

Dopamin

Dopamin se řadí mezi **nízkomolekulární neurotransmitery** (třída II: aminy) a patří do skupiny katecholaminů. Funkcí se projevuje také jako **neurohormon** – jeho uvolnění z hypothalamu inhibuje sekreci prolaktinu z adenohypofýzy. Dopamin v oběhu účinkuje jako **β -1-sympatomimetikum** a při intravenózní aplikaci způsobuje zvýšení systolického krevního tlaku a zrychlení srdeční frekvence. Hematoencefalickou bariérou neprochází a jeho cirkulace v krvi proto neovlivňuje funkci mozku. K jeho tvorbě dochází i v dalších orgánech těla.

Syntéza a degradace

Syntetizuje se z neesenciálního tyrosinu nebo esenciální aminokyseliny – fenylalanin. Nejprve se připojením OH skupiny tyrosin hydroxylázou vytvoří dihydroxyfenylalanin (L-DOPA). DOPA-dekarboxyláza posléze dekarboxylací vytvoří **dopamin**. Je prekurzorem noradrenalinu (hydroxylací) a adrenalinu (z noradrenalinu N-methylací).

Dopamin sdílí **degradaci** s katecholaminy: je degradován monoaminoxidázou (MAO) a katechol-O-methyltransferázou (COMT). MAO se nachází jak v synaptických terminálech, tak v játrech, kde odbourává cirkulující katecholaminy^[1]. Konečným metabolitem je kyselina homovanilová (HVA – *homovanillic acid*).

Funkce v mozku

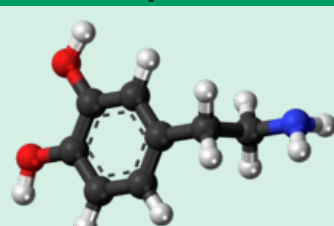
Dopamin je obvykle **inhibiční**. Dopaminergní neurony se nacházejí v několika oblastech mozku:

- Nigrostriální systém**, ve kterém neurony ze **substantia nigra** projikují do **corpus striatum** (společné označení pro nucleus caudatus a putamen). Dopaminergní neurony mají na putamen dvojitý efekt:
 - Stimulují **D₁** dopaminové receptory, které **inhibují globus pallidus internus (GPI)** přes přímé GABAergní receptory (**přímá dráha**).
 - Inhibují **D₂** receptory, které ve výsledku také **inhibují GPI**. Inhibice zde omezuje excitační glutamátové signály z ncl. subthalamicus do GPI (**nepřímá dráha**).
 - Rovnováha mezi touto inhibicí a excitací udržuje normální funkci motorického systému. **Při parkinsonismu** je přerušena dodávka dopaminu do putamen, což přímou i nepřímou dráhou **zvysňuje aktivitu GABAergního (inhibičního) GPI**. Jeho nadměrná inhibiční aktivita do thalamu pak porušuje kontrolu pohybu a vzniká *hypertonicko-hypokinetický syndrom*.
- Mesokortikální systém**, který vysílá vlákna z **ventrální tegmentální oblasti (VTA – ventral tegmental area) do nucleus accumbens** a limbických podkorových struktur.
 - Zde hraje úlohu v mechanismech odměny, strachu, potěšení a závislosti.

Další účinky v těle

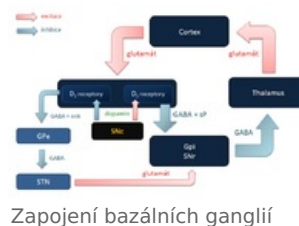
- Nuclei arcuati hypothalamu** uvolňují dopamin do adenohypofýzy, kde regulují *uvolňování prolaktinu*. Snižují jeho sekreci až 10x^[2].
- Bylo zjištěno, že v **sítnici** je spolu s dalšími neurotransmitery uvolňován amakrinními buňkami. Také zde působí dopamin inhibičně.^[2]
- Dopamin je tvořen rovněž v **ledvinách**, kde inhibuje Na⁺/K⁺ ATPázu její fosforylací a zvyšuje tímto natriurézu. Druhým efektem je renální vazodilatace.^[3]
- Dopamin je secernován **dření nadledvin**. Fyziologické účinky v cirkulaci nejsou známy^[3]. **Intravenózní aplikace** způsobí zvýšení systolického tlaku při zachování stejného diastolického (je β -1-sympatomimetikum). Tohoto se využívá při *léčbě kardiogenního a traumatického šoku*.

Dopamin



Molekula dopaminu

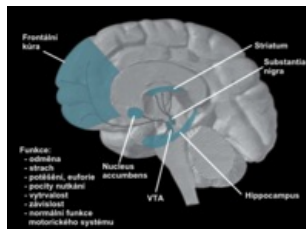
Prekurzor	L-DOPA
Žláza	neurony a dřen nadledvin
Struktura	katecholamin
Receptor	5 typů dopaminergních receptorů sprážených s G-proteinem
Účinky	viz článek



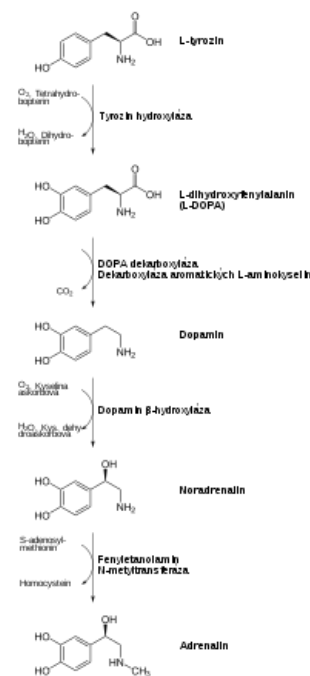
Spojitost s chorobami

Parkinsonský syndrom (parkinsonismus)

Parkinsonský syndrom je spojen s **poškozením funkce neuronů substantia nigra**. Tyto neurony vysílají svá vlákna do striata (především do jeho části putamen). Snížení dodávky dopaminu do putamen přímou i nepřímou dráhou **zvyšuje aktivitu GABAergního (inhibičního) GPI**. Jeho nadměrná inhibiční aktivita do thalamu pak porušuje kontrolu pohybu.



Projekce dopaminu v mozku



Biosyntéza katecholaminů

Nemoc je charakterizována svalovou rigiditou (zvýšení svalového tonu), mimovolním klidovým třesem (3–6 cyklů za sekundu^[2]), akinezi (problémy se zahájením pohybu) a posturální instabilitou. Proto se také nazývá jako **hypertonicko-hypokinetický syndrom**. Parkinsonský třes se objevuje i v klidu a tím se liší od mozečkového, který je intenční a objevuje se pouze při provádění pohybů.

Akineze (problémy se zahájením pohybu) je pravděpodobně způsobena snížením produkce dopaminu v nucleus accumbens v limbickém systému^[2]. To zapříčiní zhoršení schopnosti uskutečnit vůli v pohyb. Akineze pacienty s parkinsonským syndromem často obtěžuje více než třes a svalová rigidita, protože musejí vynakládat velké úsilí koncentraci vůle na zahájení pohybů (často až na hranici jejich schopností).

Poznámka: Parkinsonský syndrom je neurologický syndrom, který může vzniknout na základě různých etiologií. Parkinsonova choroba je nejčastější příčinou (tzv. primární parkinsonský syndrom). Mezi dalšími lze zmínit mimo jiné postencefalitický (např. po španělské chřipce), aterosklerotický (ischemizací substantia nigra), po otravě CO nebo methanolem, iatrogenní (dlouhodobě podávanými neuroleptiky) nebo jako součást jiných neurodegenerací (např. progresivní supranukleární obrna).

[Podrobnější informace naleznete na stránce Parkinsonský syndrom.](#)

Léčba parkinsonského syndromu

L-DOPA (levodopa)

Podávání dopaminového prekurzoru L-DOPA pacientům s Parkinsonovou chorobou ulehčuje řadu příznaků. L-DOPA je totiž v mozku pravděpodobně *konvertována v dopamin*. Podávání samotného dopaminu nepomáhá, neboť obtížně prochází přes hematoencefalickou bariéru.

L-deprenyl (selegilin)

Další možností zmírňování parkinsonských příznaků je použití L-deprenylu. **Inhibuje monoaminoxidázu B (MAO-B)**, která je zodpovědná za odbourávání dopaminu po jeho uvolnění. Inhibice MAO-B umožní dopaminu přetrvat déle v oblasti bazálních ganglií. Dalším, zatím neporozuměným účinkem, je zpomalení odumírání neuronů v substantia nigra^[2].

[Podrobnější informace naleznete na stránce Antiparkinsonika.](#)

Schizofrenie

Přestože se na vzniku schizofrenie podílí mnoho faktorů, ukazuje se, že **porucha mesokortikálního systému** je zodpovědná za vznik alespoň některých symptomů schizofrenie. Skutečnosti, proč se dopamin pravděpodobně může podílet na vzniku schizofrenie:

- Užití amfetaminu způsobuje vyhlídání dopaminu a noradrenalinu a vyvolává psychózu podobnou schizofrenii^[3].
- Mnoho léků používaných pro léčbu schizofrenie blokuje dopaminové D₂ receptory. Několik nedávno vynalezených léků pro léčbu schizofrenie se váže na dopaminové D₄ receptory^[3].
- U mnoha pacientů s Parkinsonovou chorobou léčených látkou L-DOPA se objevují symptomy podobné schizofrenii^[2]. L-DOPA totiž snižuje aktivitu v rozličných částech prefrontálních laloků mozku.
- Nadbytek dopaminu při schizofrenii se může produkovat neurony ve ventrální tegmentální oblasti (VTA). Tyto neurony uvolňují dopamin do mediální a přední oblasti limbického systému a do prefrontálních laloků, což jsou centra pro kontrolu chování.^[2]
- Hippocampus u pacientů se schizofrenií je často zmenšen, zejména v dominantní hemisféře^[2].

[Podrobnější informace naleznete na stránce Schizofrenie.](#)

Deprese

Důkazy z klinických studií ukazují, že u pacientů s depresí se v mozkomíšním moku nachází menší množství kyseliny homovanilové (HVA), což je hlavní metabolit dopaminu v CNS. Neurozobrazovacími metodami bylo dále zjištěno, že při depresi se ligand méně váže na dopaminový transporter, zatímco v nucleus caudatus a putamen se schopnost vázat dopamin zvyšuje. Toto nasvědčuje funkční deficienci synaptického dopaminu u depresivních pacientů.^[5]

Spojitosť s návykovými látkami

Dopamin je produkován v **nucleus accumbens** – centru odměňování, libých pocitů, smíchu, závislosti a strachu. Není proto divu, že bez ohledu na další efekty spojuje užívání návykových látek právě **zvětšení množství dopaminu** dostupné na D₃ receptorech v nucleus accumbens^[3]. Takto přímo stimulují **centrum odměn** (angl. *reward system*) v mozku.

Při dlouhodobém užívání dochází k úbytku dopaminových receptorů nebo ke snížení produkce dopaminu, což vede ke snížené vnímavosti k běžným libým činnostem. Proto se závislí cítí často bez nálady, bez života a depresivně. Toto je nutí k opětovnému užití návykové látky, aby si v mozku zvýšili množství dopaminu. A jsou nuceni dávku postupně zvyšovat, jelikož dochází k jevu zvaném **tolerance**.^[6]

Odkazy

Související články

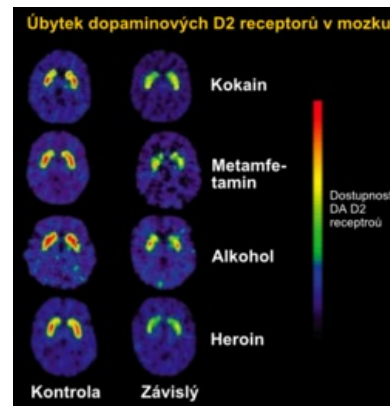
- Katecholaminy
- Bazální ganglia
- Parkinsonský syndrom
- Parkinsonova choroba
- Antiparkinsonika

Použitá literatura

- GUYTON, Arthur C. a John E HALL. *Textbook of Medical Physiology*. 11. vydání. Elsevier, 2006. 11; ISBN 978-0-7216-0240-0.
- BARRETT, Kim E a Susan M BARMAN, et al. *Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition*. 23. vydání. McGraw-Hill Medical, 2009. 726 s. ISBN 978-0071605670.

Reference

1. University of Waterloo. *Biosynthesis and degradation of catecholamines* [online]. Poslední revize 2005-01-07, [cit. 2011-11-06]. <<http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Pharmacology/page-10.1.html>>.
2. GUYTON, Arthur C. a John E HALL. *Textbook of Medical Physiology*. 11. vydání. Elsevier, 2006. 11; ISBN 978-0-7216-0240-0.
3. BARRETT, Kim E a Susan M BARMAN, et al. *Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition*. 23. vydání. McGraw-Hill Medical, 2009. 726 s. ISBN 978-0071605670.
4. National Institute on Drug Abuse. *Addiction Science: From Molecules to Managed Care : Drug Use Changes the Brain* [online]. [cit. 2011-11-02]. <<https://www.drugabuse.gov/publications/addiction-science-molecules-to-managed-care>>.
5. ROBINSON, S. Ronald. *The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression* [online]. Primary Psychiatry, ©2007. [cit. 2011-11-02]. <<http://primarypsychiatry.com/the-role-of-dopamine-and-norepinephrine-in-depression/>>.
6. National Institute on Drug Abuse. *Drugs and the Brain* [online]. [cit. 2011-11-02]. <<https://www.drugabuse.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/preface>>.



Úbytek dopaminových D₂ receptorů v mozku při dlouhodobém užívání návykových látek (PET snímek). Kontrolní skupině (vlevo) se striatum zobrazuje červeně a žlutě, což naznačuje množství D₂ receptorů. Naopak uživatelům různých návykových látek se striatum zobrazuje méně intenzivně v důsledku úbytku D₂ receptorů.^[4]