

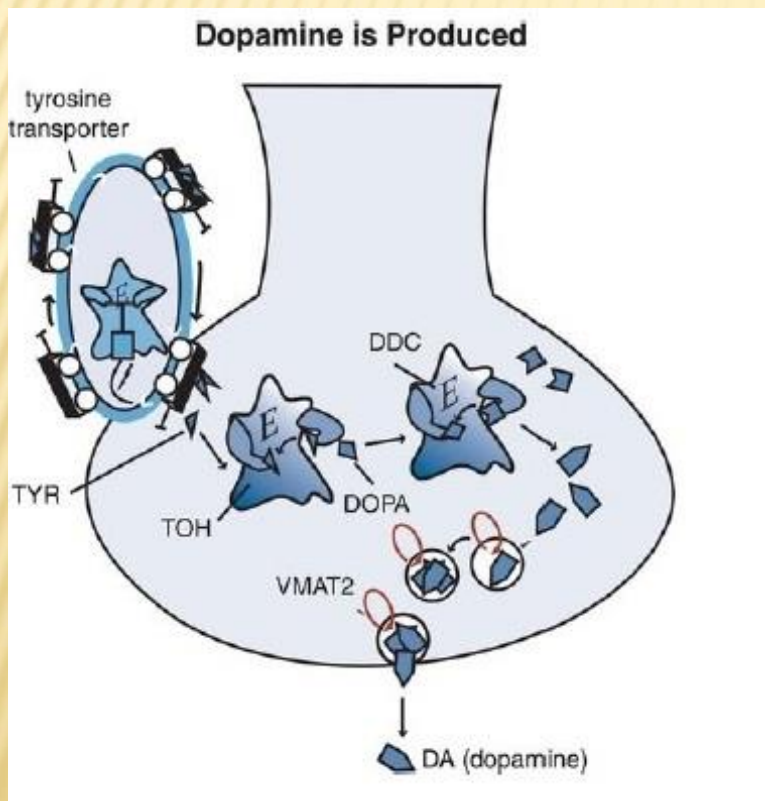
# TRANSMISIA DOPAMINERGICĂ

TEONA BACIULICA, MEDIC REZIDENT, ANUL I

---

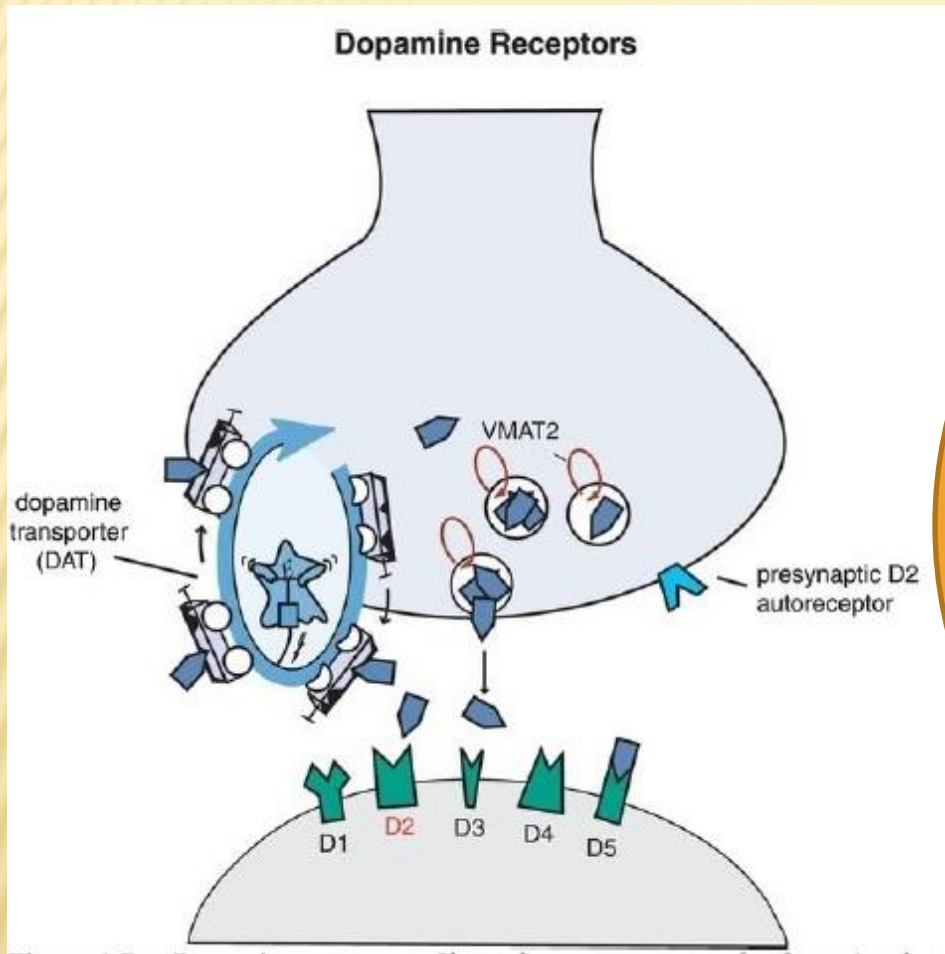
# DOPAMINA

- ✗ Neurotransmitator inrudit cu noradrenalina si adrenalina (catecolamine) avand la baza aminoacidul tirozina



Tirozina-preluata de transportorul tirozinei  
→ convertita in DOPA de hidrolaza tirozinei (TOH)  
→ DOPA convertita in DA de decarboxilaza DOPA (DDC)  
→ stocata in vezicule sinaptice via transportorul vezicular (VMAT2) pana la eliberare

# NEUROTRANSMISIA SI RECEPTORII DA



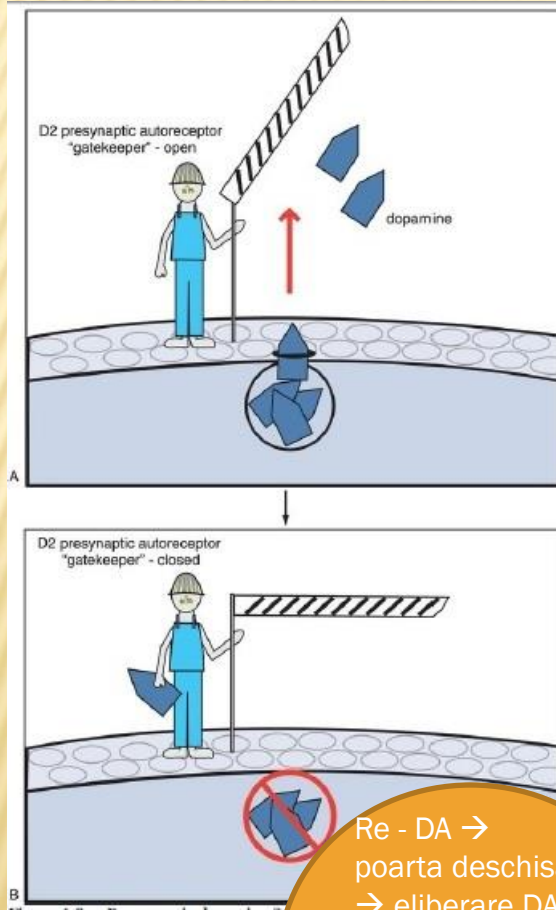
Transportorul DA (DAT) presinaptic reduce DA sinaptica in exces, transportorul vezicular (VMAT2) e responsabil de veziculele sinaptice (neurotransmisie ulterioara) .

AutoRe D2 presinaptic regleaza eliberarea DA din neuronul presinaptic (gatekeeper).

Re postsinaptici :D1, D2, D3, D4, D5  
D2: stimulat de agonistii DA in tratamentul bolii Parkinson, blocat de antagonistii DA (antipsihotice)

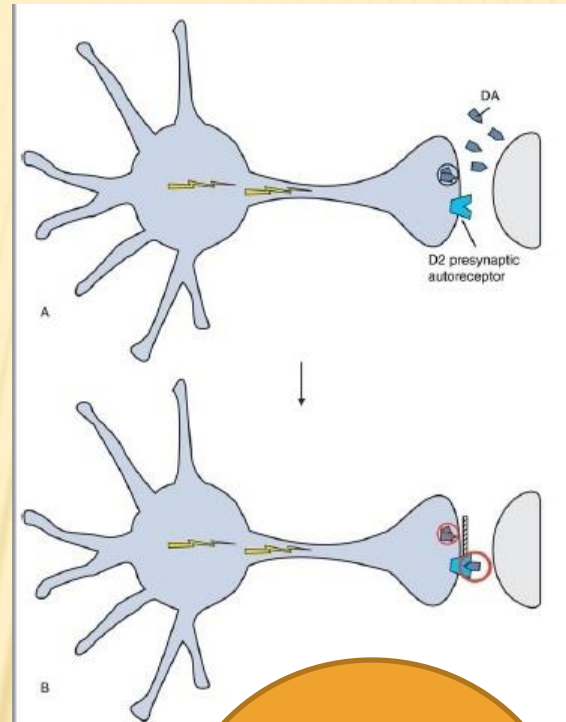


# RECEPTORII D2

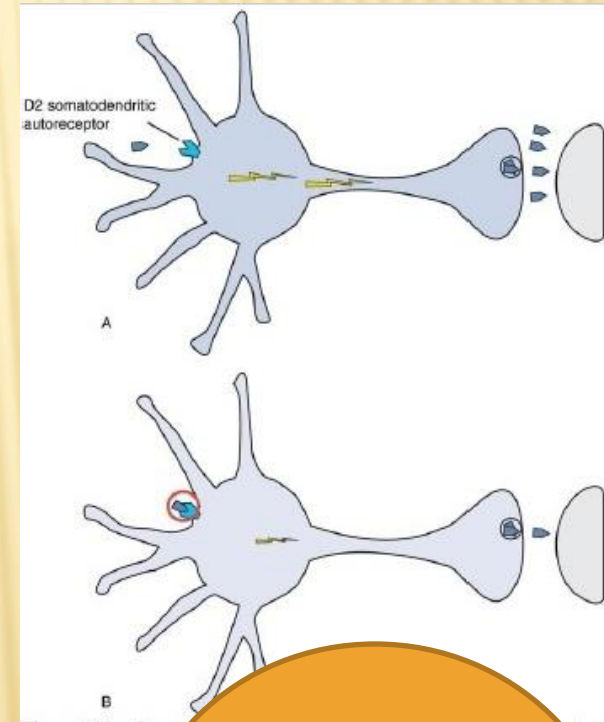


Re - DA →  
poarta deschisa  
→ eliberare DA

Re + DA →  
poarta inchisa →  
previne  
eliberarea DA

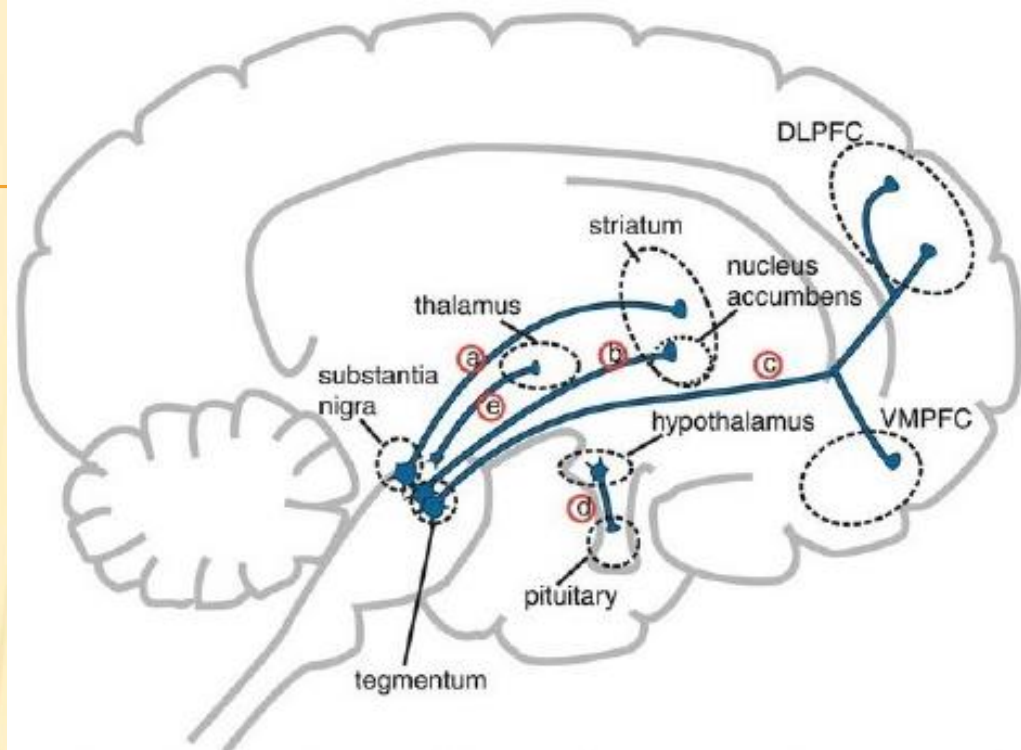
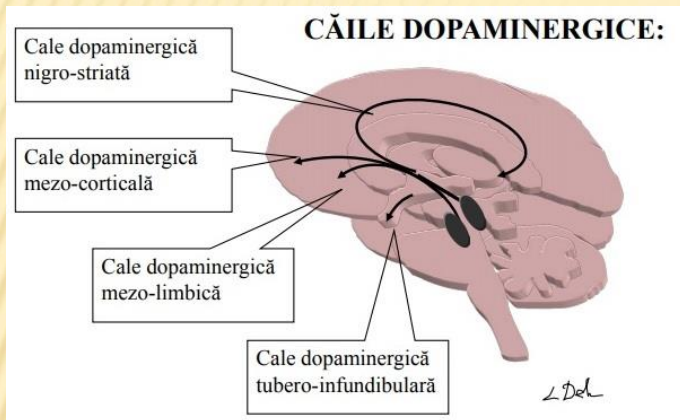


AutoRe  
presinaptici (axon  
terminal)  
DA se leaga de  
Re (A), care  
inhiba eliberarea  
DA in sinapsa (B)



Re din zona  
somatodendritica (A)  
DA legata →  
intrupe impulsul  
neural (B) →  
inhiba eliberarea DA

# CAILE DOPAMINERGICE



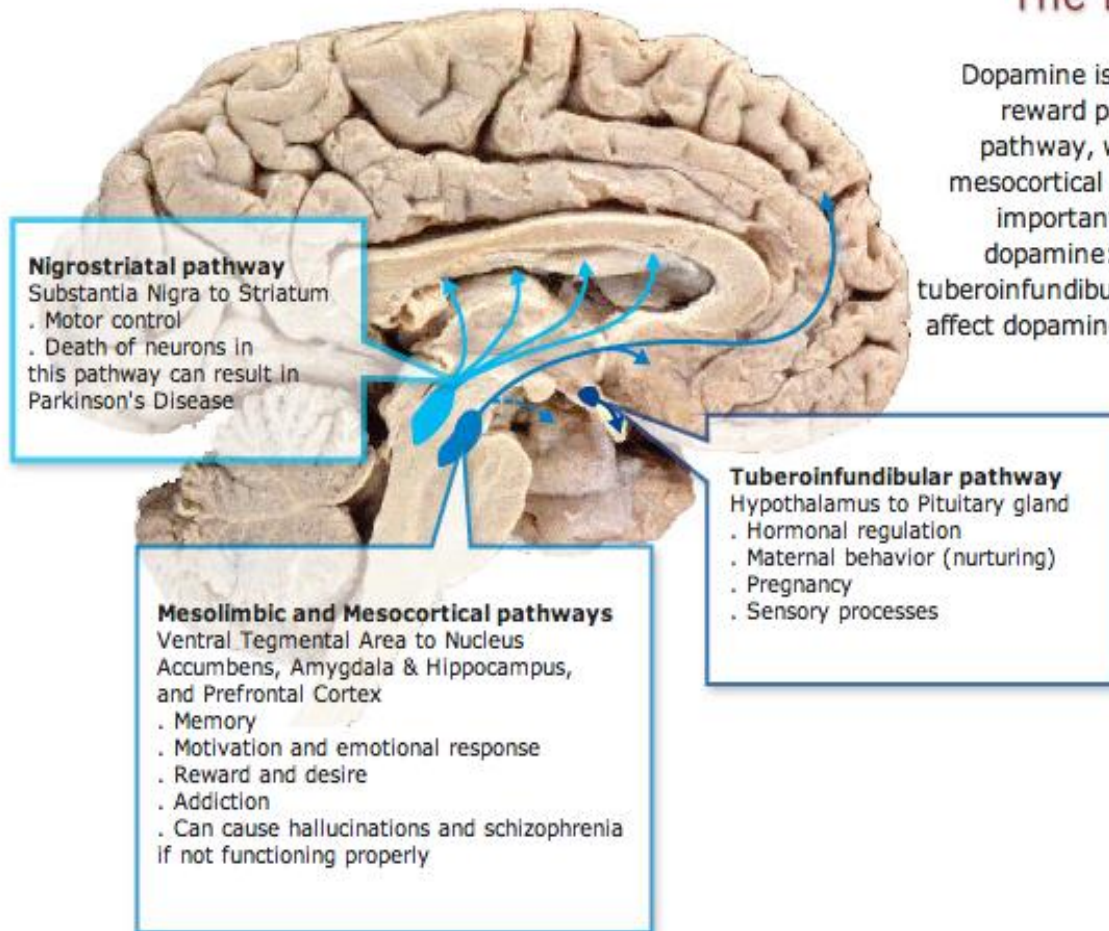
- ✘ a) **Nigro-striata:** de la substantia neagra la nucleii bazali, este o parte a sistemului nervos extrapiramidal si controleaza miscarile.
- ✘ b) **Mezo-limbică:** de la aria tegmentala ventrala (VTA) la nucleul accumbens (parte a sistemului limbic al creierului) - implicata in senzatia de placere, ideile delirante si halucinatiile din psihoza, in producerea unei puternice euforii in abuzul de droguri.
- ✘ c) **Mezo-corticală:** de la VTA si isi trimite prelungirile axonice in cortexul prefrontal, avand rol in medierea simptomelor cognitive (DLPFC) și afective (VM) din schizofrenie.
- ✘ d) **Tubero-infundibulară:** rol in controlul secretiei de prolactina, de la hipotalamus la glanda pituitara anterioara.
- ✘ e) **Multiple localizări:** de la substanta cenusie periaeductală, nucleii hipotalamici, nucleul parabrahial lateral spre talamus - funcție necunoscută în prezent (posibil-somn).



# CĂILE DOPAMINERGICE

## The Dopamine Pathways

Dopamine is the neurotransmitter used by the reward pathway (also called the mesolimbic pathway, which is closely associated with the mesocortical pathway). But there are two other important pathways in the brain that utilize dopamine: the nigrostriatal pathway and the tuberoinfundibular pathway. Generally, drugs that affect dopamine levels in the brain affect all three of these dopamine pathways.



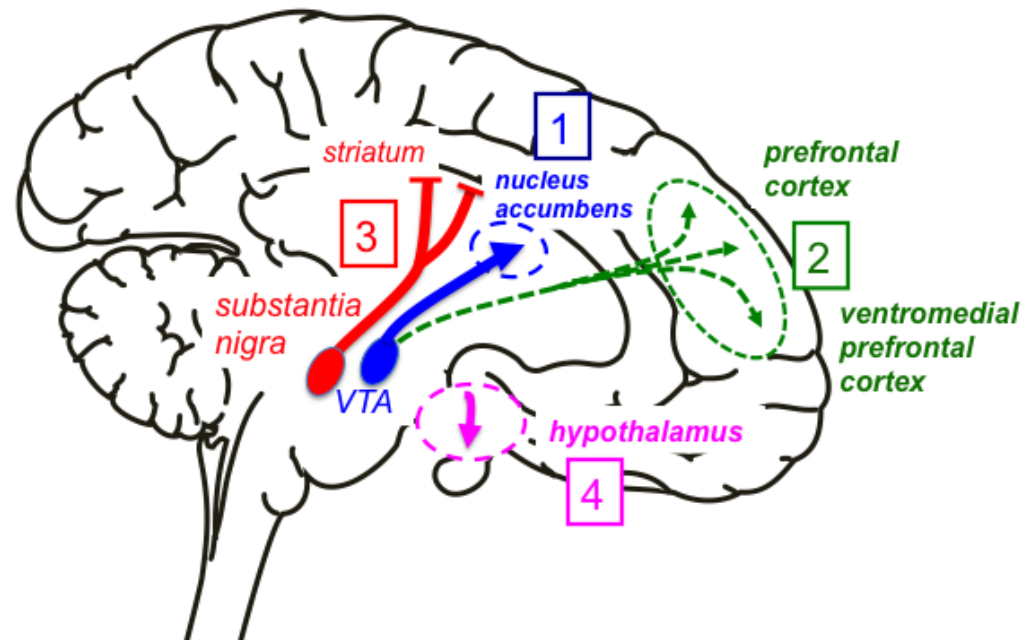
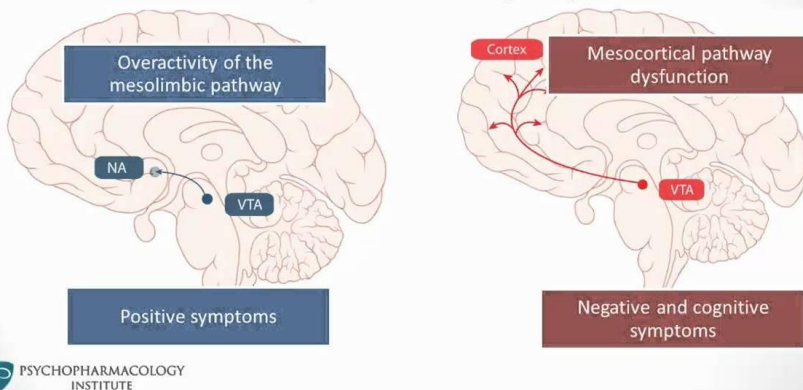
# FUNCTII

- ✘ Controlul functiei motorii (calea nigro-striată, nucleii bazali),
- ✘ Activarea crescuta a transmisiei dopaminergice induce o hiperactivitate motorie (hiperkinezie, ticuri, diskinezie),
- ✘ Deficienta determină rigiditate, tremor, a/bradikinezie (Parkinson),
- ✘ Efecte comportamentale (sistemul mezolimbic), controlul agresivitatii
- ✘ Cognitie si functia cortexului frontal,
- ✘ Placere si motivatie,
- ✘ Dependenta din toxicomanie,
- ✘ Neuroanatomia cailor dopaminergice poate explica simptomele schizofreniei (excesul de dopamina), efectele terapeutice si efectele adverse ale antipsihoticelor,
- ✘ Control endocrin (calea tubero-infundibulară) – agonistii DA inhibă eliberarea prolactinei, antagonistii o stimulează.

# DOPAMINA ȘI SCHIZOFRENIA

## Four Dopamine Pathways & Schizophrenia

### Dopamine Pathways Relevant to Schizophrenia Symptoms

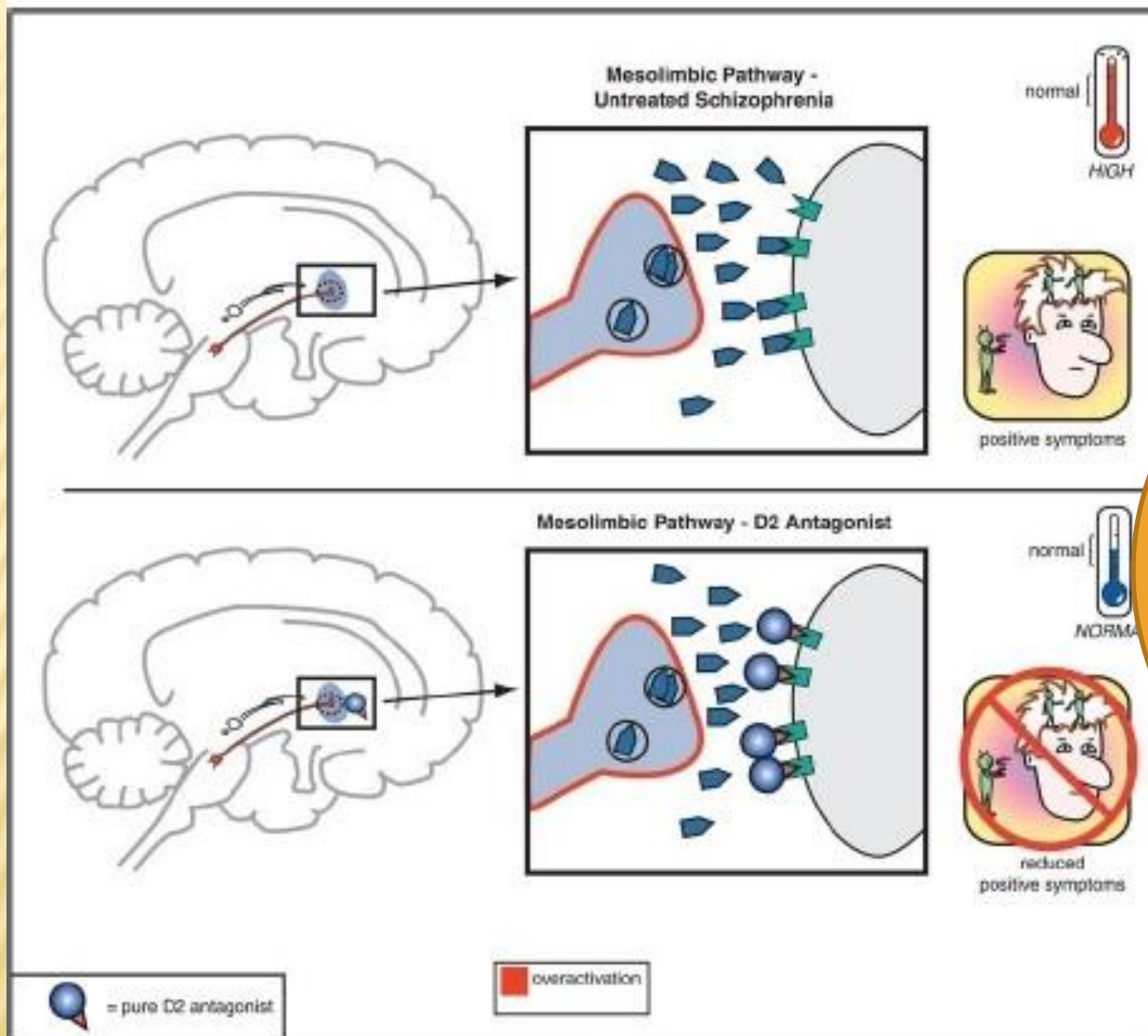


- 1) Mesolimbic (SCZ - increase in DA causes positive symptoms)**
- 2) Mesocortical (SCZ - DA hypoactivity: negative & cognitive & affective symptoms)**
- 3) Nigrostriatal (Drugs - EPS & TD drug side effects)**
- 4) Tuberohypophyseal (Drugs - hyperprolactinemia side effects)**

#### Implicatii:

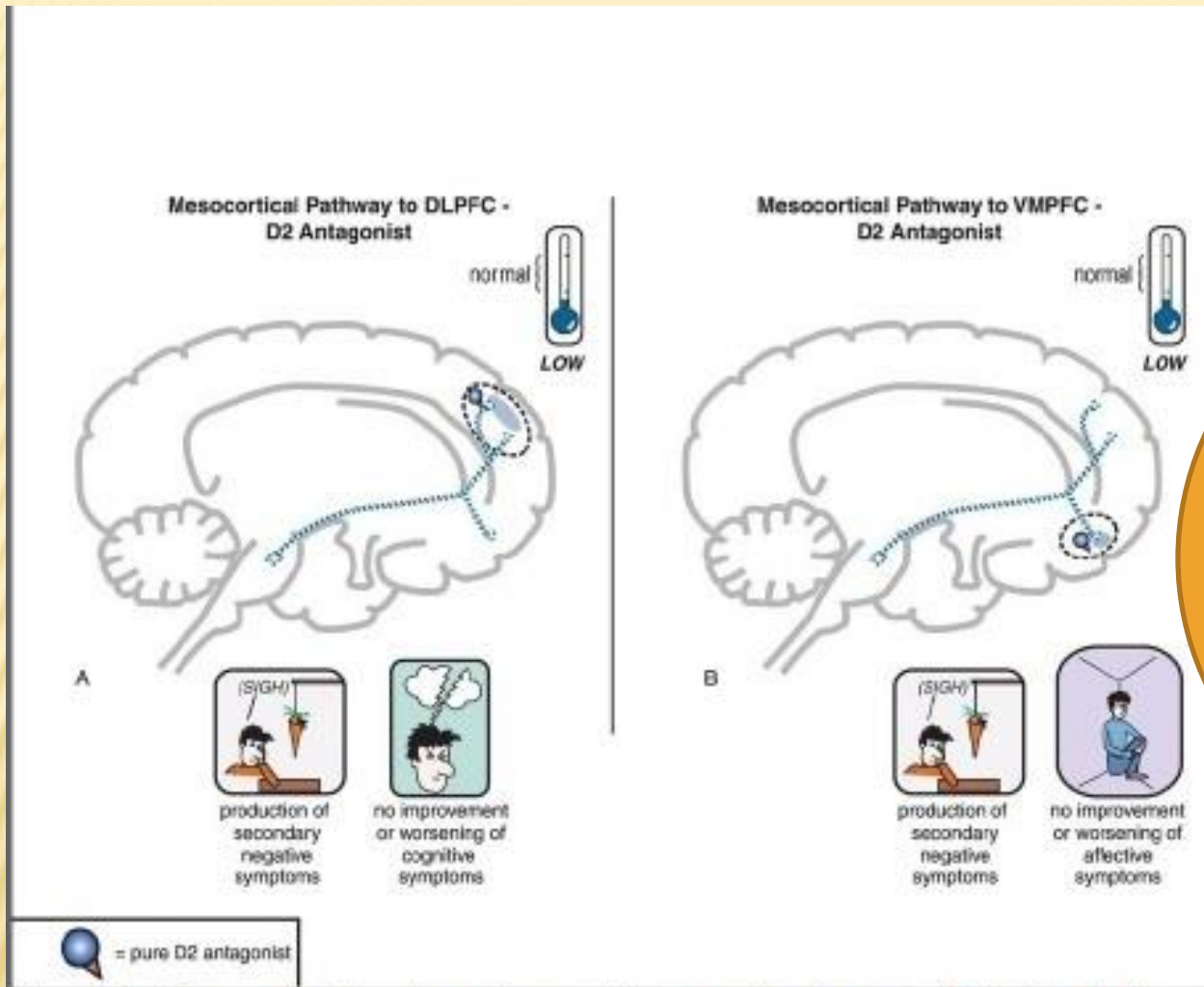
1. Antagonistii Re D2 reduc simptomele pozitive din schizofrenie (antipsihoticele)
2. Antagonistii D2 induc simptome EP (pseudoparkinsonism)
3. Blocada D2 induce hiperprolactinemie





**Figure 5-3. Mesolimbic dopamine pathway and D<sub>2</sub> antagonists.** In untreated schizophrenia, the mesolimbic dopamine pathway is hypothesized to be hyperactive, indicated here by the pathway appearing red as well as by the excess dopamine in the synapse. This leads to positive symptoms such as delusions and hallucinations. Administration of a D<sub>2</sub> antagonist, such as a conventional antipsychotic, blocks dopamine from binding to the D<sub>2</sub> receptor, which reduces hyperactivity in this pathway and thereby reduces positive symptoms as well.

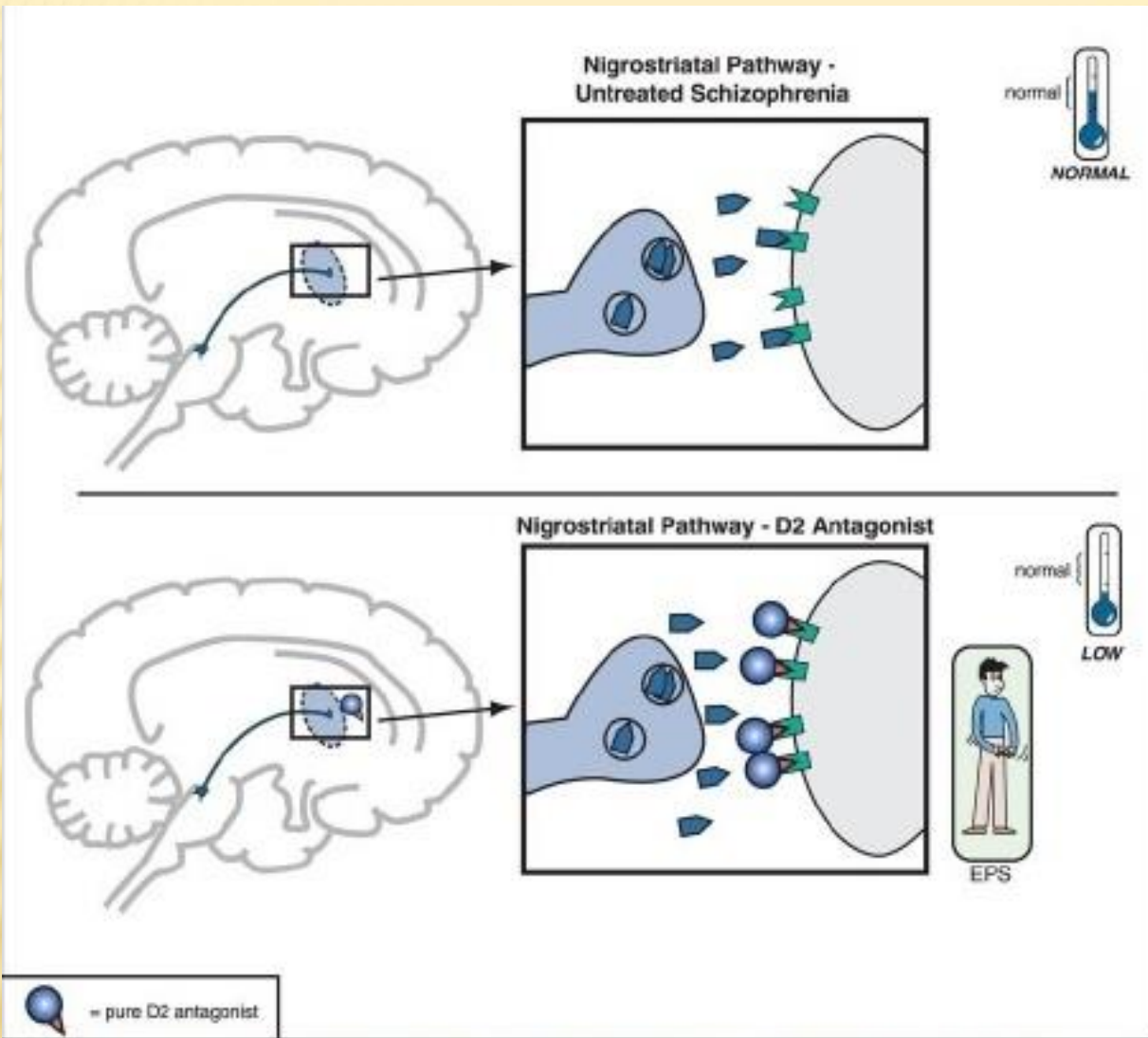
Calea mezolimbica hiperactiva → delir, halucinatii  
 Blocada D2 reduce hiperactivitatea si simpt. pozitive



**Figure 5-5. Mesocortical dopamine pathway and D<sub>2</sub> antagonists.** In untreated schizophrenia, the mesocortical dopamine pathways to dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and to ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) are hypothesized to be hypoactive, indicated here by the dotted outlines of the pathway. This hypoactivity is related to cognitive symptoms (in the DLPFC), negative symptoms (in the DLPFC and VMPFC), and affective symptoms of schizophrenia (in the VMPFC). Administration of a D<sub>2</sub> antagonist could further reduce activity in this pathway and thus not only not improve such symptoms but actually potentially worsen them.

Calea  
mezocorticala  
hipoactiva →  
simpt. negative  
si afective

Antag D2 →  
evolutie neg.!!!



Blocada D2 → efecto EPS

Figure 5-6. Nigrostriatal dopamine pathway and D<sub>2</sub> antagonists. The nigrostriatal dopamine pathway is theoretically unaffected in untreated schizophrenia. However, blockade of D<sub>2</sub> receptors, as with a conventional antipsychotic, prevents dopamine from binding there and can cause motor side effects that are often collectively termed extrapyramidal symptoms (EPS).

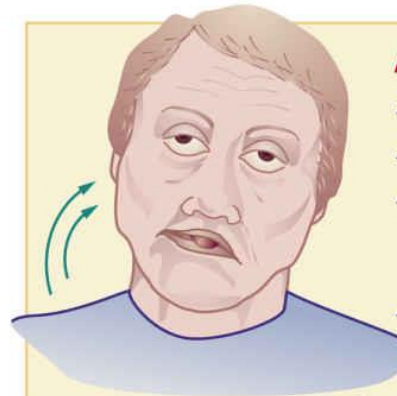


# EFECTELE EXTRAPIRAMIDALE



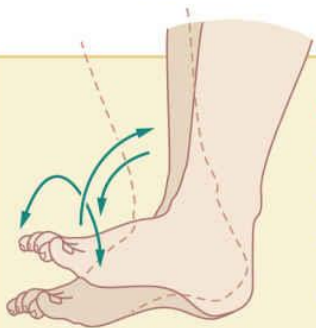
## Pseudoparkinsonism

- ▲ Stooped posture
- ▲ Shuffling gait
- ▲ Rigidity
- ▲ Bradykinesia
- ▲ Tremors at rest
- ▲ Pill-rolling motion of the hand



## Acute dystonia

- ▲ Facial grimacing
- ▲ Involuntary upward eye movement
- ▲ Muscle spasms of the tongue, face, neck, and back (back muscle spasms cause trunk to arch forward)
- ▲ Laryngeal spasms



## Akathisia

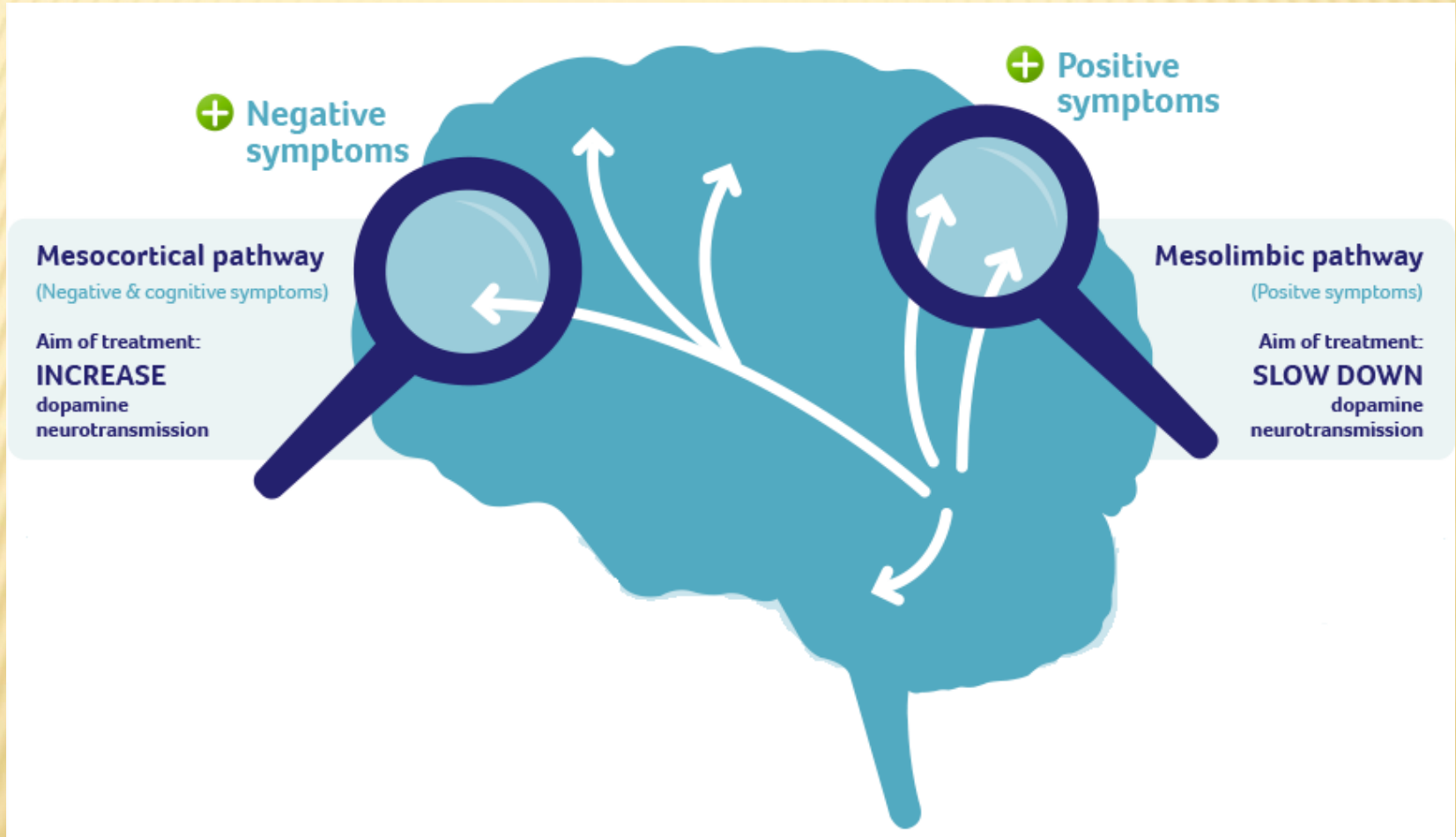
- ▲ Restless
- ▲ Trouble standing still
- ▲ Paces the floor
- ▲ Feet in constant motion, rocking back and forth



## Tardive dyskinesia

- ▲ Protrusion and rolling of the tongue
- ▲ Sucking and smacking movements of the lips
- ▲ Chewing motion
- ▲ Facial dyskinesia
- ▲ Involuntary movements of the body and extremities

# DOPAMINA ȘI SCHIZOFRENIA



# DOPAMINA ȘI SCHIZOFRENIA

- ✘ **Antipsihoticele clasice, tipice** acționează în special pe simptomele pozitive.
- ✘ Legarea neselectivă de receptorii D2 și blocarea receptorilor muscarinici, histaminici și noradrenergici pot determina agravarea deficitului cognitiv, a simptomelor negative și apariția unor efecte secundare extrapiramidale, endocrine și anticolinergice destul de importante
- ✘ **Antipsihoticele atipice** au un profil diferit al legării de receptori, comparativ cu al neurolepticelor clasice (legare selectivă, mai scăzută, de receptorii dopaminici, afinitate înaltă pentru receptorii 5-HT<sub>2A</sub> și  $\alpha$ 1NA)
- ✘ Rata scăzută a efectelor adverse extrapiramidale
- ✘ Eficacitate mai mare pe simptomele negative, comparativ cu neurolepticele clasice;
- ✘ Absența sau un nivel mult mai scăzut al hiperprolactinemiei
- ✘ De asemenea, au efect antagonist și pe receptorii serotoninici, pot avea un efect parțial agonist pe receptorii D2 sau pe receptorii 5HT<sub>1A</sub> sau efectul antagonist pe receptorii D2 este caracterizat prin disocierea rapidă de acești receptori



# DOPAMINA ȘI SCHIZOFRENIA

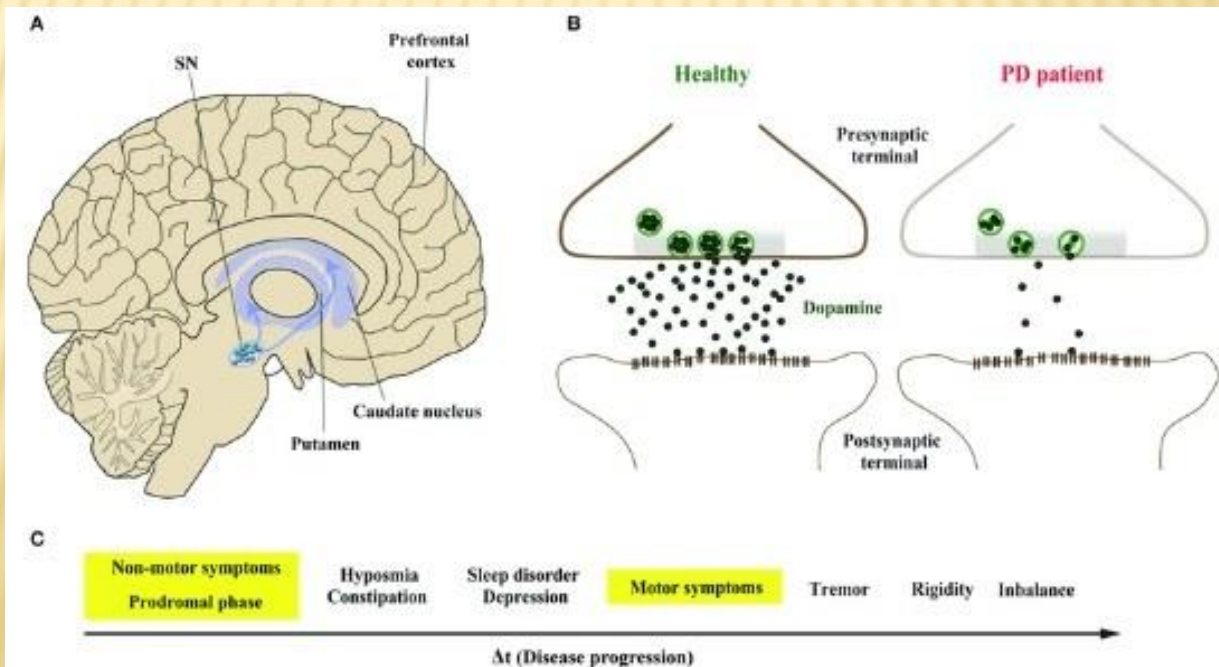
Tabel 2: Acțiunea pe receptori a antipsihoticelor tipice (Marinescu, Udriștoiu, Chiriță, 2001)

| Acțiunea la nivel de receptor        | Acțiunea la nivelul neurotransmisiei  | Efecte terapeutice și efecte secundare  |
|--------------------------------------|---|---|
| Blocarea receptorilor D2             | Inhibiția neurotransmisiei DA la nivelul tracturilor mezolimbice  | Efecte antipsihotice  |
|                                      | Inhibiția neurotransmisiei DA la nivelul tracturilor mezocorticale (cortexul dorsolateral și ventromedial prefrontal) | Agravarea simptomatologiei negative<br>Accentuarea dezorganizării și/sau deficitului cognitiv<br>Apariția/agravarea simptomatologiei afective (dispoziție depresivă, anhedonic, disforic) |
|                                      | Blocarea căii nigrostriate prin inhibiția neurotransmisiei DA la nivelul căii nigrostriate                            | Efecte neurologice: Efecte extrapiramidale precoce și la distanță   |
|                                      | Inhibiția tractului tuberoinfundibular  | Efecte endocrine (hiperprolactinemie)   |
| Blocarea receptorilor muscarinici M1 | Efecte anticolinergice  | Dificultăți cognitive, constipație, tulburări de vedere, uscăciune a mucoaselor, somnolență diurnă  |
| Blocarea receptorilor histaminici H1 |   | Creștere în greutate, somnolență  |
| Blocarea receptorilor $\alpha$ 1NA   |   | Scăderea TA, tendințe lipotimice, amețeli, vertij, somnolență   |

Grozavescu, R. Impactul profilului acțiunii pe receptori a antipsihoticelor tipice și atipice în tratamentul psihozelor cu debut în copilărie sau adolescent, *Revista Romana de Psihiatrie*, vol.3,nr.2, 2009

# DOPAMINA SI BOALA PARKINSON

- ✗ (A) Pierderea neuronilor DA din substanta neagra
- ✗ Degenerarea neuronilor DA e precedata de disfunctia si degenerarea caili nigrostriate, ce inerveaza nucleul caudat si putamen (striatul)
- ✗ (B) In comparatie cu lotul de control (stanga), degenerarea nigrostriata determina depletia si pierderea neurotransmiterii DA in terminalele sinaptice ale neuronilor striati (dreapta)
- ✗ (C) Simptomele motorii sunt de obicei diagnosticate cand aprox. 30-60% din neuronii striatali DA sunt pierduti
- ✗ Pacientii pot prezenta simptome non-motorii cu 20 de ani inainte de instalarea celor motorii (prodrom): disfunctie olfactiva, tulburari hipnice, depresie



Bridi, J, Hirth, F. Mechanisms of  $\alpha$ -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease, *Frontiers in Neuroscience*, vol.12, 2018



# IMPLICATII SI CONCLUZII

---

- ✘ 4 cai dopaminergice
- ✘ Antagonistii Re D2 reduc simptomele pozitive din schizofrenie (antipsihoticele)
- ✘ Antagonistii D2 induc simptome EP (pseudoparkinsonism)
- ✘ Blocada D2 induce hiperprolactinemie



# BIBLIOGRAFIE

- ✘ Stahl, S. M. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. 4<sup>th</sup> edition* Cambridge: Cambridge University Press.
- ✘ Grozavescu, R. Impactul profilului actiunii pe receptori a antipsihoticelor tipice si atipice în tratamentul psihozelor cu debut în copilărie sau adolescent, *Revista Romana de Psihiatrie*, vol.3,nr.2, 2009
- ✘ Ciobanu, A., Ipoteze neurobiologice implicate in schizofrenie, <http://aplr-doctorat.blogspot.ro/2009/04/ipoteze-neurobiologice-implicate-in.html>
- ✘ Bridi, J, Hirth, F. Mechanisms of  $\alpha$ -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease, *Frontiers in Neuroscience*, vol.12, 2018
- ✘ Remington G, Foussias G, Fervaha G, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2016;3:133-150. doi:10.1007/s40501-016-0075-8.
- ✘ Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 47. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- ✘ Seo, D., Patrick, C. J., & Kennealy, P. J. (2008). Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13(5), 383–395. <http://doi.org/10.1016/j.avb.2008.06.003>
- ✘ Olijslagers, J., Werkman, T., McCreary, A., Kruse, C., & Wadman, W. (2006). Modulation of Midbrain Dopamine Neurotransmission by Serotonin, a Versatile Interaction Between Neurotransmitters and Significance for Antipsychotic Drug Action. *Current Neuropharmacology*, 4(1), 59–68.
- ✘ <https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics-videos/dopamine-pathways-antipsychotics-pharmacology/>
- ✘ <http://www.reach4resource.co.uk/node/120?destination=node%2F120>
- ✘ [http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/rx\\_of\\_schizophrenia](http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/rx_of_schizophrenia)
- ✘ <http://medlibes.com/entry/dopamine-pathways>
- ✘ <https://www.learningmedical.co/archives/1816>
- ✘ [http://www.psihiatrie-timisoara.ro/studenti/etiopatog\\_web.pdf](http://www.psihiatrie-timisoara.ro/studenti/etiopatog_web.pdf)