen in Bau und Funktion

Morphologische Unterscheidung



Morphologische Unterscheidung von Nervenzellen:

1 unipolare Nervenzelle

2 bipolare Nervenzelle

3 multipolare Nervenzelle

4 pseudounipolare Nervenzelle

Die im Nervensystem anzutreffenden Neuronen können sich auf mehrere Weise in Aufbau und Funktion unterscheiden. Optisch lassen sie sich dabei gut durch die Art und Anzahl ihrer Fortsätze klassifizieren.

Unipolare Nervenzellen

→ Hauptartikel: [Unipolare Nervenzelle](#)

Es gibt *unipolare Nervenzellen*, die nur mit einem einzigen, kurzen Fortsatz ausgestattet sind, der in der Regel dem **Neurit** bzw. **Axon** entspricht. Man findet sie beispielsweise als primäre Sinneszellen in der **Netzhaut** des **Auges**.

Bipolare Nervenzellen

→ Hauptartikel: [Bipolare Nervenzelle](#)

Eine *Bipolare Nervenzelle* ist ein Neuron mit zwei Fortsätzen. Bipolare Zellen sind spezialisierte Sensorneuronen für die Vermittlung bestimmter Sinne. Als solche sind sie Teil der sensorischen Informationsübertragung für Geruchssinn, Sehsinn, Geschmackssinn, Tastsinn, Gehör und Gleichgewichtssinn.

Als Beispiele werden meistens die bipolaren Zellen der **Retina** und der Ganglien des **Hör-Gleichgewichtsnerve** angegeben. Wenn genauere Angaben fehlen, bezieht sich der Begriff gewöhnlich auf die zur Netzhaut gehörenden Zellen.

Multipolare Nervenzellen

Eine sehr häufig vorkommende Gruppe sind die *multipolaren Nervenzellen*. Sie besitzen zahlreiche Dendriten und ein Axon. Diesen Zelltyp findet man zum Beispiel als **motorische Nervenzelle** im **Rückenmark**.

Pseudounipolare Nervenzellen

→ Hauptartikel: [Pseudounipolare Nervenzelle](#)

Ebenfalls über zwei Fortsätze verfügen die *pseudounipolaren Nervenzellen*. Dort jedoch gehen Dendrit und Axon nahe dem Zellkörper ineinander über. Man findet sie bei sensiblen Nervenzellen, deren **Perikaryon** in den **Spinalganglien** liegen. Die Erregung durchläuft so nicht erst das Perikaryon, sondern geht direkt vom dendritischen auf das neuritische Axon über. ^[8]

Unterscheidung nach Myelinisierung

Eine weitere optische Unterscheidungsmöglichkeit ist die Ausprägung der **Myelinscheide** durch **Schwannsche Zellen** im Bereich des Axons. Es existiert hier sowohl eine markhaltige als auch eine marklose Form, wobei diejenigen **Nervenfasern** als markhaltig bezeichnet werden, deren Axone mit einer starken Myelinscheide umhüllt sind. Ist diese Myelinscheide sehr dünn, wird die betreffende Nervenfasern als markarm oder marklos bezeichnet (bei ausdifferenzierten Zellen).

Funktionelle Unterscheidung

Eine weitere Möglichkeit der Unterscheidung bieten die einzelnen Funktionen der Nervenzellen. Allgemein unterscheidet man hier die motorischen Neuronen, die sensorischen Neuronen und die **Interneuronen**.

- Sensorische Neuronen, auch als **afferente Nervenzellen** bezeichnet, leiten über Nerven oder Nervenfasern Informationen von den Rezeptoren der Sinnesorgane oder aus verschiedenen **Organen** an **Gehirn** und **Rückenmark** bzw. zu den **Nervenzentren des Darmes** weiter. Die übermittelten Informationen dienen der **Wahrnehmung** und der **motorischen Koordination**.
- Motorische Neuronen, auch als **efferente Nervenzellen** oder **Motoneuronen** bezeichnet, übermitteln

die Impulse von Gehirn und Rückenmark zu den **Muskeln** oder **Drüsen** und lösen dort beispielsweise eine **Kontraktion** der **Muskelzellen** aus oder sorgen für die Absonderung von Sekreten bzw. die Ausschüttung von **Hormonen**.

- **Interneuronen** bilden die größte Menge an Neuronen im Nervensystem und sind nicht spezifisch sensorisch oder motorisch. Sie verarbeiten Informationen in lokalen (örtlichen) **Schaltkreisen**, oder vermitteln Signale über weite Entfernungen zwischen verschiedenen Körperbereichen. Sie haben eine Vermittlerfunktion. Man unterscheidet hier zwischen lokalen, regionalen, segmentalen und intersegmentalen Interneuronen.

Pathologie der Nervenzelle Pigmentablagerungen

In bestimmten **Kernen** des zentralen Nervensystems werden im Normalzustand Ablagerungen von **Pigment** innerhalb der Nervenzellen beobachtet. Besonders auffällig ist das **Neuromelanin** in der **Substantia nigra** und dem **Locus caeruleus**, das den Neuronen ein charakteristisches braunschwarzes Aussehen verleiht und diese Kerngebiete bereits mit bloßem Auge erkennen lässt. Der Anteil des gelblichen **Lipofuszin** nimmt mit dem Alter zu und wird insbesondere im **Nucleus dentatus** des Kleinhirns und dem unteren Kern der **Olive** beobachtet. Bei bestimmten dementiellen Erkrankungen, wie dem **Morbus Alzheimer** werden charakteristische eosinophile Einschlusskörperchen der Nervenzellen beobachtet.

Wirkung von Giften

Nervengifte wirken in der Regel auf die vorhandenen Eiweißstrukturen der Zelle und stören auf diese Weise den Informationsaustausch unter den Neuronen. Es gibt zahlreiche Beispiele für solche Neurotoxine, eins davon ist **Diisopropylfluorophosphat** (DFP). Gelangt DFP in den Körper, so bindet es dort irreversibel an das **Enzym Acetylcholinesterase**, welches für den Abbau von **Acetylcholin** in der **Synapse** von beispielsweise **Motoneuronen** verantwortlich ist. Dadurch steigt die Konzentration des **Transmitters** Acetylcholin im synaptischen Spalt und es kommt zu einer Dauererregung der innervierten Muskelzelle. Die folgende Übererregung kann im betroffenen **Organismus** zu schweren Krämpfen und bis zum letalen Ausgang (Tod) führen.

Tetrodotoxin (TTX, Gift des **Kugelfisches**) blockiert Natriumkanäle. **Tetraethylammonium** (TEA) blockiert Kaliumkanäle.

Einige bekannte Gifte sind

| Gift | Vorkommen |
|-----------------------|---------------------------------|
| Alkylphosphate | Pflanzengifte, Kampfgase |
| Ameisensäure | Brennnesseln |
| Hyoscyamin | Tollkirschen |
| Botulinumtoxin | verdorbene Lebensmittel |
| Curare | Pflanzengift |
| Nikotin | Pflanzen |
| Muskarin | Pilzgifte |

Gliazelle

MesodermKeimblattCamillo Golgi

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Gliazelle ist ein Sammelbegriff für strukturell und funktionell von den **Nervenzellen** (Neuronen) abgrenzbare **Zellen** im **Nervengewebe**. Der Entdecker der Gliazellen, **Rudolf Virchow**, vermutete Mitte des 19. Jahrhunderts Stütz- und Haltefunktion und gab den Zellen deshalb den Namen Gliazellen (gr. *gliokytoi*), abgeleitet aus dem **griechischen** Wort *glia* für „Leim“. Mittels unterschiedlicher Silberimprägnation (**Golgi-Färbung**) durch **Santiago Ramón y Cajal**, **Pío del Río Hortega** und **Camillo Golgi** konnten sie Ende des 19. Jahrhunderts weiter klassifiziert werden. Fast alle Gliazellen stammen, wie Nervenzellen, vom **ektodermalen Keimblatt** ab, genauer vom **Neuroektoderm** (Neuroglia); lediglich die Mikroglia (Mesoglia) ist **mesodermalen** Ursprungs. Nach heutigen Erkenntnissen bilden Gliazellen nicht nur ein Stützgerüst für **Nervenzellen** und sorgen auch durch ihre Umhüllung für deren elektrische **Isolation**. Weiterhin sind Gliazellen maßgeblich an Stofftransport und Flüssigkeitsaustausch sowie an der Aufrechterhaltung der **Homöostase** im Gehirn beteiligt. Darüber hinaus wirken sie auch im Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung mit.

Etwa die Hälfte der Zellen im menschlichen Gehirn sind Gliazellen, ähnlich wie bei anderen **Primaten**.^[1] Gliazellen sind meist kleiner als die Nervenzellen, im Unterschied zu diesen variiert ihre durchschnittliche Zellmasse im Nervengewebe nur gering bei verschiedenen Säugetierspezies. In deren

Hirnstrukturen hängt das jeweilige Verhältnis von Glia zu Neuronen nach Anzahl und Volumen hauptsächlich von der durchschnittlichen Neuronengröße ab.^[2]

Gliazelltypen

Es werden verschiedene Typen unterschieden.

Im **Zentralnervensystem** finden sich:

- Neuroglia, bestehend aus:
 - Astroglia (**Astrozyten**)
 - Oligodendroglia (**Oligodendrozyten**)
 - **Ependymzellen**
 - **Plexusepithelzellen**
- Radialglia
- Mikroglia (Mesoglia, Hortega-Zellen, residentielle Makrophagen)
- **Müllerzellen** in der **Netzhaut**

Im **peripheren Nervensystem** finden sich:

- **Schwann-Zellen** (Periphere Glia)
- **Mantelzellen** (Satellitenzellen, Amphizyten)
- Teloglia der **motorischen Endplatte**

Darüber hinaus werden den Gliazellen weitere Zellen zugerechnet:

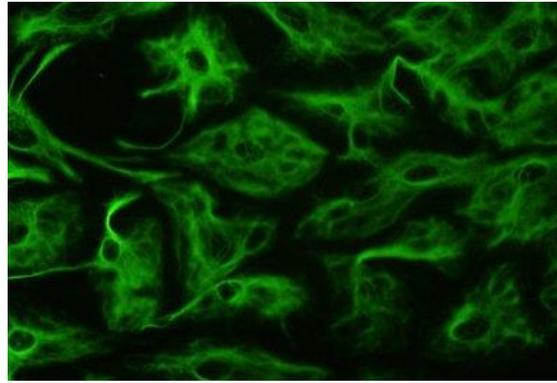
- Stützzellen des Sinnesepithels
- Pituizyten sind Gliazellen, die nur in der **Neurohypophyse** zu finden sind (sie beeinflussen Transport, Speicherung und Freigabe der Hormone in den Nervenfasern)

Astroglia oder Astrozyten

Die **Astroglia** oder **Astrozyten** bilden die Mehrheit der Gliazellen im zentralen Nervensystem von **Säugetieren**. Es sind sternförmig verzweigte Zellen, deren Fortsätze Grenzmembranen zur Gehirnoberfläche (bzw. **Pia mater**) und zu den **Blutgefäßen** bilden.

Es sind zwei Typen von Astrozyten bekannt:

- **Faserglia** (*Astrocytus fibrosus* – auch: Langstrahler), fibrillenreich, vor allem in der **weißen Substanz**. Im Elektronenmikroskop durch zahlreiche **Mikrotubuli** und intrazelluläre Faserstrukturen charakterisiert
- **Protoplasmatische Glia** (*Astrocytus protoplasmaticus* – auch: Kurzstrahler) vor allem in der **grauen Substanz**



Astroglia (Immunfluoreszenzdarstellung desGFAP)

Astrozyten sind maßgeblich an der Flüssigkeitsregulation im Gehirn beteiligt und sorgen für die Aufrechterhaltung des **Kalium**-Haushaltes. Die während der Erregungsleitung in Nervenzellen frei werdenden Kalium-Ionen werden vor allem durch eine hohe Kalium-Leitfähigkeit und zum Teil auch durch K⁺- und Cl⁻-Kotransporter in die Gliazellen aufgenommen. Damit regulieren sie auch den extrazellulären **pH-Haushalt** im Gehirn. Astrozyten nehmen an der Informationsverarbeitung am Gehirn teil. Sie enthalten in **Vesikeln Glutamat**, das bei seiner **exozytotischen** Freisetzung benachbarte Neurone aktiviert.

Astrozyten bilden nach Durchtrennung der **Axone** von Nervenzellen „**Glianarben**“, die maßgeblich daran beteiligt sind, das neuerliche Auswachsen der Axone zu verhindern. Dies stellt ein zentrales Problem für Patienten mit **Querschnittslähmung** dar.

In Astrozyten kommt als Marker

das **Intermediärfilament GFAP** (*glial fibrillary acidic protein*, „saures Gliafaserprotein“) vor, welches somit zum Nachweis von zentralnervösem Gewebe z. B. in Fleischprodukten verwendet werden kann, was insbesondere in Hinblick auf **BSE** an Bedeutung gewonnen hat. Die Bildung des Proteins wird durch krankhafte Veränderungen im Hirngewebe verstärkt.

Eine spezielle Form von Astrozyten ist die **Radialglia**, deren Hauptausläufer z. B. die Molekularschicht in etwa parallel durchziehen und in Endfüßen an der **Pia mater** enden. Sie spielen eine wichtige Rolle als Leitstrukturen in der frühen Hirnentwicklung von Vertebraten (Wirbeltieren). Im ausgereiften (Säuger-)Gehirn sind sie nur noch im Kleinhirn (Bergmannglia) und in der Retina (Müllerglia) vorhanden.

Oligodendroglia

Oligodendroglia oder **Oligodendrozyten** bilden das **Myelin**, die elektrische **Isolation** der Axone

der **Nervenzellen** im **Gehirn** bzw. **Zentralnervensystem**. Sie entsprechen damit den **Schwannschen Zellen** im **peripheren Nervensystem**. Allerdings unterscheiden sie sich prinzipiell, denn ein Oligodendrozyt kann Axonabschnitte mehrerer Nervenzellen umwickeln, während eine myelinbildende Schwannsche Zelle immer nur ein neuronales Axon umwickelt. Die Evolution von Oligodendrozyten wird als Voraussetzung der Großhirnentwicklung bei **Chordatieren** angesehen. Astroglia und Oligodendroglia werden von manchen Autoren auch unter **Makroglia** zusammengefasst in Abgrenzung zur:

Mikroglia

Mikrogliazellen, auch als **Hortega-**

Zellen oder **Mesoglia** bezeichnet, machen ca. 20 % aller Gliazellen aus. Sie sind der einzige Zelltyp des **Parenchyms** des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es sich weder um eine neuronale, noch um eine vaskuläre Zelle handelt, vielmehr stellen die mikroglialen Zellen die residenten (ansässigen) **inflammatorischen** Zellen des ZNS dar. Eine Besonderheit der Mikrogliazellen ist, dass es sich bei ihnen sowohl um Gliazellen des ZNS, als auch um einen einzigartigen Typ mononukleärer **Phagozyten** handelt. Dabei fungieren sie nicht nur als **Fresszellen** der Immunabwehr im ZNS, sondern sorgen auch für die richtige Anzahl neuronaler Vorläuferzellen während der Entwicklung des ZNS.^[34]

Da **Antikörper** die **Blut-Hirn-Schranke** nicht passieren können, stehen Mikrogliazellen für die Hauptform der aktiven Immunabwehr im ZNS. Ihre Aufgabe besteht in der Erkennung und Beseitigung potenzieller **pathogen** wirkender Substanzen. Sie schützen so in erster Linie die nicht regenerierbaren Neuronen des ZNS vor irreversiblen Schäden. Durch die Vermittlung inflammatorischer Immunantworten, unterstützen sie darüber hinaus die Nervenzellen bei der Regeneration nach einer Verletzung.^[35] Sie haben mithin eine ähnliche Funktion wie **Makrophagen** in anderen Geweben, da sie Zellreste abgestorbener **Nervenzellen** und Oligodendrozyten durch **Phagozytose** beseitigen. Die Ähnlichkeit der Eigenschaften lässt darauf schließen, dass Mikroglia in der **Embryonalentwicklung** aus Vorläuferzellen des blutbildenden Systems und damit aus dem **Mesoderm** entstehen und nicht wie die restlichen Zellen des Nervensystems aus der **Neuralleiste** und dem **Neuralrohr**, also dem **Ektoderm**. Zu den **Antigen-präsentierenden Zellen** gehörend, ist für ihre Funktion eine molekulare

Aktivierung notwendig. So hat man beispielsweise eine Aktivierung nach **Schädeltraumata**, bei Erkrankungen wie der **multiplen Sklerose** oder bei erblichen **Leukodystrophien** beobachtet. Auffällig ist u. a. das Territorialverhalten der Mikroglia: zwischen zwei Zellen ist immer ein gewisser Abstand vorhanden.^[36]

Auch **Schizophrenie**patienten haben deutlich mehr aktivierte Mikrogliazellen im Gehirn als Gesunde.^[37]

Morphologie

Ein Hinweis auf die Zugehörigkeit der Mikroglia zum monozytären Phagozytensystem sind ihr Vorkommen als **ruhende** und aktive Zellen. Dieses Verhalten wird bei **Makrophagen** ebenfalls beobachtet.

- **Ruhende Mikroglia** weisen **heterochromatinreiche** Zellkerne auf, sowie elektronendichtes **Zytoplasma**. Hier befinden sich neben typischen Organellen vor allem **Lysosomen** und Vimentinfilamente als Bestandteile des Zytoskeletts. Die Zellform ist geprägt durch feines, unregelmäßiges Fortsatzreichtum.
- **Aktive Mikroglia** reagieren auf Verletzungen des ZNS mit **Hypertrophie** und **Proliferation**. Sie unterscheiden sich von den inaktiven Formen durch stärker entwickelte Fortsätze.

Funktion

Reaktive Mikroglia weisen charakteristische Verhaltensweisen auf. Nach ihrer Aktivierung kommt es zur Ansammlung der Zellen am Ort der **Läsion**, was durch die Fähigkeit zur amöboiden Fortbewegung ermöglicht wird. Anschließend werden durch **Phagozytose** bzw. **Exozytose** zytotoxischer Stoffe wie **Wasserstoffperoxid** oder **Stickstoffmonoxid** abgestorbene Zellsubstanzen und Fremdkörper beseitigt. Nach Abbau von defekten körpereigenen und fremden Bestandteilen geben sie spezifische **Zytokine** (Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor α , Interferon- γ) in den **Extrazellularraum** ab, was die Astrozytenproliferation und die Bildung von Glianarben initiiert, wodurch weitere Immunreaktionen inhibiert werden.

Ependym

Ependymzellen bilden die einschichtige Auskleidung des **Hohlraumsystems** im Zentralnervensystem.

Erkrankungen

Durch Störung der Entwässerungsfunktion der Astrozyten oder Schädigung der [Blut-Hirn-Schranke](#) kann ein [Hirnödem](#) entstehen. Häufigere [Tumore](#) sind [Gliome](#) wie das [Astrozytom](#), das [Oligodendrogliom](#) und das [Glioblastom](#).

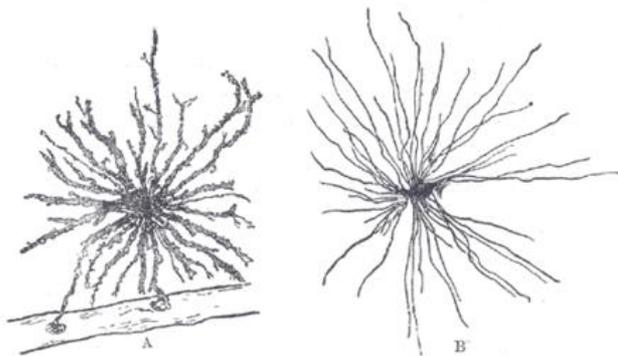
Astrozyt

BlutgefäßeGliazellePia mater

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Astrozyten, **Sternzellen** oder auch **Spinnenzellen** (von griechisch; [Kompositum](#) aus *astron* ‚Stern‘ und *kytos* ‚Zelle‘) bilden die Mehrheit der [Gliazellen](#) im [zentralen Nervensystem](#) von Säugetieren und werden deshalb auch als **Astroglia** bezeichnet. Es sind stern- bzw. spinnenförmig verzweigte Zellen, deren Fortsätze Grenzmembranen zur Gehirnoberfläche (bzw. [Pia mater](#)) und zu den [Blutgefäßen](#) bilden.

Einteilung



A (links): Protoplasmatische Glia

B (rechts): Faserglia

Es sind zwei Typen von Astrozyten bekannt:

- *Protoplasmatische Glia* (*Astrocytus protoplasmaticus* – auch: Kurzstrahler) kommt vor allem in der [Grauen Substanz](#) vor.
- *Faserglia* (*Astrocytus fibrosus* – auch: Langstrahler) ist fibrillenreich und befindet sich vor allem in der [Weißen Substanz](#). Im [Elektronenmikroskop](#) sind diese Zellen durch zahlreiche [Mikrotubuli](#) und intrazelluläre Faserstrukturen charakterisiert.

Zellarchitektur

Zellkörper

Astrozyten besitzen zahlreiche, radiär vom Zellkörper (10 bis 20 μm groß) verlaufende Zellfortsätze zur Bedeckung

neuronaler Oberflächen wie [Synapsen](#), [Ranviersche Schnürringe](#) oder nichtmyelinisierte [Axone](#) (diskontinuierlich). Weiterhin bilden sie im [ZNS](#) Grenzstrukturen durch dichte Zusammenlagerung der Fortsätze und Zellkörper aus:

- *Membrana limitans glialis perivascularis* als Schicht um [Blutgefäße](#).
- *Membrana limitans glialis superficialis* bildet eine Zellschicht, an welche die weiche Hirnhaut [Pia mater](#) nach außen hin anschließt.

Zellmembran

Die Zellmembran enthält Partikelkomplexe (12 nm groß), welche unter anderem aus [Aquaporin 4](#) (Wasserkanalprotein) bestehen. Daneben existieren spannungsabhängige [Ionenkanäle](#) sowie [Rezeptoren](#) und Transporter für [Neurotransmitter](#) und [Glucose](#) (Glut1).

Zellkontakte

Astrozyten bilden untereinander ein enges Netzwerk durch [Nexus](#), bestehend aus [Connexin 43](#), was der elektrischen Kopplung der Zellen dient sowie mechanische Verknüpfungen durch Adhärenskontakte (*Puncta adhaerentia*).

Zellplasma

Das Zytoplasma ist hell, organellarm und enthält als [Zytoskelettbestandteile](#) [Intermediärfilamente](#) vom Typ *Saures Gliafaserprotein* [GFAP](#). Glykogenpartikel stellen paraplastische Komponenten dar.

Funktion

- Astrozyten ernähren die Neuronen über Kontakte zu [Blutgefäßen](#)
- Astrozyten sind maßgeblich an der Flüssigkeitsregulation im Gehirn beteiligt und sorgen für die Aufrechterhaltung des [Kalium](#)-Haushaltes. Die während der Erregungsleitung in Nervenzellen frei werdenden Kalium-Ionen werden vor allem durch eine hohe Kalium-Leitfähigkeit und zum Teil auch durch K- und Cl-Kotransporter in die Gliazellen aufgenommen. Über das weitmaschige [Nexusnetzwerk](#) können die Ionen auf andere Astrozyten übertragen werden, wodurch ein effizientes Puffersystem gebildet wird. Damit regulieren sie auch den extrazellulären [pH-Haushalt](#) im Gehirn. Durch Ligandenbindung ([Glutamat](#)) kann die Ionenverschiebung zusätzlich beeinflusst werden.
- Sie stehen weiterhin in direkter Interaktion mit Neuronen. Neurotransmitter wie unter anderem [Glutamat](#), [GABA](#) und [Glycin](#) werden durch spezifische

Transporter aufgenommen und durch enzymatische Aktivität in **Zytoplasma** und **Mitochondrien** modifiziert. Die Spaltprodukte können nach ihrer Abgabe in die extrazelluläre Matrix (ECM) von Neuronen aufgenommen und in den Terminalen wieder in synaptische Vesikel verpackt werden. Vor allem die Glutamatkonzentration, welche auf Neurone aufgrund postsynaptischer Übererregung zytotoxisch wirkt, wird so niedrig gehalten.

- Durch die *Membrana limitans glialis perivascularis* wird die endotheliale **Blut-Hirn-Schranke** induziert und aufrechterhalten.
- Astrozyten bilden nach Durchtrennung der **Axone** von Nervenzellen *Glianarben*, die maßgeblich daran beteiligt sind, das neuerliche Auswachsen der Axone zu verhindern. Dies ist ein zentrales Problem für Patienten mit **Querschnittlähmung**.

In Astrozyten kommt als Marker

das **Intermediärfilament GFAP** (*Glial fibrillary acidic protein* ‚Saurer Gliafaserprotein‘) vor, welches somit zum Nachweis von zentralnervösem Gewebe zum Beispiel in Fleischprodukten verwendet werden kann, was insbesondere in Hinblick auf **BSE** an Bedeutung gewonnen hat. Die Bildung des Proteins wird durch krankhafte Veränderungen im Hirngewebe verstärkt.

Forschung und Thesen

- 2006: Airbagthese: Die weichen Zellen könnten im Hirn eine Art „Airbag-Funktion“ wahrnehmen und die Neurone bei einer starken Erschütterung des Gehirns schützen.^[1]
- 2010: Atmungsthese: Astrozyten seien der **Sensor**, der den Kohlendioxidgehalt des Blutes für die Versorgung des Gehirns überwacht und entsprechend die **Atmung** steuert.^[2]
- 2011: Pamperssthese: Fortsätze von Astrozyten umgeben die Synapsen mit einer windelartigen Hülle ("Pampers") und verhindern, dass der Signal übertragende Botenstoff an unerwünschter Stelle wirkt.^[3]
- 2013: Gesundheitsthese^[4]

Keine dieser Thesen konnte bisher überzeugen. Die Astrozyten bleiben Hilfszellen.

Pathologie

Hirntumoren, deren Tumorzellen aus Astrozyten hervorgehen, werden als **Astrozytome** bezeichnet. Zu dieser Gruppe gehören gutartige, aber auch bösartige Tumoren wie das **Glioblastom**.

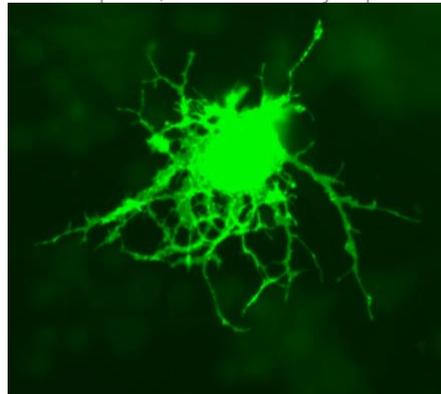
Neurogenin-2

Einige Astrozyten haben offenbar eine Art **Stammzellenfunktion**: In bestimmten Gehirnarealen wandeln sie sich in **Neuronen** um, sofern Bedarf besteht. Dieser Vorgang kann auch künstlich im Labor erfolgen: Schleust man den Bauplan für ein Protein namens Neurogenin-2 in kultivierte Astrozyten ein, zeigen die Zellen bereits nach kurzer Zeit die typische Form von Nervenzellen, inklusive funktionsfähiger **Synapsen**. Es kann sogar gesteuert werden, welche Art von Nervenzellen sich bilden soll, indem man andere Proteine, wie **DLX2**, einschleust. Allerdings ist es zurzeit noch völlig unklar, ob sich diese Laborergebnisse auch bei lebenden Organismen anwenden lassen.

Oligodendrozyt

Heterochromatin Zellkern Zentralnervensystem

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



GFP-transfizierter Oligodendrozyt

Oligodendrozyten (von griech. *oligos* ‚wenig‘, *dendron* ‚Baum‘ und *zytos* ‚Zelle‘) zählen zu den **Gliazellen** und kommen nur im **Zentralnervensystem** (ZNS) vor. Sie besitzen kleine, runde **Zellkerne** mit hohem Anteil an **Heterochromatin**. Ihre zellulären Fortsätze bilden Markscheiden aus **Myelin**, die die Zellfortsätze (**Axone**) der Nervenzellen umhüllen und so elektrisch isolieren. Im Gegensatz zu den **peripher** vorkommenden **Schwannschen Zellen** können in der **weißen Substanz** des zentralen Nervensystems Abschnitte mehrerer Axone von einem Oligodendrozyten isoliert werden. Molekulare Nachweismethoden für Oligodendrozyten verwenden spezifische Antikörper für das **basische Myelinprotein** (MBP), das Oligodendrozytenspezifische Protein (OSP, neue Bezeichnung **Claudin-11**), die cyclische Nukleotid-Phosphodiesterase (CNP) oder das **Proteolipid-Protein**.

Zellmembran

Die **Plasmamembran** kultivierter Oligodendrozyten enthält nachweislich Neurotransmitterrezeptoren, über die **Depolarisation** der Gliazellen ausgelöst werden kann. Beispiel hierfür sind *ionotrope Glutamatrezeptoren*. Oligodendrozyten weisen dabei ähnliche Sensibilität gegenüber dem exzitatorischen Neurotransmitter **Glutamat** auf wie Neuronen, bei denen geringe Konzentrationserhöhungen bereits den rezeptorvermittelten Zelltod hervorrufen. Auffällig sind membranständige Wachstumsinhibitoren wie das *Myelin-assoziierte Glykoprotein* (MAG) und das **Proteoglykan Versican-2**. Zusammen mit den von **Astrozyten** gebildeten Glianarben stellen sie somit entscheidende Inhibitoren der Neuronregeneration dar.

Zellplasma

Im Vergleich mit anderen Gliazellen wie Astrozyten lassen sich Oligodendrozyten durch ein elektronendichtes Zytoplasma von diesen unterscheiden. Es sind neben typischen Organellen wie **Ribosomen**, **raues endoplasmatisches Retikulum** oder **Golgi-Apparat** vor allem zahlreiche **Mikrotubuli-Filamente** als Bestandteile des Zytoplasmazytoskeletts exprimiert. Diese verlaufen in den Zellfortsätzen gebündelt, im Zellkörper ohne übergeordnete Raumstruktur.

Zellkontakte

Interzellularkontakte sind entscheidend für die Funktion der Oligodendrozyten. Die Kontaktfläche des **Myelins** mit dem **Axon** wird untergliedert in **Internodium**, **Paranodium** und **Juxtaparanodium**, die jeweils besonders molekular spezialisiert sind. An der internodalen Kontaktfläche sind das Myelin-assoziierte **Glykoprotein** (MAG) und Nectin-ähnliche (NECL) Proteine angereichert. An den Paranodien, die die **Ranvier-Schnürringe** begrenzen, sind Occludenskontakte (**Tight junction**, *Macula occludens*) ausgebildet. Darüber hinaus gibt es Kommunikationskontakte (**Gap junctions**, *Nexus*) zwischen Oligodendrozyten und anderen Gliazellen bestehend u. a. aus **Connexin-32**.

Axon

MyelinscheideNeuritPerikaryon

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Das **Axon**, selten der Axon (von *altgr.* ἄξων *ho axōn* ‚Achse‘),

auch **Neuraxon** oder **Achsenzylinder** genannt,^[1] ist ein oft langer schlauchartiger Nervenzellfortsatz, ein **Neurit**, der in

einer Hülle von **Gliazellen** verläuft und zusammen mit dieser Umhüllung als **Nervenfaser** bezeichnet wird. Seitliche Abzweigungen des Axons werden auch dessen **Kollaterale** genannt^[2] und können sich wie das terminale Axon in mehrere Endästchen aufzweigen. Die meisten **Neuronen** haben ein einziges Axon. Es gibt aber auch Nervenzellen, die kein Axon besitzen, z. B. verschiedene **Amakrinzellen** der Netzhaut.^[3]

Anatomie des Axons

Ein Axon ist der von einer Gliahülle umgebene Fortsatz einer Nervenzelle, über den Signale zumeist in Form von **Aktionspotentialen** gerichtet weitergeleitet werden. In dessen Verlauf lassen sich die folgenden Abschnitte unterscheiden:^[4]

- Der *Ursprungskegel* oder **Axonhügel** geht als pyramidenförmige Vorwölbung unmittelbar aus dem Perikaryon hervor; dieser von **Nissl-Substanz** freie Bereich markiert den Beginn eines Nervenzellfortsatzes, der zum Axon wird.
- Das *Initialsegment* ist das anschließende kurze Segment des Fortsatzes und stets ohne Hülle. Da die Erregungsschwelle des Plasmalemm im Anfangssegment außerordentlich niedrig ist, kann hier leicht ein Aktionspotential initiiert werden, das als Erregung fortgeleitet wird.
- Die *Hauptverlaufsstrecke* eines Axons kann unterschiedlich lang sein und unterwegs auch Abzweigungen aufweisen, die als *Kollaterale* bezeichnet werden.
- Als *Endverzweigung* ist ein Axon an seinem Ende mitunter baumartig zum **Telodendron** aufgezeigt. Durch dieses Endbäumchen kann eine Nervenzelle mit mehreren anderen Nervenzellen bzw. Effektoren in Verbindung stehen. Die Telodendrien, die auch bei Kollateralen vorkommen können, enden in einer Vielzahl von Endabschnitten als **präsynaptische Endigungen**, auch *Axonterminale*, *Endknöpfchen* oder *Boutons* genannt, die jeweils den präsynaptischen Teil einer **Synapse** darstellen.

Das **Zytoplasma** eines Axons wird **Axoplasma** genannt und unterscheidet sich in manchem von dem des Nervenzellkörpers (Perikaryon bzw. Soma). Zwar finden sich auch im Axon Mitochondrien und Vesikel, doch nur ausnahmsweise **Ribosomen** oder ein raues endoplasmatisches

Retikulum. Erhalt und Funktion des Axons sind deshalb von der Proteinsynthese im Zellkörper abhängig. Bei Durchtrennung kommt es zum Absterben des abgetrennten Zellfortsatzes.^[9]

Sowohl **Neuriten** wie **Dendriten** enthalten

ein **Zytoskelett** aus **Neurofilamenten** und **Neurotubuli**.

Meistens wird der Signale vom Zellkörper fortleitende Neurit von Glia umhüllt zum Axon. In diesem Fall unterscheidet sich ein axonales **Mikrotubulus** von einem dendritischen zum einen durch die je assoziierten Proteine und zum anderen durch seine Orientierung: die axonalen Mikrotubuli sind dann mit ihrem Plus-Ende (dem wachsenden Ende) zum Axonende hin orientiert. Bei den dendritischen kann das Plus-Ende auch im Zellkörper liegen.

Bei Menschen gibt es Axone von weniger als einem Millimeter Länge und über einen Meter lange, so etwa die Fortsätze von **motorischen Nervenzellen** im Rückenmark, welche die **Zehenmuskeln** innervieren.^[9] Der Durchmesser eines **Aktionspotentiale** leitenden Axons kann hierbei zwischen 0,08 µm und 20 µm betragen und bleibt über die gesamte Länge relativ konstant.^[9] Die mit etwa 0,05 µm feinsten **Neuriten** wurden bei Amakrinzellen in den **Lamina** des visuellen Systems von **Fruchtfliegen** gefunden^[9] und leiten graduierte Potentialänderungen als Signale. Zu den dicksten Axonen mit einem Durchmesser von bis zu einem Millimeter (1000 µm) zählen die **Riesenaxone** von **Kalmaren**; sie innervieren die den **Sipho** umgebende Muskulatur, deren Kontraktion durch **Wasserrückstoß** rasche Fluchtbewegungen erlaubt. Diese Axone leiten Aktionspotentiale, sind jedoch nicht derart von einer **Myelinscheide** umhüllt, dass eine **saltatorische Erregungsleitung** möglich wird.

Ein solches Axon eines **Tintenfischs** ist 50- bis 1000-mal dicker als eines von **Säugetieren**. Durch den größeren Axonquerschnitt wird der Längswiderstand des Axons (Innenwiderstand) deutlich geringer, sodass der **elektrotonische Stromfluss** vom erregten zu noch unerregten Arealen leichter erfolgen kann, was eine raschere Weiterleitung ermöglicht. Doch ist die Geschwindigkeit der **Erregungsleitung** trotz dem großen Axondurchmesser noch niedriger als bei hundertfach dünneren Axonen, wenn diese myelinisiert sind.

Myelinisierung

Eine **Myelinhülle** um Axone wird von den **Gliazellen** des Nervensystems gebildet, im **zentralen Nervensystem** (ZNS) von den **Oligodendrozyten** und im **peripheren Nervensystem** (PNS) von den **Schwann'schen Zellen**. Mit der Myelinisierung wird

eine andere, **sprunghafte Weiterleitung** elektrischer Signale über das Axon möglich, welche deutlich weniger Energie benötigt, ein dünneres Axon erlaubt (Platz- und Material-Ersparnis) und zudem schneller ist als die **kontinuierliche Weiterleitung**.

Die Einheit aus Axon einer Nervenzelle und Hüllstrukturen von Gliazellen, samt verstärkter Basallamina in peripheren **Nerven**, nennt man **Nervenfasern**. Nervenfasern, bei denen Gliazellen sich mehrfach um den Achsenzylinder gewickelt haben, sodass eine myelinreiche Einscheidung gebildet wird, heißen **myelinisiert** oder auch **markhaltig**. Nach Dicke der Myelin- oder Markscheide werden **markreiche** und **markarme** Fasern unterschieden; **marklos** oder **nicht myelinisiert** sind Nervenfasern ohne eine als Markscheide ausgebildete Umhüllung, z. B. wenn Axone in einfachen Falten von Gliazellen verlaufen.

Erst mit der Ausbildung einer Myelinscheide kann ein Axon auch elektrisch so von seiner Umgebung isoliert werden, dass Signale über längere Abschnitte ohne erhebliche Abschwächung elektrotonisch rasch weitergeleitet werden können und nur mehr in den Lücken zwischen aufeinanderfolgenden Gliazellen – an den sogenannten **Ranvier-Schnürringen** – wieder aufgefrischt werden müssen. Diese sprunghafte (saltatorische) Weiterleitung von Aktionspotentialen macht deutlich höhere Leitungsgeschwindigkeiten möglich, sie ist beispielsweise bei einem Fünftel des Durchmessers von Riesenaxonen noch sechsfach schneller.

Die Markscheidendicke hängt jeweils von der Anzahl der Wicklungen seitens der Gliazelle ab und ist vollausgebildet je auf den Axondurchmesser abgestimmt. Dickere Axone besitzen so dickere Markscheiden, mit bis zu rund hundert Lamellenschichten. Die Breite der **Ranvier-Knoten** variiert wenig, der Abstand zwischen diesen Knoten, das **Internodium**, kann zwischen 0,1 mm und 1,5 mm betragen. Bei ähnlicher Internodienlänge nimmt mit größerem Durchmesser des myelinisierten Axons bzw. der markhaltigen Nervenfasers die Geschwindigkeit der Erregungsleitung zu, sodass eine Einteilung von Nervenfasern allein nach der Leitungsgeschwindigkeit meist ungefähr auch eine nach der Faserdicke liefert (siehe **Einteilung nach Leitungsgeschwindigkeit nach Erlanger/Gasser** und **Nervenleitgeschwindigkeit**).

Myelinisierte Axone werden zur Art der Erregungsleitung passend umgebaut. So zeigt die **Zellmembran** einer Nervenzelle im Verlauf des Axons, **Axolemm** genannt, dann abwechselnd kurze Abschnitte mit dichter Ionenkanalausstattung im Bereich der Ranvier-Knoten (*nodal*) und längere Abschnitte mit spärlicherem Besatz (*internodales Axolemm*).

Wachstum und Entwicklung

→ Hauptartikel: **Wachstumskegel**

Das Axonwachstum beginnt direkt mit der Aggregation. Sowohl wachsende Axone als auch Dendriten besitzen

einen **Wachstumskegel** mit fingerartigen Ausläufern (Filopodien). Diese Ausläufer „suchen tastend“ nach dem Weg.

- **Chemoaffinitätshypothese**

Diese Hypothese geht von chemotrophen Faktoren aus, die von den Zielzellen emittiert werden. Das Phänomen wurde zuerst am **Nervus opticus** (Sehnerv) des Frosches nachgewiesen.^[8]

- **Faszikulation**

Diese beruht auf Signalen, die von Axonen emittiert werden und sorgt dafür, dass nachwachsende Axone eine Affinität für denselben Weg aufweisen.

Aufgaben

Das Axon leitet elektrische **Nervenimpulse** vom Zellkörper (**Perikaryon** oder **Soma**) weg. Die Weitergabe von Nervenzelle zu Nervenzelle bzw. an das **Erfolgsorgan** erfolgt jedoch meist nicht elektrisch, sondern chemisch.

Am **Endknopf** werden **Neurotransmitter** als chemische Botenstoffe ausgeschüttet, die an einen **Rezeptor** binden, darüber die Membrandurchlässigkeit für bestimmte Ionen beeinflussen und so eine Spannungsänderung in der zugeordneten Membranregion der nachgeschalteten Zelle hervorrufen.

Nach der Richtung der Erregungsleitung wird unterschieden in *afferente* und *efferente* Axone.^[9] Bezogen auf das Nervensystem als ganzes leiten afferente Neuriten Erregung von den Sinnesorganen zum ZNS hin. Man unterscheidet diese Afferenzen in somatische (von der Körperoberfläche) und viszerale (aus den Eingeweiden). Efferente Neuriten dagegen leiten Impulse vom ZNS zu den peripheren Effektoren (z. B. Muskeln oder Drüsen); auch hier werden somatische (von motorischen Neuronen zur Skelettmuskulatur, z. B. des Fußes)

und viszerale Efferenzen (für glatte Muskulatur und Herzmuskulatur sowie Drüsen) unterschieden.

Axonaler Transport

→ Hauptartikel: **Axonaler Transport**

Neben der Weiterleitung elektrischer Signale findet im Axon auch ein Stofftransport statt. Man unterscheidet einen langsamen axonalen Transport, der nur in einer Richtung, vom Zellkörper (Soma) zum peripheren Ende des Axons, verläuft, und schnellen axonalen Transport, der in beiden Richtungen stattfindet – sowohl anterograd wie auch retrograd, vom terminalen Axon zum Soma.

Geschichte

Nachdem erkannt worden war, dass Nerven trotz ähnlichem Aussehen keine Sehnen sind, die Muskeln und Knochen verbinden (**altgr.** νεῦρον *neuron* 'Flechse, Sehne'), sondern einen Zusammenhang bilden, der den gesamten Körper durchzieht, wurden für ihre Aufgaben verschiedene Modelle entwickelt. So auch **mechanistische** wie das von **René Descartes** 1632 in seiner „Abhandlung über den Menschen“ (*Traité de l'homme*; postum *De homine* 1662), nach dem ihre Fasern kraft Wärme durch mechanischen Zug Bewegungen hervorzubringen imstande wären, ähnlich einer **Maschine**. Die im 17. Jahrhundert

weiterentwickelten **Lichtmikroskope** erlaubten zunehmend feinere Einblicke in die Struktur des Gewebes, und die Entdeckung **galvanischer Ströme** gegen Ende des 18. Jahrhunderts machte andere Vorstellungen seiner Funktionsweise möglich.

Doch Untersuchungen mit intrazellulären Ableitungen von einzelnen Neuronen im Nervensystem konnten erst in den 1930ern von K. Cole and H. Curtis durchgeführt werden. Zuvor wurden periphere Nerven untersucht, die darin gebündelteten Nervenfasern näher betrachtet und ihr Verlauf nachvollzogen. Dem deutschen Anatomen **Otto Deiters** war 1860 „der Uebergang eines Axencylinders ächter Natur in einen Ganglienzellenfortsatz“^[10] schon bekannt; ihm wird angerechnet als erster den einzigen „Hauptzellfortsatz“ von weiteren „Protoplasmafortsätzen“ unterschieden zu haben, für welche der Schweizer Anatom **Wilhelm His** später den Begriff „Dendriten“ prägte. Der Schweizer **Albert von Kölliker** und der Deutsche **Robert Remak** waren die ersten, die das Initialsegment des Axons identifizierten und beschrieben.

Am Riesenaxon eines [Tintenfischs](#) wurde von [Alan Lloyd Hodgkin](#) und [Andrew Fielding Huxley](#) die Bildung und Leitung von Aktionspotentialen untersucht und 1952 als [Hodgkin-Huxley-Modell](#) quantitativ beschrieben.

Krankheiten und Verletzungen

Axotomie und Degeneration

→ *Hauptartikel: Axotomie*

Unter Axotomie versteht man die Durchtrennung eines Axons. Das kann infolge eines Unfalls passieren oder ist Teil von kontrollierten Tierexperimenten. Die kontrollierte Durchtrennung von Axonen führte zur Identifikation von zwei Arten *neuronaler Degeneration* (siehe auch [Neuronale Plastizität](#), [Apoptose](#), [Nekrose](#)).

- *Anterograde Degeneration*

Diese Degeneration des abgeschnittenen fernen (distalen) Anteils des betroffenen Neurons, also des terminalen Axons und mancher Kollateralen, tritt schnell ein, da der distale Abschnitt auf die metabolische Versorgung durch das Soma angewiesen ist.

- *Retrograde Degeneration*

Falls die durchtrennte Stelle nahe dem Zellkörper gelegen ist, kann es auch zur Degeneration des nahen (proximalen) Segments kommen. Diese verläuft langsamer und äußert sich nach zwei bis drei Tagen durch degenerative oder regenerative Veränderungen des Neurons. Der Verlauf hängt entscheidend davon ab, ob das Neuron den synaptischen Kontakt mit einer Zielzelle wiederaufnehmen kann.

Im schlimmsten Fall können auch angrenzende Neurone degenerieren. Je nach Lage der dann zusätzlich betroffenen Neurone spricht man hier von anterograder bzw. retrograder *transneuraler Degeneration*.

Regeneration

Die ursprüngliche Fähigkeit des zielgenauen Axonwachstums während der Entwicklung des Nervensystems geht im ausgereiften menschlichen Gehirn verloren. Neuroregeneration findet im ZNS also in der Regel nicht statt. Abgestorbene Neurone werden durch Gliazellen (meist Astrozyten) ersetzt und es entstehen sogenannte Glianarben.^[8]

Die Neuroregeneration im PNS beginnt in der Regel zwei bis drei Tage nach Verletzung des Axons und hängt wesentlich von der Art der Verletzung des Neurons ab:^[8]

- Sind die Myelinscheiden noch intakt (beispielsweise nach Quetschung), so kann das Axon darin wieder nachwachsen zum ursprünglichen Zielort mit einer Geschwindigkeit von etwa 2-3 mm pro Tag (völlige funktionale Regeneration).
- Sind die durchtrennten Enden noch nahe beieinander, so ist ebenfalls ein Nachwachsen in den Myelinscheiden möglich, allerdings dann nicht selten auch zum falschen Zielort (schwierige funktionale Regeneration)
- Sind die durchtrennten Enden weit voneinander entfernt bzw. liegt eine großflächige Schädigung vor, so ist allermeistens ohne operative Eingriffe keine funktionelle Regeneration möglich und selbst nach diesen in vielen Fällen nur eine unvollständige.

Demyelinisierende Erkrankungen

Demyelinisierende Erkrankungen (Entmarkungskrankheiten) führen dazu, dass die Axone im ZNS Teile ihrer Myelinscheide verlieren und somit Markscheidenabschnitte zerstört sind. Das ist z. B. bei [Multiple Sklerose \(MS\)](#), der [Baló-Krankheit](#), [akute disseminierte Enzephalomyelitis \(ADEM\)](#) oder [Neuromyelitis optica \(Devic-Syndrom\)](#) der Fall.

Synapse

[Aktionspotential](#)[Gap Junction](#)[Erregungsübertragung](#)

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Synapse (von [griech.](#) σύν *syn* 'zusammen'; ἅπτειν *haptain* 'greifen, fassen, tasten') bezeichnet die Stelle einer neuronalen Verknüpfung, über die eine [Nervenzelle](#) in Kontakt zu einer anderen Zelle steht – einer Sinneszelle, Muskelzelle, Drüsenzelle oder anderen Nervenzelle. Synapsen dienen der [Übertragung](#) von [Erregung](#), erlauben aber auch die Modulation der [Signalübertragung](#), und sie vermögen darüber hinaus durch anpassende Veränderungen Information zu speichern. Die Anzahl der Synapsen beträgt im Gehirn eines Erwachsenen etwa 100 Billionen (10¹⁴) – bezogen auf ein einzelnes Neuron schwankt sie zwischen 1 und 200.000. Der Ausdruck *Synapse* wurde 1897 von [Charles S. Sherrington](#) geprägt für die Verknüpfung zwischen Neuronen, beispielsweise zwischen dem aufgezweigten Ende des [Axons](#) einer Nervenzelle und dem verästelten [Dendriten](#) einer anderen Nervenzelle.^[9]

In den meisten Fällen sind es **chemische Synapsen**. Bei ihnen wird das Signal, das als elektrisches [Aktionspotential](#) ankommt, in ein chemisches Signal umgewandelt, in dieser Form über

den zwischen den Zellen bestehenden **synaptischen Spalt** getragen, und dann wieder in ein elektrisches Signal umgebildet. Dabei schüttet die sendende Zelle (*präsynaptisch*) Botenstoffe aus, **Neurotransmitter**, die sich auf der anderen Seite des Spaltes (*postsynaptisch*) an **Membranrezeptoren** der empfangenden Zelle binden. Hierdurch ist die Richtung der Signalübertragung (nur vorwärts) **anatomisch** festgelegt, was für die Verarbeitung von Information in **neuronalen Netzen** grundlegend ist.

Der **erregungsübertragende** Transmitter wird entweder in der **Endigung** des Axons des sendenden Neurons gebildet oder in dessen **Zellkörper** synthetisiert und **axonal** zu den präsynaptischen Membranregionen transportiert.

Dagegen sind **elektrische Synapsen** als **gap junctions** Kontaktstellen, bei denen Ionenkanäle zweier Zellen unmittelbar aneinander koppeln und so einen Übergang von Ionen und kleinen Molekülen von einer Zelle zur anderen erlauben. Zuerst wurden solche Synapsen zwischen Neuronen entdeckt, doch kommen ähnliche Kontaktstellen noch in anderen Geweben vor, auch in Pflanzen.

In übertragenem Sinn werden als **immunologische Synapsen** die Stellen vorübergehender **zellulärer Kontakte** von Zellen des Immunsystems bezeichnet, sowohl untereinander als auch mit Zellen des umgebenden Gewebes. Dabei binden Moleküle auf der Oberfläche der einen Zelle an Rezeptormoleküle und **Adhäsionsmoleküle** in der Zellmembran der anderen und tauschen darüber Informationen aus.

Chemische Synapsen

(Abbildung: Siehe Nervenzelle)

In einem **Synapsenendknöpfchen** führt das eintreffende **Aktionspotential** schon während der Depolarisationsphase – neben der kurzzeitigen Öffnung von Natrium- und etwas verzögert auch von Kalium-Ionenkanälen – zur vorübergehenden Öffnung **spannungsaktivierter Calcium-Ionenkanäle** und damit zu einem kurzdauernden Calciumioneneinstrom. Das intrazellulär erhöhte Calcium bewirkt innerhalb weniger Millisekunden die Ausschüttung eines Botenstoffs in den synaptischen Spalt. Im Endknöpfchen wird dieser Neurotransmitter in besonderen **synaptischen Bläschen** vorrätig gehalten und nahe der Zellmembran in **synaptischen Vesikeln** bereitgestellt, die unter Einwirkung von Calcium mit der **präsynaptischen** Membran **verschmelzen** können und sich

dann nach außen hin entleerend so die Transmittermoleküle freisetzen.

Dieser Vorgang einer **Exozytose** wird erst durch die **Konformationsänderung** von Calcium-bindenden Proteinen möglich, insbesondere von **Synaptotagminen**. Sie stoßen die Bildung eines **Proteinkomplexes** aus **SNARE-Proteinen** an – aus einem **Synaptobrevin** in der Vesikelmembran einerseits sowie andererseits in der Zellmembran einem **Syntaxin** und zwei **SNAP-Proteinen** – der die Fusion beider Membranen erlaubt. Weitere Proteine sind dann daran beteiligt, die Öffnung des fusionierten Vesikels nach extrazellulär zu veranlassen und, wie beispielsweise **Complexin I** und **II**, die Ausschüttung der Neurotransmitter zu beschleunigen. Anschließend wird über **Synapsin** erneut eine bestimmte Anzahl synaptischer Vesikel am **Axolemm** bereitgestellt.

Auf der anderen Seite des synaptischen Spaltes finden sich in der **postsynaptischen**, **subsynaptischen**, Membran der Zielzelle spezifische Rezeptormoleküle für den Neurotransmitter. Diese Rezeptoren sind zumeist mit ligandengesteuerten **Ionenkanälen** assoziiert (**ionotrop**), so dass sich unmittelbar ein Ionenkanal öffnen kann, wenn das Transmittermolekül an den passenden Rezeptor bindet. Je nach der Ionensorte, für welche dieser Kanal durchlässig ist, wird das **Membranpotential** in der postsynaptischen Region durch den Ionenstrom dann entweder angehoben (**EPSP**) oder aber abgesenkt (**IPSP**). Abhängig vom **Rezeptortyp** kann daneben **mittelbar** auch eine sogenannte **Second-Messenger-Kaskade** ausgelöst werden (**metabotrop**), die ebenfalls zu einer Änderung des Membranpotentials führen kann und darüber hinaus unter Umständen noch weitere Vorgänge in der postsynaptischen Zelle veranlasst. So kann – vermittelt durch den jeweiligen **intrazellulären Botenstoff** – auch eine Signalverstärkung hervorgerufen werden, allerdings erst mit verzögerter Wirkung.

Die Transmittermoleküle binden nicht irreversibel, sondern lösen sich nach einer gewissen Zeit wieder von ihrem Rezeptor. Im synaptischen Spalt beziehungsweise im **Extrazellularraum** werden sie oft durch besondere **Enzyme** (wie z. B. **Acetylcholinesterase**) abgebaut und damit in ihrer Wirkung begrenzt. Bei einigen Transmittern erfolgt kein Abbau, sondern sie werden wieder in die **präsynaptische Endigung** aufgenommen (beispielsweise **Serotonin**) oder von **Gliazellen** abgeräumt.

Die über chemische Synapsen übertragenen Signale haben eine **biochemisch** festgelegte Wirkung. Je nach Ausstattung der postsynaptischen Membran, auf die das sendende Neuron Einfluss nimmt, wird entweder eine erregende (*exzitatorische*) oder aber eine hemmende (*inhibitorische*) Wirkung erzielt. Nicht nur einzelne Synapsen, ganze Neuronen werden daher in exzitatorische und inhibitorische unterschieden, je nachdem ob sie nur erregende oder nur hemmende Synapsen an Zielzellen ausbilden. Für eine Zielzelle innerhalb des zentralen Nervensystems ist es gewöhnlich so, dass sie von verschiedenen Neuronen Signale erhält, auch gegensätzliche, und dass sich die von ihnen ausgelösten elektrischen Spannungsänderungen addieren. Überschreitet die Summe der einlaufenden exzitatorischen und inhibitorischen (postsynaptischen) Spannungsänderungen am Axonhügel dieser Nervenzelle einen bestimmten Schwellenwert bei der Potentialänderung, so wird diese Zelle ihrerseits aktiv, bildet ein Aktionspotential und leitet es über ihr Axon weiter.

Bei einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen wird davon ausgegangen, dass synaptische Übertragungswege gestört sind. So gibt es Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Formen von Depression und Störungen von Signalübertragungen durch den Neurotransmitter **Serotonin**.

Zahlreiche Medikamente oder Giftstoffe entfalten ihre Wirkung durch eine Interaktion mit Schritten der Transmission an Synapsen (**Betablocker**, **Nicotin**, **Atropin**, **Hyoscyamin**, **Parathion**, **Kokain** und viele mehr).

Elektrische Synapsen

→ *Hauptartikel: Elektrische Synapse*

Die Mehrzahl der Synapsen arbeitet mit einer chemischen Informationsübertragung, doch in einigen Fällen gibt es auch eine unmittelbare elektrische Weiterleitung. In diesen elektrischen Synapsen wird das **Aktionspotential** direkt und ohne vermittelnde Neurotransmitter an die nachfolgende Zelle weitergegeben.

Bei vielen elektrischen Synapsen findet man Verbindungskanäle durch die Zellmembran, „**gap junctions**“ genannt, über welche die **Intrazellulärräume** unmittelbar aneinander grenzender Zellen miteinander gekoppelt sind. Diese gap junctions sind Poren in der **Zellmembran**, die durch bestimmte **Proteine**, sogenannte **Connexine**, gebildet werden.

Sechs Connexin-Moleküle kleiden dabei die Pore einer Zelle aus, zusammen bilden sie ein **Connexon**. Durch den Kontakt zwischen zwei Connexonen von benachbarten Zellen entsteht dann ein Kanal, der die Membranen durchquert und beide verbindet. Die offene Verbindung erlaubt eine **Diffusions** selbst mittelgroßer Moleküle, z. B. **sekundärer Botenstoffe**, und ermöglicht über Ionenpassagen eine sehr rasche Übertragung von Änderungen des **Membranpotentials** bei relativ geringem **elektrischen Widerstand**. Solche elektrischen Synapsen kommen beispielsweise zwischen Neuronen der Retina vor; sie finden sich auch zwischen Gliazellen und insbesondere zwischen Zellen des Herzmuskels, die so elektrisch zu einer gemeinsamen Einheit gekoppelt synchronisiert agieren können, ähnlich auch bei glatter Muskulatur wie dem Uterus.

Eine weitere Form der elektrischen Erregungsübertragung ist die der **kapazitiven Kopplung** über einen großflächigen engen Membrankontakt, wie sie beispielsweise im menschlichen **Ziliarganglion** zu finden ist.

Weitere Klassifikationen von Synapsen

Synapsen können des Weiteren nach verschiedenen Gesichtspunkten unterschieden werden, beispielsweise

– nach der mit einer Nervenzelle verknüpften Zelle in

- Effektorsynapsen: wirken auf einen **Effektor** wie **Muskelzellen** oder Drüsen.
- Sensorsynapsen: nehmen Signale auf von **Rezeptoren** wie **sensiblen** Sinneszellen der Haut.
- Interneurale Synapsen: stellen Verknüpfungen zwischen **Nervenzellen** her und sind am häufigsten im **Gehirn**.

– nach den interneuronal zwischen Neuronen jeweils verknüpfenden Zellanteilen in

- Axo-dendritische Synapsen: **Axonendigungen**, die mit einem **Dendriten** des nachgeschalteten Neurons in Kontakt sind.
- Axo-somatische Synapsen: **Axone** oder **Kollaterale**, die den **Zellkörper** einer nachgeschalteten Nervenzelle kontaktieren.
- Axo-axonische (auch axo-axonale) Synapsen: Axon eines Neurons in Kontakt mit dem Neuriten eines anderen Neurons.

- Dendro-dendritische Synapsen: koppeln die Dendriten der Dendritenbäume verschiedener Neuronen miteinander.
- Dendro-somatische Synapsen: verknüpfen Dendriten einer Nervenzelle mit dem Körper einer anderen; so z. B. im [Riechkolben](#).
- Somato-somatische Synapsen: verbinden den Zellkörper eines Neurons mit dem eines unmittelbar benachbarten Neurons.^[2]
- Somato-dendritische Synapsen: zwischen einem Nervenzellkörper und den Dendriten einer anderen Nervenzelle.
- Somato-axonale Synapsen: zwischen dem Zellkörper einer und dem Axon anderer Nervenzelle (z. B. in vegetativen [Ganglien](#))

– nach der Weise der Zusammensetzung der miteinander verknüpften Zellen in

- komplexe Synapsen, an der mehr als zwei Zellen beteiligt sind, seriell oder parallel geschaltet.
- synaptische Glomeruli, meist von Glia umhüllte Knäuel zahlreicher Verschaltungen, konvergent oder divergent.
- reziproke Synapsen, bei der zwei Synapsen nebeneinander liegen, eine hin und eine andere her, erregend oder hemmend.

– nach der Wirkung auf die Aktivität der Zielzelle in

- exzitatorische Synapsen: erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Aktion ([Exzitation](#)), stimulieren oder erregen.
- inhibitorische Synapsen: erniedrigen die Wahrscheinlichkeit einer Aktion ([Inhibition](#)), hemmen oder verhindern.

– nach der stofflichen Substanz des [Neurotransmitters](#) in

- [cholinerge](#) Synapsen
- [adrenerge](#) Synapsen
- [dopaminerge](#) Synapsen
- [serotonerge](#) Synapsen
- [glutamaterge](#) Synapsen
- [glycinerge](#) Synapsen
- [GABA-erge](#) Synapsen
- [peptiderge](#) Synapsen

Chemische Synapsen arbeiten mit unterschiedlichen Transmittern und können durch Medikamente oder Drogen in verschiedenen Schritten der Signalübermittlung verändert werden, womit je nach Angriffsort und Vorbedingungen

unterschiedliche Wirkungen zu erreichen sind. Differenziertere Funktionen des Nervensystems lassen sich damit jedoch nicht gezielt beeinflussen, da diese nicht vom Überträgerstoff, sondern vom Verknüpfungsmuster der Synapsen abhängen.

Synapsengifte

Chemische *Synapsengifte* stören oder unterbinden die Funktion von Synapsen. Sie können die Abgabe der [Neurotransmitter](#) in den [synaptischen Spalt](#) blockieren oder den Neurotransmittern so ähnlich sein, dass sie an deren Stelle an die [Rezeptormoleküle](#) in der [postsynaptischen](#) Membran binden und damit die Erregungsübertragung stören. Je nach Bindungsweise an den Rezeptor kann damit allein ein Platz besetzt werden oder aber darüber hinaus auch eine ähnliche Wirkung erreicht werden wie durch den eigentlichen Transmitter. Nach dem erzielten Effekt werden daher Substanzen mit ähnlicher Wirkungsaktivität als [Agonisten](#) bezeichnet und unterschieden von [Antagonisten](#), die selbst keine andere Wirkung haben, als die Wirkung anderer aufzuheben – beispielsweise indem sie deren Platz einnehmen.

Zu den bekanntesten Substanzen mit störendem Einfluss auf die synaptische Transmission gehören zahlreiche giftige [Alkaloide](#) von Pflanzen wie [Atropin](#), [Nicotin](#), [Mescaline](#), [Curare](#) oder von Pilzen, etwa die des [Mutterkorns](#) oder [Muskarin](#). Doch auch der [Trinkalkohol](#) beeinflusst die Übertragung an Synapsen, verändert z. B. [GABA-Rezeptoren](#) und blockiert ([NMDA](#))-[Glutamat-Rezeptoren](#).^[3] Ein schon in sehr geringer Dosis wirksames Gift ist das von einer Bakterienart der [Clostridiengruppe](#) gebildete [Botulinumtoxin](#) (Botulin) – dessen lähmende Wirkung kosmetisch zum Falten glätten benutzt wird – und das ihm ähnliche [Tetanustoxin](#). Zu den von Tieren gebildeten Nervengiften gehören beispielsweise die [Conotoxine](#) maritimer [Kegelschnecken](#) und die Gifte verschiedener Spinnenarten, so die [Latrotoxine](#) der dreizehnfleckigen [Schwarzen Witwe](#). Synthetische Synapsengifte sind die chemischen Kampfstoffe [Tabun](#), [Sarin](#) und [VX](#) und ebenso zahlreiche [Insektizide](#), etwa [E 605](#), sowie verschiedene [Halluzinogene](#) wie [LSD](#) und andere – und selbstverständlich [Psychopharmaka](#).

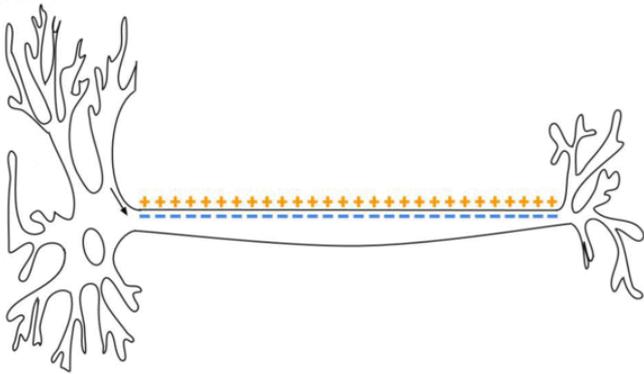
Veränderungen an den Synapsenverbindungen

Die Übertragungsfähigkeit von Synapsen unterliegt anatomischen Veränderungsprozessen. Diese sind die Grundlagen von Lernen und werden unter [Synaptische Plastizität](#) beschrieben.

Aktionspotential

Ruhepotential Refraktärzeit Erregungsleitung

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



Aktionspotential oder **elektrische Erregung** ist eine vorübergehende charakteristische Abweichung des [Membranpotential](#) einer [Zelle](#) von ihrem [Ruhepotential](#). Zum Verlauf eines typischen Aktionspotentials (ugs. Nervenimpuls) gehören elektrische Auslösbarkeit mit [Schwellenpotential](#), [Refraktärzeit](#), [Nachhyperpolarisation](#) und Fortleitung. Der molekulare Mechanismus eines Aktionspotentials besteht in der Wechselwirkung spannungsempfindlicher [Ionenkanäle](#). Besonders gut sind Aktionspotentiale im [Axon](#) von [Nervenzellen](#) untersucht. Dort bewirken sie die schnelle [Erregungsleitung](#) auch über weite Strecken. Diese Aktionspotentiale sind Hauptgegenstand dieses Artikels. Ähnliche Aktionspotentiale bewirken die [Muskelkontraktion](#).

Aktionspotentiale kommen auch in [Einzellern](#) ([Pantoffeltierchen](#)^[1] und [Kieselalgen](#)^[2]) vor, sowie in mehrzelligen Algen ([Armleuchteralgen](#)^[3]), Gefäßpflanzen ([Mimose](#)^[4]) und [Pilzen](#)^[5].

Geschichte

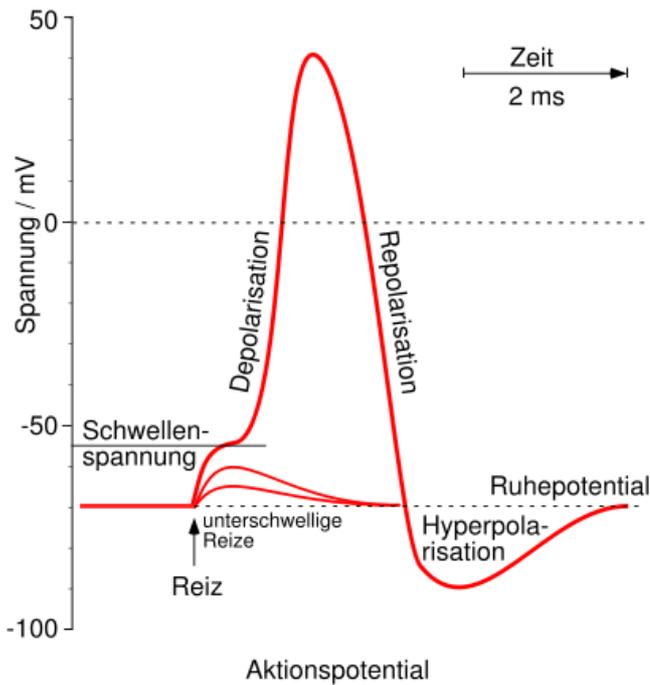
Die Rolle von Elektrizität im [Nervensystem](#) wurde von [Luigi Galvani](#) zwischen 1791 und 1797 anhand sezierter Frösche untersucht.^[6] Seine Erkenntnisse brachten [Alessandro Volta](#) dazu, die [Voltasche Säule](#) zu erfinden – die erste [Batterie](#), welche elektrische Energie speichert. [Alessandro Volta](#) nutzte diese Batterie um mit tierischer Elektrizität (wie z. B. Elektrizität von Zitteraalen), sowie die Auswirkung von [Gleichspannung](#) auf Lebewesen zu untersuchen.^[7]

1952 legten [Alan Lloyd Hodgkin](#) und [Andrew Fielding Huxley](#) ein mathematisches Modell^[8] vor, das die Entstehung des Aktionspotentials im [Riesenaxon](#) des Tintenfisches durch das Wechselspiel verschiedener [Ionenkanäle](#) erklärt und unter dem Namen [Hodgkin-Huxley-Modell](#) berühmt wurde. Für diese Entdeckung erhielten die beiden Forscher zusammen mit [John Eccles](#) 1963 den [Nobelpreis für Medizin](#).

Grundlagen

Ein Aktionspotential kann von etwa einer Millisekunde bis zu einigen Minuten dauern. Es gibt keine starken oder schwachen Aktionspotenziale, vielmehr sind es [Alles-oder-Nichts](#)-Reaktionen. Sie entstehen typischerweise am [Axonhügel](#) einer Nervenzelle und wandern das [Axon](#) entlang. Die Signalstärke wird in der Frequenz von Aktionspotentialen wiedergegeben. Aktionspotentiale breiten sich auch rückwärts über den Zellkörper und die Dendriten aus. Die Funktion dieser Weiterleitung wird noch untersucht. Axonale Ausbreitung vom Zellkörper zum [Endknöpfchen](#) wird auch *orthodrom* (richtig) genannt und die gegenläufige Weiterleitung *antidrom*.^[9] Die Ursachen für die Ausbildung und die besonderen Eigenschaften eines Aktionspotentials liegen in den Eigenschaften verschiedener Gruppen von [Ionenkanälen](#) in der [Plasmamembran](#) der Zelle. Ein anfänglicher Reiz aktiviert, sobald er eine bestimmte Schwelle erreicht (ca. -50 mV; sog. [Schwellenpotential](#)), und ohne Rücksicht darauf, wie weit er sie übersteigt, eine Kette von Öffnungs- und Schließungsvorgängen der Kanäle, die einen Ionenstrom ermöglichen und damit das Membranpotential verändern. Die Form des Aktionspotentials ist dann, unabhängig von der Stärke des auslösenden überschwelligeren Reizes, immer gleichförmig. Diese Änderung des Potentials kann an der nächsten Stelle der Membran wieder eine elektrische Erregung bewirken, was die Grundlage der Erregungsleitung ist.

Potentialverlauf



Drei Potentialverläufe nach verschieden starken Reizen (jeweils bei der Pfeilmarke). Das Ruhepotential liegt bei -70 mV (gestrichelte Linie). Zwei unterschwellige Reize erhöhen das Membranpotential auf maximal -65 bzw. -60 mV. In beiden Fällen kehrt das Membranpotential unspektakulär auf seinen Ausgangswert zurück. Nach dem stärksten Reiz entwickelt sich ab dem Schwellwert von -55 mV die als Aktionspotential bezeichnete Eigendynamik.

Ausgehend vom Ruhemembranpotential, das bei Neuronen je nach Zelltyp zwischen -90 und -70 mV liegt, werden vier Phasen des Aktionspotentials unterschieden:

1. In der *Initiationsphase* treibt ein Reiz die negative Spannung in Richtung null (*Depolarisation*). Dies kann langsam oder schnell geschehen und ist unterhalb des *Schwellenpotentials* umkehrbar. Solch ein Reiz kann ein sich räumlich näherndes Aktionspotential sein oder ein postsynaptischer Ionenstrom.^[10]
2. Falls das Schwellenpotential überschritten wird, beschleunigt sich die Depolarisation stark (*Aufstrich*). Das Membranpotential wird sogar positiv (*Overshoot*).
3. Auf das Maximum bei $+20$ bis $+30$ mV folgt die Rückkehr in Richtung Ruhepotential (*Repolarisation*).
4. In vielen Neuronen wird das Ruhepotential zunächst unterschritten, bis z.B. -90 mV, und schließlich von negativeren Werten her erreicht. Dies wird als *Hyperpolarisation* oder *hyperpolarisierendes Nachpotential* bezeichnet. Während der

Hyperpolarisation kann noch kein weiteres Aktionspotential ausgelöst werden, woraus sich die Maximalfrequenz von Aktionspotentialfeuer ergibt (der Begriff *Feuern* wird auch in wissenschaftlicher Literatur für das Generieren von Aktionspotentialen benutzt).

Ein Aktionspotential dauert etwa $1-2$ ms in Neuronen, kann sich aber auch über einige hundert Millisekunden (im Herzen) erstrecken.

Bereits während der Repolarisation befindet sich die Zelle in der *Refraktärphase*. Während dieser Phase kann zunächst kein (*absolute Refraktärzeit*, ca. $0,5$ ms) und danach nur mit erhöhtem Reiz (erhöhtes Schwellenpotential innerhalb der *relativen Refraktärzeit*, ca. $3,5$ ms) ein weiteres Aktionspotential erzeugt werden.

Ursachen

Die Erklärung setzt das Verständnis der im Artikel zum *Ruhemembranpotential* vorgestellten Entstehung eines Ruhemembranpotentials voraus. Kurz zusammengefasst sind folgende Faktoren für das Ruhemembranpotential verantwortlich:

- chemische- und elektrische Gradienten von Ionen
- Selektive Permeabilität von Ionenkanälen
- Ionenpumpen – insbesondere Natrium-Kalium-Pumpen.

Eigenschaften der Ionenkanäle

Wie im Artikel über das *Ruhemembranpotential* beschrieben, verfügen Zellen über eine Reihe von Ionenkanälen. Für das tierische Aktionspotential sind vor allem bestimmte für Natrium- bzw. Kalium-Ionen spezifische Ionenkanäle verantwortlich. Diese Kanäle öffnen sich in Abhängigkeit vom Membranpotential, d. h. sie sind spannungsaktiviert. In Ruhe ist das Membranpotential negativ.

So ist beispielsweise ein spannungsabhängiger Natriumkanal (Na_v -Kanal) (aufgrund seiner Eigenschaft auch als *schneller Natriumkanal* bezeichnet) beim Ruhemembranpotential geschlossen und aktivierbar. Bei Depolarisation über einen kanalspezifischen Wert erfolgt eine Konformationsänderung. Der Kanal wird dadurch durchlässig für Ionen und geht in den Zustand *offen* über. Der Kanal bleibt aber trotz anhaltender Depolarisation nicht offen, sondern wird innerhalb weniger Millisekunden unabhängig vom Membranpotential wieder geschlossen. Das geschieht meist

durch einen im Zytoplasma liegenden Teil des Kanalproteins, die Inaktivierungsdomäne, die sich gleich einem „Stöpsel“ in den Kanal setzt und diesen verstopft. Diesen Zustand bezeichnet man als *geschlossen und inaktiviert*. Der Übergang in den Zustand *geschlossen und aktivierbar* ist nur nach einer Hyperpolarisation (oder vollständiger Repolarisation bei Herzmuskelzellen) möglich, der Übergang vom Zustand *geschlossen und inaktiviert* zum Zustand *offen* ist im vereinfachten Modell nicht möglich.

In der Literatur wird auch beschrieben, dass ein *geschlossener und inaktivierter* Kanal nach Repolarisierung zunächst kurzzeitig im Zustand *offen* vorliegt, bevor er durch die Konformationsänderung direkt nach *geschlossen aktivierbar* übergeht. In jedem Fall erfolgt die Wiederaktivierung nur nach einer Hyperpolarisation (oder vollständiger Repolarisation bei Herzmuskelzellen), ein Übergang *inaktiviert* nach *offen* ist bei repolarisierter Membran nicht möglich.

Nicht alle Kanäle öffnen sich gleichzeitig bei demselben Wert des Membranpotentials. Vielmehr ist die Wahrscheinlichkeit eines Kanals, in einen bestimmten Zustand überzugehen, spannungsabhängig. Aus der rein statistischen Verteilung stellt sich ein Gleichgewicht ein, so dass eine größere Zahl von Kanälen in der Summe sehr gut das oben geschilderte Modell erfüllt.

Auch ist der Zeitaufwand, um von einem Zustand in den anderen überzugehen, kanalspezifisch. Im geschilderten

Natriumkanal läuft die Konformationsänderung *vongeschlossen* nach *offen* in weniger als einer Millisekunde ab, während ein Kaliumkanal Zeit in der Größenordnung von 10 ms benötigt.

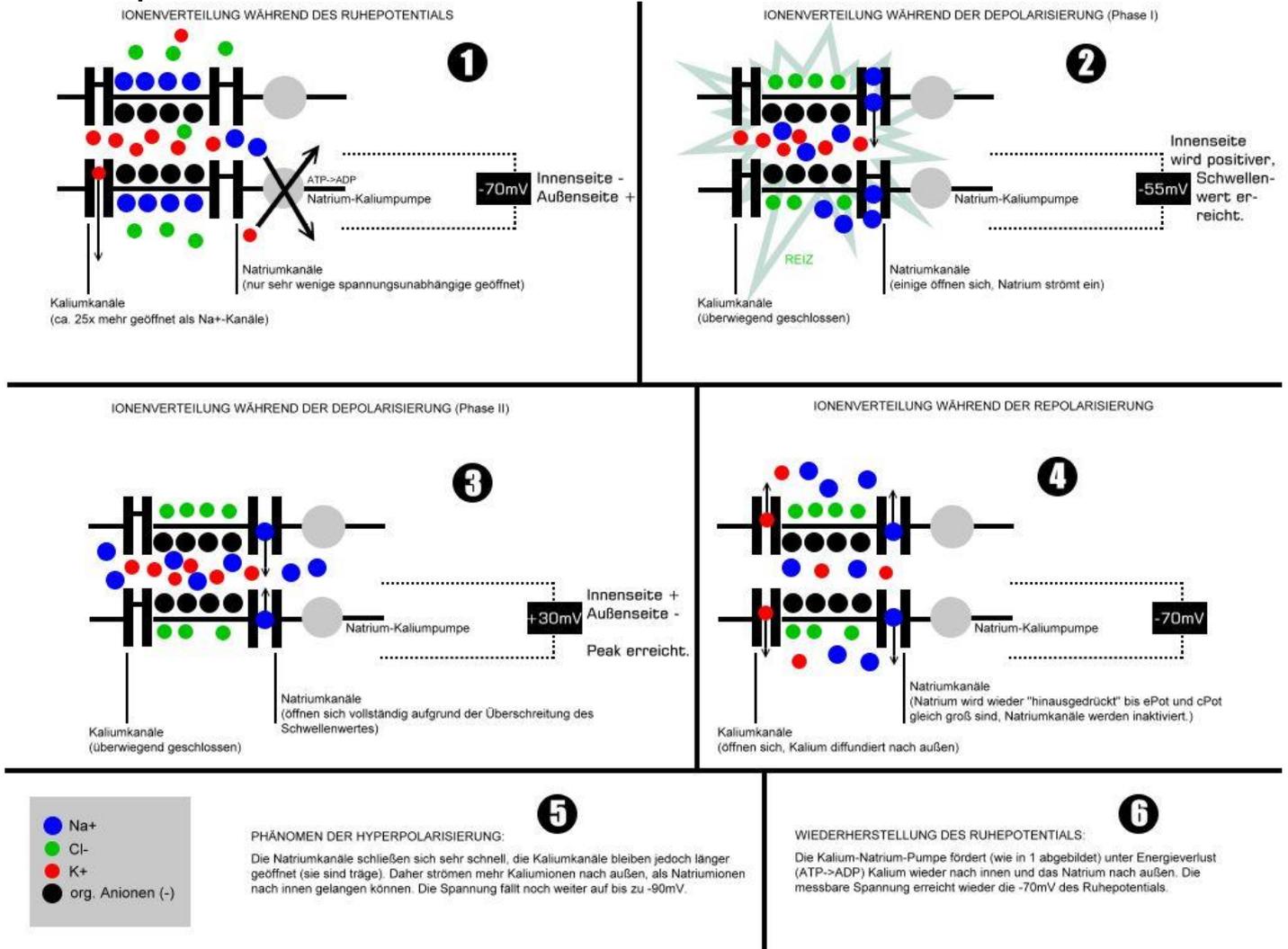
Abgesehen von der Spannung gibt es noch eine Reihe weiterer, oft chemische Faktoren zum Öffnen bzw. Schließen der Kanäle. Für das Aktionspotential sind davon nur noch zwei von gewisser (siehe unten) Bedeutung. Zum einen sind die einwärtsgerichteten Kaliumkanäle (K_v) zwar an sich nicht regelbar. Es gibt jedoch niedermolekulare, positiv geladene Stoffe wie das **Spermin**, die bei ausreichender Depolarisation die Kanalporen verstopfen können (Kanalblock, Porenblock). Ein weiterer Mechanismus betrifft Kaliumkanäle, die öffnen, wenn intrazellulär Calciumionen (normalerweise intrazellulär in sehr niedriger Konzentration) an sie binden.

Ablauf

Ausgangslage

In der Ausgangslage befindet sich die Zelle in Ruhe und weist ihr Ruhemembranpotential auf. Die Natriumkanäle sind nahezu alle geschlossen, nur bestimmte Kaliumkanäle sind geöffnet, die Kaliumionen bestimmen das Ruhemembranpotential. Bei allen Ionenbewegungen wird Richtung und Stärke durch die **elektrochemischen Triebkräfte** für die jeweiligen Ionen bestimmt. Vor allem Natriumionen strömen schnell in die Zelle, sobald sich die Kanäle dafür öffnen.

Initiationsphase



Während der Initiationsphase muss durch einen Reiz das Membranpotential zunehmen, bis die Depolarisation einen bestimmten Schwellenwert erreicht. Das kann durch die Öffnung von postsynaptischen Ionenkanälen (Na⁺, Ca²⁺) oder durch ein **elektrotonisch** weitergeleitetes (Aktions)potential aus einer benachbarten Membranregion geschehen. Erhöht sich das Membranpotential um 20 mV (beispielsweise von -70 auf -50 mV), tritt der Porenblock der K_v-Kanäle durch Spermin ein, was die nachfolgende sehr schnelle Depolarisation und das Erreichen des Schwellenwerts der Natriumkanäle ermöglicht, die sonst durch ausströmende Kaliumionen, die in Richtung des Ruhepotentials wirken würden, zumindest vermindert würden.

Aufstrich und Overshoot

Bei -60 mV fangen die spannungsabhängigen Natriumkanäle Na_v an, in den *offenen* Zustand überzugehen. Natriumionen, die mit ihrer hohen Außenkonzentration weit von ihrem elektrochemischen Gleichgewicht entfernt sind, strömen ein,

die Zelle depolarisiert, dadurch werden weitere spannungsempfindliche Kanäle geöffnet; noch mehr Ionen können einströmen: Der schnelle Aufstrich führt zum *Overshoot* (Umpolarisierung). Die „explosionsartige“ Depolarisierung nach Überschreiten des Schwellenwerts beruht auf **positiver Rückkopplung**.

Repolarisation

Noch bevor das Potentialmaximum erreicht ist, beginnen die Na_v-Kanäle zu inaktivieren. Zugleich kommen die spannungsabhängigen Kaliumkanäle K_v ins Spiel; K⁺-Ionen strömen aus der Zelle heraus. Sie haben zwar ihre Schwelle bei ähnlichen Werten, brauchen aber wesentlich länger für das Öffnen, womit sie jetzt erst langsam beginnen. Während des Maximums der Na-Leitfähigkeit sind die Kaliumkanäle gerade erst zur Hälfte geöffnet und erreichen ihr Maximum, wenn fast alle Na-Kanäle schon inaktiviert sind. Dadurch liegt das Na-Maximum etwas vor dem Spannungsmaximum, während das K-Maximum in die Phase der steilsten Repolarisation fällt. Während der Repolarisation nähert sich das Potential wieder dem Ruhepotential an. Die K_v schließen, der Porenblock der

K_r wird aufgehoben, was wichtig für die Stabilisierung des Ruhepotentials ist. Die Na_v -Kanäle werden langsam wieder aktiviert.

Nachhyperpolarisation

In vielen Zellen (vor allem Neuronen) ist noch eine *Hyperpolarisation* zu beobachten. Sie erklärt sich durch eine auch weiterhin noch erhöhte Kaliumleitfähigkeit, wodurch das Potential noch näher am Kaliumgleichgewichtspotential liegt. Die Leitfähigkeit ist höher, weil während des Aktionspotentials eingeströmte Calciumionen entsprechende Kaliumkanäle öffnen, und normalisiert sich erst, wenn der Calciumspiegel wieder absinkt. Auch eine erhöhte Pumprate der **Natrium-Kalium-Pumpe** kann einen Beitrag zur Hyperpolarisation leisten.

Refraktärzeit

Nach dem Abklingen des Aktionspotentials ist das Axon für eine kurze Zeit nicht **erregbar**. Bei den Arbeitsmyokardzellen des Herzens ist diese Phase – dort auch „Plateauphase“ genannt – besonders lang, was auf den sog. „langsamen Calcium-Einstrom“ zurückgeführt wird. (Dieser Umstand ist wichtig, um ein „Zurücklaufen“ der Erregung zu verhindern (Unidirektionalität)). Diese Dauer, die **Refraktärzeit**, ist bestimmt durch die Zeit, die die Na_v zur Wiederaktivierung benötigen. Während der **absoluten Refraktärphase** kurz nach dem Overshoot, wenn die Repolarisation noch im Gange ist, können diese Kanäle überhaupt nicht wieder öffnen. Man sagt auch, der Schwellenwert liegt bei unendlich. Während der **relativen Refraktärphase** benötigt man stärkere Reize und erhält schwächere Aktionspotentiale. Hier bewegt sich der Schwellenwert von unendlich wieder auf seinen normalen Wert zu.

Schwellenpotential

Meist wird für die Auslösung eines Aktionspotentials das Überschreiten eines bestimmten **Schwellenpotentials** verantwortlich gemacht, ab dem die Natriumkanäle nach Art eines internen Vergleiches lawinenartig aktiviert werden. Trotz aller Bemühungen eine solche **Feuerschwelle** zu finden, kann kein fester Spannungswert angegeben werden, der ein Aktionspotential bedingt. Stattdessen feuern Neurone unter einem relativen breiten Band von auslösenden Membranspannungen. Daher ist die Neurowissenschaft von der Vorstellung eines festen Schwellenpotentials abgekommen. Systemtheoretisch lässt sich die Entstehung des Aktionspotentials am ehesten durch

eine **Bifurkation** zwischen passiver und Aktionspotentialdynamik beschreiben, wie es beispielsweise beim **Hodgkin-Huxley-Modell** der Fall ist. Trotzdem ist es, auch in der Fachliteratur, durchaus üblich, weiterhin von einer Feuerschwelle zu sprechen, um den *grauen Bereich zwischen Ruhe und Aktionspotential* zu kennzeichnen.

Tierische Aktionspotentiale

Außer durch spannungsaktivierte Natriumkanäle können Aktionspotentiale bei **Purkinjezellen** in ihrer Häufigkeit durch spannungsaktivierte **Calciumkanäle** moduliert werden.^{[11][12]}

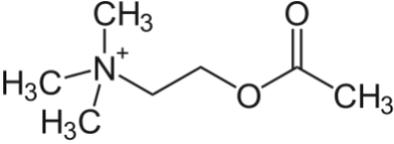
Pflanzliche Aktionspotentiale

Prinzipiell sind **Zellen von Pflanzen** und **Pilzen**^[8] auch elektrisch erregbar. Der Hauptunterschied zum tierischen Aktionspotential besteht darin, dass die Depolarisierung nicht durch Eintritt von positiven Natriumionen geschieht, sondern durch Ausfluss von negativen **Chloridionen**.^{[13][14][3]} Zusammen mit dem darauffolgenden Ausfluss von positiven Kaliumionen, der gleichermaßen in tierischen wie in pflanzlichen Zellen die Repolarisierung bewirkt, bedeutet dies für Pflanzenzellen einen osmotischen Verlust an **Kaliumchlorid**, wohingegen das tierische Aktionspotential durch gleiche Mengen von Natriumeinstrom und Kaliumausstrom in der Summe osmotisch neutral ist. Die Koppelung von elektrischen und osmotischen Ereignissen beim pflanzlichen Aktionspotential^[15] legt nahe, dass elektrische Erregbarkeit bei den gemeinsamen einzelligen Vorfahren von Tier- und Pflanzenzellen der Regulierung des Salzhaushalts unter veränderlichen **Salinitätsbedingungen** diente, während die osmotisch neutrale Fortleitung von Signalen durch tierische Vielzeller mit nahezu konstanter Salinität eine evolutionär jüngere Errungenschaft darstellt.^[16] Demnach hat sich die Signalfunktion von Aktionspotentialen in einigen Gefäßpflanzen (beispielsweise *Mimosa pudica*) unabhängig von derjenigen in tierischen Zellen herausgebildet.

Acetylcholin

Cholin Neurotransmitter Essigsäure

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|--|---|
|  | |
| Gegenion (meist Chlorid) nicht mitgezeichnet | |
| Allgemeines | |
| Freiname | Acetylcholin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> (2-Acetoxyethyl)trimethylammonium (2-(Trimethylammonium)ethyl)acetat |
| Summenformel | C ₇ H ₁₆ NO ₂ |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> 51-84-3 60-31-1 (Chlorid) |
| PubChem | 187 |
| ATC-Code | S01EB09 |
| DrugBank | EXPT00412 |
| Kurzbeschreibung | weißes, kristallines Pulver oder farblose Kristalle, sehr hygroskopisch (Chlorid) ^[1] |
| Arzneistoffangaben | |
| Wirkstoffklasse | Neurotransmitter |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | <ul style="list-style-type: none"> 146,12 g·mol⁻¹ 181,66 g·mol⁻¹ (Chlorid) |
| Aggregatzustand | fest |
| Schmelzpunkt | 149–152 °C (Chlorid) ^[2] |
| Löslichkeit | sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Ethanol , schwer löslich in Dichlormethan (Chlorid) ^[1] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[3] | |
|  | |
| Achtung | |
| H- und P-Sätze | H: 315-319-335 P: 261-305+351+338 ^[3] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[4][5]} | |

| | |
|--|---|
| Xi | |
| Reizend | |
| Acetylcholin·Chlorid/Acetylcholinchlorid | |
| R- und S-Sätze | R: 36/37/38 S: 36/37/39 |
| Toxikologische Daten | 2500 mg·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Ratte, oral, Chlorid) ^[6] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

Acetylcholin (ACh) ist einer der wichtigsten **Neurotransmitter** in vielen Organismen, so auch im **Menschen**. Die **quartäre Ammoniumverbindung** Acetylcholin ist ein **Ester** der **Essigsäure** und des einwertigen **Aminoalkohols Cholin**. **Otto Loewi** wies 1921 an einem Froschherzen nach, dass für die Übertragung eines Nervenimpulses auf das **Herz** ein chemischer Stoff verantwortlich ist, den er zunächst als *Vagusstoff* bezeichnete und den **Henry H. Dale** später als Acetylcholin identifizierte.

Biologische Funktion im Nervensystem

Acetylcholin vermittelt zum Beispiel die Erregungsübertragung zwischen **Nerv** und **Muskel** an der **neuromuskulären Endplatte**. Weiterhin stellt es den Transmitter dar, der die Übertragung von der ersten auf die zweite der beiden hintereinandergeschalteten Nervenzellen im **vegetativen Nervensystem**, also sowohl im **Sympathikus** als auch im **Parasympathikus**, vermittelt. Im parasympathischen Teil des vegetativen Nervensystems ist es zudem der Transmitter der zweiten Nervenzelle am Endorgan. Daneben stellt ACh einen wichtigen Transmitter im zentralen Nervensystem dar. Viele **kognitive** Prozesse sind an Acetylcholin als Botenstoff gebunden. So besteht beispielsweise bei der **Alzheimerschen Krankheit** durch Absterben von hauptsächlich Acetylcholin produzierenden Nervenzellen ein Mangel an Acetylcholin. Diesen Mangel versucht man medikamentös auszugleichen, indem man mit **Acetylcholinesterasehemmern** dieses Acetylcholin abbauende Enzym hemmt, um dadurch die Acetylcholin-Konzentration an den **Synapsen** zu erhöhen. Einen anderen Weg geht man über die Verabreichung von **Präkursor-Proteinen** wie z. B. **Deanol** und **Meclophenoxat**, um so den **Aufmerksamkeitsgrad** zu erhöhen. Acetylcholin gehört

nach **γ -Aminobuttersäure** (GABA) und **Glycin** zu den Neurotransmittern, die im **Gehirn** am häufigsten vorkommen. Es scheint erwiesen, dass es bei Lernvorgängen eine maßgebliche Rolle einnimmt. Vage hingegen sind bis jetzt die Vorstellungen, dass es auch einen Einfluss auf den Antrieb ausübt, denn umfassende diesbezügliche empirische Studien stehen noch aus.

Acetylcholin wirkt an verschiedenen **Rezeptoren**. Manche dieser Rezeptoren werden auch durch **Nikotin** stimuliert. Man nennt sie darum **nikotinische Acetylcholinrezeptoren**. Die Nikotinwirkung wird durch sie vermittelt. Andere Acetylcholin-Rezeptoren werden durch das Pilzgift **Muskarin** stimuliert. Diese nennt man darum **muskarinische Acetylcholinrezeptoren**. Von beiden gibt es verschiedene Subtypen. Es gibt auch Substanzen, die indirekt die Wirkung von ACh an seinen Rezeptoren steigern können (indirekt cholinerg wirkende Substanzen). Dazu gehören die verschiedenen Hemmstoffe der **Cholinesterase** (eigentlich Acetylcholinesterase-Hemmstoffe). Dies sind ganz unterschiedlich hemmende Stoffe. In die große Gruppe dieser Stoffe gehören die oben erwähnten Medikamente, die man bei der Alzheimer-Erkrankung anwendet. Manche verursachen eine vorübergehende Hemmung, andere blockieren das Enzym dauerhaft. Solche irreversibel wirkenden **Hemmstoffe** der Cholinesterase sind verschiedene **Organophosphorsäureester**, z. B. das bekannte **Insektizid Parathion** (E 605), ebenso aber auch die **chemischen Kampfstoffe Sarin, Tabun** und viele andere, die in geringsten Mengen eine tödliche Überstimulierung der cholinergen Synapsen bewirken. Zur Gruppe der reversiblen Cholinesterase-Hemmstoffe zählt der Stoff **Neostigmin**. Zahlreiche Substanzen blockieren auch die Wirkung von Acetylcholin an seinen Rezeptoren (vor allem an den Muskarinrezeptoren); man nennt dies dann eine **anticholinerge** Wirkung. Bestimmte **Alkaloide** wirken anticholinerg, zum Beispiel **Atropin** bzw. **Hyoscyamin** oder **Scopolamin**. Parathion wird auch als Gegengift für **Curare** genutzt. Curare blockiert die Andockstellen für Acetylcholin und legt damit das Nervensystem lahm, was zum Erstickungstod führt. Da die Wirkstoffe von Curare kompetitive Blocker sind, können sie von viel Acetylcholin verdrängt werden. Wenn das Parathion nun die Acetylcholinesterase blockiert, bleibt mehr

Acetylcholin und die Übertragung funktioniert wieder. Da aber Parathion auch ein Gift ist, ist oft eine Nachbehandlung mit Atropin nötig.

Physostigmin (Eserin) verhindert die Spaltung von Acetylcholin durch die Cholinesterase in Cholin und Acetat.

Biosynthese und Metabolismus

Acetylcholin wird durch das **Enzym** Cholinacetyltransferase aus **Acetyl-CoA** und **Cholin** zusammengesetzt. Es wird aus dem **Cytosol** über einen, in die Vesikelmembran integrierten, Protonen/Acetylcholin-**Antiporter** in **neurosekretorische Speichervesikel** aufgenommen. In jedem Vesikel sind 5.000 bis 10.000 Acetylcholinmoleküle enthalten. Pro Synapse gibt es etwa eine Million Speichervesikel.

Durch das Enzym **Acetylcholinesterase** kann es nach Freisetzung in den synaptischen Spalt und Bindung an den **Acetylcholinrezeptor** wieder in **Cholin** und **Essigsäure** (beziehungsweise **Acetat**) gespalten und unwirksam gemacht werden.

Cholin stellt bei der Acetylcholin-Synthese den Rate-Limiting-Faktor (geschwindigkeitsbestimmender Faktor der Synthese) dar und kann über die Nahrung (z. B. Eigelb, viele Gemüsesorten) aufgenommen werden. Da die nötigen Enzyme in den Zellen immer ausreichend vorhanden sind, kann man viele auf ACh-Mangel beruhende Krankheiten (**Senilität**) einfach durch Ernährungsumstellung lindern. Bereitstellung der Ausgangsmoleküle für die Acetylcholinbildung:

Cholin kann aus dem synaptischen Spalt über einen Natrium-Cholin-**Symporter** wieder in die Synapse aufgenommen werden und ist ein Abbauprodukt des zuletzt ausgeschütteten Acetylcholins.

Pyruvat ist das Endprodukt der **Glykolyse** im Zytosol jeder Zelle. Das Enzym **Pyruvat-Dehydrogenase** katalysiert die Umsetzung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A. Da Acetyl-CoA die innere Mitochondrienmembran nicht passieren kann, wird es in den **Citratzyklus** eingespeist und durch Reaktion mit **Oxalacetat** (Katalyse durch **Citrat-Synthase**) in **Citrat** umgewandelt. Das Citrat durchquert die Mitochondrienmembran und wird durch die **Citrat-Lyase** wieder in Acetyl-CoA und Oxalacetat gespalten. Acetyl-CoA steht somit für die Acetylcholinbildung zur Verfügung.

Acetylcholin in Tier- und Pflanzengiften

Der Anteil an Acetylcholin beträgt im [Gift der Hornisse](#) (*Vespa crabro*) etwa sechs Prozent des Trockengewichts und liegt damit in der höchsten Konzentration vor, die bisher bei einem Lebewesen gefunden wurde. Der Stich der Hornisse wird aufgrund dieser hohen Konzentration als besonders schmerzhaft empfunden. Dabei ist der Stich nicht giftiger als bei anderen [Wespen](#) oder bei [Bienen](#) ([Bienen Gift](#)), deren Gift jedoch kein Acetylcholin enthält. Auch im Gift der [Brennnesseln](#) sowie der [Feuerfische](#) und anderer [Skorpionfische](#) ist Acetylcholin für die schmerzhaft Wirkung verantwortlich.

Verwendung

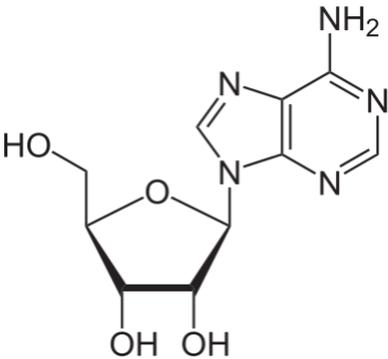
In der [Augenheilkunde](#) zur Verengung und Reposition der präoperativ erweiterten [Pupille](#) nach Exzision der Linse bei [Kataraktoperationen](#), [Iridektomie](#), perforierender Keratoplastik und anderen Eingriffen am vorderen Augenabschnitt, wenn hierfür eine sehr schnelle und komplette [Miosis](#) notwendig ist.

Acetylcholin darf laut [EG-Kosmetikrichtlinie](#) nicht als Bestandteil in [kosmetischen Mitteln](#) enthalten sein.

Adenosin

Neuromodulator Ribonukleinsäure Coenzym A

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|---|--|
|  | |
| Allgemeines | |
| Freiname | Adenosin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> A (Kurzcode) 9-β-D-Ribofuranosyladenin 9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-6-amino-purin Ado |
| Summenformel | C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄ |

| CAS-Nummer | 58-61-7 |
|--|--|
| PubChem | 60961 |
| ATC-Code | C01EB10 |
| DrugBank | APRD00132 |
| Kurzbeschreibung | weißer und geruchloser Feststoff ^[1] |
| Arzneistoffangaben | |
| Wirkstoffklasse | Antiarrhythmikum |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 267,24 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |
| Dichte | 0,31 g·cm ⁻³ ^[1] |
| Schmelzpunkt | 234–237 °C ^[1] |
| Löslichkeit | <ul style="list-style-type: none"> praktisch unlöslich in Ethanol^[2] löslich in heißem Wasser^[2] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] | |
| <i>keine GHS-Piktogramme</i> | |
| H- und P-Sätze | H: <i>keine H-Sätze</i> P: <i>keine P-Sätze</i> |
| Toxikologische Daten | > 20 g·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Maus, oral) ^[1] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

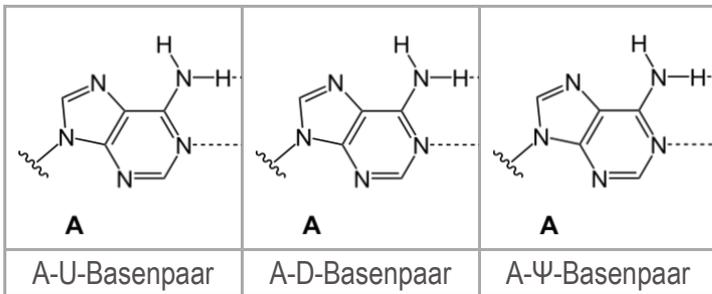
Adenosin (A, Ado) ist ein [Nukleosid](#) und besteht aus der [Nukleinbase Adenin](#) und dem Zucker [β-D-Ribose](#). Das Analogon mit [Desoxyribose](#) ist das [Desoxyadenosin](#). Es ist Bestandteil der [energiereichen Verbindungen ATP, ADP, AMP](#), der [Ribonukleinsäure](#) (RNA), verschiedenen Cofaktoren (z. B. [Coenzym A, NADPH, NADH](#)) und auch in einem [Neuromodulator](#).

Eigenschaften

Adenosin ist ein weißer und geruchloser Feststoff, der sich in Ethanol praktisch nicht löst, dagegen in heißem Wasser löslich ist.

Biologische Bedeutung

Adenosin ist Bestandteil der [Ribonukleinsäure](#) (RNA) und bildet dort mit [Uridin](#), [Dihydrouridin](#) oder [Pseudouridin](#) ein [Basenpaar](#).



Pharmazeutische Bedeutung

Wirkung

Adenosin blockiert die Ausschüttung von allen belebenden und aktivierenden **Neurotransmittern** wie zum Beispiel **Dopamin**, **Acetylcholin** oder **Noradrenalin**. Dies bewirkt eine Dilatation (Weitung der Blutgefäße), wodurch der Blutdruck sinkt. Adenosin verringert außerdem die Herzfrequenz und verlängert die Überleitungszeit im **AV-Knoten**. Dies geschieht durch die Aktivierung eines **G_i**-modulierten Kaliumkanals über A₁-Adenosinrezeptoren. Adenosin triggert weiterhin den Nucleus praeopticus ventrolateralis im **Hypothalamus**, das die Weck- sowie Wachzentren des Gehirns durch den **Neurotransmitter GABA** hemmt, und wirkt damit **schlafinduzierend**.

Die **Xanthine Coffein**, **Theobromin** und **Theophyllin** sowie der künstliche **Arzneistoff Istradefyllin** wirken als **Antagonisten** verschiedener **Adenosinrezeptoren**. Durch teilweise Hemmung der Rezeptoren im Nucleus praeopticus ventrolateralis ist auch deren schlafunterdrückender Effekt mitbegründet.^{[3][4]}

Indikation

Adenosin ist zur Beendigung einer **AV-Reentry-Tachykardie** indiziert. Es blockiert die Erregungsüberleitung vom **Vorhof zum Ventrikel**, wodurch ein einige Sekunden dauernder Herzstillstand ausgelöst wird. Die physiologische **Halbwertszeit (HWZ)** von Adenosin liegt im Bereich von Sekunden. Mit **Theophyllin** existiert ein **Antidot**.

Handelspräparate

Monopräparate

Adenoscan (D), Adrekar (D), Krenosin (CH), Generika (D, A)

Kombinationspräparate

ViaSpan Organkonservierungslösung (A), Vita-Gerin "Geistlich" (A)

Adenosintriphosphat

MolekülAnhydridSummenformel

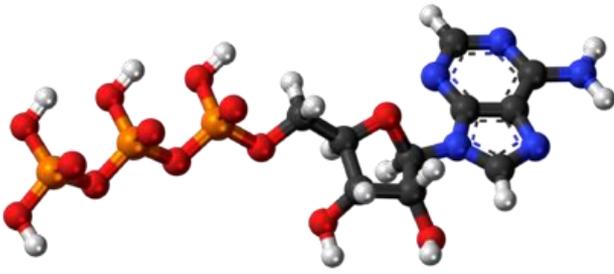
aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | | | | | |
|--|--|----|----------------------|----|-------------------------------------|
| | | | | | |
| Allgemeines | | | | | |
| Name | Adenosintriphosphat | | | | |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> Adenosin-5'- (trihydrogentriphosphat) Adenosin-5'-triphosphorsäure ATP | | | | |
| Summenformel | C ₁₀ H ₁₆ N ₅ O ₁₃ P ₃ | | | | |
| CAS-Nummer | 56-65-5 | | | | |
| PubChem | 238 | | | | |
| Kurzbeschreibung | farbloser Feststoff ^[1] | | | | |
| Eigenschaften | | | | | |
| Molare Masse | 507,18 g·mol ⁻¹ | | | | |
| Aggregatzustand | fest | | | | |
| Sicherheitshinweise | | | | | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[2] <i>keine GHS-Piktogramme</i> | | | | | |
| H- und P-Sätze | <table border="0"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">H:</td> <td><i>keine H-Sätze</i></td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">P:</td> <td><i>keine P-Sätze</i> ^[2]</td> </tr> </table> | H: | <i>keine H-Sätze</i> | P: | <i>keine P-Sätze</i> ^[2] |
| H: | <i>keine H-Sätze</i> | | | | |
| P: | <i>keine P-Sätze</i> ^[2] | | | | |
| <small>Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.</small> | | | | | |

Adenosintriphosphat, kurz **ATP**, ist ein **Nukleotid**, nämlich das Triphosphat des **Nucleosids Adenosin**.

Adenosintriphosphat ist der universelle und unmittelbar verfügbare **Energieträger** in **Zellen** und wichtiger Regulator energieliefernder Prozesse. Das **Molekül** des Adenosintriphosphats besteht aus einem **Adeninrest**, dem Zucker **Ribose** und drei **Phosphaten** (α bis γ) in **Ester-** (α) bzw. **Anhydridbindung** (β und γ).

Geschichte



Räumliche Struktur des ATP

Adenosintriphosphat wurde 1929 von dem deutschen Biochemiker [Karl Lohmann](#) entdeckt. Eine chemische Synthese von ATP wurde erstmals 1949 von [James Baddiley](#) und [Alexander Robertus Todd](#) veröffentlicht. Die Rolle als Hauptenergiequelle in Zellen wurde 1939 bis 1941 von [Fritz Lipmann](#) aufgeklärt, nachdem schon [Wladimir Alexandrowitsch Engelhardt](#) 1935 gezeigt hatte, dass ATP für Muskelkontraktionen notwendig ist, und Herman Kalckar 1937 die Verbindung von ATP-Synthase mit der Atmungskette festgestellt hatte. Die ersten an der Synthese von ATP beteiligten Enzyme wurden von [Efraim Racker](#) ab 1961 bestimmt.

Energieträger

Für Prozesse in [Zellen](#) wird [Energie](#) benötigt, um chemische, [osmotische](#) oder mechanische [Arbeit](#) zu leisten. Die Energie wird über das [Molekül](#) ATP bereitgestellt. Die [Phosphate](#) sind über [Phosphoanhydrid](#)-Bindungen ([Säureanhydrid](#)-Bindungen) miteinander verbunden. Werden diese Bindungen durch [Enzyme hydrolytisch](#) gespalten, entsteht das [Adenosindiphosphat](#) (ADP) und Orthophosphat bzw. das [Adenosinmonophosphat](#) (AMP) und [Pyrophosphat](#). Die Spaltung der Bindung verbraucht Energie; insgesamt werden jedoch durch die anschließende Hydratation des abgespaltenen Phosphats unter [Standardbedingungen](#) jeweils 32,3 kJ/mol (Spaltung einer Bindung) oder 64,6 kJ/mol (Spaltung beider Bindungen) Energie für Arbeitsleistungen in den Zellen frei. Als Energiequelle wird ATP für die grundlegenden energieverbrauchenden Prozesse aller Lebewesen genutzt: chemische Arbeit, wie [Synthese](#) organischer Moleküle, osmotische Arbeit, wie aktiver Stofftransport durch [Biomembranen](#), sowie mechanische Arbeit, wie zum Beispiel Bewegungen bei der [Muskelkontraktion](#).

Signalmolekül

Intrazellulär

ATP ist ein [Cosubstrat](#) der [Kinasen](#), einer Gruppe von Phosphat-übertragenden Enzymen, die im [Metabolismus](#) und bei der Stoffwechselregulation eine Schlüsselrolle spielen. Bedeutende Mitglieder der letzteren Gruppe sind die [Proteinkinasen](#), die je nach ihrem Aktivierungsmechanismus als [Proteinkinase A](#) (PKA, [cAMP](#)-abhängig), [Proteinkinase C](#) (PKC, [Calcium](#)-abhängig), [Calmodulin](#)-abhängige Kinase, oder Insulin-stimulierte Proteinkinase (ISPK) bezeichnet werden, um nur einige Beispiele zu nennen. Unter [Blutzucker](#) werden einige Grundprinzipien angesprochen, nach denen eine Serie von Kinasen zu einer Enzymkaskade zusammengeschaltet sein kann.

Extrazellulär

ATP (wie auch ADP und Adenosin) ist Agonist purinerner Rezeptoren, die sowohl im [zentralen](#) als auch im [peripheren Nervensystem](#) eine Rolle spielen. Somit ist es beteiligt an Prozessen wie der Durchblutungsregulation oder der Vermittlung von [Entzündungsreaktionen](#). Es wird nach neuronalen Verletzungen ausgeschüttet und kann die [Proliferation](#) von [Astrozyten](#) und [Neuronen](#) stimulieren.

Regeneration

Aus dem bei der Energieabgabe aus ATP entstandenen AMP bzw. ADP regeneriert die [Zelle](#) das ATP. Dafür gibt es zwei verschiedene Prinzipien, die als [Substratkettenphosphorylierung](#) und [Elektronentransportphosphorylierung](#) (Atmungskette) bezeichnet werden. Bei der [Substratkettenphosphorylierung](#) wird ein [Phosphatrest](#) an ein Zwischenprodukt des Abbaus von stofflichen Energiequellen gebunden und nach weiterem Umbau des Zwischenprodukts auf ADP übertragen. Bei der [Elektronentransportphosphorylierung](#) werden durch einen Transport von [Elektronen](#) entlang eines [Redoxgradienten](#) über verschiedene Elektronen- und Wasserstoff-Überträger in einer [Membran](#) Protonen von einem durch die Membran umschlossenen Raum der Zelle in einen anderen transportiert. In Bakterien werden so Protonen nach außen gepumpt. In Eukaryoten finden diese Prozesse in den [Mitochondrien](#) statt. Dort werden aus der Matrix des Mitochondriums Protonen in den [Intermembranraum](#) exportiert. In beiden Fällen wird ein [Protonengradient](#) erzeugt und als [chemiosmotisches Potenzial](#) ΔP genutzt, das sich aus einem

Protonenkonzentrationsunterschied ΔpH und einer elektrischen **Potentialdifferenz** $\Delta \Psi$ zusammensetzt. Der Rückfluss der Protonen durch das ebenfalls in der Membran lokalisierte Enzym **ATP-Synthase** treibt die von diesem Enzym katalysierte energieverbrauchende Bindung anorganischer Phosphatreste an das ADP an. In manchen Organismen werden anstatt Protonen Natriumionen verwendet, sie verfügen analog über eine Na-abhängige ATP-Synthase.

Bei **chemotrophen** Organismen werden die Elektronen in Form der **Reduktionsmittel** **NADH**, **NADPH**, **FADH₂** oder reduziertes **Ferredoxin** in die Atmungskette eingespeist. Diese stammen aus dem oxidativen Abbau energiereicher Verbindungen, wie beispielsweise Kohlenhydraten oder Fettsäuren. Die Elektronen werden bei aeroben Organismen auf Sauerstoff übertragen, dabei entsteht Wasser. In der **anaeroben Atmung** werden andere Elektronenakzeptoren verwendet, beispielsweise Schwefel oder Eisen(II). In beiden Fällen entsteht eine elektrochemische Differenz, die zur ATP-Bildung genutzt wird. Bei **Eukaryoten** findet der Vorgang in den **Mitochondrien**, bei Prokaryoten im Cytoplasma statt. Bei **phototrophen** Organismen werden nach Absorption von Licht durch Chlorophylle von diesen Elektronen auf einem hohen Energieniveau abgegeben. Die Lichtenergie wird damit genutzt, um eine elektrochemische Differenz zu erzeugen. Bei grünen Pflanzen findet dies in den **Chloroplasten**, bei Bakterien im Cytoplasma statt. Wegen der Nutzung des Lichts spricht man in diesem Fall von Photophosphorylierung.

Kurzzeitregeneration in Muskelzellen

Da die oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette ein relativ langsamer Prozess ist, muss der ATP-Vorrat in stark beanspruchten Zellen (Muskelzellen) auch kurzfristig wieder aufgefüllt werden. Der ATP-Vorrat (in der Muskelzelle ca. 6 mmol/kg Muskel) reicht bei maximaler Kontraktion nur etwa 2–3 Sekunden. Eine Reserve stellen hier Moleküle mit höherem **Gruppenübertragungspotenzial** als ATP dar. Säugetiermuskelzellen halten einen Vorrat an Kreatinphosphat (21 mmol/kg Muskel; 0,08 % pro Körpergewicht_m) bereit. Die **Creatin-Kinase** katalysiert die Übertragung der Phosphorylgruppe vom Kreatinphosphat an das ADP. Ist dieser Vorrat nach 6–10 Sekunden verbraucht,

müssen die oben genannten Mechanismen die ATP-Regeneration allein tragen.

Energiebereitstellung in Muskelzellen

Während starker Muskelbeanspruchung bauen Muskelzellen Glucose zu **Lactat** in der **Milchsäuregärung** ab, um schnell ATP zu erzeugen. Lactat selbst wird in der **Leber** wieder zu Pyruvat und dann zu Glucose unter ATP-Verbrauch aufgebaut (**Gluconeogenese**). Diese Glucose wird dann wieder dem Muskel als Energiequelle zur Verfügung gestellt. Dieser Kreislauf wird auch als **Cori-Zyklus** bezeichnet. Im Notfall werden zur Energieerzeugung auch körpereigene Proteine abgebaut. Proteine werden in **Aminosäuren** zerlegt, und diese meistens zu Pyruvat abgebaut. In einem dem Cori-Zyklus ähnlichen Weg wird Pyruvat zunächst zu Alanin transaminiert und zur Leber transportiert. Dort kehren sich diese Schritte um und die Leber erzeugt aus Pyruvat wieder Glucose, die dem Muskel bereitgestellt wird. Dieser Zyklus wird auch als Glucose-Alanin-Zyklus bezeichnet.

Energiebereitstellung im Herzmuskel

Der Herzmuskel nutzt Fettsäuren als Brennstoff, diese werden in der **β -Oxidation** in den zahlreichen Mitochondrien abgebaut. Des Weiteren können auch Glucose, Lactat (über Reoxidation zu Pyruvat), Ketonkörper und Glykogen abgebaut werden. Bei hoher Belastung können bis zu 60 % der Energie aus der Oxidation von Lactat gewonnen werden.

Konzentrationen

In der Zelle ist die ATP-Konzentration eine **Regelgröße**: Das Absinken unter 4–5 mmol/l aktiviert energieliefernde Reaktionen (siehe **Phosphofruktokinase**); das Übersteigen des Schwellenwertes bewirkt Energiespeicherung, z. B. durch Bildung von Kreatinphosphat als schnell verfügbaren (ATP-liefernden) Speicher im Muskel oder Aufbau von **Glykogen** als „Energiepolster“ in der Leber. Kohlenhydrat- und Proteinspeicher sind allerdings limitiert. Weiterer Energieüberschuss führt (über **Acetyl-CoA**) zur Speicherung von Fett.

Umsatz

Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen entspricht die Menge ATP, die täglich in seinem Körper auf- und abgebaut wird, etwa seiner halben Körpermasse. So verbraucht ein 80 kg schwerer Mann etwa 40 kg ATP am Tag (entspricht etwa 78,8 mol oder 10²⁶ Molekülen), die durch neu gebildete

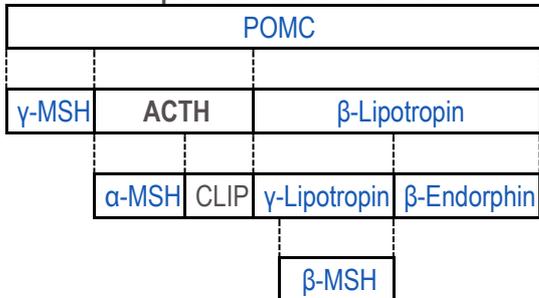
weitere 40 kg ersetzt werden. Der ATP-Durchsatz kann bei intensiver Arbeit auch auf 0,5 kg pro Minute ansteigen.

Adrenocorticotropin

Hypophyse Lipotropin Proopiomelanocortin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Proopiomelanocortin-Derivate



Adrenocorticotropin,

auch **Adrenocorticotropes Hormon** (kurz **ACTH**), ist ein **Peptidhormon**, das unter Einfluss des **Corticotropin-releasing Hormons** (CRH) in den basophilen Zellen des **Hypophysenvorderlappens**^[1] aus der Vorstufe des **Proopiomelanocortins** (POMC) gebildet wird. Es reguliert die Synthese von wichtigen Enzymen für die Steroid-Synthese. Unter anderem wird die Synthese von **Pregnenolon** stimuliert, dem limitierenden Schritt der Steroid-Synthese.^[2]

Synthese

Adrenocorticotropin wird unter Einfluss des **Corticotropin-releasing Hormons** (CRH) in den basophilen Zellen des **Hypophysenvorderlappens**^[1] gebildet. Aufgrund der **limitierten Proteolyse** entsteht aus dem Proopiomelanocortin nicht nur ACTH, sondern zusätzlich **Lipotropin** oder anstelle von ACTH und Lipotropin kann das **Melanozyten-stimulierende Hormon** (MSH) und ein **Endorphin** entstehen.

Wirkung

ACTH wirkt vor allem auf die Nebennierenrinde regt dort vor allem die Zellen der Zona fasciculata zur Bildung von **Glukokortikoiden** an.^[2] Weiterhin wird auch die Bildung von **Mineralokortikoiden** und **Sexualhormonen** mit angeregt. Die biochemischen Hauptwirkungen entfaltet ACTH als **Agonist** der **Melanocortinrezeptoren**, insbesondere des G-Protein-gekoppelten **Melanocortinrezeptors 2**. Über diesen Rezeptor wird die **cAMP-Synthese** aus **ATP** und damit

die **Proteinkinase A** angeregt. Die Proteinkinase A aktiviert durch Phosphorylierung vor allem drei Enzyme:

- **StAR** (Steroidogenic Acute Regulatory Proteine), welches die Aufnahme von Cholesterin in die Mitochondrien durchführt und den entscheidenden Schritt der Steroidbiosynthese darstellt,
- die Cholesterinhydrolase, die freies Cholesterin bereitstellt und
- **CREB** (cAMP response element-binding protein), einem Transkriptionsfaktor für die Expression von StAR und anderen steroidogenen Enzymen.^[3]

Beim **Weinen** (aus emotionalen Gründen, nicht bei Augenreizung) ist in den **Tränen** Adrenocorticotropin enthalten.

Stresshormon

Da ACTH bei verschiedenen Formen von Stress vermehrt ausgeschüttet wird, bezeichnet man es auch als **Stresshormon**. Mögliche Stressoren sind Arbeit, Verletzungen, Krankheiten, Operationen, Emotionen, Depressionen, physische und psychische Belastungen.

Regulation der ACTH-Sekretion

Die Sekretion von ACTH wird durch den **Hypothalamus** mittels Feedbackhemmung reguliert. Die ACTH-Ausschüttung unterliegt einem **zirkadianen Rhythmus**, sodass die Konzentration wie die der Glukokortikoide am frühen Morgen am höchsten und am späten Abend am niedrigsten ist. Physischer und psychischer Stress stimuliert zudem die ACTH-Sekretion, weshalb es über die normale circadiane Rhythmik hinaus in regelmäßigen Abständen zu phasischen sekretorischen Episoden der ultradianen Rhythmik kommt.^[4]

Verwendung

Einsatz in der Diagnostik

In der Diagnostik wird Adrenocorticotropin beim **ACTH-Stimulationstest** eingesetzt, vor allem zur Diagnostik einer **Nebennierenrindeninsuffizienz** oder eines **Adrenogenitalen Syndroms**.^[5]

Einsatz in der Therapie der Epilepsie

ACTH wird häufig in der Therapie von epileptischen Anfällen, insbesondere beim **West-Syndrom** (BNS-Epilepsie, Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie, siehe **Epilepsie**), eingesetzt. Anfallsfrei werden nach kurzer bis mittellanger Therapie bis zu acht von zehn Kindern mit West-Syndrom. **Frühgeborene**

Kinder sind da eine Ausnahme: Sie sprechen offenbar deutlich seltener auf ACTH an; vermutlich aufgrund des Entwicklungsstandes des Gehirns bzw. der perivaskulären weißen Substanz.

Eine ACTH-Kur ist mit hohen Risiken durch mitunter massive **Nebenwirkungen** belastet, die von der jeweiligen Dauer und der Dosis abhängen. U. a. kann es zu **Leukozytose**, Schwächung des **Immunsystems**, **Hyperglykämie**, **Bluthochdruck**, **Erbrechen**, **Magenblutungen**, **Herzversagen** und dem **Cushing-Syndrom** kommen.

Die Rückfallquote nach der ACTH-Therapie liegt beim West-Syndrom bei bis zu etwa 65 %.

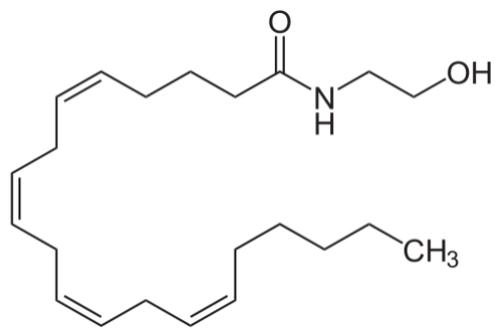
Überschuss und Mangel

Erhöhte ACTH-Werte ergeben sich unter anderem bei Kälte, Stress, **Nebennierenrindeninsuffizienz**, **Morbus Cushing** oder **paraneoplastischem Syndrom**. Reduzierte ACTH-Spiegel treten beim **Sheehan-Syndrom**, bei Veränderungen der **Hypophyse**, des **Hypothalamus** oder des Hypophysenstiels auf. Mögliche Veränderungen der Hypophyse kommen durch Tumoren der Hypophyse oder des Gehirns, Operationen, Bestrahlungen, Blutungen, Infarkte, Infekte, Entzündungen, **Granulome** oder **Metastasen** im Bereich der Hypophyse zustande. Mögliche Veränderungen des Hypothalamus, der die ACTH-Produktion in der Hypophyse mit CRH regelt, sind Tumoren, Operationen oder Bestrahlungen. Bei einer Verletzung des Hypophysenstiels kommt eine Abnahme der ACTH-Werte zustande, da der Hypothalamus mit dem **CRH** die Produktion von ACTH im **Hypophysenvorderlappen** nicht mehr antreiben kann. Ein Mangel an ACTH bewirkt eine **Atrophie** der Nebennierenrinde.

Anandamid

ArachidonsäureEndogenSummenformel

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|--|---|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Anandamid |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroxyethyl)icosa-5,8,11,14-tetraenamid Arachidonoyl ethanolamid |
| Summenformel | C ₂₂ H ₃₇ NO ₂ |
| CAS-Nummer | 94421-68-8 |
| PubChem | 5281969 |
| Kurzbeschreibung | hellgelbe, ölige Flüssigkeit ^[1] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 347,53 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | flüssig |
| Dichte | 0,92 g·cm ⁻³ ^[1] |
| Löslichkeit | löslich in Ethanol ^[1] |
| Sicherheitshinweise | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] | |
| <i>keine GHS-Piktogramme</i> | |
| H- und P-Sätze | H: <i>keine H-Sätze</i> |
| | P: <i>keine P-Sätze</i> ^[1] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

Arachidonylethanolamid, auch **Anandamid** genannt, ist das **Ethanolamin-Derivat** der **Arachidonsäure**, einer vierfach **ungesättigten Fettsäure**, die besonders häufig im **zentralen Nervensystem** vorkommt. Anandamid wird vom Körper selbst gebildet und ist somit eine **endogene** Substanz.

Wirkung

Anandamid (**ananda** = **skt.** für Abwesenheit von Unglück, sprich: Glück, 5. Jh. v. Chr.) bindet an die Cannabinoid-Rezeptoren des **Endocannabinoid-Systems**, an denen auch das **THC** der **Cannabis**-Pflanze andockt. Es ist bei ausreichender Dosierung auch in der Lage, THC und weitere Cannabinoide zu verdrängen. Es bindet auch an Vanilloid-TRPV1-Rezeptoren.^[2]

Die hauptsächlich interagierenden Regionen des **Gehirnes** scheinen diejenigen zu sein, die mit der Wahrnehmung und Gedankenverarbeitung bzw. den Bewegungsabläufen beschäftigt sind.

Anandamid kann durch die **Cyclooxygenase-2** (nicht aber durch die **Cyclooxygenase-1**) zu Prostanoiden verstoffwechselt werden, deren Funktion noch unbekannt ist. Arachidonylethanolamid wird jedoch größtenteils durch **Fettsäureamid-Hydrolase** (FAAH) durch Spaltung zu **Arachidonsäure** und Ethanolamin abgebaut.

Im März 2008 veröffentlichten britische Wissenschaftler von der Universität Leicester im Journal of the American Medical Association einen Artikel, in dem sie die Vermutung aufstellen, eine erhöhte Anandamidkonzentration im Blut schwangerer Frauen könne ein Anzeichen für ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko sein.^[3]

Struktur

Strukturchemisch gibt es zwischen Anandamid und THC signifikante Unterschiede. Die ausgeprägte **Lipophilie** (Fettlöslichkeit) hingegen ist beiden Verbindungen gemein. Detaillierte Untersuchungen ergaben jedoch, dass THC und Anandamid eine sehr ähnliche dreidimensionale Struktur besitzen.^[4] **Pharmakokinetisch** wird Anandamid deutlich schneller abgebaut (nach ca. 30 Minuten kein Effekt mehr messbar) als THC, das einige Stunden wirksam bleibt.

Vorkommen

Anandamid sowie die Ethanolamide zweier anderer ungesättigter Fettsäuren (Oleoyl- und Linoleoylethanolamid) wurden in **Schokolade** und **Kakaopulver** nachgewiesen.^[5]

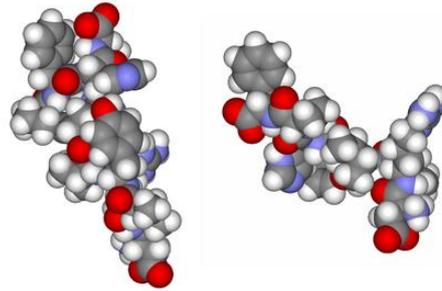
Entdeckung

Anandamid wurde 1992 vom tschechischen Chemiker Lumír Ondřej Hanuš und dem amerikanischen Molekularpharmakologen William Anthony Devane entdeckt;^[6] kurz danach wurden seine pharmakologischen Wirkungen beschrieben.

Angiotensine

KalottenmodellReninNepriylisin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



Angiotensin I und Angiotensin II (**Kalottenmodelle**)

Angiotensine, früher Angiotonine oder Hypertensine, sind eine zu den **Gewebshormonen** zählende Gruppe von **Peptidhormonen**, die durch **enzymatische** Spaltung aus **Angiotensinogen** der **Leber** gebildet werden. Dazu zählen:

(**Renin**) -----> DRVYIHPFHL **Angiotensin I** (Angiotensin 1-10)

(**ACE2**) -----> DRVYIHPFH (Angiotensin 1-9)

(**ACE**) -----> DRVYIHPF **Angiotensin II** (Angiotensin 1-8)

(**Nepriylisin**) ----> DRVYIHP **Angiotensin 1-7**

(?) -----> RVIHPF **Angiotensin 3**

(?) -----> RVIHPFH **Angiotensin 4** (Angiotensin 3-8)^[1]

Angiotensin II

AngiotensinogenUniProtPrimärstruktur

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Angiotensin II | |
|---|---------------|
| | |
| Kalottenmodell nach PDB 1N9V | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 8 Aminosäuren |

| | |
|---------------------------|---|
| Präkursor | Angiotensinogen |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | AGT ; ANHU; SERPINA8 |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 106150 • UniProt: P01019 • MGI: 87963 |
| Arzneistoffangaben | |
| ATC-Code | C01CX06 |

Angiotensin II ist ein zu den **Gewebshormonen** zählendes **Peptidhormon**, bestehend aus acht **Aminosäuren** (**Oktapeptid**). Es nimmt die Schlüsselposition in dem für die Aufrechterhaltung des **Blutdrucks** und des **Wasserhaushalts** zuständigen **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (RAAS) ein.

Biochemie

Struktur

Die **Primärstruktur** von Angiotensin II besteht aus acht **Aminosäuren** (H₂N-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH) mit einer **Molekülmasse** von 1046,19 **Da**.^[1]

Biosynthese

Angiotensin II wird aus dem Dekapeptid **Angiotensin I** im Organismus **enzymatisch** durch das **Angiotensin-konvertierende Enzym** (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) gespalten. Das Angiotensin-konvertierende Enzym ist der Angriffspunkt der **ACE-Hemmer**. Angiotensin I entsteht durch enzymatische Spaltung

von **Angiotensinogen** durch **Renin**. Der primäre Stimulus der Renin-Freisetzung (und damit letztlich auch der Bildung von Angiotensin II) ist ein erniedrigter Blutdruck in der Niere.

Wirkmechanismus

Das gebildete Angiotensin II interagiert mit **Angiotensin-II-Rezeptoren** (AT-Rezeptoren). Durch eine Aktivierung des **AT₁-Rezeptors** kann primär in **Blutgefäßen** eine Kontraktion erfolgen. In der **Niere** wird durch eine Konstriktion der efferenten Blutgefäße die glomeruläre Filtrationsrate möglichst konstant gehalten. In der **Nebenniere** stimuliert Angiotensin II die **Aldosteron-** und **Adrenalinfreisetzung** und in der **Hypophyse** eine Freisetzung von **Vasopressin**. Auch das **Durstgefühl** wird auf eine akute Stimulation von AT₁-Rezeptoren im **Hypothalamus** zurückgeführt. Eine chronische Stimulation des AT₁-Rezeptors führt hingegen zu einer Stimulation **mitogener** Effekte und somit beispielsweise

zur **Hypertrophie** des **Herzens**. Akute und chronische Wirkungen von Angiotensin II auf den AT₁-Rezeptor können indirekt durch ACE-Hemmer und direkt durch **AT₁-Rezeptorantagonisten** (**Sartane**) oder **Saralasin** unterdrückt werden.^[2]

Angiotensin II zeigt ebenfalls eine hohe Affinität zu **AT₂-Rezeptoren**. Die Bedeutung dieser Rezeptoren an den durch Angiotensin II vermittelten Effekten ist hingegen umstritten. Tierversuche an Mäusen gaben Hinweise darauf, dass die Wirkung an AT₂-Rezeptoren im Sinne eines Gegensteuerns dämpfenden Einfluss auf die Wirkungen an AT₁-Rezeptoren hat.

Angiotensinamid, ein Abkömmling des Angiotensin II, ist ein kardiostimulierender und blutdrucksteigernder Arzneistoff.

Abbau

Angiotensin II wird durch Aminopeptidasen in einem mehrstufigen Prozess zu inaktiven Produkten abgebaut. Anfallende Zwischenprodukte, wie das Angiotensin III und das Angiotensin IV können jedoch durchaus noch eine biologische Aktivität besitzen. Angiotensin III bindet mit mäßiger Potenz an den AT₁-Rezeptor, während Angiotensin IV ein **Ligand** an dem noch wenig erforschten AT₄-Rezeptor ist.

Ein alternativer Spaltungsweg des Angiotensins II mit Hilfe des Angiotensin-konvertierenden Enzyms vom Typ 2 wurde erst kürzlich entdeckt.

Geschichte

Angiotensin, ursprünglich Angiotonin bzw. Hypertensin genannt, wurde erstmals 1940 durch I. H. Page beschrieben. Er stellte fest, dass das in der **Leber** gebildete Angiotensinogen ein Substrat für das der **Niere** entstammende Enzym Renin ist. Als Resultat einer enzymatischen Umsetzung konnte eine Substanz gefunden werden, die zu einer **Vasokonstriktion** und einer **Blutdrucksteigerung** führt. Es benötigte aber noch mehr als ein Jahrzehnt, bis durch Leonard T. Skeggs gezeigt werden konnte, dass das Angiotensin ein Gemisch aus mindestens zwei verschiedenen Substanzen ist: dem weitgehend inaktiven Angiotensin I und dem gefäßkontrahierenden Angiotensin II.^{[3][4]}

wirken höhere Konzentrationen über sogenannte V1-Rezeptoren in den Arterien blutdrucksteigernd.

2. Zentrale Wirkung: Aus sogenannten parvozellulären Neuronen wird ADH in den hypophysären Portalkreislauf sezerniert, über den es zum Hypophysenvorderlappen (auch **Adenohypophyse** genannt) gelangt. Aus diesem Hypophysenvorderlappen wird es über V3-Rezeptoren zusammen mit **CRH ACTH** wiederum in das Blut sezerniert. ACTH setzt aus der **Nebennierenrinde Cortisol** frei. Somit ist ADH Bestandteil des hormonalen **Stress-Mechanismus** des Körpers.

ADH dient dem Organismus bei der Steuerung des Wasserhaushalts. Bei Wassermangel im Organismus wird das **Blutplasmahyperton**. Das wird von den **Osmorezeptoren** im **Hypothalamus** festgestellt, die wiederum die Freisetzung von ADH aus der **Neurohypophyse** veranlassen. Ein weiterer Stimulus für die Ausschüttung von ADH ist ein Volumenmangel im arteriellen und im venösen System, der über **Barorezeptoren** im rechten Vorhof des Herzens und im **Aortenbogen** registriert wird. ADH wird über das Blut zu den Epithelzellen des Sammelrohrs in der Niere transportiert. Diese Zellen sind ohne den Einfluss von ADH für Wasser nicht durchlässig und verhindern so die Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn. ADH koppelt nun an membranständige V2-Rezeptoren, die über **cAMP** zur vermehrten Translation von **Aquaporinen (AQP2)** führen und **aquaporinhaltige** Vesikel mit der Zellmembran fusionieren. Die Aquaporine machen die Zellmembran temporär durchlässig für Harnstoff und Wasser, das osmotisch aus dem Primärharn in das hyperosmolare Nierengewebe gezogen wird, woraus es letztlich wieder in das Blut gelangt. In den Nieren bewirkt ADH also eine vermehrte **Reabsorption** von Wasser und **Harnstoff** aus dem **Urin** der **Sammelrohre**.

Ferner wirkt das antidiuretische Hormon in hohen Konzentrationen gefäßverengend. Beide Wirkungen erhöhen den Blutdruck.

Normalwerte

Die Messung von ADH ist schwierig und wird nur von wenigen Speziallaboren angeboten. Da die Halbwertszeit des Analyten bei wenigen Minuten liegt, muss die Blutprobe rasch verarbeitet werden. Zudem bindet ADH stark an Thrombozyten, was die Messung zusätzlich erschwert. Aus diesen Gründen ist die Messung von ADH im Gegensatz zu anderen Hormonen kein fester Bestandteil der klinischen Routine. Eine Alternative besteht inzwischen durch Messung von **Copeptin**, das zusammen mit reifem ADH aus dem gemeinsamen Prohormon gebildet wird und deutlich einfacher messbar ist.

Da ADH durch Alkohol, Rauchen und Coffein beeinflusst wird, müssen zwölf Stunden vor der Blutabnahme eine Alkohol-, Nikotin- und Coffein-**Karenz** und 48 Stunden zuvor eine Medikamenten-Karenz eingehalten werden. Die Bestimmung erfolgt aus mindestens 4,0 mL, tiefgefrorenem **EDTA-Plasma** mittels **Radioimmunassays (RIA)**.

- Blut:
Normalwerte für Erwachsene sind: $2,9 \pm 1,0$ pg/ml
andere Angaben sprechen von: 2,0 – 8,0 pg/ml
- **Osmolalität:**
Indirekte Abschätzung der Serumosmolalität mit folgender Formel:
 - Osmolalität [osmol/kg] = $1,86 \times \text{Na}^+ [\text{mmol/l}] + \text{Glucose} [\text{mmol/l}] + \text{Harnstoff} [\text{mmol/l}] + 9$
oder
 - Osmolalität [osmol/kg] = $2 \times (\text{Na}^+ [\text{mmol/l}] + \text{K}^+ [\text{mmol/l}]) + \text{Glukose}/18 [\text{mg/dl}] + \text{Harnstoff}/6 [\text{mg/dl}]$

Der Referenzbereich für die Osmolalität im Serum liegt bei 280–310 mosmol/kg. Die Werte für 24-Stunden-Urin liegen bei 50–1200 mosmol/kg.

- Urinosmolalität:
nach zwölfstündigem Dursten entspricht die Urinosmolalität etwa dem Dreifachen der Serumosmolalität oder ca. 800–900 mosmol/kg

Pathophysiologie

Bei ADH-Mangel kommt es zu einem starken Wasserverlust, dem **Diabetes insipidus centralis**. Durch Funktionsminderung der V2-Rezeptoren an der Niere (durch Mutation oder Zerstörung) entstehen die gleichen Symptome, jedoch

spricht man dann vom *Diabetes insipidus renalis*. Der bei diesen Krankheitsbildern auftretende Wasserverlust beträgt bis zu 20 Liter pro Tag. Das daraus resultierende **Durstgefühl** wird durch Trinken äquivalenter Flüssigkeitsmengen gestillt.

Beim Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (**SIADH**, syn. **Schwartz-Bartter-Syndrom**) kommt es zur verminderten Wasserausscheidung und zu einer Hyponatriämie. Dieses Syndrom kann sich unter anderem bei **Lungenkrebs** einstellen (**Paraneoplastisches Syndrom**), bei dem entartete Zellen Hormone, in diesem Fall ADH oder ADH-ähnliche Stoffe, produzieren.

Alkohol hemmt die Sekretion von Vasopressin (ADH) aus der Hypophyse, mit der Folge einer vermehrten Wasserausscheidung. Das ist ein Grund für den sogenannten **Nachdurst**. Flüssigkeitsmangel kann zu **Kopfschmerzen** führen. **Nikotin** führt im Gegensatz dazu zu vermehrter ADH-Sekretion.

ADH als Arzneistoff



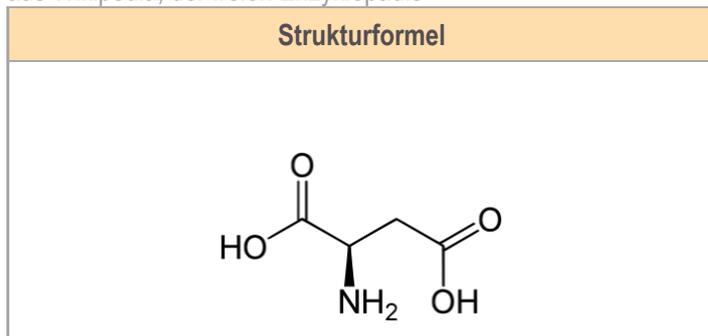
Vasopressin in Stechampulle

Vasopressin wird als stark blutdrucksteigernde Substanz bei Patienten im **Schockzustand** eingesetzt.^[6] Der **Diabetes insipidus centralis** kann durch die Gabe von ADH behandelt werden. Verwendet wird allerdings das nicht völlig identische Analogon **Desmopressin**. ADH wird bei der **Hämodialyse** eingesetzt.^[6]

Asparaginsäure

Aminosäuredatierung Racemisierung Biochemie

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



| L-Asparaginsäure (links) bzw. D-Asparaginsäure (rechts) | |
|--|--|
| Allgemeines | |
| Name | Asparaginsäure |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> Aspartinsäure Aminobernsteinsäure 2-Aminobutandisäure (S)-(+)-Aminobernsteinsäure (S)-Aminobernsteinsäure Abkürzungen: <ul style="list-style-type: none"> Asp (Dreibuchstabencode) D (Einbuchstabencode) |
| Summenformel | C ₄ H ₇ NO ₄ |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> 56-84-8 (L-Enantiomer) 1783-96-6 (D-Enantiomer) 617-45-8 (DL-Asparaginsäure) |
| PubChem | 424 |
| ATC-Code | V06DD |
| DrugBank | NUTR00016 |
| Kurzbeschreibung | farblose Blättchen oder Stäbchen ^[9] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 133,10 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |
| Schmelzpunkt | 270–271 °C (Zersetzung) ^[9] |
| pK _s -Wert | <ul style="list-style-type: none"> pK_{s, α-COOH} = 1,99^[9] pK_{s, β-COOH} = 3,90^[9] pK_{s, NH₂} = 9,90^[9] |
| Löslichkeit | schlecht in Wasser (4 g·l ⁻¹ bei 20 °C) ^[2] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[2] | |
| <i>keine GHS-Piktogramme</i> | |
| H- und P-Sätze | H: <i>keine H-Sätze</i> |
| | P: <i>keine P-Sätze</i> |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

Asparaginsäure, abgekürzt **Asp** oder **D**, ist in ihrer natürlichen **L-Form** eine der 20 **proteinogenen α-Aminosäuren**. Das Säureanion bezeichnet man als Aspartat-Ion. Da Aminosäuren im Körper normalerweise immer **deprotoniert** vorliegen, wird in der **Biochemie** statt L-Asparaginsäure häufig nur die Bezeichnung **L-Aspartat** verwendet.

In diesem Artikel betreffen die Angaben zur Physiologie

allein die L-Asparaginsäure [Synonym: (S)-Asparaginsäure]. Wenn in diesem Text und in der wissenschaftlichen Literatur ohne jeden Zusatz „Asparaginsäure“ erwähnt wird, ist stets L-Asparaginsäure gemeint. Die **racemische** DL-Asparaginsäure [Synonym: (RS)-Asparaginsäure] und die **enantiomerenreine** D-Asparaginsäure [Synonym: (R)-Asparaginsäure] sind synthetisch zugänglich und besitzen nur geringe praktische Bedeutung.

Die partielle **Racemisierung** von L-Aminosäuren kann zur **Aminosäuredatierung** – einer Altersbestimmung fossilen Knochenmaterials – herangezogen werden.^[8]

Geschichte

Der französische Pharmazeut August-Arthur Plisson isolierte 1827 **Asparagin** aus der Eibe und wies nach, dass das das zuvor von **Pierre-Jean Robiquet** ebenfalls aus der **Eibe** gewonnene „Althein“ mit dem von **Louis-Nicolas Vauquelin** und Robiquet erhaltenen Asparagin identisch ist. Die Synthese von Asparaginsäure gelang Plisson durch Umsetzung von Asparagin mit Bleioxid-Hydrat und der nachfolgenden Trennung durch **Schwefelwasserstoff** („Hydrothionsäure“).^[9] Er nannte die gewonnene Säure „acide aspartique“ (zu deutsch ‚Asparaginsäure‘). **Hermann Kolbe** klärte 1862 die Struktur von Asparagin und Asparaginsäure auf.^[8]

Eigenschaften

Asparaginsäure reagiert aufgrund ihrer zwei **Carboxygruppen** sauer. Daher liegt diese Aminosäure physiologisch – je nach pH-Wert – meist als inneres **Salz** in Form eines Aspartats vor.

Vorkommen

L-Asparaginsäure wurde erstmals synthetisch aus **Asparagin** gewonnen, das in den Keimlingen von **Leguminosen** vorkommt. **Gemüsespargel** (*Asparagus officinalis*) enthält ebenfalls relativ hohe Anteile an L-Asparaginsäure. L-Asparaginsäure kommt in den meisten Proteinen in unterschiedlichen Anteilen vor und ist in jedem eiweißhaltigen Nahrungsmittel vorhanden. Die folgenden L-asparaginsäurereichen Beispiele beziehen sich jeweils auf 100 g des Lebensmittels, zusätzlich ist der prozentuale Anteil von Asparaginsäure am Gesamtprotein angegeben.^[8]

| Lebensmittel | Gesamtprotein | Asparaginsäure | Anteil |
|---|---------------|----------------|--------|
| Sojaprotein, Isolat | 80,69 g | 10,20 g | 12,6 % |
| Eiklar, getrocknet | 81,10 g | 8,25 g | 10,2 % |
| Kabeljau, atlantisch, getrocknet und gesalzen | 62,82 g | 6,43 g | 10,2 % |
| Erdnussmehl, entfettet | 52,20 g | 6,37 g | 12,2 % |
| Spirulina, getrocknet | 57,47 g | 5,79 g | 10,1 % |
| Tofu, gefriergetrocknet (Kōya-dōfu) | 47,94 g | 5,30 g | 11,1 % |
| Sonnenblumenkernmehl, teilweise entfettet | 48,06 g | 5,16 g | 10,7 % |

Biosynthese und industrielle Herstellung

Die Biosynthese von L-Asparaginsäure erfolgt zum Beispiel aus der homologen **Ketosäure Oxalacetat** durch **Transaminierung**. Industriell wird die L-Asparaginsäure nach einem biotechnologischen Verfahren enantioselektiv durch Anlagerung von Ammoniak an die C=C-**Doppelbindung** von **Fumarsäure** gewonnen.^[10] Dabei wird ein **Mikroorganismus** mit dem **Enzym** L-Aspartase eingesetzt.

Funktionen

L-Aspartat (die konjugierte **Base** der **Asparaginsäure**) soll bei **Wirbeltieren** zusammen mit **Glutaminsäure** in mehr als 50 Prozent aller **Synapsen** des **zentralen Nervensystems** als **Transmitter** fungieren, unter anderem in den Kletterfasern des **Kleinhirns** und den Moosfasern der **Ammonshornformation**. Es wirkt über die Stimulation der **NMDA-Rezeptoren**. Die Wirkung ist jedoch nicht so stark wie mit **Glutamat**.^[11]

Außerdem wird L-Asparaginsäure im **Harnstoffzyklus** durch das **Enzym** Argininosuccinat-Synthetase mit **Citrullin** unter Spaltung von **ATP** zu **AMP** und **PP_i** zu **Argininosuccinat** zusammengefügt. Dieses wird dann durch die Argininosuccinatlyase in L-**Arginin** und **Fumarat** aufgespalten. L-Arginin gibt dann **Harnstoff** ab, während Fumarat wieder im **Citratzyklus** zum **Oxalacetat** konvertiert wird, das wieder

zum L-Aspartat transaminiert werden kann

(**Aminogruppenübertragung** von α -Aminosäuren auf Harnstoff *via* Transaminierung von Oxalacetat).

Verwendung

Erhebliche Mengen L-Asparaginsäure werden für die Herstellung des Süßstoffs **Aspartam** eingesetzt. Weiterhin wird L-Asparaginsäure als Edukt für

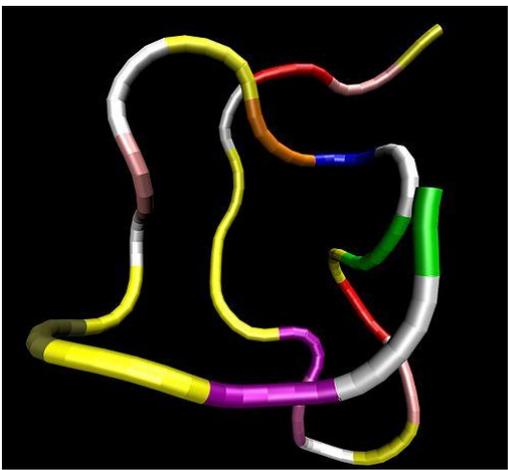
diestereoselektive Synthese einer Vielzahl weiterer **chiraler** organisch-chemischer Verbindungen benutzt.^[8] N-substituierte **Polyasparaginsäureester** werden als Reaktivkomponenten in modernen Lacksystemen eingesetzt.

Weiterhin findet L-Asparaginsäure Anwendung als Bestandteil von Infusionslösungen zur **parenteralen Ernährung** und als **Salzbildner**.^[10]

Atriales natriuretisches Peptid

PubMedTaxonUniProt

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Atriales natriuretisches Peptid | |
|---|--|
|  | |
| 3D-Struktur einer ANP-Variante ^[8] | |
| Vorhandene Strukturdaten: 1anp, 1yk0 | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 28 aa; 3,08 kDa |
| Präkursor | Prepronatriodilatin |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | <i>NPPA</i> ; ANP; PND |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 108780 MGI: 97367 |

| Vorkommen | | |
|----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 4878 | n/a |
| Ensembl | ENSG00000175206 | n/a |
| UniProt | P01160 | P05125 |
| Refseq (mRNA) | NM_006172 | n/a |
| PubMed-Suche | 4878 | n/a |

Atriales natriuretisches Peptid (ANP, auch bekannt als atrialer natriuretischer Faktor (ANF), ältere Bezeichnungen sind Atriopeptin, natriuretisches Peptid Typ A, Cardionatine, CDD, Cardiodilatin oder Vorhof-Natriuretischer Faktor), ist ein **Peptidhormon**, das zum größten Teil von den **Muskelzellen (Myocyten)** des **Herzvorhofes (Atrium)** aufgrund von Dehnungsreizen ausgeschüttet wird. Es bewirkt eine Steigerung der **Harnausscheidung**. Daran gekoppelt ist eine Natriumionen ausschwemmende (natriuretische) Wirkung.

Die Höhe des Hormonspiegels wurde teilweise als Hinweis für den Schweregrad einer **Herzinsuffizienz** betrachtet, hat jedoch keinen diagnostischen Wert erreichen können. Im klinischen Alltag hat sich das verwandte **BNP** durchgesetzt.^[9] **Adolfo J. de Bold** und sein Team entdeckten ANP 1981 in Kanada.

Biosynthese

Das ANP-Gen hat drei **Exons** und zwei **Introns**, es codiert für ein 151 **Aminosäuren** großes Präpro-ANP, aus dem durch Abspaltung eines **N-terminalen Signalpeptids** (25 Aminosäuren) Pro-ANP wird. **Corin**, eine membranständige **Serinprotease**, spaltet ANP vom **C-Terminus** ab (28 Aminosäuren). Der Anfang und das Ende sind durch eine Disulfidbrücke zu einem Ring geschlossen. Außer im Herzen findet die Synthese in geringerem Umfang auch in **Gehirn**, **Nebenniere** und **Niere** statt. Das in Sammelrohrzellen aus Pro-ANP gebildete Urodilatin enthält 32 Aminosäuren und ist biologisch stabiler als ANP. Ein anderes Peptid, das aus Pro-ANP abgespalten wird, ist Cardiodilatin (CDP). Zwei verwandte natriuretische Peptide, die von anderen Genen codiert werden, sind **BNP** und **CNP**.

Physiologie und Biochemie

ANP wird bei erhöhtem Druck und Überdehnung der Herzvorhofwand vermehrt ausgeschüttet. Es ist an der **Blutdruckregulation** (genauer an der Blutdrucksenkung) beteiligt. Dabei wirkt es sowohl in der **Niere** als auch in der glatten Muskulatur der **Arteriolen**.

Das ANP ist ein vasodilatatorischer Botenstoff. Es verursacht durch Aktivierung (Bindung von ANP/BNP als Ligand am A-Rezeptor, CNP am B-Rezeptor und Homodimerisierung)

von **membranständigen Guanylylcyclasen** einen Anstieg der intrazellulären **cGMP-Konzentration**. cGMP aktiviert die cGMP-abhängige Proteinkinase (PRKG1), welche durch Phosphorylierung **ATP-abhängige** Calciumpumpen in der Zellmembran aktiviert. **Calcium**-Ionen werden vermehrt aus der Zelle transportiert. Dadurch kommt es zur Relaxation der glatten Muskulatur. Des Weiteren bindet ANP (BNP und CNP) an einen weiteren **Transmembranrezeptor** (C-Rezeptor), dessen Aktivierung nicht zu einer cGMP-Erhöhung führt und für den eine Clearance-Funktion angenommen wird, der also überschüssiges ANP bindet und einem intrazellulären Abbau zuführt.^[3]

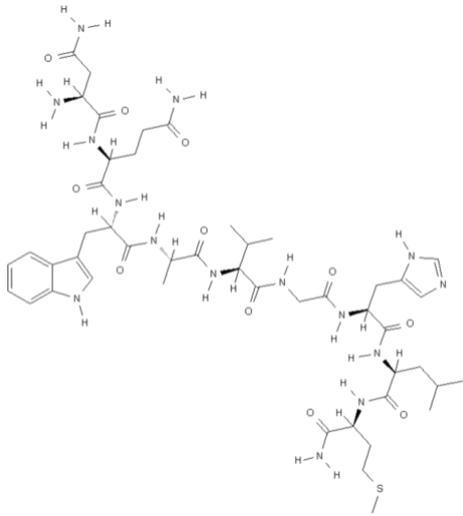
ANP wirkt auch in der Niere: Es vermindert die Natriumrückgewinnung und führt damit zu einer erhöhten Natrium- und Chloridausscheidung. Da Natriumchlorid osmotisch aktiv ist, folgt Wasser. Durch die Vasodilatation auch in den glomerulären Gefäßen, wird die Filtrationsrate gesteigert. Dies führt zu einer erhöhten Harnausscheidung und einem verminderten Plasmavolumen. Eine Verringerung des Plasmavolumens führt ebenfalls zu einem verminderten Blutdruck. In den Arteriolen führt ANP indirekt, über die Senkung der Reninkonzentration, zu einer Vasodilatation. Im Hypothalamus wird durch ANP das Durstgefühl gehemmt. In der Hypophyse die ADH-Ausschüttung herabgesetzt.

Eine weitere Wirkung ist die Hemmung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems**, indem die Freisetzung sowohl von **Renin** als auch **Aldosteron** reduziert wird.

Bombesin

PeptidAminosäurePrimärstruktur

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Bombesin (<i>Bombina bombina</i>) | |
|--|-----------------------------------|
|  | |
| Strukturformel | |
| Masse/Länge Primärstruktur | 14 Aminosäuren |
| Bezeichner | |
| Externe IDs | • UniProt: P84214 |

Bombesin ist ein erstmals 1971 aus der Haut der **Rotbauchunke** (*Bombina bombina*) isoliertes **Peptidhormon**, das aus 14 **Aminosäuren** besteht und in ähnlicher Struktur als **Gastrin Releasing Peptide** (GRP) mit 27 Aminosäuren auch bei Menschen und Säugetieren nachgewiesen werden kann.

Primärstruktur

Primärstruktur: **Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-CONH₂**.^[1] (Modifikationen: N-Terminus: Glutamin → Pyroglutaminsäure, C-Terminus: Methionin → Methioninamid) (Pyr für Pyroglutaminsäure wird auch als pGlu abgekürzt)

Neun der letzten zehn Aminosäuren am **C-terminalen** Ende stimmen bei Bombesin und GRP überein und stellen den biologisch aktiven Anteil der Substanz und gleichzeitig das kürzeste Fragment dar, das an den GRP-Rezeptor binden kann. Beide gehören mit Neuromedin B zur Familie der bombesinähnlichen Peptide.

Bei der **Chinesische Rotbauchunke** (*Bombina orientalis*) gibt es mindestens drei verschiedene Formen von Bombesin, alle **Agonisten** mit unterschiedlicher Affinität für die bekannten Bombesin-Rezeptoren.^[2] In der Haut von *Bombina*

variegata wurde Bombesin zusammen mit anderen **insulinotrope** Peptiden gefunden.^[3]

Ausblick

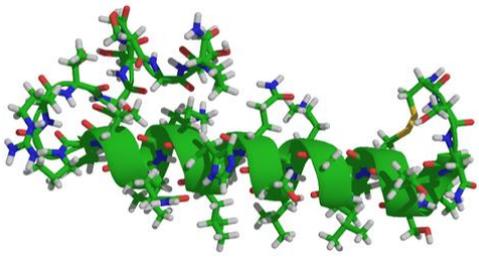
Da Tumorzellen vermehrt Neuropeptid-spezifische **Rezeptoren** aufweisen und sich Bombesin auch an der Entstehung von **Brust-** und **Prostatakrebs** beteiligt zeigte, wird derzeit nach metabolisch stabileren Bombesin-Analoga geforscht, die radioaktiv markiert sowohl in der Diagnostik als auch - als **Radiopharmaka** - zur gezielten Therapie verschiedener Malignome eingesetzt werden könnten.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Bombesin trotz seiner stimulierenden Wirkung auf die Gastrin- und Magensäureproduktion eine Substanz mit magenschützenden Eigenschaften sein könnte.^[4]

Calcitonin

PhosphatNebenschilddrüseUniProt

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Calcitonin | |
|--|---|
|  | |
| Calcitonin vom Lachs nach PDB 2GLH | |
| Vorhandene Strukturdaten: 1bku , 1byv , 1bzb , 1fb9 , 2glh | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 32 Aminosäuren |
| Präkursor | (Procalcitonin, 141 Aminosäuren) |
| Isoformen | 3 |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | CALCA ; CALC1 |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 114130 UniProt: P01258 MGI: 2151253 |
| Arzneistoffangaben | |
| ATC-Code | H05BA01 |

Vorkommen

| | |
|----------------------|------------------------------|
| Homologie-Familie | Calcitonin |
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi |

Das **Calcitonin** (syn. *Kalzitonin*, *Thyreocalcitonin*) ist ein Protein, das zur Gruppe der **Peptidhormone** gehört. Es wird bei den Säugetieren in den **C-Zellen** („C“ für Calcitonin) der **Schilddrüse** gebildet. Sie werden auch als parafollikuläre Zellen bezeichnet, da sie sich neben den Follikel epithelzellen der Schilddrüse, den Thyreozyten, befinden. Bei anderen **Wirbeltieren** erfolgt die Bildung im **ultimobranchialen Körper**.

Calcitonin ist der Gegenspieler zum in den **Nebenschilddrüsen** gebildeten **Parathormon**. Beide Hormone regulieren den **Calcium-** und **Phosphathaushalt** des Körpers. Calcitonin hat eine calciumsenkende Wirkung.

Mit dem Calcitonin verwandt ist das „**Calcitonin Gene-Related Peptide**“ (CGRP). Beide gehen auf ein gemeinsames primäres **mRNA**-Transkript zurück (beide sind auf dem **CALCA**-Gen codiert). Durch gewebespezifisches alternatives **Spleißen** wird in der Schilddrüse vorwiegend Calcitonin gebildet, während im **Zentralnervensystem** und im peripheren Nervensystem in **sensorischen Neuronen** hauptsächlich CGRP produziert wird.

Geschichte

Calcitonin wurde 1961 von *Copp* und *Cameron* in isolierten Schild- und **Nebenschilddrüsen** von **Hunden** postuliert.^[1] Sie schrieben dem Calcitonin bereits eine Calcium-senkende Wirkung zu, ordneten die Herkunft des Hormons allerdings zunächst den Nebenschilddrüsen zu.^[2] Drei Jahre später wurde entdeckt, dass es sich bei Calcitonin um ein Hormon der Schilddrüse handelt^[3] und 1967 konnten auch die dafür verantwortlichen Zellen, die parafollikulären Zellen, ausgemacht werden.^[4] Die parafollikulären Zellen selbst wurden bereits 1876 in den Schilddrüsen von Hunden entdeckt.^{[5][6]}

Struktur

Das humane Calcitonin (hCT) ist ein **Polypeptid**, das aus 32 **Aminosäuren** besteht und eine **Molekülmasse** von 3421 **Dalton** hat.^[7]

Eine intramolekulare **Disulfidbrücke** zwischen Cys-1 und Cys-7 und ein amidierter **C-Terminus** (Prolinamid) sind

wichtig für die biologische Aktivität. CT(8-32) ohne Disulfidbrücke bindet zwar an den Calcitonin-Rezeptor, bewirkt aber keine Rezeptoraktivierung sondern wirkt als kompetitiver Antagonist.

Regulation und Wirkung

Die Calcitoninfreisetzung wird stimuliert durch:

- hohe Calciumkonzentration im Blut
- gastrointestinale Hormone
 - **Pentagastrin**

Calcitonin senkt den Blutcalciumspiegel. Es hemmt durch Reduzierung der Aktivität der Osteoklasten die Calciumfreisetzung aus dem Knochen, fördert die Calciumausscheidung über die Niere und setzt die Calciumresorption im Darm herab. Bezüglich des Calciumspiegels im Blut wirkt es also antagonistisch zum Parathormon. Die Phosphatausscheidung in der Niere steigert es jedoch ebenfalls, wie Parathormon. Calcitonin hat in höherer Dosierung beim Menschen eine diuretische Wirkung. Diese vermehrte proximale Natriurese wird circa 80 Minuten nach der intravenösen Calcitoningabe durch eine vermehrte distale Natriumreabsorption wieder ausgeglichen. Daneben senkt Calcitonin den Phosphatspiegel im Blut durch Hemmung der Rückresorption von Phosphat über die proximalen Tubuluszellen der Niere (synergistische Wirkung zum Parathormon).

Im Vergleich zu den anderen calciumregulierenden Hormonen Parathormon (PTH) und D-Hormon (Calcitriol) scheint Calcitonin allerdings eine stark untergeordnete Rolle zu spielen.

Medizinische Anwendung

Calcitonin ist therapeutisch angezeigt zur Senkung stark erhöhter Calciumspiegel infolge bösartiger Tumorerkrankungen, zur Vorbeugung gegen akuten Verlust an Knochenmasse etwa nach osteoporotisch bedingten Knochenbrüchen (Frakturen) und zur Behandlung der Paget-Krankheit (Osteodystrophia deformans). Die Anwendung erfolgt subcutan, intramuskulär oder intravenös. Arzneilich verwendet wird nicht das humane Calcitonin, sondern ein Lachs-Calcitonin.

Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie Hautrötung („Flush“) im Gesicht. Patienten, die an einer Hypocalcämie leiden, dürfen mit Calcitonin nicht behandelt werden. 2012 wurden Hinweise auf ein erhöhtes Auftreten bösartiger Tumoren (Malignität) nach langfristiger Anwendung bekannt, was zu entsprechenden Einschränkungen der Anwendung führte; so ist Calcitonin etwa zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, die auf eine längere Behandlungsdauer ausgelegt ist, nicht indiziert.^[8]

Blutspiegel

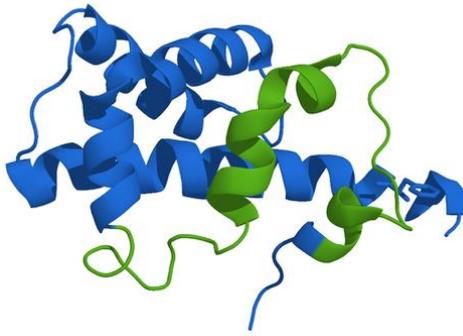
Das Calcitonin wird als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom verwendet. Der Normalwert bei Erwachsenen ist kleiner als 10 ng/dl (entspricht 2,8 pmol/l). Umrechnungsfaktor von ng/dl in pmol/l für Calcitonin: $\text{ng/l} \times 0,28 = \text{pmol/l}$. Einen zu niedrigen Calcitoninspiegel gibt es vermutlich nicht. Auch bei Gesunden kann Calcitonin unter der Nachweisgrenze der derzeit verfügbaren Tests liegen. Einen zu hohen Wert findet man:

- selten bei der Schilddrüsenüberfunktion
- beim medullären Schilddrüsenkarzinom (C-Zellkarzinom)
- bei C-Zell-Hyperplasie (z. B. im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie, Typ IIa (MEN-IIa))
- bei Niereninsuffizienz
- bei Leberzirrhose
- manchmal bei neuroendokrinen Tumoren, wie dem Bronchialkarzinom

Calcitonin Gene-Related Peptide

Neuropeptid Migräne Blutgefäß

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Calcitonin-related Polypeptid | | |
|---|--|---------------------------------|
|  | | |
| CALCA grün im Präpeptid, theoretische Struktur nach PDB 1LS7 | | |
| Masse/Länge Primärstruktur | 37 Aminosäuren | |
| Präkursor | (127/128 aa) | |
| Isoformen | α und β | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Name(n) | CALCA , CALCB ; CALC1/CALC2 ; CGRP-I/II | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 114160 MGI: 2151253 | |
| Vorkommen | | |
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | CALCA | CALCB |
| Entrez | 796 | 797 |
| Ensembl | ENSG00000110680 | ENSG00000175868 |
| UniProt | P06881 | P10092 |
| Refseq (mRNA) | NM_001002947 | NM_000728 |
| PubMed-Suche | 796 | 797 |

Das **Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)** ist ein aus 37 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid. Dieses Peptid wird durch dasselbe Gen wie Calcitonin codiert und wird aus diesem im peripheren Nervensystem sowie Zentralnervensystem durch selektives Splicing der mRNA gebildet. Das Calcitonin Gene-Related Peptide zählt zu den stärksten Blutgefäß erweiternden Substanzen und spielt bei

der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle. Das Calcitonin Gene-Related Peptide wurde 1983 durch M.G. Rosenfeld entdeckt.^[1]

Biochemie

Vom Calcitonin Gene-Related Peptide sind derzeit zwei Isoformen bekannt, α-CGRP und β-CGRP, die sich in drei Aminosäuren voneinander unterscheiden. Die Genloci für α-CGRP und β-CGRP sind identisch mit denen für α- bzw. β- Calcitonin und befinden sich auf dem Chromosom 11. Beide Gene (α- Calcitonin/CGRP und β- Calcitonin/CGRP) bestehen aus 6 Exons, aus denen durch gewebespezifisches alternatives Splicing im Nervensystem die Calcitonin Gene-Related Peptide und in der Schilddrüse die Calcitonine gebildet wird. Beide Isoformen des Calcitonin Gene-Related Peptide bestehen aus 37 Aminosäuren. Für eine Bindung an die CGRP-Rezeptoren CGRP₁ und CGRP₂, welche die physiologischen und pathophysiologischen Effekte des Calcitonin Gene-Related Peptides vermitteln, sind insbesondere die Aminosäuren 8-37 essenziell. Zusätzlich sind die Aminosäuren 1-7 und das Vorkommen einer Disulfidbindung innerhalb dieser Aminosäuren Voraussetzung für die agonistische Wirksamkeit an den CGRP-Rezeptoren.

Durch ihre strukturelle Ähnlichkeit mit dem Calcitonin Gene-Related Peptide werden auch die Peptide Adrenomedullin und Amylin der Calcitonin-/CGRP-Familie zugeordnet.

Vorkommen

Das Calcitonin Gene-Related Peptide kommt in hoher Dichte im Zentralnervensystem, insbesondere in den sensorischen Ganglien, im Nervus trigeminus, in der Hirnrinde und in der Hypophyse vor. Dieses Neuropeptid kann auch an Nervenenden des Peripheren Nervensystems in Blutgefäßen (insbesondere Arterien) und am Herzen nachgewiesen werden. In den diese Gewebe innervierenden Neuronen kommt das Calcitonin Gene-Related Peptide gemeinsam mit Noradrenalin, Vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Neuropeptid Y, Somatostatin oder Substanz P vor.

Funktion

Das Calcitonin Gene-Related Peptide zählt zu den stärksten blutgefäßrelaxierenden Substanzen. Bereits eine CGRP-

Konzentration von wenigen pmol/l zeigt deutliche vasorelaxierende Effekte. Diese CGRP-induzierte Vasorelaxation wird einerseits über eine direkte **glattmuskuläre** Relaxation via Aktivierung der **Adenylcyclase** und andererseits über einen indirekten Mechanismus via Freisetzung von **Stickstoffmonoxid** (NO) aus dem **Endothel** vermittelt. In Verbindung mit seinen Eigenschaften als **Entzündungsmediator** wird eine Dilatation der Kranialarterien durch das Calcitonin Gene-Related Peptide als ein wesentlicher Schritt in der **Pathogenese** der Migräne angesehen.

Des Weiteren führt es direkt zu positiv inotropen und positiv chronotropen Effekten am **Herzen** und besitzt **mitogene** Eigenschaften. Im Zentralnervensystem ist das Calcitonin Gene-Related Peptide an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt. An der **Niere** wirkt dieses Peptid diuretisch über eine Erhöhung der glomerulären Filtration. Auch an der **Magensäuresekretion** und an der Steuerung der Hormon-Freisetzung aus der **Hypophyse** ist das Calcitonin Gene-Related Peptide beteiligt. Am Calcitonin-Rezeptor der **Osteoklasten** zeigt es hingegen nur schwache Wirkungen.

Therapeutisches Potenzial

Das Calcitonin Gene-Related Peptide, sowie Substanzen, die seine Wirkung imitieren (CGRP-Rezeptoragonisten) oder hemmen (**CGRP-Rezeptorantagonisten**) werden derzeit noch nicht in der **Prophylaxe** und der **Therapie** von Erkrankungen eingesetzt. Zahlreiche mögliche Anwendungsgebiete für diese Substanzen werden jedoch diskutiert.

CGRP-Rezeptoragonisten

Auf Grund ihrer vasorelaxierenden Eigenschaften werden das Calcitonin Gene-Related Peptide und CGRP-Agonisten u.a. als potenzielle **Arzneistoffe** in der Therapie der **koronaren Herzkrankheit**, des **Pulmonalen Bluthochdrucks**, der **erektilen Dysfunktion** und peripherer Durchblutungsstörungen diskutiert.

CGRP-Rezeptorantagonisten

Basierend auf experimentellen Daten werden derzeit CGRP-Rezeptorantagonisten, wie Olcegepant und Telcagepant, als potenzielle migränewirksame Arzneistoffe entwickelt. Insbesondere Telcagepant, das in **klinischen Studien** der Phase III getestet wurde, zeigt eine Wirksamkeit, die mit

Standardmigränetherapeutika vergleichbar ist², seine klinische Entwicklung wurde aber nicht weitergeführt³.

Cholecystokinin

GenlocusEnsemblPeptidhormon

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Cholecystokinin | | |
|---|--|----------------------------------|
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 58 aa; 33 aa; 22 aa; 8 aa | |
| Präkursor | Procholecystokinin, 95 aa | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Namen | <u>CCK</u> ; MGC117187 | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: <u>118440</u> MGI: <u>88297</u> | |
| Vorkommen | | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Kiefernmäuler | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | <u>885</u> | <u>12424</u> |
| Ensembl | <u>ENSG00000187094</u> | <u>ENSMUSG00000032532</u> |
| UniProt | <u>P06307</u> | <u>Q53WS9</u> |
| Refseq (mRNA) | <u>NM_000729</u> | <u>NM_031161</u> |
| Refseq (Protein) | <u>NP_000720</u> | <u>NP_112438</u> |
| Genlocus | <u>Chr 3: 42.27 – 42.28 Mb</u> | <u>Chr 9: 121.34 – 121.34 Mb</u> |
| PubMed-Suche | <u>885</u> | <u>12424</u> |

Cholecystokinin (CCK) oder **Pankreozym** (**PZ** oder **PKZ**) ist ein **Peptidhormon** des **Magen-Darm-Trakts**. Auch im Gehirn spielt es eine wichtige Rolle als **Neurotransmitter**. Wörtlich übersetzt heißt der Name auf deutsch **Gallenblasenbeweger**. Cholecystokinin ist aber auch zentralnervös beteiligt an der Auslösung des **Sättigungsgefühls**.

Struktur

CCK besteht aus einer unterschiedlichen Anzahl von **Aminosäuren** (z.B. CCK58, CCK33, CCK8), die aus dem **Prohormon** Procholecystokinin (95 Aminosäuren) **prozessiert** werden.^[6] Es ähnelt in seiner Struktur dem **Gastrin**. Die letzten fünf C-

terminalen Aminosäuren sind identisch mit denen vom Gastrin.

Bildungsort

Es wird im oberen **Duodenum** (Zwölffingerdarm) sowie im darauffolgenden **Jejunum** (Leerdarm) in speziellen enteroendokrinen Zellen, den sogenannten I-Zellen, produziert. Die Ausschüttung des Hormons wird durch **Fett-** und **Aminosäuren** im Nahrungsbrei angeregt.

Zielorgan und Wirkungsweise

Zielorgane von Cholecystokinin sind **Gallenblase** und **Bauchspeicheldrüse** (Pankreas). CCK regt die Pankreassekretion an und bewirkt gleichzeitig eine Kontraktion der **glatten Muskulatur** der Gallenblasenwand, sowie die Erschlaffung des **Musculus sphincter Oddii** und dadurch den Gallenfluss. Es stimuliert die **Peristaltik** von **Dünndarm** und **Dickdarm**. CCK vermindert die Wirkung von Gastrin im Magen durch kompetitive Verdrängung von dem CCKB-Rezeptor und vermindert dadurch die Salzsäureproduktion. Darüber hinaus spielt es bei der Entstehung von Angst und Panik sowie bei **Angststörungen** eine Rolle. Außerdem ist es für das Sättigungsgefühl verantwortlich, indem es auf den **Nucleus tractus solitarii** (NTS) wirkt, der in der zum **Hirnstamm** gehörenden **Medulla oblongata** liegt.

Cholecystokinin-Rezeptoren

Die Effekte des CCK auf die verschiedenen Zellen werden durch **Membranrezeptoren** vermittelt. Analog zur Entdeckung des CCK wurden seine Rezeptoren ebenfalls zuerst im Verdauungstrakt nachgewiesen (CCK-A-Rezeptor: A - "alimentary", überwiegend in **Gallenblase** und **Bauchspeicheldrüse**). Erst 1980 konnten Rezeptoren für Cholecystokinin auch im Gehirn nachgewiesen werden (CCK-B-Rezeptor: B - "Brain", überwiegend im **Gehirn**, aber auch im **Magen**)^[8]. Im Jahre 1992 wurden nacheinander die Gene sowohl des CCK-A-Rezeptors als auch des CCK-B-Rezeptors entdeckt und kloniert. Dadurch ließ sich zugleich die Proteinstruktur beider Rezeptoren aufklären. Beide Rezeptoren gehören zur Superfamilie der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren**. Sie bestehen aus sieben transmembranären Domänen, ihre Proteinstruktur ist zu 48 % identisch. Die genetische Information liegt jedoch auf unterschiedlichen Chromosomen (CCKAR auf Chr. 4, CCKBR auf Chr. 11)^[9]. Der CCK-B-

Rezeptor ist dabei mit dem **Gastrin**-Rezeptor genetisch identisch und unterscheidet sich nur in 5 Aminosäuren aufgrund einer **Splicing-Variante**^[4].

Forschungsgeschichte

Cholecystokinin wurde erstmals 1928/1929 von dem US-amerikanischen Physiologen **Andrew Conway Ivy** und dem Neurochirurgen Eric Oldberg nachgewiesen. 1941 entdeckten Harper und Raper die Wirkung eines Hormons, dass sie Pancreozymin nannten. 25 Jahre später wurde es von Johan Erik Jorpes und Viktor Mutt isoliert und aufgereinigt, wobei sie erkannten, dass Cholecystokinin und Pancreozymin identisch sind.^[5]

CRH (Corticotropin-releasing Hormone)

AminosäureACTHHypothalamus

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Corticotropin-releasing Hormone | | |
|---|---|---|
| Vorhandene Strukturdaten: 1go9, 1goe | | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 41 aa; 4,76 kDa | |
| Präkursor | (191 aa) | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Namen | <i>CRH</i> ; CRF | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none">OMIM: 122560MGI: 88496 | |
| Vorkommen | | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 1392 | 12918 |
| Ensembl | ENSG00000147571 | ENSMUSG00000049796 |
| UniProt | P06850 | Q14AA2 |
| Refseq (mRNA) | NM_000756 | NM_205769 |
| Refseq (Protein) | NP_000747 | NP_991338 |
| Genlocus | Chr 8: 67.25 – 67.25 Mb | Chr 3: 19.89 – 19.89 Mb |
| PubMed-Suche | 1392 | 12918 |

Das **Corticotropin-releasing Hormone (CRH)** bzw. der **Corticotropin Releasing Factor (CRF)**, auch **Corticoliberin** genannt, ist ein **Polypeptid**, das aus 41 **Aminosäuren** besteht und im **Nucleus paraventricularis** des **Hypothalamus** gebildet wird. Von dort gelangt es über **Portalgefäße** zum **Hypophysenvorderlappen**, wo es die **cAMP-abhängige Proteinkinase A** aktiviert. Das wiederum stimuliert v. a. die Ausschüttung von **ACTH** (Adrenokorticotropes Hormon) und aktiviert den **Sympathikus**.

Die Ausschüttung von CRH unterliegt einem **zirkadianen** Rhythmus (morgens stärkere Sekretion als am Abend), Impulsen aus dem **limbischen System** und der negativen Rückkopplung durch die unter ACTH-Einfluss gebildeten **Glucocorticoide**.

Die Ausschüttung wird ferner durch **IL-1 β** und **TNF** stimuliert; die endogene Kortisonausschüttung wird so an ein Entzündungsgeschehen im Körper angepasst^[1].

Wirkung

Neben der basalen und der **stressinduzierten** Sekretion von Adrenocorticotropem-Hormon (**ACTH**) und anderen **Proopiomelanocortin-** (POMC-) verwandten **Peptiden**, der endokrinen Funktion und der Kontrolle der hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Achse, scheint CRF auch bei vielen anderen zentralen und peripheren Prozessen involviert zu sein. So wird die Beteiligung im kardiovaskulären System, im Entzündungsgeschehen, im Fortpflanzungssystem, in der Schwangerschaft, bei der **Thermoregulation**, bei der Nahrungsaufnahme und der Psyche vermutet.

Bildung

CRH wird hauptsächlich im kleinzelligen Anteil des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet. Synthese von CRH findet allerdings auch in anderen ZNS Regionen wie im Hirnstamm und auch anderen peripheren Organen (z.B. Lunge, Nebenniere, Gastrointestinaltrakt) statt.^[2]

Erforschung

Das CRH wurde erstmals 1981 aus **Schafshypothalami** isoliert und charakterisiert. Das CRF-Peptid ist nicht bei allen Spezies identisch. So existieren in verschiedenen Spezies unterschiedliche CRF-Peptide, die sich in ihrer Sequenz mehr oder weniger vom menschlichen CRF unterscheiden.

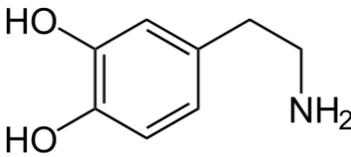
Nachdem 1981 der aus 41 Aminosäuren bestehende oCRF (ovine) von Vale et al. aus Schafshypothalami isoliert wurde, folgte bereits 1983 die Sequenzaufklärung von identischem rCRF (rat) und hCRF (human). oCRF unterscheidet sich in sieben der 41 Aminosäuren vom r/hCRF. In der Folgezeit wurden zwei nicht-Säugetier-CRF-Peptide, Sauvagin und Urotensin-I, entdeckt. Sauvagin besteht aus 40 Aminosäuren und wurde aus der Haut des Frosches (*Phyllomedusa sauvagei*) isoliert. Urotensin-I beinhaltet 41 Aminosäuren und wurde im Nervensystem des Saugerfisches (*Catostomus commersoni*) gefunden (Grigoriadis et al., 2001). Beide nicht-Säugetier-CRF-Peptide zeigen eine erstaunlich hohe Sequenzhomologie (ca. 50 %) mit hCRF.

Im Jahre 1995 wurde von Joan Vaughan und Mitarbeitern ein dem CRF verwandtes Peptid, das **Urocortin**, in Säugetierorganismen gefunden.

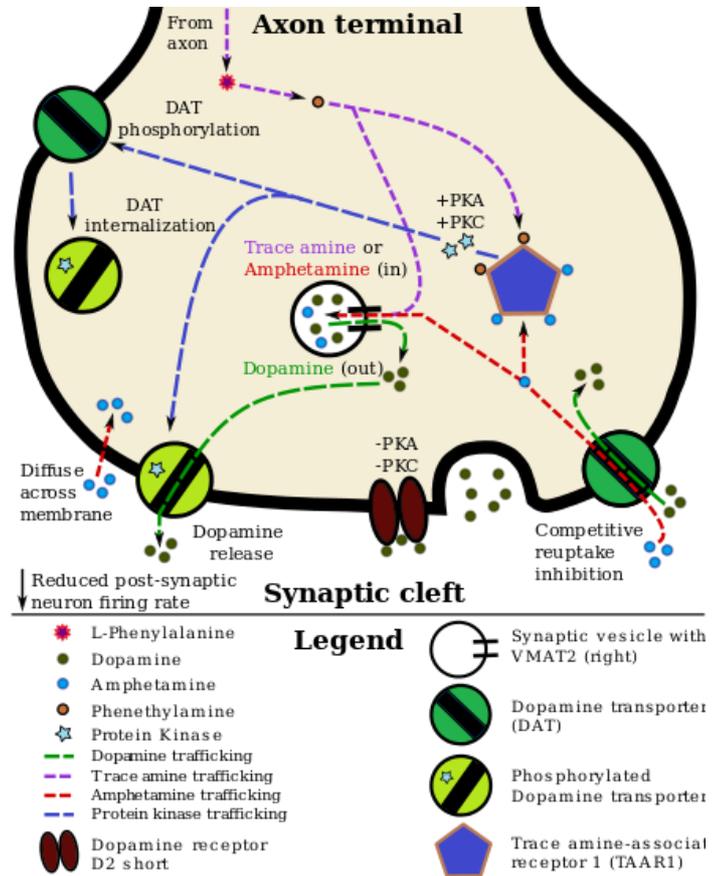
Dopamin

Summenformel Katecholamine Ethanol

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|--|---|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Dopamin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethylamin 3,4-Dihydroxyphenethylamin 4-(2-Aminoethyl)brenzcatechin 3-Hydroxytyramin Intropin |
| Summenformel | C ₈ H ₁₁ NO ₂ |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> 51-61-6 62-31-7 (Dopamin·Hydrochlorid) |
| PubChem | 681 |
| ATC-Code | C01CA04 |
| DrugBank | APRD00085 |
| Kurzbeschreibung | farblose Prismen, mit charakteristischem Geruch ^[1] |
| Arzneistoffangaben | |
| Wirkstoffklasse | Katecholamine |

| | |
|--|---|
| Wirkmechanismus | Neurotransmitter |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 153,18 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |
| Schmelzpunkt | 128 °C ^[2] |
| pK _s -Wert | 8,93 ^[2] |
| Löslichkeit | <ul style="list-style-type: none"> • gut löslich in Wasser und Methanol^[1] • unlöslich in Ethanol, Aceton, Chloroform, Ether^[1] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[3] | |
|  | |
| Achtung | |
| H- und P-Sätze | H: 302-400 P: 273 ^[3] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[4][5]} | |
| Xi Reizend | |
| R- und S-Sätze | R: 36/37/38 S: 26-36/37 |
| Toxikologische Daten | 2859 mg·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Ratte, oral) ^[2] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |



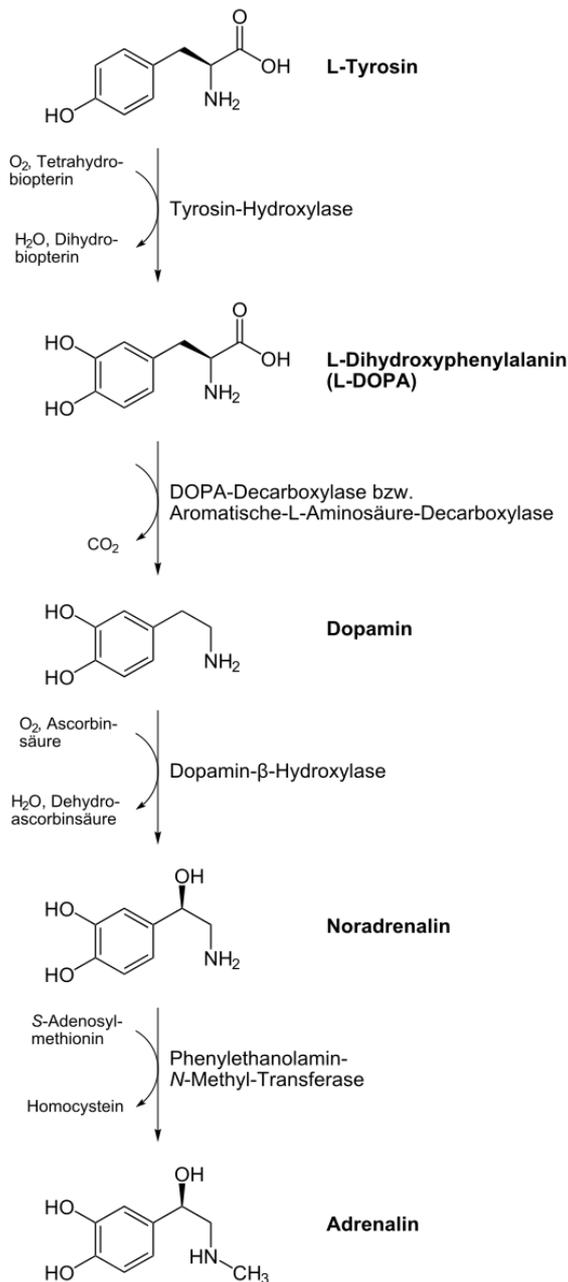
Wirkung eines TAAR1-([englisch](#) trace amine-associated receptor 1) Agonisten auf ein Neuron

Dopamin (DA, auch Prolaktostatin bzw. PIH von *Prolactin-Inhibiting Hormone*) ist ein **biogenes Amin** aus der Gruppe der **Katecholamine** und ein wichtiger **Neurotransmitter**. Im Volksmund gilt es als **Glückshormon**.

Die **psychotrope** Bedeutung des Dopamins wird allerdings hauptsächlich im Bereich der Antriebssteigerung und Motivation vermutet.^[6]

Dopamin wird auch als **Arzneistoff**, beispielsweise zur Behandlung des **Herz-Kreislauf-Schocks**, verwendet.

Neuroanatomisches Vorkommen, funktionelle Zusammenhänge



Biosynthese des Adrenalins.

Neuronen, in denen Dopamin vorkommt, werden dopaminerg genannt. Dopaminerge Neuronen befinden sich im **Zentralnervensystem** und hier vor allem im **Mittelhirn**. Vom Mittelhirn aus steigen wichtige dopaminerge Systeme ins **Endhirn** und ins **Zwischenhirn** auf. Die zugehörigen Neuronenpopulationen finden sich in der **Substantia nigra**, in der **Area tegmentalis ventralis** und in den retro-rubralen Regionen. Dopamin ist aber auch ein Neurotransmitter in einigen Systemen des **vegetativen Nervensystems** und reguliert hier die Durchblutung innerer Organe. Es wird für eine Vielzahl von lebensnotwendigen Steuerungs- und Regelungsvorgängen benötigt. Unter anderem beeinflusst Dopamin die **extrapyramidale Motorik** (hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit

der **Parkinsonschen Erkrankung**). Ebenso steht der Dopaminhaushalt im Zusammenhang mit den neurobiologischen Aspekten von **Psychosen** und verschiedenen Störungen. Auch in die Regulation des Hormonhaushaltes greifen dopaminerge Systeme ein. So hemmt Dopamin aus Neuronen, die entlang des **3.Hirnentrikels** lokalisiert sind, an der **Hypophyse** die Ausschüttung des Hormones **Prolaktin**. Weiter regelt es die Durchblutung der Bauchorgane, insbesondere ist Dopamin an der Steuerung der Nieren beteiligt. Die Wirkung einer Dopaminausschüttung durch eine präsynaptische Endigung auf das postsynaptische **Neuron** hängt vom Dopamin-Rezeptortyp in der Postsynapse ab. Zurzeit unterscheidet man fünf **Dopamin-Rezeptoren** (D₁–D₅). Bindet Dopamin an D₁ oder D₅ wird die nachgeschaltete Zelle depolarisiert (ein **exzitatorisches postsynaptisches Potential** entsteht). Eine Bindung an die Rezeptoren D₂–D₄ bewirkt eine **Hyperpolarisierung** der Postsynapse (**inhibitorisches postsynaptisches Potential**). Die letzteren Rezeptortypen werden zusammengefasst auch als D₂-Gruppe bezeichnet. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass Dopaminrezeptoren des Typs D1 und des Typs D2 sogenannte **Heterodimere** bilden können, was zu einer Aktivierung des **Phospholipase**-Signalwegs und schließlich einem Anstieg der intrazellulären Ca-Konzentration führt.^m Die physiologische Bedeutung dazu ist jedoch noch unklar. Im ZNS gibt es im Wesentlichen vier dopaminerge Verarbeitungspfade:

1. Das **Mesostriatale System** (auch Nigro-Striatale System) nimmt seinen Ursprung in der **Substantia nigra** im Mittelhirn und projiziert v.a. zu den Basalganglien, die eine wichtige Rolle bei der Bewegungssteuerung spielen. Diesem Pfad wird eine wesentliche Rolle bei den hypokinetischen Symptomen bei Morbus Parkinson sowie den häufig auftretenden extrapyramidalen Störungen als Nebenwirkung von **Neuroleptika** zugeschrieben.
2. Das **mesolimbische System** entspringt ebenfalls in der Area tegmentalis ventralis und projiziert v. a. zum **limbischen System** (Hippocampus, Amygdala, Corpus mamillare, Fornix etc.). Dieser Pfad trägt sehr

wahrscheinlich wesentlich zu den sogenannten „positiven“ Symptomen bei schizophrenen Störungen bei. Es gilt als das „Belohnungssystem“, bei dessen Funktionsreduktion Patienten lust- und antriebslos werden (**Anhedonie**, oft bei Parkinsonpatienten). An diesem System setzt z. B. die intrakranielle Selbststimulation an, bei der Mäuse sich bis zur völligen Erschöpfung über implantierte Elektroden selbst stimulieren. Auch bestimmte Drogen, wie **Kokain** und **Amphetamine**, wirken auf dieses System.

3. Das Mesocorticale System verläuft von der Area tegmentalis ventralis zum Frontallappen. Nach derzeitigem Verständnis hat das Funktionieren dieser Bahn eine Bedeutung für die sogenannten **exekutiven Funktionen**, sowie die Motivation. Im Zusammenhang mit Psychosen des **schizophrenen Formenkreises** wird hier eine Unteraktivität gesehen, die man mit den mit diesen Erkrankungen oft einhergehenden kognitiven Störungen in Verbindung bringt.
4. Das tuberoinfundibuläre System, dessen Neuronen vom Nucleus arcuatus zum Hypophysenvorderlappen ziehen und dort die Freisetzung von **Prolactin** hemmen.

Dopamin wird eine wichtige Rolle bei **Suchterkrankungen** zugeschrieben. So kommt es beim Gebrauch von verschiedenen **Rauschdrogen** zur Wirkungsverstärkung von Dopamin, **Serotonin** und **Gamma-Aminobuttersäure**. Hierbei ist die Störung im Dopaminspiegel für einen Teil der Entzugssymptome verantwortlich.

Biosynthese

Dopamin ist ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von **Adrenalin** ausgehend von der Aminosäure **Tyrosin**.

Tyrosin wird durch **Tyrosinhydroxylase** in **Levodopa** umgewandelt und dieses wiederum durch **Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase** in Dopamin.

Medizinische Verwendung

Die therapeutische Anwendung von Dopamin als **Katecholamin** bei **Schockzuständen**, sehr **niedrigem Blutdruck** oder Nierenversagen tritt zunehmend in den

Hintergrund, da es neben offensichtlichen unerwünschten Wirkungen wie **Herzrhythmusstörungen** zu **Immunsuppression** und **endokrinen Störungen** kommt, die gerade bei der Behandlung **schwerstkranker Patienten in der Intensivmedizin** problematisch sind. Zur Behandlung von **Parkinson**, bei der es wegen des Unterganges der Zellen in der **Substantia nigra** zu einem Mangel an Dopamin in den **Basalganglien** kommt, und des **Restless-Legs-Syndroms** wird **Levodopa** (L-DOPA), ein **Prodrug** des Dopamin, gegeben. Dopamin selbst würde nicht ins **Zentralnervensystem** gelangen, da es die **Blut-Hirn-Schranke** nicht passieren kann. Aus L-DOPA wird in den Basalganglien über **Decarboxylierung** Dopamin gebildet (siehe Abbildung). Dies würde auch schon vor dem Einfluten ins ZNS geschehen, weshalb es notwendig ist, L-DOPA mit einer Substanz zu kombinieren, die das **Enzym** hemmt, das für die Decarboxylierung verantwortlich ist (**Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase**). Zumeist erfolgt eine **galenische** Aufarbeitung des L-DOPA zu einem Kombinationspräparat mit einem **Decarboxylasehemmer** wie **Carbidopa** oder **Benserazid**. Da weder Carbidopa noch Benserazid im Gegensatz zu L-DOPA die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, wird die Umwandlung zu Dopamin im ZNS nicht blockiert.

Dopaminhypothese der Schizophrenie

Gemäß **Dopaminhypothese** wird ein übermäßig hoher Dopamin-Spiegel in bestimmten Hirnarealen mit den Symptomen der **Schizophrenie (Psychosen)** in Verbindung gebracht. Der Gebrauch stark dopaminerger Substanzen (**Pramipexol**, **Amphetamin**) kann sich auch bei Gesunden in entsprechenden Symptomen ausdrücken.

Darreichungsformen, Fertigarzneimittel

Arzneilich verwendet wird das wasserlösliche Dopamin**hydrochlorid**. Es wird ausschließlich **intravenös** angewendet.

Als **Fertigarzneimittel** ist Dopamin als Infusionslösungskonzentrat meist unter seinem **generischen Namen** im Handel, in Österreich gibt es ferner ein Präparat namens **Giludop** oder **Revivan** in Italien.

Dynorphine

PeptidEnkephalinEndorphine

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Dynorphine sind eine Gruppe von **endogenen Peptiden** aus der Klasse der **Opioidpeptide**.

Es handelt sich um vom Körper selbst produzierte **Opioide**. Sie spielen beim **Schmerzempfinden** eine wichtige Rolle. Die beiden anderen Familien der Opioidpeptide sind die **Endorphine** und die **Enkephaline**.

Entdeckung und Struktur

Die Dynorphine wurden Mitte der 1970er Jahre von Avram Goldstein erstmals entdeckt.^[1] Es handelt sich um **Oligopeptide**. Zu den Dynorphinen werden gerechnet:

- Dynorphin A (C₇₅H₁₂₆N₂₄O₁₅ 1603,9 Da)
- Dynorphin B (C₇₄H₁₁₅N₂₁O₁₇ 1570,8 Da)
- alpha-Neoendorphin
- beta-Neoendorphin
- *Big Dynorphin* (die **Peptidsequenz** besteht aus Dynorphin A und Dynorphin B)^[2]

Funktionsweise

siehe Hauptartikel **Opioidrezeptor**

Der **Rezeptor** für die Dynorphine sind die κ_1 -**Opioidrezeptoren**, die zur Gruppe der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** gehören. Verschiedene Nervenzellen produzieren die Dynorphine, beispielsweise im **Rückenmark**, im **Hypothalamus** und im **Hippocampus**. Die Dynorphine bewirken unter anderem ein Ausschalten der Schmerzen (**Analgesie**) und eine Beruhigung (**Sedierung**). In einigen Fällen kann auch eine depressive Stimmung (**Dysphorie**) auftreten. Die Dynorphine sind **Antagonisten** des **Kokains**, das eine eher **euphorisierende** Wirkung aufweist.

Genetik

Die Dynorphine werden alle von einem **Gen Prodynorphin** (PDYN) kodiert. Es liegt beim Menschen auf **Chromosom 20**, **Genlocus** p12.2.

Endorphine

ProenkephalinOpioidpeptideProopiomelanocortin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Endorphine sind körpereigene **Opioidpeptide**, die in der **Hypophyse** und im **Hypothalamus** von **Wirbeltieren** produziert werden.

Endorphine entstehen als Zerlegungsprodukte dreier **Präkursor-Proteine** – es werden nämlich

- **Proenkephalin-A** in verschiedene **Enkephaline**
- **Proenkephalin-B** in **Dynorphine** zerlegt und
- **Proopiomelanocortin** unter anderem in $\alpha/\beta/\gamma/\sigma$ -Endorphin und **Met-Enkephalin**.

Das Wort Endorphin ist eine **Wortkreuzung** aus „**endogenes Morphin**“ mit der Bedeutung ‚ein vom Körper selbst produziertes **Opioid**‘.

Entdeckungsgeschichte

Opiate gehören zu einer einigermaßen gut definierten Substanzgruppe, die wegen ihrer schmerzstillenden Wirkung von großer Bedeutung ist, deren Missbrauch andererseits zur Abhängigkeit führt. Als ab Mitte der 1960er Jahre der Missbrauch in den USA und in den westlichen Ländern zunahm, wurden Anstrengungen unternommen, den Wirkungsmechanismus der Opiate aufzuklären. Damals suchten die Forscher nach den natürlichen **Liganden** für die 1973 von **Solomon H. Snyder** und Candace Pert und **Lars Terenius** und anderen unabhängig voneinander nachgewiesenen **Opioidrezeptoren** des Gehirns, an denen auch die **exogen** verabreichten Opiate andockten.^{[1][2][3][4][5]} Nachgewiesen wurden die Endorphine schließlich im Jahr 1975 von den schottischen Forschern **John Hughes** und **Hans Walter Kosterlitz** im **Zwischenhirn** des Schweines. Der erste gebräuchliche Name war deswegen auch **Enkephaline** (vom griechischen Wort en-kephalos, „im Kopf“).

Chemie

Chemisch gesehen handelt es sich um kurze **Neuropeptide**, die an **Opioidrezeptoren** binden. Endorphine besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal eine Peptidgruppe mit vier Aminosäuren (Tetrapeptid) der Sequenz **Tyrosin-Glycin-Glycin-Phenylalanin** (im Bsp. unten fett). Die ersten im Labor synthetisierten Opioidpeptide waren Methionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin.

Aminosäuresequenzen von

- α -Endorphin: **Tyr-Gly-Gly-Phe**-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-OH^[6]
- β -Endorphin: **Tyr-Gly-Gly-Phe**-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu-OH.^[7]

- γ -Endorphin: **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-OH**^[6]

Physiologie

Endorphine regeln Empfindungen wie Schmerz (**Analgesie**) und **Hunger**. Sie stehen in Verbindung mit der Produktion von **Sexualhormonen** und werden mitverantwortlich gemacht für die Entstehung von **Euphorie**. Das Endorphinsystem wird unter anderem in **Notfallsituationen** aktiviert. Bisher wurde angenommen, dass die Endorphinausschüttung der Grund sei, warum manche schwer verletzte Menschen zunächst keine **Schmerzen** verspüren. Neuere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das aus der **Hypophyse** in die freie Blutbahn freigesetzte beta-Endorphin (1-31) zwar an Opioidrezeptoren bindet, aber keine **Analgesie** vermittelt. Dies schließt aber nicht aus, dass beta-Endorphin (1-31) in anderen Medien (Liquor, Geweben) eine analgetisch wirkende Komponente besitzen könnte (es konnte bisher noch nicht explizit gezeigt werden).^{[8][9][10]}

Bestimmte körperliche Anstrengungen (siehe **Runner's High**) und Schmerzerfahrungen können möglicherweise durch die Ausschüttung von Endorphinen ein Glücksempfinden hervorrufen. Diese Wirkung ist inzwischen medizinisch anerkannt, wenn auch individuell höchst unterschiedlich erlebt.^{[11][12][13]}

Wirkung, Rezeptoren

Opioidrezeptoren für Endorphine und Opiate finden sich beispielsweise in der grauen Substanz des **Rückenmarks**.

Weiterhin sind sie auch an **vegetativen Synapsen** und anderen Gehirnbereichen zu finden. Selbst in **peripheren** Strukturen wie beispielsweise Gelenken gibt es wahrscheinlich Opioidrezeptoren.

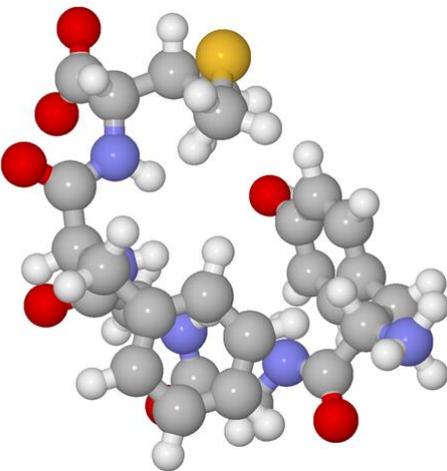
Im Rückenmark wird bei Erregung der Endorphinrezeptoren ein Schmerzreiz unterdrückt, wenn er über die zuführenden (**afferenten**) Nerven im Rückenmark ankommt, umgeschaltet und ins Gehirn weitergeleitet werden soll.^[14]

Der genaue Wirkmechanismus der Endorphine ist noch nicht in allen Details geklärt. Man weiß aber, dass Endorphine die dopaminerge Erregungsleitung manipulieren können. Die Ausschüttung von **Dopamin** in den **synaptischen Spalt** wird verstärkt.

Enkephalin

GenlocusNational Center for Biotechnology InformationEndogen

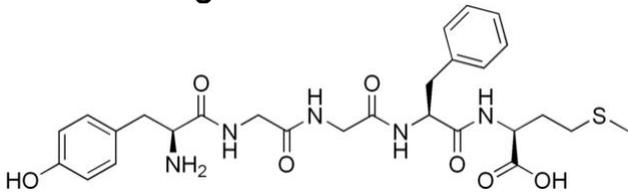
aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Preproenkephalin A | | |
|--|---|---------------------------------------|
|  | | |
| Kalottenmodell von Met-Enkephalin nach PDB 1PLW | | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 267 aa; 30,8 kDa | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Name | PENK | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 131330 • MGI: 104629 | |
| Vorkommen | | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Kiefernmäuler | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 5179 | 18619 |
| Ensembl | ENSG00000181195 | ENSMUSG00000045573 |
| UniProt | P01210 | Q68G73 |
| Refseq (mRNA) | NM_006211 | NM_001002927 |
| Refseq (Protein) | NP_006202 | NP_001002927 |
| Genlocus | Chr 8: 57.52 – 57.52 Mb | Chr 4: 4.06 – 4.07 Mb |
| PubMed-Suche | 5179 | 18619 |

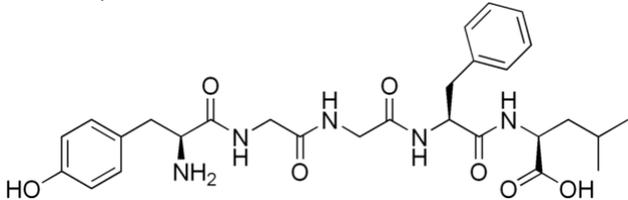
Die **Enkephaline** (griech. ἐγκέφαλος *enképhalos* ‚Gehirn‘) sind **endogene Pentapeptide** aus der Klasse der **Opioidpeptide**. Es handelt sich um vom Körper selbst produzierte **Opioide**. Zwei Verbindungen bilden diese Familie, die beim **Schmerzepfinden** eine wichtige Rolle

spielen. Die beiden anderen Familien der Opioidpeptide sind die **Endorphine** und die **Dynorphine**.

Entdeckung und Struktur



Met-Enkephalin



Leu-Enkephalin

Die beiden **Neuropeptide** wurden 1975 entdeckt. In der **Peptidsequenz** unterscheiden sie sich bei der fünften **Aminosäure**. **Met-Enkephalin** hat die Sequenz **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met** und **Leu-Enkephalin** die Sequenz **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**.

Funktionsweise

Siehe Hauptartikel **Opioidrezeptor**

Der **Rezeptor** für die beiden Enkephaline sind die **Opioidrezeptoren**, die zur Gruppe der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** gehören. Dort wirken die beiden Enkephaline als „natürliche Schmerzmittel“.

Genetik

Das die beiden Neuropeptide **codierende** Gen hat den Namen **Proenkephalin** (PENK). Es liegt beim Menschen auf **Chromosom 8**, **Genlocus** q23-q24. Die Met-Enkephalin-Sequenz wird dabei sowohl vom Enkephalin-Gen als auch vom Endorphin-Gen (POMC-Gen) codiert, während die Sequenz des Leu-Enkephalins sowohl vom Enkephalin-Gen als auch vom Dynorphin-Gen codiert wird.^[1]

G-Protein

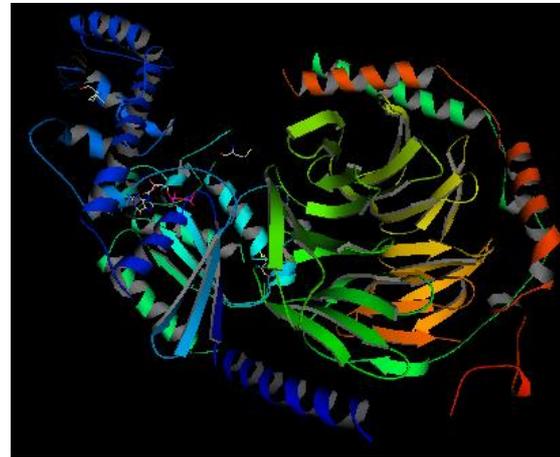
ProteinSignaltransduktionHeterotrimeres G-Protein

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Die Bezeichnung **G-Protein** steht vereinfacht für **Guanosintriphosphat-bindendes Protein** oder **GTP-**

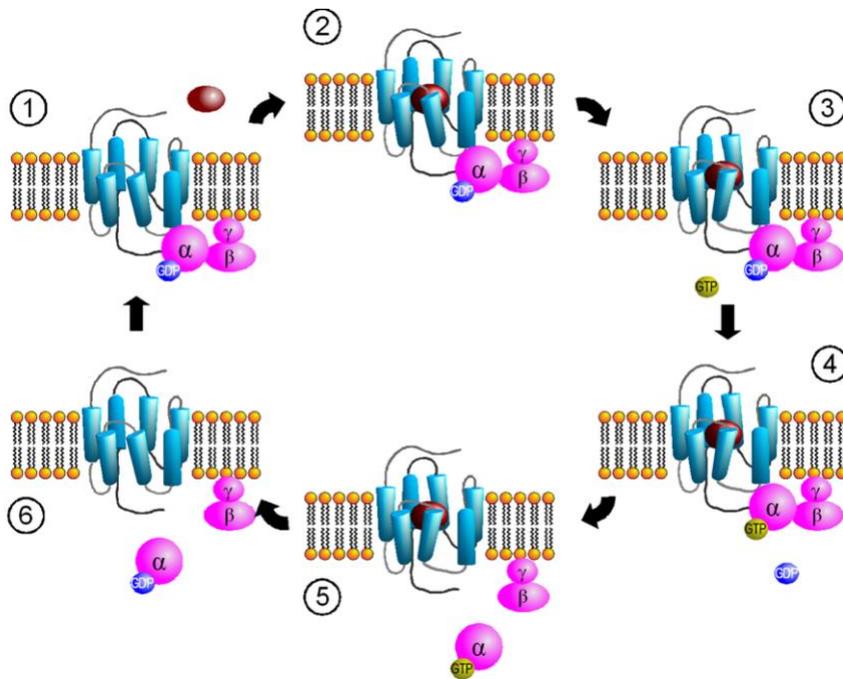
bindendes Protein. G-Proteine besetzen eine Schlüsselposition in der Signalweiterleitung (**Signaltransduktion**) zwischen **Rezeptor** und **Second-Messenger-Systemen**. Man unterscheidet zwischen membranständigen **heterotrimeren G-Proteinen** und cytosolischen sogenannten **kleinen G-Proteinen**.

Heterotrimere G-Proteine



3D-Struktur eines heterotrimeren G-Proteins

Heterotrimere G-Proteine sind aus drei Untereinheiten (α , β und γ) aufgebaut, wobei die α -Untereinheit eine **GDP/GTP-Bindungsdomäne** besitzt. In der inaktiven Form hat die α Untereinheit **GDP** gebunden und ist mit Untereinheiten $\beta\gamma$ assoziiert. Ein Heterotrimeres G-Protein kann durch einen **G-Protein-gekoppelten Rezeptor**, der ein **GTP-Austauschfaktor** (guanine-nucleotide exchange factor, GEF) ist oder einen solchen bindet, aktiviert werden. Dabei tauscht die α Untereinheit (unter Einwirkung des GEF) ihr gebundenes GDP gegen GTP aus, worauf die α Untereinheit von den Untereinheiten $\beta\gamma$ dissoziiert. Die Untereinheiten $\beta\gamma$ zerfallen nicht weiter, sondern stellen eine funktionelle Einheit dar. Die beiden freigesetzten G-Proteinuntereinheiten α und $\beta\gamma$ können unterschiedliche **Effektoren** regulieren. Beispiele hierfür sind **Adenylcyclasen**, G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRKs) und **Phospholipasen**. Von den einzelnen Untereinheiten existieren mehrere **Isoformen**. Bisher sind 21 unterschiedliche α G-Proteinuntereinheiten, 5 β Untereinheiten und 12 γ Untereinheiten bekannt.



Aktivierungszyklus von G-Proteinen durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren:

- (1) Bindung des G-Proteins; (2) Ligandenbindung; (3) Aktivierung des Rezeptors; (4) Aktivierung des G-Proteins; (5) Dissoziation des G-Proteins und Signaltransduktion; (6) Inaktivierung des G-Proteins

Heterotrimeren G-Proteine besetzen eine Schlüsselposition in der Signaltransduktion und sind verantwortlich für physiologische (z.B. Sehen, Riechen, Blutdruckregulation etc.) und pathophysiologische Effekte (z.B. arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz).

Subfamilien

- Gs-Proteine: cAMP abhängige Reaktionen
- Gi-Proteine: inhibitorische G-Proteine
- Gq-Proteine: Phospholipase C gekoppelte G-Proteine

Kleine G-Proteine (monomere)

Kleine G-Proteine (auch *kleine GTP-asen*) sind monomere GTP-bindende Proteine mit einer Molekülmasse von 20-40 kDa. Derzeit sind über 100 verschiedene kleine G-Proteine bekannt, die auf

Grund phylogenetischer Gemeinsamkeiten und Unterschiede in 5 Familien unterteilt werden: Ras, Rho, Rab, Sar1/Arf und Ran. Sie sind im Zellzyklus an der Regulation zahlreicher Zellfunktionen beteiligt, z.B. der Regulation der Genexpression (Ras und Rho), der Regulation des Zytoskeletts (Rho), der Regulation des Vesikeltransports (Rab und Sar1/Arf) sowie der Regulation des Transports zwischen Cytoplasma und Zellkern (Ran). Die kleinen GTPasen gehen von einer inaktiven, GDP-gebundenen Form im Cytosol in eine aktive, GTP-gebundene Form an der Plasmamembran über. Sie werden von 14-3-3-Proteinen gehemmt.^[1]

GABA (γ-Aminobuttersäure)

Carboxygruppe Zentralnervensystem Glutaminsäure

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|------------------|--|
| | |
| Allgemeines | |
| Name | γ-Aminobuttersäure |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> • 4-Aminobuttersäure • 4-Aminobutansäure • Piperidinsäure • γ-Aminobutansäure • GABA |
| Summenformel | C ₄ H ₉ NO ₂ |
| CAS-Nummer | 56-12-2 |
| PubChem | 119 |
| Kurzbeschreibung | farbloser Feststoff ^[1] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 103,12 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |

| | |
|---|--|
| Schmelzpunkt | 203 °C (Zersetzung) ^[a] |
| pK _s -Wert | 4,05 ^[a] |
| Löslichkeit | sehr gut in Wasser (1300 g·l ⁻¹ bei 25 °C) ^[a] |
| Sicherheitshinweise | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] | |
|  | |
| Achtung | |
| H- und P-Sätze | H: 315-319-335 P: 261-305+351+338 ^[1] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[3][1]} | |
|  | |
| Reizend (Xi) | |
| R- und S-Sätze | R: 36/37/38 S: 26-36 |
| Toxikologische Daten | 12.680 mg·kg ⁻¹ ·(LD ₅₀ , Maus, oral) ^[a] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. | |

Die **γ-Aminobuttersäure (GABA)**, aus dem englischen *gamma*-Aminobutyric acid) ist das **biogene Amin** der **Glutaminsäure**, ein **Amin** der **Buttersäure** und der wichtigste **inhibitorische** (hemmende) **Neurotransmitter** im **Zentralnervensystem**. Chemisch strukturell ist sie eine **nichtproteinogene Aminosäure**. Von den proteinogenen (d. h. in Proteinen vorkommenden) **α-Aminosäuren** unterscheidet sie sich in der Stellung der **Aminogruppe** relativ zur **Carboxygruppe**: GABA ist eine **γ-Aminosäure**, da sich die Aminogruppe am dritten Kohlenstoffatom nach dem Carboxyl-Kohlenstoffatom befindet. Bei den in Proteinen vorkommenden **α-Aminosäuren** befindet sich die Aminogruppe dagegen an dem zum Carboxyl-Kohlenstoffatom benachbarten Kohlenstoff.

Rezeptoren

GABA bindet an spezifische **Rezeptoren**. Es gibt **ionotrope** und **metabotrope GABA-Rezeptoren**:

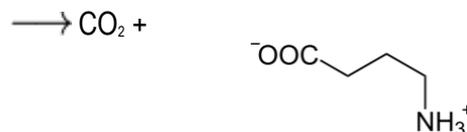
- der GABA_A-Rezeptor ist ein ligandengesteuerter Chloridionenkanal (**ionotrop**), der sich öffnet und ein

inhibitorisches Signal auslöst, sobald GABA an ihn bindet.

- der GABA_A-ρ-Rezeptor, einst als GABA_C-Rezeptor bezeichnet, ist ein **ionotroper** Rezeptor. Er unterscheidet sich vom GABA_A-Rezeptor dadurch, dass er aus ρ-Untereinheiten zusammengesetzt ist und viele pharmakologische Substanzen wie **Benzodiazepine** und **Barbiturate** an diesem Rezeptor unwirksam sind.
- der GABA_B-Rezeptor gehört zu den **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** (**metabotrop**). Er vermittelt eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit von Kaliumkanälen. Dies führt zur **Hyperpolarisation** der Zellmembran. Weiterhin wird die Öffnungswahrscheinlichkeit für Calciumkanäle vermindert. Dieser Effekt macht sich hauptsächlich präsynaptisch bemerkbar, hier wird die **Transmitter-Ausschüttung** gehemmt.

Biosynthese und Metabolismus

GABA entsteht mittels der **Glutamat-Decarboxylase (GAD)** aus **Glutamat**. In einem Schritt wird also aus dem wichtigsten exzitatorischen der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter.



GABA wird zum Teil in benachbarte **Gliazellen** transportiert. Dort wird es durch die **GABA-Transaminase** zu Succinat-Semialdehyd umgewandelt und kann so in den Citratzyklus eingeschleust und abgebaut werden.

GABA-Rezeptoren kommen häufig an der präsynaptischen Zelle vor, was zu einer präsynaptischen Hemmung führt. Der Neurotransmitter GABA kann nach seiner Verwendung entweder wieder in die präsynaptische Zelle aufgenommen und in **synaptischen Vesikeln** gespeichert, durch die GABA-Transaminase **metabolisiert** oder im Glutaminzyklus in Gliazellen weiterverarbeitet werden.

GABA-Rezeptoren spielen auch bei der Hirnentwicklung eine wichtige Rolle. Interessanterweise wirkt GABA beim Fötus **exzitatorisch** und ist essentiell für die Etablierung neuronaler Verbindungen.

Rolle von GABA in der Bauchspeicheldrüse

GABA ist als inhibitorischer Neurotransmitter bekannt. In verschiedenen endokrinen Zellen hemmt GABA die Hormonsekretion, indem es die Zellmembran hyperpolarisiert. Bedeutendste Wirkung in der **Bauchspeicheldrüse** ist die Hemmung der **Glucagonsekretion** der Alphazellen der **Langerhans-Inseln**.

Synthese und Sekretion

In der **insulinbildenden Betazelle** der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse entsteht GABA aus **Glutamat** durch das Enzym **GAD65** (Glutamat-Decarboxylase) und die Isoform GAD67. Die Betazelle sezerniert GABA über drei Systeme: über SLMV (*synaptic-like-microvesicles*, die synaptischen Vesikeln ähneln), über einen geringen Teil der LDCV (*large dense core vesicles*, die den Insulin-Zink-Komplex enthalten), und wahrscheinlich zusätzlich über (unspezifische?) Transportsysteme der Plasmamembran für organische Säuren und Aminosäuren.

Die jeweiligen Vesikel verfügen über einen GABA-Transporter (VIAAT/VGAT) und eine **vakuoläre H⁺-ATPase**, die durch Protonentransport in die Granule hinein (Ansäuerung) einen elektrochemischen Gradienten aufbaut und damit den Antrieb für die Beladung der Granule bildet.

Regulation

Die GABA-Sekretion ist zunächst konstitutiv (alle vier Stunden wird der Gesamtbestand sezerniert). Zusätzlich erfolgt die vesikuläre Sekretion, die ähnlich wie die des Insulins durch Calciumeinstrom reguliert wird (10 % der LDCV Insulingranulen enthalten GABA; die SLMV werden ebenfalls auf einen Calciumeinstrom hin sezerniert). Die Menge der sezernierbaren GABA wird u. a. durch **cAMP/PKA** reguliert (Stimulation des Systems z. B. durch **Glucagon-like Peptid 1** (GLP1)), indem GAD67 induziert wird, und allen physiologischen Konzepten entgegen eher verringert durch Glucose, da GABA über den **GABA shunt** in den Mitochondrien verstoffwechselt wird. Das limitierende Enzym ist die GABA-Transaminase GABA-T.

Wirkung

Die sezernierte GABA befindet sich im Zellzwischenraum und gelangt durch Diffusion oder über den regulären Kapillarfluss zum Inselmantel. Dort erreicht sie die

glucagonproduzierenden Alphazellen. Diese verfügen über einen **ionotropen GABA_A-Rezeptor**. Dessen Aktivierung bewirkt einen Chlorideinstrom und die **Hyperpolarisation** der Plasmamembran und somit die Hemmung der Glucagonsekretion.

Physiologie

Ein altes Konzept besagt, dass Glucose die Glucagonsekretion hemmt. Ein hierbei relevantes Prinzip ist, dass durch Glucose die Anzahl der GABA_A-Rezeptoren auf der Alphazelle erhöht wird. GABA ist in hoher Konzentration (konstitutionell) vorhanden. Etwa 30 % des Glucoseeffektes lassen sich somit über GABA erklären. GABA hat auf die Betazelle keinen rezeptorvermittelten Effekt; die **Somatostatinsekretion** der Deltazelle wird ebenfalls inhibiert.

Klinischer Ausblick

Man versucht, die erhöhte Glucagonbildung des Diabetikers durch einen Mangel an GABA (durch ausbleibende Synthese bei fehlenden oder erschöpften Betazellen) zu erklären. Es existiert die Vorstellung einer durch den GABA_A-Rezeptor vermittelten Suppression der Aktivität der T-Lymphozyten.

GABA-Modulatoren

Für die Grundlagenforschung werden als GABA-**Antagonisten** neben dem synthetischen Wirkstoff **Gabazin** die **Pflanzengifte Picrotoxin** der **Scheinmyrte** und **Bicucullin** der **Herzblumen** verwendet. Als GABA-**Agonist** ist **Muscimol**, eines der Gifte des **Fliegenpilzes** relevant. Als Agonist in der medizinischen Anwendung dient der Wirkstoff **Baclofen**.^{[4][5][6]}

Galanin

ProlactinMagen-Darm-TraktMotilität

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Galanin | |
|---|---|
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 30 aa; 3,16 kDa |
| Präkursor | (123 aa; 13,3 kDa) |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | <u>GAL</u> ; GALN; GLNN; MGC40167 |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none">OMIM: 137035MGI: 95637 |
| Vorkommen | |

| | | |
|----------------------|--|--|
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 51083 | 14419 |
| Ensembl | ENSG00000069482 | ENSMUSG00000024907 |
| UniProt | P22466 | Q3V002 |
| Refseq (mRNA) | NM_015973 | NM_010253 |
| Refseq (Protein) | NP_057057 | NP_034383 |
| Genlocus | Chr 11: 68.21 – 68.22 Mb | Chr 19: 3.41 – 3.41 Mb |
| PubMed-Suche | 51083 | 14419 |

Galanin ist ein **Neuropeptid**, das im **Zentralnervensystem** und im **peripheren Nervensystem** vorkommt. Das Galanin des **Menschen** besteht aus 30 **Aminosäuren**.

Im Zentralnervensystem ist Galanin an der Regulation der Freisetzung verschiedener **Neurotransmitter** beteiligt. Sein regulatorischer Einfluss auf die **Acetylcholin**-Freisetzung wird mit seiner Beteiligung an

der **Pathogenese** der **Alzheimerschen Krankheit** in Verbindung gebracht.

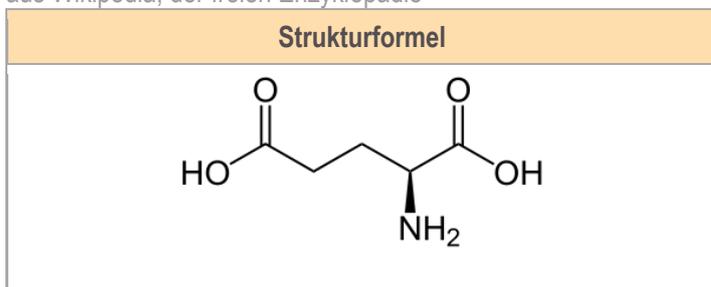
Galanin ist möglicherweise auch an verschiedenen anderen neurologischen Effekten, wie z. B. der Hemmung **epileptischer Anfälle** und des **Schmerzes**, beteiligt. Im peripheren Nervensystem beeinflusst dieses Neuropeptid die **Motilität** des **Magen-Darm-Trakts**.

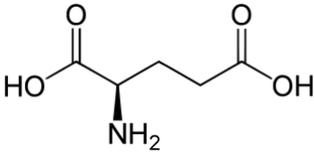
Darüber hinaus kann Galanin auf das Hormonsystem einwirken, indem es die Freisetzung von **Prolactin**, **LH** und des **Somatotropins** steuert. Diese Effekte von Galanin werden durch drei verschiedene **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** vermittelt: GALR1 – GALR3.

Glutaminsäure

Salze/Glutamate/Geschmacksverstärker

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



|  | |
|--|--|
| L-Glutaminsäure (oben) bzw. D-Glutaminsäure (unten) | |
| Allgemeines | |
| Name | Glutaminsäure |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> (S)-Glutaminsäure L-(+)-Glutaminsäure D-(-)-Glutaminsäure (R)-Glutaminsäure 2-Aminopentandisäure α-Aminoglutarisäure E 620 (Lebensmittelzusatzstoff) Abkürzungen: <ul style="list-style-type: none"> Glu (Dreibuchstabencode) E (Einbuchstabencode) |
| Summenformel | C ₅ H ₉ NO ₄ |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> 56-86-0 (L-Enantiomer) 6893-26-1 (D-Enantiomer) 617-65-2 (DL-Glutaminsäure) |
| PubChem | 33032 |
| ATC-Code | <ul style="list-style-type: none"> V06_ A09_ |
| DrugBank | NUTR00027 |
| Kurzbeschreibung | weißer Feststoff ^[1] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 147,13 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |
| Dichte | 1,54 g·cm ⁻³ (20 °C) ^[1] |
| Schmelzpunkt | 160 °C ^[1] |
| Siedepunkt | Zersetzung bei 205 °C ^[1] |
| pK _s -Wert | <ul style="list-style-type: none"> pK_{COOH}: 2,16^[2] pK_{γ-COOH}: 4,32^[2] pK_{NH2}: 9,96^[2] |
| Löslichkeit | <ul style="list-style-type: none"> schlecht in Wasser (11,1 g·l⁻¹ bei 25 °C)^[1] schlecht in Ethanol, unlöslich in Diethylether, Aceton und Essigsäure^[3] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] | |
| keine GHS-Piktogramme | |
| H- und P-Sätze | H: keine H-Sätze |

| | |
|---|--|
| P: keine P-Sätze | |
| Toxikologische Daten | 12961 mg·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Maus, oral) ^[8] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. | |

Glutaminsäure (auch α -Aminoglutarinsäure, 2-Aminoglutarinsäure) ist eine α -Aminosäure, die in zwei Spiegelbildisomeren (**Enantiomere**) vorkommt, deren eine **proteinogene** Form der menschliche Organismus selber herstellen kann (nicht **essentielle** Aminosäure).

Im **Dreibuchstabencode** wird sie als **Glu** und im **Einbuchstabencode** als **E** bezeichnet.

Ihre **Salze** und **Ester** werden **Glutamate** genannt. In Biologie und Medizin wird die Glutaminsäure meist **Glutamat** genannt, da die Verbindung im Körper **dissoziiert** vorliegt.

Glutaminsäure ist ein wichtiger Baustein von **Proteinen**; daneben ist Glutamat einer der wichtigsten erregenden **Neurotransmitter** im zentralen Nervensystem (ZNS) auch des menschlichen Organismus.

Als **Lebensmittelzusatzstoff** werden L-Glutaminsäure (E 620) sowie einige ihrer Salze (siehe **Glutamate**)

als **Geschmacksverstärker**^[9] eingesetzt, besonders in der asiatischen Küche und bei **Convenience-Produkten**.

Wenn in diesem Text oder in der wissenschaftlichen Literatur „Glutaminsäure“ ohne weiteren Namenszusatz (**Präfix**) erwähnt wird, ist L-Glutaminsäure gemeint.

Stereochemie

In der Natur liegt im Wesentlichen nur die L-(+)-Glutaminsäure [Synonym: (S)-Glutaminsäure] vor. Auf die D-(-)-Glutaminsäure [Synonym: (R)-Glutaminsäure] und das **Racemat** aus beiden **Enantiomeren** wird in diesem Artikel nicht näher eingegangen.

Vorkommen

L-Glutaminsäure kommt in den meisten Proteinen in unterschiedlichen Anteilen vor und ist in jedem eiweißhaltigen Nahrungsmittel vorhanden. Die folgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf 100 g des Lebensmittels, zusätzlich ist der prozentuale Anteil von Glutaminsäure am Gesamtprotein angegeben.^[8] Besonders reich an freiem L-Glutamat sind Käse und Fleischprodukte.

| Lebensmittel | Gesamtprotein | Glutaminsäure | Anteil |
|-------------------------|---------------|---------------|--------|
| Rindfleisch, roh | 21,26 g | 3191 mg | 15,0 % |
| Hähnchenbrustfilet, roh | 23,09 g | 3458 mg | 15,0 % |
| Lachs, roh | 20,42 g | 2830 mg | 13,9 % |
| Hühnerei | 12,58 g | 1676 mg | 13,3 % |
| Kuhmilch, 3,7 % Fett | 3,28 g | 687 mg | 20,9 % |
| Walnüsse | 15,23 g | 2816 mg | 18,5 % |
| Weizen-Vollkornmehl | 13,21 g | 4328 mg | 32,8 % |
| Mais-Vollkornmehl | 6,93 g | 1300 mg | 18,8 % |
| Reis, ungeschält | 7,94 g | 1618 mg | 20,4 % |
| Erbsen, getrocknet | 24,55 g | 4196 mg | 17,1 % |
| Tomatenpüree | 1,65 g | 658 mg | 39,9 % |

Geschichte

Durch den schwefelsauren Aufschluss von Kleberproteinen aus Getreide gelang dem deutschen Chemiker **Heinrich Ritthausen** 1866, während dessen Professorenzeit an der Landwirtschaftlichen Akademie Waldau bei Königsberg, erstmals die Isolierung von Glutaminsäure.^[7] An dem ihm von Ritthausen übergebenen Kristallen konnte **Gustav Werther**, zu der Zeit Professor für Chemie in Königsberg, die Zusammensetzung der Glutaminsäure richtig bestimmen.^[8] Nach dem Wechsel Ritthausens an die Landwirtschaftliche Akademie in Bonn Poppelsdorf veranlasste er dort den deutschen Chemiker **Wilhelm Dittmar** mit der Strukturaufklärung, die diesem 1872 gelang.^[9] Die Ergebnisse wurden 1890 durch **Ludwig Wolff** final bestätigt.^[10]

Eigenschaften

Der **isoelektrische Punkt** der Glutaminsäure beträgt 3,24.^[11] Die **Dicarbonsäure** löst sich nur wenig in Wasser (~ 11 g/l bei 25 °C) und **Ethanol**;^[11] die Lösung reagiert stark sauer (pK_{COOH} 2,16, pK_{γ-COOH} 4,32^[2]).

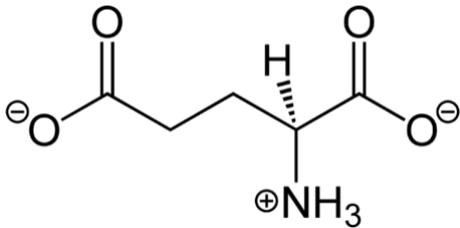
Herstellung

L-Glutaminsäure wird kommerziell ausschließlich nach der **Fermentationsmethode** (**Sojasauce**, Flüssigwürze) hergestellt. Es begann damit, dass systematisch nach Wildtyp-Organismen geforscht wurde, bei denen sich L-Glutaminsäure unter Verwendung günstiger Nährmedien (Edukte) und Kulturbedingungen (Temperatur, Konzentration von Spurenelementen etc.) anreichern ließen. Durch Verwendung von Mutanten wurde die Fermentationsmethode optimiert.^[12]

Derivate

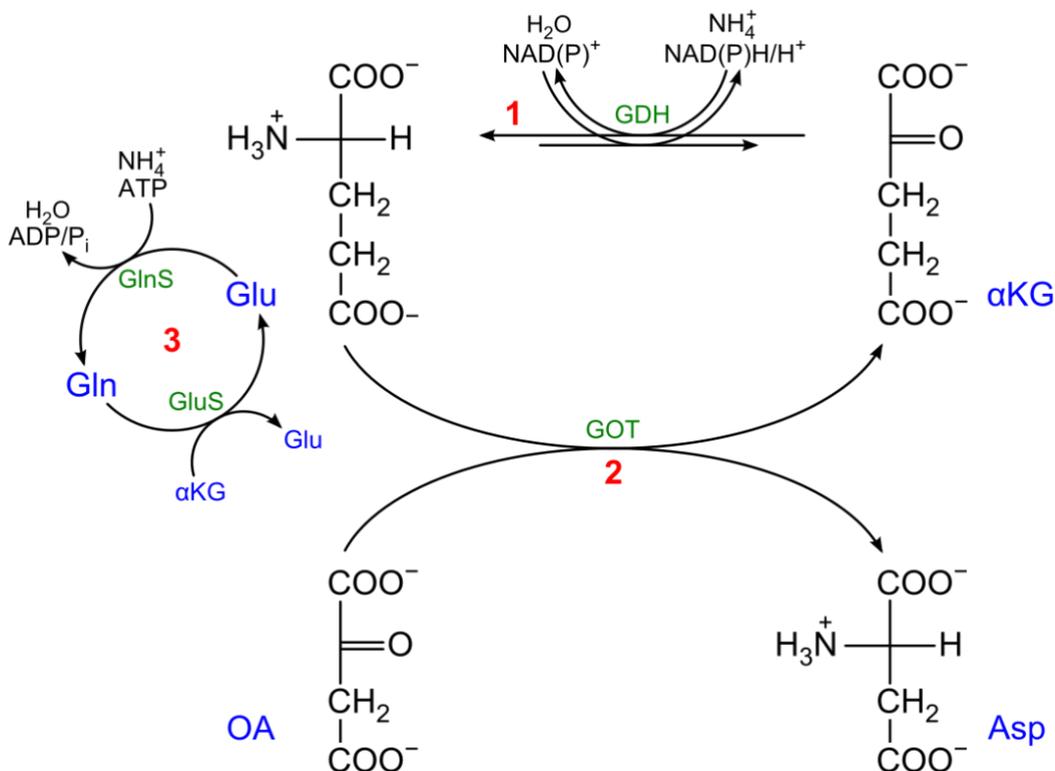
Beim Erhitzen einer Mischung aus gleichen Gewichtsteilen Glutaminsäure und Wasser in einem Autoklaven erhält man unter Wasserabspaltung bei Reaktionstemperaturen von 135–143 °C **Pyroglutaminsäure**, ein cyclisches **Amid (Lactam)**.

Physiologische Bedeutung



L-Glutaminsäure unter physiologischen Bedingungen

Bedeutung im Citratzyklus



Schlüsselrolle von Glutamat (Glu) bei der **Aminierung/Desaminierung** (1) und in **Transaminierungsreaktionen** (2). Die Wechselbeziehungen zu **Glutamin** (Gln) werden peripher in Kurzform dargestellt (3).

Wie bei allen anderen Aminosäuren wird auch bei Glutamat nur das L-Isomere im Stoffwechsel des menschlichen Körpers als Baustein verwendet. Als proteinogene α -Aminosäure ist L-Glutaminsäure Bestandteil von Proteinen. Daneben spielt sie im Zellstoffwechsel insofern eine wesentliche Rolle, als sie über den **Citratzyklus** in Verbindung zum **Kohlenhydratstoffwechsel** steht. Darüber hinaus wird L-Glutaminsäure für die Bildung anderer Aminosäuren herangezogen.

L-Glutaminsäure bindet das beim **Protein-** und **Aminosäureabbau** freiwerdende Zellgift **Ammoniak** unter Bildung von **Glutamin** durch folgende Reaktion:



L-Glutamat ist der

wichtigste **exzitatorische Neurotransmitter** im **zentralen Nervensystem** der **Wirbeltiere**. Es

wird **präsynaptisch** freigesetzt und bindet postsynaptisch an spezifische **Glutamat-Rezeptoren**. Im Zentralnervensystem kann L-Glutaminsäure durch das **Enzym L-Glutaminsäuredecarboxylase** zu **γ -Aminobuttersäure (GABA)** decarboxyliert werden, die als Neurotransmitter an **inhibitorischen** Synapsen eingesetzt wird. L-Glutaminsäure ist die einzige Aminosäure, welche im Gehirn oxidiert, **transaminiert**, **aminiert** und decarboxyliert wird.

L-Glutamat entsteht im **Citratzyklus** aus **α -Ketoglutarat** (α KG) und einem **Ammoniumion** durch die Reaktion des **Enzyms Glutamatdehydrogenase** (GDH) (1). Ein weiteres Ammoniumion kann über die Reaktion der **Glutamin-Synthetase** (GlnS) abgefangen werden, wobei **Glutamin** entsteht (3). Beide Reaktionen dienen der spontanen Entgiftung aller Gewebe und sind im Hirn von besonderer Bedeutung.

Für die endgültige Entgiftung müssen Ammoniumionen dem **Harnstoffzyklus** zugeführt werden. Dies erfolgt sowohl durch Übertragung (**Transaminierung**) auf **Oxalacetat** (OA) (2), als auch über die Glutamat-Dehydrogenase-Reaktion (1). Glutamin kann mit α -Ketoglutarat in Pflanzen zu zwei Molekülen L-Glutaminsäure umgesetzt (3) und damit der GDH-Reaktion zugeführt werden. Diese Reaktion wird durch Glutamat-Synthase (GluS) katalysiert.

Bei der Aminosäuresynthese ist L-Glutaminsäure der **NH₂-Donor** in einer Transaminierungsreaktion. Diese überführt α -Ketosäuren in die homologen α -**Aminosäuren**. Beispiele sind Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (2) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT). Coenzym ist **Pyridoxalphosphat**. Für nahezu alle anderen Aminogruppen, die im Stoffwechsel benötigt werden, ist Glutamin der Donor.

Glutaminsäure (Glutamat) im Blutbefund (Aminosäurekonzentrationen)

Die Referenzbereiche (Normalwerte) für Glutaminsäure im Blutbefund sind in $\mu\text{mol/ml}$ bei Säuglingen 20–107, bei Kindern 18–65 und bei Erwachsenen 28–92.^[13] Als Therapie bei sehr hohen Glutaminsäurewerten (Glutamat) im Blutbefund, wie sie z.B. beim **Chinarestaurant-Syndrom** oder bei **Ekzemen** und/oder **Histamin-Intoleranz** vorkommen können, empfiehlt Prof. Reinhart Jarisch^[14] eine **Vitamin-B6**-Gabe in der Größenordnung von 0,5 mg/kg Körpergewicht je Tag. Dies fördert auch die körpereigene Synthese von **Diaminoxidase** (DAO) und bekämpft so ursächlich die Auswirkungen der **Histamin-Intoleranz**.

Schlaflosigkeit, Restless-Legs-Syndrom und Glutaminsäure

Viele Patienten mit dem **Restless-Legs-Syndrom** (RLS) leiden gleichzeitig an **Schlaflosigkeit**. Eine Studie mit 28 RLS-Patienten an der **Johns Hopkins University (Baltimore)** lieferte Hinweise auf die Verbindung der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms mit Schlaflosigkeit und dem

Hirnstoffwechsel der Neurotransmitter **Dopamin** und Glutamat. Bei der Behandlung des RLS mit Medikamenten, die den Dopaminspiegel erhöhen, verbesserten sich die RLS-Symptome, eine gleichzeitig oft vorhandene Schlaflosigkeit jedoch nicht. Der Vergleich solcher Patienten mit 20 gesunden Freiwilligen zeigte einen ungewöhnlich hohen Glutamat Spiegel im **Thalamus** der behandelten RLS-Patienten. Dabei korrelierte die Höhe des Glutamat-Spiegels mit dem Empfinden eines *schlechten Schlafs*. Die Mediziner der Johns-Hopkins-Universität halten die **Übererregung** des Thalamus durch Glutamat für die Ursache der Schlafstörungen.^{[15][16]}

Salze

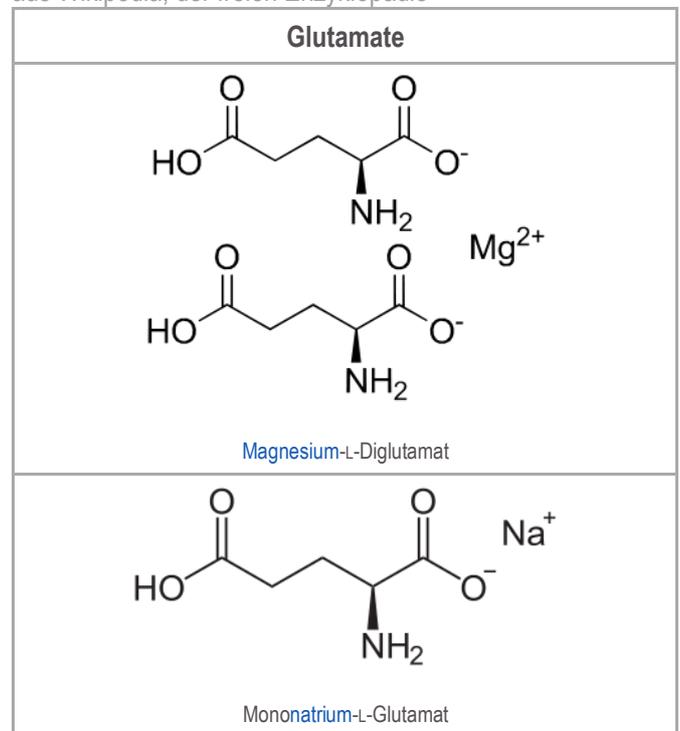
→ *Hauptartikel:* **Glutamate**

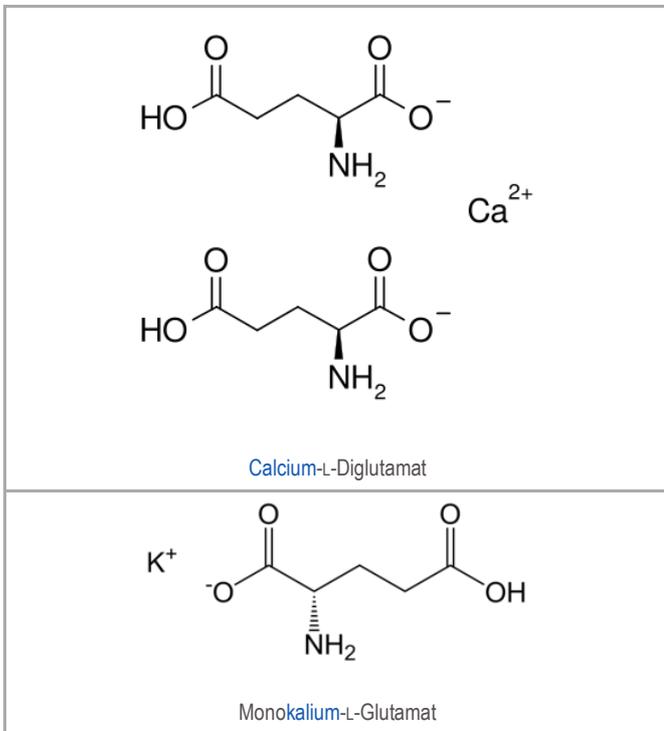
Die verschiedenen Salze der Glutaminsäure sind als **Lebensmittelzusatzstoffe** bekannt. Es kommen verschiedene Salze der Glutaminsäure mit der Bezeichnung Geschmacksverstärker **E 621** bis **E 625** zum Einsatz.^[6]

Glutamate

NatriumGeschmacksverstärkerGlutaminsäure

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie





Als **Glutamate** werden die **Ester** und **Salze** der **Glutaminsäure** bezeichnet. Bekannt sind vor allem Salze der L-Glutaminsäure durch ihren Einsatz als **Geschmacksverstärker** in Lebensmitteln. Das einfache **Natriumsalz** wird **Mononatriumglutamat** (E 621) genannt und ist das am meisten verwendete. Ebenfalls zugelassen sind **Monokaliumglutamat** (E 622), **Calciumdiglutamat** (E 623), **Monoammoniumglutamat** (E 624), **Magnesiumdiglutamat** (E 625).^[1] Glutamate sind als Zusatzstoffe durch die **Zusatzstoffzulassungsverordnung** für die meisten Lebensmittel bis zu einer Höchstmenge von 10 g/kg (berechnet als Glutaminsäure) zugelassen.^[2]

Verwendung als Geschmacksverstärker

Glutaminsäure wurde erstmals 1866 vom deutschen Chemiker **Heinrich Ritthausen** aus **Weizengluten** isoliert.^[3] 1908 entdeckte der **japanische** Forscher **Kikunae Ikeda** dessen Bedeutung für die Geschmacksqualität. Er untersuchte die Ursache für den besonderen Wohlgeschmack von Käse, Fleisch und Tomaten, der aber nicht durch die vier bekannten Geschmacksrichtungen **süß**, **sauer**, **salzig** und **bitter** abgedeckt wird. Dabei konnte er aus dem in Japan in der Küche verwendeten Seetang **Kombu** Glutamat extrahieren und nachweisen, dass Glutamat für den speziellen **Umami**-Geschmack verantwortlich ist. Zusammen mit dem Industriellen **Saburôsuke Suzuki** gründete er zur Vermarktung seiner Entdeckung später das

Unternehmen **Ajinomoto**. Heute wird Mononatriumglutamat vor allem in Südost-Asien biotechnologisch (**Fermentation**) mit Hilfe des Bakteriums **Corynebacterium glutamicum** hergestellt (1,7 Mio. Tonnen pro Jahr).

Gesundheitliche Bewertungen

Die Aminosäure **L-Glutaminsäure** findet sich natürlicherweise in fast allen proteinhaltigen **Lebensmitteln**. Bei normaler Mischkost liegt die tägliche Glutamataufnahme daher bei 8–12 g.

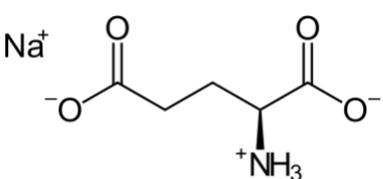
Basierend auf wissenschaftlichen Studien ist Glutamat nach Ansicht der DFG-Senatskommission als gesundheitlich unbedenklich zu beurteilen (laut einer Stellungnahme aus dem Jahre 2005).^[4]

Bei Überempfindlichkeit wird vermutet, dass Mononatriumglutamat (MNG) der Auslöser des **Chinarestaurant-Syndroms** ist. Zwar kann man noch nicht ausschließen, dass es Personen gibt, die auf MNG empfindlich reagieren, doch konnte es 1987 in einer **Doppelblindstudie** das Expertengremium der **Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation** (FAO) und der **Weltgesundheitsorganisation** (WHO), der **Gemeinsame FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe** (JECFA) an Personen, die angaben, am sogenannten Chinarestaurant-Syndrom zu leiden, nicht als dessen Ursache festgestellt werden.^{[5][6]} Es wurden Hinweise gefunden, dass Störungen des endogenen Glutamat-**Stoffwechsels** mit chronischen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington und **amyotrophischer Lateralsklerose** (ALS) in Zusammenhang stehen, allerdings scheint mit der Nahrung aufgenommenes Glutamat (exogenes Glutamat) hierbei keine Rolle zu spielen.^[7] Eine glutamatreiche Ernährung hat keinen Einfluss auf die **cerebrale** L-Glutamatkonzentration, auch die Wirkung auf den Blutglutamatspiegel entspricht den normalen physiologischen Schwankungsbreiten.^[8] Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Glutamat und Übergewicht untersucht, bislang jedoch ohne aussagekräftige Hinweise.^[9] In einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 wurde gezeigt, dass ein erhöhter Spiegel von Glutamat im Blutserum in Zusammenhang mit aggressiven **Prostata-Tumoren** steht.^[10]

Mononatriumglutamat

Natriumsalz Ratten E-Nummer

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|---|---|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Mononatriumglutamat |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none">NatriumglutamatL-Natriumglutamat(S)-NatriumglutamatNatrium-L-glutamat-MonohydratE 621 |
| Summenformel | C ₅ H ₈ NNaO ₄ |
| CAS-Nummer | 142-47-2 |
| PubChem | 85314 |
| Kurzbeschreibung | farbloser, kristalliner Feststoff ^[1] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 169,13 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | fest |
| Schmelzpunkt | 163 °C (Zersetzung) ^[2] |
| Löslichkeit | <ul style="list-style-type: none">385 g·l⁻¹ in Wasser (25 °C)^[3]wenig in Ethanol^[4] |
| Sicherheitshinweise | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] keine GHS-Piktogramme | |
| H- und P-Sätze | H: keine H-Sätze P: keine P-Sätze ^[1] |
| Toxikologische Daten | 19900 mg·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Ratte, oral) ^[5] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. | |

Mononatriumglutamat, auch bezeichnet als **Natriumglutamat** oder **MNG** (engl. *monosodium glutamate*, MSG), ist das **Natriumsalz** der **Glutaminsäure**, einer der häufigsten natürlich vorkommenden **nicht-essenziellen Aminosäuren**.^[6] Industrielle Lebensmittelhersteller vermarkten und nutzen Mononatriumglutamat als **Geschmacksverstärker**, da es für einen ausgeglichenen und abgerundeten Gesamteindruck

anderer Geschmacksrichtungen sorgt und diese miteinander vermischt.^{[7][8]} Wenn in diesem Text oder in der wissenschaftlichen Literatur „Mononatriumglutamat“ ohne weiteren Namenszusatz (**Präfix**) erwähnt wird, ist L-Mononatriumglutamat gemeint. D-Mononatriumglutamat und DL-Mononatriumglutamat besitzen keine praktische Bedeutung.

Natürliches Vorkommen und Entwicklung als Geschmacksverstärker

Mononatriumglutamat entsteht im normalen **Stoffwechsel** aller Lebewesen und ist das Salz einer der 21 Aminosäuren, aus denen **Proteine** aufgebaut sind. Daher enthalten fast alle proteinhaltigen **Lebensmittel** Glutamate.^[9] Einige Lebensmittel wie **Pilze**, reife und insbesondere getrocknete **Tomaten**, **Käse** (vor allem **Parmesan**), **Fischsauce** oder **Sojasauce**, die wegen ihres besonderen Aromas verwendet werden, enthalten natürlicherweise große Konzentrationen an freiem (nicht in Proteinen gebundenem) Mononatriumglutamat, das mit industriell hergestelltem Mononatriumglutamat chemisch identisch ist.^[10] Außerdem enthält der Seetang **Kombu** hohe Mengen und wurde von asiatischen Köchen schon vor 1.500 Jahren wegen seiner geschmacksverstärkenden Wirkung genutzt.^{[11][12]}

In **Lebensmitteln** und **Aromen** mit einem natürlich hohen Gehalt an Mononatriumglutamat werden die Glutamate durch den Abbau von Proteinen mittels **Proteasen** erzeugt (siehe **Autolyse**). Diese gelten nach deutschem **Lebensmittelrecht** nicht als **Lebensmittelzusatzstoffe** (in diesem Fall als **Geschmacksverstärker**) und erhalten keine E-Nummer. Die Freisetzung der Glutamate durch Risse in den **Zellmembranen** wird

durch **Garen**, **Trocknen** oder **Fermentieren** verstärkt. **Kikunae Ikeda** erkannte die Bedeutung der in der asiatischen Küche verwendeten natürlichen Geschmacksverstärker und suchte das wirksame Prinzip für den damit zusammenhängenden Geschmack, den er **Umami** nannte.^[13] Ihm war aufgefallen, dass die japanische **Dashi**-Brühe aus **Katsuobushi** und **Kombu** einen besonderen Geschmack hatte, der zu diesem Zeitpunkt wissenschaftlich noch nicht beschrieben worden war und

sich von den Geschmacksrichtungen süß, salzig, sauer und bitter unterschied.^[13] Ikeda isolierte im Jahr 1908 Glutaminsäure durch wässrige Extraktion aus der Alge *Laminaria japonica*, *Kombu* als neuen Geschmacksstoff.^[14] Um zu überprüfen, ob Glutamat für den Umami-Geschmack verantwortlich war, erforschte Ikeda die Geschmackseigenschaften zahlreicher Glutamatsalze wie Kalzium-, Kalium-, Ammonium- und Magnesiumglutamat. Unter diesen Salzen war Natriumglutamat das am besten lösliche und wohlschmeckendste und ließ sich leicht kristallisieren. Noch im Jahr der Entdeckung wurde ein Patent auf die Herstellungsmethode eingereicht.^{[15][16]} Die Brüder Suzuki begannen im Jahr 1909 als Lizenznehmer mit der kommerziellen Herstellung von Mononatriumglutamat als Aji-no-Moto, einem japanischen Wort mit der Bedeutung „Essenz des Geschmacks“.^{[16][17][18]} Große Hersteller sind das japanische Unternehmen *Ajinomoto* und das taiwanische Unternehmen *Vedan* sowie die südkoreanischen Unternehmen *Cheil Jedang* und *Daesang Miwon*.^[19]

Herstellung und chemische Eigenschaften

Seit der Markteinführung von Mononatriumglutamat wurden drei verschiedene Herstellverfahren von Mononatriumglutamat industriell ausgeübt, die sich unter anderem in den verwendeten Rohstoffen unterscheiden. Das älteste Herstellverfahren beruhte auf der **Hydrolyse** von Pflanzenproteinen mit Salzsäure, um **Peptidbindungen** aufzubrechen (1909–1962). Anfangs kam **Weizengluten** für die Hydrolyse zum Einsatz, da es mehr als 30 g Glutamate und Glutamin in 100 g Protein enthält.^[20] Steigende Produktionsmengen machten neue Verfahren notwendig, wofür sich in den 1960er Jahren **Acrylnitril** als Rohstoff anbot: Es war aufgrund des Aufschwungs der **Polyacrylfaserindustrie** in Japan seit der Mitte der 1950er Jahre leicht verfügbar und bildete von 1962 bis 1973 die Grundlage für die Mononatriumglutamat-Herstellung.^[21] Gegenwärtig wird der Großteil der weltweiten Produktionsmenge von Mononatriumglutamat durch bakterielle Fermentation hergestellt.^[18] Das Natriumsalz entsteht durch partielle **Neutralisation** der durch Fermentation gebildeten **Glutaminsäure**. Während der Fermentation scheiden **coryneforme Bakterien**, die mit Ammoniak und Kohlenhydraten aus Zuckerrüben,

Zuckerrohr, Tapioka oder Melasse kultiviert werden, Aminosäuren in die Kulturbrühe aus, aus der L-Glutamat isoliert wird. Das japanische Chemieunternehmen **Kyōwa Hakkō Kōgyō** K.K. (協和発酵工業株式会社, heute: Kyōwa Hakkō Kirin K.K.) entwickelte das erste industrielle Fermentationsverfahren zur Herstellung von L-Glutamat.^[22] Die Ausbeute der Umsetzung von Zucker in Glutamat und der Produktionsdurchsatz in der industriellen Herstellung werden stetig verbessert.^[18] Das Endprodukt nach dem Filtern, Konzentrieren, Ansäuern und Kristallisieren ist eine Lösung von Natriumglutamat in Wasser. Reines Mononatriumglutamat ist ein farb- und geruchloser kristalliner Feststoff, der nicht **hygroskopisch** ist und sich unter **Dissoziation** in Wasser löst. Mononatriumglutamat ist praktisch unlöslich in üblichen organischen Lösungsmitteln wie **Diethylether**.^[23] Im Allgemeinen ist Mononatriumglutamat unter den Bedingungen der regulären Lebensmittelverarbeitung stabil. Während des Kochvorgangs zerfällt Mononatriumglutamat nicht, sondern es kommt, wie bei anderen Aminosäuren, in Anwesenheit von Zucker bei sehr hohen Temperaturen zu einer Bräunung oder **Maillard-Reaktion**.^[16]

Verwendung

Reines Mononatriumglutamat allein besitzt keinen angenehmen Geschmack, wenn es nicht mit einem harmonisierenden herzhaften Geruch kombiniert wird.^[24] Als Geschmacksstoff und in der richtigen Menge ist Mononatriumglutamat in der Lage, andere geschmacksaktive Bestandteile zu verstärken und den geschmacklichen Gesamteindruck bestimmter Gerichte auszugleichen und abzurunden. Mononatriumglutamat passt gut zu Fleisch, Fisch, Geflügel, vielen Gemüsesorten, Soßen, Suppen und Marinaden.^[7] Doch anders als andere Grundgeschmacksrichtungen mit Ausnahme von Saccharose verbessert Mononatriumglutamat den Wohlgeschmack nur in der richtigen Konzentration. Ein Übermaß an Mononatriumglutamat ruiniert den Geschmack eines Gerichts. Obwohl diese Konzentration je nach Art der Lebensmittel variiert, fällt der wahrgenommene Wohlgeschmack in einer klaren Suppe bei mehr als 1 g Mononatriumglutamat pro 100 ml rapide ab.^[25] Außerdem kommt es zu einer Interaktion zwischen Mononatriumglutamat und **Salz** (Natriumchlorid) und

anderen Umami-Substanzen, wie z. B. Nukleotiden. Alle müssen für ein maximales Geschmackserlebnis in optimaler Konzentration vorliegen. Mononatriumglutamat kann dazu genutzt werden, den Verzehr von Speisesalz zu reduzieren, das mit der Entstehung von Bluthochdruck und anderen [Herz-Kreislaufkrankheiten](#) in Verbindung gebracht wird.^[26] Der Geschmack wenig gesalzener Lebensmittel wird mit Mononatriumglutamat selbst bei einer Salzreduzierung um 30 % besser. Der Natriumgehalt (in [Masseanteilen](#)) von Mononatriumglutamat ist etwa drei Mal geringer (12 %) als der von Natriumchlorid (39 %).^[27] Auch andere Glutamatsalze wurden in salzarmen Suppen verwendet, allerdings mit schlechteren Geschmacksergebnissen als Mononatriumglutamat.^[28]

Im Schnitt verzehrt jeder Mensch 600 Milligramm industriell hergestelltes Mononatriumglutamat pro Tag (ca. 4 g pro Woche), ein Drittel davon aus der Produktion des Weltmarktführers [General Foods](#).^[29]

Mononatriumglutamat ist ein zugelassener Zusatzstoff in [Futtermitteln](#).^[30] Durch den gesteigerten Appetit fressen die Masttiere über die Sättigung hinaus und legen schneller an Gewicht zu. Dieser Effekt wird auch bei der Ratte und beim Menschen nachgewiesen, wenn Glutamat und zugehörige Rezeptorblocker verabreicht werden.^[31]

Sicherheit von Mononatriumglutamat als Geschmacksverstärker

Mononatriumglutamat wird seit mehr als 100 Jahren zum Würzen von Lebensmitteln verwendet. Während dieses Zeitraums wurden umfangreiche Studien durchgeführt, um die Eigenschaften und die Sicherheit von Mononatriumglutamat auszuleuchten. Mononatriumglutamat als Geschmacksverstärker gilt als unbedenklich für den menschlichen Verzehr.^[32]

Der Mononatriumglutamat-Symptomkomplex („Chinarestaurant-Syndrom“)

→ Hauptartikel: [Glutamat-Unverträglichkeit](#)

Der „Mononatriumglutamat-Symptomkomplex“ wurde ursprünglich als „Chinarestaurant-Syndrom“ bezeichnet, nachdem einer Anekdote zufolge Robert Ho Man Kwok Symptome meldete, die er nach einer amerikanisch-chinesischen Mahlzeit bemerkte. Kwok schlug mehrere Möglichkeiten für diese Symptome vor, darunter Alkohol durch das Kochen mit Wein, den Natriumgehalt und die

Mononatriumglutamat-Würzung. Mononatriumglutamat rückte jedoch in den Fokus, und die Symptome werden seitdem mit Mononatriumglutamat in Zusammenhang gebracht. Die Auswirkungen des Wein- oder Salzgehalts wurden nie untersucht.^[33] Im Laufe der Jahre hat die Liste unspezifischer Symptome auf Grundlage von [Einzelberichten](#) zugenommen. Unter normalen Bedingungen kann der Mensch Glutamat verdauen, das eine sehr geringe akute Toxizität aufweist. Die orale letale Dosis bei 50 % der Testtiere, **LD50**, liegt zwischen 15 und 18 g/kg Körpergewicht bei Ratten bzw. Mäusen und ist damit fünfmal höher als die LD50 von Salz (3 g/kg bei Ratten). Die Aufnahme von Mononatriumglutamat als Geschmacksverstärker und die natürliche Menge an Glutaminsäure in Lebensmitteln sind daher für Menschen in toxikologischer Hinsicht kein Grund zur Besorgnis.^[33] Ein Bericht der Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), der im Jahr 1995 im Auftrag der [United States Food and Drug Administration](#) (FDA) zusammengestellt wurde, kam zu dem Schluss, dass Mononatriumglutamat sicher ist, wenn es „in üblichen Mengen verzehrt wird“, und obwohl es eine Untergruppe scheinbar gesunder Personen gibt, die beim Verzehr von 3 g Mononatriumglutamat in Abwesenheit von Lebensmitteln mit dem Mononatriumglutamat-Symptomkomplex reagieren, wurde die kausale Verknüpfung zu Mononatriumglutamat bislang nicht hergestellt, da die Liste des Mononatriumglutamat-Symptomkomplexes auf Zeugenberichten beruhte.^[34] Dieser Bericht zeigt auch, dass keine Daten existieren, die die Rolle von Glutamat in chronischen und invalidisierenden Krankheiten belegen. Eine kontrollierte klinische Doppelblindstudie an mehreren Standorten fand keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Mononatriumglutamat-Symptomkomplex und dem Verzehr von Mononatriumglutamat bei Personen, die glaubten, negativ auf Mononatriumglutamat zu reagieren. Es gab einige wenige Reaktionen, die aber uneinheitlich waren. Die Symptome wurden nicht beobachtet, wenn Mononatriumglutamat zusammen mit Lebensmitteln verabreicht wurde.^{[35][36][37][38]}

Zur angemessenen Kontrolle der Befangenheit in Versuchen gehören aufgrund des starken und einzigartigen Nachgeschmacks von Glutamaten ein [doppelblinded](#), [placebokontrolliertes Versuchsdesign](#) und die Verabreichung

in Kapseln.^[38] In einer von Tarasoff und Kelly (1993) durchgeführten Studie erhielten 71 nüchterne Teilnehmer 5 g Mononatriumglutamat und anschließend ein Standardfrühstück. Es gab nur eine Reaktion, allerdings auf ein Placebo und durch eine Person, die sich selbst als Mononatriumglutamat-sensibel beschrieb.^[39] In einer anderen Studie durch Geha et al. (2000) wurde die Reaktion von 130 Testpersonen getestet, die sich als Mononatriumglutamat-sensibel bezeichneten. Es wurden mehrere Doppelblindstudien-Versuche durchgeführt, und nur Personen mit mindestens zwei Symptomen nahmen weiter an der Studie teil. Nur zwei Personen aus der gesamten Versuchsgruppe reagierten bei allen vier Gelegenheiten. Aufgrund dieser geringen Prävalenz schlossen die Forscher, dass die Reaktion auf Mononatriumglutamat nicht reproduzierbar sei.^[39]

Weitere Studien, die sich damit befassten, ob Mononatriumglutamat Fettleibigkeit verursacht, kamen zu durchsetzten Ergebnissen.^{[40][41]} Es existieren mehrere Studien, die eine berichtete Verbindung zwischen Mononatriumglutamat und **Asthma** untersuchen; die gegenwärtige Beweislage spricht nicht für einen kausalen Zusammenhang.^[42]

Da **Glutamate** wichtige **Neurotransmitter** im menschlichen Gehirn sind und eine entscheidende Rolle beim Lernen und für das Gedächtnis spielen, führen **Neurologen** gegenwärtig eine noch laufende Studie zu möglichen Nebenwirkungen von Mononatriumglutamat in Lebensmitteln durch, sind jedoch noch nicht zu abschließenden Ergebnissen gelangt, die etwaige Verbindungen aufzeigen könnten.^[43]

Europa

Die Europäische Union hat die Substanz als **Lebensmittelzusatzstoff** mit der **E-Nummer** E621 klassifiziert.^[44] Die Europäische Kommission hält die Anwendung von Mononatriumglutamat als Lebensmittelzusatzstoff für sicher.^[45] Diese Auffassung teilen auch das deutsche **Bundesinstitut für Risikobewertung**^[46] sowie die **Deutsche Gesellschaft für Ernährung**.^[47]

Einige Wissenschaftler halten es für unwahrscheinlich, dass Mononatriumglutamat die **Blut-Hirn-Schranke** von gesunden Erwachsenen passieren kann. Belegt ist dies durch Tierversuche.^[48] Da bei Neugeborenen die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger ist (**Entwicklung: Blut-Hirn-Schranke**), wird

Mononatriumglutamat in Deutschland nicht als Zusatz für **Babynahrung** verwendet.

Australien und Neuseeland

Food Standards Australia New Zealand^[49] (FSANZ) nennt „beeindruckende Beweise aus einer großen Anzahl wissenschaftlicher Studien“, um ausdrücklich jede Verbindung zwischen Mononatriumglutamat und „schwerwiegenden Nebenwirkungen“ oder „lang anhaltenden Wirkungen“ zu negieren, und erklärt Mononatriumglutamat als „für die allgemeine Bevölkerung sicher“. Es wird jedoch erwähnt, dass bei weniger als 1 % der Bevölkerung sensible Personen „vorübergehende“ Nebenwirkungen wie „Kopfschmerz, Taubheit/Prickeln, Erröten, Muskelkrämpfe und allgemeine Schwäche“ erleiden können, wenn sie in einer einzelnen Mahlzeit große Mengen an Mononatriumglutamat zu sich nehmen. Personen, die sich als empfindlich gegenüber Mononatriumglutamat betrachten, werden gebeten, diese Beobachtung durch eine geeignete klinische Untersuchung bestätigen zu lassen.

In Australien und **Neuseeland** muss die Verwendung von Mononatriumglutamat als Lebensmittelzusatzstoff auf verpackten Lebensmitteln ausgewiesen werden. Das Etikett muss den Klassennamen des Lebensmittelzusatzstoffs (z. B. Geschmacksverstärker) nennen, entweder gefolgt vom Namen des Lebensmittelzusatzstoffs, Mononatriumglutamat, oder seiner INS- (**International Numbering System**)-Nummer, 621.^[50]

Vereinigte Staaten

Die US-amerikanische **Food and Drug Administration** hat Mononatriumglutamat als allgemein sicher anerkannt.^[51] Mononatriumglutamat ist eine von mehreren Formen von Glutaminsäure, die in Lebensmitteln vorkommt, und zwar vor allem deshalb, weil Glutaminsäure als Aminosäure überall in der Natur zu finden ist. Glutaminsäure und ihre Salze können auch in vielen verschiedenen anderen Zusatzstoffen vorkommen, darunter hydrolysierten Pflanzenproteinen, **autolysierter Hefe**, **hydrolysiertes Hefe**, **Hefeextrakt**, **Soja-Extrakten** und **Proteinisolat**, die unter diesen allgemeinen und üblichen Namen ausgezeichnet werden müssen. Seit 1998 darf Mononatriumglutamat nicht mehr unter den Begriff „Gewürze und Aromastoffe“ fallen. Die Lebensmittelzusatzstoffe **Dinatriuminosinat** und **Dinatriumguanylat**, bei denen es sich um **Ribonukleotide** handelt, werden

normalerweise zusammenwirkend mit mononatriumglutamat-haltigen Zutaten benutzt. Allerdings verwendet die Lebensmittelindustrie heutzutage den Begriff „natürlicher Geschmacksstoff“, wenn Glutaminsäure (Mononatriumglutamat ohne verbundenes Natriumsalz) verwendet wird. Aufgrund fehlender Regelungen der FDA ist es unmöglich herauszufinden, zu welchem Anteil es sich bei einem „natürlichen Geschmacksstoff“ tatsächlich um Glutaminsäure handelt.

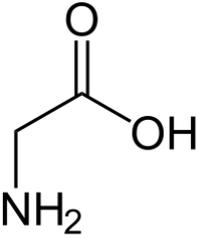
Die FDA hält Kennzeichnungen wie „Kein Mononatriumglutamat“ oder „Ohne Mononatriumglutamat-Zusatz“ für irreführend, wenn das Lebensmittel Zutaten enthält, die Quellen von freiem Glutamat sind, z. B. hydrolysiertes Protein. Im Jahr 1993 schlug die FDA vor, den Zusatz „(enthält Glutamat)“ zum allgemeinen oder üblichen Namen bestimmter Proteinhydrolysate hinzuzufügen, die wesentliche Mengen an Glutamat enthalten.

In der Ausgabe von 2004 seines Buches *On Food and Cooking* erklärt der Autor [Harold McGee](#) dass „[nach vielen Studien] Toxikologen zu dem Schluss gekommen sind, dass Mononatriumglutamat sogar in großen Mengen eine harmlose Zutat für die meisten Menschen darstellt“.^[52]

Glycin

LöslichkeitSummenformelH- und P-Sätze

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|---|---|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Glycin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> Glykokoll Glykoll Aminoessigsäure Aminoethansäure Abkürzungen: <ul style="list-style-type: none"> Gly (Dreibuchstabencode) G (Einbuchstabencode) |
| Summenformel | C ₂ H ₅ NO ₂ |

| CAS-Nummer | 56-40-6 | | | | |
|--|--|----|----------------------|----|-------------------------------------|
| PubChem | 750 | | | | |
| ATC-Code | B05CX03 | | | | |
| DrugBank | NUTR00028 | | | | |
| Kurzbeschreibung | farbloser, kristalliner Feststoff ^[1] | | | | |
| Eigenschaften | | | | | |
| Molare Masse | 75,07 g·mol ⁻¹ | | | | |
| Aggregatzustand | fest | | | | |
| Dichte | 1,60 g·cm ⁻³ ^[1] | | | | |
| Schmelzpunkt | Zersetzung: 232–236 °C ^[1] | | | | |
| pK _s -Wert | <ul style="list-style-type: none"> pK_{COOH}: 2,34^[2] pK_{NH2}: 9,60 (je bei 25 °C)^{[2][3]} | | | | |
| Löslichkeit | <ul style="list-style-type: none"> gut löslich in Wasser (249,9 g·kg⁻¹ bei 25 °C; 391,0 g·kg⁻¹ bei 50 °C; 543,9 g·kg⁻¹ bei 75 °C; 671,7 g·kg⁻¹ bei 100 °C) ^[4] | | | | |
| Sicherheitshinweise | | | | | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | | | | | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[1] | | | | | |
| <i>keine GHS-Piktogramme</i> | | | | | |
| H- und P-Sätze | <table border="0"> <tr> <td>H:</td> <td><i>keine H-Sätze</i></td> </tr> <tr> <td>P:</td> <td><i>keine P-Sätze</i> ^[1]</td> </tr> </table> | H: | <i>keine H-Sätze</i> | P: | <i>keine P-Sätze</i> ^[1] |
| H: | <i>keine H-Sätze</i> | | | | |
| P: | <i>keine P-Sätze</i> ^[1] | | | | |
| Thermodynamische Eigenschaften | | | | | |
| ΔH _f ⁰ | −528,5 kJ/mol ^[5] | | | | |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | | | | | |

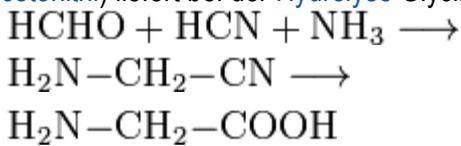
Glycin, abgekürzt **Gly** oder **G**, (auch **Glyzin** oder **Glykokoll**, von altgr. κόλλα kólla: Leim, nach systematischer **chemischer Nomenklatur** Aminoessigsäure oder Aminoethansäure), ist die kleinste und einfachste **α-Aminosäure** und wurde erstmals 1820 aus Gelatine, d. h. aus Kollagenhydrolysat, gewonnen. Es gehört zur Gruppe der **hydrophilen** Aminosäuren und ist als einzige **proteinogene** (oder eiweißbildende) Aminosäure **nichtchiral** und damit nicht **optisch aktiv**. Glycin ist nicht essentiell, kann also vom menschlichen Organismus selbst hergestellt werden und ist wichtiger Bestandteil nahezu aller **Proteine** und ein wichtiger Knotenpunkt im Stoffwechsel. Der Name leitet sich vom süßen Geschmack reinen Glycins her (gr. γλυκύς: süß).

Geschichte

Glycin ist die erste Aminosäure, die durch einen sauren Aufschluss von Eiweißen gewonnen wurde. Durch schwefelsauren Aufschluss von tierischem Leim gelang es dem Direktor des Botanischen Gartens in Nancy, **Henri Braconnot**, nach der Aufreinigung Glycin zu isolieren. Dabei handelte es sich um süß schmeckende Kristalle. In der Annahme eines Zuckers bezeichnete er die Substanz entsprechend ihrer Herkunft als „sucre de gélatine“ (**Gelatine** ist Hauptbestandteil von **Glutinleim**), zu deutsch Leimzucker.⁶⁶ Bald darauf wurde die Substanz in Glykokoll („süßer Leim“) umbenannt, ehe **Jöns Jakob Berzelius** 1848 entschied, dass er von nun an den kürzeren Namen Glycin anwenden werde. Die chemische Struktur wurde erst 1858 durch den französischen Chemiker **Auguste André Thomas Cahours** richtig beschrieben.⁶⁷

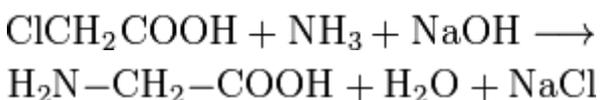
Synthese

Das bei der Reaktion von **Formaldehyd**, **Cyanwasserstoff** und **Ammoniak** (**Strecker-Synthese**) entstehende Aminonitril (genauer: α -**Aminoacetonitril**) liefert bei der **Hydrolyse** Glycin:



Diese Reaktion erlangt besondere Bedeutung durch die Hypothese, dass sich die Ausgangsstoffe aus der sogenannten **Uratmosphäre** gebildet haben könnten, die die Erde vor ca. 4 Mrd. Jahren umgeben hat. Dabei verfügte sie über eine vermutlich aus **Wasserstoff** (H_2), **Helium** (He) sowie in geringerem Maße aus **Methan** (CH_4), **Ammoniak** (NH_3) und einigen anderen Edelgasen bestehende Gashülle.

Chemisch kann Glycin auch aus Monochloressigsäure und Ammoniak hergestellt werden:



Im Körper wird das meiste Glycin mit der Nahrung aufgenommen, es kann aber auch aus **Serin** hergestellt werden.

Eigenschaften

Glycin liegt überwiegend als „inneres Salz“ bzw. **Zwitterion** vor, dessen Bildung dadurch zu erklären ist, dass das **Proton** der sauren **Carboxygruppe** an das einsame Elektronenpaar des Stickstoffatoms der basischen **Aminogruppe** wandert:



Tautomerie beim Glycin, Zwitterionen-Form rechts

Im elektrischen Feld wandert das Zwitterion nicht, da es als Ganzes ungeladen ist. Genaugenommen ist dies am isoelektrischen Punkt (bei einem bestimmten pH-Wert, hier 5,97⁶⁸) der Fall, bei dem das Glycin auch seine geringste Löslichkeit in Wasser hat.

- **van-der-Waals-Volumen:** 48
- **Hydrophobizitätsgrad:** -0,4

Freies Glycin hat einen süßen Geschmack, wobei der Erkennungsschwellenwert bei 25 bis 35 **mmol/L** liegt.⁶⁹

Vorkommen

Die folgenden Beispiele geben einen Überblick über Glycingehalte und beziehen sich jeweils auf 100 g des Lebensmittels, zusätzlich ist der prozentuale Anteil von Glycin, bezogen auf das Gesamtprotein, angegeben:¹⁰⁰

| Lebensmittel | Gesamtprotein | Glycin | Anteil |
|--------------------------|---------------|----------|--------|
| Schweinefleisch, roh | 20,95 g | 944 mg | 4,5 % |
| Hähnchenbrustfilet, roh | 21,23 g | 940 mg | 4,4 % |
| Lachs, roh | 20,42 g | 960 mg | 4,7 % |
| Gelatinepulver, ungesüßt | 85,60 g | 19049 mg | 22,3 % |
| Hühnerei | 12,57 g | 432 mg | 3,4 % |
| Kuhmilch, 3,7 % Fett | 3,28 g | 69 mg | 2,1 % |
| Walnüsse | 15,23 g | 816 mg | 5,4 % |
| Kürbiskerne | 30,23 g | 1843 mg | 6,1 % |
| Weizen-Vollkornmehl | 13,70 g | 552 mg | 4,0 % |
| Mais-Vollkornmehl | 6,93 g | 284 mg | 4,1 % |
| Reis, ungeschält | 7,94 g | 391 mg | 4,9 % |
| Sojabohnen, getrocknet | 36,49 g | 1880 mg | 5,2 % |
| Erbsen, getrocknet | 24,55 g | 1092 mg | 4,4 % |

Alle diese Nahrungsmittel enthalten praktisch ausschließlich chemisch gebundenes Glycin als Proteinbestandteil, jedoch kein freies Glycin.



Im Protein von Seidenfibroin entfallen 43,6 Massen-% der gebundenen Aminosäuren allein auf Glycin.^[11]

2009 konnte im Kometenstaub von **Wild 2** Glycin nachgewiesen werden.^{[12][13]}

Funktionen

Stoffwechsel

Die Umsetzung von Serin zu Glycin dient neben der Erzeugung von Glycin auch der Umsetzung von **Tetrahydrofolsäure** zu N⁵-N¹⁰-Methylen-Tetrahydrofolsäure (TH4), die unter Anderem für die Synthese von **Thymin**-Nukleotiden (**DNA**-Bestandteil) benötigt wird.

Umgekehrt kann Glycin unter Aufnahme von CH₃ aus TH4 zur Synthese von Serin dienen, welches dann für die Proteinsynthese, als Grundsubstanz des Cholins oder als Pyruvat zur Verfügung steht.

Auch für die Synthese anderer Bestandteile der Erbsubstanz (**Purine**) wird Glycin häufig benötigt.

Es dient ebenfalls der Biosynthese von **Häm** (**Sauerstoff**-Bindung im **Blut**), **Kreatin** (Energiespeicher im Muskel) oder **Glutathion**:

Glycin + Succinyl-CoA → **5-Aminolävulinsäure** → **Porphyrinsynthese** zum Aufbau des Häm.

Glycin + Guanodringruppe (aus **Arginin**) → **Guanidinoacetat**, welches dann in die Kreatininsynthese eingehen kann.

Glycin + Glu-Cys-Peptidbindung → **Glutathionsäure**

Als Nebenprodukt kann aus Glycin auch giftige **Oxalsäure** gebildet werden.

Als sog. glucogene oder glucoplastische Aminosäure kann Glycin im Rahmen des Stoffwechsels über **Pyruvat** zu **Glucose** umgesetzt werden.

Proteinbestandteil

Aufgrund seiner geringen Größe wird Glycin bevorzugt in **Polypeptide** an räumlich beengten Positionen (der Protein-**Sekundärstruktur**) eingebaut.

Besonders häufig kommt es im **Kollagen**, dem häufigsten Protein in tierischen Organismen, vor. Hier macht es gut ein Drittel aller Aminosäuren aus, da es aufgrund seiner geringen Größe das Aufwickeln des Kollagens zu dessen **Tripelhelix-Struktur** erlaubt.

Nervensystem

Glycin wirkt im **Zentralnervensystem** über den **Glycinrezeptor** als **inhibitorischer Neurotransmitter**, also als hemmender Signalstoff. Die Wirkung erfolgt über die Öffnung von ligandengesteuerten Chlorid-Kanälen und führt so zu einem **inhibitorischen postsynaptischen Potential** (IPSP), was die Aktivität der nachgeschalteten Nervenzelle herabsetzt.

Am **NMDA-Rezeptor** hingegen wirkt es neben dem hauptsächlichen Agonisten **Glutamat** an einer speziellen Glycin-Bindungsstelle stimulierend.

Glycin freisetzende Nervenzellen (glycinerge Neurone) kommen vor allem im **Hirnstamm** und im **Rückenmark**^[14] vor, in letzterem hemmen sie die sog. **Motoneurone** des **Vorderhorns**, wodurch es zu einer Herabsetzung der Muskelaktivität der von den Zellen innervierten Muskeln kommt.

Eine Herabsetzung der Glycinwirkung bewirken **Strychnin**, ein Antagonist des Glycinrezeptors, und das **Tetanustoxin**, welches die Freisetzung von Glycin hemmt. Der Wegfall der Hemmung erhöht die Muskelaktivität. Dadurch kann es zu lebensbedrohlichen Krämpfen kommen.

Verwendung

Als **Geschmacksverstärker** wird Glycin Lebensmitteln zugesetzt.

Glycin sowie sein Natriumsalz sind in der **EU** als **Lebensmittelzusatzstoff** der Nummer **E 640** ohne Höchstmengenbeschränkung für Lebensmittel allgemein zugelassen, negative gesundheitliche Auswirkungen sind nicht bekannt.

Weiterhin ist Glycin ein Bestandteil von Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung.^[15]

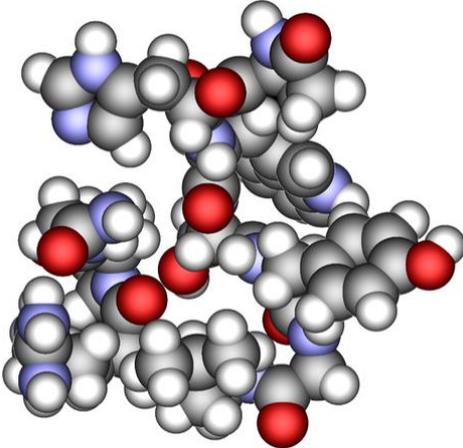
Bei der monopolaren **transurethralen Resektion** kann Glycin neben einem Gemisch aus **Mannitol** und **Sorbitol** als Zusatz zur Spülflüssigkeit eingesetzt werden.^[16]

In der molekularbiologischen bzw. biochemischen Forschung wird Glycin in Form eines **TRIS-Glycin-Puffersystems** bei der Proteinauftrennung mittels **SDS-PAGE** verwendet; die Glycin-Ionen fungieren dabei als Folgeionen im Sammelgel.^[17]

Gonadoliberin

WirbeltiereGonadotropineUniProt

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Gonadotropin Releasing-Hormon 1 | |
|--|---|
|  | |
| Kalottenmodell nach PDB 1YY1 | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 10 Aminosäuren; 1182 Dalton |
| Präkursor | Progonadoliberin (69 Aminosäuren) |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | GNRH1 ; GNRH; GRH; LHRH; LNRH |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 152760 UniProt: P01148 MGI: 95789 CAS-Nummer: 33515-09-2 |
| Arzneistoffangaben | |
| ATC-Code | H01CA01 V04CM01 |
| DrugBank | DB00644 |
| Wirkstoffklasse | Hormon |
| Vorkommen | |
| Homologie-Familie | Progonadol |
| Übergeordnetes Taxon | Wirbeltiere |

Gonadoliberin (Syn.: *Gonadotropin-Releasing-Hormon*) ist ein im Hypothalamus gebildetes **Hormon**, welches bei **Säugetieren** und anderen **Wirbeltieren** die Synthese

und **Sekretion** der **Gonadotropine** des **Hypophysenvorderlappens** stimuliert. Weitere Bezeichnungen für das Hormon sind **Gonadorelin** (**Freiname**), **Gonadotropin Releasing-Hormon 1** (GnRH1) oder **luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon** (LH-RH) bzw. **follikelstimulierendes Hormon Releasing-Hormon** (FSH-RH).

Struktur

Das humane **Peptid** Gonadoliberin besteht aus zehn **Aminosäuren**, es handelt sich also um ein Dekapeptid mit der Sequenz: *pyro*Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Der **Precursor** des **Peptids** hat eine Größe von 69 Aminosäuren.^[18] Der **Genlocus** der **codierenden DNA-Sequenz** befindet sich auf dem **Chromosom 8**.

Synthese und Sekretion

Gonadoliberin wird im **Hypothalamus** synthetisiert und von dessen **Neuronen** an der **Eminentia mediana** pulsatil, d. h. in Stößen von 90 bis 120 Minuten, ins **Blut** abgegeben. Pulsgeber ist der **Nucleus arcuatus**. Die periodische Form der Stimulierung ist Voraussetzung für die Gonadotropin-Sekretion durch die **Hypophyse**.^[24]

Wirkung

Das Hormon regt die **Hirnanhangsdrüse** an, die Hormone **FSH** und **LH** auszuschütten, die die Funktion der Eierstöcke und der **Hoden** regulieren. Es wirkt im Hypophysenvorderlappen über Bindung an einen **G-Protein-gekoppelten Rezeptor** (*gonadotropin-releasing hormone receptor*). Dessen Aktivierung bewirkt über den **Second Messenger Inositoltriphosphat** (IP₃) einen Anstieg des intrazellulären Spiegels an **Calcium-Ionen** (Ca²⁺), was zur Hormonwirkung, d. h. der Bildung und Sekretion der **Gonadotropine** des Hypophysenvorderlappens, führt. Der genannte Rezeptor für Gonadoliberin ist auch in der **Brustdrüse**, den **Lymphozyten**, dem **Eierstock** und der **Prostata** ausgebildet.^[23] Die Plasmahalbwertszeit beträgt weniger als 10 Minuten.

Erkrankungen

Genetische Defekte des Gonadorelin-Rezeptors werden als eine Ursache des **hypogonadotrophen Hypogonadismus** genannt.^[24]

Therapeutischer Einsatz Fertilitätsstörungen

Gonadoliberin wird therapeutisch bei Fruchtbarkeitsstörungen bei Frauen eingesetzt, um die

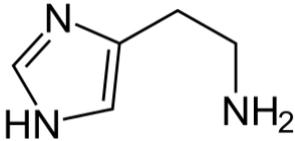
Funktion der **Eierstöcke** anzuregen. Dazu wird das Hormon stoßweise in Intervallabständen von 60-90 Minuten über Injektionspumpen in das Blut gegeben. Bei optimaler Wirkung wird durch das Hormon im Eierstock der **Eisprung** herbeigeführt. Die alternative Behandlung durch die Gabe von **Gonadotropin** führt häufig zu Überstimulierungen und Mehrlingsschwangerschaften durch mehrere parallele Eisprünge, dies tritt bei Gonadorelin-Gabe selten auf.

Krebsbehandlung

Bei einer dauerhaften Gabe von **Gonadoliberin-Agonisten** (z.B. **Buserelin**) kommt es zu einer Reduzierung der Gonadoliberin-Rezeptoren, wodurch die Gonadotropinsynthese und -sekretion stark vermindert wird. Als Effekt sinkt die Bildung von Sexualhormonen in den **Gonaden** und versiegt schließlich vollständig. Dieser Effekt wird bei der Behandlung von krankhaft verfrühter Pubertät **Pubertas praecox**, **Prostata-** und **Mammakarzinomen** sowie bei der **Endometriose** und **Mastodynie** genutzt, da die betroffenen Gewebearten (also auch der Krebs) Geschlechtshormon abhängig wachsen.

Histamin

MagensäureEntzündungAminosäure

| Strukturformel | |
|---|--|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Histamin |
| Andere Namen | 2-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-yl)-ethanamin (IUPAC) |
| Summenformel | C ₅ H ₉ N ₃ |
| CAS-Nummer | 51-45-6 |
| PubChem | 774 |
| ATC-Code | <ul style="list-style-type: none"> L03AX14 V04CG03 |
| Kurzbeschreibung | weißer Feststoff ^[6] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 111,15 g·mol ⁻¹ |

| Aggregatzustand | fest |
|--|--|
| Schmelzpunkt | 83–84 °C ^[1] |
| Siedepunkt | 167 °C (1,1 hPa) ^[2] |
| Löslichkeit | leicht löslich in Wasser und Ethanol , unlöslich in Diethylether ^[3] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[2] | |
|  | |
| Gefahr | |
| H- und P-Sätze | H: 301-315-317-319-334-335 P: 261-280-301+310-305+351+338-342+311 ^[2] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[4][5]} | |
|  | |
| Gesundheits-schädlich (Xn) | |
| R- und S-Sätze | R: 22-36/37/38-42/43 S: 22-26-36/37 |
| Toxikologische Daten | <ul style="list-style-type: none"> 200 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Meerschweinchen, oral)^[6] 5 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Meerschweinchen, i.p.)^[6] 220 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Maus, oral)^[6] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

Histamin (altgr. ἵστος *histos* ‚Gewebe‘) – in der **Nomenklatur**: 2-(4-Imidazolyl)-ethanamin – ist ein **Naturstoff**, der im menschlichen oder tierischen **Organismus** als **Gewebshormon** und **Neurotransmitter** wirkt und auch im **Pflanzenreich** und in **Bakterien** weit verbreitet ist. Beim Menschen und anderen Säugetieren spielt Histamin eine zentrale Rolle bei **allergischen Reaktionen** und ist am **Immunsystem**, d. h. an der Abwehr körperfremder Stoffe beteiligt. So dient es als einer der Botenstoffe in der **Entzündungsreaktion**, um eine Anschwellung des Gewebes zu bewirken. Auch im **Magen-Darm-Trakt**, bei der Regulation der **Magensäureproduktion** und der **Motilität** sowie

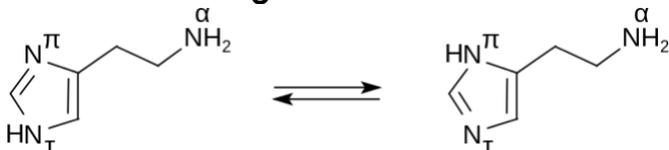
im **Zentralnervensystem** bei der Steuerung des **Schlaf-Wach-Rhythmus** und der **Appetitkontrolle** wirkt Histamin als wichtiger Regulator. **Biochemisch** ist es, wie auch **Tyramin**, **Serotonin**, **Dopamin**, **Adrenalin**, **Noradrenalin** oder **Octopamin**, ein **biogenes Amin**. Es wird durch Abspaltung von **Kohlendioxid** aus der **Aminosäure Histidin** gebildet und insbesondere in **Mastzellen**, **basophilen Granulozyten** und **Nervenzellen** gespeichert.

Geschichte

Die Geschichte der Erforschung des Histamins begann im Jahr 1907 mit seiner **Synthese** als chemische Kuriosität durch die deutschen Chemiker **Adolf Windaus** und **W. Vogt**.^[7] Bereits drei Jahre später gelang **Henry H. Dale** und **G. Barger** der Nachweis von Histamin im **Mutterkorn** und somit die Entdeckung von Histamin als Naturstoff.^[8] Im gleichen Jahr wiesen **Henry H. Dale** und **P. P. Laidlaw** Histamin als körpereigene Substanz nach. Dale und Laidlaw klärten gleichzeitig einige grundlegende Funktionen des Histamins auf.^[9] Die Biosynthese des Histamins aus der Aminosäure Histidin konnte durch **Dankwart Ackermann** ebenfalls 1910 aufgeklärt werden.^[10]

Daniel Bovet und **Anne-Marie Staub** entdeckten im Jahr 1937 erste Substanzen, die die Wirkung von Histamin hemmen (**Antihistaminika**).^[11] Bereits fünf Jahre später wurden mit **Phenbenzamin** und **Mepyramin** die ersten Antihistaminika in der Therapie eingesetzt. Anfang der 1950er Jahre wurden von der französischen Pharmafirma **Rhône-Poulenc** im Rahmen der Anti-Histaminforschung die ersten **Neuroleptika** entwickelt.^[12] Im Jahr 1972 gelang **James W. Black** und Mitarbeitern die Unterscheidung zwischen **H₁-** und **H₂-Rezeptoren**.^[13] Als weitere Subtypen des Histaminrezeptors wurden 1983 der **H₃-Rezeptor** durch **Jean-Michel Arrang** mit Hilfe pharmakologischer Methoden^[14] und 2000 der **H₄-Rezeptor** durch Entschlüsselung des menschlichen **Genoms**^[15] entdeckt.

Chemische Eigenschaften

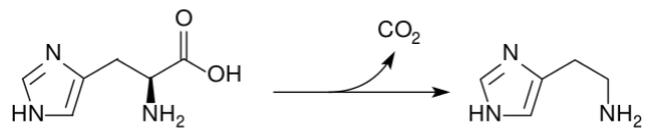


Tautomere des Histamins

Histamin bildet farblose, **hygroskopische**, bei **84 °C** schmelzende Kristalle, die sich leicht in Wasser und Ethanol lösen, nicht jedoch in **Diethylether**. Die Verbindung liegt in wässriger Lösung als Gemisch zweier **Tautomere**, **N₁-H-Histamin** und **N₂-H-Histamin**, vor.

Histamin besitzt zwei **basische** Zentren, d. h. zwei Atomgruppen mit Stickstoffatomen, an die Protonen angelagert werden können. Unter physiologischen Bedingungen wird bevorzugt die **aliphatische N₂-Aminogruppe** mit ihrem pK_a-Wert von 9,4 **protoniert**, während der **Imidazolring** (pK_a = 5,8) erst in einem stärker sauren Milieu ein Proton aufnimmt.^[16]

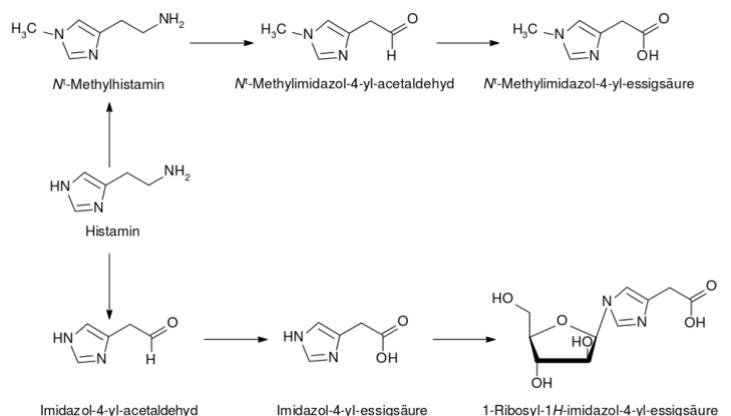
Biosynthese



Biosynthese von Histamin aus Histidin

Histamin wird in Mastzellen, Zellen der **Epidermis** und der **Magenschleimhaut** und in **Nervenzellen** synthetisiert und in **Vesikeln** gespeichert. In diesen Zellen wird Histamin aus der **Aminosäure Histidin** durch eine **Pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung** mittels des **Enzyms Histidindecarboxylase** in einer Ein-Schritt-Reaktion gebildet. In geringerem Ausmaß kann auch die unspezifische **Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase** an der Biosynthese des Histamins beteiligt sein.

Abbau

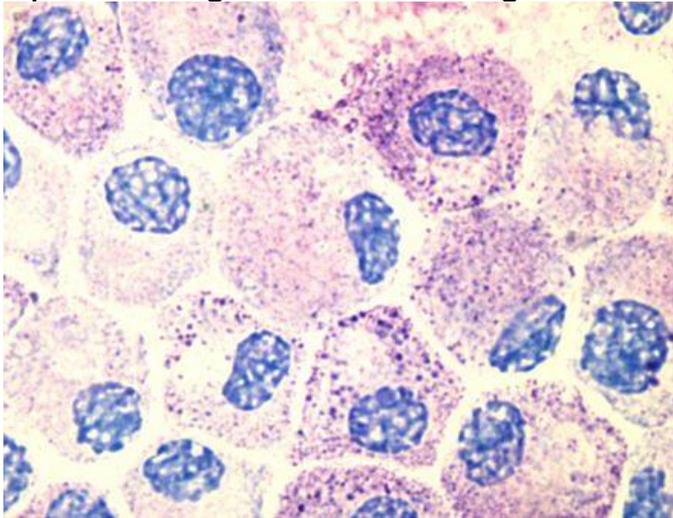


Abbau von Histamin zur **N-Methylimidazolylessigsäure** und zur **Ribosylimidazolylessigsäure**

Histamin wird im Körper über zwei verschiedene Wege abgebaut. Insbesondere im **Zentralnervensystem** erfolgt eine Inaktivierung zum **N-Methylhistamin** durch das Enzym

Histamin-N-Methyltransferase. N-Methylhistamin wird nachfolgend oxidativ über **Monoaminoxidasen**, **Diaminoxidasen** und **Aldehydoxidasen** zur N-Methylimidazolylessigsäure abgebaut.^[17] In der Peripherie hingegen spielt die Histaminmethylierung eine untergeordnete Rolle. Hier erfolgt der Abbau vorwiegend über Diaminoxidasen und Aldehydoxidasen zur Imidazolylessigsäure. Diese wird nach **Ribosylierung** über die Nieren ausgeschieden.

Speicherung und Freisetzung



Kultivierte Mastzellen im Lichtmikroskop (Toluidinblau)

Histamin kommt in erhöhter Konzentration in den **Mastzellen**, den **basophilen Granulozyten** sowie in histaminspeichernden Zellen der **Schleimhäute**, der **Bronchien** und des **Magen-Darm-Trakts** vor. In diesen Zellen wird Histamin in **Vesikeln** an **Heparin** gebunden gespeichert. Aus diesen Vesikeln wird Histamin bei **IgE-vermittelten allergischen Reaktionen vom „Soforttyp“** (Typ I) oder durch **Komplementfaktoren** (z. B. bei einem **Endotoxin**-bedingten **Schock**) freigesetzt.

Neben **Gewebshormonen** können auch **Arzneistoffe**, wie beispielsweise **Opiate**, **Muskelrelaxantien** sowie **Plasmaexpander** und **Röntgenkontrastmittel**, eine Freisetzung von Histamin hervorrufen. Ein weiterer wichtiger Speicherort von Histamin sind die **ECL-Zellen** der Magenschleimhaut, aus denen Histamin durch Hormone und Gewebshormone, wie z. B. **Gastrin**, **Acetylcholin** und PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) freigesetzt werden kann. Erhöhte Histaminkonzentrationen können auch in Teilen des Zentralnervensystems und der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (**Liquor cerebrospinalis**) nachgewiesen werden. Die höchste Histaminkonzentration kann dabei

im **Hypothalamus** gefunden werden. Innerhalb des Zentralnervensystems fungiert Histamin auch als Neurotransmitter in histaminergen **Neuronen**. Eine Freisetzung von Histamin in den **synaptischen Spalt** wird durch Acetylcholin, **Noradrenalin** und Histamin selbst über präsynaptische **Rezeptoren** gehemmt.

Funktion

Im menschlichen Organismus besitzt Histamin vielfältige Funktionen, wobei insbesondere seine Beteiligung an Abwehrreaktionen im Vordergrund steht. Auf molekularer Ebene vermittelt Histamin seine Funktionen über eine Aktivierung der **Histamin-Rezeptoren H₁, H₂, H₃ und H₄**, die zur Familie der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** gehören.

Abwehrreaktionen

Wichtige Mitwirkungen des Histamins sind seine Funktion an der Abwehr körperfremder Stoffe und seine pathologische Beteiligung an der Symptomatik von Allergien und **Asthma**. Ebenso ist Histamin eine der Mediatorsubstanzen bei **Entzündungen** und **Verbrennungen**. Hierbei führt Histamin zu Jucken, Schmerz und Kontraktion der **glatten Muskulatur** (beispielsweise in den Bronchien). Es bewirkt eine erhöhte **Permeabilität** der Gefäßwände kleiner Blutgefäße und führt so zur **Nesselsucht**. An diesem Prozess ist auch eine durch Histamin induzierte Aktivierung des **Transkriptionsfaktors NF-κB** und eine damit verbundene vermehrte Freisetzung weiterer **Entzündungsmediatoren** beteiligt.^[18] Histamin führt ebenfalls zu einer Freisetzung von **Adrenalin** aus den **Nebennieren**. Diese Effekte werden insbesondere über eine Aktivierung von H₁-Rezeptoren vermittelt.

Histamin wirkt **chemotaktisch** auf verschiedene, an der Abwehr körperfremder Stoffe beteiligte Zellen, beispielsweise die **eosinophilen Granulozyten** und die **T-Zellen**. Für diese Effekte wird vor allem eine Aktivierung von H₄-Rezeptoren verantwortlich gemacht.^[19]

Anders als beim Menschen spielt Histamin bei Hunden und Katzen bei der Entstehung von Juckreiz nur eine untergeordnete Rolle.

Magen-Darm-Trakt

Im Magen-Darm-Trakt ist Histamin an der Regulation der Magensäureproduktion und der Motilität beteiligt. Die durch Histamin über eine Aktivierung von H₂-Rezeptoren vermittelte Steigerung der Magensäureproduktion kann

dabei als ein Bestandteil einer Histamin-vermittelten Abwehrreaktion interpretiert werden.

Herz-Kreislaufsystem

Ebenfalls als Bestandteil einer Abwehrreaktion kann die Wirkung von Histamin auf die Blutgefäße interpretiert werden. Es kontrahiert H₁-Rezeptor-vermittelt die großen **Blutgefäße** (Durchmesser von mehr als 80 µm) und führt zu einer Erweiterung kleinerer Blutgefäße verbunden mit Hautrötung.^[20] Am **Herzen** besitzt Histamin über eine Aktivierung von H₂-Rezeptoren eine positiv inotrope (die Schlagkraft steigernde) und positiv chronotrope (die Schlagfrequenz steigernde) Wirkung.

Zentralnervensystem

Im **Zentralnervensystem** ist Histamin über eine Aktivierung von H₁-Rezeptoren an der Auslösung des **Erbrechens** sowie der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt. Basierend auf tierexperimentellen Befunden wird eine **antidepressive**, **antikonvulsive** und appetitzügelnde Wirkung des Histamins diskutiert. Ebenso scheint es an der Regulation der Körpertemperatur, der zentralen Kontrolle des Blutdrucks und der Schmerzempfindung beteiligt zu sein.^[21] Über präsynaptische Rezeptoren (insbesondere H₃-Rezeptoren) besitzt Histamin durch Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung im Zentralnervensystem und im peripheren Nervensystem einen regulatorischen Einfluss auf **noradrenerge**, **serotoninerge**, **cholinerge**, **dopaminerge** und **glutamingerge** Neuronen. Histamin beeinflusst somit indirekt die Wirkung dieser Neurotransmitter.

Aktuell laufen Studien in Europa mit Histamin als Arzneistoff mit wachmachender, vigilanzsteigernder Wirkung. Zum Einsatz könnte das Medikament in einiger Zeit z. B. bei krankhaften Schlaf-Wach-Regulationsstörungen kommen.

Toxikologie

Die Verträglichkeitsgrenze von Histamin liegt bei ungefähr 10 mg. Größere Mengen Histamin führen zu einer Vergiftung, die durch akute Beschwerden wie Atemnot, Blutdruckabfall, Rötung der Haut, Nesselausschlag, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Durchfall gekennzeichnet ist. 100 mg Histamin führen bereits zu deutlichen Vergiftungserscheinungen. Die Verträglichkeitsgrenze könnte bei Patienten mit einer **Histamin-Intoleranz** deutlich herabgesetzt sein. Die Einnahme größerer Mengen an Histamin kann zu Vergiftungssymptomen führen, z. B. bei

einer bestimmten Form der **Fischvergiftung**^[22] oder während der Einnahme von **MAO-Hemmern** und **Tyramin-** oder Histamin-haltigen Lebensmitteln wie Fisch, Fleisch, Käse, Gemüse und Wein.^[23]

Im Tierversuch zeigte Histamin bei verschiedenen Tierarten (Hund, Maus, Meerschweinchen, Ratte, Hase) negative Effekte auf Lunge und gesamtes Atmungssystem,^[24] bei Hunden führten intravenöse Gaben von 7 mg/kg zu Störungen bei der Herzfunktion,^[24] subkutane Dosen ab 28,5 mg/kg zu Durchfall und Koma.^[25]

Verwendung

Histamin wird zur medizinischen **Diagnostik** v. a. von **Atopien** und **Allergien** eingesetzt, so im inhalativen Provokationstest und zur **Positivkontrolle** beim **Intrakutantest**. Dem gegenüber werden Arzneistoffe, welche die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (Mastzellenstabilisatoren) oder die Wirkung von Histamin an Histaminrezeptoren blockieren (**Antihistaminika**), in der Therapie verwendet. Mit Mastzellenstabilisatoren (beispielsweise **Cromoglicinsäure** (DNCG), **Nedocromil** oder **Lodoxamid**) und mit H₁-Antihistaminika (z. B. **Diphenhydramin**, **Loratadin** oder **Cetirizin**) werden allergische Beschwerden symptomatisch behandelt. Darüber hinaus werden **Schlafstörungen**, **Übelkeit** und **Erbrechen** mit H₁-Antihistaminika behandelt. H₂-Antihistaminika (wie **Cimetidin**, **Ranitidin** oder **Famotidin**) sind als Hemmer der Magensäureproduktion bedeutende **Antazida**. Ein **Analogon** des Histamins ist das **vasodilatatorische Betahistin**, welches als **Antiemetikum** und Antivertiginosum (also gegen Schwindel) v. a. bei **Morbus Menière** und **Hydrops cochleae** eingesetzt wird.

Verwendung als Arzneimittel

Histamin wird unter dem **Handelsnamen** *Ceplene* in der **Krebsimmuntherapie** als **Injektionslösung** in Kombination mit **Interleukin-2** als **Arzneistoff** zur Behandlung **akuter myeloischer Leukämie** (AML) eingesetzt, einer seltenen **Krebserkrankung**, von der die **weißen Blutkörperchen** betroffen sind. Da nur wenige Patienten unter dieser Krebsform leiden, wurde *Ceplene* 2005 als **Arzneimittel für seltene Leiden** („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Die **arzneimittelrechtliche Zulassung** folgte 2008.^[26]

Klinische Angaben

Anwendungsgebiete (Indikationen)

Histamin ist zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie in Kombination mit Interleukin-2 bei Krebspatienten in der ersten **Remission** zugelassen. Die Zulassung beschränkt sich auf erwachsene Patienten, wobei eine Wirksamkeit bei Patienten über 60 Jahre nicht vollständig nachgewiesen wurde.^[26]

Gegenanzeigen (Kontraindikationen)

Als absolute **Kontraindikation** für die Anwendung von Histamin in der Krebsimmuntherapie gelten Überempfindlichkeitsreaktionen, mittelschwere und schwere **Herzinsuffizienz** (NYHA III und IV) sowie die gleichzeitige **systemische** Anwendung von Steroiden, des **Blutdrucksenkers** Clonidin oder **magensäuresekretionshemmender** Arzneimittel aus der Gruppe der **H₂-Antihistaminika**. Ebenso ist die Krebsimmuntherapie mit Histamin und Interleukin-2 bei Patienten mit einer allogenen **Stammzelltransplantation** kontraindiziert. Da in präklinischen Studien an Nagetieren nach einer Anwendung von Histamin Hinweise auf schädigende Wirkungen auf die Nachkommen gefunden wurden, ist die Anwendung bei Schwangeren und Stillenden kontraindiziert.^[26]

Histamin als Abwehrstoff



Der Reizstoff der Brennnesselhaare der Brennnessel (*Urtica dioica* L.) enthält neben Histamin noch **Acetylcholin**.^[27]

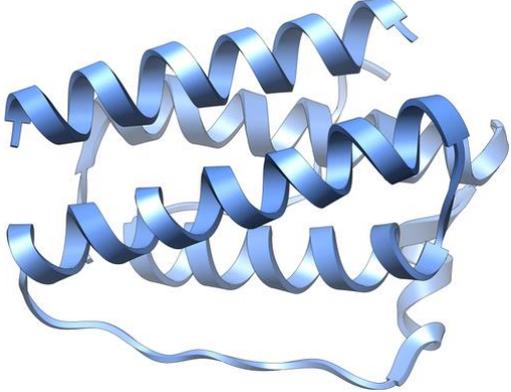
Histamin wird in einigen Pflanzen und Tieren auch als Abwehrsubstanz produziert und gespeichert. Beispielsweise speichert die **Große Brennnessel** in ihren **Brennhaaren** neben anderen Substanzen Histamin, das bei Berührung abgegeben wird.^[28] Die

Heuschrecke *Poeciloceris bufonius* (**Pyrgomorphidae**) gibt bei Gefahr ein Sekret ab, das neben **Cardenoliden** ca. 1 % Histamin enthält.^[29] Histamin ist auch im Hautdrüsensekret der **Südfrosche** enthalten.^[30] Darüber hinaus können tierische und pflanzliche Abwehrstoffe, wie beispielsweise das Mastzelldegranulierende Peptid (MCD-Peptid) des Bienengifts, Histamin aus den Mastzellen höherer Tiere freisetzen und somit eine Entzündungsreaktion auslösen.^[31]

Leptin

UniProtEnsemblPubMed

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Leptin | | |
|---|--|------------------------------------|
|  | | |
| Leptin nach PDB 1ax8 | | |
| Vorhandene Strukturdaten: PDB 1ax8 | | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 167 aa; 18,64 kD | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Namen | LEP ; OB; OBS | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none">OMIM: 164160MGI: 104663 | |
| Vorkommen | | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 3952 | 16846 |
| Ensembl | ENSG00000174697 | ENSMUSG00000059201 |
| UniProt | P41159 | Q544U0 |
| Refseq (mRNA) | NM_000230 | NM_008493 |
| Refseq (Protein) | NP_000221 | NP_032519 |

| | | |
|--------------|---|---|
| Genlocus | Chr 7: 127.67 – 127.68 Mb | Chr 6: 29.01 – 29.02 Mb |
| PubMed-Suche | 3952 | 16846 |

Leptin (griech.: λεπτός *leptos* = ‚dünn‘) ist ein **Proteohormon**, das 1994 durch den Molekularbiologen **Jeffrey Friedman** entdeckt wurde.^[1]

Beschreibung

Leptin wird durch das „obese“-Gen kodiert und hauptsächlich von **Adipozyten** („Fettzellen“) **exprimiert**, in geringen Mengen aber auch in der **Plazenta**, der **Magenschleimhaut**, dem **Knochenmark**, dem Brustepithel, der **Skelettmuskulatur**, der **Hypophyse** und dem **Hypothalamus**.^{[2][3][4]} Leptin hemmt das Auftreten von **Hungergefühlen** und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung des **Fettstoffwechsels** von Menschen und anderen **Säugetern**.

Rezeptoren für Leptin (Ob-Rs) konnten in zwei unterschiedlichen Populationen von **Neuronen** in Kerngebieten des **Nucleus arcuatus** und **Nucleus paraventricularis** des **Hypothalamus** identifiziert werden. Die erste Gruppe dieser Neuronen produziert die appetitstimulierenden **Neuropeptide** AgRP (agouti-related protein) und **NPY** (Neuropeptid Y), welche durch das Leptin unterdrückt werden. Die zweite Population produziert **POMC** (**Proopiomelanocortin**) und Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript (CART), beides **Transmitterstoffe**, die appetitzügelnd wirken. Diese werden durch Leptin aktiviert. In dem Maße, wie die **Fettdepots** des Körpers reduziert werden, nimmt auch die Konzentration des Leptins im Blutkreislauf ab, was wiederum eine Zunahme des Appetits bewirkt.

Durch Stimulation des **sympathischen Nervensystems** bewirkt Leptin auch eine Erhöhung des **Blutdrucks**, der **Herzfrequenz** sowie der Thermogenese durch Entkopplung der **Zellatmung** von der **ATP-Synthese**.^[5] Hoffnungen, dass Leptin sich als wirkungsvolles appetitzügelndes **Medikament** erweisen könnte, haben sich zunächst zerschlagen, als man feststellte, dass die meisten **fettleibigen** Menschen hohe Spiegel dieses Hormons aufweisen. Diese häufig hungrigen Patienten weisen keinen Mangel an Leptin (Leptin-Defizienz) auf, sondern leiden vielmehr an einer sogenannten **Leptin-Resistenz**. In diesem Zustand unterbleibt die physiologische Wirkung des Leptins auf die Zielneuronen. Der zugrunde

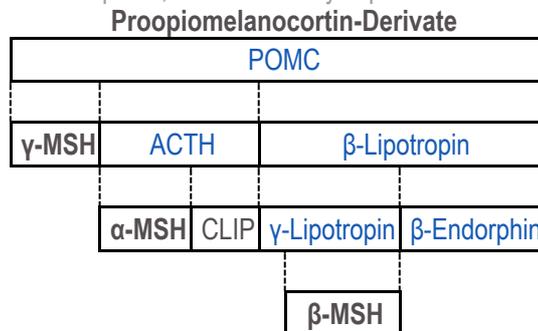
liegende Mechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Neuere Forschungen zeigen eine modulierende Wirkung, bzw. eine Interaktion von **Distickstoffmonoxid** und Leptin auf.^{[6][7]} Früheren Studien zufolge weist allerdings Distickstoffmonoxid alleine schon eine appetitzügelnde Wirkung auf.^[8] Darüber hinaus geht von Distickstoffmonoxid eine durstvermindernde Wirkung aus.^[9]

Wie eine neue Studie an Mäusen zeigt, könnte sich Leptin auch bei Menschen mit Typ-1-Diabetes als Alternative zu Insulin erweisen. Vorteil gegenüber Insulin ist: Leptin ist offenbar ein besserer Gegenspieler von Glukagon, senkt daher Blutzuckerspiegel präziser. Andere Nachteile der **Insulintherapie** entfallen möglicherweise. Klinische Studien sollen diese Hypothesen verifizieren.^[10]

MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon)

MelanozytenPeptidhormonFieber

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



Melanozyten-stimulierende Hormone (MSH), auch **Melanotropine**, sind eine Gruppe von **Peptidhormonen**, die in **Hypothalamus** und **Hypophysenzwischenlappen** gebildet werden und die gleiche Gruppe von **Melanocortinrezeptoren** (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R und MC5R) aktivieren. Sie regulieren in den pigmentbildenden **Melanozyten** die Melaninsynthese sowie die Melanozytenexpansion und die Pigmentdispersion. Sie begrenzen die **Fieberreaktion**. Weiterhin sind sie an der Regulierung von Hunger und sexueller Erregung beteiligt.

Chemische Struktur

Die Gruppe der Melanotropine (MSH) bilden α-MSH, β-MSH und γ-MSH, während zu der Gruppe der Melanocortine

noch **Adrenocorticotropin** (ACTH) zählt. Diese Peptide werden aus dem **Proprotein Proopiomelanocortin** (POMC) **prozessiert**. Die humanen Melanotropine haben folgende **Primärstruktur**:

- **α-MSH**: Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂
- **β-MSH**: Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
- **γ-MSH**: Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-NH₂

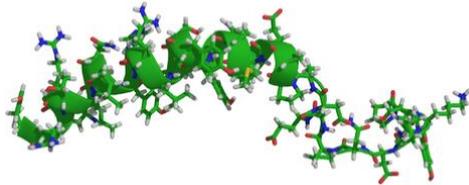
Synthetische Varianten

Ein synthetisches MSH-Analogon, **Bremelanotid** befand sich wegen seiner aphrodisierenden Wirkung in der klinischen Entwicklung. Diese ist inzwischen vom Hersteller eingestellt worden.^[2] Es sollte unter anderem bei **erektiler Dysfunktion** eingesetzt werden. Ein weiteres MSH-Analogon, **Melanotan** zur Hautbräunung und zur Gewichtsreduzierung befindet sich noch in der klinischen Entwicklung.

Neuropeptid Y

Magen-Darm-Trakt Gewebshormon Neuron

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Neuropeptid Y | |
|---|--|
|  | |
| Struktur nach PDB 1RON | |
| Vorhandene Strukturdaten: 1qfa , 1ron | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/Länge Primärstruktur | 36 Aminosäuren; 4,27 kDa |
| Präkursor | (97 aa; 10,8 kDa) |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | NPY ; PYY4 |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 162640 • MGI: 97374 |
| Vorkommen | |
| Übergeordnetes Taxon | Wirbeltiere |
| Orthologe | |

| | Mensch | Maus |
|------------------|--|---|
| Entrez | 4852 | 109648 |
| Ensembl | ENSG00000122585 | ENSMUSG00000029819 |
| UniProt | P01303 | P57774 |
| Refseq (mRNA) | NM_000905 | NM_023456 |
| Refseq (Protein) | NP_000896 | NP_075945 |
| Genlocus | Chr 7: 24.29 – 24.3 Mb | Chr 6: 49.75 – 49.76 Mb |
| PubMed-Suche | 4852 | 109648 |

Das **Neuropeptid Y** (NPY) ist ein aus 36 **Aminosäuren** bestehendes **Neuropeptid**, das insbesondere im **Gehirn** und auf **noradrenergen Neuronen** des **peripheren Nervensystem** vorkommt. Dieses **Peptid** ist **physiologisch** an der zentralnervösen Steuerung des Hungers und der Angst, der präsynaptischen Regulation von Neurotransmittern, der Kontrolle **epileptischer** Krämpfe, der Blutgefäßkontraktion, der Insulinfreisetzung und der Steuerung der Motilität im **Magen-Darm-Trakt** beteiligt. Darüber hinaus konnte für das Neuropeptid Y eine **gewebshormonartige** Wirkung auf das **Immunsystem** nachgewiesen werden.

Seine Wirkungen vermittelt das Neuropeptid Y über mindestens 6 verschiedene **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**: Y₁ - Y₆. Neben seinen physiologischen Wirkungen ist das Neuropeptid Y wahrscheinlich auch an der **Pathogenese** der **Fettsucht**, **Atherosklerose** und entzündlicher Erkrankungen beteiligt. Das Neuropeptid Y besitzt strukturelle Ähnlichkeiten zu dem **Peptid YY** und zu dem **pankreatischen Polypeptid**. Beim Mensch ist es auf **Chromosom 7** zu finden.^[1]

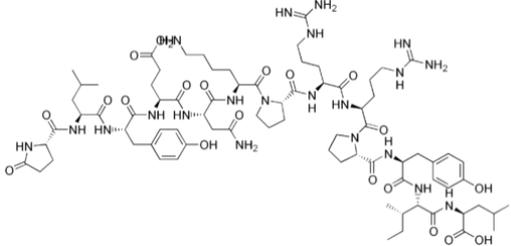
Eine Forschergruppe des Max-Planck-Instituts in Heidelberg veröffentlichte im Dezember 2011 die Ergebnisse einer Studie an Mäusen, nach der intensive mütterliche Fürsorge in den ersten Lebenswochen bei Säuglingen die Entwicklung des Neuropeptids fördert. Im Erwachsenenalter seien diese besser in der Lage, mit Stress und Angst umzugehen.^[2]

Neurotensin

Glucagon Pathogenese Zentralnervensystem

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Neurotensin

| | |
|---|---|
|  | |
| Strukturformel | |
| Vorhandene Strukturdaten: 3F6K | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 13 Aminosäuren, 1673 Dalton |
| Präkursor | (148 aa) |
| Bezeichner | |
| Gen-Name | NTS |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 162650 • UniProt: P30990 • CAS-Nummer: 55508-42-4 |
| Vorkommen | |
| Übergeordnetes Taxon | Säugetiere ^[1] |

Neurotensin ist ein **Neuropeptid**, das im **Zentralnervensystem** und in den N-Zellen des **Dünndarms** gebildet wird. Im **Magen-Darm-Trakt** fungiert es als **Intestinal-Hormon** und hemmt als solches die Säuresekretion des **Magens** und stimuliert die **Darmkontraktion** und **Glucagonfreisetzung**. Im Gehirn besitzt Neurotensin eine **antipsychotische** Wirkung und ist möglicherweise an der **Pathogenese** der **Schizophrenie** beteiligt.^{[2][3][4]}

Neurotensin besteht aus 13 **Aminosäuren**:

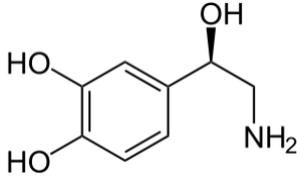
pyroGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH.

Seine Effekte vermittelt Neurotensin über eine Aktivierung der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** NT₁ und NT₂ sowie des NT₃-Rezeptors.^[5]

Noradrenalin

NebenniereMolTartrat

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| | |
|---|---|
| Strukturformel | |
|  | |
| Allgemeines | |
| Freiname | Norepinephrin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> • L(-)-Noradrenalin • (R)-Noradrenalin • (L)-Arterenol • Levarterenol • (R)-3,4-Dihydroxyphenyl ethanolamin • (R)-2-Amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanol • (R)-4-(2-Amino-1-hydroxyethyl)-1,2-benzoldiol • 4-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]benzen-1,2-diol (IUPAC) |
| Summenformel | C ₈ H ₁₁ NO ₃ |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> • 51-41-2 L • 138-65-8 DL • 51-40-1 (anhydrisches Tartrat) • 69815-49-2 (Tartrat-Monohydrat) • 329-56-6 (Hydrochlorid) |
| PubChem | 439260 |
| ATC-Code | C01CA03 |
| DrugBank | DB00368 |
| Kurzbeschreibung | farblose Kristalle ^[1] |
| Arzneistoffangaben | |
| Wirkstoffklasse | <ul style="list-style-type: none"> • Neurotransmitter • Hormon |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | <ul style="list-style-type: none"> • 169,18 g·mol⁻¹ • 337,3 g·mol⁻¹ (Tartrat) • 205,6 g·mol⁻¹ (Hydrochlorid) |
| Schmelzpunkt | <ul style="list-style-type: none"> • 217–218 °C (Zersetzung) ^[1] • 102–104 °C (Tartrat)(Zersetzung)^[2] • 145,2–146,4 °C(Hydrochlorid) (Zersetzung)^[2] |
| Löslichkeit | in Wasser, Ethanol und Diethylether praktisch unlöslich ^[1] |
| Sicherheitshinweise | |

| | |
|--|---|
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[3] | |
|  | |
| Gefahr | |
| H- und P-Sätze | H: 300-310-330 P: 260-264-280-284-302+350-310 ^[3] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[4][5]} | |
| T+ Sehr giftig | |
| R- und S-Sätze | R: 28 S: 36/37/39-45 |
| Toxikologische Daten | 0,55 mg·kg ⁻¹ (LD ₅₀ , Maus, i.v.) ^[6] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen . | |

Noradrenalin oder **Norepinephrin** (INN) ist ein [Neurotransmitter](#) und ein [Hormon](#). Es wird vom Körper im [Nebennierenmark](#) und im [Locus caeruleus](#) produziert. Es ist dem [Adrenalin](#) verwandt und regt das Herz-Kreislauf-System an. Wie die Vorsilbe [Nor-](#) anzeigt, trägt Noradrenalin im Vergleich zum Adrenalin keine [Methylgruppe](#) (-CH₃) an seiner [Aminogruppe](#). Daher zeigen Noradrenalin und Adrenalin zum Teil physiologisch unterschiedliche Wirkungen.

Eine pathologisch erhöhte Konzentration an Noradrenalin im Blut findet sich beim Krankheitsbild der [Herzinsuffizienz](#).

Chemie

Noradrenalin gehört, wie beispielsweise auch Adrenalin und [Dopamin](#), zur Gruppe der [Katecholamine](#). Sein natürliches [Stereoisomer](#) ist L(-)-Noradrenalin [Synonym: (R)-Noradrenalin], und dessen [Enantiomer](#) D-(+)-Noradrenalin [Synonym: (S)-Noradrenalin] ist physiologisch unbedeutend.

Funktion

Wirkung als Hormon

Noradrenalin wird neben dem Adrenalin als Hormon in den [Nebennieren](#) produziert und ins Blut abgegeben (Fluchttreflex). Es wirkt vorwiegend an den [Arteriolen](#) und führt über Aktivierung von [Adrenozeptoren](#) zu einer Engstellung dieser [Gefäße](#) und damit zu einer [Blutdrucksteigerung](#).

Wirkung als Neurotransmitter

Die wichtigste Funktion von Noradrenalin ist seine Rolle als Neurotransmitter im [Zentralnervensystem](#) und dem [sympathischen Nervensystem](#). Damit unterscheidet sich Noradrenalin vom Adrenalin, welches nur eine untergeordnete Neurotransmitterrolle besitzt.^[7] Noradrenalin wird im peripheren Nervensystem von sympathischen Nervenfasern ausgeschüttet. Es ist eine Überträgersubstanz ([Neurotransmitter](#)) der [postganglionären Synapsen](#) des [sympathischen Nervensystems](#) und entfaltet dort weitgehend die gleiche Wirkung wie [Adrenalin](#). Die Eliminierung des Noradrenalins aus dem [synaptischen Spalt](#) erfolgt hauptsächlich durch Wiederaufnahme in die präsynaptische Zelle über den Transporter, kann aber auch enzymatisch inaktiviert werden. [Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer](#) führen zu einer Erhöhung der Noradrenalin-Konzentration und somit zu einer Erhöhung des [Sympathikotonus](#).

Im [Locus caeruleus](#), einer relativ kleinen, dunkelfarbigem Zellgruppe in der vorderen Rautengrube, einem Teil der Brücke (Pons) wird ein Großteil des Noradrenalins des [ZNS](#) produziert. [Benzodiazepine](#) vermindern die Aktivität des [Locus caeruleus](#) und reduzieren damit den Transport von Noradrenalin zum [Vorderhirn](#).

Biosynthese

Die Produktion von Noradrenalin erfolgt in den Nebennieren und im Nervensystem aus [Dopamin](#) mittels des [Enzyms Dopaminhydroxylase](#). Als [Kofaktor](#) und Elektronendonator spielt [Vitamin C](#) eine Rolle.^[8]

Noradrenalin als Arzneistoff

Noradrenalin wird als Notfall-[Arzneimittel](#) in der [Intensivmedizin](#) verwendet. Es leistet gute Dienste bei der Behandlung von folgenden Krankheitsbildern:

- [anaphylaktischer Schock](#)
- [Hypotonie](#)
- [kardiogener Schock](#)
- [septischer Schock](#)
- [Vergiftungen](#) mit [Vasodilatation](#)

Es wird dabei [intravenös](#) meistens mittels [Spritzenpumpe](#) verabreicht. Noradrenalin sollte so niedrig wie möglich dosiert werden, da es dem Herzen die Pumparbeit erschwert. Hauptzielparameter der Dosierung ist eine ausreichende Nierenausscheidung. Meist wird

Noradrenalin mit einer relativ hohen Flüssigkeitsgabe kombiniert, um das intravasale Volumen aufzufüllen. Lokal wird das Medikament zur Verhinderung von Blutungen bei Operation meist zusammen mit einem Lokalanästhetikum eingesetzt. Als Alternative kann man **Adrenalin** verwenden, insbesondere dann, wenn auch die Herzfrequenz niedrig ist.

Gegenanzeigen

Noradrenalin darf nicht oder nur sehr vorsichtig bei folgenden Zuständen angewandt werden:

- Bluthochdruck (**arterielle Hypertonie**)
- **Cor pulmonale**
- **Engwinkelglaukom**
- **Hyperthyreose**
- **Phäochromozytom**
- schwerer **Arteriosklerose** mit **Stenosen**
- schwerer **Koronarsklerose** oder schwerer Herzmuskelinsuffizienz
- schwerer **Niereninsuffizienz**
- **Supraventrikuläre Tachykardie**
- Tachyarrhythmie
- Vergrößerung der **Prostata** mit **Restharnbildung**

Handelsnamen

Monopräparate: Arterenol (D), sowie als Generikum (CH)

Kombinationspräparate: Scandonest (CH)

Opioide

OpiumOpioidrezeptorOpiat

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Opioide (von gr. ὀπίον [**opion**] und ἴδος, [**idos**], „dem Opium ähnlich“) ist ein Sammelbegriff für eine chemisch **heterogene** (uneinheitliche) Gruppe natürlicher und synthetischer Substanzen, die morphinartige Eigenschaften aufweisen und an **Opioidrezeptoren** wirksam sind. Der Begriff **Opiat** bezeichnet hingegen nur die natürlicherweise im **Opium** vorkommenden Stoffe mit dieser Wirkung, die chemisch **Alkaloide** darstellen und aus dem **Schlafmohn** (*Papaver somniferum*) gewonnen werden. Man unterscheidet körpereigene (**endogene**) Opioide, die eine Rolle bei der Schmerzunterdrückung im Rahmen der Stressreaktion spielen, von therapeutisch oder missbräuchlich zugeführten (**exogenen**) Opioiden.

Das Wirkspektrum von Opioiden ist komplex und sehr unterschiedlich. Die wichtigste Wirkung ist eine starke Schmerzlinderung (**Analgesie**), was Opioide zu unverzichtbaren und vielgenutzten Arzneimitteln in der **Schmerztherapie**, **Anästhesie** und anderen Einsatzbereichen macht. Unter den vielfältigen weiteren Wirkungen sind **Sedierung** und der **euphorisierende** Effekt zu nennen; die wichtigsten Nebenwirkungen sind **Vigilanzminderung** und **Atemdepression**, v. a. bei **Überdosierung**, sowie bei längerer Einnahme **Obstipation** (Verstopfung) und Entwicklung einer **Abhängigkeit**.^{[1][2]}

Wirkungsweise

Die Gruppe der Opioide ist eine chemisch **heterogene** Untergruppe der **Analgetika**. Sie entfalten ihre Eigenschaften durch Wechselwirkung mit speziellen **Rezeptoren**(molekularen Bindungs-Orten) auf der Oberfläche von **Nervenzellen** und von anderen **Zellen** im ganzen Körper, die **Opioidrezeptoren** genannt werden. Die körpereigenen **Liganden** der Opioidrezeptoren sind **endogene Peptide** (**Enkephaline** und **Endorphine**), die in der **Stressantwort** von Bedeutung sind. Die Opioidrezeptoren kommen am häufigsten im **Gehirn** am Boden des vierten **Ventrikels**, in anderen Gehirnregionen und im **Rückenmark** vor. Sie sind zudem in der **Peripherie**, unter anderem im **Darm** zu finden.

Beispielhaft für ein Opioid mit Wirkung ausschließlich außerhalb des zentralen Nervensystems ist **Loperamid**, ein Mittel gegen **Durchfall**. Es überwindet die **Blut-Hirn-Schranke** normalerweise nicht und kann deshalb nicht im zentralen Nervensystem, sondern nur peripher im Körper wirken. Es bewirkt eine Verlangsamung der **Darmperistaltik**. Opioide entfalten im Gegensatz zu den **Nichtopioide-Analgetika** ihre analgetische Wirkung vorrangig im **Zentralnervensystem**.

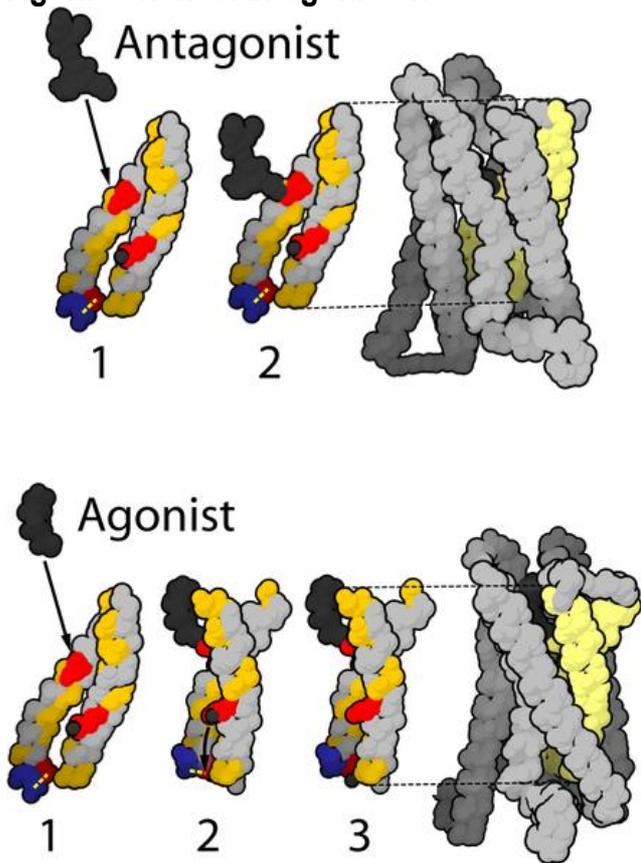
Rezeptoren

Mehrere unterschiedliche Typen und Subtypen der Opioidrezeptoren werden unterschieden:

Opioidrezeptoren

| Typ | Lokalisation | Wirkung |
|--|--------------------------|---|
| μ_1 und μ_2 | Gehirn | Analgesie, Atemdepression nur μ_2 !, Herz-Kreislauf-Wirkungen |
| μ_2 | spinal, supraspinal | Analgesie, Magen-Darm-Wirkung, Euphorie, Sucht |
| μ | peripher | Analgesie, Magen-Darm-Wirkung, Juckreiz |
| κ (Kappa) | Gehirn, spinal | Analgesie, Sedierung, Dysphorie |
| δ (Delta) | Gehirn, spinal, peripher | Magen-Darm-Wirkung, modulierende Wirkung |
| bisher nicht identifizierte r Rezeptor | | Miosis, Übelkeit, Erbrechen |

Agonisten und Antagonisten



Konformationsänderungen des μ -Rezeptors bei Ligandenbindung

Opiode binden gruppenspezifisch unterschiedlich stark an die verschiedenen Rezeptoren, wobei sie aktivierend (Agonisten) oder hemmend (Antagonisten) wirken können, wodurch ein komplexes Wirkmuster entsteht (*multiple receptor theory*). Vier Gruppen werden unterschieden: Reine Agonisten

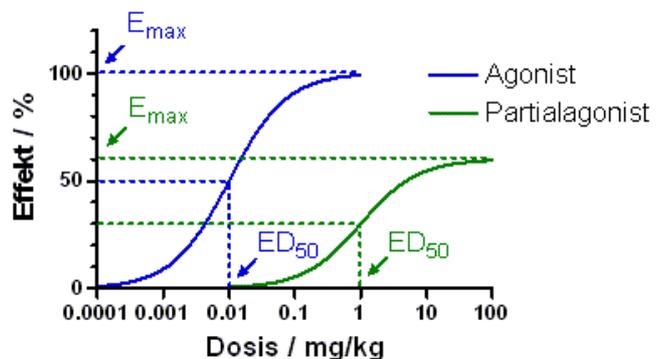
Reine Agonisten haben eine ausschließlich aktivierende Wirkung mit einer hohen Affinität (Bindungsstärke) und hoher intrinsischer Aktivität (Wirkstärke) zu μ -Rezeptoren sowie geringerer Affinität zu κ -Rezeptoren. Meptazinol bindet selektiv am μ_1 -Rezeptor und vermindert so bei Fortbestehen der analgetischen Wirkung die μ_2 -vermittelte Atemdepression. Die Wirkung dieser Stoffe lässt sich durch Antagonisten komplett aufheben. Die Kombination reiner Agonisten mit gemischten Agonisten-Antagonisten ist nicht zweckmäßig, da dadurch die Wirkung abgeschwächt wird. Die meisten in der Medizin eingesetzten Opioid-Pharmaka sind reine Agonisten, Beispiele

sind Tramadol, Pethidin, Codein, Piritramid, Morphin, Levomethadon sowie die starken Analgetika Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil und Sufentanil.

Gemischte Agonisten-Antagonisten

Gemischte Agonisten-Antagonisten bieten ein komplexes Wirkmuster. An μ -Rezeptoren sind sie Liganden mit einer hohen Affinität, jedoch sehr schwachen intrinsischen Aktivität, sodass eine antagonistische Wirkung resultiert. An κ -Rezeptoren hingegen sind Affinität und intrinsische Aktivität hoch (κ -Agonisten). Auch an σ -Rezeptoren wirken sie agonistisch. Im Gegensatz zu den reinen Agonisten erfolgt mit steigender Dosierung keine weitere Zunahme der Wirkungen (Ceiling-Effekt). Substanzen dieser Gruppe sind Pentazocin, Butorphanol und Nalbuphin, wobei aufgrund der Neigung zu Dysphorie, Halluzinationen, Desorientierung sowie Kreislaufstimulation (σ -Agonisten) die pharmakologische Bedeutung stark zurückgegangen ist.

Partialagonisten



Dosis-Wirkungs-Kurve

Die einzige pharmakologisch relevante Substanz ist das Buprenorphin, das an μ -Rezeptoren eine sehr hohe Affinität, eine etwa 30-mal stärkere Aktivität und längere analgetische Wirkdauer (6-8h) als Morphin aufweist. Es

unterliegt ebenfalls einem Ceiling-Effekt, wobei dieser aber keine therapeutische Relevanz hat, sondern nur das Risiko einer Atemdepression senkt. Buprenorphin hat die längste Wirkdauer aller Opioide.

Reine Antagonisten

Reine Antagonisten wirken an allen Rezeptortypen als **kompetitive Antagonisten**, jedoch mit unterschiedlicher Affinität. Sie werden meist zur Aufhebung (Antagonisierung) von agonistischen Opioid-Wirkungen (**Narkosebeendigung**, Gegengift bei **Intoxikation**, Entwöhnungsbehandlung) eingesetzt. Eingesetzte Wirkstoffe sind **Naloxon** und **Naltrexon**.

Natürliche Opioide

Endogene Opioide



Schlafmohn, *Papaver somniferum*, dessen Milch Opium-Alkaloide enthält.



Kapsel des **Schlafmohns** (*Papaver somniferum*) mit Milchsaft

Die **endogenen** Opioide sind körpereigene **Peptide**, die im Rahmen der Stressantwort ausgeschüttet werden und zur akuten Schmerz- und Hungerunterdrückung dienen, jedoch

Eckdaten gebräuchlicher Opioide

auch mit den Sexualhormonen interagieren und an der Entstehung von Euphorie sowie der Regulation von gastrointestinalen Funktionen, Atmung, Thermoregulation und Immunreaktionen beteiligt sind. Sie werden bei Verletzungen, jedoch auch durch emotionale Stimuli und UV-Licht ausgeschüttet. Auch bei Übergewicht, psychischen Störungen, aber auch Opioidgabe ist ihre Sekretion verändert. Ein genaues Verständnis dieser komplexen Funktionen und Regulationsvorgänge fehlt bisher. Die endogenen Opioide lassen sich in drei Gruppen einteilen. Das Vorläuferpeptid der **Endorphine** ist das Pro-Opiomelanocortine (**POMC**), woraus die Endorphine α , β und γ hervorgehen. Aus der Gruppe der **Enkephaline** sind die Varianten Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin und Met-Arg-Phe-Enkephalin, die sich durch die N-terminalen Aminosäuren unterscheiden. Die **Dynorphine** unterteilen sich in Dynorphin A und B sowie α - und β -Neoendorphin. Die endogenen Opioide (Neuropeptide) werden bei Säugetieren in **Hypothalamus** und **Hypophyse** produziert und unterscheiden sich in Verteilung und Rezeptoraffinität.^[4]



Roh-Opium

Opiate / Opium-Alkaloide

Als Opiate werden natürliche Substanzen, die im **Opium** vorkommen, bezeichnet. Das Opium, das aus **Schlafmohn** (*Papaver somniferum*) gewonnen wird, besteht zu etwa 25 % aus diesen Alkaloiden. Die wichtigsten Stoffe sind **Morphin** (10 %), **Codein** (0,5 %) und **Thebain** (0,2 %) aus der Gruppe der **Phenantrane** sowie **Noscapin** (6 %), **Papaverin** (0,8-1 %) und **Narcein** (0,3 %), die **Benzylisochinoline** sind.^[5]

Übersicht über pharmakologische Daten^{[6][7][8]} und betäubungsmittelrechtliche Regelung

| Name | relative Potenz | minimale Wirkdauer | Klassifikation | Anmerkungen | Betäubungsmittelrechtliche Einordnung (Deutschland) |
|--|-----------------|------------------------|--------------------|---|--|
| [[N-[(3R,4S)-1-[(2S)-2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl]-3-carboethoxy-4-piperidyl]-N-phenyl-propanamid]] | 30000 | ? | Agonist | Agonist | Stärkstes bekanntes Analgetikum, nicht verschreibungsfähig (siehe Ohmefentanyl) |
| [[N-[(3R,4S)-1-[(2S)-2-Hydroxy-(2-{4-fluor-}phenyl-ethyl)]-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenyl-propanamid]] | 18000 | ? | Agonist | Agonist | nicht verschreibungsfähig (siehe Ohmefentanyl) |
| Carfentanyl | 10000 | ? | Agonist | Agonist, zur Betäubung großer Tiere | Stärkstes veterinärmedizinisches Analgetikum, BtmG |
| Dihydroetorphin | <10000 | ? | Agonist | Agonist, findet Verwendung in China | |
| Ohmefentanyl | 6300 | ? | Agonist | Agonist | |
| Etorphin | 2000 | ? | Agonist | Agonist | |
| Sufentanil | ≈1000 | 30 min | Agonist | Stärkstes humanmedizinisches Analgetikum | verschreibungsfähiges Betäubungsmittel (BtM) |
| Remifentanyl | ≈100-200 | 8-10 min | Agonist | Sehr kurze Halbwertszeit , deshalb sehr gut steuerbar. Vor allem im Rahmen der TIVA eingesetzt. | verschreibungsfähiges BtM |
| Fentanyl | 120 | 30 min | Agonist | Zur Neuroleptanalgesie geeignet | verschreibungsfähiges BtM |
| Alfentanil | 30-40 | 10 min | Agonist | transdermal anwendbar | verschreibungsfähiges BtM |
| Buprenorphin | ≈30 | 6-8 h | partieller Agonist | wirkt bei alleiniger Gabe schmerzstillend, in Kombination mit Agonisten antagonistisch; Ceiling-Effekt | verschreibungsfähiges BtM |
| Hydromorphon | 7,5 | 3-5 h (unretardiert) | Agonist | sedierende Wirkung ist im Vergleich zu Morphin deutlich geringer | verschreibungsfähiges BtM |
| Levomethadon | 4 | 5-7 h | Agonist | Kumulation und starke Halbwertszeiterhöhung bei täglicher Verabreichung. | verschreibungsfähiges BtM |
| Oxycodon | 1,5-2 | 3,5-7 h (unretardiert) | Agonist | | verschreibungsfähiges BtM |
| Diacetylmorphin (Heroin) / Diamorphin (DAM) | 2,5 | 3-4 h (Metabolite) | Agonist | sehr hohes Abhängigkeitspotential | ausschließlich zur Herstellung von Zubereitungen zu medizinischen Zwecken verkehrsfähiges BtM, |

Übersicht über pharmakologische Daten^{[6][7][8]} und betäubungsmittelrechtliche Regelung

| Name | relative Potenz | minimale Wirkdauer | Klassifikation | Anmerkungen | Betäubungsmittelrechtliche Einordnung (Deutschland) |
|---------------|-----------------|-------------------------------------|--|--|--|
| | | | | | ausschließlich zur Substitutionstherapie verschreibungsfähiges BtM |
| Methadon | 2 | 5-7 h | Agonist | siehe Levomethadon | verschreibungsfähiges BtM |
| Hydrocodon | 1,5 | 4-8 h | Agonist | | verschreibungsfähiges BtM |
| Morphin | 1 | 2-4 h | Agonist | Referenzsubstanz der Opioide, eigentlich ein Opiat | verschreibungsfähiges BtM |
| Piritramid | 0,7 | 4-6 h | Agonist | | verschreibungsfähiges BtM |
| Nalbuphin | 0,5-0,7 | 3-6 h | gemischter Agonist-Antagonist | | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Tapentadol | 0,3-0,5 | 4 h (für unretardiertes Tapentadol) | Agonist am μ -Opioidrezeptor, selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer | | verschreibungsfähiges BtM |
| Pentazocin | 0,3 | 2-4 h | gemischter Agonist-Antagonist | | verschreibungsfähiges BtM |
| Dihydrocodein | 0,2 | 3-4 h | Agonist | | verschreibungsfähiges BtM, ausgenommen sind Zubereitungen unterhalb einer festgelegten Dosisgrenze |
| Codein | 0,1 | 4 h | Agonist | ein Opiat | verschreibungsfähiges BtM, ausgenommen sind Zubereitungen unterhalb einer festgelegten Dosisgrenze |
| Pethidin | 0,1 | 2-4 h | Agonist | | verschreibungsfähiges BtM |
| Tramadol | 0,1-0,2 | 4 h | Agonist | | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Tilidin | 0,1-0,2 | 3-4 h | Agonist | | <i>trans</i> -Tilidin: verschreibungsfähiges Betäubungsmittel, ausgenommen sind Zubereitungen unterhalb einer festgelegten Dosisgrenze und in Kombination mit Naloxon; <i>cis</i> -Tilidin: verkehrs-, aber nicht verschreibungsfähig. |
| Meptazinol | 0,1 | 3-4 h | my2-Agonist | | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Naloxon | gegen 0 | 1-4 h | reiner Antagonist | nur intravenöse Gabe | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Naltrexon | gegen 0 | bis 24 h | reiner Antagonist | orale Gabe | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Diprenorphin | gegen 0 | ? h | reiner Antagonist | stärkster Opioid-Antagonist und somit auch bei hochpotenten Opioiden | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |

Übersicht über pharmakologische Daten^{[6][7][8]} und betäubungsmittelrechtliche Regelung

| Name | relative Potenz | minimale Wirkdauer | Klassifikation | Anmerkungen | Betäubungsmittelrechtliche Einordnung (Deutschland) |
|-------------------|-----------------|--------------------|----------------|---|---|
| | | | | wie Buprenorphin oder Etorphin wirksam | |
| Loperamid | gegen 0 | | | nur an peripheren Opioid-Rezeptoren wirksam, Behandlung des Durchfalls | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |
| Apomorphin | gegen 0 | | | Brechmittel , an Dopamin-Rezeptoren der Area postrema | nicht betäubungsmittelrechtlich geregelt |

Wirkungen Analgesie

Die **Schmerzbekämpfung** ist die gewünschte Wirkung beim Einsatz von Opioid-Analgetika. Sie wird hauptsächlich über die μ -Rezeptoren, insbesondere μ_1 , jedoch auch über κ vermittelt.

Die Wirkstärke der einzelnen Substanzen wird als **analgetische Potenz** bezeichnet, die relativ zu Morphin angegeben wird, dessen Wert als 1 festgelegt ist. Je höher die analgetische Potenz ist, desto niedriger ist die benötigte Dosis eines Pharmakons, um eine vergleichbare Analgesie herzustellen. **Pharmakodynamisch** kann die Potenz mit der Effektivdosis **ED₅₀** angegeben werden.

Die **maximal erreichbare Analgesie** besagt, dass bei niedrigpotenten Opioiden die analgetische Wirkung im Gegensatz zu hochpotenten Substanzen nur bis zu einer bestimmten Dosissteigerung zunimmt, eine weitere Erhöhung dann jedoch keine stärkere Analgesie bewirkt, jedoch eine Zunahme der unerwünschten Wirkungen. Pharmakodynamisch ist die maximal erreichbare Analgesie ein Maß der **intrinsic Aktivität** eines Wirkstoffs. Diese Werte sind auch in hohem Maß genetisch bestimmt.^[9] Opioid-Analgetika sind Bestandteil des **WHO-Stufenschemas** zur Therapie chronischer Schmerzen. Dieses sieht in der zweiten Stufe die Gabe eines niederpotenten Opioids zusätzlich zu einem nicht-Opioid-Analgetikum (erste Stufe), in der dritten Stufe die Anwendung einer hochpotenten Substanz vor. Daneben werden Opioid-Analgetika in vielen weiteren Bereichen der Medizin therapeutisch eingesetzt, so zur Narkoseeinleitung in der **Anästhesie** und vielen akuten schmerzassoziierten

Erkrankungen und Verletzungen in der **Notfall-** und **Intensivmedizin**, die mit **Nicht-Opioid-Schmerzmitteln** nicht beherrscht werden können.^{[10][6]}

Zur Therapie chronischer, nicht-tumorbedingter Schmerzen sind Opioide nur eingeschränkt wirksam und nur unter Berücksichtigung der tatsächlichen Schmerzlinderung (erfassbar mittels der **visuellen Analogskala**), der möglichen Nebenwirkungen auch der niedrigpotenteren Schmerzmedikamente und unter zusätzlichem Einsatz zusätzlicher schmerzlindernder Maßnahmen angezeigt (siehe auch **Schmerztherapie**).^[11]

Atemdepression

Die unerwünschte **Atemdepression** (als verminderte Ansprechbarkeit des **Atemzentrums** auf **Atemantriebe**) wird durch eine verminderte **CO₂-Empfindlichkeit** des Atemzentrums über μ_2 -Rezeptoren ausgelöst. Sie ist direkt proportional zur analgetischen Potenz des Opioids. Indirekt hat sie durch eine **Vasodilatation** (Gefäßweitstellung) auch eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks (**Hirndruck**) zur Folge. Als milde Verlaufsform tritt eine **Hypoventilation** (verminderte Atmung) mit nur wenigen Atemzügen pro Minute auf. Typisch für diese ist, dass der Betroffene einer Aufforderung zum aktiven Atmen nachkommt (sogenannte **Kommandoatmung**). Bei höherer Dosierung kommt die **Atmung** zum **Stillstand**. Durch den Einsatz des Antagonisten Naloxon ist eine Atemdepression aufhebbar.

Bei schmerzorientierter Gabe von Opioiden tritt in der Regel keine klinisch relevante Atemdepression auf, solange sich die Opioidgabe am Ausmaß der Schmerzreduktion orientiert

und eine Überdosierung vermieden wird. Schmerz ist bezüglich Atemdepression ein Opioidantagonist.^[12]

Atemnottherapie in der Palliativmedizin

Opioide können gerade in der Behandlung einer **Dyspnoe** als Folge fortgeschrittener Erkrankungen wie einer **COPD** zumindest im **Terminalstadium** einer Erkrankung verabreicht werden, sofern die **Symptomlinderung** und nicht die Beschleunigung des Sterbeprozesses angestrebt wird.^{[13][14]} Darüber hinaus sind Opioide auch zur Linderung einer anderweitig nicht zu behandelnden Atemnot von COPD-Patienten außerhalb eines Terminalstadiums hilfreich.^{[15][16]} Zum Einsatz kann z.B. Morphin mittels intravenöser oder subcutaner Injektion erfolgen, eine andere Möglichkeit ist die Gabe von **nasal** zu verabreichendem **Fentanyl**.^[17]

Psychotrope Effekte

Eine **Sedierung** (Beruhigung) wird über κ -Rezeptoren bewirkt. Sie ist teilweise erwünscht (Narkose, **Analgesedierung**), teilweise unerwünscht (langfristige Schmerztherapie). Auch bei hoher Dosierung von Opioid-Analgetika kommt es jedoch nicht zur sicheren Ausschaltung des Bewusstseins, so dass Opioide im Rahmen einer Allgemeinanästhesie (Narkose) mit inhalativen oder intravenösen **Hypnotika** kombiniert werden müssen, um Wachheits-Phänomene (*Awareness*) zu vermeiden.

Opioide haben weiterhin **angstlösende** und **euphorisierende** Effekte, die als verantwortlich für die psychische Komponente einer **Opioid-Abhängigkeit** angesehen werden. Daneben können über σ -Rezeptoren jedoch auch **Dysphorie** und **Halluzinationen** verursacht werden, was bei den gemischten Agonisten-Antagonisten eine Rolle spielt.

Übelkeit und Erbrechen

Durch die Stimulation **Dopamin**-abhängiger Rezeptoren in der Triggerzone der **Area postrema** am Boden des IV. **Ventrikels** wird das Brechzentrum in der **Formatio reticularis** stimuliert und so Übelkeit und Erbrechen (**emetische** Wirkung) ausgelöst. Im Rahmen einer Narkose kann dies postoperativ auftreten (*postoperative nausea and vomiting*, **PONV**). Diese Wirkung kann durch **Antiemetika** gemildert werden. In höherer Dosierung

dämpfen Opioide das Brechzentrum jedoch, so dass dann eine antiemetische (übelkeitsmindernde) Wirkung resultiert. Das dem Morphin verwandte **Apomorphin** hat eine ausgeprägte Wirkung an den Dopamin-2-Rezeptoren der Area postrema. Es kann aus diesem Grund zum Auslösen von Erbrechen bei manchen Vergiftungen genutzt werden, ist jedoch in Deutschland für diese Indikation (beim Menschen) nicht mehr zugelassen.

Weitere Wirkungen

Spastische **Obstipationen** des **Darms** (Verstopfung) werden durch die Stimulierung von μ -Rezeptoren des **Plexus myentericus** der Darmwand mit einer **Konstriktion** der **glatten Muskulatur** bewirkt. Sie sind die relevanteste Nebenwirkung bei langfristiger Schmerzbehandlung und unterliegen nur einer geringen Toleranzentwicklung. Prophylaktisch kann die Gabe von **Laktulose** erfolgen. Gewünscht ist die obstipierende Wirkung beim Einsatz des Morphin-Abkömmlings **Loperamid**, das als Antidiarrhoicum zur symptomatischen Therapie von schwerem **Durchfall** dient. Weiter kommt es zu einer Konstriktion des **Sphincter oddi**, wodurch der Druck im Gallengangsystem erhöht wird, was zu kolikartigen Schmerzen führen kann. Daneben ist eine Sekretstauung des **Pankreas** und in der Folge eine **Pankreatitis** möglich.

Durch denselben Mechanismus treten Entleerungsstörungen der **Harnblase** mit **Harnverhalt** auf.

Durch die Dämpfung des Hustenzentrums kommt es zu einer **antitussiven** (hustenmildernden) Wirkung. Selektiv ist diese für das Opiat **Noscapin** beschrieben. Diese Wirkung wird bei dem Antitussivum **Codein** und Derivaten genutzt. Bei der schnellen Injektion von hochpotenten synthetischen Analgetika wie **Fentanyl** bei der **Narkoseeinleitung** kann es initial jedoch zu einem Hustenreiz kommen, was das **Aspirationsrisiko** erhöht.

Opioide bewirken eine zentrale **Sympathikolyse** (Aktivitätsminderung des sympathischen Nervensystems). Durch diese sowie eine Erhöhung der Aktivität des **Nervus vagus** sowie einer direkten **Vasodilatation** kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz (**Bradykardie**), des Blutdruckes (**Hypotonie**) sowie des **Herzzeitvolumens**. In therapeutisch üblicher Dosierung ist die Beeinträchtigung der Herz-Kreislauffunktion nur gering. Bei eingeschränkter Kreislaufregulation wie bei Volumenmangel (**Schock**),

Narkose sowie unter **Antihypertensiva** (blutdrucksenkende Medikamente) ist jedoch ein krisenhafter Blutdruckabfall möglich. Bei der Therapie des akuten **Myokardinfarktes**(Herzinfarkt) und der akuten **Linksherzinsuffizienz** (Herzschwäche) nutzt man die kreislaufdämpfende Wirkung zur Entlastung der Herzfunktion und zur Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Eine **Miosis** (Verengung der **Pupille**) wird durch die Stimulation des parasympathischen **Edinger-Westphal-Kern** im Mittelhirn und die dadurch verursachte Kontraktion des Musculus sphincter pupillae ausgelöst. Beim Vorliegen einer Opioid-Vergiftung mit Sauerstoffmangel (s. u.) kann auch eine **Mydriasis** (Erweiterung der Pupille) auftreten. **Bolusinjektionen** hochpotenter Opiode im Rahmen der Narkose können eine Muskelrigidität (Muskelsteifigkeit) auslösen, die vor allem **Thorax** (Brustkorb) und **Abdomen**(Bauch) betrifft (*wooden chest*), wodurch die Maskenbeatmung bei der Narkoseeinleitung erschwert wird. Der Mechanismus ist unklar. Besonders ausgeprägt ist diese unerwünschte Wirkung bei **Alfentanil** und **Remifentanil**. Im Rahmen der modernen Kombinationsnarkose spielt dieses Phänomen aufgrund der eingesetzten **Muskelrelaxanzien** nur noch eine untergeordnete Rolle.

Opiode können weiterhin Juckreiz (**Pruritus**) auslösen. Dies kommt durch eine Überlappung von Schmerz- und Juckreiz-assoziierten peripheren **Mediatoren** und Rezeptoren zustande.^[18]

Opiode sind keine Trigger für die **maligne Hyperthermie** und haben keine toxische (giftige) Wirkung auf **Leber** und **Niere**. Sie setzen **Histamin** frei.

Intoxikation

Eine akute Intoxikation mit Opioiden kann im Rahmen einer Überdosierung bei Abhängigkeit, meist in Unkenntnis der Opioid-Konzentration sowie in **suizidaler** Absicht, akzidentiell (unabsichtlich), **iatrogen** (als Folge einer medizinischen Behandlung) oder auch bei einem **Body-Packer-Syndrom** bei Drogenkurieren vorkommen.

Die typische Symptomen-Trias der Opioid-Intoxikation besteht aus Atemdepression, nicht erweckbarem **Koma** und **Miosis** mit stechnadelkopfgroßen Pupillen. Bei tiefer Bewusstlosigkeit kann jedoch auch eine Mydriasis auftreten. Durch die insuffiziente Atmung besteht eine **Hypoxie** (Sauerstoffmangel) mit **Zyanose**, unter

Umständen kann es zu einem **Lungenödem** kommen. Eventuell kann eine **Cheyne-Stokes-Atmung** beobachtet werden. Weiterhin tritt eine Kreislaufschwäche mit **Bradykardie**(Pulsverlangsamung) und **Hypotension** (Blutdruckabfall) ein. Der **Muskeltonus** ist herabgesetzt, die **Reflexe** sind abgeschwächt oder aufgehoben. Differenzialdiagnostisch kommt eine Vergiftung mit **Clonidin** in Betracht, deren Erscheinungsbild sehr ähnlich sein kann.

Die Therapie einer Opioid-Vergiftung ist primär symptomatisch und besteht in der Sicherung der **Vitalfunktionen**. Die wichtigste Maßnahme ist das Freihalten der Atemwege bei Ateminsuffizienz, falls erforderlich durch eine **endotracheale Intubation** und kontrollierte **Beatmung** mit Sauerstoff. Die Kreislaufinsuffizienz macht eine **Schockbehandlung** mit Volumengabe über großlumige **Venenverweilkanülen** erforderlich. Auftretende Krämpfe werden mit **Benzodiazepinen** behandelt. Als spezifisches **Antidot** wird **Naloxon** eingesetzt, das als Antagonist an allen Opioid-Rezeptoren wirkt. Dieses wird in repetitiven Gaben bis zur deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik eingesetzt (Titrationsantagonisierung). Vorsicht ist bei Abhängigen geboten, bei denen dadurch ein akutes Entzugssyndrom ausgelöst werden kann. Bei der Antagonisierung von länger wirksamen Opioiden kann es wegen der recht kurzen Halbwertszeit von Naloxon zu einem **Rebound-Phänomen**, der Remorphinisierung, kommen.^[7]

Toleranz, Abhängigkeit, Entzug

Die **Toleranzentwicklung** (Gewöhnung) bei Opioiden bezeichnet die Wirkungsabschwächung und Verkürzung der Wirkdauer bei wiederholter Zufuhr, die durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen wird. Es handelt sich um eine **pharmakodynamische** Toleranz, die hauptsächlich auf einer gesteigerten **Enzymaktivität** der intrazellulären **Adenylatzyklase** beruht.^[19]

Die Toleranzausbildung ist charakteristischerweise für die analgetische, euphorische und atemdepressive Wirkung schneller als für die **spasmogenen** peripheren Effekte und die Miosis. Bei endogenen Opioiden wird die Toleranzentwicklung durch eine Aufnahme und Aufarbeitung der Rezeptoren in die Zelle verhindert.^[20] Bei unterbrochener

Opioidzufuhr kommt es zur **Entzugssymptomatik**, die auf einer vermehrten Freisetzung von **Noradrenalin** beruht. Die Entzugssymptomatik ist mit ein Diagnosekriterium für eine entstandene **Abhängigkeit**.^[21]

Ein **Entzug von Opioiden** kann im ambulanten oder stationären Bereich bzw. ohne ärztliche Hilfe als sog. "kalter Entzug" oder mit "qualifizierten" Methoden durchgeführt werden. Der Schweregrad des **Opioidentzugssyndrom** kann mittels verschiedener validierter Beurteilungsbögen erhoben werden und ist abhängig von mehreren Faktoren.

Eine **psychosoziale Betreuung**, die im Übrigen auch ein begünstigender Faktor für einen erfolgreichen Entzug an und für sich ist, soll diesem folgen, da damit eine länger dauernde bzw. anhaltende Abstinenz erleichtert wird. Eine psychosoziale Betreuung wird auch für Personen, die sich in **Substitutionsprogrammen** befinden, gefordert. Letztere sind die anerkannte Therapie für eine Abhängigkeit von Opioiden, insbesondere der **Heroin-Abhängigkeit**. Werden Opioider zur Schmerztherapie eingesetzt, tritt eine Toleranzentwicklung und Abhängigkeit (bei ausreichender und zeitkonstanter Dosierung) nicht auf. Ein lautstarkes Verlangen nach vermehrten Opioidgaben ist hier als Zeichen einer Unterdosierung zu werten.^[22]

Rechtliche Aspekte

Den nationalen Gesetzen liegt das **Einheitsabkommen über die Betäubungsmittel** zugrunde, vormalis **Internationales Opiumabkommen**.

In Deutschland wird die Verkehrsfähigkeit von Betäubungsmitteln durch das **Betäubungsmittelgesetz** (BtMG) geregelt, in der Schweiz (**Betäubungsmittelgesetz**) und Österreich (**Suchtmittelgesetz**) gelten entsprechende Gesetze. Opioider sind je nach Sucht- bzw. Missbrauchspotential entweder in allen Konzentrationen (siehe auch Übersichtstabelle), ab einer bestimmten Konzentration (**Codein**, **Tilidin** mit **Naloxon**, **Dextropropoxyphen**) oder aber überhaupt nicht (**Tramadol** und **Nalbuphin**) beschränkt.

Orexine

NarkolepsieMutationSäugetiere

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Orexine

Vorhandene Strukturdaten: [1CQ0](#), [1R02](#), [1WSO](#)

Eigenschaften des menschlichen Proteins

| | |
|---------------------------|-------------------------|
| Masse/LängePrimärstruktur | 33/28 Aminosäuren (A/B) |
| Präkursor | (95 aa) |

Bezeichner

| | |
|-------------|---|
| Gen-Name | HCRT |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 602358 UniProt: O43612 |

Vorkommen

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Übergeordnetes Taxon | Säugetiere ^[1] |
|----------------------|---------------------------|

Orexin A und **B** (auch **Hypocretin-1/-2**) sind **Neuropeptid-Hormone** in **Säugetieren**, die im **Hypothalamus** gebildet werden und Einfluss auf das Essverhalten und den Schlafrhythmus haben. Weitere Wirkungen werden im **autonomen Nervensystem**, im **Flüssigkeitshaushalt** und **Energiestoffwechsel** vermutet. Sie entstehen durch enzymatische Spaltung aus einem Vorläufer- oder **Präkursor-Protein**, dem Pre-Pro-Orexin. **Mutationen** im **HCRT-Gen** können **Narkolepsie** zur Folge haben.^[23]

Funktion

Neuere Forschungen zeigen, dass Orexin einen starken Einfluss auf das Schlaf/Wach-Verhalten hat. So ist das Krankheitsbild **Narkolepsie** mit Mutationen in dem Gen des Orexin-Rezeptors-2 bei experimentellen Tierversuchen mit Hunden verbunden. Beim Menschen nimmt man einen Zelluntergang der Hypothalamischen Zellgruppen (Ncl. tuberomamillaris, TMN) an.

Im lateralen Hypothalamus und in der Zona incerta befinden sich Nervenzellengruppierungen, die Orexin und auch das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) produzieren. Die Bildung der RNA für beide Hormone wird durch einen Transkriptionsfaktor den **Forkhead-Box-Protein A2** (Foxa2) aktiviert.^[24]

Außerdem konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Ausschüttung von Orexin durch **Leptin**, dem **Satt-Hormon** der Fettzellen, gehemmt wird. Immer deutlicher wird die stoffwechselfördernde (katabole) Funktion von Orexin, nämlich Erhöhung der Körpertemperatur, Gewichtsverlust, erhöhte Aufmerksamkeit und Wachheit, etc.

Pharmakologie

Ein Team um Andrew Lawrence vom Howard Florey Institute in Melbourne hat einen Wirkstoff gefunden, der den Effekt von Orexinen im Gehirn blockiert, welcher auch ursächlich für Euphorie nach Alkoholenuss zuständig sein soll. Die Forschungsergebnisse zeigten, dass **Alkoholabhängigkeit** und **Essstörungen** auf den gleichen Mechanismen beruhen, so Studienleiter Andrew Lawrence.

Namen und Historisches

Der Name *Orexin* (von **griech.** ὄρεξις „Verlangen, Appetit“) stammt von dem Wissenschaftler Masashi Yanagisawa, der herausfand, dass eine Injektion von Orexin in den **Hypothalamus** appetitsteigernd wirkt. Die Arbeitsgruppe um Luis DeLecea und Tom Kilduff fand heraus, dass Orexin in bestimmten Kerngebieten (Neuronengruppen) im Hypothalamus hergestellt wird und Ähnlichkeiten mit anderen Hormonen, den Incretinen, besitzt (daher der Name Hypocretin: *Hypothalamisches Incretin*).

Oxytocin

MolVasopressinUniProt

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Oxytocin | |
|--|--|
| | |
| Strukturformel ohne Stereochemie (Blau : Dreibuchstabencode der Aminosäuren) | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 9 Aminosäuren, 1007,19 g·mol ⁻¹ |
| Präkursor | Oxytocin-Neurophysin-1 (106 Aminosäuren) |
| Bezeichner | |
| Gen-Namen | OXT ; OT |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 167050 UniProt: P01178 CAS-Nummer: 50-56-6 |
| Arzneistoffangaben | |

| ATC-Code | H01BB02 |
|---------------------|--------------------------|
| DrugBank | DB00107 |
| Wirkstoffklasse | Hormon |
| Vorkommen | |
| Homologie-Familie | Oxytocin |
| ÜbergeordnetesTaxon | Wirbeltiere |

Oxytocin (auch **Ocytocin**, von (altgriech.)

ὄκυς, *ōkys* „schnell“ und

τόκος *tokos* „Geburt“: *okytokos* „leicht gebärend“; im

Deutschen manchmal auch Oxitozin genannt) ist

ein **Hormon** und hat eine wichtige Bedeutung beim

Geburtsprozess. Gleichzeitig beeinflusst es nicht nur

das **Verhalten** zwischen Mutter und Kind sowie zwischen

Geschlechtspartnern, sondern auch ganz allgemein soziale Interaktionen.

Das **Neuropeptid** aus der Gruppe der **Proteohormone** wird im **Nucleus paraventricularis** und zu einem geringen Teil im **Nucleus**

supraopticus (beides **Kerngebiete** im **Hypothalamus**)

gebildet. Von hier wird Oxytocin über **Axone** zum

Hinterlappen (Neurohypophyse) der **Hypophyse** (deutsch:

Hirnanhangdrüse) transportiert, zwischengespeichert und bei Bedarf abgegeben.

Henry Dale entdeckte Oxytocin 1906 in der Hypophyse. Er beschrieb die Wirkungen des Oxytocins zuerst in Verbindung mit dem Geburtsbeginn und der Geschwindigkeit der Geburt. Kurz darauf kam er zu Forschungsergebnissen, die ihm den Zusammenhang zwischen Oxytocin und der Sekretion von Muttermilch beim Stillen nahelegten. Oxytocin wurde zusammen mit **Vasopressin** erstmals 1953 von **Vincent du Vigneau** isoliert und synthetisiert, wofür er 1955 den **Nobelpreis für Chemie** erhielt.^[1] Heute ist bekannt, dass Oxytocin sowohl als **Hormon** als auch als **Neurotransmitter** wirkt. Die Bandbreite seiner Wirkung ist daher größer als ursprünglich angenommen.^[2]

Struktur

Die **Primärstruktur** des humanen **Peptids** Oxytocin besteht aus neun **Aminosäuren** mit der Sequenz CYIQNCPLG.^[3] Die beiden Cystein-Reste bilden eine **Disulfidbrücke**. Die Struktur von Oxytocin ist sehr ähnlich dem **Vasopressin**, ebenfalls ein Nonapeptid (CYFQNCPRG) mit einer

Disulfidbrücke, dessen Sequenz sich in zwei Aminosäuren unterscheidet.

Physiologie

Oxytocin entsteht aus dem **Präkursor-Protein** Oxytocin-Neurophysin (106 Aminosäuren) durch Trennung von **Peptidbindungen** mittels der **Proprotein-Convertase 1**, wobei neben dem Oxytocin und dem Neurophysin (94 Aminosäuren) ein Tripeptid entsteht. Abgebaut wird Oxytocin wie auch Vasopressin, **Angiotensin III** und mehrere **Enkephaline** durch das **Enzym** Leucyl-Cystinyl-Aminopeptidase.^[4]

Die Ausschüttung von Oxytocin wird durch jede Art angenehmen Hautkontakt mit veranlasst. Beim Stillen durch den Saugimpuls des Säuglings, ferner durch Wärme und Massieren. Auch die Aktivität neuronaler Netzwerke des Gehirns, v. a. des **Stammhirns** regt diese Ausschüttung an. Die Vorgänge im Stammhirn haben die urzeitlich entstandene Aufgabe, Angst- und Fluchtverhalten zu steuern. Hier ist z. B. die **Amygdala** zu nennen, aber auch andere **Neuronenverbände** im Stammhirn, die den **Herzkreislauf** kontrollieren. Das Oxytocin spielt so eine wichtige Rolle bei der **Stressregulierung**.^[2]

Der Oxytocin-Spiegel ist unter **MDMA**-Einfluss erhöht, womit die überbetonte Wahrnehmung positiver Emotionen in anderen Menschen im MDMA-Rausch erklärbar ist.^[6]

Oxytocin-Rezeptoren

Oxytocin-Rezeptoren (OXTR) befinden sich in verschiedenen **Körpergewebearten**, unter anderem in den **Myoepithelzellen** der **Milchdrüsen**, den Geweben der **Geschlechtsorgane**, der **Nieren**, des **Herzens**, des **Thymus**, der **Bauchspeicheldrüse** und in **Fettzellen**.^[6] Es ist nur eine OXTR-Isoform bekannt, da der Rezeptor jedoch **G-Protein**-gekoppelt ist, können zelluläre Effekte sehr unterschiedlich sein.^[6] Im **präfrontalem Cortex** beispielsweise, führt die Gabe von Oxytocin zu spontanen, rhythmischen **Aktionspotentialen** in **Interneuronen**.^[7]

Physiologische Wirkungen

Oxytocin bewirkt eine **Kontraktion** der **Gebärmuttermuskulatur** (*Myometrium*) und löst damit die Wehen während der Geburt aus. Es wird im Rahmen der klinischen Geburtshilfe als Medikament in Tablettenform, als Nasenspray oder **intravenös** (sog. „**Wehentropf**“) eingesetzt. Weiterhin löst Oxytocin

Nachwehen aus – Kontraktionen der Gebärmuttermuskulatur, die unmittelbar nach der Geburt der Blutstillung und später der Rückbildung (Involution) des Uterus dienen.

Darüber hinaus verursacht es die **Milchejektion** (Entleerung der Drüsenbläschen) durch Stimulation der sogenannten *myoepithelialen Zellen* der **Milchdrüse**. Oxytocin verringert den **Blutdruck** und den **Kortisolspiegel**, wirkt **sedierend** und kann zu **Gewichtszunahme** und verbesserter **Wundheilung** führen.^[8] Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Oxytocin durch Einwirkung auf die sogenannte HPA-Achse (*hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis*) die Auswirkung von **Stress** verringert.^[9] Aufgrund seiner weitgehend homologen Struktur zu **Adiuretin** kann Oxytocin in hohen Dosen dessen Wirkung haben.

Es bestehen Hinweise, dass Oxytocin regulierend auf das Wachstum **neoplastischer** Zellen einwirkt.^{[10][11]}

Verhaltenssteuerung

Neben diesen physiologischen Wirkungen nimmt Oxytocin auch Einfluss auf das **Verhalten**.

Bei Tieren

Bei der **Milchkuh** muss zur Entleerung des Euters durch das Saugen des Kalbs oder durch andere Reize, auf welche die Kuh konditioniert ist, das in ihrer **Hirnanhangdrüse** gebildete Oxytocin freigesetzt werden. Das Oxytocin bewirkt für fünf bis acht Minuten das Einschließen der Milch in die Milchzisterne des Euters, von wo sie durch die Melkmaschine abgesaugt oder beim Melken von Hand durch die Finger ausgepresst werden kann.^[12]

Untersuchungen bei monogamen **Präriewühlmäusen** (*Microtus ochrogaster*) lassen vermuten, dass Oxytocin auch bei der Paarbindung eine Rolle spielt.^{[13][14]} Im Gegensatz zu polygamen Bergwühlmäusen zeigen Präriewühlmäuse eine ausgeprägte, langzeitige und paarweise Partnerbindung. Verschiedene Untersuchungen fanden eine kritische Rolle von Oxytocin bei der Ausprägung dieser Partnerpräferenz: Injizierte man Präriewühlmäusen einen Oxytocin-Antagonisten, so verhielten sich diese im Partnerverhalten ähnlich den polygamen Bergwühlmäusen und zeigten keine längerzeitigen sozialen Bindungen mehr. Die Untersuchungen ergaben, dass Oxytocin notwendig und hinreichend zur Ausprägung der Partnerpräferenz ist.

Interessanterweise scheint es jedoch nicht die Menge an endogen ausgeschüttetem Oxytocin an sich zu sein, welche das soziale Bindungsverhalten beeinflusst, sondern die spezifische Ausbildung von Oxytocin-Rezeptoren im Gehirn. So unterscheiden sich die Rezeptorverteilungen im Gehirn von Prärie- und Bergwühlmäusen in charakteristischer Weise. Zudem zeigen Präriewühlmäuse ähnliche Rezeptorverteilungen wie eine andere monogame Spezies (Wiesenwühlmäuse). Weibliche Bergwühlmäuse, die nur in der Zeit unmittelbar nach der Geburt des Nachwuchses ein längerzeitiges Bindungsverhalten zu ihren Nachkommen zeigen, weisen exakt in dieser Zeit eine Veränderung in ihrer Oxytocinrezeptorverteilung auf.

Eine 2016 publizierte Studie belegte ferner, dass Präriewühlmäusen, die in Experimenten **aversiven** Reizen ausgesetzt worden waren, danach von ihnen bereits länger bekannten Artgenossen besonders intensiv das **Fell gepflegt** wurde; auch dieses Verhalten wurde auf das Hormon Oxytocin zurückgeführt.^[15]

Beim Menschen

Perinatalperiode

Oxytocin spielt **perinatal** eine wesentliche Rolle; so ist ein Anstieg der Dichte von Oxytocinrezeptoren im Gewebe des Uterus kurz vor dem Einsetzen von Geburts**wehen** zu beobachten.^[16]

Stillen und Bindung

Der Reflex der Milchejektion einer stillenden Mutter wird von der Oxytocinkonzentration gesteuert. Bereits wenn sie den Säugling schreien hört oder an das **Stillen** denkt, erfolgt eine Ausschüttung von Oxytocin.^[17] Das Neuropeptid erhöht nicht nur den Milchfluss beim Saugen des Säuglings, sondern beeinflusst – zusammen mit dem Rückgang des **Stress-Hormons Cortisol** – die Stimmung der Mutter: „Es verschafft angenehme, manchmal sogar lustvolle Gefühle. (...) Diese emotionale Wirkung schafft vor allem eines: Sie verstärkt die emotionale **Bindung** der Mutter an das Kind.“^[18]



Babys produzieren Oxytocin nach dem Nuckeln.

Liebe und Vertrauen

In der **neurochemischen** Forschung wird Oxytocin beim Menschen mit psychischen Zuständen wie **Liebe**^[19], **Vertrauen**^[20] und **Ruhe**^[21] in Zusammenhang gebracht. Diese Annahmen beruhen auf Experimenten, wie sie von Michael Kosfeld an der Universität Zürich durchgeführt wurden. Kosfeld ließ Probanden ein Investorenspiel mit echten Geldgewinnen durchführen, wobei bei einem Teil der Testpersonen durch ein Nasenspray ein erhöhter Oxytocinspiegel erzeugt wurde. Es zeigte sich, dass die Personen mit einem erhöhten Oxytocinspiegel mehr Vertrauen ihren Spielpartnern gegenüber an den Tag legten.^[22] Die Arbeitsgruppe von Beate Ditzen erforschte den Einfluss von Oxytocin, indem sie Ehepartner dazu aufforderte, ein Thema zu diskutieren, über das sie sich häufig streiten. Die Ergebnisse der Studie legen eine beruhigende und deeskalierende Wirkung des Neuropeptids nahe.^[23]

Aggression

Die Arbeitsgruppe von **Carsten K. W. De Dreu** brachte Oxytocin beim Menschen aber auch mit defensiver **Aggression** gegenüber **Außenseitern**^[24], einer Handlungsausrichtung zum Vorteil der **Eigengruppe** (engl.: *in-group favoritism*)^[25] und einer Änderung des **Allianzverhaltens**^[26] in Zusammenhang. Oxytocin schüre Vorurteile, Fremdenangst und Gewalt zwischen den Mitgliedern verschiedener Gruppen, so die Schlussfolgerung des Teams der Universität Amsterdam. Der Freiburger Psychologe Markus Heinrichs, ein Pionier der Oxytocin-Forschung am Menschen, weist diese zurück: Die eigenen Leute zu bevorzugen sei nicht mit Aggression anderen gegenüber gleichzusetzen.^[27]

Luststeigerung

Die sexuell stimulierende Wirkung von Oxytocin ist bei Tieren wiederholt beschrieben worden, eine luststeigernde

Wirkung wurde aber auch beim Menschen sowohl für Männer als auch für Frauen nachgewiesen. Die beim **Orgasmus** freigesetzten hohen Oxytocindosen bewirken *danach* eine Phase der Entspannung und Müdigkeit. „Auf jeden Fall ist es vermutlich am Gefühl der engen persönlichen Verbundenheit nach einer befriedigenden sexuellen Begegnung beteiligt, so ähnlich wie es die Bindung zwischen der stillenden Mutter und ihrem Säugling verstärkt.“^[28] Zudem bewirkt „die moderate Ausübung **taktile** Reizung auf das Hautorgan in rhythmischen Abständen, mit anderen Worten: das Streicheln“ eine Freisetzung von Oxytocin „und führt zu einer Beruhigung und einem Wohlgefühl, das die Bindung der beteiligten Personen verstärkt.“^[28] Oxytocin wird bei angenehmen Körperkontakten wie Umarmungen und Zärtlichkeiten sowie **Massagen** ausgeschüttet, ebenso beim **Singen**.^[29] Forschungen deuten darauf hin, dass eine Freisetzung von Oxytocin durch angenehme Sinneswahrnehmungen wie Berührungen und Wärme, durch Nahrungsaufnahme, durch Geruchs-, Klang- und Lichtstimulation sowie durch rein psychologische Mechanismen ausgelöst werden kann,^[30] insbesondere infolge einer entsprechenden **Konditionierung**;^[6] im Gehirn wird es zudem bei Stress freigesetzt.^[31]

Die Forschungsergebnisse haben dazu geführt, dass Oxytocin in der Öffentlichkeit gelegentlich als *Orgasmushormon*, *Kuschelhormon* oder *Treuehormon* diskutiert wird.^{[32][33]} Tatsächlich ist die Signifikanz von Oxytocin für Fühlen und Handeln in zahlreichen Studien bestätigt; allerdings ist zu beachten, dass psychische Zustände wie zum Beispiel „Liebe“ keinen einheitlichen biologischen Phänomenen entsprechen.

Die vielfältigen Auslöser für eine Oxytocin-Ausschüttung werden als mögliche Erklärungen für die Wirkungsweise alternativer Heilmethoden

wie **Hypnotherapie** und **Meditation** herangezogen.^[8]

Oxytocin ist auch Gegenstand der Forschung in der **Psychologie** bei der Erforschung von **Sozialphobien** und verwandten Störungsbildern.^[34] Oxytocin steigert Neid und Schadenfreude sowie aggressives^[35] Verhalten.^[36]

Neuesten Ergebnissen zufolge könnte das Hormon auch gegen **Schizophrenie** und **Autismus** wirken und bei Patienten für mehr **Vertrauen** sorgen.^[37] Bei Kindern mit Autismus konnte zumindest eine gesteigerte Aktivität in der Hirnregion

festgestellt werden, welche für die Verarbeitung sozialer Information zuständig ist.^[38]

Handelsnamen

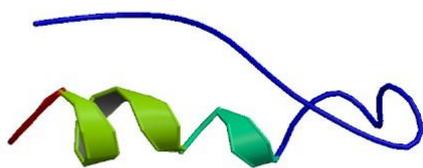
Oxytocin ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter dem Namen *Syntocinon* im Handel erhältlich. In Deutschland gibt es auch noch einige **Generika**.

Vor dem 7. August 2008 war in Deutschland auch ein Oxytocin-Präparat als Nasenspray unter dem Namen Syntocinon im Handel. Dieses wurde vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes von 1978 registriert. Einem Nachzulassungsantrag des Herstellers wurde mangels nachgewiesener Prüfung auf Arzneimittelsicherheit und Begründung der therapeutischen Wirksamkeit nicht stattgegeben.

Peptid YY

Peptidhormon Taxon CAS-Nummer

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Peptid YY | |
|--|--|
|  | |
| Masse/Länge Primärstruktur | 36 Aminosäuren, 4309,81 g/mol |
| Bezeichner | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> GeneCards: PYY UniProt: P10082 CAS-Nummer: 106388-42-5 |
| Vorkommen | |
| Übergeordnetes Taxon | Säugetiere |

Peptid YY (PYY) ist ein **Peptidhormon**, welches aus 36 **Aminosäureresten** besteht. Es hat die Summenformel $C_{194}H_{295}N_{55}O_{57}$. Es wird beim Menschen in den endokrinen Zellen des distalen **Dünndarms** gefunden (vorwiegend im **Ileum**) und dort freigesetzt.^[1] Die Freisetzung von PYY

erfolgt hauptsächlich induziert durch **Fette**. Erstmals gefunden wurde es 1980 in der **Mukosa** eines **Schweinedünndarms**. Es ist strukturverwandt mit dem **Pankreatischen Polypeptid** (PP) und dem **Neuropeptid Y**. Mit PP hat es 18 Aminosäuren an gleicher Stelle.

Primärstruktur

Tyr-Pro-Ile-Lys-Pro-Glu-Ala-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Ser-Pro-Glu-Glu-Leu-Asn-Arg-Tyr-Tyr-Ala-Ser-Leu-Arg-His-Tyr-Leu-Asn-Leu-Val-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂^[2]

Genetik

Das Peptid liegt beim Menschen auf dem langen Arm von **Chromosom 17** (17q21) und damit in unmittelbarer Nachbarschaft zum **Pankreatischen Hormon**.^[3]

Physiologie

Die Synthese des Peptids YY erfolgt in spezifischen polarisierten, endokrinen Zellen der Schleimhaut. Diese Zellen weisen meist eine trianguläre Struktur auf. Sie tragen Mikrovilli an der schmalen, zum Darmlumen orientierten Zellseite und besitzen basal (zur Blutseite orientiert) Speichervesikel mit den präformierten Hormonen.^[4] Darüber hinaus wird PYY je nach Spezies in den α - und/oder PP-Zellen der **Langerhans-Inseln** der **Bauchspeicheldrüse** gebildet.^[5]

Das Peptid YY tritt in zwei Formen auf; zum einen Peptid YY1-36, zum anderen, weit häufiger, Peptid YY3-36. Letzteres ist maßgeblich für die physiologische Wirkung und wird enzymatisch aus Peptid YY1-36 **synthetisiert**.

Zusammen mit **Glucagon**-artigen **Peptiden** und **Oxyntomodulin** wird Peptid YY postprandial (nach dem Essen) von neuroendokrinen L-Zellen der Darmschleimhaut ins Blut abgegeben. Die biologische Wirkung von PYY umfasst die Hemmung der Magenentleerung, der exokrinen **Pankreassekretion** und der Magensekretion. Damit soll erreicht werden, dass eine Entleerung von fetthaltiger Nahrung in den Dünndarm verzögert und so eine bessere Verdauung ermöglicht wird. Die Wirkung wird durch Aktivieren des Neuropeptid Y-Y₂-Rezeptors vermittelt.

Peptid YY hat ebenfalls starken Einfluss auf das Appetit- und Sättigungsgefühl und ist hierbei das stärkste aller gastrointestinalen Hormone.^[6] Es führt somit zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme. Es hat ebenfalls Einfluss

auf die **Motilität** des Darmes und bewirkt eine Verengung der Blutgefäße.^[2] Hohe PYY-Spiegel führen zu einer erhöhten Synthese von **FSH** und **LH** in der **Hypophyse**. Es kann angenommen werden, dass PYY das Zyklusgeschehen positiv beeinflusst.^[7]

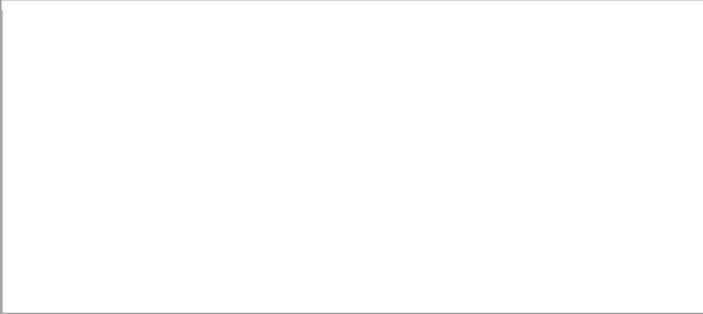
Medizinische Bedeutung

Bei **adipösen** Patienten ist die PYY-Konzentration stark erniedrigt, während sie stark erhöht ist bei Krankheiten, die mit starkem Gewichtsverlust einhergehen. Die Gabe von Peptid YY3-36 führt zu einer Abnahme von Hungergefühl und Nahrungsaufnahme, hierbei tritt allerdings Brechreiz als Nebenwirkung auf.^[2]

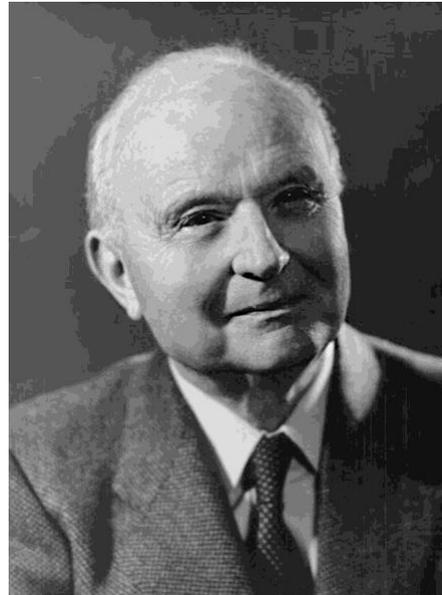
Serotonin

ZentralnervensystemBlutdruckHerz-Kreislauf-System

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|---|--|
|  | |
| Allgemeines | |
| Name | Serotonin |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> 5-Hydroxytryptamin Enteramin 3-(2-Aminoethyl)-1<i>H</i>-indol-5-ol (IUPAC) |
| Summenformel | <ul style="list-style-type: none"> C₁₀H₁₂N₂O (Serotonin) C₁₀H₁₂N₂O·HCl(Serotonin-Hydrochlorid) |
| CAS-Nummer | <ul style="list-style-type: none"> 50-67-9 153-98-0 (Hydrochlorid) |
| PubChem | 5202 |
| Kurzbeschreibung | hygroskopische, lichtempfindliche Kristalle(Serotonin-Hydrochlorid) ^[1] |
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 176,22 g·mol ⁻¹ (Serotonin) |
| Aggregatzustand | fest |
| Schmelzpunkt | 167–168 °C (Serotonin-Hydrochlorid) ^[1] |
| pK _s -Wert | 10,4 ^[2] |

| | |
|---|--|
| Löslichkeit | löslich in Wasser (20 g·l ⁻¹ bei 27 °C) ^[3] und Ethanol (3 g·l ⁻¹)(Serotonin·Hydrochlorid) ^[4] |
| Sicherheitshinweise | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[4] Hydrochlorid | |
|  | |
| Achtung | |
| H- und P-Sätze | H: 302-312-315-319-332-335 P: 261-280-305+351+338 ^[4] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[5][4]} | |
|  | |
| Gesundheits- schädlich (Xn) (Serotonin·Hydrochlorid) | |
| R- und S-Sätze | R: 20/21/22-36/37/38 S: 26 |
| Toxikologische Daten | <ul style="list-style-type: none"> 60 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Maus, oral, Serotonin)^[3] 81 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Maus, i.v., Serotonin)^[3] 30 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Ratte, i.v., Serotonin)^[3] 13 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Meerschweinchen, i.v., Serotonin)^[3] 5 mg·kg⁻¹ (LD₅₀, Katze, i.v., Serotonin)^[3] |
| Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. | |



Vittorio Erspamer, Entdecker des Serotonins

Das Vorkommen eines Stoffes im Blut, der die Blutgefäße kontrahiert, wurde bereits Mitte des 19. Jahrhunderts von Carl Ludwig angenommen.^[6] Vittorio Erspamer isolierte in den 1930er Jahren einen Stoff aus der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts, der die glatte Muskulatur kontrahieren lässt. Er nannte ihn „Enteramin“. 1948 isolierten Maurice Rapport, Arda Green und Irvine Page eine Blutgefäße kontrahierende Substanz und gaben ihr den Namen „Serotonin“.^[7] Die Struktur dieser Substanz, die Maurice Rapport vorschlug,^[8] konnte 1951 durch chemische Synthese bestätigt werden.^[9] Kurz darauf konnte Vittorio Erspamer zeigen, dass das von ihm gefundene Enteramin und Rapports Serotonin identisch sind.^[10] Irvine Page und Betty Twarog gelang 1953 mit dem Nachweis von Serotonin im Gehirn eine weitere wichtige Entdeckung.^[11]

Nach der Entdeckung des Serotonins wurden die für seine Wirkung verantwortlichen Rezeptoren intensiv untersucht. John Gaddum führte eine erste Unterscheidung in „D“- und „M“-Rezeptoren ein.^[12] Doch erst mit der Etablierung molekularbiologischer Methoden in den 1990er Jahren wurde offensichtlich, dass beim Menschen mindestens 14 verschiedene Serotonin-Rezeptoren existieren, die für die vielfältigen Wirkungen des Serotonins verantwortlich sind.^[13]

Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT)

oder Enteramin, ist

ein Gewebshormon und Neurotransmitter. Es kommt unter anderem

im Zentralnervensystem, Darmnervensystem, Herz-Kreislauf-System und im Blut vor. Der Name

dieses biogenen Amins leitet sich von seiner Wirkung auf den Blutdruck ab: Serotonin ist eine Komponente

des Serums, die den Tonus (Spannung)

der Blutgefäße reguliert. Es wirkt außerdem auf die Magen-Darm-Tätigkeit und die Signalübertragung im

Zentralnervensystem.

Geschichte

Vorkommen



Walnüsse enthalten viel Serotonin.^[14]

Serotonin ist in der Natur weit verbreitet. Bereits einzellige Organismen wie **Amöben** können Serotonin produzieren.^[15] Als Produzenten gelten ebenso **Pflanzen** und **Höhere Pilze**.^{[16][17]} In den **Brennhaaren** der **Brennnessel** ist Serotonin für deren bekannte Wirkung mitverantwortlich. Zu den serotoninreichsten pflanzlichen Lebensmitteln zählen **Walnüsse**, die über 300 µg/g Serotonin enthalten können. Aber auch **Kochbananen**, **Ananas**, **Bananen**, **Kiwis**, **Pflaumen**, **Tomaten**, **Kakao** und davon abgeleitete Produkte, wie beispielsweise **Schokolade**, enthalten mehr als 1 µg/g Serotonin.^{[14][18]} Der ungewöhnlich hohe Serotoningehalt, speziell bei Walnüssen, wird mit einem spezifischen Abbaumechanismus von entstehendem **Ammoniak** zu erklären versucht.^[19] Serotonin-Abkömmlinge treten gelegentlich auch als Nebeninhaltsstoff in **psychoaktiven** pflanzlichen Drogen auf. Serotonin-Abkömmlingen, wie *N,N*-Dimethyl-5-methoxytryptamin und **Bufotenin**, in **Yopo**, einer psychoaktiven Droge aus der Pflanze *Anadenanthera peregrina*, vor.^[20] Für weitere Abkömmlinge des Serotonins, wie Feruloylserotonin und 4-Cumaroylserotonin, wird eine Funktion als **Phytoalexin** zum Schutz vor Mikroorganismen angenommen.^[21] Im Tierreich ist Serotonin in nahezu allen **Spezies** anzutreffen. Es ist hier einer der **phylogenetisch** ältesten **Neurotransmitter** und kommt, wie auch seine Rezeptoren, im Nervensystem bereits so einfacher Vertreter wie dem **Fadenwurm** *C. elegans* vor.^[22] Es wird vermutet, dass das Serotoninsystem, bestehend aus Serotonin und seinen Rezeptoren, bereits im **Präkambrium** vor über 700 Millionen Jahren entstand.^[23]

Serotoninkonzentration in ausgewählten Körperflüssigkeiten

| Körperflüssigkeit | Konzentration (nmol/l) |
|--------------------------------|---------------------------|
| Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit | <4 ^[24] |
| Thrombozytenarmes Plasma | 4-15 ^[24] |
| Thrombozytenreiches Plasma | 1000-2500 ^[24] |
| Blutserum | 300-900 ^[24] |
| Vollblut | 1200 ^[25] |
| Urin | 900-1300 ^[24] |

Im menschlichen Organismus kommt die größte Menge an Serotonin im **Magen-Darm-Trakt** vor. Hier werden etwa 95 % der gesamten Serotoninmenge des Körpers, die auf 10 mg geschätzt wird, gespeichert. Etwa 90 % des Serotonins des Magen-Darm-Trakts werden in den **enterochromaffinen Zellen** gespeichert, die übrigen 10 % sind in den **Nervenzellen** (Neuronen) des **Darmnervensystems** zu finden.^[26] Das Serotonin des Bluts ist fast ausschließlich auf die **Thrombozyten** (Blutplättchen) verteilt.^[26] Dieses Serotonin wird von den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Trakts produziert und nach Abgabe in das Blut von den Thrombozyten aufgenommen. Auch **basophile Granulozyten** und **Mastzellen** können, zumindest bei **Nagetieren**, Serotonin speichern und freisetzen.^{[27][28]} Im Zentralnervensystem befindet sich Serotonin insbesondere in den **Neuronen** der **Raphe-Kerne**. Eine **pathologisch** vermehrte Produktion, Speicherung und Freisetzung von Serotonin kann häufig bei **neuroendokrinen Tumoren** des Magen-Darm-Trakts, den **Karzinoiden**, beobachtet werden und ist für deren charakteristische Begleitsymptomatik verantwortlich.^[29]

Chemie

Chemische Eigenschaften

Serotonin gehört – wie auch das **Tryptamin** – zur Gruppe der Indolamine. Serotonin ist wegen seiner primären **aliphatischen Aminogruppe** eine schwache **Base**. Seine **Säurekonstante** pK_s von 10,4 ist mit der des Tryptamins vergleichbar. Daher liegt Serotonin unter physiologischen Bedingungen in überwiegend **protonierter** Form vor. In seiner protonierten Form ist Serotonin zur **Fluoreszenz** befähigt. Diese Eigenschaft wird auch zu seinem Nachweis genutzt. Das

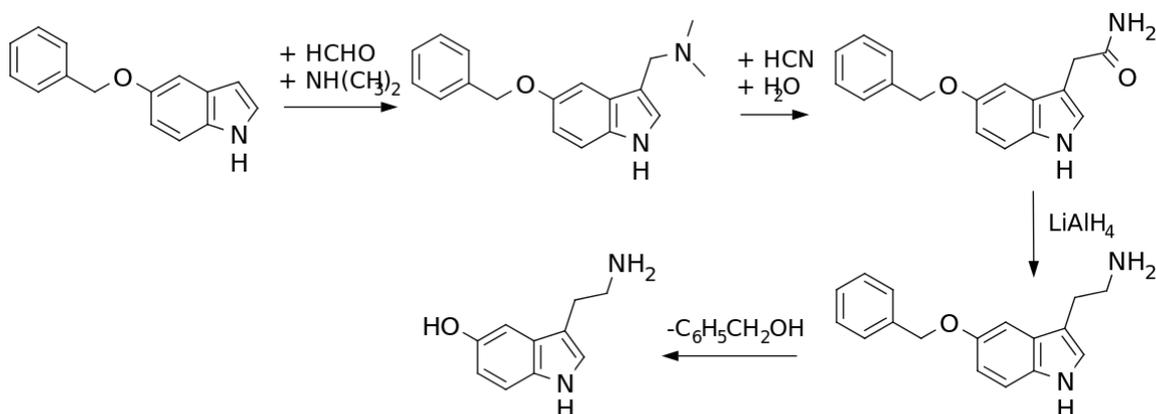
Absorptionsmaximum liegt bei 309 nm und das Emissionsmaximum bei 336 nm.^[2]

Synthese

Für die **synthetische Herstellung** von Serotonin sind zahlreiche Wege beschrieben. Zu den grundlegenden Strategien der Serotoninsynthese zählen insbesondere die Ergänzung des **Indolkörpers** um die β -Ethylamin-Komponente, die **Hydroxylierung** von Tryptamin und die Synthese eines Indolgrundgerüsts aus verschiedenen möglichen Vorläufersystemen.

Synthesewege, die auf der Einführung der β -Ethylamin-Komponente basieren, beginnen mit 5-Hydroxyindol, dessen **Hydroxygruppe** entweder vorzugsweise mit

einer **Benzyl-Gruppe** oder seltener mit einer **Methyl-Gruppe geschützt** ist. Das Erstere wird **hydrogenolytisch** gespalten, das Letztere bevorzugt mit **Bortribromid**. Die erste Laborsynthese, im Jahr 1951 von Hamlin und Fischer durchgeführt, bedient sich der **Mannich-Reaktion** zur Herstellung des entsprechenden **Gramins** in einem ersten Syntheseschritt.^[30] Dieses wird dann zur Kettenverlängerung mit **Cyanid** in wässrigem Alkohol und anschließender **Hydrolyse** zu 5-Benzyloxyindol-3-acetamid umgesetzt. Nach **Etherspaltung** und anschließender **Reduktion** des **Amids** lässt sich das Serotonin isolieren.^[31]



Synthese von Serotonin nach Hamlin und Fischer

Gemäß einer fast zeitgleichen Veröffentlichung von Speeter und Mitarbeitern wird zunächst 3-(5-Benzyloxy)indolylmagnesiumiodid als **Grignard-Reagenz** hergestellt und dann mit Chloracetonitril zum entsprechenden 3-Acetonitrilindol umgesetzt.^[31] Das **Nitril** wird reduziert und der Ether gespalten.^[32] Eine mit den vorstehenden Verfahren verwandte Variante mit verbesserten Ausbeuten beschreibt die Herstellung von **radioaktiv markiertem [¹¹C]-Serotonin** für **Positronen-Emissions-Tomographieuntersuchungen**. Dabei wird 5-Methoxygramin an N2 zur **quartären Ammoniumverbindung** umgesetzt und mit [¹¹C]-**Cyanwasserstoff** zu 5-Methoxy-3-acetonitrilindol **nukleophil substituiert**. Es folgt eine Etherspaltung und schließlich eine Reduktion.^[33] Eine Methode, die sich auf zwei Reaktionsschritte beschränkt, besteht in der Addition von Nitroethylen an 5-Benzyloxyindol mit nachfolgender Hydrierung.^[34] Das Nitrovinylindol, das als Zwischenprodukt auftritt, ist alternativ über eine **Aldolkondensation** des Indol-

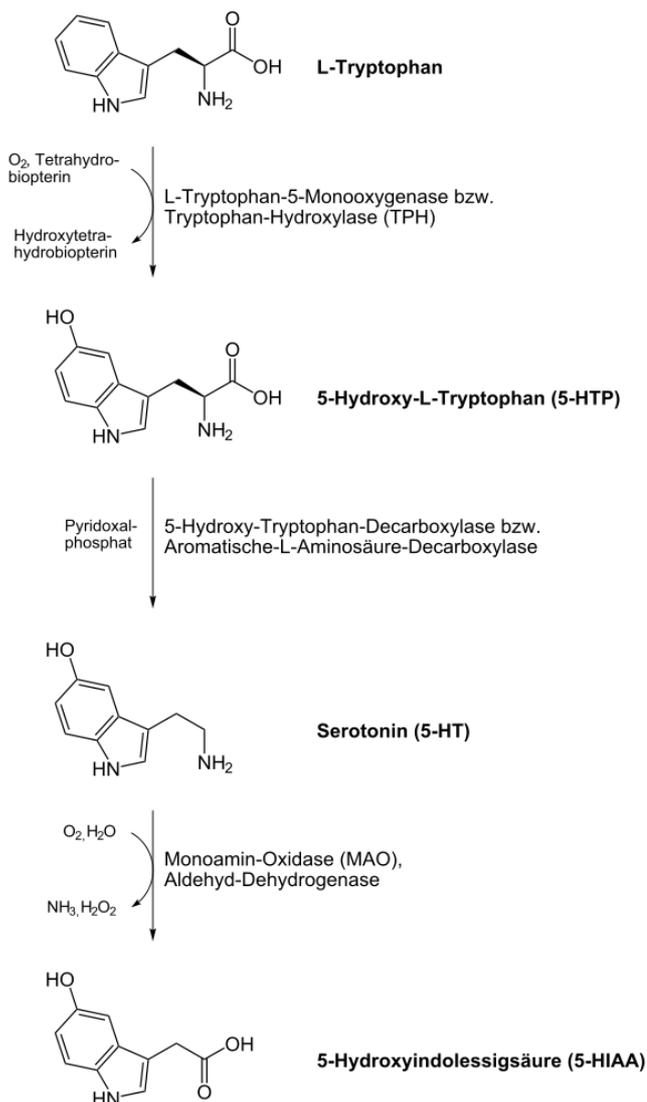
3-carbaldehyds mit **Nitromethan** zugänglich.^[35] Ferner existiert noch der probate Weg über die **Friedel-Crafts-Acylierung** mit **Oxalylchlorid**. Das auf solche Weise gewonnene 5-Benzyloxy-3-Indol-glyoxylylchlorid verbindet sich mit Dibenzylamin zum Amid, das reduziert und debenzyliert wird.^[36]

Eine andere Synthesestrategie beruht auf der **Hydroxylierung** von Tryptamin zum Serotonin. Nach Schützung der Aminfunktion zum *N*-Methoxycarbonyltryptamin wird dieses mit **Triethylsilan** zum entsprechenden **Indolin** reduziert. Die Oxidation desselben mittels **Wasserstoffperoxid** in Gegenwart von **Natriumwolframat-Dihydrat** bildet das Zwischenprodukt 1-Hydroxy-*N*-methoxycarbonyltryptamin. Die regioselektive nukleophile Hydroxylierung in 5-Position gelingt mit 85 %iger **Ameisensäure**. Abschließende Hydrolyseschritte wie die alkalische Entschützung liefern das Serotonin.^[37]

Ein weiteres Herstellungsverfahren basiert auf einer **Indolsynthese** als abschließenden Schritt. 2,5-Dimethoxybenzaldehyd unterwirft man der **Knoevenagel-Reaktion** mit Cyanoacetat und addiert an den entstandenen **Michael-Akzeptor** Blausäure. Die **Succinonitril**-Verbindung wandelt man durch **Hydrierung** und Etherspaltung zum 1,4-Diamino-2-(2,5-dihydroxyphenyl)butan, welches dann mit **Ferricyanid** oxidativ in das Endprodukt überführt wird. Dieser Schlussschritt dürfte über das **Chinon** verlaufen, das intramolekular zum **Imin** kondensiert und zum Indol aromatisiert.^[38]

Abseits der erwähnten Pfade wurde der Aufbau eines Tryptolin-1-ons beschrieben, dessen Ringöffnung Serotonin hervorbringt.^[39] Auch gibt es den Aufbau einer zunächst **aliphatischen** bicyclischen Verbindung, die im späteren Verlauf zum Indol aromatisiert wird.^[40]

Biochemie und Pharmakokinetik



Biosynthese und Abbau von Serotonin in Mensch und Tier

Aufnahme

Nach oraler Gabe wird Serotonin zu etwa 75 % in den Blutkreislauf aufgenommen und später nach **Verstoffwechslung** über den **Urin** ausgeschieden.^[41] Ähnliche Werte werden für die Aufnahme von Serotonin aus Lebensmitteln wie Bananen gefunden.^[42]

Biosynthese

Beim Menschen und bei Tieren wird Serotonin aus der **Aminosäure L-Tryptophan** in einer Zwei-Schritt-Reaktion unter Beteiligung der **Enzyme Tryptophanhydroxylase** und **Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase** aufgebaut. Im ersten Schritt entsteht als Zwischenprodukt die nicht-proteinogene Aminosäure **5-Hydroxytryptophan (5-HTP)**. Im zweiten Schritt erfolgt eine **Decarboxylierung** zum Endprodukt Serotonin. Der wichtigste Produktionsort sind die enterochromaffinen Zellen der **Darmschleimhaut**. Von hier aus wird das produzierte Serotonin über die Blutplättchen transportiert. Eine Passage der **Blut-Hirn-Schranke** ist jedoch nicht möglich, sodass Serotonin auch im **Zentralnervensystem** produziert werden muss. Den Stellenwert der neuronalen Serotoninproduktion zeigt die Anwesenheit einer zweiten **paralogen** Tryptophanhydroxylase im Gehirn, die bereits vor der Entwicklung der **Wirbeltiere** durch **Genverdopplung** aus der ersten **Isoform** hervorging.^[43]

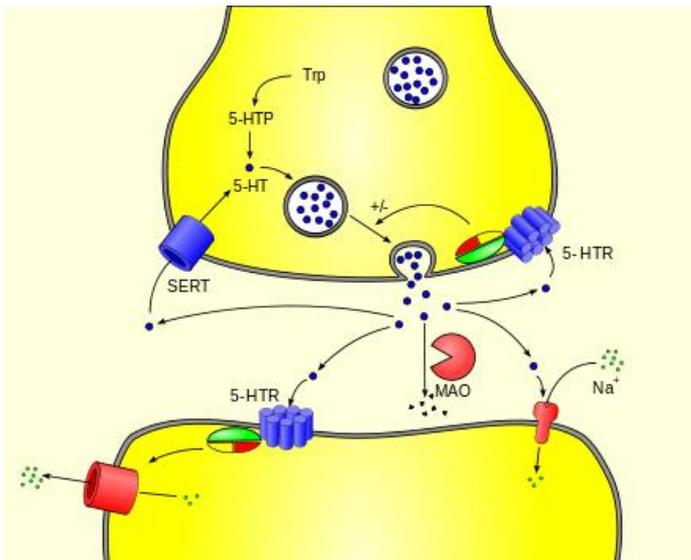
Die Biosynthese von Serotonin in Pflanzen weicht in der Reihenfolge ihrer Schritte von der in Tieren ab. Unter Beteiligung der **Tryptophandecarboxylase** wird im ersten Schritt L-Tryptophan zum Zwischenprodukt **Tryptamin** decarboxyliert. Im zweiten Schritt erfolgt eine **Hydroxylierung** mit Hilfe der Tryptamin-5-Hydroxylase zum Endprodukt Serotonin.^[16]

Abbau

Das Serotonin der Nervenzellen wird nach seiner Freisetzung in den **synaptischen Spalt** aktiv mit Hilfe des **Serotonin-Transporters (SERT)**, einem **Transportprotein**, rückresorbiert und wiederverwertet. Das aus den enterochromaffinen Zellen produzierte Serotonin wird rasch nach seiner Freisetzung über das gleiche Transportprotein in den **Epithelzellen** der Darmschleimhaut und in den **Thrombozyten** gebunden. Der Abbau von Serotonin erfolgt vorrangig über das Enzym **Monoaminoxidase (MAO)**

vom Typ A und in einem deutlich geringeren Maß über MAO Typ B. Das Produkt 5-Hydroxy-Indolyl-Acetaldehyd wird von der **Aldehyd-Dehydrogenase** weiter zu **5-Hydroxyindolylelessigsäure** (5-HIAA) abgebaut. 5-Hydroxyindolylelessigsäure, die im Urin nachgewiesen werden kann, ist das Hauptausscheidungsprodukt von Serotonin. Ein weiterer Stoffwechselweg führt ausgehend vom Serotonin zum **Zirbeldrüsen-Hormon Melatonin**, wobei nach einer **Acetylierung** der Aminogruppe des Serotonins unter Beteiligung der **Serotonin-N-Acetyltransferase** und des **Acetyl-Coenzym A** und einer anschließenden **Methylierung** mit Hilfe der Acetylserotonin-O-Methyltransferase und **S-Adenosylmethionin** Melatonin gebildet wird. Dieser Stoffwechselweg wird entscheidend über eine Steuerung der **Enzymaktivität** der Acetyltransferase durch das Tageslicht reguliert.^[44]

Funktionen



Biosynthese, Abbau und molekulare Wirkungen des Serotonins im **synaptischen Spalt**

Im menschlichen Organismus besitzt Serotonin vielfältige Wirkungen insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System, den Magen-Darm-Trakt und das Nervensystem. Auf molekularer Ebene werden die Funktionen des Serotonins über die mindestens 14 verschiedenen **Serotonin-Rezeptoren** (5-HT-Rezeptoren) vermittelt, die in 7 Familien zusammengefasst werden: 5-HT₁ bis 5-HT₇. Die 5-HT₃-Rezeptoren bestehen aus **Ionenkanälen**, alle übrigen bekannten 5-HT-Rezeptoren sind **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**.^[45] Dank dieser Vielzahl an Serotonin-Rezeptoren, die zudem gewebe-, zelltyp- und konditionsabhängig verteilt sind, ist der Organismus in der

Lage, auf unterschiedliche Serotonin-Konzentrationen zu reagieren und verschiedenartige **Signaltransduktionswege** zu starten. Diese sind die Hauptursache für die oft gegensätzlichen Funktionen von Serotonin im Organismus. Darüber hinaus vermag Serotonin intrazellulär über eine als **Serotonylierung** bezeichnete Modifikation von Proteinen Signaltransduktionsprozesse zu steuern.^[46]

Herz-Kreislauf-System

Die Wirkungen von Serotonin auf das Herz-Kreislauf-System sind komplex und umfassen sowohl das Zusammenziehen (**Kontraktion**) als auch die Entspannung (**Relaxation**) der glatten Muskulatur von Blutgefäßen. Während in der **Lunge** und in den **Nieren** des Menschen die blutgefäßverengende Wirkung im Vordergrund steht, dominiert in der **Skelettmuskulatur** die blutgefäßerweiternde Wirkung. Eine **Injektion** von Serotonin in den Blutkreislauf verursacht eine triphasische Veränderung des Blutdrucks. Nach einem anfänglichen Blutdruckabfall kommt es nach wenigen Sekunden zu einem Blutdruckanstieg, um letztendlich in einer langanhaltenden **Hypotonie** zu enden.^[47] Für diese Effekte sind die Rezeptoren 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT₇ hauptverantwortlich.^[48] Je nach Blutgefäß führen sie zu einer direkten Kontraktion (über 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} und 5-HT_{2B}) oder Relaxation der Blutgefäße (über 5-HT₇). Alternativ können Blutgefäße indirekt über die Beteiligung des **Endothels** (über 5-HT_{1B} und 5-HT_{2B}) und einer Freisetzung von blutgefäßerweiternden Botenstoffen, wie beispielsweise **Stickstoffmonoxid (NO)**, relaxiert werden.^[49] Neben diesen unmittelbaren Effekten auf die Blutgefäße vermag Serotonin über das Zentralnervensystem den Blutdruck und den Blutgefäßtonus auf komplexe Weise zu steuern.^[50]

Blutgerinnung

Serotonin hat sowohl mittelbare als auch unmittelbare Auswirkungen auf die **Blutgerinnung**. Die **Thrombozyten**, auch Blutplättchen genannt, deren Zusammenballung (**Aggregation**) wichtig für die Blutgerinnung ist, dienen nicht nur der Speicherung und Freisetzung von Serotonin, sondern tragen selbst Serotoninrezeptoren des Typs 5-HT_{2A}. Dank dieser führt Serotonin zu einer Entleerung der **Granula** der Thrombozyten und verstärkt die durch andere Botenstoffe wie beispielsweise **Adenosindiphosphat** oder **Thrombin** hervor-

riefene Thrombozytenaggregation und fördert so die Blutgerinnung. In kleineren Blutgefäßen trägt es zudem durch **Vasokonstriktion** und somit durch einen reduzierten Blutstrom zur **Wundheilung** bei.^[51]

Magen-Darm-System

Im Magen-Darm-Trakt hat Serotonin verschiedene **motorische** und **sensorische** Funktionen. Dabei reagiert das Verdauungssystem einerseits auf Serotonin, das aus den enterochromaffinen Zellen freigesetzt wird, andererseits fungiert Serotonin als Neurotransmitter im Darmnervensystem. An der Vermittlung der Wirkung des Serotonins im Magen-Darm-Trakt sind insbesondere die Serotonin-Rezeptoren 5-HT₃ und 5-HT₄ beteiligt.^[52]

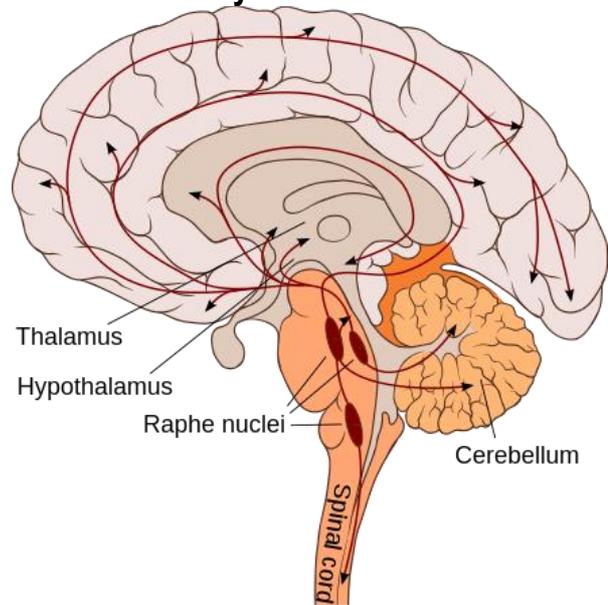
Serotonin, das in die **Lamina propria** der Darmschleimhaut freigesetzt wird, führt über eine Aktivierung verschiedener Serotoninrezeptoren zu einer Aktivierung primärer Neurone des Darmnervensystems. Diese Neurone leiten ihre Reize einerseits über erregende **Motoneurone** mit dem Neurotransmitter **Acetylcholin** und andererseits über hemmende Motoneurone mit dem Transmitter **Stickstoffmonoxid** weiter. Unter dem Zusammenspiel beider Motoneurone führt Serotonin zu einer aufeinander abgestimmten, abwärts gerichteten Welle aus Kontraktion und Relaxation der Darmmuskulatur, die auch als **Peristaltik** bezeichnet wird.^[53]

In seiner sensorischen Funktion führt freigesetztes Serotonin nach einer Signalweiterleitung unter Beteiligung des **Nervus vagus** in Form eines **Reflexes** auch zu **Übelkeit** und **Erbrechen**. Unter Beteiligung der **Spinalnerven** werden Beschwerden und Schmerzen aus dem Magen-Darm-Trakt in Richtung Gehirn weitergeleitet.^[53] Als Quelle des Serotonins im Magen-Darm-Trakt besitzen die enterochromaffinen Zellen die größte Bedeutung. Sie reagieren auf einen erhöhten Darminnendruck mit einer Freisetzung von Serotonin, wodurch die Peristaltik angeregt wird.^{[54][55]} Auch **Aromastoffe** können zu einer Aktivierung der Serotoninausschüttung aus den enterochromaffinen Zellen und somit zu einer Anregung der Bewegung des Darms, der **Darmmotilität**, führen.^[56] Eine Nebenwirkung zahlreicher, in der **Chemotherapie** von Krebserkrankungen verwendeter **Zytostatika**, das sogenannte Zytostatika-Erbrechen, lässt sich mit einer massiven Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen erklären.^[57]

Auge

Im menschlichen Auge reguliert Serotonin über eine Aktivierung verschiedener Serotoninrezeptoren den **Augeninnendruck** über Nerven, welche unter anderem Serotonin als Neurotransmitter nutzen. Als mögliche Mechanismen kommen eine Steuerung der **Kammerwasserproduktion** im Auge und eine Öffnung oder Schließung des Pupillenverengermuskels **Musculus sphincter pupillae** in Frage.^{[58][59]} Auch eine Nebenwirkung sogenannter **Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** (SSRI), das gehäufte Auftreten eines **Glaukoms**, kann mit einer Wirkung von Serotonin auf den Augeninnendruck erklärt werden.^[58]

Zentralnervensystem



Das Serotoninsystem des Zentralnervensystems. Serotoninerge Neurone strahlen aus den Raphekernen in alle Gehirnregionen aus. Serotonin, das sich im Zentralnervensystem in den Zellkörpern, den **Somata** serotoninergener Nervenbahnen in den **Raphe-Kernen** befindet, deren **Axone** in alle Teile des Gehirns ausstrahlen, beeinflusst unmittelbar oder mittelbar fast alle Gehirnfunktionen. Zu den wichtigsten Funktionen des Serotonins im Gehirn, das die **Blut-Hirn-Schranke** nicht überwinden kann und daher vor Ort gebildet werden muss, zählen die Steuerung oder Beeinflussung der Wahrnehmung, des Schlafs, der Temperaturregulation, der Sensorik, der Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung, des Appetits, des Sexualverhaltens und der Hormonsekretion. Serotonin fungiert dabei einerseits als Neurotransmitter im **synaptischen Spalt**, andererseits wird es diffus über freie Nervenendungen ausgeschüttet und wirkt als Neuromodulator.^[60]

Stimmung

Zu den bekanntesten Wirkungen des Serotonins auf das Zentralnervensystem zählen seine Auswirkungen auf die Stimmungslage. Es gibt uns das Gefühl der Gelassenheit, inneren Ruhe und Zufriedenheit. Dabei dämpft es eine ganze Reihe unterschiedlicher Gefühlszustände, insbesondere Angstgefühle, Aggressivität, Kummer und das Hungergefühl. **Depressive Verstimmungen** lassen sich neurochemisch häufig auf einen Mangel an Serotonin oder seiner Vorstufe, der Aminosäure **Tryptophan**, zurückführen. Eine **Überdosierung**, z. B. durch **Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** oder fehlerhafte Kombination mehrerer Medikamente, kann zu starken körperlichen Beschwerden, welche auch tödlich enden können, und **Halluzinationen** führen (sog. **Serotoninsyndrom**). Serotonin führt über eine Stimulation bestimmter Regionen der **Großhirnrinde**, die für die emotionale Regulation verantwortlich sind, im Wesentlichen zu einer Hemmung der Impulsivität und des **aggressiven Verhaltens**. Hieran sind insbesondere Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{1A} und 5-HT_{1B} beteiligt.^[61] Für die euphorisierende und halluzinogene Wirkung von **Serotoninagonisten** wie beispielsweise **LSD** ist eine Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren verantwortlich.^[62] Serotonin wird auf Grund seiner Wirkungen auf die Stimmungslage im Volksmund oft als „Glückshormon“ bezeichnet. Ein Konsum serotoninreicher Genussmittel, wie beispielsweise **Schokolade** oder **Bananen**, führt jedoch nicht wegen des enthaltenen Serotonins zu einer stimmungsaufhellenden Wirkung, da Serotonin nicht die **Blut-Hirn-Schranke** überwinden kann. Vielmehr bewirken die aufgenommenen Kohlenhydrate eine vermehrte Produktion und Ausschüttung von Neurotransmittern im Gehirn, die zu dieser Wirkung führen.

Schlaf-Wach-Rhythmus

Eine mögliche Rolle des Serotonins bei der Regulierung der Schlaf-Wach-Rhythmik ist seit den 1950er Jahren bekannt. Die Befunde zur Modulation der Schlaf-Wach-Rhythmik durch Serotonin waren lange Zeit teils widersprüchlich.^[63] Nach heutigem Kenntnisstand bewirkt Serotonin im Wesentlichen die Beförderung des Wachzustands.^[64] Dabei sind die serotoninhaltigen Neurone der Raphe-Kerne, welche mit dem **Nucleus suprachiasmaticus** (SCN) des **Hypothalamus**, dem Sitz der Hauptuhr der Säugetiere, verbunden sind, während des

Wachzustands aktiv. Im **Tiefschlaf** hingegen reduzieren sie ihre Tätigkeit, und während des **REM-Schlafs** stellen sie diese praktisch ein.^{[65][66]} Zugleich steuert der Nucleus suprachiasmaticus unter anderem die Produktion und Freisetzung des an der zeitlichen Steuerung des Schlafs beteiligten Hormons **Melatonin** aus der **Zirbeldrüse**.^[67]

Appetit

Serotonin ist ein Neurotransmitter, dessen Ausschüttung im Gehirn indirekt mit der Nahrung in Verbindung steht. Ein Faktor ist die Konzentration an freiem Tryptophan im Blutplasma. Kohlenhydrat- und zugleich eiweißreiche Kost führt über eine Ausschüttung von **Insulin** zu einer Steigerung der Tryptophanaufnahme ins Gehirn, welche mit einer gesteigerten Serotoninsynthese assoziiert wird.^[68] Serotonin wird insbesondere mit einer appetithemmenden Wirkung in Verbindung gebracht. Bei übergewichtigen Menschen sind der Tryptophanspiegel im Blutplasma und der Serotoninspiegel im Gehirn verringert. Arzneistoffe, welche – wie die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer – die Serotoninkonzentration im Gehirn erhöhen, führen zu einer Appetitlosigkeit als Nebenwirkung. Eine selektive Aktivierung von Serotoninrezeptoren des Subtyps 5-HT_{1A}, die vorrangig als **Autorezeptoren** die Serotoninfreisetzung kontrollieren, führt über eine Hemmung der Serotoninausschüttung aus den Nervenenden zu einer Appetitsteigerung. Die eigentliche appetitsenkende Wirkung des Serotonins ist insbesondere auf die Serotoninrezeptoren 5-HT_{1B} oder 5-HT_{2C} zurückzuführen.^[69]

Schmerz

Serotonin, das beispielsweise aus verletzten Nervenzellen freigesetzt wird, ist ein direkter Aktivator eines Schmerzreizes. Von größerer Bedeutung ist die Wirkung von Serotonin, über absteigende serotoninerge Neurone in das Hinterhorn des **Rückenmarks** Schmerzreize zu verstärken oder abzuschwächen.

Sexualverhalten

Serotonin, das unter anderem zum Zeitpunkt der **Ejakulation** in den **Hypothalamus** ausgeschüttet wird, zeigt primär eine hemmende Wirkung auf das Sexualverhalten und die Sexualfunktionen. Serotonin fungiert dabei als Gegenspieler des **Dopamins**.^[70] Arzneistoffe, welche wie die

selektiven **Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** die Serotoninkonzentration im Gehirn erhöhen, können neben einer Reduktion des Sexualbedürfnisses beim Mann insbesondere zu einer eingeschränkten Fähigkeit zur **Erektion** oder zu einer Hemmung der Ejakulation führen.^[71] Eine gestörte Serotoninproduktion führt im Experiment mit Mäusen zu bisexuellem Sexualverhalten, das sich durch Serotoningaben in heterosexuelles zurückführen lässt.^[72]

Temperaturregulation

Serotonin ist im Zentralnervensystem an der Regulation der Körpertemperatur beteiligt. Je nach involviertem Gehirnareal und je nach beteiligten Rezeptoren führt Serotonin zu einem Anstieg (**Hyperthermie**) oder einer Absenkung der Körpertemperatur (**Hypothermie**).^[73] Die hypotherme Wirkung des Serotonins wird insbesondere mit einer Aktivierung von Serotoninrezeptoren des Subtyps 5-HT₇ in Verbindung gebracht.^[74]

Pathophysiologie

Neuroendokrine Tumoren

Serotonin spielt häufig bei **neuroendokrinen Tumoren**, das heißt bei gut- oder bösartigen Tumoren mit Eigenschaften von Nervenzellen (*Neurone*) und **hormonproduzierenden (endokrinen) Drüsen**, eine zentrale Rolle. Das **Karzinoid**, eine Sammelbezeichnung für neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Trakts, ist durch die Überproduktion von Gewebshormonen, insbesondere Serotonin, geprägt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Tumoren sind die charakteristischen Symptome des Karzinoids nicht auf eine Verdrängung von gesundem Gewebe, sondern insbesondere auf die Wirkungen des erhöhten Serotoninspiegels zurückzuführen. Ein erster Hinweis auf eine karzinoidbedingte Erhöhung des Serotoninspiegels im Magen-Darm-Trakt sind anhaltende Durchfälle und Bauchkrämpfe. Bei einer erhöhten Serotonin-Produktion außerhalb des Magen-Darm-Trakts, beispielsweise nach **Metastasierung**, sind systemische Serotonin-Wirkungen, wie das **Flush-Syndrom**, zu beobachten.^[29] Ist der Serotoninspiegel karzinoidbedingt über eine längere Zeit erhöht, treten als Folge der **hypertrophischen** Wirkung des Serotonins **Fibrosen**, insbesondere der **Trikuspidalklappen** und **Pulmonalklappen** des Herzes, auf.^[75]

Pulmonale Hypertonie

Störungen des Serotonin-Systems werden als eine mögliche Ursache für die Entstehung der seltenen **pulmonal-arteriellen Hypertonie** betrachtet. Arzneistoffe, die den Serotonintransporter hemmen und die freie Serotoninkonzentration erhöhen, können die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie begünstigen.^[76] Ein **Polymorphismus** des Serotonintransporter-Gens und eine **Mutation** des Serotoninrezeptors 5-HT_{2B} wurden als weitere mögliche Ursachen einer pulmonalen Hypertonie gefunden.^{[77][78]}

Migräne

Neben anderen Neurotransmittern spielt Serotonin eine zentrale Rolle in der **Pathophysiologie** der **Migräne**. Im Vorfeld einer Migräne und während einer Migräneattacke können charakteristische Schwankungen des Serotoninspiegels beobachtet werden. Ein niedriger Serotoninspiegel in den betreffenden Gehirnarealen wird dabei mit einer Ausbreitung sogenannter trigeminovaskulärer Schmerzreize als Ursache der Migräne in Verbindung gebracht.^[79]

Depression

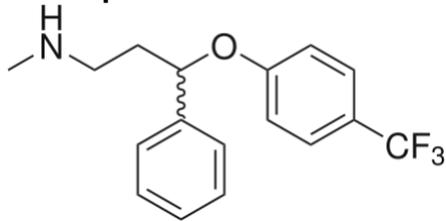
1969 stellten gleichzeitig Alec Coppen, Izyaslav Lapin und Gregory Oxenkrug die Hypothese auf, dass ein Mangel an Serotonin ursächlich für die Entstehung von Depressionen sei.^{[80][81]} Sie basiert auf früheren Beobachtungen, dass die Konzentration des Serotonin-Abbauprodukts 5-Hydroxyindolylessigsäure in der **Gehirnflüssigkeit** bei depressiven Patienten reduziert sei.^{[82][83]} Eine klare Korrelation zwischen 5-Hydroxyindolylessigsäure-Konzentration und dem Schweregrad einer Depression besteht dennoch nicht, da die Konzentration des Metaboliten nur ein indirektes Maß für die Serotonin-Konzentration ist.^[84] Beobachtungen nach einem pharmakologisch induzierten Serotoninmangel oder der Anwendung von Serotoninwiederaufnahmehemmern stützen die Serotonin-Hypothese der Depression.^[85] Nach der Beobachtung, dass bei depressiven Patienten die Aufnahmefähigkeit von Serotonin in Blutplättchen und in das Gehirn reduziert ist, wurde der Serotonintransporter und ein genetischer **Polymorphismus** der **Promotorregion** seines Gens (5-HTTLPR) als ein **Vulnerabilitätsfaktor** für das Auftreten einer Depression vermutet. Da die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen über die Beteiligung von

Serotonin zum Teil widersprüchlich sind, ist die Serotonin-Hypothese der Depression nicht unumstritten.^[66]

Pharmakologie

Serotonin selbst findet keine therapeutische Anwendung. Demgegenüber werden **Arzneistoffe**, welche die Freisetzung, die Wirkung, die Wiederaufnahme und den Abbau von Serotonin beeinflussen, in vielfältiger Weise zur Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten eingesetzt. Das mengenmäßig größte Einsatzgebiet von Arzneistoffen mit einer Wirkung auf das Serotonin-System sind psychische Erkrankungen.

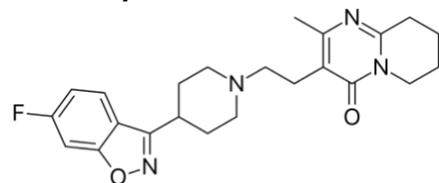
Antidepressiva



Antidepressivum Fluoxetin

In der Behandlung von **Depressionen** besitzen **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** (SSRI), wie beispielsweise **Fluoxetin**, **Fluvoxamin**, **Paroxetin**, **Sertralin** und **Citalopram**, einen hohen Stellenwert. Sie sind Hemmstoffe des **Serotonintransporters** und führen zu einer erhöhten Konzentration und einem verlängerten Verbleib von Serotonin im **synaptischen Spalt**. Auch die Wirkung der älteren **trizyklischen Antidepressiva** beruht, zumindest zum Teil, auf einer Hemmung des Serotonintransporters. Die ebenfalls als **Antidepressiva** genutzten **MAO-Hemmer**, wie **Tranylcypromin** und **Moclobemid**, verdanken ihre Wirksamkeit einer Hemmung des Serotonin-abbauenden Enzyms Monoaminoxidase.

Neuroleptika



Neuroleptikum Risperidon

Die von den klassischen **Neuroleptika** abweichenden klinischen Eigenschaften zahlreicher **atypischer Neuroleptika** werden mit einer über eine Hemmung von **Dopaminrezeptoren** hinausgehenden zusätzlichen Hemmung von Serotoninrezeptoren des Subtyps 5-HT_{2A} erklärt (Dopamin-Serotonin-Hypothese). Atypische Neuroleptika, wie

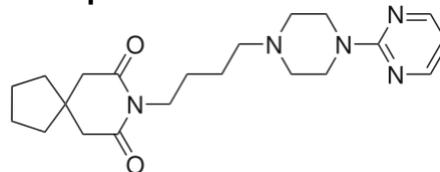
beispielsweise **Clozapin**, **Olanzapin** und **Risperidon**, haben eine im Wesentlichen verbesserte Wirkung auf die Negativsymptome der **Schizophrenie** und eine reduzierte Häufigkeit **extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen** und **Spätdyskinesien**. Das Verhältnis aus der Affinität eines Neuroleptikums zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu seiner Affinität zu D₂-Rezeptoren, auch **Meltzer-Index** genannt, dient in diesem Zusammenhang der Vorhersage atypisch-neuroleptischer Eigenschaften.^[67]

Die Verwendung von **Reserpin**, einem Arzneistoff, der zu einer sogenannten Entspeicherung von Neurotransmittern und somit unter anderem zu einer verminderten Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt führt, gilt als ein Meilenstein für die Entwicklung der modernen Psychiatrie. Heute ist Reserpin nur noch von historischer Bedeutung.^[68]

Hypnotika (Schlafmittel)

Auf Grund der Wirkungen des Serotonins auf den Schlaf werden die Serotonin-Vorstufen Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan unter anderem als milde **Schlafmittel** eingesetzt. Sie sind **Prodrugs**, die nach Aufnahme in den Körper die Blut-Hirn-Schranke passieren können und unter anderem im Gehirn zu Serotonin verstoffwechselt werden. Ungeachtet dessen ist ihre Wirksamkeit schlecht belegt. Beide Substanzen kamen zudem in den 1990er Jahren in Verruf auf Grund einer Kontamination mit dem **Neurotoxin** Tryptamin-4,5-dion und dem Auftreten des zum Teil tödlichen **Eosinophilie-Myalgie-Syndroms** als Folge.^[69]

Tranquillanzien



Anxiolytikum Buspiron

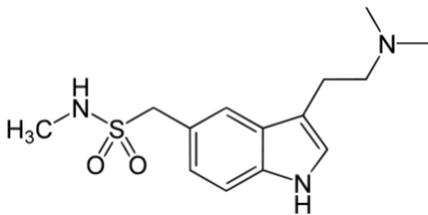
Auch **Buspiron**, ein **Partialagonist** des 5-HT_{1A}-Rezeptors, findet als Psychopharmakon zur Behandlung **generalisierter Angststörungen** Anwendung. In seiner Wirkung unterscheidet sich Buspiron von anderen Angstlösern (**Anxiolytika**), die vorrangig nicht das Serotoninsystem, sondern die Rezeptoren des Neurotransmitters **γ-Aminobuttersäure** (GABA) zum Ziel haben.

Appetitzügler

Die appetithemmende Wirkung des Serotonins wurde auf verschiedene Weise für **Appetitzügler** ausgenutzt. Viele dieser Arzneistoffe, wie beispielsweise **Lorcaserin** und **Fenfluramin**, zeigen eine direkte stimulierende Wirkung auf den 5-HT_{2C}-Rezeptor, die mit einem appetithemmenden Effekt assoziiert wird.^{[90][91]} Auch die schweren Nebenwirkungen der früher verwendeten Appetitzügler **Aminorex** und **Fenfluramin**, welche **Herzklappenfehler** und **pulmonale Hypertonie** einschließen, werden mit einer Wirkung auf das Serotonin-System, insbesondere der Aktivierung von **5-HT_{2B}-Rezeptoren**, in Verbindung gebracht.

Ein weiterer Wirkmechanismus einiger Appetitzügler, wie beispielsweise **Sibutramin**, ist die Konzentrationserhöhung von Serotonin an seinen Rezeptoren durch Hemmung des Serotonintransporters.

Migränetherapeutika



Migränetherapeutikum Sumatriptan

In der Therapie akuter **Migräneattacken** finden insbesondere 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten aus der Gruppe der **Triptane**, wie beispielsweise **Sumatriptan**, Anwendung. In der Migräneprophylaxe wurden hingegen, zumindest bis zum Siegeszug der **Betablocker**, Serotoninantagonisten wie **Methysergid** und **Pizotifen** genutzt.

Antihypertensiva (Blutdrucksenker)

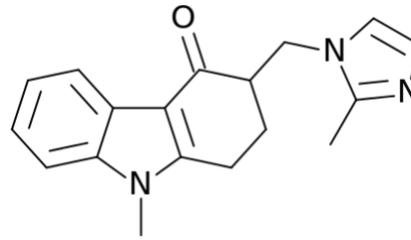
Als **Antihypertensiva** finden der 5-HT_{2A}-Antagonist **Ketanserin** und der 5-HT_{1A}-Agonist **Urapidil** zur Behandlung erhöhten Blutdrucks Anwendung. Ihre blutdrucksenkende Wirkung wird jedoch nicht vorrangig mit einer Interaktion mit Serotoninrezeptoren, sondern vielmehr mit einer zusätzlichen Wechselwirkung mit **Adrenozeptoren** erklärt.^[92]

Blutgerinnungshemmer

Der 5-HT_{2A}-Antagonist **Sarpogrelat** wird als **Thrombozytenaggregationshemmer** eingesetzt. Als solcher findet der Wirkstoff zur Behandlung von Schlaganfällen, Herzinfarkten und anderen Durchblutungsstörungen Anwendung. Seine Wirkung wird

auf eine Blockade von 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf der Blutplättchenoberfläche und damit verbunden einer Hemmung der durch Serotonin vermittelten Verstärkung der Zusammenballung der Blutplättchen zurückgeführt.^[93]

Antiemetika

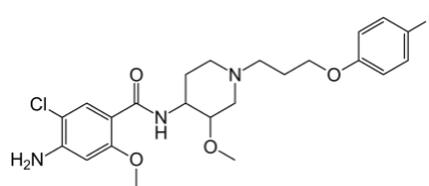


Antiemetikum Ondansetron

Als **Antiemetika** zur Behandlung von **Übelkeit** und **Erbrechen** werden **Setrone**, wie **Ondansetron**, **Granisetron**, **Tropisetron** und **Palonosetron**, eingesetzt. Ihre größte Wirksamkeit zeigen sie bei der Behandlung des akuten Erbrechens nach einer **Chemotherapie** von Tumorerkrankungen mit mäßig oder hochgradig brechreizauslösenden Zytostatika, wie beispielsweise **Cisplatin**. Die Kombinationstherapie von Palonosetron mit dem **Glucocorticoid Dexamethason** ist darüber hinaus beim verzögerten Zytostatikaerbrechen erfolgversprechend.^[94] Des Weiteren kommen sie bei der Therapie von **postoperativer Übelkeit und Erbrechen** zum Einsatz.^[95]

Ihre Wirksamkeit verdanken die Setrone einer Hemmung der Serotoninwirkung an 5-HT₃-Rezeptoren, die sowohl im Darmnervensystem als auch im **Brechzentrum** des **Hirnstammes** in besonders hoher Dichte zu finden sind. Auch die Brechreiz hemmende Wirkung von **Metoclopramid** beruht zumindest zum Teil auf einer antagonistischen Wirkung auf diese Rezeptoren.^[96] Der 5-HT₃-Rezeptorantagonist **Alosetron** findet darüber hinaus in der Behandlung des **Reizdarmsyndroms** Anwendung.^[97]

Prokinetika



Prokinetikum Cisaprid

Auf einer serotoninanalogen Stimulierung von 5-HT₄-Rezeptoren beruht die **Darmperistaltik** anregende Wirkung der **Prokinetika**. Arzneistoffe mit einer auf einer Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren beruhenden prokinetischen Wirkung,

wie beispielsweise [Cisaprid](#) und [Metoclopramid](#), werden zur Behandlung verschiedener Magen-Darm-Störungen, einschließlich Bauchschmerzen, Verstopfung, Blähungen und Erbrechen, eingesetzt. Der 5-HT₄-Rezeptorenagonist Tegaserod wurde in den USA zur Therapie des Reizdarmsyndroms zugelassen, aber nach kurzer Zeit auf Grund von Sicherheitsbedenken wieder vom Markt genommen.

Die therapeutische Verwendung von Aromastoffen, welche die enterochromaffinen Zellen zur Serotoninfreisetzung stimulieren, wurde als eine Option für die Entwicklung neuer Arzneimittel postuliert.^[56]

Psychedelische Substanzen

Verschiedene [psychotrope Substanzen](#) können einen sogenannten [Trip](#) ([Rausch](#) mit psychedelischen Zuständen) hervorrufen. Dies wird unter anderem auf die Wirkungsweise der psychedelischen Substanzen (ausgenommen der Dissoziativa) als potente [Agonisten](#) der Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{2A/2C} zurückgeführt.^{[56][59]} Solche psychotropen Substanzen werden auch *Psychedelika* genannt. Zu ihnen gehören:

- [halluzinogene Tryptamine](#) und verwandte [Indolalkaloide](#), z. B. [LSD](#), [AL-LAD](#), [Psilocybin](#), [Dimethyltryptamin](#) (DMT), [LSH](#), [Ergin](#) (LSA), etc.
- einige [Phenylethylamine](#), wie z. B. [Mescaline](#), [TMA](#), [2C-B](#), [2C-I](#), [DOB](#), [DOM](#), [25I-NBOMe](#), [Bromo-Dracofly](#), etc.
- in hoher Dosierung auch verschiedene [Dissoziativa](#): [Ketamin](#), [Dextromethorphan](#) (DXM) und [Salvinorin A](#).

Somatoliberin

PrimärstrukturCAS-NummerOnline Mendelian Inheritance in Man

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Somatoliberin | |
|---|-------------------------------|
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 40 Aminosäuren ^[1] |
| Isoformen | 2 |

| Bezeichner | |
|----------------------|---|
| Gen-Namen | GHRH ; GHRF |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 139190 • UniProt: P01286 • MGI: 95709 • CAS-Nummer: 86168-78-7 |
| Arzneistoffangaben | |
| ATC-Code | H01AC04 |
| DrugBank | DB00010 |
| Vorkommen | |
| Homologie-Familie | GHRH |
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi |

Somatoliberin (Wachstumshormon-Releasing-Hormon) ist ein im [Hypothalamus](#) gebildetes Hormon, welches die Bildung und Freisetzung von [Somatotropin](#) (STH) (auch Wachstumshormon oder engl. *growth hormone* (GH)) aus dem [Hypophysenvorderlappen](#), stimuliert. Weitere Bezeichnungen für das Hormon sind *Growth hormone releasing hormone* (*GhRH*, GRH), *Somatotropine releasing hormone* (SRH, SRF) und *Somatokrinin*.

Struktur

Das Hormon besteht aus 40 [Aminosäuren](#). Es geht durch [proteolytische](#) Prozessierung aus einem [Prohormon](#) hervor, welches 108 Aminosäuren groß ist. Der [Genlocus](#) der codierenden [DNA-Sequenz](#) befindet sich auf dem [Chromosom 20](#).

Synthese und Sekretion

Somatoliberin wird in neurosekretorischen Zellen des ventromedialen Hypothalamus und im *Nucleus arcuatus* gebildet und in der *Eminentia mediana* des Hypothalamus freigesetzt und gelangt über die Portalgefäße in die [Adenohypophyse](#) (*Hirnanhangsdrüse*), wo es die somatotrophen Zellen zur Wachstumshormon-Freisetzung anregt.

Auch [Pankreaskarzinome](#) können Somatoliberin synthetisieren und freisetzen.^[2]

Wirkung

Das Hormon stimuliert über die Bindung an den *growth hormone releasing hormone receptor* die Synthese und Sekretion von [Somatotropin](#). Weiterhin begünstigt es direkt den [Tiefschlaf](#).^[3]

Der **Gegenspieler** des Somatoliberins ist das **Somatostatin** (SRIH).

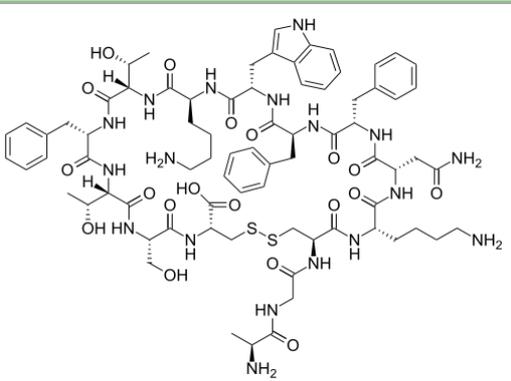
Erkrankungen

Eine übermäßige Produktion von Somatoliberin kann über die verstärkte Ausschüttung von Somatotropin zum Riesenwuchs, während des Wachstums und nach der Wachstumsphase zu **Akromegalie** führen.^[2]

Somatostatin

HypothalamusSomatotropinHypophyse

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Somatostatin | | |
|--|---|------------------------------------|
|  | | |
| Vorhandene Strukturdaten: 1P2W , 2MI1 | | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 14 bzw. 28 AS | |
| Präkursor | (92 Aminosäuren) | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Namen | SST ; SMS; SMST; GHIH | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 182450 UniProt: P61278 MGI: 98326 | |
| Vorkommen | | |
| Homologie-Familie | Somatostatin | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Hausmaus |
| Entrez | 6750 | 20604 |
| Ensembl | ENSG00000157005 | ENSMUSG00000004366 |
| UniProt | P61278 | P60041 |
| Refseq (mRNA) | NM_001048 | NM_009215 |
| Refseq (Protein) | NP_001039 | NP_033241 |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| Genlocus | Chr 3: 187.67 – 187.67 Mb | Chr 16: 23.89 – 23.89 Mb |
| PubMed-Suche | 6750 | 20604 |

Somatostatin ist ein **Peptidhormon** in **Wirbeltieren**, das von der **Bauchspeicheldrüse** (Pankreas) endokrin während der **Verdauung** ausgeschüttet wird und als **Inhibiting-Hormon** des **Hypothalamus** die Bildung des **Wachstumshormons Somatotropin** in der **Hypophyse** hemmt. Daher kommt auch das Synonym *somatotropin-inhibitory hormone* (SIH) oder auch *growth hormone release inhibiting hormone* (GHRH). Außerdem nimmt es an der **Signaltransduktion** bei der Einleitung der **Apoptose** teil. Synthetische Analoga des Somatostatins sind Lanreotid, Pasireotid und **Octreotid**, welche als **Arzneistoffe** zugelassen sind. Ein früher als Bulbogastron bezeichnetes Peptid ist wahrscheinlich identisch mit Somatostatin.

Somatostatin wird nicht nur von den **δ-Zellen** der Bauchspeicheldrüse gebildet, sondern auch von einzelnen Zellen des **Hypothalamus** und des **Gastrointestinaltrakts**. Es ist ein wichtiger Regulator des Hormon- und Nervensystems und wirkt durch Bindung an **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (GPCRs) auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

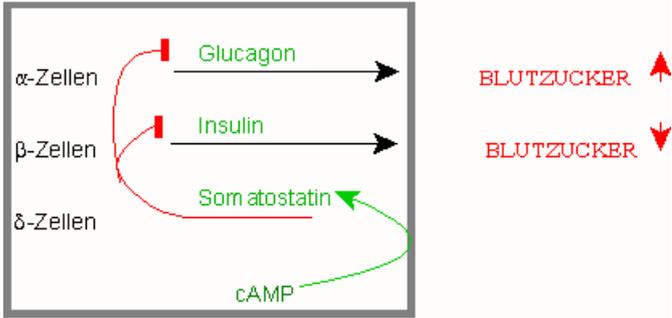
Somatostatin hemmt die Sekretion von **Pankreasenzymen**, **Gastrin** und **Pepsin** und ist daher indiziert zur Behandlung von schweren akuten gastroduodenalen Ulkusblutungen, Blutungen bei erosiver oder hämorrhagischer Gastritis, zur adjuvanten Therapie zur Hemmung der Sekretion von stark sezernierenden postoperativen Fisteln des Pankreas und des oberen Dünndarmes sowie zur Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie. Es hat eine Halbwertszeit von 1-3 Minuten.

Biosynthese und Isoformen

Es sind zwei aktive Formen (Somatostatin-14 und Somatostatin-28) bekannt, die aus einem gemeinsamen **Präkursor**prozessiert werden. Das Somatostatin codierende humane SST-Gen liegt beim Menschen auf **Chromosom 3**, **Genlocus 3q28**.^[1]

Regulation

Pankreas (Inselzellen)



Hormone und hormonelle Regelkreise der Inselzellen des Pankreas.

Im Pankreas hat Somatostatin nach Art eines **Gewebshormons** eine **parakrine** Rolle, wobei es die Ausschüttung von **Glucagon** und **Insulin** aus den benachbarten α- und β-Zellen hemmt. Außerdem ist eine hemmende Wirkung auf das **STH** (Somatotropes Hormon), **Gastrin** und **Cholecystokinin** bekannt.

Die Ausschüttung von Somatostatin ist eine langsame Antwort auf die Bildung des **second messenger cAMP**. Im Verlauf von Stunden induziert cAMP

die **Genexpression** dieses Hormons über folgende Schritte:

- Aktivierung der **Proteinkinase A (PKA)**,
- dadurch Phosphorylierung des **CREB** (*CRE binding protein*) an einem **Serinrest**,
- Bindung von so modifiziertem CREB an eine CRE-Erkennungstelle (*cAMP-response element*) am Promoter des Somatostatin-Gens,
- Expression dieses Gens.

Stickstoffmonoxid

GiftMeterSummenformel

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Strukturformel | |
|----------------|---|
| | |
| Allgemeines | |
| Name | Stickstoffmonoxid |
| Andere Namen | <ul style="list-style-type: none"> • Stickstoffoxid • Stickoxid |
| Summenformel | NO |
| CAS-Nummer | 10102-43-9 |
| PubChem | 145068 |
| ATC-Code | R07AX01 |
| DrugBank | DB00435 |

| Kurzbeschreibung | farb- und geruchloses Gas ^{[1][2]} |
|--|--|
| Eigenschaften | |
| Molare Masse | 30,01 g·mol ⁻¹ |
| Aggregatzustand | gasförmig |
| Dichte | 1,25 kg·m ⁻³ (15 °C, 1 bar) ^[3] |
| Schmelzpunkt | -164 °C ^[3] |
| Siedepunkt | -152 °C ^[3] |
| Löslichkeit | 60 mg·l ⁻¹ in Wasser (20 °C) ^[3] |
| Dipolmoment | 0,15872 D ^[3] (5,29 · 10 ⁻³¹ C · m) |
| Brechungsindex | 1,000297 (0 °C, 101,325 kPa) ^[3] |
| Sicherheitshinweise | |
| Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten | |
| GHS-Gefahrstoffkennzeichnung ^[2] | |
| | |
| Gefahr | |
| H- und P-Sätze | H: 330-270-314-280 EUH: 071 P: 260-280-244-220-304+340-303+361+353305+351+338-370+376-315-405-403 ^[2] |
| EU-Gefahrstoffkennzeichnung ^{[6][2]} | |
| | |
| Brandfördernd (O) Sehr giftig (T+) Ätzend (C) | |
| R- und S-Sätze | R: 8-26-34 S: siehe oben |
| MAK | <ul style="list-style-type: none"> • DFG: 0,5 ml·m⁻³ bzw. 0,63 mg·m^{-3[2]} • Schweiz: 25 ml·m⁻³ bzw. 30 mg·m^{-3[7]} |
| Toxikologische Daten | <ul style="list-style-type: none"> • 5000 ppm·25 min⁻¹(LC_{Lo}, Hund, inh.)^[8] • 320 ppm (LC_{Lo}, Maus, inh.)^[9] • 1068 mg·m⁻³·4 h⁻¹(LC₅₀, Ratte, inh.)^[10] |
| Thermodynamische Eigenschaften | |
| ΔH _f ⁰ | 91,3 kJ/mol ^[11] |

Soweit möglich und gebräuchlich, werden [SI-Einheiten](#) verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei [Standardbedingungen](#).
 Brechungsindex: [Na-D-Linie](#), 20 °C

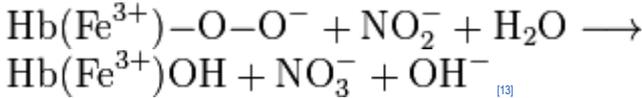
Stickstoffmonoxid ist ein farbloses und giftiges Gas mit der Formel NO. Es ist eine [chemische Verbindung](#) aus den Elementen [Stickstoff](#) und [Sauerstoff](#) und gehört zur Gruppe der [Stickoxide](#). NO ist ein [Radikal](#).

Eigenschaften

Das Stickstoffmonoxid hat eine [molare Masse](#) von 30,01 g/mol, der Schmelzpunkt liegt bei -163,6 °C, der Siedepunkt bei -151,8 °C. Die kritische Temperatur für NO beträgt -93 °C und der kritische Druck liegt bei 6,4 MPa. In Wasser ist Stickstoffoxid wenig löslich. Unter Einwirkung von [Sauerstoff](#) und anderen [Oxidationsmitteln](#) wird NO sehr schnell zu braunem [Stickstoffdioxid](#) oxidiert, das in Wasser zu [Salpetersäure](#) und [Salpetriger Säure](#) disproportioniert.

Außer mit [Iod](#) reagiert es mit [Halogenen](#) zu Nitrosylhalogeniden, wie z. B. [Nitrosylchlorid](#). Unter Einwirkung von [Schwefeldioxid](#) wird Stickstoffoxid zu [Distickstoffoxid](#) reduziert.

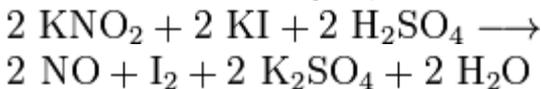
Durch die schnelle Umwandlung in [Stickstoffdioxid](#) an der Luft wirkt Stickstoffmonoxid [schleimhautreizend](#), und durch die Bildung von [Methämoglobin](#) wirkt Stickstoffmonoxid toxisch. Die Ausbildung der [Methämoglobinämie](#) beruht auf einer Reaktion von HbO₂ mit NO selbst, wobei Nitrat und Methämoglobin entstehen, sowie auf der Reaktion mit aus NO entstandenem Nitrit.^[12]



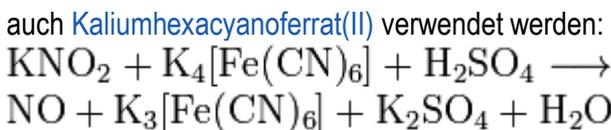
Herstellung

Labortechnisch kann NO durch Reduktion von etwa 65-prozentiger [Salpetersäure](#) mit [Kupfer](#) gewonnen werden. Das Produkt ist aber relativ unrein. Reines Stickstoffmonoxid ist zugänglich.^[14]

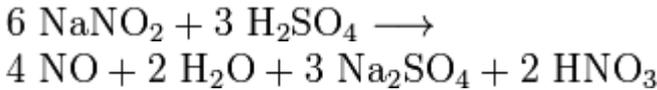
- aus einer Lösung von [Kaliumnitrit](#) und [Kaliumiodid](#) in Wasser, in die [Schwefelsäure](#) getropft wird:



Statt Kaliumiodid kann



- aus [Nitrosylhydrogensulfat](#) und [Quecksilber](#)
- aus [Natriumnitrit](#) und [Schwefelsäure](#):



- aus [Eisen\(II\)-sulfat](#) und einer Mischung von [Natriumbromid](#) und [Natriumnitrit](#). Das Endprodukt dieser einfachen Reaktion enthält 98,8 % NO und 1,2 % N₂.

Industriell wird das Gas durch die katalytische Ammoniakverbrennung ([Ostwald-Verfahren](#)) gewonnen. Früher wurde das Gas großtechnisch auch durch sogenannte [Luftverbrennung](#) von Stickstoff und Sauerstoff in einem elektrischen [Lichtbogen](#) gewonnen. Die verwendeten Verfahren ([Birkeland-Eyde-Verfahren](#), [Schönherr-Verfahren](#), [Pauling-Verfahren](#)) zielten auf einen möglichst kurzen Kontakt der Gase mit dem sehr heißen Flammbogen ab, um so das [Reaktionsgleichgewicht](#) zum Stickstoffmonoxid zu verschieben. Da hierbei sehr viel [elektrische Energie](#) benötigt wird, sind die Verfahren nicht konkurrenzfähig zum Ostwaldverfahren und werden nicht mehr eingesetzt.

Verwendung

Technisch

Stickstoffoxid tritt als Zwischenprodukt bei der technischen Herstellung von [Salpetersäure](#) auf und wird zusammen mit Stickstoffdioxid zu Herstellung von [Nitriten](#) verwendet. Reinstes Stickstoffmonoxid wird als [Prüfgas](#) zur Kalibrierung von Messgeräten eingesetzt.

Medizinisch

Stickstoffmonoxid hat eine erweiternde Wirkung auf die [Blutgefäße](#) und wird in der Lunge sowie unter anderem bei [Sepsis](#) durch ein körpereigenes Enzym, die [endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase \(eNOS\)](#), aus der Aminosäure [L-Arginin](#) synthetisiert.

Originalarbeiten und Meta-Analysen sowie systematische Übersichtsarbeiten belegen die protektiven Wirkungen von NO und seiner Vorstufe [L-Arginin](#) bei Gesunden ebenso wie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie [Arteriosklerose](#), [Bluthochdruck](#) und

Durchblutungsstörungen und empfehlen eine Sicherstellung der NO-Bildung durch eine gezielte Zufuhr ausreichender Mengen an [L-Arginin](#).^{[15] [16] [17] [18] [19] [20] [21]}

Das Gasgemisch *INOMax* des Herstellers [Linde AG](#) wurde 1999 durch die [Food and Drug Administration \(FDA\)](#) in den USA^[22] und 2001 durch die [Europäische Kommission](#) in der EU^[23] für die Behandlung von Neugeborenen bei Lungenversagen mit hohem Blutdruck in der Lunge zugelassen ([hypoxisch respiratorische Insuffizienz](#) „[Lungenhochdruck](#)“). Es ist weltweit das erste [medizinische Gas](#), das als Arzneimittel zugelassen wurde, und enthält 100, 400 oder 800 [ppm](#) (0,01 %, 0,04 % oder 0,08 %) Stickstoffmonoxid als wirksamen Bestandteil, der Rest ist [inert](#) Stickstoff. *INOMax* wird als komprimiertes Gas in Aluminium-Gasflaschen vertrieben. Zur Anwendung wird es der [Atemluft](#) zugesetzt, die empfohlene Dosis liegt bei 20 ppm.^{[23][24]}

Stickstoffmonoxid wirkt sehr schnell, wodurch lebensbedrohliche Komplikationen gut behandelt werden können. In der [Herzchirurgie](#) ([Klappenerkrankungen](#), [Herztransplantationen](#)) kann NO verwendet werden, um einen erhöhten pulmonalen Druck zu behandeln. Für die Behandlung des [ARDS](#), einer schweren Lungenfunktionsstörung, die nach Lungenverletzungen, -entzündungen und Reizgasverätzungen auftreten kann, ist ein therapeutischer Effekt von NO nicht belegt.^{[25][26]}

Physiologische Bedeutung

Stickstoffmonoxid ist ein bioaktives Molekül, das mit anderen Molekülen sowohl [Redoxreaktionen](#) als auch additive Reaktionen eingehen kann. Das asymmetrische Dimethylarginin ist der endogene Inhibitor der Bildung von Stickstoffmonoxid aus [L-Arginin](#) und führt zu einer Entkopplung von dessen Synthese unter Bildung von Superoxidradikalen, die den protektiven Botenstoff als Radikalfänger verbrauchen.^{[27] [28] [29]} Das Verhältnis von [L-Arginin](#) und asymmetrischem Dimethylarginin und damit die Bildung von Stickstoffmonoxid oder Superoxidradikalen bestimmt die Redoxregulation^[27]. Stickstoffmonoxid sollte immer überwiegen, ansonsten wird insbesondere im Alter das Verhältnis von Regeneration zu Degeneration verschoben und es kommt zu Stoffwechselstörungen^[28]. Die Entkopplung der Synthese von Stickstoffmonoxid durch das asymmetrische Dimethylarginin ist daher immer mit einem gefährlichen oxidativen und nitrosativen Stress verbunden^[29]. Der durch eine unzureichende Bildung von Stickstoffmonoxid

ausgelöste nitrosative Stress kann zu schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen. Die Synthese des vasoprotektiven Botenstoffes sollte daher durch eine ausreichende Zufuhr von L-Arginin sichergestellt werden^{[15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [27] [28] [29]}.

Aufgrund seiner geringen Größe kann es in kurzer Zeit [biologische Membranen](#) durchqueren und lokal verschiedene Funktionen ausüben, von denen ein Teil destruktiv für den jeweiligen Organismus ist. Lediglich bei [Archaeen](#) ist fraglich, ob Stickstoffmonoxid eine biologische Funktion hat. Diese reicht in Tieren von der [Signaltransduktion](#) im Gefäß- und Nervensystem bis zur Rolle als [reaktive Stickstoffspezies](#) in der unspezifischen [Immunabwehr](#). Auch in Pflanzen werden mehrere Prozesse über NO-Signale gesteuert. Auf der destruktiven Seite ist die Schädigung von [Proteinen](#) und [DNA](#) zu nennen, die mit chronischem Entzündungsgeschehen in Säugetieren und daraus folgender lokaler NO-Produktion einhergeht.^[30] Weitere [Gasotransmitter](#) sind das [Kohlenstoffmonoxid](#) und der [Schwefelwasserstoff](#).^{[31][32]}

Geschichte

Ende der 1970er-Jahre wurde der [Pharmakologe Ferid Murad](#) erstmals auf die physiologischen Wirkungen des Stickstoffmonoxid (NO) aufmerksam. Bei Untersuchungen mit [organischen Nitraten](#) – einer Substanzgruppe, die bei akuten Brustschmerzen eingesetzt wird – entdeckte er, dass diese NO freisetzen, welches eine Erweiterung ([Vasodilatation](#)) der Blutgefäße bewirkt. Auch der [Pharmakologe Robert F. Furchgott](#) untersuchte die Auswirkungen von Medikamenten auf die Blutgefäße. Er fand heraus, dass die innerste Gefäßschicht ([Endothel](#)) eine unbekannte Substanz (Faktor) produziert, die in der darüberliegenden Muskelschicht deren Erschlaffung (Relaxierung) herbeiführt. Da er die Substanz nicht bestimmen konnte, nannte er sie EDRF (Endothelium-derived relaxing Factor, von dem Endothel stammender, gefäßmuskulatur-erschlassender Faktor). Erst im Laufe der 1980er Jahre gelang es, die unbekannte Substanz EDRF zu entschlüsseln. Unabhängig voneinander identifizierten [Louis J. Ignarro](#) und [Robert F. Furchgott](#) EDRF als Stickstoffmonoxid.

1998 wurde der [Nobelpreis](#) für Physiologie und Medizin an die Amerikaner [Robert Furchgott](#), [Ferid Murad](#) und [Louis J.](#)

[Ignarro](#) verliehen. Den Forschern gelang es erstmals, die große Bedeutung des NO für die Blutversorgung von Organen und dessen Rolle als Botenstoff im Organismus nachzuweisen. Mit den Erkenntnissen über NO erschließen sich somit neue Möglichkeiten bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen und den dadurch bedingten Organschäden.

Biosynthese

NO wird unter Verbrauch von [NADPH](#), [Tetrahydrobiopterin](#) (BH4), [Flavin-Adenin-Dinukleotid](#) (FAD), [Flavinmononukleotid](#) (FMN), [Häm](#) und dem Calcium-bindenden Protein (Calmodulin, CaM) durch [NO-Synthasen](#) (NOS) aus der [Aminosäure L-Arginin](#) und Sauerstoff hergestellt. Als weitere Endprodukte entstehen dabei [Citruilin](#) und Wasser. Es sind heute vier NOS-[Isoformen](#) identifiziert, von denen die [endotheliale NOS](#) (eNOS) und die neuronale NOS (nNOS) konstitutiv exprimiert werden, während die induzierbare NOS-Isoform (iNOS) auf transkriptioneller Ebene induzierbar ist. Alle vier Isoformen haben eine hohe Sequenz-Homologie zur [Cytochrom P450-Reduktase](#) und sind in spezifischen Zelltypen lokalisiert.

→ [Hauptartikel: NO-Synthasen](#)

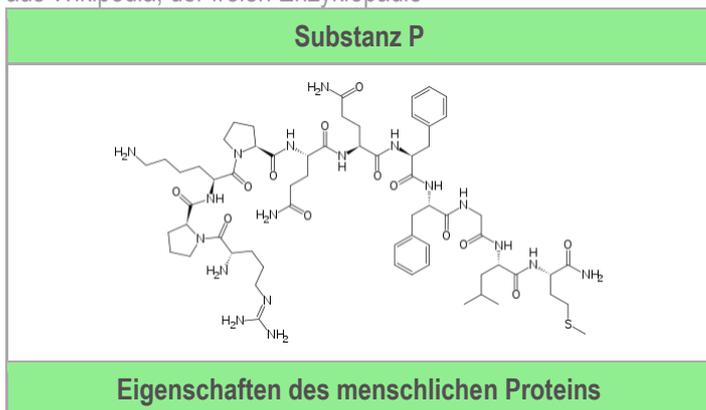
Physiologische Anpassung

Tibeter verfügen als Anpassung an das Leben im Hochland um 4000 Meter über zehnmal so viel NO im Blut als Bewohner auf 200 Meter über dem Meeresspiegel, was zu einer Verdoppelung des Blutflusses im Vergleich zu Tiefland-Bewohnern und hierdurch zu einer optimierten Versorgung mit Sauerstoff führt.^[33]

Substanz P

Rückenmark Paprika Capsaicin

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie



| Masse/Länge Primärstruktur | 11 AS; 1348 Da |
|----------------------------|---|
| Präkursor | Protachykinin-1 (110 AS; 12910 Da) |
| Bezeichner | |
| Gen-Name | TAC1 |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 162320 UniProt: P20366 CAS-Nummer: 33507-63-0 |

Substanz P ist ein [Neuropeptid](#) aus

elf [Aminosäuren](#) (Primärstruktur:

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂).^[1]

Es gehört zur Gruppe der [Neurokinine](#) (früher auch als *Tachykinine* bezeichnet) und wird von [Nervenzellen](#), aber auch von [Leukozyten](#) gebildet. Der Buchstabe **P** stand ursprünglich für engl. *powder*, weil die Substanz als Pulver vorlag, heute wird das P als *pain* (für engl. Schmerz) interpretiert.

Substanz P wurde zunächst

als [Neurotransmitter](#) bei [Schmerzrezeptoren](#) (*Nozizeptor*)

und schmerzleitenden C-Fasern angesehen. Wird ein solcher [Rezeptor](#) stärker erregt, setzt er Substanz P frei. Sie spielt aber auch als Modulator bei [Entzündungen](#) eine Rolle.

Bei lokalen Entzündungen wird sie von

den [afferenten](#) Neuronen der [Spinalnerven](#) und in

Projektionsbahnen der [Rückenmarksbahnen](#) gebildet.

Substanz P bewirkt eine starke Erweiterung der [Blutgefäße](#) und steigert die Durchlässigkeit der Gefäßwand. Zudem bewirkt sie eine Steigerung der Sensitivität der Schmerzneurone im Rückenmark. Substanz P reguliert auch die zielgerichtete Einwanderung von Leukozyten ([Chemotaxis](#)). Leukozyten exprimieren sowohl Substanz P als auch den Substanz P-Rezeptor (Neurokinin-1 Rezeptor, NK-1R).

Substanz P-[Antagonisten](#) sind augenblicklich stark im Fokus der wissenschaftlichen Forschung, z. B.

für [Schmerztherapie](#) und als [Antidepressivum](#). Ein

Überschuss an Substanz P wird als eine mögliche Ursache der [Fibromyalgie](#) diskutiert. Außerdem kann Substanz P über die Aktivierung der Neurokinin-Rezeptoren Erbrechen auslösen. Ein entsprechender Antagonist, der zur Verhütung von akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen angewendet wird, ist [Aprepitant](#).

[Capsaicin](#), eine Substanz aus [Paprika](#) (insbesondere Chilis, den scharfen Vertretern der Paprika), aktiviert die

Hitzerezeptoren in der Mundschleimhaut, was zur Ausschüttung von Substanz P ins Gewebe und zu schmerzartigen Empfindungen führt. Bei regelmäßiger Verwendung von Capsaicin gewöhnt sich der Körper daran und die Menge an ausgeschütteter Substanz P wird geringer. Dies wird mit einer vermehrten Ausschüttung körpereigener Opiode, der **Endorphine** und **Enkephaline** erklärt. Innerhalb der **Säugetiere** fehlt Substanz P beim **Nacktmull**, der damit vermutlich eine gewisse Schmerzresistenz aufweist.

Tachykinine

Neurokinin A Neurotransmitter Neurokinin B

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

Tachykinine sind **Peptide**, die als **Neurotransmitter** und **Gewebshormone** in vielen tierischen Organismen vorkommen. Sie gehören zur Gruppe der **Neuropeptide**. Zu den Tachykininen zählen unter anderem **Substanz P**, **Neurokinin A**, **Neurokinin B**, **Hemokinin 1**, **Endokinin A** und **Endokinin B**. Ihren Namen verdanken die Tachykinine ihrer Fähigkeit, eine schnelle Kontraktion der **glatten Muskulatur** hervorzurufen. Darüber hinaus besitzen Tachykinine Wirkungen auf das **Nervensystem**, **Hormonsystem** und **Immunsystem**. Ihre physiologischen Effekte vermitteln sie über eine Aktivierung von **Tachykininrezeptoren**.

Vorkommen

Tachykinine sind im **Reich** der **vielzelligen Tiere** weit verbreitet. Sie zählen zu den entwicklungsgeschichtlich ältesten Neurotransmittern. Tachykinin-ähnliche Peptide wurden unter anderem in den primitiven Nervensystemen von **Nesseltieren** und **Plattwürmern** gefunden. Diese Tachykinin-ähnlichen Peptide unterscheiden sich in ihrer **Aminosäuresequenz** zum Teil deutlich von den Tachykininen der **Säugetiere**. Eine weite Verbreitung besitzen auch Tachykinine im engeren Sinn mit dem Aminosäuresequenzmotiv Gly-Leu-Met-NH₂. Zu diesen zählen die Mehrzahl der Tachykinine der **Wirbeltiere** und einiger wirbelloser Vertreter. Beispiele für Tachykinine mit diesem Sequenzmotiv unter den **Wirbellosen** sind das Eledoisin der Krakenart *Eledone aldovrandi* sowie die Sialokinine der **Gelbfiebermücke**.

Im menschlichen Organismus kommen Tachykinine vorwiegend als Neurotransmitter im Nervensystems vor. In einigen Teilen des Gehirns liegt die Tachykinin-Konzentration im nanomolaren Bereich. Die höchsten Konzentrationen wurden in der **Substantia nigra** gefunden. Auch die Tachykinine des **Magen-Darm-Trakts** sind überwiegend neuronalen Ursprungs. Hier dominieren Substanz P und Neurokinin A. Außerhalb des Nervensystems ist nahezu ausschließlich Substanz P anzutreffen. Dieses Tachykinin wird unter anderem in den argyrophilen Zellen oder gemeinsam mit **Serotonin** in den **enterochromaffinen Zellen** gespeichert. Substanz P fungiert hier überwiegend als Gewebshormon und erreicht nach Abgabe ins Blut Konzentrationen im picomolaren Bereich. Tachykinine, insbesondere Substanz P aber auch Neurokinin A, werden von einigen **neuroendokrinen Tumoren**, wie beispielsweise dem **Karzinoid**, dem **Phäochromozytom** und dem **kleinzelligen Bronchialkarzinom**, produziert.

Biochemie

Struktur

Tachykinine sind zumeist kurzkettige Peptide, die aus in der Regel aus 8 bis 12 Aminosäuren bestehen. Viele der biologisch aktiven Tachykinine tragen die Aminosäuresequenz Phe-(Phe/Tyr/Ile/Val)-Gly-Leu-Met-NH₂ oder eine verwandte Sequenz.

Biosynthese

Die derzeit bekannten menschlichen Tachykinine werden mittelbar durch drei verschiedene **Gene** codiert. Diese als **TAC1**, **TAC3** und **TAC4** bezeichneten Gene codieren die als Präprotachykinine bezeichneten Vorstufen der Tachykinine. **TAC1** codiert über ein alternatives **Spleißen** α-, β- und γ-Präprotachykinin A. Alle drei können durch **enzymatische** Spaltung in Substanz P umgewandelt werden. β- und γ-Präprotachykinin A enthalten die Aminosäuresequenz von Neurokinin A. Weitere Spaltprodukte der Präprotachykinine des Typs A sind Neuropeptid K und Neuropeptid γ. Das durch **TAC3** codierte Präprotachykinin B ist die Vorstufe des Neurokinin B. Das menschliche Hemokinin 1 und die Endokinine sind Spaltprodukte des durch **TAC4** codierten Präprotachykinin C.^[2]

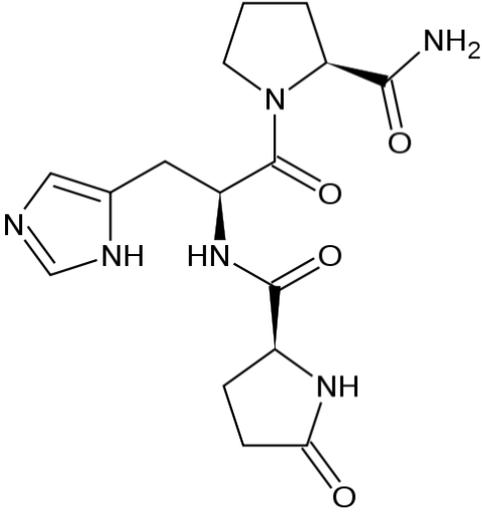
Funktion

Im menschlichen Körper spielen Tachykinine eine Rolle als Neurotransmitter und Gewebshormone. Dank unterschiedlicher Wirkmechanismen besitzen sie zum Teil sehr unterschiedliche Funktionen. Substanz P spielt eine zentrale Rolle als Neurotransmitter dem Schmerzempfinden und der Schmerzweiterleitung. Darüber hinaus ist Substanz P ein **Entzündungsmediator**. Seine Ausschüttung wird mit Übelkeit und Erbrechen in Verbindung gebracht. Ihre Wirkungen vermitteln Tachykinine auf molekularer Ebene über eine Stimulierung der **Tachykininrezeptoren** NK₁, NK₂ und NK₃. Die menschlichen Tachykinine Substanz P, Neurokinin A und Neurokinin B besitzen eine Selektivität für NK₁, NK₂ bzw. NK₃. Nach Stimulierung dieser **Rezeptoren**, die zur Familie der **G-Protein-gekoppelten Rezeptoren** gehören, wird eine **Signalweiterleitungskaskade** gestartet, die eine Aktivierung von **G-Proteinen** und der **Phospholipase C** einschließt.

Thyreoliberin

UniProtEuteleostomiTaxon

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Thyreoliberin | |
|---|----------------------------------|
|  | |
| Strukturformel des Thyreoliberin. | |
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 3 Aminosäuren |
| Präkursor | Prothyroliberin, 218 Aminosäuren |
| Bezeichner | |
| Gen-Name | TRH |

| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> OMIM: 275120 UniProt: P20396 MGI: 98823 |
|----------------------|---|
| Vorkommen | |
| Homologie-Familie | Prothyroliberin |
| Übergeordnetes Taxon | Euteleostomi |

Thyreoliberin, auch **Thyreotropin Releasing**

Hormon (TRH) oder **Protirelin**, ist ein **Peptidhormon**, das als Freisetzungshormon im **Hypothalamus** gebildet wird.

Struktur

Thyreoliberin, chemisch **L-Pyroglutamyl-L-histidyl-L-prolinamid**, ist ein modifiziertes **Tripeptid** mit der **Primärstruktur**: (pyro-)Glu–His–Pro-NH₂.^{[1][2]} Durch die Modifikationen an der amino- und der carboxyterminalen Aminosäure wird es vor dem Abbau durch **Peptidasen** geschützt.^[2] Es wird aus dem Pro-Thyreoliberin (218 Aminosäuren) **prozessiert**, indem zunächst das Tetrapeptid Gln-His-Pro-Gly herausgeschnitten wird, welches dann C-terminal amidiert und N-terminal cyclisiert wird.^[2]

Die Struktur des Thyreoliberins wurde erstmals 1969 von den Forschergruppen **Roger Guillemin** und **Andrew Schally** aufgeklärt.^[4]

Physiologie

Unter dem Einfluss von serotoninerger und adrenerger Neuronen wird die Thyreoliberin-Biosynthese im **Hypothalamus** stimuliert und die Freisetzung induziert. Im Gegensatz zu anderen **Releasing-Hormonen** scheint Thyreoliberin nur zu einem geringen Teil unter der **Feedback-Kontrolle** der regulierten Hormone (T₃ und T₄) zu stehen.^[2] Über das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem wird TRH zum Vorderlappen der **Hirnanhangsdrüse** (**Adenohypophyse**) transportiert. Im Vorderlappen stimuliert Thyreoliberin die Bildung und die Ausschüttung von **Prolaktin** und dem **TSH**, dem sogenannten Schilddrüsen-(Thyreoida-) stimulierenden Hormon. Über TSH stimuliert das Thyreoliberin damit auch die Ausschüttung der **Schilddrüsenhormone** T₄ und T₃ in der **Schilddrüse**.

Die TRH-Freisetzung wird u.a. stimuliert, wenn die Körpertemperatur sinkt: Durch die dann erfolgende TSH- und anschließende T₄-Freisetzung wird der Stoffwechsel stimuliert, der über einen erhöhten Zuckerstoffwechsel die

Körpertemperatur wieder ansteigen lässt. Auch andere Energie-fordernde Mechanismen stimulieren die TRH-Freisetzung.

TRH ist als Stimulator der TSH- und Prolaktin-Freisetzung ein Neuropeptid-**Hormon**. Andererseits wirkt es auch als Neurotransmitter in Hirnregionen außerhalb des Hypothalamus sowie in Pankreas und Schilddrüse. Unter dem Einfluss des **Nucleus suprachiasmaticus** erfolgt die TRH-Freisetzung in einem circadianen Rhythmus mit maximaler Freisetzung etwa um Mitternacht und minimaler Freisetzung am späten Nachmittag. Ultradiane Sekretionsspitzen wurden zusätzlich in einem Abstand von 2 bis 4 Stunden beobachtet. Die rhythmische TRH-Freisetzung wird außerdem durch das limbische System, die Zirbeldrüse und weitere Hirnregionen, wichtig für die Stress-Antwort, beeinflusst.^[5]

Liegt ein Defekt am Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse (Hypophysenvorderlappeninsuffizienz) vor, so dass der Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse nicht mehr oder nur noch vermindert auf das Thyreoliberin reagiert, so schüttet der Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse, trotz ausreichender Thyreoliberinversorgung, zu wenig oder kein TSH aus, was wiederum zu einer verminderten Herstellung und Ausschüttung von T_4 und T_3 führt. Es entsteht eine sogenannte **sekundäre Hypothyreose**.

Ist die Versorgung des Vorderlappens mit Thyreoliberin gestört, so hat dies dieselben Folgen wie die eben beschriebene verminderte Reaktivität des

Hypophysenvorderlappens; dies bezeichnet man aber aufgrund des anders gearteten Entstehungsmechanismus als **tertiäre Hypothyreose**. Sie entsteht z. B. bei einer Unterbrechung des Portalgefäßsystems zwischen Hypothalamus und Hypophyse (**Pickardt-Syndrom**).

Neben seiner Hauptwirkung auf die Hypophyse stimuliert Thyreoliberin auch die Freisetzung von **Prolaktin**, einem Hormon welches die Milchproduktion der weiblichen Brust anregt.

Bei Patienten mit Akromegalie oder Riesenwuchs kommt es in etwa der Hälfte der Fälle nach TRH-Gabe zu einem Anstieg der Wachstumshormon-Sekretion. Bei gesunden Personen wird dies nicht beobachtet.

Die Halbwertszeit liegt bei etwa zwei Minuten. Die Spaltung erfolgt durch die **Metallopeptidase Thyreoliberinase** (TRH-Degrading-Ectoenzyme).^[6]

Zentralnervöse Wirkungen

Ein größerer Teil des Thyreoliberins hat eine direkte Wirkung im Gehirn, die nichts mit der Wirkung im Schilddrüsenregelkreis zu tun hat. So erklärt sich auch die geringe bremsende Wirkung eines erhöhten Blutspiegels von T_3 und T_4 auf den TRH-Spiegel.

Thyreoliberin ist als Neurotransmitter im Gehirn

- an der Thermoregulation,
- an der Schmerzunterdrückung,
- an der Schlaf-Wach-Regulation,
- an der Bremsung von Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme und
- an einer Vielzahl weiterer Steuerungsvorgänge beteiligt.

Thyreoliberin hat auch indirekte vegetative Wirkungen:

- Es stimuliert über den Vagusnerv die Magensäureproduktion und die Magen-Darm-Peristaltik.
- Es stimuliert über den Sympathikus die Insulinsekretion.
- Es stimuliert daneben auch die Bauchspeicheldrüse in ihrer exokrinen Funktion.
- Es steigert Herzfrequenz und Blutdruck.

Thyreoliberin-Test

Der Thyreoliberin-Test ist eine Funktionsuntersuchung zur Überprüfung des Schilddrüsenregelkreises und der Stimulierbarkeit der Hypophyse.

Indikation

- Verdacht auf Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
- Verdacht auf subklinische Hypothyreose oder Hyperthyreose
 - Unter dieser Fragestellung wird der TRH-Test nur noch selten durchgeführt

Kontraindikationen

- Instabile Angina pectoris
- Frischer Myokardinfarkt
- Bekannte **Epilepsie**
- Schweres **Asthma** bronchiale
- Schwangerschaft

Durchführung

- Der Test wird meist vormittags nach dem Frühstück am liegenden Patienten durchgeführt.

- Es wird ein Venenzugang gelegt.
 - Dann wird zunächst Blut entnommen für die Bestimmung der basalen Konzentration des TSH im Serum.
 - Anschließend werden 200 µg Thyreoliberin langsam intravenös gespritzt.
 - Eine halbe Stunde danach erfolgt eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung der stimulierten Konzentration des TSH im Serum.
 - Das Labor gewinnt aus beiden Blutproben Serum und bestimmt aus beiden die Konzentration des TSH.
- Für ängstliche Menschen ist die Gabe von Thyreoliberin auch als Nasenspray möglich.

Bewertung

Der TSH-Wert muss nach Thyreoliberin-Gabe beim Gesunden um mindestens das 2,5-fache, maximal bis ca. 20 mIU/l ansteigen.

- Normal ist ein TSH-Anstieg auf 2 bis 20 mIU/l.
- Bei primärer Hyperthyreose findet sich ein mangelhafter Anstieg des Thyreotropin (TSH).
 - Anstieg < 2,5 mIU/l
- Bei primärer Hypothyreose findet sich ein überschießender Anstieg des Thyreotropin (TSH).
 - Anstieg > 20 mIU/l
- Bei sekundärer Hypothyreose (Hypophysendefekt) unterbleibt der TSH-Anstieg.
 - Anstieg < 2,5 mIU/l

Nebenwirkungen des Testes

Im Allgemeinen wird die TRH-Gabe gut vertragen. Es kann zu vorübergehende Missempfindungen wie z. B. einem Wärmegefühl, Geschmackssensationen, Mundtrockenheit, Hunger, Schwindel und Übelkeit oder auch zu schnellem Herzschlag und Harndrang kommen. In seltenen Fällen kann ein Blutdruckanstieg, ein Angina pectoris-Anfall oder auch ein Asthmaanfall auftreten. Deswegen ist die Indikation bei entsprechenden Vorerkrankungen zu überdenken.

Präparatenamen Protirelin

- Antepan
- Relifact
- Thyroliberin
- TRH Ferring

Vasoaktives intestinales Peptid

GlucagonSecretinNeuromodulator

aus Wikipedia, der freien Enzyklopädie

| Vasoaktives intestinales Peptid | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Eigenschaften des menschlichen Proteins | | |
| Masse/LängePrimärstruktur | 28 Aminosäuren | |
| Präkursor | (170 aa) | |
| Isoformen | 2 | |
| Bezeichner | | |
| Gen-Namen | VIP ; MGC13587; PHM27 | |
| Externe IDs | <ul style="list-style-type: none"> • OMIM: 192320 • MGI: 98933 | |
| Vorkommen | | |
| ÜbergeordnetesTaxon | Euteleostomi | |
| Orthologe | | |
| | Mensch | Maus |
| Entrez | 7432 | 22353 |
| Ensembl | ENSG00000146469 | ENSMUSG00000019772 |
| UniProt | P01282 | P32648 |
| Refseq (mRNA) | NM_003381 | NM_011702 |
| Refseq (Protein) | NP_003372 | NP_035832 |
| Genlocus | Chr 6: 153.11 – 153.12 Mb | Chr 10: 4.7 – 4.71 Mb |
| PubMed-Suche | 7432 | 22353 |

Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) bezeichnet ein gastrointestinales (im [Verdauungstrakt](#) gefundenes)[Peptidhormon](#), das aus 28 [Aminosäuren](#) besteht.

VIP wird im [Duodenum](#) (Zwölffingerdarm) gebildet, wenn dort [Fette](#) auftreten. Es weist Ähnlichkeit zu [Glucagon](#) und [Secretin](#) in seiner chemischen Struktur und Wirkung auf. VIP wirkt als [Neurotransmitter](#) und [Neuromodulator](#) in den [Neuronen](#) des [zentralen Nervensystems](#) und in [parasymphatischen](#) Nervenfasern.

Seine [Halbwertszeit](#) im [Blut](#) beträgt etwa zwei Minuten.

Die biologischen Funktionen von VIP werden über zwei Rezeptoren vom Typ 1 (VPAC1R) und Typ 2 (VPAC2R) vermittelt.

Wirkung

VIP bewirkt eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in Magen, Darm, Trachea und Bronchien sowie der Blutgefäße und ist damit auch ein systemischer wie pulmonalarterieller Vasodilatator. VIP steigert auch die Sekretion von HCO_3^- in Darm, Pankreas und Leber und hemmt die Magensäure-Sekretion. Ebenso greift VIP in die Regulation der Schleimproduktion in den Atemwegen ein und hemmt zusätzlich die Blutgerinnung.

Eine Überproduktion des Hormons kann durch das VIPom (Verner-Morrison-Syndrom) entstehen und führt hierbei

zu wässrigen Diarrhoen, Hypokaliämie und Achlorhydrie, weshalb es auch als WDHA-Syndrom bezeichnet wird.

Studien

Derzeit werden Studien an Patienten durchgeführt, die an schwerer pulmonalarterieller Hypertension leiden. Die viermal tägliche Inhalation von VIP in einer Gesamtdosis von 200 µg/Tag führt dabei zu einer signifikanten Verbesserung von Leistungsfähigkeit und hämodynamischen Parametern, ohne wesentliche Nebenwirkungen zu zeigen.

Da VIP neben den Lungengefäßen auch die Atemwege erweitert sowie entzündungshemmende und immunomodulatorische Eigenschaften besitzt, wird es in klinischen Studien zwischenzeitlich auch zur Behandlung schwerer Formen der Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und des Asthma bronchiale eingesetzt.

Weitere Arbeiten zielen darauf ab, synthetische Analoga mit verbesserten Eigenschaften wie einer Verlängerung der Halbwertszeit zu synthetisieren.

Forschungsgeschichte

VIP wurde 1966 erstmals von Gardner und Cerda aus einem Insulinom^[1] gewonnen und 1972 von Said und Mutt aus dem Dünndarm von Schweinen isoliert.^[2]