

# Neurotransmitter und Mediatoren

**Neurotransmitter** sind endogene chemische Substanzen im **peripheren** und **zentralen Nervensystem**, die eine Signalweitergabe über chemische Synapsen ermöglichen. Es handelt sich um extrazelluläre Botenstoffe, sog. First Messenger, die die Kommunikation zwischen Neuronen oder anderen Zelltypen sicherstellen und eine Vielzahl biologischer Antworten hervorrufen.

**Mediatoren** (Autakoide) sind aus bestimmten Zellen bzw. Zellverbänden freigesetzte Substanzen (**Gewebshormone**), die auf benachbarte Zellen einwirken (**parakrine Sekretion**).

Die wichtigsten Neurotransmitter sind **Acetylcholin** und die biogenen Amine **Noradrenalin**, **Adrenalin**, **Dopamin**, **Serotonin** und **Histamin**. Serotonin und Histamin sind außerdem auch Zellmediatoren.

Weitere Neurotransmitter sind die Aminosäuren Glycin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat sowie verschiedene Peptide (z.B. Endorphine und Enkephaline, Substanz P) und gasförmige Substanzen (z.B. NO).

## 2.1 Acetylcholin

Acetylcholin (ACh) ist der Neurotransmitter des **parasympathischen Nervensystems**. Ferner wirkt ACh als Neurotransmitter an Synapsen des ZNS, sympathischen und parasympathischen Ganglien und an der neuromuskulären Endplatte (quergestreifte Muskulatur).

### 2.1.1 ACh-Rezeptoren

Acetylcholin stimuliert Nicotin- und Muscarin-Rezeptoren.

Bei den **Nicotin-Rezeptoren** (n-Cholinozeptoren, **nACh-Rezeptoren**) handelt es sich um Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, die außer durch Acetylcholin auch durch Nicotin erregt werden können (daher der Name). Sie kommen in Neuronen von ZNS und Ganglien sowie an der neuromuskulären Endplatte vor.

Die **Muscarin-Rezeptoren** (m-Cholinozeptoren, **mACh-Rezeptoren**) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die auch durch Muscarin (Inhaltsstoff des Fliegenpilzes) aktiviert werden können und ihre Wirkung über Second Messenger entfalten. Sie kommen sowohl in peri-

pheren als auch in zentralnervösen Strukturen vor und wirken z. B. auf Herz, Blutgefäße, Drüsen und glatte Muskulatur. Es existieren 5 Subtypen:

- M<sub>1</sub>-Rezeptoren im ZNS (Gedächtnis- und Lernvorgänge),
- M<sub>2</sub>-Rezeptoren am Herzen (Erniedrigung der Herzfrequenz),
- M<sub>3</sub>-Rezeptoren an der glatten Muskulatur (Kontraktion) und den exokrinen Drüsen (Sekretion),
- M<sub>4</sub>- und M<sub>5</sub>-Rezeptoren im ZNS, deren Funktion noch nicht vollständig klar ist (M<sub>4</sub> evtl. Funktion beim Schmerz; M<sub>5</sub> evtl. Vasodilatation zerebraler Arteriolen und Dopaminfreisetzung im Striatum).

Neben postsynaptischen Rezeptoren gibt es auch **präsynaptische mACh-Rezeptoren**, deren Erregung zu einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung führt (Feedback-Mechanismus).

ACh wird rasch durch die spezifische **Acetylcholinesterase**, die in der prä- und postsynaptischen Membran lokalisiert ist, zu unwirksamem Cholin und Essigsäure abgebaut. Cholin wird wieder in das Axon aufgenommen. Aus Cholin und Acetyl-CoA wird dort durch die **Cholin-Acetyltransferase** wieder Acetylcholin gebildet, das in neurosekretorische Speichervesikel aufgenommen wird. Neben der Acetylcholinesterase gibt es eine unspezifische Cholinesterase, die sog. **Pseudocholinesterase** (Butyrylcholinesterase) im Blut, die eine ACh-Wirkung entfernt vom Freisetzungsort verhindert. Neben Acetylcholin hydrolysiert sie auch andere Cholinester.

**ACh-Wirkungen.** Eine Erregung des Parasympathikus führt über eine Aktivierung von mACh-Rezeptoren zu **trophotropen Reaktionen** (= „der Erholung des Organismus dienend“; **rest and digest**).

Es treten folgende Wirkungen auf:

- Abnahme der Herzfrequenz,
- Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands,
- gesteigerte Speichel-, Verdauungs-, Bronchial- und Schweißdrüsensekretion,

- gesteigerter Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, der ableitenden Harnwege sowie der Bronchialmuskulatur; Erschlaffung der Sphinkteren,
- Miosis; die Pupillen werden durch Kontraktion des M. sphincter pupillae verengt und das Auge auf den Nahpunkt akkommodiert (durch Kontraktion des Ziliarmuskels).

Die Wirkung von ACh kommt dadurch zustande, dass nach der Rezeptorbindung die Membranpermeabilität für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in den Zielorganen über verschiedene komplexe Second-Messenger-Systeme (unterschiedlich) beeinflusst wird: ACh steigert z.B. an den Schrittmacherzellen des Herzens die  $\text{K}^+$ -Ionen-Permeabilität, führt damit zu einer Hyperpolarisation und die Herzfrequenz nimmt ab. Bei verschiedenen Drüsenzellen (z.B. Speicheldrüsen) und in verschiedenen Geweben der glatten Muskulatur (z.B. Bronchialmuskulatur) fördert ACh den Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen, die die Sekretion aktivieren bzw. eine Kontraktion herbeiführen.

### 2.1.2 Parasympathomimetika/ Parasympatholytika

#### Direkte Parasympathomimetika

Direkte Parasympathomimetika (Muscarin-Rezeptor-Agonisten) erregen wie Acetylcholin mACh-Rezeptoren, werden aber langsamer inaktiviert. Beispiele sind die bei **Glaukom** lokal angewendeten Wirkstoffe **Carbachol** und **Pilocarpin**.

#### Indirekte Parasympathomimetika

Indirekte Parasympathomimetika hemmen reversibel die Acetylcholinesterase und damit den Abbau von ACh.

Zu den **reversiblen Cholinesterase-Hemmern** gehören die Carbaminsäure-Derivate Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigminbromid und Distigminbromid.

**Physostigmin** ist ZNS-gängig und ist u. a. bei zentralem anticholinergem Syndrom sowie als Antidot bei Vergiftungen mit Parasympatholytika indiziert (i. v. Gabe).

**Neostigmin**, **Pyridostigminbromid** und **Distigminbromid** sind quartäre Ammonium-Verbindungen, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Sie werden bei **Myasthenia gravis** und zur Antagonisierung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien eingesetzt. Distigminbromid ist außerdem bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen sowie bei postoperativer Darmatonie indiziert. Weitere therapeutisch verwendete Cholinesterase-Hemmer sind die Antidementiva **Donepezil**, **Galantamin** und **Rivastigmin** (► Kap. 44).

**Irreversible Cholinesterase-Hemmer** wurden früher als Insektizide (z. B. Nitrostigmin, **E 605®**) und als Kampfstoffe (Nervengase, z. B. Sarin) eingesetzt. Ihre Toxizität ist sehr hoch (bei Vergiftung Atropin-Gabe).

### Muscarin-Rezeptor-Antagonisten

Muscarin-Rezeptor-Antagonisten (mACh-Antagonisten, **Parasympatholytika**, **Anticholinergika**) blockieren die ACh-Wirkung durch kompetitiven Antagonismus an mACh-Rezeptoren. Leitsubstanz der Parasympatholytika ist das tertiäre Amin **Atropin** (Inhaltsstoff der Tollkirsche, *Atropa belladonna*). Es wird systemisch manchmal zur Narkoseprämedikation und zur Kurzzeittherapie akuter bradykarder Rhythmusstörungen sowie als Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika (s. o.) eingesetzt.

Weitere Wirkstoffe mit erwünschter anticholinergischer Wirkung sind:

- Parkinson-Therapeutika (zentrale Anticholinergika, z. B. Biperiden, ► Kap. 9.5),
- urologische Spasmolytika (bei Harninkontinenz, imperativem Harndrang, z. B. Trospiumchlorid, Solifenacin),
- gastrointestinale Spasmolytika (z. B. Butylscopolaminbromid),
- inhalative Anticholinergika (als Bronchodilatoren bei COPD, Asthma bronchiale, z. B. Tiotropiumbromid, ► Kap. 22.2),
- Mydriatika (Atropin, Scopolamin, Tropicamid als Augentropfen zur diagnostischen Pupillenerweiterung).

**Anticholinerge Nebenwirkungen.** Anticholinerge Nebenwirkungen lassen sich einteilen in:

- **periphere:** Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörungen bis hin zum Harnverhalt, Sehstörungen durch Pupillenvergrößerung, Akkommodationsstörungen, ggf. Engwinkelglaukom-Anfall, erhöhte Herzfrequenz, Überleitungsstörungen,
- **zentrale:** Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Unruhe, Erregung, Verwirrtheit bis hin zum anticholinergen Syndrom (Delir).

### Botulinumtoxine

Botulinumtoxine blockieren die ACh-Wirkung durch **irreversible Hemmung der exozytotischen ACh-Freisetzung** aus synaptischen Speichervesikeln in peripheren Nervenendigungen. Dadurch hemmen sie u. a. die neuromuskuläre Übertragung irreversibel. Eine Lebensmittelvergiftung mit *Clostridium botulinum* ist aufgrund der gebildeten Neurotoxine potenziell lebensgefährlich. Therapeutisch genutzt werden Botulinumtoxine (lokale Anwendung) bei spastischen Zuständen der quergestreiften Muskulatur, z. B. bei Lidkrämpfen (Blepharospasmus), bei schwerer Dranginkontinenz, bei Hyperhidrose sowie als **Anti-Aging-Spritze** zur Faltenglättung.

### 2.1.3 nACh-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten

Suxamethonium ist ein nACh-Rezeptor-Agonist und ein **depolarisierendes Muskelrelaxans**. Atracurium, Rocuronium u. a. sind nACh-Rezeptor-Antagonisten, die als **nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien** eingesetzt werden (► Kap. 7.1.2).

## 2.2 Noradrenalin und Adrenalin

Noradrenalin und Adrenalin sind Neurotransmitter des vegetativen **sympathischen Nervensystems**, das **ergotrope** (= die Leistung steigernde) Reaktionen (**fight or flight**) auslöst.

Die **Catecholamine** Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden aus Tyrosin synthetisiert, das mittels der Tyrosin-Hydroxylase zu Dihydroxyphenylalanin (Dopa) hydroxyliert und anschließend durch die Dopa-Decarboxylase zu **Dopamin** decarboxyliert wird. Dopamin wird durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase zu **Noradrenalin** hydroxyliert. Dieses kann in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks durch die *N*-Methyltransferase in Adrenalin umgewandelt werden.

Kommt es zu einer Depolarisation der Axoplasmamembran, wird Noradrenalin exozytotisch aus den Speichervesikeln in den synaptischen Spalt abgegeben. Ein Teil davon löst eine Erregung postsynaptischer Rezeptoren im Erfolgsorgan aus, ein anderer Teil erregt **präsynaptische autoinhibitorische  $\alpha_2$ -Rezeptoren** und hemmt damit im Sinne eines Feedback-Mechanismus die weitere Neurotransmitterfreisetzung.

Für die sehr rasche Beendigung der Neurotransmitter-Wirkung ist zu ca. 80% die Wiederaufnahme in das Axoplasma durch den **Noradrenalin-Transporter** verantwortlich. Der Abbau erfolgt durch Methylierung mittels der Catechol-O-Methyltransferase (**COMT**) sowie durch oxidative Desaminierung über Monoaminoxidasen (**MAO-A, MAO-B**).

### 2.2.1 Adrenozeptoren

An den sympathischen Synapsen kommen 2 Hauptgruppen von Adrenozeptoren vor: die  **$\alpha$ -** und  **$\beta$ -Rezeptoren**, die weiter in  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ - sowie  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - und  $\beta_3$ -Rezeptoren unterteilt werden. Adrenozeptoren sind **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, deren Signaltransduktion je nach Rezeptortyp über unterschiedliche Second-Messenger-Systeme abläuft.

Die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark und von Noradrenalin aus Nervenendigungen sympathischer Neurone führt über eine Stimulation der Adrenozeptor-Subtypen zu folgenden Wirkungen:

#### **$\alpha_1$ -Adrenozeptoren:**

- Vasokonstriktion: Herzkranzgefäße, Venen, Haut und Schleimhaut, Skelettmuskel, Abdominalbereich, Gehirn, Niere ( $\alpha_1$  dominiert bei Ruhe/Normalzustand),
- Kontraktion: M. dilatator pupillae (Mydriasis), Sphinkteren, Uterus, Ductus deferens (Samenleiter).

#### **$\alpha_2$ -Adrenozeptoren:**

- Abnahme von Motilität/Tonus des Magen-Darm-Trakts,
- Abnahme der Insulinsekretion,
- präsynaptisch: Hemmung der Noradrenalinfreisetzung.

#### **$\beta_1$ -Adrenozeptoren:**

- gesteigerte Herzfrequenz, Kontraktilität und Überleitungsgeschwindigkeit,
- gesteigerte Reninsekretion.

#### **$\beta_2$ -Adrenozeptoren:**

- Vasodilatation: Skelettmuskel, Herzkranzgefäße ( $\beta_2$  dominiert bei Belastung/Stress),
- Erschlaffung: Bronchial- und Blasenwandmuskulatur, Uterus, Gallenwege, Abnahme von Motilität/Tonus im Magen-Darm-Trakt,
- gesteigerte Glykogenolyse in Leber und Skelettmuskel, gesteigerte Gluconeogenese (Leber) und Lipolyse (Fettzellen), gesteigerte Insulinfreisetzung aus dem Pankreas, Kalium-Shift von extra- nach intrazellulär.

#### **$\beta_3$ -Adrenozeptoren:**

- verringerte Kontraktilität des Herzens,
- Vasodilatation: Skelettmuskel,
- Erschlaffung: Blasenwandmuskulatur, Uterus,
- gesteigerte Lipolyse und Thermogenese (Fettzellen).

Die relative Dominanz bestimmter Effekte variiert stark je nach Gewebe, physiologischem Zustand (Ruhe vs. Belastung), Art der sympathischen Aktivierung und Art der Liganden (Noradrenalin vs. Adrenalin).

### 2.2.2 Noradrenalin und Adrenalin als Arzneistoffe

**Mechanismus & Wirkung. Noradrenalin** (INN Norepinephrin) wirkt bevorzugt auf  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta_1$ -Rezeptoren und hat nur eine geringe Affinität zu  $\beta_2$ - und  $\beta_3$ -Rezeptoren. Es bewirkt eine allgemeine Vasokonstriktion (Ausnahme: Koronararterien) und erhöht den systolischen und diastolischen Blutdruck. Herzfrequenz und Herzminutenvolumen nehmen überraschenderweise nicht zu, sondern im Gegenteil, es kommt zur Bradykardie (Reflexbradykardie). Der Grund dafür ist, dass infolge der Blutdruckerhöhung reflektorisch eine parasympathische Gegenregulation über den N. vagus am Herzen erfolgt. Die erschlaffende

Wirkung auf die Darm- und Bronchialmuskulatur ist nur wenig ausgeprägt, da Noradrenalin nur schwach agonistisch an den  $\beta_2$ -Rezeptoren der glatten Muskulatur wirkt. Auch die Erhöhung des Blutzuckerspiegels ist gering.

**Adrenalin** (INN Epinephrin) stimuliert sämtliche  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptor-Subtypen. In **niedriger Dosis** ( $< 2 \mu\text{g}/\text{min}$ ) stehen  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -agonistische Wirkungen im Vordergrund, da  $\beta$ -Rezeptoren auf geringere Adrenalin-Dosen ansprechen als  $\alpha$ -Rezeptoren. Am Herzen werden durch Stimulation von  $\beta_1$ -Rezeptoren Kontraktilität und Herzfrequenz gesteigert (positiv inotrop und chronotrop). Dadurch steigen das Herzzeitvolumen und der systolische Blutdruck an. Aufgrund der  $\beta_2$ -agonistischen Wirkung (insbesondere an den Gefäßen der Skelettmuskulatur) kommt es zur Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands und der diastolische Blutdruck sinkt. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt dabei meist unverändert. Durch den erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch (infolge positiv inotroper und chronotroper Wirkung) kann Adrenalin, trotz der Erweiterung der Koronararterien einen Angina-pectoris-Anfall provozieren. An den Bronchien wird  $\beta_2$ -vermittelt eine Bronchodilatation hervorgerufen. Auch in den Stoffwechsel greift Adrenalin durch Erregung von  $\beta_2$ -Adrenozeptoren ein. Der Glykogenabbau in Leber und Muskulatur führt zu erhöhten Blutzuckerwerten. Durch die lipolytische Wirkung nimmt der Gehalt an freien Fettsäuren im Blut zu.

Mit ansteigender Adrenalin-Dosierung treten zunehmend  $\alpha$ -adrenerge Wirkungen auf. **Hohe Dosen** ( $> 10 \mu\text{g}/\text{min}$ ) führen zur ausgeprägten peripheren Vasokonstriktion und kardialen Stimulation und damit zu einer Zunahme des peripheren Widerstands, Blutdrucksteigerung, Tachykardie und Arrhythmie.

Noradrenalin und Adrenalin können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und haben keine zentralen Wirkungen.

**Indikationen.** **Noradrenalin** wird als **Vasopressor** in der Notfallmedizin zur Erhöhung des Blutdrucks bei akuter Hypotonie sowie bei septischem Schock i.v. eingesetzt. **Adrenalin** ist i.v. zur Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstands, bei schweren anaphylaktischen Reaktionen (z. B. Schock) und lokal zur Gefäßverengung (z. B. bei Blutungen) indiziert. Ferner wird es als vasokonstriktorisches Zusatz zu Lokalanästhetika (z. B. in der Zahnmedizin) eingesetzt, um die Wirkdauer zu verlängern und systemische Nebenwirkungen zu reduzieren.

**Nebenwirkungen.** **Kardiovaskuläre** Nebenwirkungen äußern sich als pektanginöse Beschwerden, Tachykardie, Arrhythmie und Blutdruckanstieg, **metabolische** in Form von Hyperglykämie und metabolischer Azidose. Ferner können **renale** (Oligurie, Anurie) und **lokale** (ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet) Nebenwir-

kungen auftreten. Obwohl Noradrenalin und Adrenalin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, sind reflektorisches ZNS-Störungen (z. B. Unruhe, Angst) möglich.

**Kontraindikationen.** Es gibt zahlreiche Kontraindikationen für Noradrenalin und Adrenalin (z. B. Hypertonie, paroxysmale Tachykardie, hochfrequente Arrhythmie, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, Cor pulmonale, sklerotische Gefäßveränderungen, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung, schwere Nierenfunktionsstörungen). In Notfallsituationen kann jedoch die Anwendung auch gerechtfertigt sein, wenn Kontraindikationen vorliegen.

### 2.2.3 Sympathomimetika/ Sympatholytika

#### Direkte Sympathomimetika

Direkte Sympathomimetika erregen wie Noradrenalin und Adrenalin Adrenozeptoren. Je nach Rezeptorselektivität unterscheidet man zwischen  $\alpha$ - und/oder  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten ( **$\alpha$ -,  $\beta$ -Sympathomimetika**).

Die **lokal** angewendeten  **$\alpha_1/\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten** Oxymetazolin, Tramazolin und **Xylometazolin** werden aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung zur **Schleimhautabschwellung** bei Schnupfen oder allergischer Rhinitis eingesetzt. Der  $\alpha_1$ -Agonist **Phenylephrin** ist in niedriger Dosierung in einigen Paracetamol-Kombinationspräparaten zur systemischen Anwendung bei Erkältungen enthalten. **Midodrin**, ebenfalls ein  $\alpha_1$ -Sympathomimetikum, ist als Reservemittel bei neurogener orthostatischer Hypotension indiziert, wenn alle anderen Maßnahmen versagen.

$\beta_2$ -Adrenozeptor-Agonisten ( **$\beta_2$ -Sympathomimetika**, z. B. Fenoterol, Salbutamol) werden als **Bronchodilatoren** bei Asthma bronchiale und COPD eingesetzt (► Kap. 22.1), Fenoterol zusätzlich zur Tokolyse bei Frühgeburt.

#### Indirekte Sympathomimetika

Sie setzen Noradrenalin aus den Speichergranula der sympathischen Nervenendigungen frei und/oder hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma. Durch die gesteigerte Noradrenalin-Konzentration an den Rezeptoren wird der Sympathikustonus erhöht. Bei wiederholten Gaben nimmt die Wirkung ab, da Noradrenalin nicht ausreichend nachgebildet werden kann (**Tachyphylaxie**). Zu den indirekten Sympathomimetika zählen u.a. die **Amphetamine** und **Cocain** (► Kap. 43).

Die Blockade der Noradrenalin-Wiederaufnahme durch Hemmung der Noradrenalin-Transporter ist an der Wirkung einiger **Antidepressiva** (z. B. TCA, SSNRI, ► Kap. 11) beteiligt.

## Sympatholytika

**$\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten (Doxazosin, Terazosin)** wurden früher aufgrund ihrer peripheren vasodilatierenden Eigenschaften häufig zur Therapie der **Hypertonie** eingesetzt, heute werden sie bei **benigner Prostatahyperplasie** angewendet. Die  $\alpha_1$ -Adrenozeptor-Antagonisten **Tamsulosin, Silodosin** u.a. sind bei **Blasenentleerungsstörungen**, ebenfalls bei benignem Prostatasyndrom, indiziert. Sie haben eine hohe Affinität zu den in der Prostata bevorzugt vorkommenden  $\alpha_{1A}$ -Rezeptoren und wirken nur schwach antihypertensiv. **Urapidil** (i. v.) ist bei hypertensiven Notfällen indiziert.

**$\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)** hemmen kompetitiv  $\beta$ -Adrenozeptoren. Prinzipiell wird zwischen nichtselektiven (z. B. Propranolol) und  $\beta_1$ -selektiven (z. B. Metoprolol, Bisoprolol) Betablockern unterschieden (► Kap. 15). Durch Blockade von  $\beta_1$ -Rezeptoren wird die positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Catecholamine am Herzen aufgehoben, dadurch werden Herzfrequenz und kardialer Sauerstoffverbrauch gesenkt. Wichtige **Indikationen** von Betablockern sind chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkt, Hypertonie und tachykarde Herzrhythmusstörungen.

## 2.3 Dopamin

Dopamin ist ein wichtiger Neurotransmitter, der bei bestimmten Erkrankungen, z. B. M. Parkinson und Schizophrenie, eine zentrale Rolle spielt.

Dopamin wird aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Es ist die unmittelbare Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin. In dopaminergen Neuronen fehlt allerdings das Enzym Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, sodass Dopamin in den Speichervesikeln akkumuliert.

Der Abbau von Dopamin erfolgt durch oxidative Desaminierung via Monoaminoxidase A (MAO-A) und MAO-B sowie durch Methylierung via Catechol-O-Methyltransferase (COMT), und zwar in beliebiger Reihenfolge.

### 2.3.1 Dopamin-Rezeptoren

Dopamin entfaltet seine Wirkung über 5 G-Protein-gekoppelte Dopamin-Rezeptoren, die sich in der Signaltransduktion unterscheiden. Die **D<sub>1</sub>-Familie**, bestehend aus D<sub>1</sub>- und D<sub>5</sub>-Rezeptoren, ist an das stimulatorische G-Protein G<sub>s</sub> gekoppelt und aktiviert die Adenylylcyclase und damit die Bildung von cAMP, das als Second Messenger zahlreiche Zellfunktionen steuert. Die **D<sub>2</sub>-Familie**, zu der die D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-Rezeptoren gehören, ist dagegen an inhibitorische G-Proteine (G<sub>i/o</sub>) gekoppelt, die über einen komplexen Mechanismus die Adenylylcyclase (cAMP ↓) hemmen.

Im Gehirn können vier dopaminerge Systeme identifiziert werden: Das **nigrostriatale System**, das etwa 75 % des Dopamins im Gehirn enthält, steuert die extrapyramidale Motorik (via D<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>). Das **mesolimbische System** ist für Belohnung und Emotionen zuständig (via D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>), der D<sub>3</sub>-Rezeptor hat im Nucleus accumbens seine größte Dichte und ist entscheidend für Sucht und Antrieb. Das **mesokortikale System** beeinflusst Kognition und Handlungssteuerung (via D<sub>1</sub> > D<sub>4</sub>, D<sub>2</sub>). Das **tuberoinfundibuläre System** reguliert in der Hypophyse die Hormonfreisetzung (via D<sub>2</sub>).

Dopamin-Rezeptoren kommen auch peripher vor. Der D<sub>1</sub>-Rezeptor ist für die Dopamin-abhängige Vasodilatation von Nieren- und Mesenterial-Gefäßen verantwortlich, wodurch Nierenperfusion und Diurese sowie die Darmdurchblutung gesteigert werden.

**Dopamin-Wirkungen.** Dopamin spielt eine zentrale Rolle in der **Steuerung der extrapyramidalen Motorik**. Aus dem Untergang dopaminergischer Neurone im nigrostriatalen System resultieren die klassischen motorischen Symptome des M. Parkinson.

Im mesolimbischen und mesokortikalen System beeinflusst Dopamin Emotionen, Verhalten und Denken. Eine gesteigerte Aktivität in diesen Systemen ist charakteristisch für **Psychosen** (z. B. Schizophrenie), die sich in Affekt- und Denkstörungen sowie Halluzinationen äußern. Im mesolimbischen System aktiviert Dopamin außerdem das Belohnungssystem und kann euphorische Gefühle hervorrufen, daher spielt es beim **Suchtverhalten** sowie bei Impulskontrollstörungen eine wichtige Rolle.

Im tuberoinfundibulären System steuert Dopamin die **Hormonsekretion** der Hypophyse, v. a. die Sekretion von Prolactin.

D<sub>2</sub>-Rezeptoren werden auch in der Chemorezeptor-Triggerzone in der Medulla oblongata exprimiert und sind an der **Initiierung des Brechreizes** beteiligt.

### 2.3.2 Dopamin-Rezeptor-Agonisten/-Antagonisten

Eine zentrale Komponente der Pharmakotherapie des M. Parkinson sind **Levodopa**, das in Dopamin umgewandelt wird, und **Dopamin-Agonisten** (z. B. Pramipexol, Ropinirol).

Dopamin-Agonisten kommen ferner bei Hyperprolactinämie zum Einsatz. Bromocriptin, ein ergoliner Dopamin-Agonist (Mutterkornalkaloid-Derivat), wird zum Abstillen sowie bei Amenorrhö und Galaktorrhö eingesetzt.

Klassische Antipsychotika (z. B. Haloperidol, Perphenazin) und die meisten Antipsychotika der 2. Generation sind u. a. **Dopamin-Antagonisten** (v. a. an D<sub>2</sub>). Typische Nebenwirkungen sind (Parkinson-ähnliche) extrapyra-

# Migränemittel

## ● Überblick

Ziel der Migränetherapie ist es, akute Kopfschmerzattacken effektiv zu behandeln und durch eine individuell angepasste Prophylaxe die Häufigkeit, Dauer und Schwere der Migräneepisodes zu reduzieren.

### Migränetherapeutika<sup>1</sup>

- 5-HT-Rezeptor-Agonisten: Triptane, Lasmiditan, Ergotamin
- CGRP-Antagonisten: Rimegepant

### Migräneprophylaktika

- CGRP-Antagonisten: Gepante (Rimegepant, Atogepant), CGRP-Antikörper (z. B. Erenumab)
- weitere: Betablocker (Propranolol, Metoprolol, Bisoprolol), Antiepileptika (Valproinsäure off-label, Topiramat), Amitriptylin, Flunarizin

<sup>1</sup> bei leichten Migräneattacken NSAIDs (z. B. ASS, Ibuprofen, Diclofenac) oder nichtopioiden Analgetika (Paracetamol, Metamizol)

Die Migräne manifestiert sich in chronisch-rezidivierenden, anfallsweise auftretenden, meist halbseitigen **Kopfschmerzen**. Sie kann von einer **Aura** (z. B. Parästhesien, Flimmerskotom, Sprachstörungen, Paresen) vor Beginn der Kopfschmerzen begleitet sein. Häufig treten Übelkeit und Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit auf.

Der Pathomechanismus der Migräne ist nicht vollständig geklärt. Im Initialstadium sollen Entzündungsmediatoren (z. B. Prostaglandine, Calcitonin gene-related peptide = CGRP) aus den Trigeminusnervenendigungen freigesetzt werden, die zu einer neurogenen Entzündungsreaktion an den Arterien der Hirnhäute führen. Schmerzattacken sowie eine Entzündung, Schwellung und Dilatation der Gefäßwände sind die Folge.

## 4.1 5-HT-Rezeptor-Agonisten

### 4.1.1 Triptane

Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan.

**Mechanismus & Wirkung.** Triptane leiten sich strukturell von Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ab und sind **Agonisten an 5-HT<sub>1B</sub>- und 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren** (5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren). Dadurch bewirken sie eine Konstriktion der dilatierten meningealen Gefäße (via 5-HT<sub>1B</sub>) sowie eine Hemmung der Neuropeptidfreisetzung (z. B. CGRP) und eine Unterbrechung der trigeminalen nozizeptiven Transmission (via 5-HT<sub>1D</sub>).

**Kinetik.** Almo-, Riza-, Suma- und Zolmitriptan werden wie 5-HT über die **MAO-A** abgebaut, bei Almotriptan sind auch CYP3A4 und CYP2D6 an der Metabolisierung beteiligt. Eletriptan wird via CYP3A4, Frovatriptan via CYP1A2, Naratriptan über verschiedene CYP metabolisiert, die Hälfte von Naratriptan wird unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeiten von Suma-, Riza- und Zolmitriptan sind kurz (2–3 h), von Almo-, Ele- und Naratriptan mittel (3–6 h), die HWZ von Frovatriptan ist lang (25 h).

**Indikation, Anwendung.** Akute Migräneattacken. Nach p.o. Applikation erfolgt der Wirkungseintritt bei Riza- und Eletriptan nach 30 min, bei Suma-, Almo- und Zolmitriptan nach 45–60 min. Für Suma- und Zolmitriptan stehen zusätzlich nasale Arzneiformen mit schnellerem Wirkungseintritt (30 min) zur Verfügung, Sumatriptan kann darüber hinaus als Fertipen s.c. gegeben werden (sehr schnell und stark, aber kurzwirksam). Nara- und Frovatriptan haben einen langsamen Wirkungseintritt (bis zu 4 h) und eine langanhaltende Wirkung mit geringem Wiederkehr-Kopfschmerz. Almo-, Nara- und Sumatriptan sind in kleinen Packungsgrößen auch rezeptfrei erhältlich.

**Nebenwirkungen.** Sehr häufig sind unangenehmer Geschmack, vorübergehender Blutdruckanstieg und Flush; häufig treten Schmerzen, Enge- und Schweregefühl im Brust- und Halsbereich auf. Übelkeit und Erbrechen kommen ebenfalls häufig vor, allerdings ist unklar, ob sie über den 5-HT-Agonismus (► Kap. 2.4.1) verursacht werden oder durch die Migräneattacke selbst.

**Interaktionen.** MAO-A-Hemmer hemmen den Abbau von Almo-, Riza-, Suma- und Zolmitriptan. Serotonerge Arzneistoffe (z. B. SSRI, MAO-Hemmer, Ergotamin) können bei gleichzeitiger Gabe ein **Serotoninsyndrom** auslösen; die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern und Ergotamin ist kontraindiziert.

**Kontraindikationen.** Keine Anwendung bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Vorsicht bei Bluthochdruck und bei starken Rauchern! Starke CYP3A4-Inhibitoren sind bei Eletriptan kontraindiziert, starke CYP1A2-Inhibitoren bei Frovatriptan.

#### 4.1.2 Weitere 5-HT-Rezeptor-Agonisten Lasmiditan

Lasmiditan ist der 1. Vertreter der Gruppe der **Ditane** (weitere sind in klinischer Prüfung).

**Mechanismus & Wirkung.** Lasmiditan greift wie die Triptane in das Serotonin-System ein. Es ist ein Agonist am **5-HT<sub>1F</sub>-Rezeptor**, der die neuronale Entzündung ebenfalls unterdrückt. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen (Vasokonstriktion via 5-HT<sub>1B</sub>) sind seltener als bei Triptanen, daher kann es auch bei entsprechend Vorerkrankten eingesetzt werden.

**Kinetik.** Das Ditan wird reduktiv und oxidativ metabolisiert. MAO-A und CYP-Enzyme sollen nicht beteiligt sein. Die HWZ beträgt ca. 6 h.

**Indikationen.** Lasmiditan ist zur Akutbehandlung von Migräneattacken indiziert.

**Nebenwirkungen.** Häufige Nebenwirkungen sind Benommenheit und Schläfrigkeit sowie Parästhesien und Übelkeit. Lasmiditan beeinträchtigt die **Verkehrstüchtigkeit**, sodass bis mind. 8 h nach Einnahme Autofahren verboten ist. Ein **Missbrauchspotenzial** ist nicht ausgeschlossen.

**Interaktionen.** Da Lasmiditan bradykarde Effekte hat, ist bei gleichzeitiger Einnahme von Betablockern Vorsicht geboten. Wie bei den Triptanen kann mit anderen serotonergen Substanzen ein Serotoninsyndrom auftreten.

#### Ergotamin

**Mechanismus & Wirkung.** Das Mutterkornalkaloid Ergotamin ist – wie die Triptane – ein Agonist an 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoren, interagiert allerdings noch mit vielen weiteren Rezeptoren (z. B. 5-HT<sub>1A</sub>, α-, β-Rezeptoren), die für die Migränetherapie nicht relevant sind (→ Nebenwirkungen).

**Kinetik.** Aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts ist Ergotamintartrat nur zu ca. 1–2% bioverfügbar. Es wird über CYP3A4 metabolisiert (HWZ 20 h).

**Indikationen.** Ergotamin ist nicht mehr Mittel der Wahl. Sein Einsatz ist ggf. bei sehr langen Migräneanfällen zu erwägen (Reservemittel).

**Nebenwirkungen.** Gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Übelkeit, Erbrechen (u. a. wegen D<sub>2</sub>-Agonismus) oder Durchfall sind häufig, gelegentlich kommt es zu Missempfindungen (z. B. Kribbeln) und Durchblutungsstörungen, selten auch zu Angina-pectoris-Anfällen.

**Kontraindikationen.** Durchblutungsstörungen, periphere arterielle Gefäßerkrankungen, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Bluthochdruck sowie die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren und von vasokonstriktorischen Arzneistoffen, einschließlich Triptanen und Betablockern.

### 4.2 CGRP-Inhibitoren

Dem **CGRP** (calcitonin gene-related peptide) kommt eine bedeutende Rolle bei der Pathophysiologie der Migräne zu. Es führt über den CGRP-Rezeptor zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur in den intrakraniellen Gefäßen. Während der Migräneattacke sind die CGRP-Spiegel immer erhöht.

#### 4.2.1 Gepante

Rimegepant und Atogepant sind niedermolekulare **CGRP-Rezeptor-Antagonisten**, die p.o. appliziert werden, Rimegepant in Form einer orodispersiblen Tablette (kann ohne Wasser eingenommen werden).

**Kinetik.** Rimegepant (HWZ ca. 11 h) wird hauptsächlich unverändert via Fäzes und Nieren ausgeschieden, ein Teil wird über CYP3A4 metabolisiert. Atogepant (HWZ 11 h) wird über CYP3A4 metabolisiert.

**Indikationen.** Rimegepant ist zur Migränetherapie (1 × tägl.) und zur Prophylaxe (jeden 2. Tag), Atogepant (1 × tägl.) nur zur Prophylaxe indiziert. Eine Migräneprophylaxe wird bei mehr als 4 Migränetagen pro Monat empfohlen.

**Nebenwirkungen.** Überempfindlichkeitsreaktionen mit Dyspnoe und Hautausschlag treten gelegentlich auf, Übelkeit ist häufig. Obstipation ist v.a. bei Atogepant häufig (CGRP fördert die Darmperistaltik).

**Interaktionen.** Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren sind zu beachten.

#### 4.2.2 CGRP-Antikörper

Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab.

Die monoklonalen Antikörper sind entweder gegen den **CGRP-Rezeptor** (Erenumab) oder gegen **CGRP** (Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab) gerichtet. Letztere fangen zirkulierendes CGRP ab, sodass dieses nicht mehr an den Rezeptor binden kann.

**Indikationen.** Sie sind zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit mind. 4 Migränetagen pro Monat indiziert.

**Anwendung.** Fremanezumab, Galcanezumab und Erenumab werden s.c. alle 4 Wochen, Eptinezumab i.v. (Kurzinfusion) alle 12 Wochen appliziert. Nach 3 Monaten soll die Wirksamkeit überprüft, nach 9–12 Monaten ein Auslassversuch unternommen werden.

**Nebenwirkungen.** Reaktionen an der Einstichstelle sowie Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Ausschlag, Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie) sind häufig. Obstipation ist aufgrund der CGRP-Hemmung häufig. Bei Eptinezumab tritt zusätzlich sehr häufig Nasopharyngitis auf.

#### ● Migränemittel – zusammengefasst

- Triptane sind Mittel der 1. Wahl bei akuten Migräneattacken, wenn Patienten auf nichtopioiden Analgetika nicht ansprechen.
- Eletriptan, Rizatriptan und Sumatriptan sind am wirksamsten. Sumatriptan s.c. wirkt am schnellsten (nach 10 min), eine Fixkombination von Sumatriptan mit Naproxen ist wirksamer als die jeweilige Monotherapie.
- Alternativen zu den Triptanen sind Lasmiditan (cave eingeschränkte Verkehrstauglichkeit) und Rimegepant. Ergotamin, das älteste Migränemittel, ist letzte Wahl.
- Triptane und Ergotamin wirken vasokonstriktiv, bei Herzinfarkt in der Anamnese sind sie kontraindiziert. Triptane, Ergotamin und Lasmiditan haben das Risiko eines Serotoninsyndroms.
- Gepante (z. B. Rimegepant) und CGRP-Antikörper gelten bei der Migräneprophylaxe als gut verträglich.