

Dopamin/Serotonin

Pharmakologie/Toxikologie I

Sommersemester 2010/11

Dopamin/Serotonin

Lernziele

- Neurotransmitter Dopamin
- Pathophysiologie der Morbus Parkinson
- Therapie der Morbus Parkinson
- Fallbeispiel

- Neurotransmitter Serotonin
- Serotoninerge Therapie

Wirkmechanismen

Wirkstoffe

Anwendung

Nebenwirkungen

Kontraindikationen

Dopamin

Hintergrund/Pathophysiologie Morbus Parkinson

Abb. Lüllmann, 16.Auflage, S.339

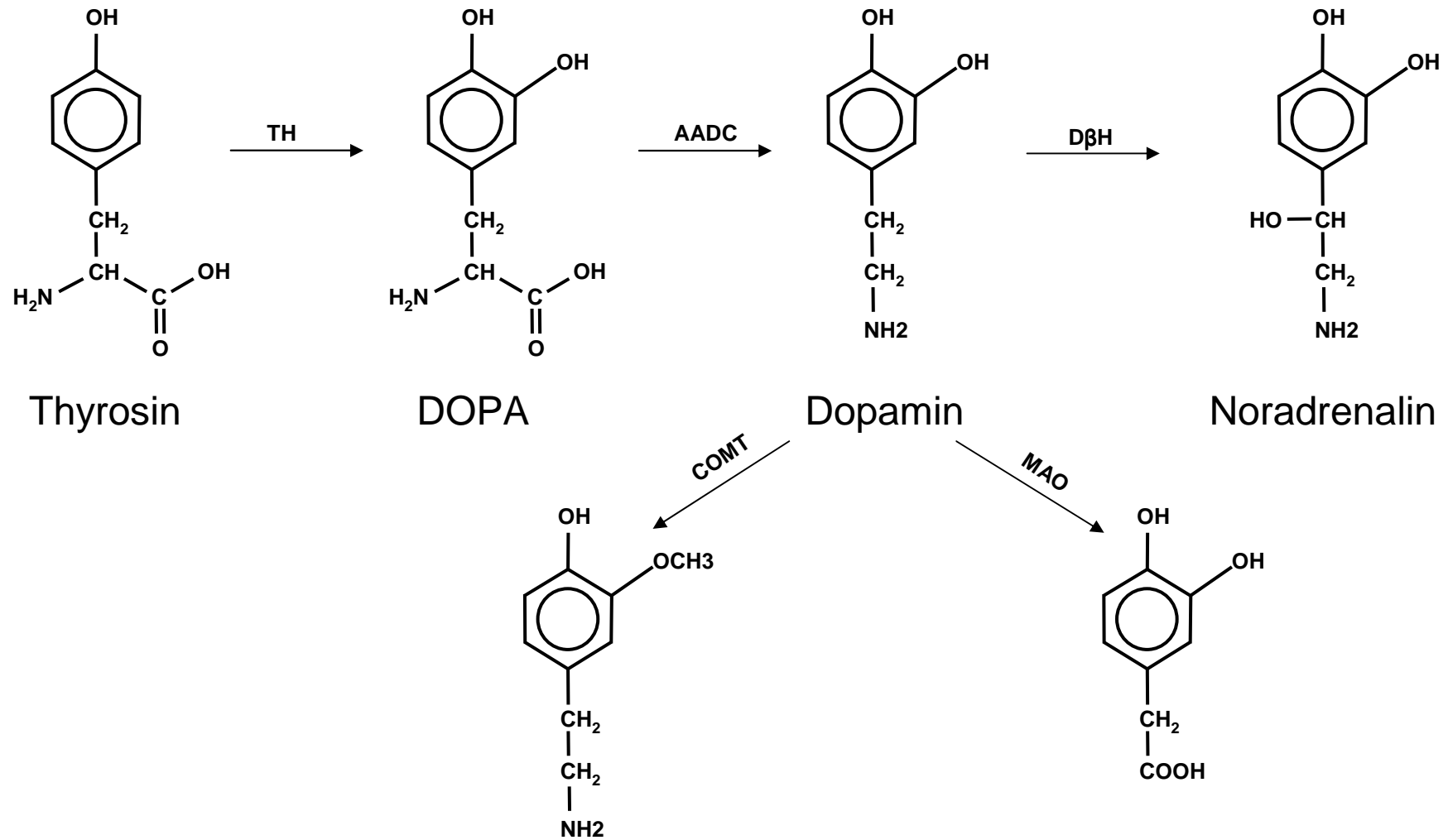
Dopamin

Hintergrund/Pathophysiologie

- Dopaminergen Nervenzellkörper vor allem in Mittel- und Zwischenhirn, sind aber auch in der Peripherie vorhanden
- Wichtige dopaminerge Bahnen im Zentralnervensystem:
 - nigro-striatale Bahn (entspringt in der Pars compacta der Substantia nigra und hemmt im Corpus striatum (Nucleus caudatus und Putamen) cholinerge Interneurone; bei Degeneration: Parkinson-Krankheit)
 - mesolimbische Bahn (entspringt im Mittelhirn, projiziert zu Strukturen des limbischen Systems; Neurone sind bei Empfindung von Lust oder Freude vermehrt aktiv; „Belohnungsbahn“; bei Hemmung antipsychotische Wirkung)

Dopamin

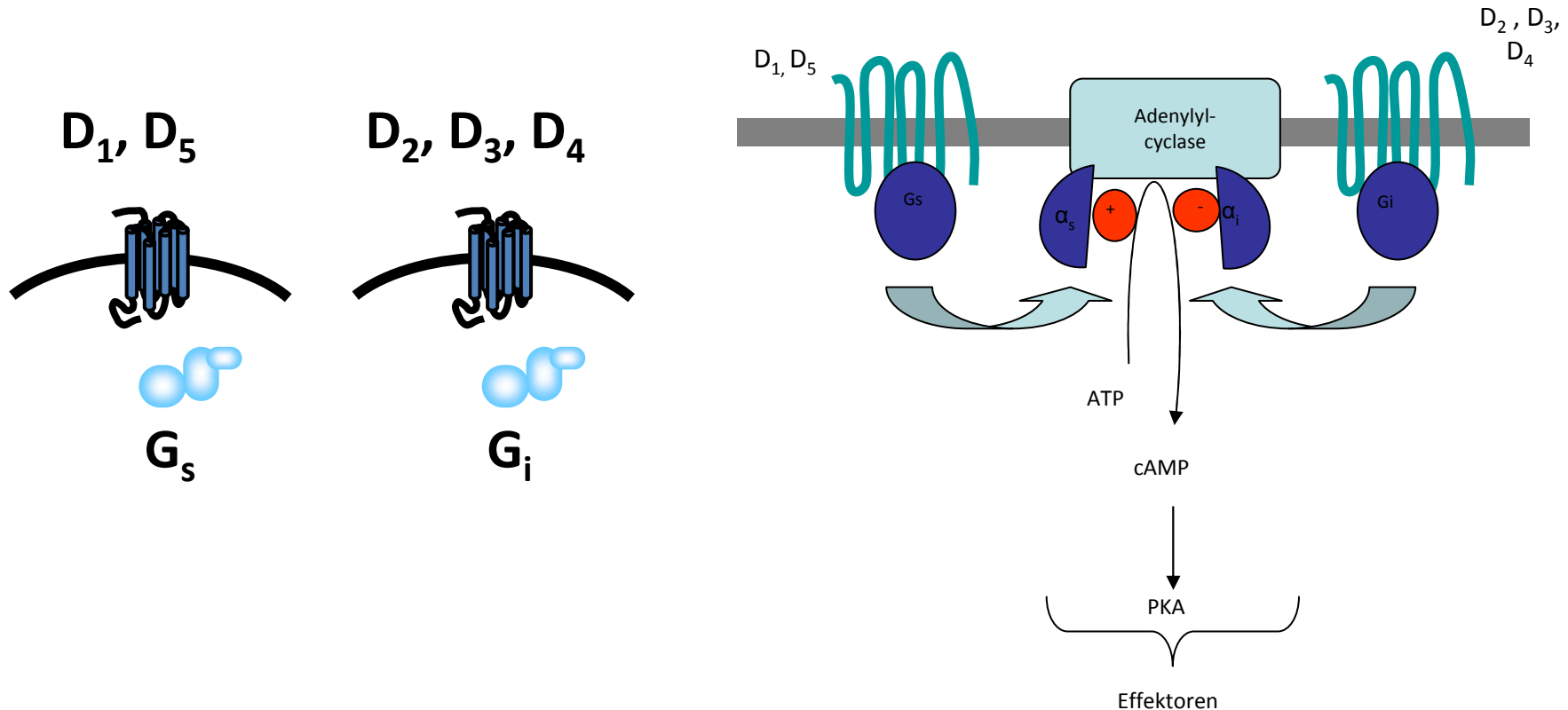
Synthese+Abbau



Dopamin

Dopaminerge Rezeptoren und Wirkmechanismus

- Es gibt 5 Dopaminrezeptoren, D_1 , D_2 , D_3 , D_4 und D_5
- Einteilung an der phylogenetischen Verwandtschaft und der Signaltransduktionsmechanismen in D_1 , D_5 und D_2 , D_3 , D_4



Dopamin

Dopaminerge Rezeptoren und Wirkmechanismus

- Dopamin, Agonisten wie Bromocriptin und Neuroleptika wie Haloperidol besitzen höhere Affinität zur $D_{2/3/4}$ als zur $D_{1/5}$ Gruppe
- Besonderheit: Neuroleptikum Clozapin (D_4)
- D_1 - Rezeptoren: an glatten Muskelzellen von Nierengefäßen, vermitteln Vasodilatation
- D_2 - Rezeptoren:
 - Hemmung von cholinergen Interneuronen im Corpus striatum
 - Hemmung der Prolactinfreisetzung im Hypophysenvorderlappen
 - Aktivierung von Rezeptoren in der Area postrema löst Erbrechen aus
 - Blockade von D_2 - Rezeptoren wichtig für antipsychotische Wirkung von Neuroleptika

Dopamin

Dopaminerge Rezeptoren und pharmakologische Einteilung

- D₁-Rezeptor:
Agonisten: Dopamin, Pergolid
Antagonisten: keine in die Therapie eingeführt
- D₂-Rezeptor:
Agonisten: Dopamin, Apomorphin, Bromocriptin, Lisurid, Pergolid,
Ropirinol, Cabergolin, Pramipexol
Antagonisten: Domperidon, Metoclopramid, Neuroleptika (z.B. Haloperidol)

Ausnahme: Clozapin D4-Rezeptor

Dopamin

physiologische Grundlagen

Abb. Aktories, 10.Auflage, S.117

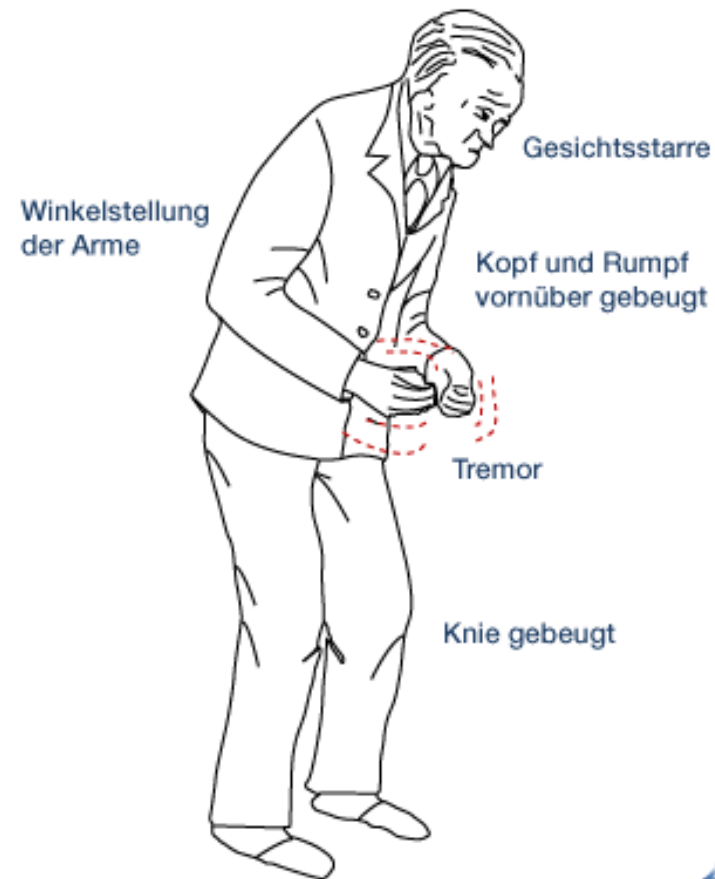
Dopamin

Morbus Parkinson: Krankheitsbild

Häufige neurodegenerative Erkrankung:
ca. 1% der Gesamtbevölkerung

Wesentliche Symptome:

- Ruhetremor
 - Rigor
 - Akinese
 - Gang- und Standunsicherheit
 - viele vegetative Störungen
 - Demenz
- } Plussymptome
- Minussymptom



James Parkinson (1817): Paralysis agitans

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

Abb. Lüllmann, 16.Auflage, S.339

- Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra
- Ungleichgewicht zwischen Dopamin und Acetylcholin
- medikamentöse Prinzipien:
 - Förderung der dopaminergen Seite → bessert Minussymptome
 - Schwächung der cholinergen Seite → bessert Plusssymptome

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

Dopamin-Vorstufe Levodopa (L-DOPA)

- Hintergrund/Pathophysiologie: Erhöhung des fehlenden Transmitters Dopamin in den Basalganglien, um Gleichgewicht zwischen Mediatoren herzustellen
- Warum keine Gabe von Dopamin?
→ kann Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden → keine Therapieoption
- Pharmakokinetik: Physiologische Vorstufe DOPA wird durch einen Aminosäure-Transporter in das ZNS geschleust (ca 1%) → Umwandlung durch DOPA-Decarboxylase in Dopamin
kurze Halbwertszeit (50-120 min), deshalb häufige tägliche Einnahme
- Umwandlung läuft auch in der Peripherie ab (mehr als 95%) → hohe Konzentrationen von Dopamin → ausgeprägte periphere Nebenwirkungen (Übelkeit, Appetitlosigkeit, orthostatische Dysregulation)

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

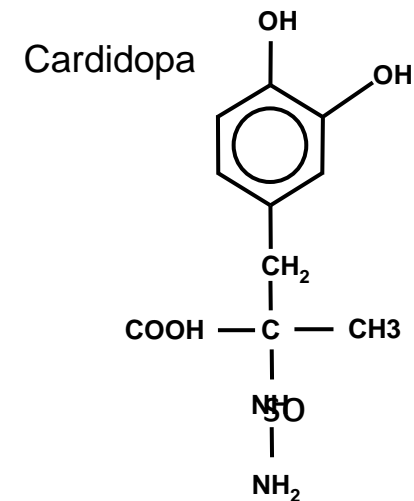
Dopamin-Vorstufe Levodopa (L-DOPA)

- Zentrale Nebenwirkungen: choreatische Bewegungsstörungen, Halluzinationen, paranoische und delirante Zustände, Dyskinesien
Wirksamkeit kann unabhängig von seinem Plasmaspiegel sein → plötzlicher Wechsel zwischen Mobilität und Immobilität beim Patienten (On-off Phänomen)
- Indikation: Patienten >70 Jahre: Monotherapie L-DOPA
Patienten 55-70 Jahre: Kombinationstherapie L-DOPA und Dopaminagonist
Patienten <55 Jahre: Monotherapie mit Dopaminagonist
- Wirken vor allem günstig auf Rigor und Akinese (Minussymptome), Tremor wird weniger gut beeinflusst
- Kontraindikationen: dekompensierte endokrine, renale, hepatische und kardiale Störungen sowie bei Schizophrenie

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten Inhibitoren der DOPA-Decarboxylase

- Hintergrund/Pathophysiologie: Hemmen die DOPA-Decarboxylase, die die Umwandlung von DOPA in Dopamin katalysiert
- Wirkstoffe: Carbidopa, Benserazid
- Pharmakokinetik: Passieren die Blut-Hirn-Schranke nicht, wird Enzym nur peripher, nicht innerhalb des ZNS blockiert
- Nebenwirkungen: Haben keine wesentlichen eigenen Nebenwirkungen, verhindern aber nicht das Auftreten der Langzeitnebenwirkungen von L-DOPA
- Indikation: immer Kombinationstherapie mit L-DOPA
- Vorteile: Dosis von L-DOPA kann reduziert werden (ca. um den Faktor 10)
Nebenwirkungen, die auf periphere Bildung von Dopamin zurückgehen, nehmen ab (Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie)



Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

Dopamin-Agonisten

- Hintergrund/Pathophysiologie: Behandlung mit artefiziellen Agonisten des Dopamin(D₂)-Rezeptors
- Wirkstoffe: Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid

- Pharmakokinetik: im Vergleich zu L-DOPA: längere Halbwertszeit → geringere Wirkungsfluktuationen
- Indikation: Wirkungsmaß geringer → Monotherapeutikum bei jüngeren Patienten oder Zusatztherapeutikum mit L-DOPA/Decarboxylasehemmer bei älteren Patienten
- Nebenwirkungen: retroperitoneale und pleurale Fibrosen, Verdickungen der Herzklappen, typische Nebenwirkungen von D₂ Aktivierung: Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen, Halluzinationen

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

MAO-Hemmer

- Hintergrund/Pathophysiologie: Es gibt zwei Isoenzyme der MAO, MAO_A und MAO_B
- Versuch: Hemmung des Abbaus von Dopamin in den Basalganglien durch einen zentral-gängigen Hemmstoff der Monoaminoxidase
- Wirkstoff: Selegilin, Inhibitor des Isoenzym MAO_B
- Indikation: Alleine keine große Wirkung → Zusatzmedikation zu L-DOPA → Reduktion der L-DOPA Dosis → Verbesserung der On-off Symptomatik
- Nebenwirkungen: Agitation, Verwirrtheit, Halluzinationen, Kopfschmerzen
- Kontraindikation: Leber- und Niereninsuffizienz

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

COMT-Hemmer

- Hintergrund/Pathophysiologie: Hemmung des Abbaus von L-DOPA durch einen nur peripher wirkenden Inhibitor der COMT
- Ziel: Blutspiegel von L-DOPA konstant hochhalten
- COMT methyliert Dopamin und L-DOPA

- Indikation: Alleine keine große Wirkung → Zusatzmedikation zu L-DOPA → Reduktion der L-DOPA Dosis

- Wirkstoff: Entacapon
 - Entecapon: nicht ZNS-gängig, konserviert L-DOPA in der Peripherie, Blut-Hirn-Schranke wird höhere L-DOPA Konzentration angeboten

- Nebenwirkungen: Dyskinesien, Übelkeit, Abdominalschmerzen
- Kontraindikationen: Leberinsuffizienz, Phäochromozytom

Dopamin

Morbus Parkinson: Therapiemöglichkeiten

Cholinolytika

- Hintergrund/Pathophysiologie: Durch Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra: Überwiegen des cholinergen Systems im Corpus striatum → Milderung der Dominanz durch Acetylcholin-Antagonisten
- Ziel: Cholinolytika, die gut in das ZNS eindringen, und nur tolerable Nebenwirkungen in der Peripherie haben
- Wirkstoffe: Biperiden, Bornapron
- Indikation: Alleine keine große Wirkung → Zusatzmedikation zu L-DOPA → Reduktion der L-DOPA Dosis
- Bessern insbesondere den Tremor (Plussymptomatik)
- Nebenwirkungen: Teilhemmung des Parasympathikus, Verschlechterung kognitiver Funktionen
- Kontraindikationen: Engwinkelglaukom, Prostata-Adenom, Tachyarrhythmien

Dopamin

Dopaminrezeptorantagonisten weitere Einsatzgebiete

- Antiemetika
 - die Erregung von Dopamin-Rezeptoren in der Area postrema kann Erbrechen auslösen
 - Stoffe: Metoclopramid, Domperidon, Bromoprid, Alizaprid
 - Antagonisten an D₂ Rezeptoren in der Area postrema
- Neuroleptika
 - Zentral wirkende Dopamin-Rezeptor-Antagonisten mit unterschiedlicher Spezifität für Dopamin-Rezeptor-Subtypen (v.a. D₂ Rezeptoren)
 - Eingesetzt zur Behandlung der Schizophrenie
- Nebenwirkungen:
 - Extrapyramidal-motorische Störungen: Dyskinesien im Gesichts- und Schulterbereich (therapierbar mit zentral wirksamen Anticholinergika) bes. bei Kinder
 - Hyperprolaktinämie: Galaktorrhoe, Gynäkomastie

Dopamin

Dopaminrezeptoragonisten weitere Einsatzgebiete

- Prolaktin-Hemmer
 - hypothalamische neurosekretorische Nervenzellen hemmen im Hypophysenvorderlappen die Inkretion von Prolaktin → Prolaktin fördert Milchbildung in der Laktationsperiode und hemmt Inkretion von Gonadorelin
 - D₂ Rezeptor-Agonisten vermindern die Prolaktin-Inkretion
 - Anwendung: Abstillen + Behandlung einer weiblichen Sterilität infolge von Hyperprolaktinämie

Serotonin

physiologische Grundlagen: Bildung+ Abbau

Abb. Lüllmann, 16.Auflage, S.116

Serotonin

physiologische Grundlagen: Vorkommen

- enterochromaffine Zellen des Darmes: 90% des Bestandes an Serotonin
Neoplastische Entartung: Karzinoid → Überschwemmung des Körpers mit Serotonin → vasomotorische Reaktion („flush“), Diarrhöen, pathologische Endokardveränderungen (Verdickung der Herzklappen)
- Thrombozyten: Speicherung ohne Eigensynthese
Aufnahme über Serotonin-Transporter (wie in serotoninerger Neuronen), vesikuläre Speicherung und Freisetzung bei Thrombozyten-Aktivierung
- Periphere serotoninerge Neurone: bes. an Darm, Gefäßen und Herz
- Zentrale serotoninerge Neurone: bes. in Raphekernen des Hirnstamms und von dort projizierend in fast alle Teile des ZNS

Serotonin

physiologische Grundlagen:

Rezeptoren und Pharmaka zu ihrer Beeinflussung

Abb. Lüllmann, 16.Auflage, S.117

Serotonin

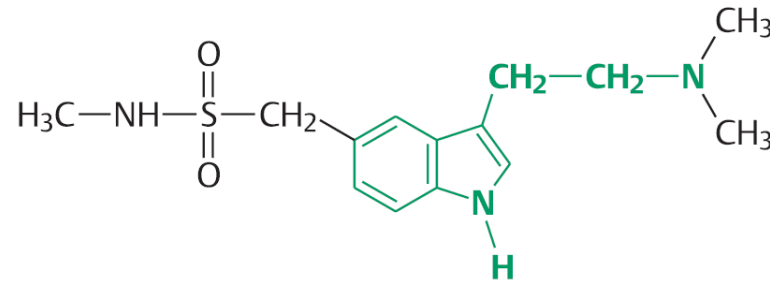
physiologische Grundlagen: Wirkung

- Herz-Kreislaufsystem:
 - direkte Vasokonstriktion über 5-HT₂-Rezeptoren
 - indirekte Vasodilatation
 - Senkung des Sympthotonus durch Hemmung von sympathischen Neuronen im Hirnstamm und der Peripherie über 5-HT_{1A} Rezeptoren
 - über 5-HT₁ artige Rezeptoren verstärkte Freisetzung von vasodilatierenden Mediatoren (NO, Prostacyclin)
 - aus Plättchen freigesetztes 5-HT ist an der Thrombenbildung, Hämostase und der Pathogenese des Schwangerschaftshochdrucks beteiligt

Serotonin

Serotoninerge Migränetherapie

- Leitsubstanz: Sumatriptan



- Hintergrund/Pathophysiologie: Serotonin-Agonist (Spezifische Affinität zu 5-HT_{1B}- und 5-HT_{1D}- Rezeptoren)
- Wirkungsweise: Vasokonstriktion kranialer Gefäße
- Indikation: Migräneanfälle (keine Migräneprophylaxe) und Cluster-Kopfschmerz
- Pharmakokinetik: Eliminationszeit von 2 Std. → Nachinjektion, Abbau durch die MAO
- Nebenwirkungen: gut verträglich, „Brustenge“
- Kontraindikationen: ausgeprägter Bluthochdruck, Koronarsklerose
- Keine Bedeutung mehr hat Methysergid (tödliche Fibrosen nach Methysergid)

Serotonin

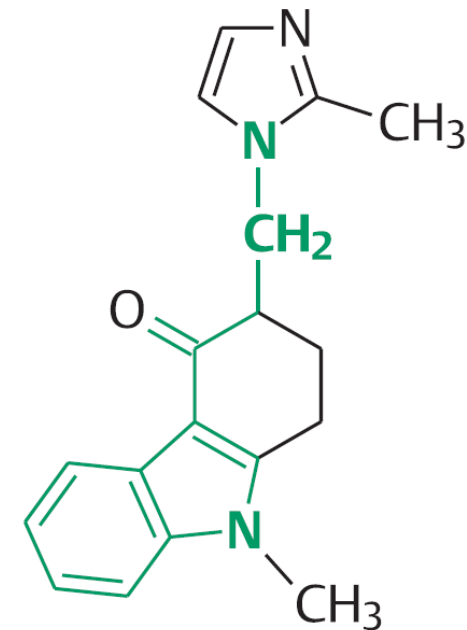
physiologische Grundlagen: Wirkung

- Magen-Darm-Trakt
 - Serotonin vermittelt über 5-HT₄- Rezeptoren die Darmmotilität, enterale Flüssigkeitssekretion und damit die Propulsion
 - Versuch, durch agonistische oder antagonistische Pharmaka den Einfluss von Serotonin auf die Darmmotorik zu beeinflussen, ist bisher nicht sehr erfolgreich gewesen
 - Ciaprid, 5-HT₄- Agonist, steigert Propulsionsmotorik, aber sehr starke Nebenwirkungen (Interaktionen mit CYP3A4, Herzrhythmusstörungen)
- Zentralnervensystem
 - Beteiligung an zahlreichen zentralnervösen Funktionen
 - Einsatz als Antidepressivum (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI, z. B. Fluoxetin)
 - Adipositas- Therapeutikum (Hemmstoff der neuronalen Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, Sibutramin)
 - antiemetische Therapie

Serotonin

Serotoninerge antiemetische Therapie

- Leitsubstanz: Ondansetron
- Hintergrund/Pathophysiologie: Serotonin-Antagonist am 5-HT₃ Rezeptor (Ligandengesteuerten Ionenkanal)
- 5-HT₃ Rezeptor in Area postrema und Gastrointestinaltrakt vorhanden, bei Erregung Erbrechen
- Pharmakokinetik: Eliminationshalbwertszeit von 3,5 Std. → Wiederholung der Zufuhr
- Indikation: Erbrechen, welches über den 5-HT₃ Weg ausgelöst wird (z.B. Zytostatika, Chemotherapeutika, Bestrahlung)
- Nebenwirkungen: Obstipation, Kopfschmerzen, keine extrapyramidalen Störungen



Dopamin/Serotonin

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit