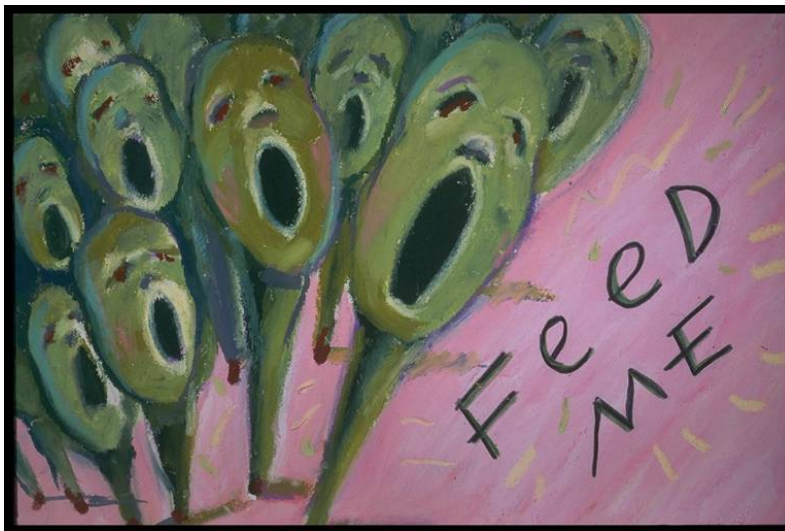


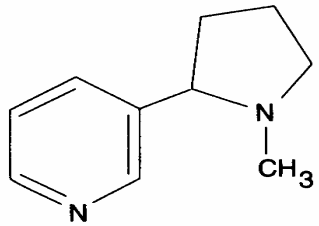
# Neurobiologie und Rauchen

---

Der Nikotinrezeptor – Grundlage der neurobiologischen Wirkung des Rauchens



Anil Batra



# Nicotin - Wirkstoff im Tabakrauch

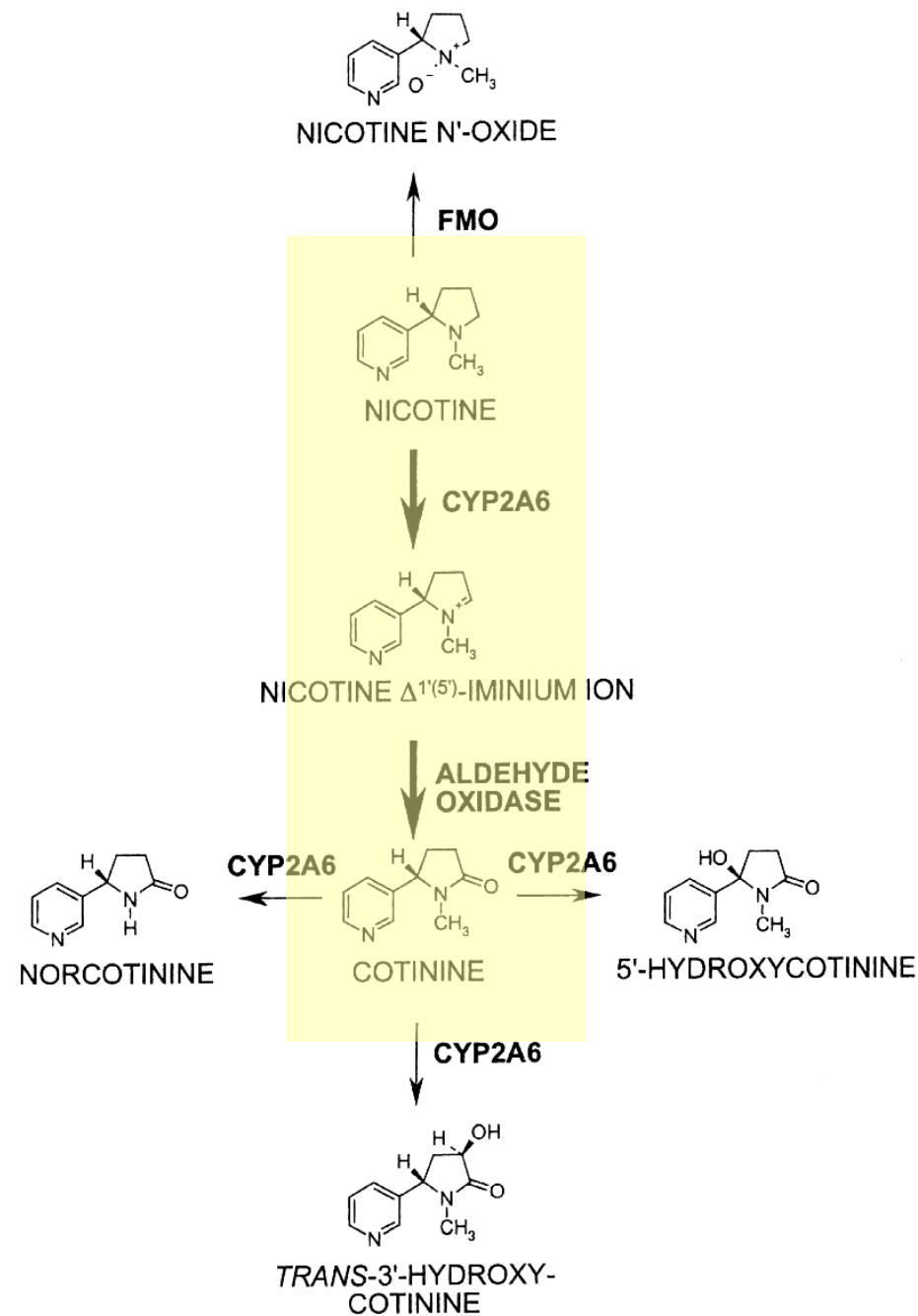
---

## □ Resorption

- Zigarettenrauch enthält 30% des Nicotins einer Zigarette
- Aufnahme:
  - Paffen: 5%
  - mäßiges Inhalieren: 70%
  - starkes Inhalieren: 95%
  - Zigarrenraucher: 60%

# Kinetik

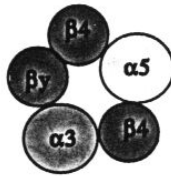
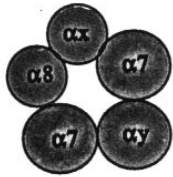
- Umwandlung in der Leber zu:
  - Cotinin
  - Nicotin-N-oxid
- Elimination biliär und renal
  - Halbwertszeit:
    - Raucher: 30-60 min
    - Nichtraucher: 120 min



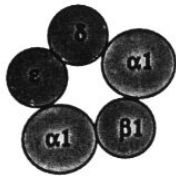
# Nicotinerge Acetylcholinrezeptoren



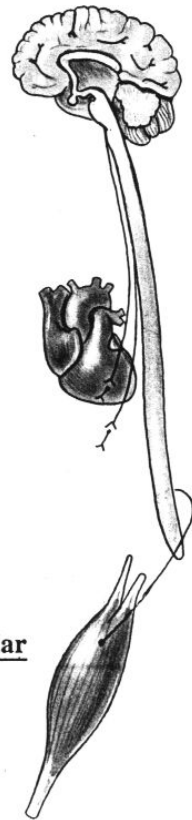
**Brain**  
Cognition  
Anxiety  
Attention  
Addiction  
Analgesia



**Ganglia**  
Autonomic  
Cardiovascular



**Neuromuscular**  
Motoric



**Cerebral:**  
(>) 12 verschiedene  
Untereinheiten

$\alpha 2 - \alpha 10$

$\beta 2 - \beta 4$

**Funktionelle Rezeptoren:**

**Homomere Rezeptoren:  $\alpha 7$**   
bindet Nicotin mit niedriger  
Affinität, desensibilisiert schnell

**Heteromere Rezeptoren:  $\alpha 4\beta 2$**   
bindet Nicotin mit hoher  
Affinität, desensibilisiert langsam

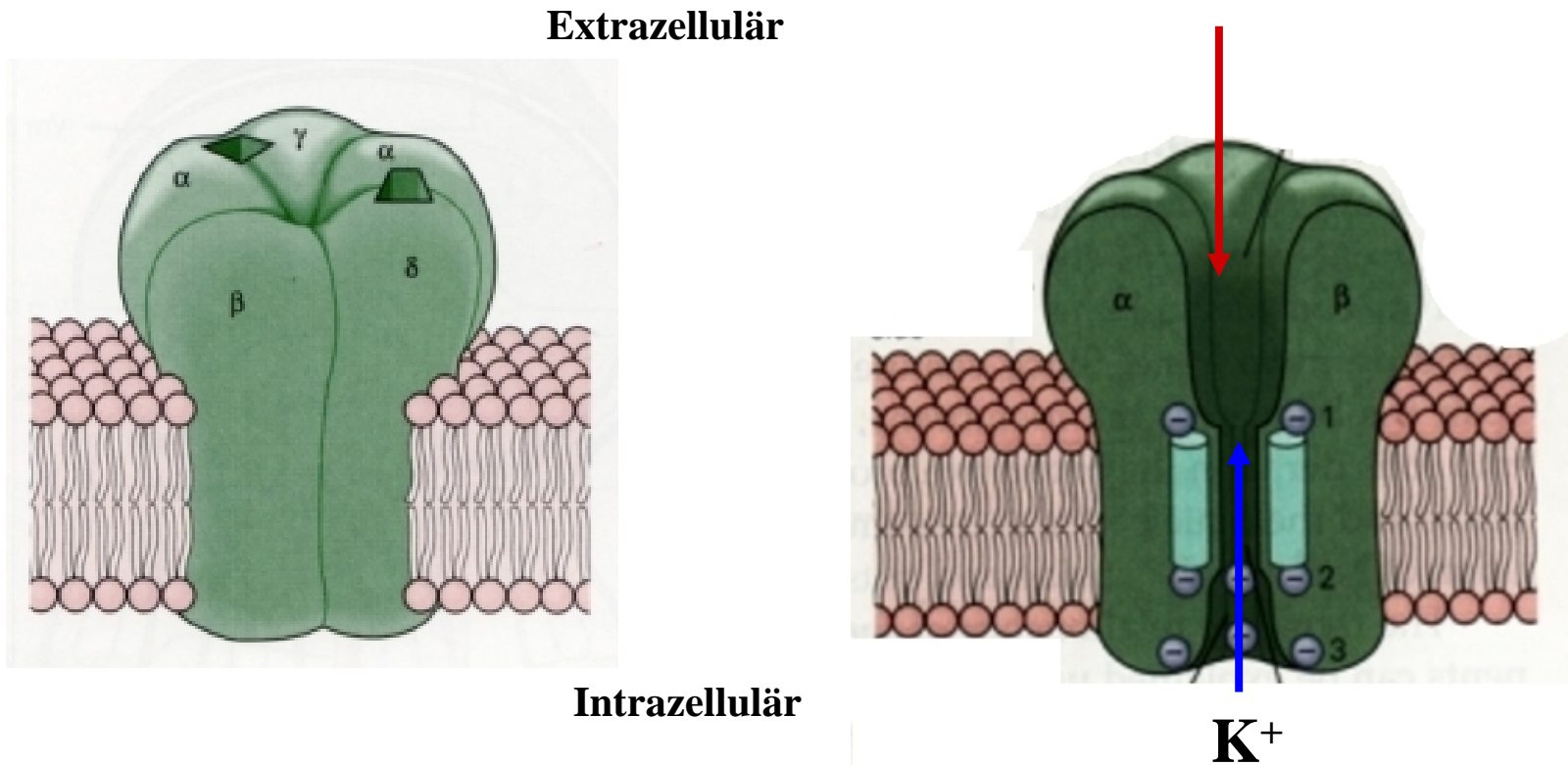
# Lokalisation der Rezeptoren

---

**Präsynaptisch:**  $\text{Ca}^{2+}$ -  
Einstrom erhöht intrazell.  
 $[\text{Ca}^{2+}]$ , T.-Ausschüttung

**Postsynaptisch:**  
T. bindet,  $\text{Na}^+$ -Einstrom,  
Depolarisation

# Funktion des Rezeptors



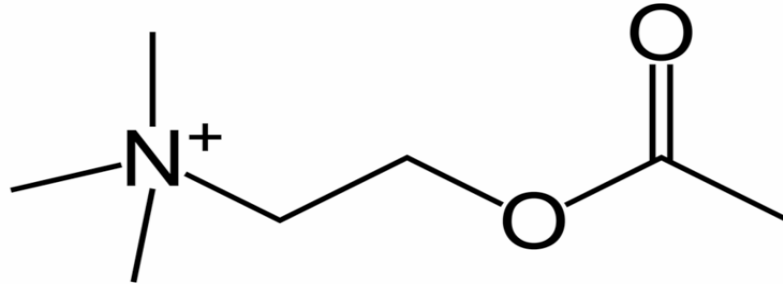
# Phänomen der Desensibilisierung

---

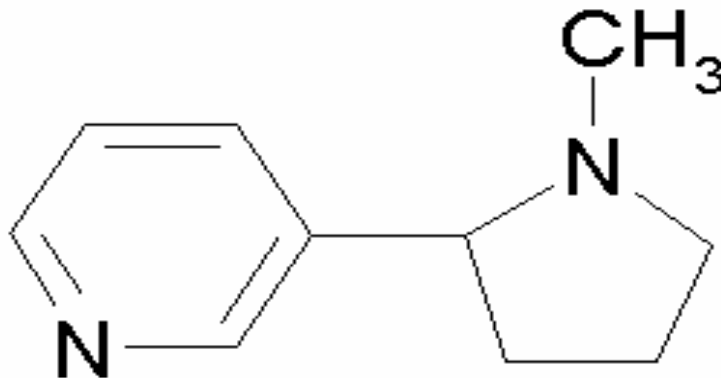
- ❑ Der Rezeptor nimmt zwei Formen an: einmal als geschlossener und einmal als offener Rezeptor. Diese Zustände können schnell ineinander übergehen.
- ❑ Die geschlossene Form geht mit zeitlicher Verzögerung in die inaktive Form über
- ❑ Diese Desensibilisierung kann durch Abbau von ACh wieder in die geschlossene Form AR umwandelt werden.
- ❑ Acetylcholin diffundiert vom Rezeptor weg und wird durch die Acetylcholinesterase abgebaut.
- ❑ Bei einer Acetylcholin-Konzentration unter 10 nM regeneriert der Rezeptor zur ursprünglichen Form.
- ❑ Dieser Prozess geht innerhalb von 20–50 ms vor sich.

# Natürliche und andere Botenstoffe

---



Acetylcholin

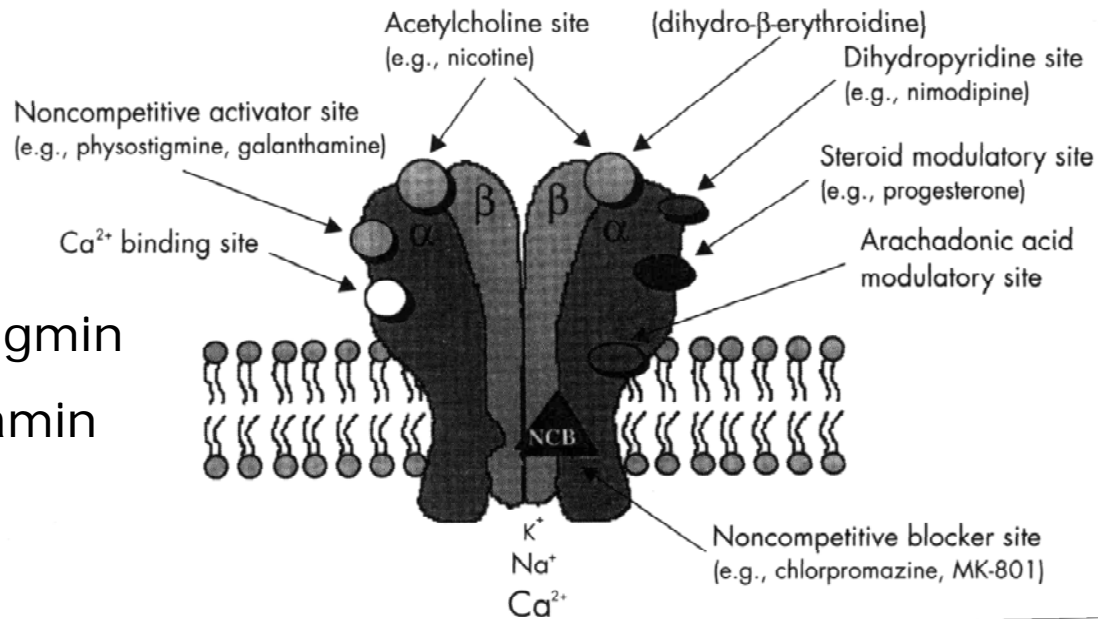


Nicotin



# Weitere Liganden am Nicotinrezeptor

## Cholinergic channel activators    Cholinergic channel inhibitors



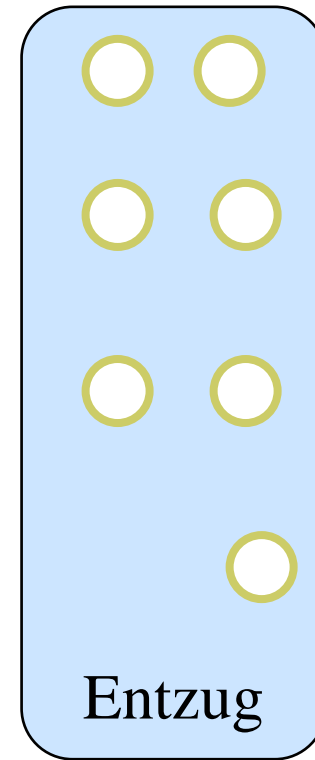
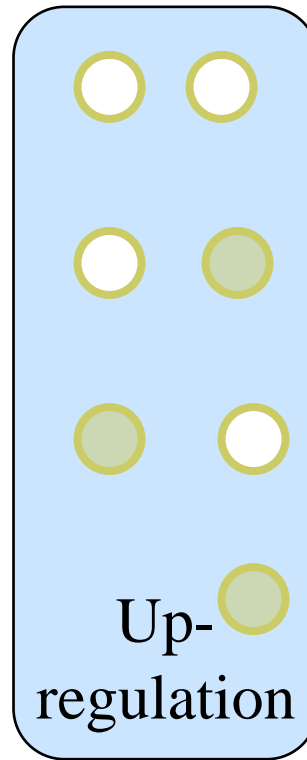
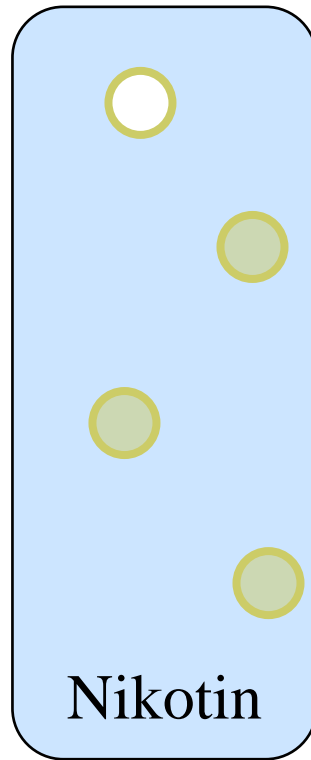
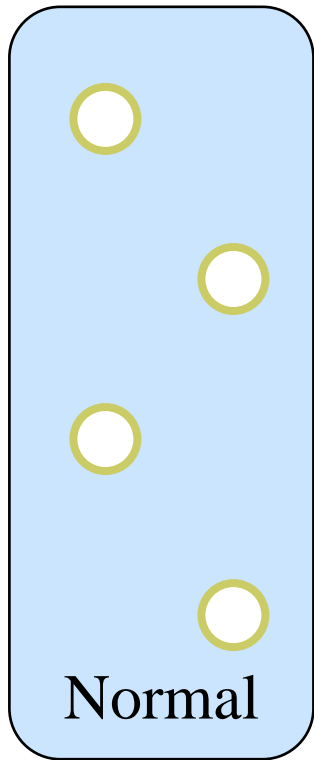
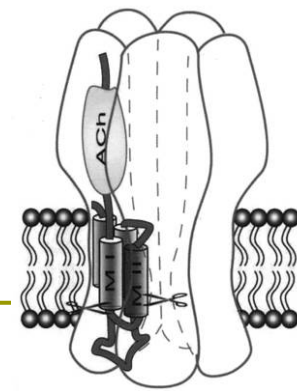
Physiostigmin  
Galanthamin

Dihydro-β-  
Erythroidine  
Nimodipine  
Progesteron  
Arachidonsäure  
Chlorpromazin  
MK-801

# Nikotinwirkungen

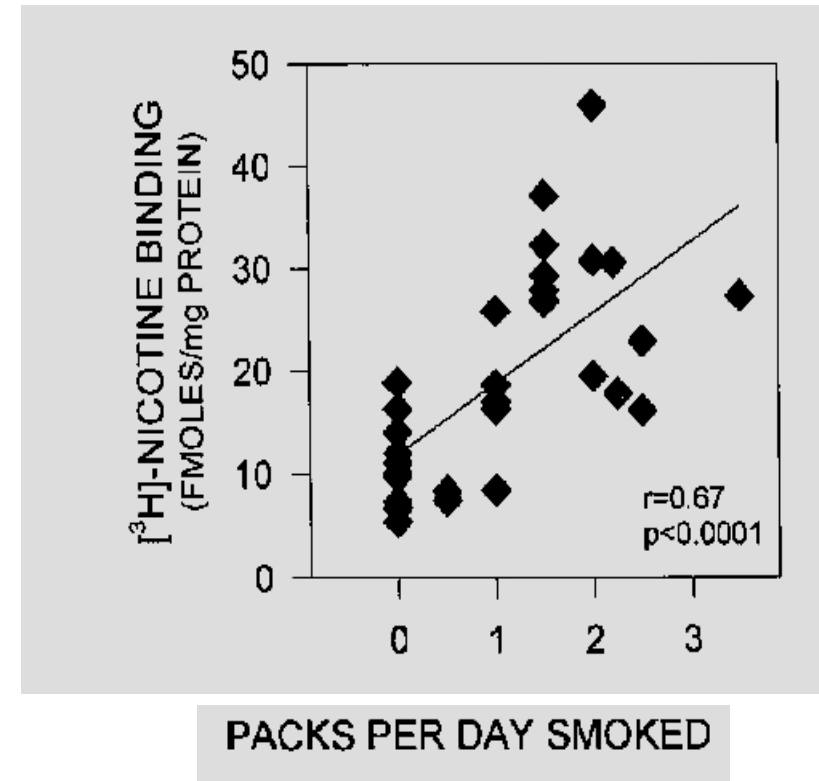
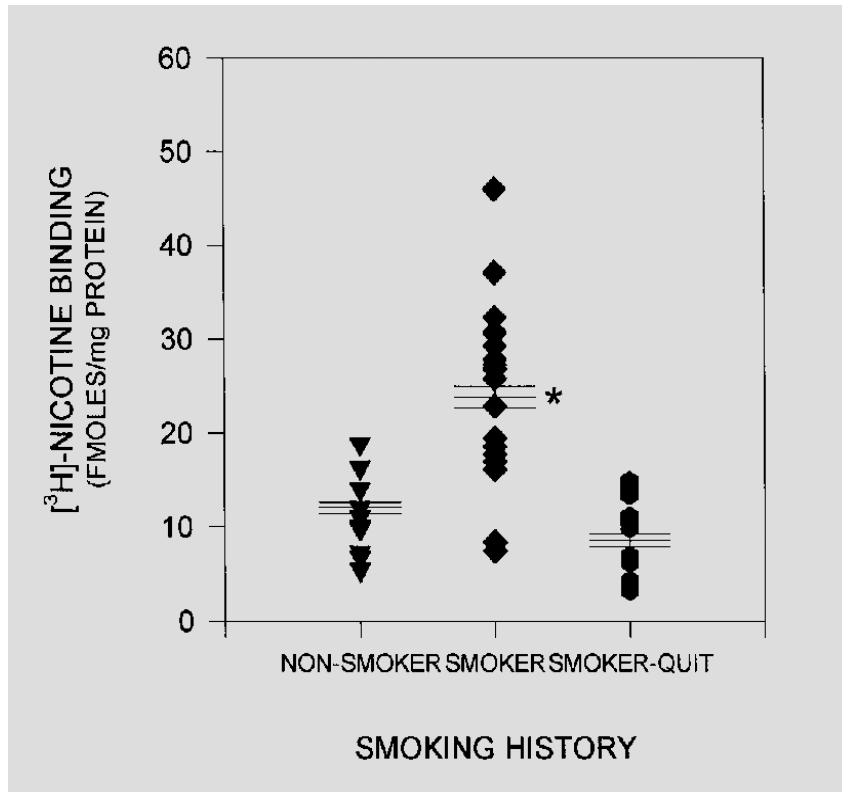
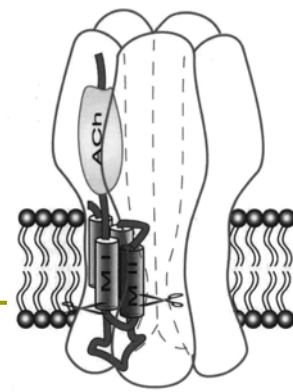
## Up-regulation

---



# Nikotinwirkungen

## Up-regulation im Hippocampus



# Modelle der Abhängigkeit

## Nikotinwirkungen

**Nikotin**

Dopamin

Adrenalin

Acetylcholin

Vasopressin

Serotonin

Beta-endorphin

Wohlbefinden, verringertes  
Hungergefühl

Wachheit, verringertes  
Hungergefühl

Wachheit, Steigerung  
kognitiver Funktionen

Verbesserte  
Gedächtnisleistung

Affekte,  
verringertes Hungergefühl

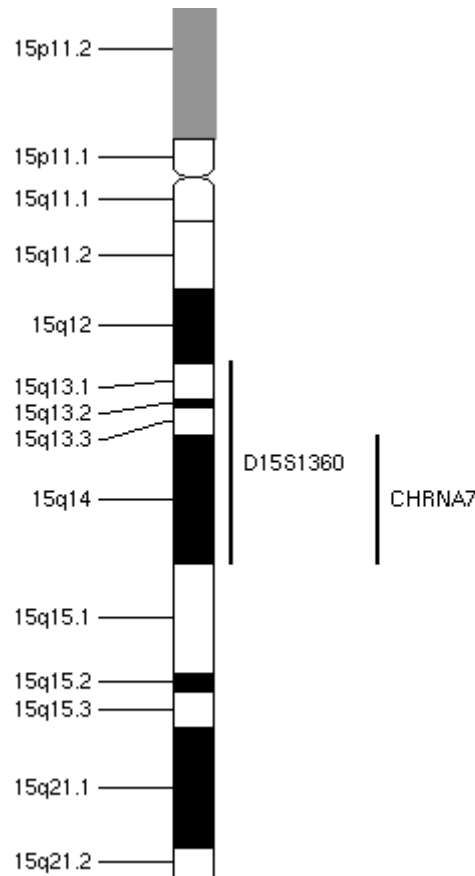
Nachlassen von Angst und  
Anspannung

# Klinische Bedeutung des Nicotinrezeptors

---

- Alzheimer
  - Reduktion von  $\alpha 7$  und  $\alpha 4\beta 2$
- Nicotinkonsum
  - Nachweis: knockout-Mäuse für  $\alpha 4$  oder  $\beta 2$  (Veränderung der Nicotinpräferenz)
  - Assoziation zwischen starkem Rauchen und  $\alpha 7$
- Schizophrenie und Rauchen

# alpha7-Rezeptorgen und Rauchen



Polymorphismus im Marker  
D15S1360 des  $\alpha 7$ -nicotinergeren  
Rezeptorgens:

N=248

- Beginn des Rauchens (2,6 Jahre früher):  $p=0,004$ .
- Starke Abhängigkeit (FTND > 7):  $p=0,008$

# Effekte des Nicotinentzugs

---

## „Hungrige Nikotinrezeptoren“

- ❑ Craving
- ❑ Reizbarkeit, Unruhe
- ❑ Frustration und Ärger
- ❑ Ängstlichkeit
- ❑ Schlafstörungen
- ❑ Konzentrationsstörungen
- ❑ verminderte Herzfrequenz
- ❑ gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme



# Behandlung des Nicotinentzugs

---

## □ Nicotinersatz

- Direkte Wirkung am Nicotinrezeptor

## □ Bupropion

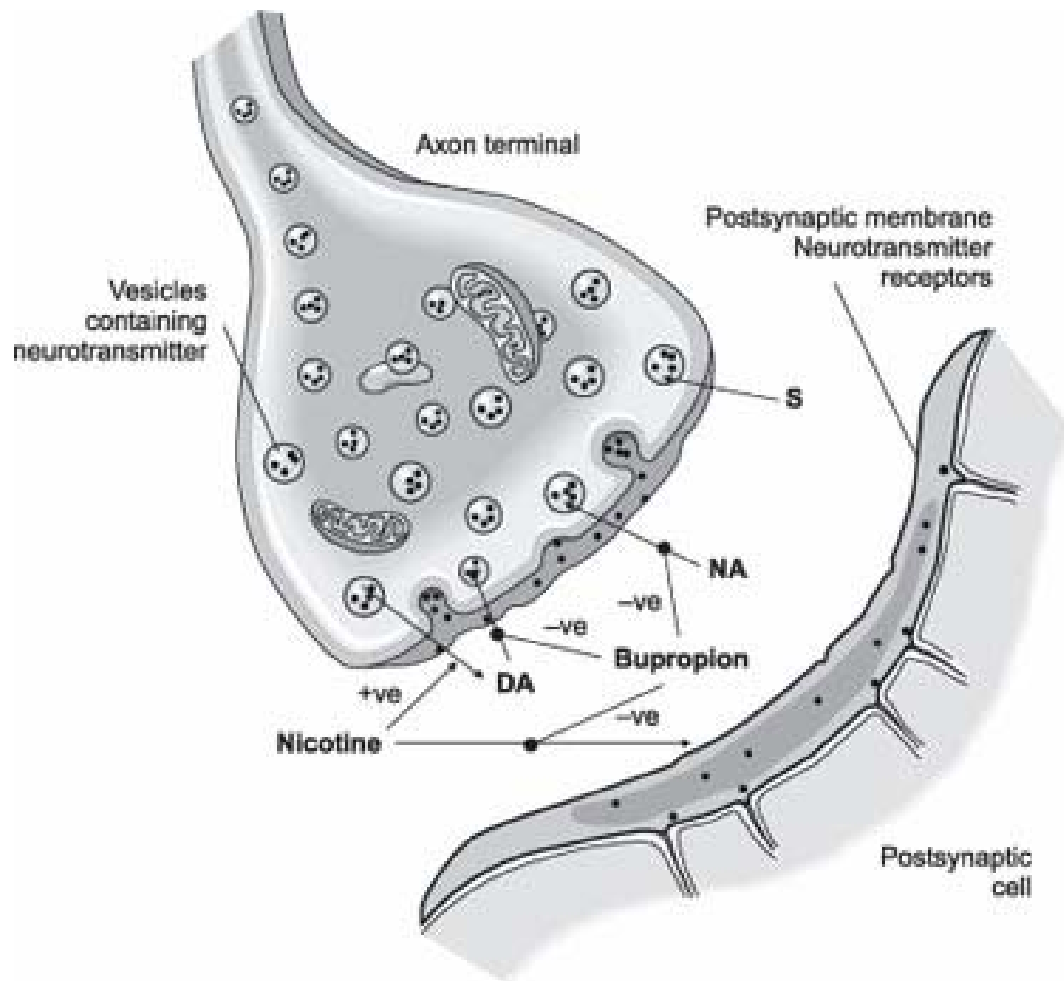
- Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin, schwache Wirkung am ACh-Rezeptor

## □ Varenicline

- Partieller  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoragonist



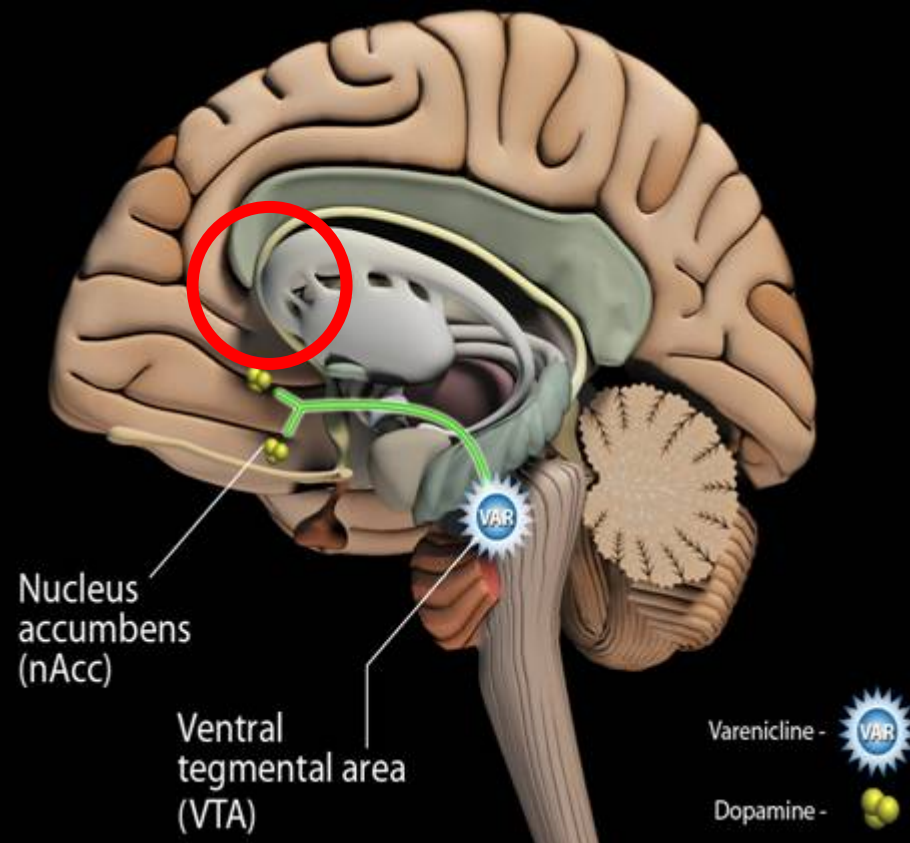
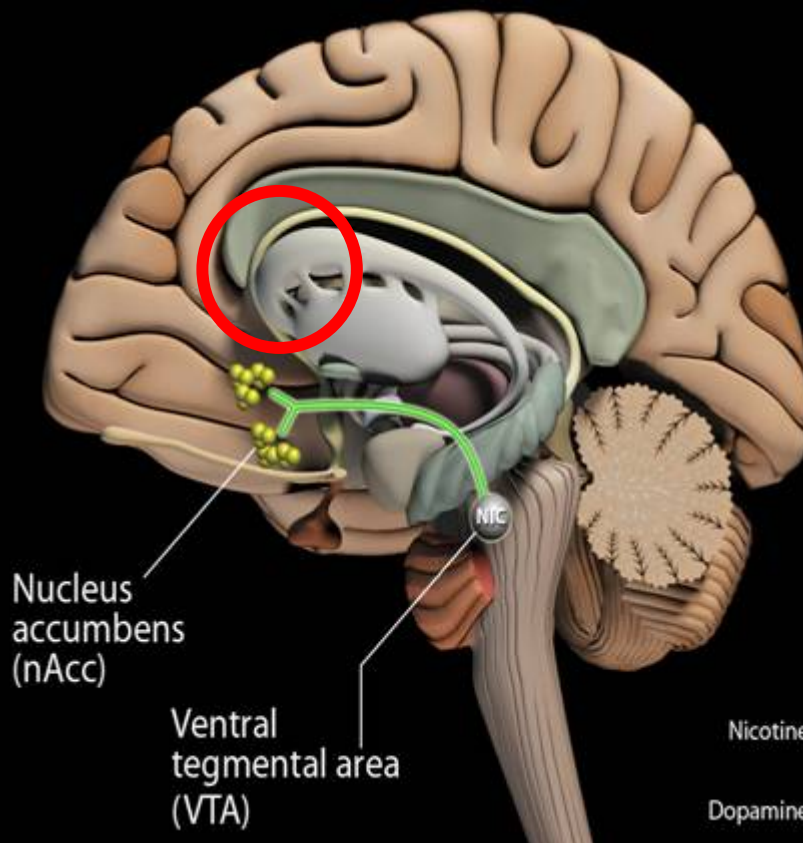
# Bupropion: Imitation der Wirkung von Nicotin



# Vareniclin (Champix<sup>®</sup>): Ein selektiver, partieller $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor-Agonist

Nikotin

Vareniclin



# Zusammenfassung

---

- Der Acetylcholinrezeptor (insbesondere Subtyp  $\alpha 4\beta 2$ ) ist primärer Wirkort des Nicotins
- Funktionalität des Rezeptors erklärt Abhängigkeitsgefahr von Nicotin
- Up-Regulation am  $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptor dient als Modell für Abhängigkeitsentwicklung
- Medikamentöse Behandlung kann am Nicotinrezeptor ansetzen.