

Molekulare und Biochemische Ursachen neuraler Krankheiten II

Migräne

Sabri Sahnoun, Waldemar Schlundt

Gliederung

- Definition
- Krankheitsbild & Diagnose
- Botenstoff Serotonin
- Serotonin Rezeptoren
- Interzelluläre Signalwege
- Genetische Ursachen
- Therapie Möglichkeiten
- Zusammenfassung

Definition



- „la migraine“ = Kopfschmerz
- Hemikranie aufgrund der Einseitigkeit des Schmerzes



Definition

□ Zahlen & Fakten

- Ca. 10 % der Bevölkerung betroffen
- Frauen 3 mal öfter als Männer
 - Frauen: 12 %
 - Zwischen 35 und 45: bis 20 %
 - Männer 6-8 %
 - Schulkinder: bis 5 %

Definition

- Anfallsartig, periodisch, wiederkehrend, einseitig
- Übelkeit + Erbrechen
- Häufig mit „Aura“
- Unterteilung in 5 Phasen

Definition

- Arten der Migräne:
 - **Migräne ohne Aura** (Gewöhnliche Migräne)
 - **Migräne mit Aura** (Klassische Migräne)
 - Mit Migränekopfschmerz
 - Ohne Migränekopfschmerz
 - Familiäre hemiplegische Migräne
 - Sporadische hemiplegische Migräne

Definition

□ Komplikationen

- Chronische Migräne
- Status migränosus
- Migränöser Infarkt
- Persistierende Aura ohne Infarkt
- Migralepsie

Krankheitsbild

□ 1. Vorphase:

■ „Plus-Faktoren“

- Reizbarkeit, Überempfindlichkeit der Sinnesorgane, Heißhunger

■ „Minus-Faktoren“

- Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung

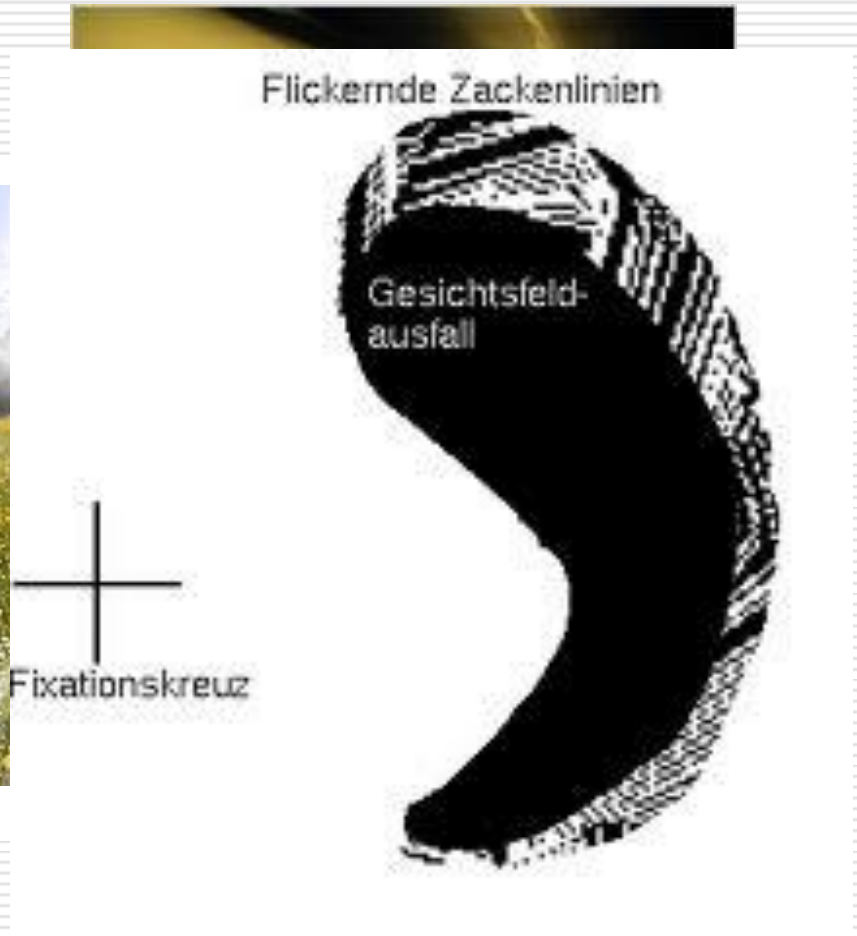
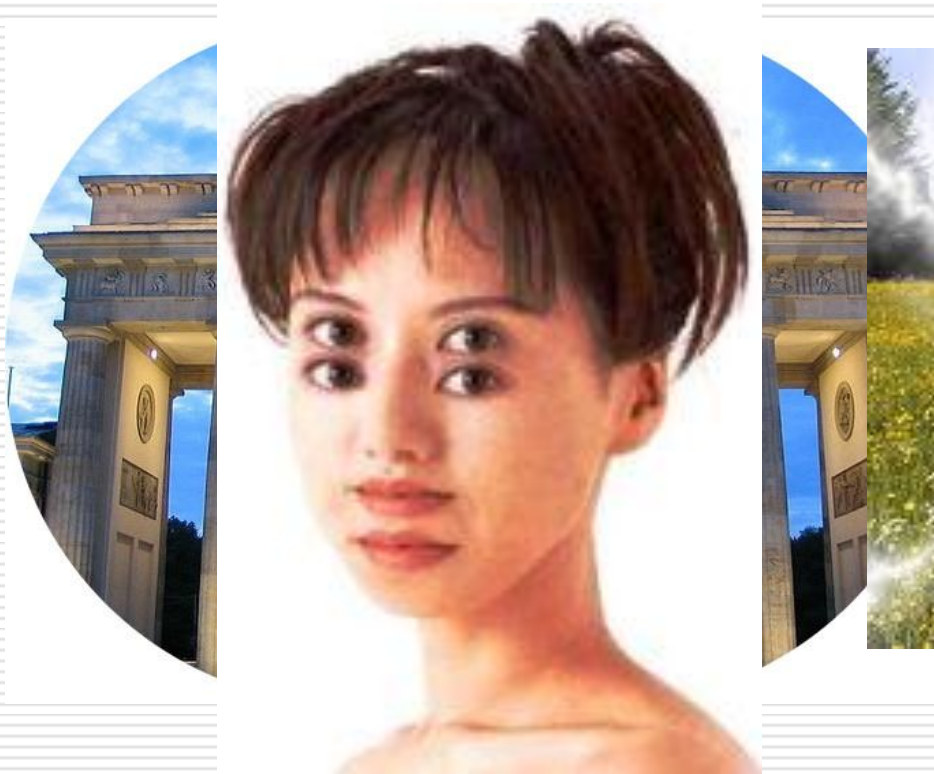
□ 2. Auraphase:

■ Visuelle Ausfallserscheinungen

■ Hör- und Geruchsstörungen

Krankheitsbild

□ 2. Auraphase:



Krankheitsbild

- 3. Kopfschmerzphase:
 - stechend, bohrend, pochend, krampfartig oder pulsierend
 - Meist in Stirn- & Augenregion
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Licht- & Lärmüberempfindlichkeit, Schmerzzunahme bei Bewegung
 - Zwischen 4 und 72 h

Krankheitsbild

- 4. Rückbildungsphase:
 - Abnahme der Symptome
- 5. Erholphase:
 - Bis zu 2 Tage

Krankheitsbild

Gewöhnliche Migräne

- Hemikranie
- Mittlere bis starke Schmerzintensität
- Pulsierende/stechender Schmerz
- Verstärkung durch Körperliche aktivität

- Zusätzlich ein vegetatives Syndrom

Klassische Migräne

- vollständig reversible Seh-, Gefühls oder Sprachstörungen
- langsam entwickelnde bzw. ablösende Aurasymptome
Dauer:(5-60 min)

- Ohne Kopfschmerz
- Mit Kopfschmerz

Diagnose

Anamnese

- Kopfschmerztagebuch

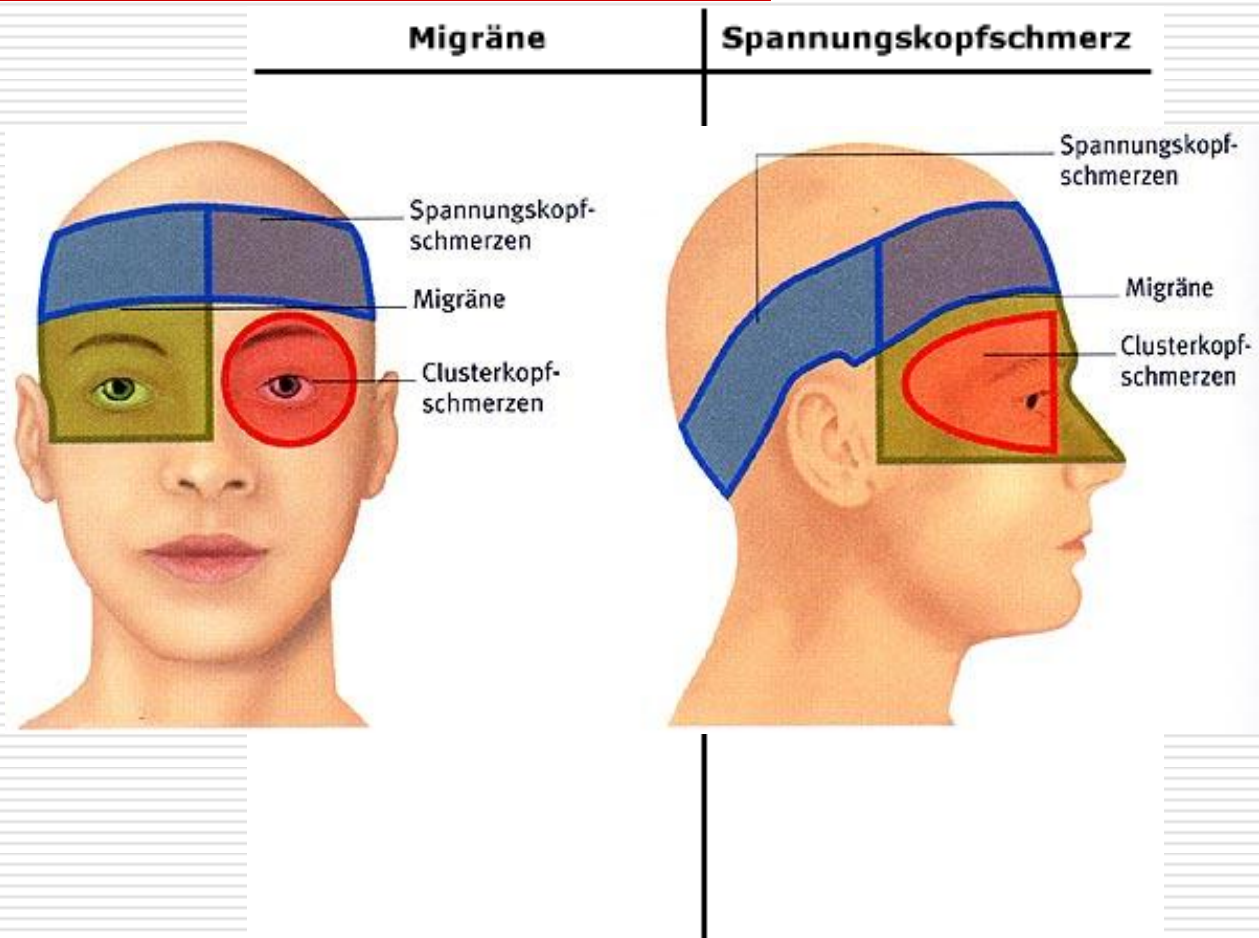
Körperlich-neurologische Untersuchungen

- EEG (Elektroenzephalogramm)

Bildgebende Verfahren

- CT/MRT Ausschließen anderer Ursachen

Diagnose



Ursachen

- Störung in der Nervenerregbarkeit
- Trigger
 - Stress
 - Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
 - Hormonelle Einflüsse
 - Nahrungsmittel
- Genetische Ursachen
- Serotonin

Neurotransmitter

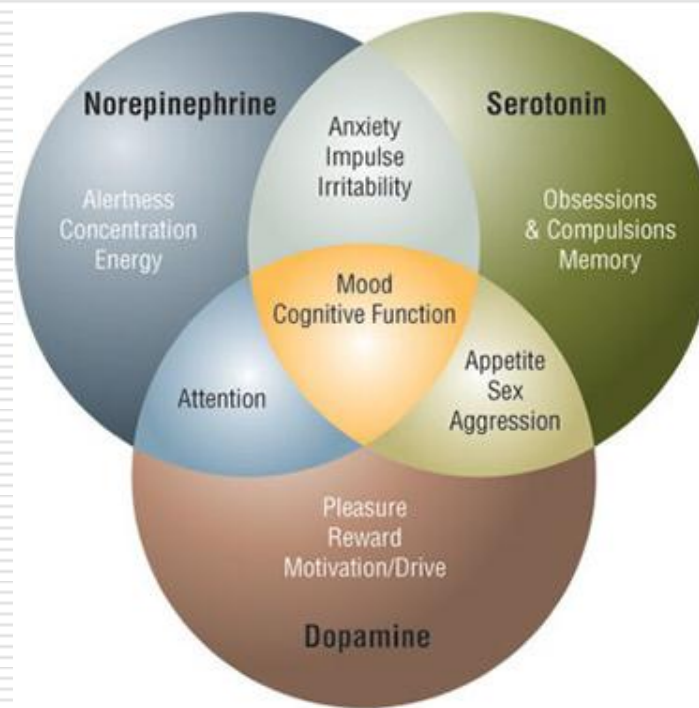
- Biogene Amine

- Serotonin
- Dopamin
- Noradrenalin

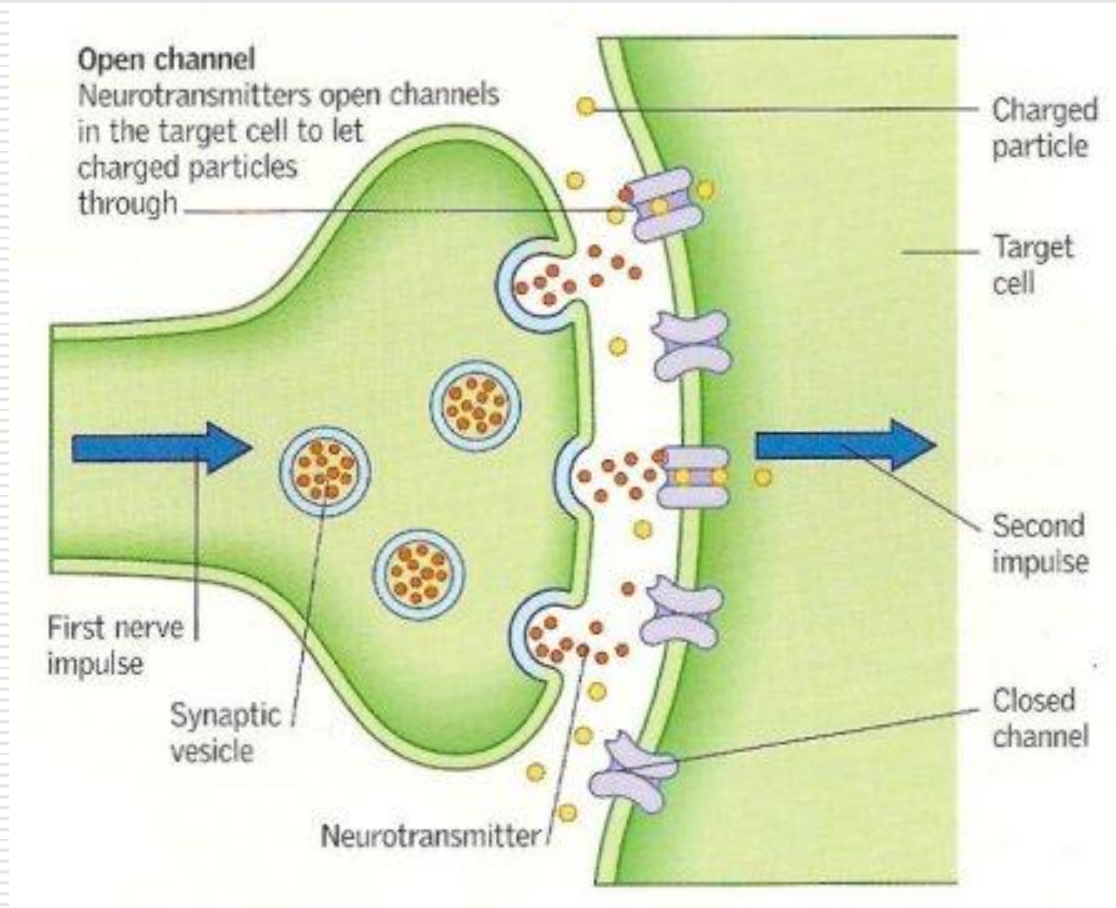
- Neuropeptide
- Aminosäuren

=> Informationsträger

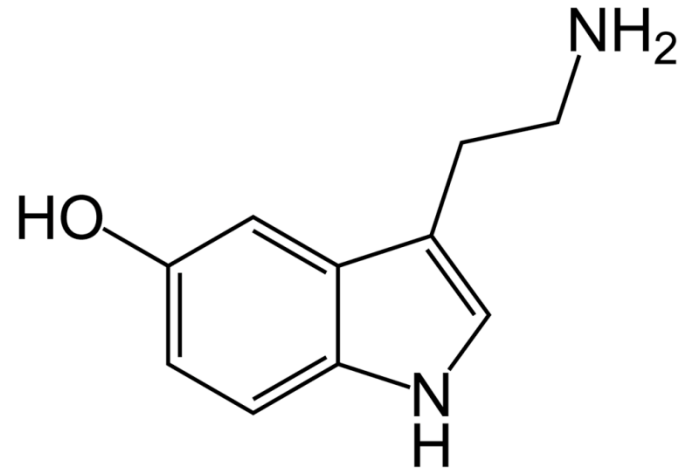
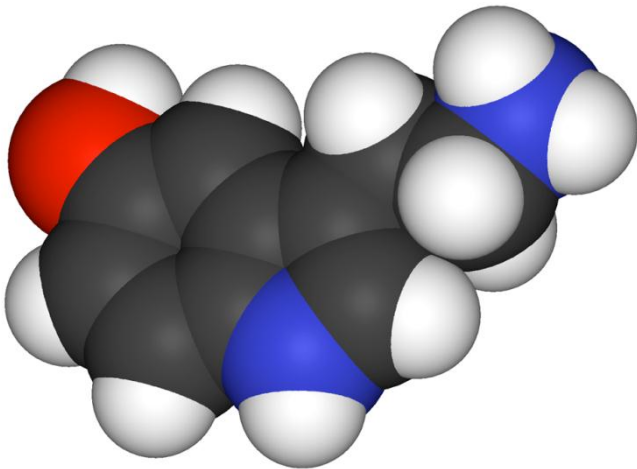
- Hemmung
- Aktivierung



Aufbau einer Synapse

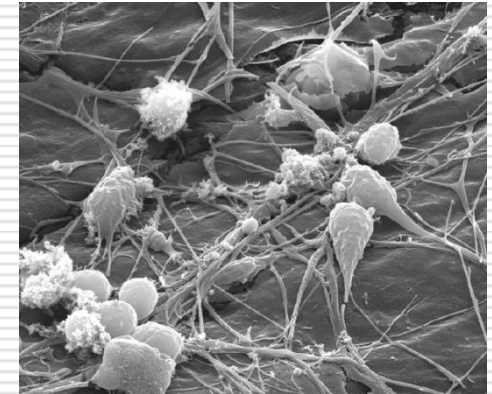
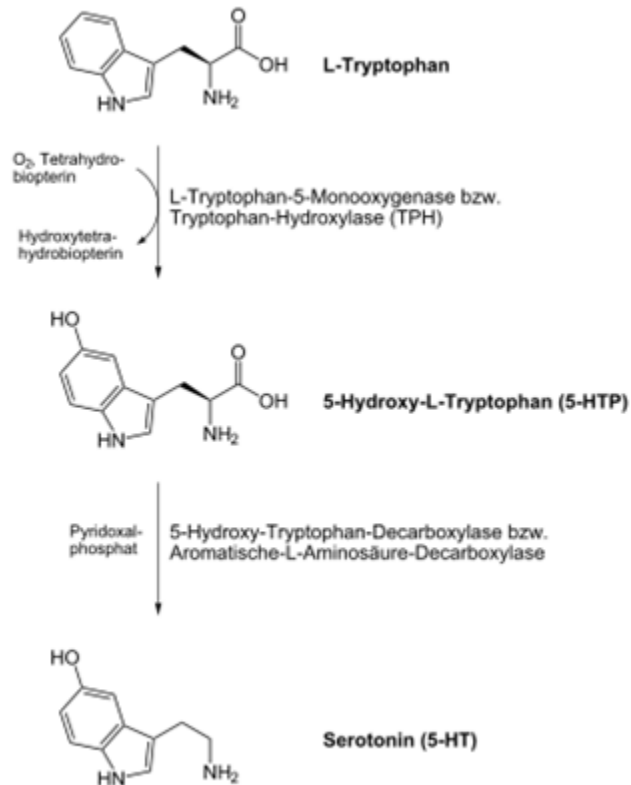


Serotonin

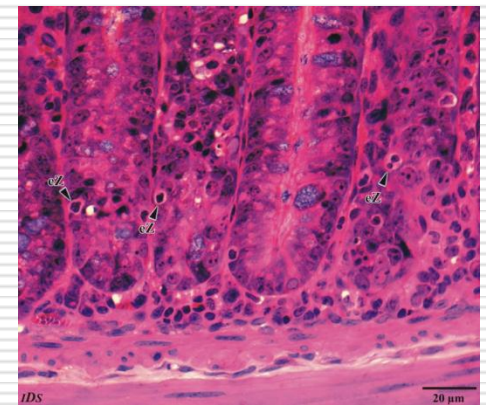


Schlüsselrolle bei der Entstehung von Migräne

Biosynthese von Serotonin

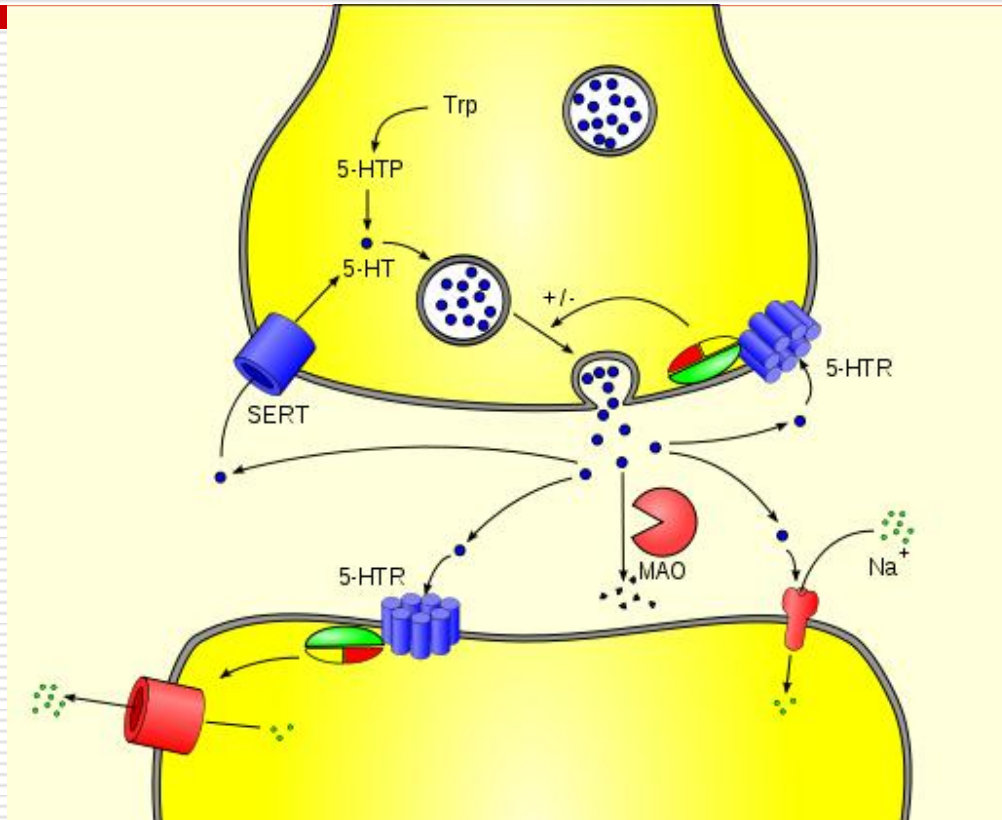


Zentralnervensystem



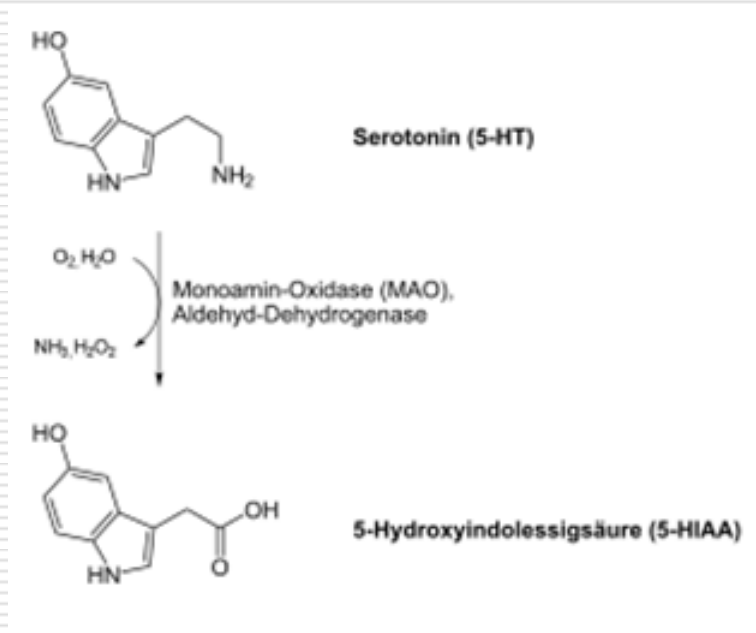
enterochromaffine Zellen

Serotonin Kreislauf



- Serotonin wird mittels Transport-Protein wiederverwertet
- Abbau erfolgt über Enzym MAO (Monoaminoxidase)

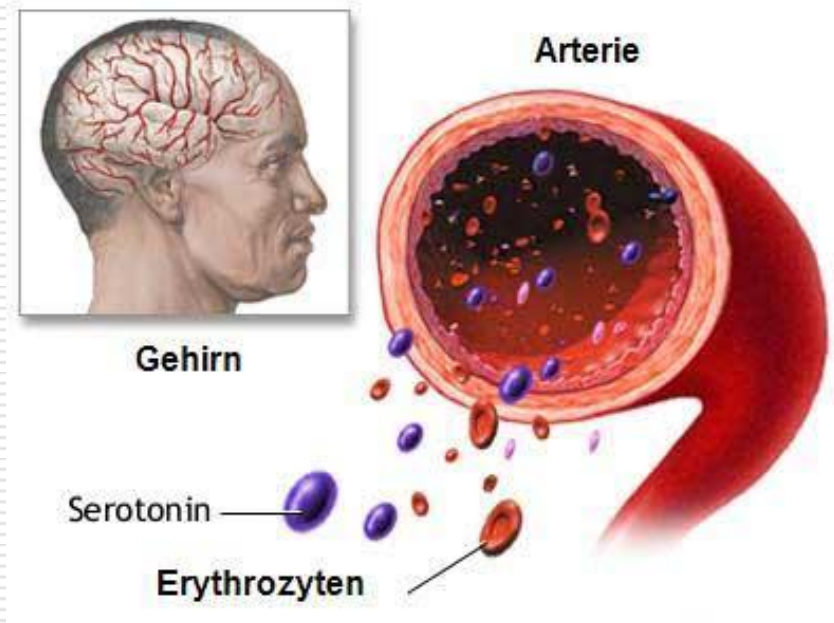
Serotoninabbau



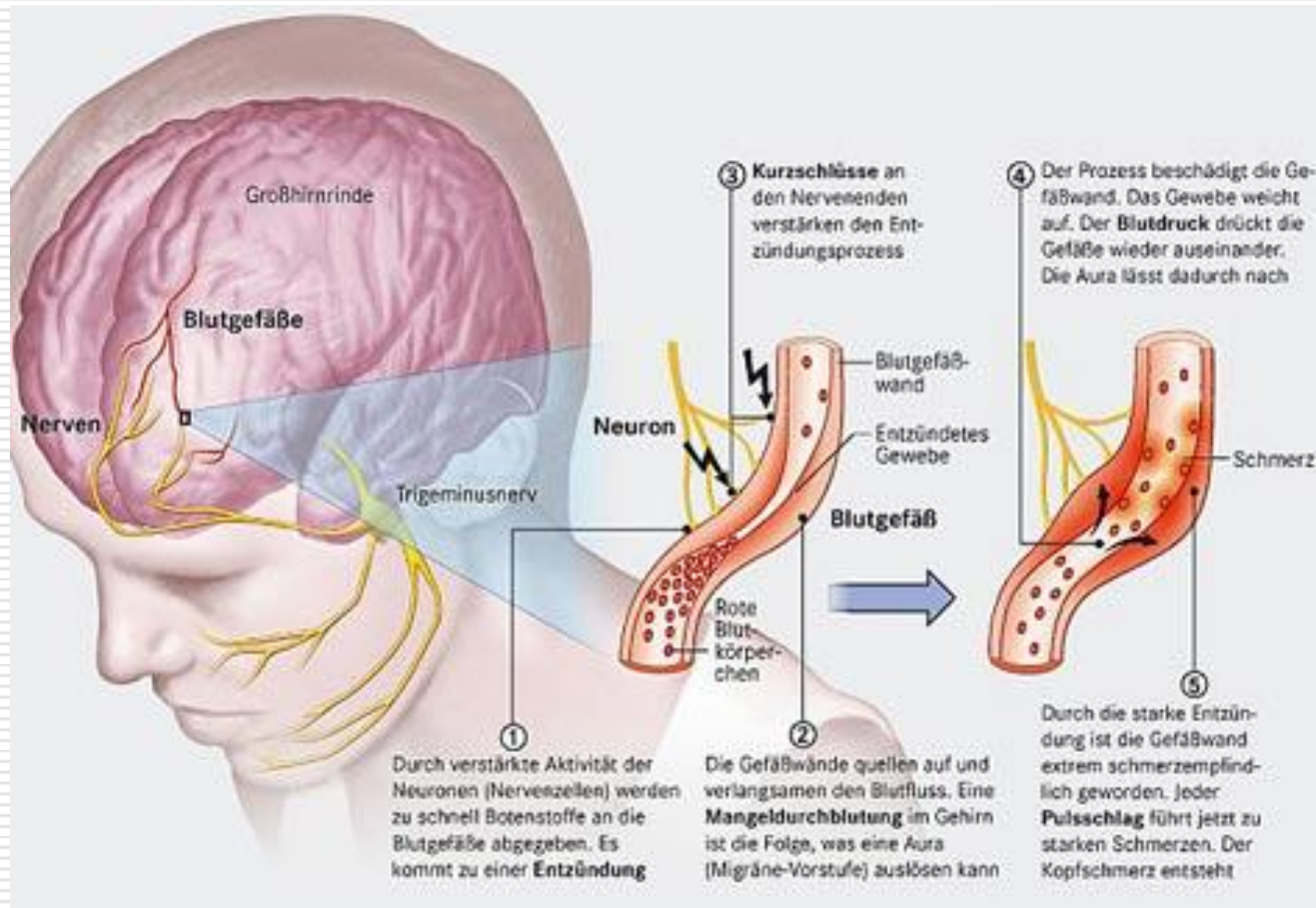
Störung des Serotonin-Gleichgewichts

- Durchlässigkeit der Gefäßwand wird erhöht
- Reizung von Schmerzrezeptoren
- Freisetzung von Botenstoffen
 - erst Gefäßengstellung
 - dann Gefäßweitstellung

=> Ausbreitung von Schmerzreizen



Ablauf der Funktionsstörung

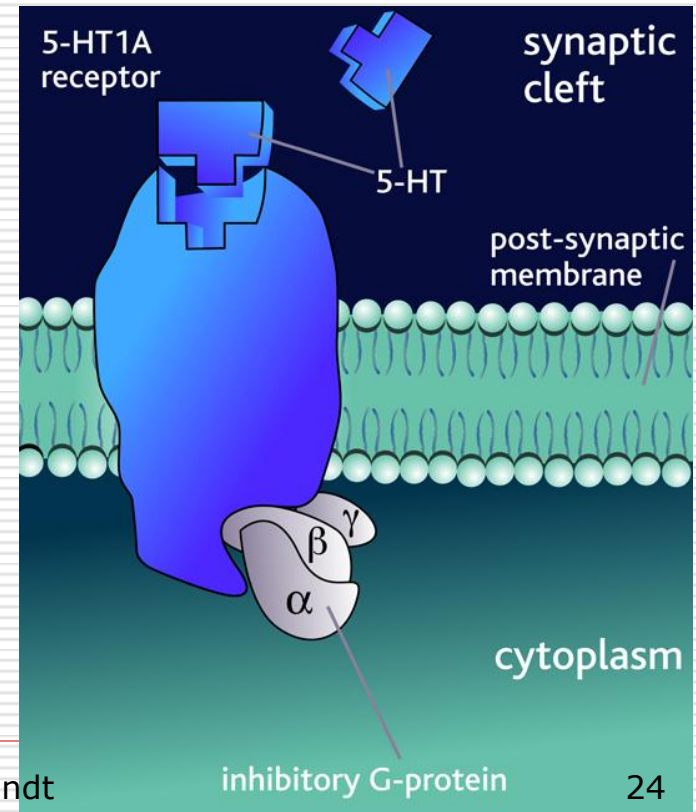


Serotonin-Rezeptoren

Serotonin vermittelt physiologische Effekte

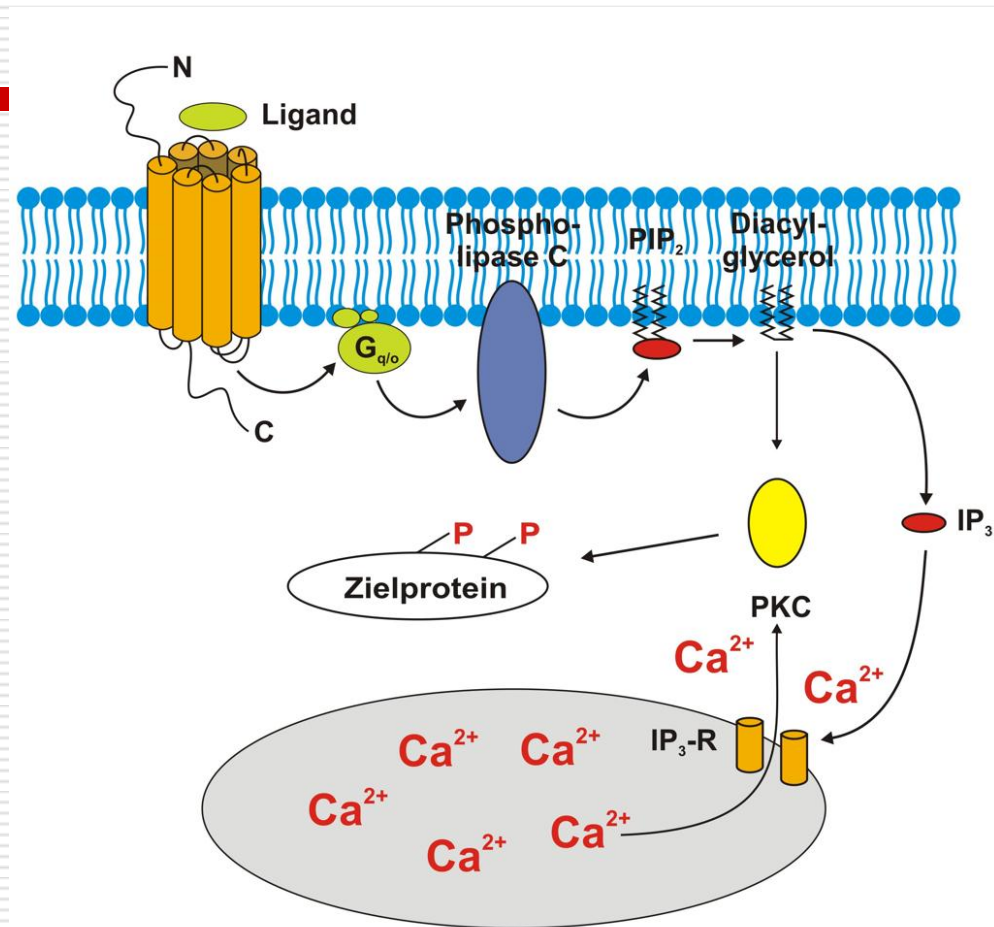
=> Aktivierung verschiedener 5-HT Rezeptoren

- 14 Rezeptoren:
- 7 Familien (5-HT₁-5-HT₇)
 - fast alle G-Protein gekoppelt
 - nur 5-HT₃ bilden Ionenkanäle
- komplexe Signalwege



Intrazelluläre Signalwege (G-Protein gekoppelt)

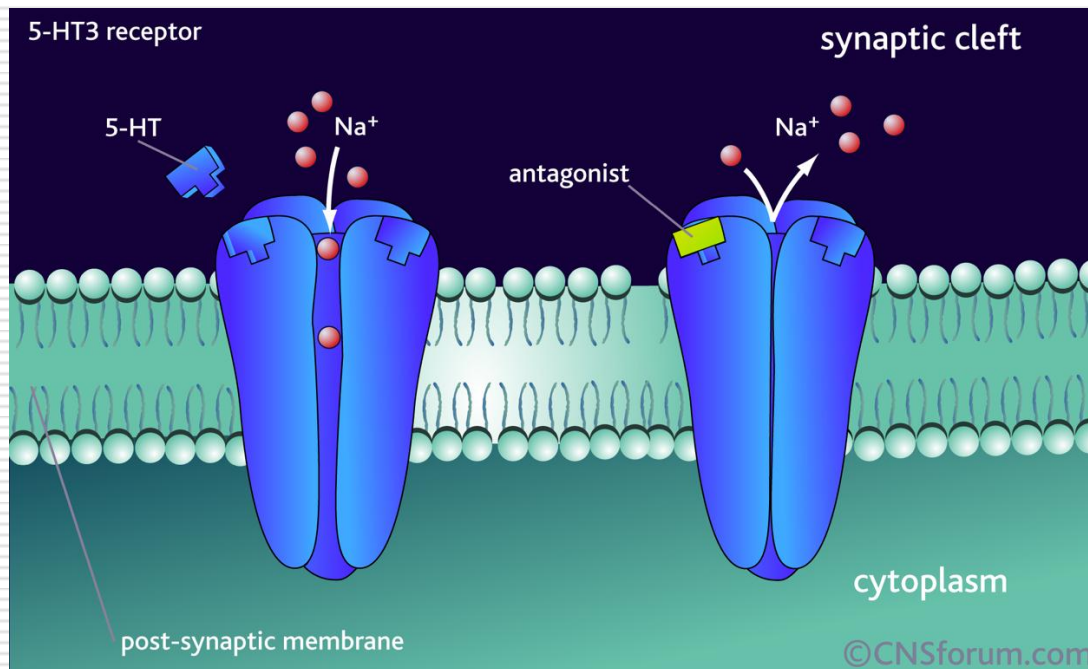
1. Neurotransmitter dockt an Rezeptor
2. Stimulation der GTP (Guanosintriphosphat) bindenden Proteine
3. Regulierung der Aktivität der Phospholipase
4. Spaltung von Phosphatidylinositol-bisphosphat in Inositol-triphosphat
5. Freisetzung von Ca^{2+} durch IP_3 Bindung



=> Fehlsteuerung biochemischer Vorgänge an Rezeptoren führt zu Migräne

Störung der Nervenerregbarkeit

- Ionenkanäle transportieren elektr. Potentiale
- gestörte Aktivität neuronaler Ionenkanälen



=> Funktionsstörung führt zu Schmerz- und Brechreizen

5-HT1-Rezeptoren / Rezeptoragonisten

5-HT (1B/1D)

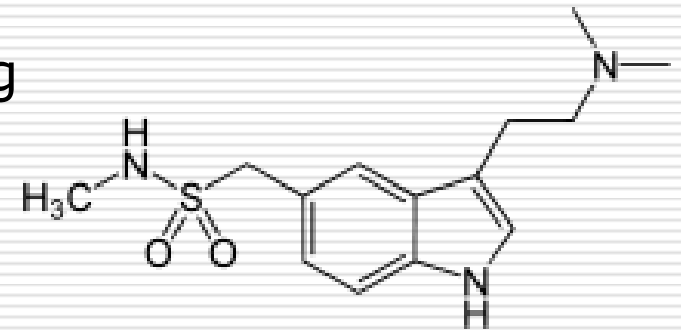
- unterdrücken im ZNS Entzündungsprozesse

5-HT (1F)

- neues Ziel für Medikamentenentwicklung

5-HT (2B)

- wichtig für Migräneprophylaxe



Triptan (Sumatriptan)

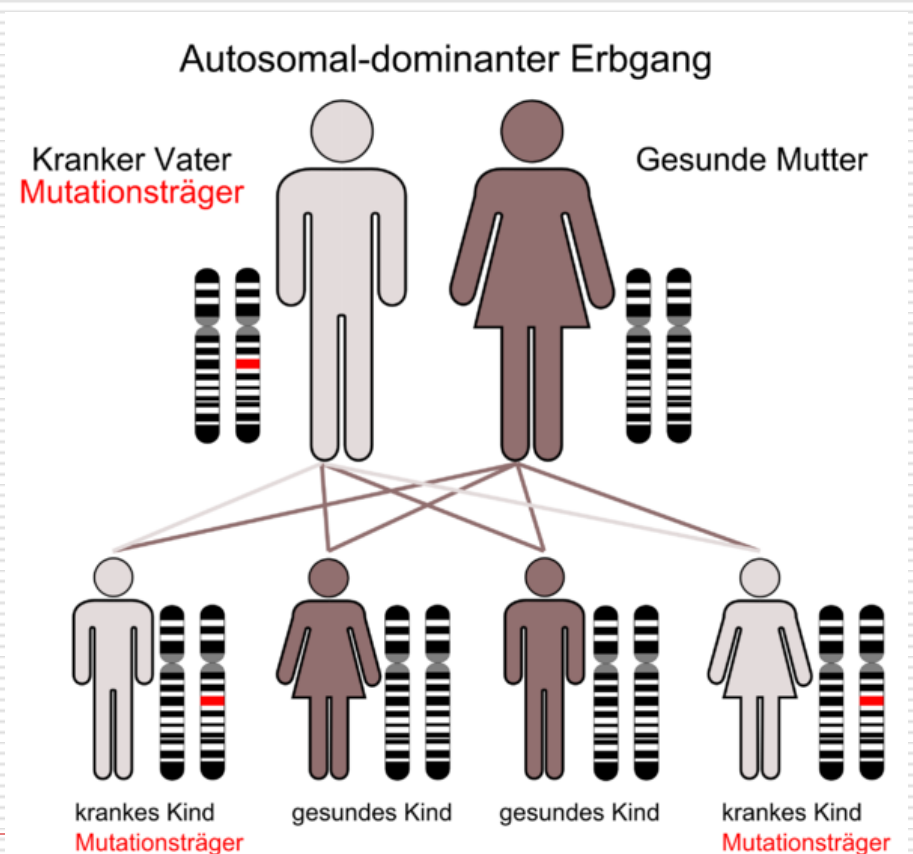
Wirkmechanismen:

1. Verengung der zerebralen Blutgefäße
2. Hemmen Ausschüttung entzündlicher Substanzen
3. Hemmen Ausbreitung von Schmerzreizen

Genetische Ursachen

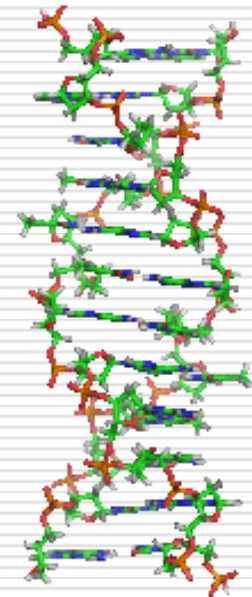
- Familiäre hemiplegische Migräne (FHM)
- 3 Mutationen bekannt
 - FHM1
 - FHM2
 - FHM3

-klassischer Mendel'scher Erbgang



Genetische Ursachen

- FHM1 CACNA1A Gen auf Chromosom 19
=> codiert Untereinheit Ca-Kanals (17 Mutationen)
- FHM2 ATP1A2 Gen auf Chromosom 1
=> codiert Untereinheit Na/K-Pumpe (22 Mutationen)
- FHM3 SCN1A Gen auf Chromosom 2
=> codiert Untereinheit Na-Kanal (1 Mutation)



=> Assoziation mit Epilepsie

Therapiemöglichkeiten

Medikamentöse Therapie

- Antimetika

- Analgetika

 - Aspirin, Paracetamol, Ibuprofen

- Triptane

 - Serotonin Agonisten

- Mutterkornalkaloide

 - Ergatamine

Therapiemöglichkeiten

- Nicht medikamentöse Therapien
 - Gefäßtraining (Vasokonstriktionstraining)
 - Körperliche Maßnahmen
 - Verhaltensmedizinische Techniken
 - Umgehen von Triggerfaktoren
 - psychologische Schmerzbewältigung
 - Akupunktur
 - Hypnosen

Zusammenfassung

- ❑ 10 % der Bevölkerung betroffen
- ❑ Verschiedene Krankheitsbilder
- ❑ Serotonin Gleichgewichtsstörung
- ❑ Therapieansätze: 5-HT Rezeptoren
- ❑ Nicht heilbar

Quellen

- www.wikipedia.de
- www.fz-juelich.de
- doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00499.x
- doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00486.x
- www.elsevier.com/locate/pneurobio
- <http://www.onmeda.de/krankheiten/migraene.html>
- <http://www.stern.de/kopfschmerz/erkrankungen/migraene-gewitter-im-kopf-597723.html>