

Diplomarbeit

Die Rolle von 5-HT-Rezeptoren in der Depression

eingereicht von

Clemens Hacker

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.Prof. Dr.med.univ. Josef Donnerer

Graz, 03.08.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.08.2016

Clemens Hacker, eh.

Danksagung

Ich danke meinem Betreuer, Herrn Professor Eckhard Beubler, für die Möglichkeit der Verwirklichung dieser Arbeit, ferner für die hilfreichen Ratschläge und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Meiner Mutter und meinem Vater, der, vom Himmel herabschauend, sicher stolz auf mich wäre, danke ich dafür, dass sie an mich geglaubt haben und immer hinter mir gestanden sind. Meiner Schwester Christine ein Dank dafür, dass sie, so wie sie ist, meine Schwester ist. Schließlich gilt Dank und Liebe meiner Frau Eva und meinen Töchtern Julia und Anna dafür, dass sie mir Sinn und Rückhalt im Leben geben. Ich liebe Euch alle.

Zusammenfassung

Die Depression ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer seit Jahren steigenden Prävalenz- und Inzidenzrate. Die Behandlung erfolgt primär medikamentös, auch wenn mit psychotherapeutischen und biologischen Verfahren weitere wirksame Mittel zur Verfügung stehen. Ein Faktor, der für das Auftreten affektiver Störungen verantwortlich gemacht wird, ist eine Imbalance des serotonergen Systems. Serotonin ist einer der phylogenetisch ältesten Neurotransmitter. Im Gehirn nimmt es bei diversen neuronalen Prozessen eine weitgehend modulierende Rolle ein. Seine starke Verzweigung in alle Teile des Zentralnervensystems spricht dafür, dass Serotonin mit anderen Neurotransmittersystemen interagiert. Aus der Familie der 5-HT-Rezeptoren sind derzeit vierzehn Subtypen bekannt, die auf Grund pharmakologischer und molekularbiochemischer Verwandtschaft in sieben Unterfamilien eingeteilt werden. 5-HT-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten sind bereits im klinischen Alltag als Antiemetika, Anxiolytika und zur Behandlung von Migräne vielfach erprobt. Eine antidepressive Wirkung, die durch eine Blockade oder Aktivierung diverser 5-HT-Rezeptor Subtypen erreicht werden kann, ist Gegenstand lebhafter Forschung. So wird über die Modulation bestimmter Serotoninrezeptoren die Wirkung von Antidepressiva gesteigert, Einfluss auf die neuronale Plastizität und die Störung der Neurotransmission genommen sowie die Freisetzung von Serotonin und anderer Neurotransmitter reguliert. Pharmaka, die bestimmte Serotoninrezeptoren agonistisch oder antagonistisch beeinflussen, werden die derzeitigen Antidepressiva nicht ablösen, jedoch versprechen sie, zukünftig eine wertvolle Ergänzung in der antidepressiven Therapie zu werden.

Abstract

Depression is a multifactorial disease which is facing growing numbers of incidence and prevalence. There exist different treatment modalities of depressive disorders, which include drugs as well as psychotherapeutic and biological treatments. A factor which is blamed for the occurrence of such disorders is an imbalance of the serotonergic system. Being one of the phylogenetically oldest neurotransmitters serotonin largely plays a modulating role in the CNS. Its strong ramification in all parts of the central nervous system suggests an intense interaction between serotonin and other neurotransmitters. The family of 5-HT-receptors currently consists of fourteen subtypes which are divided into seven subfamilies due to pharmacological and biochemical similarities. 5-HT receptor agonists and antagonists are already clinically used as antiemetics, anxiolytics and as a treatment of migraine. The antidepressant effect achieved by a blockade or an activation of 5-HT receptor subtypes is object of lively research. In this regard the modulation of certain serotonin receptors causes an increased effect of antidepressants, an influence on neuronal plasticity as well as on a disruption of neurotransmission and the regulation of the release of serotonin and other neurotransmitters. Drugs that affect certain serotonin receptors in an agonistic or antagonistic way will not be able to replace the current antidepressants. But this review shows that they promise to be a valuable addition to the antidepressant therapy in the future.

Inhaltsverzeichnis

<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	I
Danksagung	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1. Depressive Störungen	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiopathogenese	2
1.3.1 Einfluss genetischer Faktoren	3
1.3.1.1 Familienstudien	3
1.3.1.2 Zwillingsstudien	3
1.3.1.3 Molekulargenetik	4
1.3.2 Neuroendokrinologische Störungen	4
1.3.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	5
1.3.2.2 Kombiniertes Dexamethason-Suppressions-Test	6
1.3.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Depression	6
1.3.3 Störungen der Neurotransmission	7
1.3.4 Chronobiologische Faktoren	8
1.3.5 Neuropathologische Befunde	9
1.3.6 Somatische Faktoren	10
1.3.6.1 Körperliche Erkrankungen	10
1.3.6.2 Drogen und Medikamente	11
1.3.7 Psychologische Theorien	11
1.3.7.1 Psychodynamische Theorie	12
1.3.7.2 Schematheorie	12
1.3.7.3 Interpersonale Theorien	13
1.4 Klinik	13
1.4.1 Psychische Symptome	13
1.4.2 Psychomotorische Symptome	14
1.4.3 Somatische Symptome	14
1.4.4 Depressionsformen	15
1.5 Diagnose und Differentialdiagnostik	16
1.5.1 Diagnose nach ICD-10	16
1.5.2 Fragebögen	17
1.5.3 Differentialdiagnose	18
1.6 Therapie	19
1.6.1 Pharmakotherapie	19
1.6.1.1 Nichtselektive Monoaminrückaufnahme-Inhibitoren (MRI)	20
1.6.1.2 α_2 -Adrenorezeptor Antagonisten	21
1.6.1.3 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)	21
1.6.1.4 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)	22
1.6.1.5 Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren)	22
1.6.1.6 Noradrenalin- und Dopaminrückaufnahme-Inhibitoren (NDRI)	23
1.6.1.7 Selektive Noradrenalinrückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)	23
1.6.1.8 5-HT _{2c} -Rezeptor Antagonisten	24
1.6.1.9 Weitere Wirkprinzipien	24
1.6.2 Psychotherapeutische Therapieverfahren	27
1.6.2.1 Interpersonale Therapie (IP)	27
1.6.2.2 Kognitive Verhaltenstherapien (CBT)	28
1.6.3 Zusätzliche therapeutische Verfahren	29

1.6.3.1	Lichttherapie	29
1.6.3.2	Schlafentzug	29
1.6.3.3	Elektromagnetische Stimulationen	30
2.	Das serotonerge System	31
2.1	Biosynthese und Metabolismus von Serotonin	32
2.1.1	Der Serotonintransporter (5-HTT)	33
2.2	Funktionen von Serotonin	34
2.2.1	Funktionen außerhalb des ZNS	34
2.2.2	Funktionen im ZNS	34
2.2.2.1	Schlaf-Wach-Rhythmus	35
2.2.2.2	Appetit	35
2.2.2.3	Schmerz	36
2.2.2.4	Sexualverhalten	36
2.2.2.5	Temperaturregulation	36
2.2.2.6	Stimmung	37
2.3	Anatomie des neuronalen serotonergen Systems	37
2.3.1	Superiore Gruppe	38
2.3.2	Inferiore Gruppe	39
2.3.3	Afferente Bahnen	40
2.3.4	Efferente Bahnen	40
3.	5-HT Rezeptoren	43
3.1	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	45
3.1.1	Adenylatzyklase-gekoppelte Rezeptoren	46
3.1.2	Phospholipase C β -gekoppelte Rezeptoren	47
3.2	Ligand-gesteuerte Ionenkanäle	47
3.3	Der 5-HT ₁ -Rezeptor	48
3.3.1	Der 5-HT _{1A} -Rezeptor	49
3.3.1.1	Verteilung der 5-HT _{1A} -Rezeptoren im ZNS	50
3.3.1.2	5-HT _{1A} -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	50
3.3.1.3	Medikamentöse Beeinflussung der 5-HT _{1A} -Rezeptoren	51
3.3.2	Der 5-HT _{1B} -Rezeptor	52
3.3.2.1	Verteilung der 5-HT _{1B} -Rezeptoren im ZNS	53
3.3.2.2	5-HT _{1B} -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	53
3.3.2.3	Medikamentöse Beeinflussung des 5-HT _{1B} -Rezeptors	54
3.3.3	Andere 5-HT ₁ -Rezeptoren	54
3.4	Der 5-HT ₂ -Rezeptor	54
3.4.1	Der 5-HT _{2A} -Rezeptor	55
3.4.1.1	Verteilung der 5-HT _{2A} -Rezeptoren im ZNS	56
3.4.1.2	5-HT _{2A} -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	56
3.4.2	Der 5-HT _{2B} -Rezeptor	57
3.4.3	Der 5-HT _{2C} -Rezeptor	58
3.4.3.1	Verteilung der 5-HT _{2C} -Rezeptoren im ZNS	58
3.4.3.2	5-HT _{2C} -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	59
3.5	Der 5-HT ₃ -Rezeptor	59
3.5.1	Die Untereinheiten des 5-HT ₃ -Rezeptors	60
3.5.2	Verteilung der 5-HT ₃ -Rezeptoren im ZNS	61
3.5.3	5-HT ₃ -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	63
3.5.3.1	Komorbidität mit psychiatrischen und metabolischen Erkrankungen	64
3.5.4	Hypothesen zur antidepressiven Wirkung von 5-HT ₃ -Rezeptor Antagonisten	65
3.5.4.1	Störungen der Neurotransmission	65
3.5.4.2	Neuroendokrinologische Störungen	67
3.5.4.3	Oxidativer Stress	68
3.5.4.4	Neuronale Plastizität	69
3.6	Der 5-HT ₄ -Rezeptor	70
3.6.1	Verteilung der 5-HT ₄ -Rezeptoren im ZNS	70
3.6.2	5-HT ₄ -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	71

3.7	Der 5-HT ₆ -Rezeptor	71
3.7.1	Verteilung des 5-HT ₆ -Rezeptors im ZNS	72
3.7.2	5-HT ₆ -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	72
3.8	Der 5-HT ₇ -Rezeptor	73
3.8.1	Verteilung der 5-HT ₇ -Rezeptoren im ZNS.....	73
3.8.2	5-HT ₇ -Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen	74
4.	Pharmakologische Intervention an 5-HT-Rezeptoren	75
4.1	5-HT-Rezeptor Agonisten	75
4.1.1	Nichtselektiver 5-HT-Rezeptor-Agonist Ergotamintartrat	75
4.1.2	Selektive 5-HT-Rezeptor Agonisten.....	76
4.1.2.1	Azapirone (5-HT _{1A}).....	76
4.1.2.2	Methylphenidat (5-HT _{1A} , 5-HT _{2B}).....	76
4.1.2.3	Triptane (5-HT _{1B} , 5-HT _{1D}).....	77
4.1.2.4	Urapidil (5-HT _{1A})	77
4.1.2.5	Weitere Agonisten.....	78
4.2	5-HT-Rezeptor Antagonisten.....	78
4.2.1	Nichtselektive 5-HT-Rezeptor Antagonisten	78
4.2.2	Selektive 5-HT ₃ -Rezeptor Antagonisten	78
5.	Conclusio	81
6.	Literaturverzeichnis	83

Glossar und Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytyptamin=Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
BDNF	Brain-derived neurotropic factor
CLN	Caudaler linearer Nucleus
DAG	Diacylglycerin
DRN	Dorsaler Raphe-Kern
DSA	Duales serotonerges Antidepressivum
EC	Enterochromaffin
ECT	Elektrokrampftherapie
GM	Glutamatmodulator
HDRS	Hamilton-Depression-Rating-Skala
HPA	Hypothalamic pituitary adrenal (axis)
IP ₃	Inosit-1,4,5-trisphosphat
IRN	Intermediärer retikulärer Nucleus
LPGN	Lateraler paragigantozellulärer Nucleus
MAO	Monoaminoxidase
MRI	Monoaminorückaufnahmehemmer
MRN	Medianer Raphe-Nucleus
NA	Noradrenalin
NDRI	Noradrenalin/Dopamin-Rückaufnahmehemmer
NRM	Nucleus raphe magnus
NRO	Nucleus raphe obscurus
NRPa	Nucleus raphe pallidum
PKA	Proteinkinase A
ROS	Reactive oxygen species
SNRI	Selektiver Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer
SSNRI	Serotonin/Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Rückaufnahmehemmer
uvm	Und vieles mehr

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Regulation der HPA-Achse (6)	6
Abbildung 1-2 Wirkprinzipien der Antidepressiva (nach Graefe et al (13))	20
Abbildung 2-1 Serotoninsynthese (14)	32
Abbildung 2-2 Das serotonerge System mit seinen Projektionen (19).....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1 Pharmakokinetische Daten von ausgewählten Antidepressiva (modifiziert nach Graefe et al (13))	26
Tabelle 3-1 Wirkung ausgewählter Serotoninrezeptoren (modifiziert nach Graefe et al (13)).....	44
Tabelle 4-1 Dosierungen von 5-HT-Rezeptor Agonisten/Antagonisten (modifiziert nach Graefe et al (13))	80

1. Depressive Störungen

1.1 Definition

Das aus dem Lateinischen stammende Wort Depression bedeutet übersetzt „Niederdrückung“. Im Alltag wird dieses Wort oft anders verwendet als in der Medizin. So gilt in der Alltagssprache jemand, die oder der sich traurig und lustlos zeigt, als depressiv; dies ist nicht unbedingt ident mit der Krankheit Depression. Diese wurde bereits von Hippokrates beschrieben und erfuhr bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts mehrere Definitionsänderungen. In dieser Zeit wurde der heute gebräuchliche Begriff der Depression erstmals in der medizinischen Nomenklatur verwendet. Freilich war hierbei vor allem die Minussymptomatik im Vordergrund und im Sinne eines manisch-depressiven Einheitskonzepts wurden alle affektiven Störungen unter diesem Überbegriff subsummiert. Noch 1977 teilte die WHO die affektiven Psychosen in die drei postuliert-hypothetischen Ursachen „psychogen“, „endogen“ und „somatogen“ ein. (1) Die seit 1992 gebräuchliche Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) der WHO teilt die nun affektiven Störungen auf Grund klinischer Ordnungskategorien wie Polarität, Zeitkriterium, Stärke der Symptomatik und Verlauf ein. (1) Unter affektiven Störungen selbst versteht man krankhafte Veränderungen der Stimmung und des Antriebs. Kommt es neben depressiven auch zu manischen Phasen, so spricht man von einer bipolaren affektiven Störung. Diese wird, so wie die unipolare affektive Störung, weiter unterteilt. Eine eingehendere Klassifizierung der unipolaren affektiven Störung wird in einem späteren Kapitel beschrieben.

1.2 Epidemiologie

Die WHO schätzt die Anzahl der weltweit von Depression betroffenen Personen auf 350 Millionen. (2) Vor allem junge Menschen, typischerweise Mitte bis Ende 20, sind erstmals davon betroffen. Die Prävalenz dieser Störung ist bei Frauen etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei Männern. In den meisten Fällen verläuft die Depression chronisch oder aber rezidivierend episodenhaft. Sogar bei Patientinnen und

Patienten, die so weit genesen, dass diese Störung nicht mehr nachgewiesen werden kann, kann sie subklinisch noch Jahre weiter bestehen.

Nach der Ausprägung unterscheidet man leichte, mittelgradige und schwere Formen. Im schlimmsten Fall kommt es zum Selbstmord. Man nimmt an, dass sich pro Jahr eine Million Menschen auf Grund einer Depression das Leben nehmen. (2) Unter diesem Aspekt ist das Wissen, dass in etwa jede zehnte Patientin beziehungsweise jeder zehnte Patient einer Allgemeinpraxis unter Depressionen unterschiedlicher Ausprägung leidet, gesondert hervorzuheben. Eine Hausärztin oder ein Hausarzt erkennt in der Regel nur die Hälfte der betroffenen Patientinnen und Patienten, und in 90% aller Fälle dosiert er die Antidepressiva entweder nicht hoch genug oder gibt sie für eine zu kurze Dauer. (3) Im Hinblick darauf, dass viele Suizidversucherinnen und Suizidversucher kurz davor ihre Hausärztin oder ihren Hausarzt aufgesucht haben, kommt der Primärversorgung eine entscheidende Rolle zu. Andere Gründe, weshalb eine Behandlung nicht erfolgt, sind fehlende Ressourcen, eine zu geringe Anzahl an weiblichen und männlichen Fachkräften oder das soziale Stigma, welches mit diesem Gemütsleiden assoziiert ist.

Betrachtet man die wirtschaftliche Dimension depressiver Störungen, so werden die Volkswirtschaften durch steigende Prävalenz- und Inzidenzzahlen in hohem Maße belastet. Sowohl direkte Behandlungskosten als auch indirekte Folgekosten, wie Krankenstände und Frühpensionen, strapazieren das Gesundheitsbudget. Die neueste Global Burden of Disease (GBD) Study, welche 2013 veröffentlicht wurde, listet die Depression als Grund für eine Erwerbsunfähigkeit und Invalidität bereits an zweiter Stelle weltweit auf. (4) Des Weiteren sieht diese Studie die Depression als einen Hauptgrund für Suizide und ischämische Herzkrankheiten.

1.3 Ätiopathogenese

Obwohl sich affektive Erkrankungen in den letzten Jahren reger Forschung erfreuen, besteht erstaunlicherweise noch großer Forschungsbedarf hinsichtlich ihrer Ätiopathogenese. An Erklärungsansätzen biochemischer, pathophysiologischer, kognitiver, soziogenetischer und lerngeschichtlicher Natur fehlt es nicht; jedoch sind viele Modelle noch nicht hinreichend durch Studien belegt. Die rein neurobiologischen Modelle der 1980er haben sich als zu simpel erwiesen.

Heute geht man im Sinne eines biopsychosozialen Modells von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese aus. Es handelt sich somit um ein komplexes Wechselspiel zwischen genetischen, biologischen und psychosozialen Faktoren.

1.3.1 Einfluss genetischer Faktoren

Der Einfluss genetischer Faktoren lässt sich mittels Familienstudien, Zwillingsstudien und molekulargenetischen Untersuchungen indirekt beweisen.

1.3.1.1 Familienstudien

Depressionen treten familiär gehäuft auf. So haben Verwandte ersten und zweiten Grades depressiver Patientinnen und Patienten ein drei – bis fünffach höheres Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken. (5) Erwähnenswert ist, dass Angehörige von Patientinnen und Patienten mit bipolaren Störungen sowohl unipolare- als auch bipolare Störungen entwickeln können während unipolare affektive Störungen zu einem großen Teil als solche weitergegeben werden. Dabei beeinflussen sowohl die Ausprägung der Depression als auch das Ersterkrankungsalter das Risiko, zu erkranken. Durch die zunehmende Zahl an Kindern mit depressiven Störungen wurde die Forschung dahingehend innerhalb der letzten Jahre intensiviert. Dabei fand man heraus, dass Kinder, in deren Familie ein Elternteil betroffen war, häufiger an affektiven Störungen erkranken. Sind beide Elternteile betroffen, so ist das Risiko einer uni-oder bipolaren Störung ungleich höher.

1.3.1.2 Zwillingsstudien

Die Vererbung bipolarer affektiver Störungen ist mit 70-90% höher als diejenige unipolarer affektiver Störungen, welche 35-70% beträgt. (5) Die Konkordanz beträgt für unipolare affektive Störungen 23-50% bei monozygoten Zwillingen und 14-37% bei dizygoten Zwillingen. (5)

1.3.1.3 Molekulargenetik

Auch hier geht man von mehreren Ursachen aus, welche in verschiedenem Ausmaß zur Erkrankung der Depression beitragen. Es spielen nicht nur disponierende Gene, sondern auch diverse Umweltfaktoren und Gen-Gen-Interaktionen eine Rolle. Mittels Kopplungsanalysen werden diverse Regionen auf bestimmten Chromosomen abgegrenzt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit sogenannte Kandidatengene beherbergen. Für unipolare Depressionen wurde die Region 15q25-q26 bestätigt. Weitere Kandidatenregionen sind 1p36, 12q23.3-q24.11 und 13q31.1-q31.3. (5) Insgesamt gibt es, im Gegensatz zu bipolaren Störungen, diesbezüglich noch wenige Publikationen, so dass neuere Studien zu diesem Thema abgewartet werden müssen. Auch Assoziationsanalysen zeigen mögliche krankheitsverursachende Genvarianten auf. Kommt ein spezifisches Allel häufiger bei Erkrankten als bei Gesunden vor, so handelt es sich um eine Assoziation. Die Wirksamkeit selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Behandlung depressiver Erkrankungen konzentrierte die Suche vor allem auf die Gene des serotonergen Systems. Der Hebel dieser Substanzen setzt am Serotonintransporter an. Dieser resorbiert Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Wichtig für den Transporter ist das 5-HT SLC6A4-Gen auf Chromosom 17q; die Promotorregion 5-HTTLPR wurde mehrfach mit dem Auftreten depressiver Störungen assoziiert aufgefunden. (5) Weitere molekulargenetische Ansatzpunkte für uni- und bipolare Erkrankungen sind der brain-derived neurotrophic factor (BDNF), das COMT-Gen, das disrupted in schizophrenia 1-Gen (DISC1) sowie das Neuregulin 1-Gen. (5)

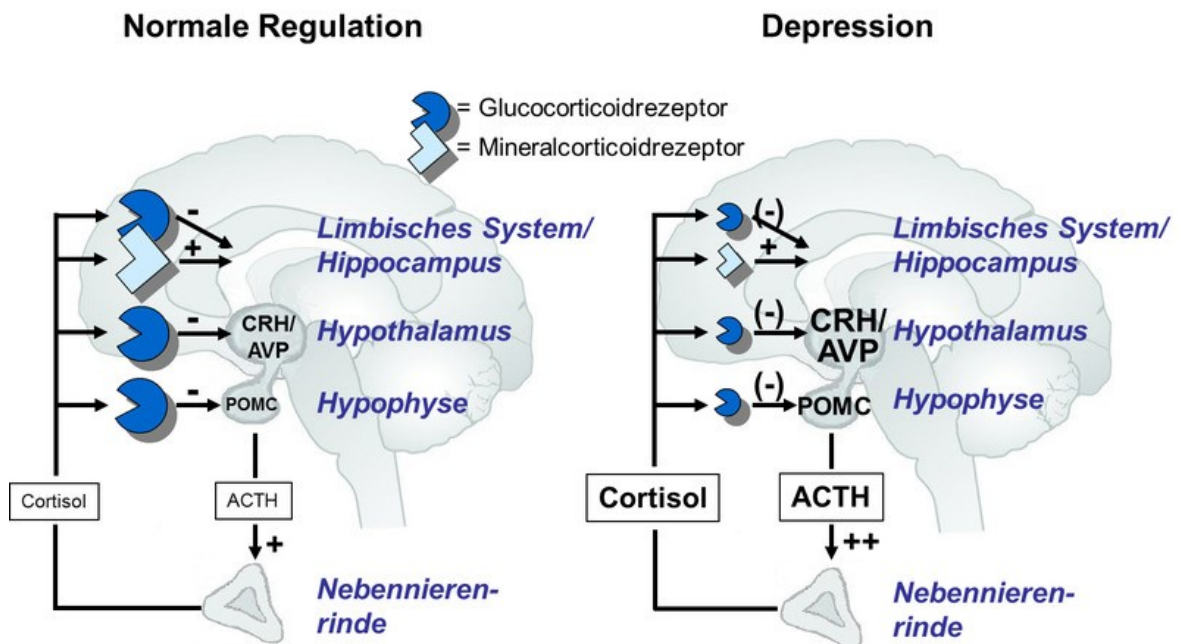
1.3.2 Neuroendokrinologische Störungen

Sowohl Kortison als auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA-Achse) sind wichtige Werkzeuge für die Stimmungsregulation und bei an Depression erkrankten Patientinnen und Patienten oftmals gestört.

1.3.2.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Hierbei handelt es sich um eine dreigliedrige Hormonachse. Diese besteht aus den Peptidhormonen Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) sowie dem Steroidhormon Kortison. Die übergeordnete Regulation zur Ausschüttung von CRH erfolgt durch das limbische System, hauptsächlich in der Gestalt des Hippocampus. Somit verbindet die HPA-Achse das zentrale Nervensystem mit dem Hormonsystem. Kortison wiederum wirkt über eine Feedback-Schleife hemmend auf die Ausschüttung von CRH und ACTH. Diese Hemmung wird über Mineralkortikoid-Rezeptoren und Glukokortikoidrezeptoren erwirkt. Bei einer gestörten Feedback-Schleife, wenn also Kortison keine Senkung von CRH herbeiführt, kommt es zu einer Hyperaktivität der HPA-Achse. Solch eine Fehlfunktion findet man häufig bei affektiven Störungen. Man nimmt an, dass dies an einer zu geringen Anzahl oder einer eingeschränkten Funktion an Kortikosteroidrezeptoren liegt (siehe Abbildung 1.1).

Abbildung 1-1 Regulation der HPA-Achse (6)



1.3.2.2 Kombiniertes Dexamethason-Suppressions-Test

Um die Funktion der HPA-Achse zu überprüfen, bietet sich der Dex/CRH-Test an. Um 23:00 Uhr wird eine bestimmte Menge Dexamethason injiziert. Bei Gesunden Patientinnen und Patienten stellt dies ein Eingreifen in die negative Feedback-Schleife dar und resultiert in einer morgendlichen Suppression von Kortison. Am folgenden Tag wird den Patientinnen und Patienten zusätzlich eine geringe Menge CRH verabreicht. Danach werden die ACTH- und Kortison-Werte ermittelt. Pathologische Werte können auf eine Depression, ein Cushing-Syndrom, auf Anorexia nervosa oder eine schwere Sepsis verweisen.

1.3.2.3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und Depression

Eine Überfunktion der HPA-Achse ist eine der am häufigsten vorkommenden Befunde in der Diagnostik depressiver Störungen. (7) Erhöhte Kortisonwerte können unter anderem im Plasma und im Speichel nachgewiesen werden. Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen reagieren auf

Stresssituationen zwar ähnlich wie gesunde Personen, jedoch erholen sie sich um vieles langsamer. Auch der Dexamethason-Suppressions-Test weist erhöhte Werte auf. Im Zuge einer gelungenen Behandlung normalisieren sich diese Werte meist wieder. Manche remittierte Patientinnen und Patienten zeigen aber weiterhin erhöhte Kortisonwerte im Speichel sowie einen pathologischen Dex/CRH-Test. Studien zufolge zeigt diese Patientengruppe eine erhöhte Rückfälligkeit innerhalb der nächsten zwölf Monate. (8) Ein erhöhter Kortisonspiegel ist aber nicht nur ein Parameter für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, rückfällig zu werden, sondern auch ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression. Kortison erscheint unter diesem Aspekt als ein berechtigter Endophänotyp.

1.3.3 Störungen der Neurotransmission

Um eine Depression zu behandeln muss man die Fähigkeit des Gehirns, Stimmungen zu regulieren, verbessern. Dabei spielen Neurotransmitter nicht die einzige, aber dennoch eine wichtige Rolle. Sie werden auf einen elektrischen Reiz hin in den Synapsenspalt abgegeben. Durch ihre einzigartige Form können die Neurotransmitter an diverse Rezeptoren binden. Wenn das geschieht, wird der chemische Reiz wieder in einen elektrischen Reiz umgewandelt oder/und es werden intrazelluläre Prozesse in Gang gesetzt. Unabhängig von der Art der Antwort löst sich der Neurotransmitter vom Rezeptor und wird in weiterer Folge wieder gespeichert oder abgebaut.

Insbesondere die Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin werden mit affektiven Erkrankungen in Verbindung gebracht. Ihre Rolle im Gehirn beinhaltet die Regulation von Emotionen, die Reaktionen auf Stress sowie die Steuerung von Schlaf, Appetit und Sexualität. Das Hauptaugenmerk richtet sich bei der Depression vor allem auf das limbische System und den Hypothalamus. Es ist noch unklar, ob Veränderungen der Neurotransmitterspiegel eine Depression auslösen oder ob umgekehrt eine Depression für Änderungen der Neurotransmitterspiegel verantwortlich ist. Beides erscheint möglich.

Reagieren Rezeptoren auf einen bestimmten Neurotransmitter inadäquat, werden zu wenige Neurotransmitter produziert oder zu schnell aus dem synaptischen Spalt entfernt, so kann dies einen direkten Einfluss auf die Stimmung haben. So

postulierten Schildkraut und Coppen bereits in den 1960ern die Noradrenalin-beziehungsweise Serotoninmangelhypothese. Hiernach sind die Noradrenalin- und Serotoninspiegel im ZNS bei unipolaren affektiven Störungen vermindert. (1) Die Verbindung zwischen Monoaminen und Depression wurde durch Beobachtung nach der Gabe primär zweier Medikamente hergestellt: Reserpin und MAO-Hemmer. Während die Gabe von Reserpin, welches biogene Amine „entspeichert“, vermehrt Depressionen herbeiführt, bewirkt die Gabe von MAO-Hemmern genau das Gegenteil. Die Wirkung der Antidepressiva ist bis heute noch Gegenstand intensiver Forschung. Nach Holsboer sind mehrere Signalwege für die komplexe klinische Wirkung verantwortlich. So interferieren Antidepressiva mit Glutamatrezeptoren, verstärken die Funktion der Kortikosteroidrezeptoren und induzieren im Hippocampus eine Neurogenese. (1)

1.3.4 Chronobiologische Faktoren

Das übergeordnete Zentrum des Tag-Nacht-Rhythmus, der Hauptschrittmacher, liegt im vorderen Hypothalamus im Nucleus suprachiasmaticus. Dieses wiederum wird von Zeitgebern beeinflusst. Der bedeutendste Zeitgeber ist Licht, weitere sind nicht-photonischer (Sport, Bewegung, Ernährung) oder sozialer (Arbeit, Beziehungen, Probleme) Natur. Licht gelangt über photosensitive Ganglienzellen der Retina zum Tractus retinohypothalamicus, welcher wiederum zum Nucleus suprachiasmaticus führt. Dorthin führt auch ein indirekter Weg über das Corpus geniculatum laterale und die Raphe-Kerne. Dabei ist vor allem im Kontext mit Depressionen hervorzuheben, dass diese Kerne den höchsten Serotoningehalt des Gehirns beheimaten.

Eine wichtige Efferenz des Nucleus suprachiasmaticus führt zum Nucleus paraventricularis im Hypothalamus. An diesem Ort wird über die Sekretion von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) nicht nur eine Verbindung zur Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse hergestellt, sondern es wird über mehrere Verschaltungen auch die Epiphyse erreicht, in welcher das Hormon Melatonin produziert wird. Melatonin wiederum steuert den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers. Man nimmt an, dass jedes Organ und vielleicht sogar jede Zelle einen eigenen Rhythmus besitzt, deren große Anzahl vom

Hauptschrittmacher über den Nucleus paraventricularis hormonell und autonom synchronisiert wird. (9)

Kommt es abrupt oder über längere Zeit zu einer Rhythmusänderung, so kann diese temporale Kakophonie Stress hervorrufen und somit zu einer Hyperaktivität der HPA-Achse führen. Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen zeigen tageszeitliche Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und zu frühes morgendliches Erwachen; auch zeigen sich oft eine zu Gesunden veränderte Kerntemperatur, Kortisonspiegel und ein veränderter Monoaminmetabolismus. (9) Der individuelle Zyklus scheint genetisch determiniert zu sein. So hat man bereits einige „Tag-Nacht-Rhythmus Gene“ ausgemacht (9), die den Schlaftyp (Nachteulen oder Morgenmenschen) und die Schlaflänge (Langschläferinnen und Langschläfer, Kurzschläferinnen und Kurzschläfer) beeinflussen. In dieser Hinsicht muss aber noch viel geforscht werden. Genetische Prädisposition, hormonelle Schwankungen, Stress und durch die moderne Welt veränderte Licht-Dunkel-Phasen können ein Puzzlestück zur Ausbildung einer Depression sein. Veränderte Schlaf- und Essgewohnheiten sowie nächtliche Hyperaktivität (Fernsehen, Disco, Sport, etc.) tragen das ihre dazu bei.

1.3.5 Neuropathologische Befunde

Mehr Frauen als Männer leiden an einer Depression. Insofern erhebt sich nicht nur die Frage, ob es strukturelle Unterschiede des Gehirns gesunder Patientinnen und Patienten im Vergleich zu denen depressiver Patientinnen und Patienten gibt, sondern auch, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. An affektiven Störungen leidende Patientinnen und Patienten zeigen einen Hang zu leicht höheren Hirngewichten. Jedoch sind die Volumina des Nucleus accumbens, des Thalamus, des Hypothalamus sowie der Basalganglien (inneres und äußeres Pallidum, Caudatum und Putamen) signifikant vermindert. Amygdala, Hippokampus und das basale limbische Endhirn (basaler posteriorer frontaler Abschnitt unterhalb den Fornices) tendieren zu einer Volumenverkleinerung, welche aber nicht signifikant ist. (10)

Der Schwerpunkt der Strukturpathologie liegt im Nucleus accumbens und im Hypothalamus. Ersterer ist Teil des Belohnungssystems des Gehirns und für die

Erwartung eines Glücksgefühls (sogenanntes „wanting“) zuständig. Tiefe Hirnstimulationen dieses Kerns sollen bei therapieresistenten Depressionen wirksam sein. Studien dazu sind aber noch in einem zu frühen Stadium, um Aussagen treffen zu können. Der Hypothalamus wiederum ist das wichtigste Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems. Unter anderem hat er die Aufgabe der Regulation der circadianen Rhythmik und der Stressverarbeitung. Beide sind mit dem medialen und orbitofrontalen Präfrontalkortex verknüpft, welcher eine Rolle bei der emotionalen Verarbeitung spielt. Es finden sich keine krankheitsbedingten Geschlechtsdifferenzen von Hirnstrukturdefiziten. (10) Die Genese unterschiedlicher Qualität depressiver Symptomatik ist hinsichtlich einer neuropathologischen Betrachtungsweise noch nicht erklärbar.

1.3.6 Somatische Faktoren

Die Wechselwirkungen zwischen Depressionen und körperlichen Erkrankungen sind vielfältig. Zum einen verursachen Depressionen oft körperliche Symptome, zum anderen können körperliche Symptome zu Depressionen führen. Auch die Gabe von Medikamenten kann eine Depression begünstigen. Zusätzlich beeinflussen affektive Erkrankungen die Therapiecompliance und haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität.

1.3.6.1 Körperliche Erkrankungen

Eine Reihe von Krankheiten kann mit affektiven Störungen einhergehen. Die Prävalenz einer Depression bei organischen Erkrankungen beträgt bei Demenz zwischen 10% und 40%, bei Diabetes mellitus 24%, bei chronischen Schmerzen zwischen 21% und 32%, bei Epilepsie 55%, beim Morbus Parkinson zwischen 28% und 51% und bei einer HIV Infektion 30%. (11) Krankheiten verändern die persönliche Lebenseinstellung; sie rufen Angst, Trauer und körperliche Stresssymptome hervor. Daraus kann sich, je nach Persönlichkeit, sozialer Unterstützung und dem Vorhandensein von Bewältigungsstrategien, eine Depression entwickeln. Weitere Krankheiten, die mit affektiven Störungen

einhergehen können, sind perniziöse Anämie, systemischer Lupus erythematodes, Morbus Addison, Morbus Huntington, Folsäuremangel und Morbus Cushing.

Als wichtige Differentialdiagnose zur Depression ist die Hypothyreose hervorzuheben. Ursache sind meist eine Hashimoto-Thyreoiditis, eine Strahlentherapie oder eine Behandlung mit Medikamenten. Die Schilddrüsenunterfunktion äußert sich unter anderem durch Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Verlust an Initiative, Desinteresse, Konzentrationsstörungen und Verlangsamung.

1.3.6.2 Drogen und Medikamente

Pharmakogene Depressionen klingen oft nach dem Absetzen des Medikaments rasch wieder ab. In manchen Fällen kann ein Medikament eine schwere Depression auslösen, die nach dem Absetzen desselben noch lange anhält. Besonders bei alten multimorbiden Patientinnen und Patienten kann eine Unterscheidung zwischen einer Depression, die durch körperliche Erkrankungen oder deren medikamentöse Behandlung ausgelöst ist, und einer Altersdepression schwierig sein. Die Liste der Medikamente, die eine Depression auslösen können, ist lang: Herzmedikamente (Reserpin, ACE-Hemmer, Digitalis, Procainamid, uvm.), Sedativa (Benzodiazepine, Baclofen, Barbiturate, uvm.), Parkinsonmedikamente, Antiepileptika, Antibiotika, Schmerzmittel, Stimulantien (Kokain, Amphetamine bei Entzug, Ritalin, uvm.), Zytostatika und Antipsychotika.

1.3.7 Psychologische Theorien

Die meisten Thesen gehen von einem Diathese-Stress-Modell aus. Zur Entwicklung einer Störung sind sowohl Stress als auch eine Disposition für eine bestimmte Krankheit nötig. Sind auftretende Belastungen zu groß, so wird eine Schwelle überschritten, und es kommt zum Krankheitsausbruch. Diese Schwelle kann durch Risiko- und Schutzfaktoren modifiziert werden.

1.3.7.1 Psychodynamische Theorie

Die psychodynamische Theorie konzentriert sich auf unbewusste Konflikte, die im Zusammenhang mit Trauer und Verlust auftreten. Nach Freud bleiben depressive Menschen in der oralen Phase stecken; sie sind von der für sie typischen Triebbefriedigung abhängig. (12) Um Selbstbestätigung zu erfahren, sind sie von anderen Menschen abhängig. Ein Verlust oder ein Entzug der Zuneigung resultiert in einer Introjektion. Dadurch kommt es zu Identifikation mit dem Objekt. Da dieses Objekt auch gehasst wird, richtet sich der Hass gegen sich selbst. Diese Phase wird durch eine erfolgreiche Trauerarbeit abgeschwächt. Gelingt diese nicht, so kommt es zu einem andauernden Prozess von Selbstverachtung und Depression. Somit ist die Depression als eine gegen die eigene Person gerichtete Aggression zu verstehen. Diese Theorie wird kontrovers diskutiert, da depressive Patientinnen und Patienten oft Zorn und Feindseligkeit gegenüber ihnen nah stehenden Personen zeigen. Andererseits werden Depressionen oft von Verlusten (Tod des Kindes, Scheidung, Verlust der Arbeit) ausgelöst.

1.3.7.2 Schematheorie

Die Schematheorie befasst sich mit den selbstschädigenden Einstellungen der Betroffenen. Depressionen resultieren demnach aus fehlangepassten Einstellungen, einseitiger Betrachtungsweise sowie automatischen Gedanken. Durch negative Erlebnisse in der Kindheit oder der Jugend werden negative Schemata gelernt. Diese führen zu Fehlschlüssen, die die Schemata bestärken. Somit kommt es zu einer Verzerrung der Realität. Diese kognitive Verzerrung wiederum hält die negativen Ansichten über sich selbst, die Umwelt und die Zukunft aufrecht. Die wichtigsten Denkfehler sind willkürliche Schlüsse („man taugt nichts weil es regnet“), selektive Abstraktionen („eine Verkäuferin oder ein Verkäufer fühlt sich wertlos, weil ein Produkt kaputt ist“), Übergeneralisierung („jemand hält sich wegen eines Fehlers für eine Versagerin oder einen Versager“) und Über-oder Untertreibung („wegen eines Kratzers am Auto ist der ganze Wagen ruiniert“). (12) Somit sind Depressive Opfer ihrer eigenen unlogischen Selbstbeurteilungen.

1.3.7.3 Interpersonale Theorien

Interpersonale Theorien konzentrieren sich auf die zwischenmenschlichen Faktoren. Allein durch ihr Verhalten vergraulen depressive Personen ihre Mitmenschen, und sie verstärken damit den Mangel an positiver Verstärkung. Dies wird als Verstärkerverlust bezeichnet. Durch mangelnde soziale Unterstützung werden negative Lebensereignisse schwerer bewältigt. Auch werden an Depression Leidende von ihren Mitmenschen oft abgelehnt. Es überrascht nicht, dass auch ihre Partnerschaft häufig durch Feindseligkeit gekennzeichnet ist. Jede kritische Bemerkung der Partnerin oder des Partners ist ein potentieller Trigger für eine erneute Depression. Die ständige Suche nach Bestätigung ist eine kritische Variable der Depression. Bekommen Depressive die Bestätigung, so zweifeln sie diese an; sie suchen in weiterer Folge negatives Feedback, das ihr negatives Selbstbild bestätigt. (12)

1.4 Klinik

Depressionen haben kein einheitliches Erscheinungsbild. Manchmal stehen körperliche Symptome im Vordergrund, manchmal seelische Symptome. Die Einteilung in psychische, psychomotorische und somatische Symptomatik dient daher lediglich einer besseren Übersicht.

1.4.1 Psychische Symptome

Das dominierende Symptom einer depressiv erkrankten Patientin beziehungsweise eines depressiv erkrankten Patienten ist meist eine traurige Verstimmung. Die Betroffenen sind freudlos, hoffnungslos und sehen keinen Weg mehr in die Zukunft. Das geht oft mit einem Gefühl der Gefühllosigkeit einher. Die traurige Verstimmung kann nicht empfunden oder ausgedrückt werden. Alles erscheint leer und tot. Parallel dazu kommt es meistens zu ängstlichen Verstimmungen. Die Patientinnen und Patienten wissen selbst nicht, wovor sie sich fürchten. Es handelt sich um eine unbestimmte allgemeine Lebensangst.

Steht eine dysphorische Stimmung im Vordergrund, so sind die Patientinnen und Patienten meist ausgesprochen gereizt und launisch. Dieser Missmut kann in eine Aggressivität umschwenken. Ein weiteres dominierendes Symptom ist die Denkhemmung. Die Denkabläufe sind verlangsamt, die Konzentrationsfähigkeit nimmt ab. Das Denken selbst dreht sich oft um das Kranksein. Hand in Hand mit einer Denkhemmung kommt es zu einer Antriebshemmung. Weitere Symptome sind Interessenlosigkeit, Schuldgefühle, Wahnideen, innere Unruhe, Einfallsarmut, Ratlosigkeit und sogenannte „Losigkeits-Symptome“ (Freudlosigkeit, Lustlosigkeit, Gefühllosigkeit, uvm.). (1) Auch ist das Suizidrisiko bei depressiv Erkrankten besonders hoch.

1.4.2 Psychomotorische Symptome

Bereits die grobe Betrachtung von Gesichtsausdruck, Sprache, Körperhaltung und der Art der Bewegung lässt oftmals auf eine depressive Symptomatik schließen. Wesentliche Störungen sind eine psychomotorische Agitiertheit und eine psychomotorische Hemmung, die sich im Extremfall als Stupor zeigt. Patientinnen und Patienten mit agitierter Psychomotorik wirken unruhig. Ruhig zu sitzen fällt ihnen schwer, und ihre Bewegungen sind ohne Ziel. Obwohl sie getrieben wirken, sind diese Patientinnen und Patienten in ihrem zielorientierten Denken und ihrem Antrieb gehemmt. Umgekehrt zeigen psychomotorisch gehemmte Patientinnen und Patienten nur geringe spontane Bewegungen. Antworten geben sie nur auf intensives Befragen. Obwohl sie eine quälende Unruhe empfinden, sind sie interessenlos und gleichgültig. Der Extremfall dieser Ausprägung ist der Stupor, welcher durch eine hochgradige Teilnahmslosigkeit, Reglosigkeit und Erstarrung gekennzeichnet ist. (1) In diesem Stadium sind die Patientinnen und Patienten fast bewegungslos und reagieren auch nicht auf die Zuwendung von Angehörigen oder Ärztinnen und Ärzten.

1.4.3 Somatische Symptome

Somatische Symptome beinhalten Vitalstörungen, Biorhythmusstörungen und vegetative Störungen. (1) Viele depressive Störungen gehen mit einer

Beeinträchtigung der Vitalgefühle einher. Allgemein empfinden die Patientinnen und Patienten eine ständige Müdigkeit und Kraftlosigkeit. Zudem werden oft ein Druck- oder Schmerzgefühl in der Magengegend, ein Engegefühl im Hals und ein schwerer Kopf („schwer wie Blei“) beschrieben. Einen besonderen Stellenwert nehmen die Herzbeschwerden ein, da diese im Rahmen eines hypochondrischen Wahns als dramatisch angesehen werden. Schlafstörungen gehören zu den frühen Warnsymptomen. Tagesschwankungen sind eine typische Erscheinung. Die depressive Symptomatik erfährt meist ein Morgentief. Abends ist eine Aufhellung der Stimmung zu beobachten. Die vegetativen Störungen beinhalten Mundtrockenheit, Lichtempfindlichkeit, Verstopfung, Nachlassen von Libido und Potenz sowie Menstruationsstörungen. (1)

1.4.4 Depressionsformen

Die verschiedenen Symptome können in den unterschiedlichsten Kombinationen vorhanden sein. So kann man verschiedene Depressionsformen nach Schweregrad und Anzahl der Symptome unterscheiden: wahnhaft, melancholisch, larviert, gehemmt, agitiert-ängstlich, atypisch, anankastisch und nihilistisch. (1) So stehen zum Beispiel bei der wahnhaften Depression synthyme psychotische Phänomene, bei der larvierten Depression somatische Phänomene und bei der gehemmten Depression Denkhemmung und psychomotorische Hemmung im Vordergrund. Die nihilistische Depression ist insofern ein Extremfall, als dass die Patientin oder der Patient der festen Überzeugung ist, tot zu sein.

Weitere Formen sind die postpartale Depression, die saisonale Depression und die Altersdepression. Die postpartale Depression ist von der milderen Wochenbettdepression („Baby Blues“) zu unterscheiden. Der Baby-Blues ist sehr häufig und stellt ein vorübergehendes Stimmungstief dar. Im Gegensatz dazu versteht man unter dem Begriff postpartale Depression bis zu einem Jahr nach der Geburt auftretende schwere und länger andauernde depressive Erkrankungen. Die saisonale Depression (SAD) ist im Winter zu spüren und verschwindet im Frühling wieder. Es kommt unter anderem zu einer gedrückten Stimmung, vermehrtem Schlafbedürfnis, vermehrtem Verlangen nach Kohlenhydraten und einer Gewichtszunahme. Die Altersdepression hat ihre Ursache meist im Verlust geliebter

Menschen, der nachlassenden körperlichen Gesundheit, einer Vereinsamung oder im Umzug in eine neue Umgebung; sie äußert sich unter anderem in Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schlafstörungen und Appetitlosigkeit.

Die Dysthymie ist eine Sonderform unipolar-affektiver Störungen. Es handelt sich hierbei um eine chronisch depressive Verstimmtheit, die ihren Ausgang häufig bereits in der Phase der Adoleszenz nimmt. Die Suizidrate ist hoch und beträgt circa 10%. (1)

1.5 Diagnose und Differentialdiagnostik

Basis für die Diagnosestellung ist eine umfangreiche psychische Befunderhebung, die ein ausführliches Ärztin/Arzt-Patientin/Patient-Gespräch beinhaltet. Da nicht jede gedrückte Stimmung eine Depression darstellt, müssen behandlungsbedürftige Störungen identifiziert werden. Die Krankheitsanzeichen für das Vorliegen einer Depression sind nach dem internationalen Klassifikationssystem ICD-10 genau definiert. Die ebenfalls gebräuchliche Einteilung und Diagnose der Depression nach der 4. Ausgabe des „Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen“ (DSM-IV) wird an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erwähnt. Hilfreich zur Diagnose von Depressionen ist auch der Einsatz von standardisierten Fragebögen. Ist die betroffene Patientin oder der betroffene Patient einverstanden, so werden auch Angehörige in die Befragung einbezogen. Vorerkrankungen und familiäre Belastung liefern weitere wichtige Informationen. Ist die Diagnose einer Depression gestellt, wird sie in eine leichte, mittelgradige und schwere Form eingeteilt.

1.5.1 Diagnose nach ICD-10

In der ICD-10 werden Depressionen mit F30 bis F39 kodiert. Um eine depressive Episode (F32) zu diagnostizieren, müssen mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen auftreten. Außerdem darf kein Hinweis auf eine manische oder hypomanische Episode vorliegen. Schließlich darf die depressive Episode nicht auf Substanzmissbrauch oder organische psychische Störungen zurückzuführen sein.

Die drei Hauptkriterien zeichnen sich durch eine anhaltende depressive Stimmung, Interessenverlust/Freudlosigkeit sowie Antriebsmangel/erhöhte Müdigkeit aus. Die Zusatzsymptome beinhalten ein vermindertes Selbstwertgefühl, unangemessene Schuldgefühle, suizidale Gedanken, vermindertes Konzentrationsvermögen, psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung, Schlafstörungen und Appetitverlust. (1) Hat man eine Depression diagnostiziert, so lässt sie sich in eine leichte depressive Episode (F32.0; mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome), eine mittelgradige depressive Episode (F32.1; mindestens zwei Hauptsymptome und drei bis vier Zusatzsymptome), eine schwere depressive Episode (F32.2; drei Hauptsymptome und vier oder mehr Zusatzsymptome) und eine schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3; wie F32.2 verbunden mit Wahngedanken) einteilen. Kommt es bei einer leichten depressiven Episode nur zu einer geringfügigen Einschränkung der Lebensqualität, so bedarf eine schwere depressive Episode ständiger Betreuung.

Symptome des somatischen Syndroms (Morgentief, deutlicher Appetitverlust/Libidoverlust, frühes Erwachen, uvm.) sowie psychotische Symptome (depressiver Stupor, Wahnverhalten) gelten als zusätzliche Schwereindikatoren. Treten innerhalb von fünf Jahren mindestens zwei depressive Episoden auf, so spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (F33). Hiervon ist die Dysthymia (F34.1) abzugrenzen. Bei dieser handelt es sich um eine mindestens zwei Jahre anhaltende depressive Verstimmung, die die Kriterien für eine depressive Episode nicht erfüllt.

1.5.2 Fragebögen

Fragebögen ermöglichen eine gute Orientierung und rechtfertigen weitere Untersuchungen. Zum Screening werden die Allgemeine Depressionsskala (ADS), der Gesundheitsfragebogen für Patientinnen und Patienten (PHQ-D) und der WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden empfohlen. Letzterer beinhaltet Fragen zum Wohlbefinden („war ich guter Laune“, „habe ich mich energisch gefühlt“), die mit Werten zwischen 0 und 5 bewertet werden. Ein kleinerer Wert als 13 kann auf eine mögliche Depression hinweisen. Zur Selbstbeurteilung gibt es unter anderem das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), den Gesundheitsfragebogen für Patientinnen

und Patienten (Patient Health Questionnaire=PHQ-D) oder den Fragebogen zur Depressionsdiagnostik nach DSM-IV (FDD-DSM-IV). Fragebögen zur Fremdbeurteilung sind unter anderem die Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS) sowie die Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS). Sowohl die Selbst- als auch die Fremdbeurteilung dienen vor allem der Verlaufsdiagnostik.

1.5.3 Differentialdiagnose

Depressive Symptome können auch im Rahmen anderer psychischer oder körperlicher Erkrankungen sowie im Rahmen von Medikamenten-Nebenwirkungen auftreten. Diese Ursachen müssen vor der Diagnose Depression ausgeschlossen werden. Dazu sind ein exakter internistischer und neurologischer Status durchzuführen. Laborchemische Untersuchungen beinhalten die Bestimmung des Differentialblutbildes, von Hormonen (Schilddrüsenhormone, ACTH, Kortison), der Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, HIV, Lues) und ein metabolisches Screening (Leberwerte, Nierenwerte, Blutzucker, Elektrolyte). Als bildgebende Verfahren sind cCT/cMRT, EEG, Thorax-Röntgen und EKG sinnvoll.

Beispiele für somatogene Differentialdiagnosen sind neurologische Erkrankungen (Morbus Parkinson, Epilepsien, Chorea Huntington, uvm.), endokrinologische Erkrankungen (Hypothyreose, Morbus Cushing, Morbus Addison, uvm.), kardiale Erkrankungen (KHK, st.p. Infarkt, uvm.), rheumatische Erkrankungen (Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, uvm.) und Infektionskrankheiten (Syphilis, HIV, Hepatitis, uvm.). (1) Zur psychiatrischen Differentialdiagnose zählen unter anderem Schizophrenie, Anpassungsstörungen mit kurzer depressiver Reaktion, Angsterkrankungen und hypochondrische Störungen. Pharmakogene Depressionen können nach Einnahme von Antihypertensiva, Antibiotika, Psychopharmaka, Parkinsonmedikamenten und Steroidhormonen auftreten. (1) Zusätzlich ist die Abgrenzung zu sekundären Depressionen infolge einer anderen Erkrankung wichtig. Darunter fallen Essstörungen und Suchterkrankungen.

1.6 Therapie

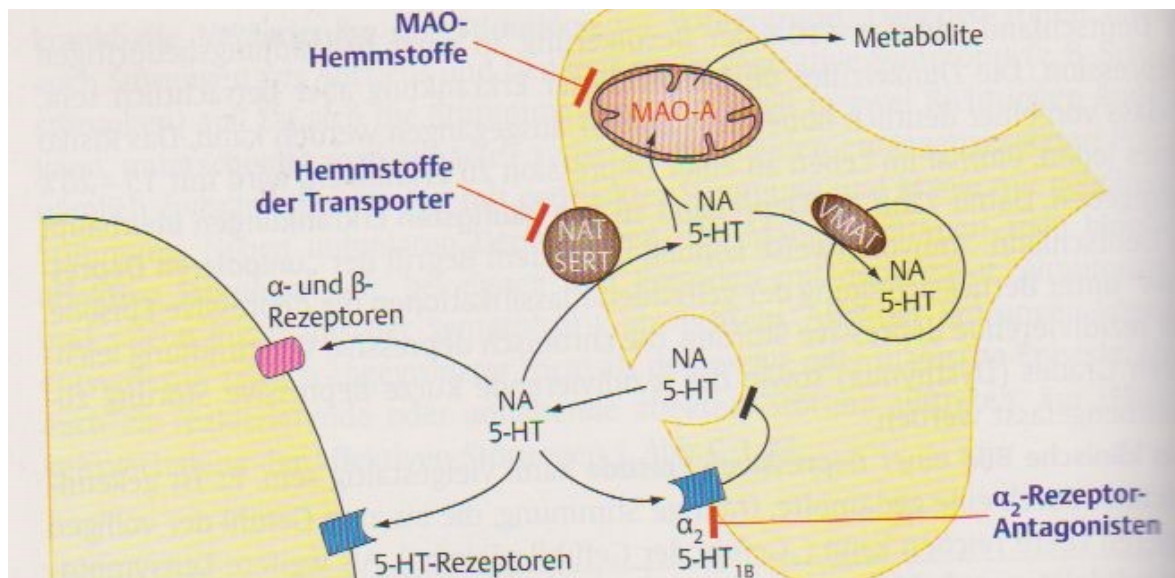
Moderne Behandlungsmethoden führen bei Vorhandensein depressiver Episoden oftmals zu einer Verbesserung. Dennoch muss man sich gewahr sein, dass jede depressive Episode das Risiko für eine weitere Episode erhöht und dass das Absetzen einer Behandlung die Wahrscheinlichkeit einer solchen Entwicklung steigert.

In den meisten Fällen baut die Behandlung der Depression auf drei Grundpfeiler auf: Pharmakotherapie, psychotherapeutische Verfahren und zusätzliche therapeutische Verfahren. Den besten Erfolg bringt eine auf die Patientin oder den Patienten zugeschnittene Depressionsbehandlung, welche die individuell beste Kombination aus den drei Bereichen zusammenstellt. Bei leichten und mittelschweren Depressionen ist die Psychotherapie das Mittel der Wahl. Diese benötigt jedoch naturgemäß mehr Zeit als ein Antidepressivum. Bei schweren depressiven Phasen vertraut man heute auf eine Kombinationstherapie. Ob eine ambulante oder eine stationäre Behandlung notwendig ist, ist von der Schwere der Depression sowie vom individuellen Selbstmordrisiko abhängig. Dieses Kapitel dient lediglich dem Überblick über die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Eine genauere Auseinandersetzung mit den pharmakologischen Strategien, vor allem die Beeinflussung 5-HT Rezeptoren betreffend, folgt im weiteren Teil der Arbeit.

1.6.1 Pharmakotherapie

Bei der Pharmakotherapie nehmen Antidepressiva eine zentrale Rolle ein. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, das Gleichgewicht der Botenstoffe Serotonin und Noradrenalin wiederherzustellen. Dieses Ziel kann auf drei verschiedenen Wegen erreicht werden: eine Hemmung der neuronalen Monoaminotransporter, eine Hemmung der MAO-A und einer Steigerung der Pro-Impuls-Freisetzung durch Antagonisierung präsynaptischer Autorezeptoren (siehe Abbildung 1-2). (13) Die verschiedenen Antidepressiva unterscheiden sich in ihrem Wirkungsprofil. Dieses ist neben dem Nebenwirkungsprofil, dem Alter der Patientin oder des Patienten und der Art der Depression ein wichtiges Kriterium zur Auswahl eines Antidepressivums. (1) So können sie antriebssteigernd, antriebsneutral oder antriebsdämpfend sowie

Abbildung 1-2 Wirkprinzipien der Antidepressiva (nach Graefe et al (13))



sedierend und anxiolytisch wirken. Allerdings entfalten Antidepressiva ihre Wirkung meist erst nach einigen Wochen. Zudem können anfänglich Nebenwirkungen wie Appetitverlust oder Müdigkeit auftreten. Die Betroffenen müssen bis zum Wirkungseintritt also etwas Geduld aufbringen.

1.6.1.1 Nichtselektive Monoaminrückaufnahme-Inhibitoren (MRI)

In diese Gruppe gehören die trizyklischen (TZA) und die im Anschluss besprochenen tetrazyklischen Antidepressiva. Das Grundgerüst der TZA besteht aus drei speziell angeordneten dreigliedrigen Ringsystemen. Funktionell hemmen sie die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin in die Nervenzellen des Gehirns. Dadurch stehen mehr Botenstoffe zur Verfügung. Als Leitsubstanzen gelten Amitriptylin, Imipramin und Desipramin.

Desipramin und Nortriptylin hemmen überwiegend die NA-Wiederaufnahme. Dadurch wirken sie nicht nur stimmungsaufhellend und antriebssteigernd sondern auch psychomotorisch aktivierend. Bei Imipramin und Clomipramin überwiegt die Hemmung der Serotoninaufnahme. Sie gelten als psychomotorisch neutral und anxiolytisch. (13) Amitriptylin, Doxepin und Trimipramin wiederum wirken psychomotorisch dämpfend und schlafanstoßend. TZA sind heutzutage nicht mehr erste Wahl in der Behandlung von Depressionen. Da sie auch eine Reihe anderer Rezeptoren (α_1 -Adrenorezeptoren, Muskarinrezeptoren, H_1 -Rezeptoren, $5-HT_{2A/C}$ -

Rezeptoren) antagonisieren, kommt es gegenüber moderneren Antidepressiva zu deutlich stärkeren Nebenwirkungen. Das bunte Nebenwirkungsprofil beinhaltet vegetative (Mydriasis, Obstipation, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, orthostatische Hypotonie, Schwindel, uvm.) und kardiodepressive (Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Tachyarrhythmien, uvm.) Störungen sowie Gewichtszunahme, Blutbildungsstörungen, allergisch bedingte Hautausschläge und erektile Dysfunktion. (13)

1.6.1.2 α_2 -Adrenorezeptor Antagonisten

Die α_2 -Adrenorezeptor Antagonisten wurden von den trizyklischen Antidepressiva abgeleitet. Sie weisen vier kondensierte Kohlenstoffringe auf. Die drei Vertreter Mianserin, Mirtazapin und Maprotilin blockieren präsynaptisch α_2 -Rezeptoren. Ausserdem antagonisieren sie postsynaptisch 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren. (13) Dadurch steigt einerseits das Angebot von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt, andererseits wirken die Substanzen appetitanregend. Zu den Nebenwirkungen gehören somit neben Müdigkeit, Kopfschmerzen, orthostatischer Hypotonie und peripheren Ödemen auch Appetitsteigerung und Gewichtszunahme.

1.6.1.3 Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)

Die SSRI wirken vor allem aktivierend, stimmungsaufhellend und anxiolytisch. Ihre Wirkung beruht auf einer Hemmung des Serotonin-Rückaufnahme-Transporters. Dadurch verbleibt Serotonin länger im synaptischen Spalt. Dessen Wirksamkeit wird dadurch erhöht. Substanzen dieser Gruppe sind Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin.

Die SSRI besitzen gegenüber den TZA eine deutlich geringere Affinität zu α -Adrenorezeptoren, Histamin-Rezeptoren und Muskarinrezeptoren. Somit weisen sie weniger schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Zu diesen zählen zentralnervöse Störungen (Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, uvm.), gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Durchfälle, kolikartige Bauchschmerzen, uvm.), erhöhte Blutungsneigung, sexuelle Funktionsstörungen und immunallergische Erkrankungen. Auch kann es in der ersten Behandlungswoche zu

einem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) kommen. (13) Durch eine Überdosierung oder einer Kombination mit MAO-Hemmstoffen kann es zum schwerwiegenden Serotoninsyndrom kommen. Bei korrekter Anwendung sind die SSRI relativ nebenwirkungsarm. Die angeführten Nebenwirkungen treten in den ersten Tagen auf und bessern sich in der Regel schnell. Das Absetzen dieser Medikamentengruppe sollte langsam ausschleichend geschehen, da es zu Absetzproblematiken, darunter „brain zaps“ und grippeartigen Symptomen, kommen kann.

1.6.1.4 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Die SSNRI hemmen im ZNS den Serotonintransporter mit höherer Potenz als den Noradrenalintransporter. (13) Durch die verringerte präsynaptische Wiederaufnahme erhöhen sie die Konzentration von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. In Österreich sind Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran zugelassen. Diese drei Stoffe haben eine antidepressive und aktivierende Wirkung. Trotz einer gegenüber den MRI besseren Verträglichkeit können die SSNRI verschiedene unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Diese entsprechen denen der SSRI. Zusätzlich können Blutdruckanstieg und Tachykardie beobachtet werden. Ähnlich den SSRI birgt auch diese Gruppe die Gefahr eines Serotoninsyndroms sowie eines Absetzsyndroms.

1.6.1.5 Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren)

Vom mitochondrialen Enzym MAO existieren zwei Isoformen: MAO-A und MAO-B. Eine antidepressive Wirkung wird durch die Hemmung der MAO-A erreicht, da diese bevorzugt in noradrenergen und serotonergen Neuronen exprimiert wird. Die Hemmung kann selektiv, nichtselektiv, reversibel und irreversibel geschehen. In der Behandlung der Depression werden der selektive reversible Inhibitor Moclobemid sowie der nichtselektive irreversible Inhibitor Tranylcypromin eingesetzt. Sie vermindern den Abbau von Noradrenalin und Serotonin wodurch sich deren Konzentration im synaptischen Spalt erhöht. Beide MAO-Inhibitoren wirken antidepressiv und psychomotorisch aktivierend. Ihr bevorzugtes Aufgabengebiet

sind therapieresistente Depressionen, insbesondere wenn andere Antidepressiva versagen. Moclobemid ist deutlich verträglicher als Tranylcypromin. Bei beiden kommt es als Nebenwirkung zu Mundtrockenheit, Angstzuständen, Reizbarkeit, Übelkeit und allergischen Hautreaktionen; bei Tranylcypromin kommen auf Grund seiner sympathoinhibitorischen Effekte häufig orthostatische Hypotonien hinzu. (13) Hinzu kommen starke Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka und mit tyraminhaltigen Nahrungsmitteln. Letzteres betrifft vor allem Tranylcypromin, da es sowohl die MAO-A als auch die MAO-B hemmt. Dadurch kommt es nach dem Genuss tyraminhaltiger Nahrungsmittel (gereifter Käse, Rotweine, Sauerkraut, Tofu, Schokolade, uvm.) zu massiven Blutdruckerhöhungen und Tachykardien.

1.6.1.6 Noradrenalin- und Dopaminrückaufnahme-Inhibitoren (NDRI)

Der einzig relevante Wirkstoff dieser Klasse ist Bupropion. Dieses hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil entsprechen denjenigen der SSRI. Ob Bupropion bei depressiven Störungen, die mit gesteigerter physischer und psychischer Ermüdbarkeit einhergehen, besser wirksam ist als ein SSRI, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausreichend beantwortet werden. Es verursacht aber häufiger als alle anderen Antidepressiva epileptische Anfälle. (13)

1.6.1.7 Selektive Noradrenalinrückaufnahme-Inhibitoren (SNRI)

Die SNRI entfalten ihre Wirkung über eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Zellen des ZNS. Ihr Einfluss auf Serotonin-/Histamin-/und Acetylcholinrezeptoren ist gering. Der einzige Vertreter dieser Gruppe ist Reboxetin. Seine antidepressive Wirkung ist schwach. Um die aktivierende und konzentrationsfördernde Wirkung zu erzielen, muss eine Durststrecke von mehreren Wochen überwunden werden. Unerwünschte Wirkungen zeigen sich in Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsbeschwerden und suizidalem Verhalten. Manche Autorinnen und Autoren zählen auch die bereits erwähnten Substanzen Maprotilin und Mianserin in diese Gruppe.

1.6.1.8 5-HT_{2c}-Rezeptor Antagonisten

Agomelatin, Ramelteon und Tasimelteon sind Wirkstoffe, die, so wie das natürliche Schlafhormon Melatonin, an Melatonin-Rezeptoren binden. Somit werden sie zur Behandlung von Schlafstörungen verwendet. Durch die Blockade von 5-HT_{2c}-Rezeptoren besitzt Agomelatin zusätzlich eine antidepressive Wirkung. Die Besonderheit dieser Substanz ist, dass sie zu einer Resynchronisierung des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus von depressiven Patientinnen und Patienten führt. (13) Die klinischen Erfahrungen sind bis jetzt jedoch begrenzt. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Verdauungsbeschwerden und Müdigkeit.

1.6.1.9 Weitere Wirkprinzipien

Trazodon ist ein duales serotonerges Antidepressivum (DSA). (1) Die Substanz hat einen zweifachen Wirkansatz. Zum einen blockiert Trazodon die Wiederaufnahme von Serotonin in das Nervenende, andererseits wird die Bindung des vorhandenen Serotonins an den entsprechenden Rezeptor behindert. Beide Effekte vermehren die Menge freien Serotonins. Das und die zusätzliche Antagonisierung von 5-HT₂-Rezeptoren tragen zur anxiolytischen und antidepressiven Wirkung bei. Zusätzlich hemmt dieser Wirkstoff α 1- und α 2-Rezeptoren. Diese Blockade könnte die unerwünschten Wirkungen Hypotonie und Priapismus erklären. Weitere Nebenwirkungen können sich in Durchfall, Hitzewallungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Hautausschlägen äußern. Im Gegensatz zu anderen Antidepressiva ist Trazodon nicht anticholinerg oder antidopaminerg.

Tianeptin ist ein Glutamatmodulator (GM). (1) Ein Teil seines Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es ist aber davon auszugehen, dass es seine Wirkung durch die modulierende Wirkung auf glutamaterge NMDA- und AMPA-Rezeptoren entfaltet. Außerdem ist Tianeptin ein effektiver μ -Opioid-Rezeptor Agonist. Abgesehen von Depressionen wird dieser Wirkstoff, wenn auch unter zulassungsüberschreitender Anwendung (Off-Label), zur Behandlung von Angststörungen, Reizdarmkrankungen, Schmerzlinderung und Zwangsstörungen eingesetzt. Bekannte häufige Nebenwirkungen sind

Kopfschmerzen, Herzklopfen, Atembeschwerden, Darmträgheit, Sodbrennen und Muskelschmerzen. Vor allem in Russland wird Tianeptin als Droge missbraucht und darf dort aus diesem Grund nicht mehr frei verkauft werden. Abhängigkeitserscheinungen sind selten und treten meist zusammen mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte auf.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird zu den nichtselektiven Monoaminorückaufnahme-Inhibitoren gezählt. Es wird hauptsächlich zur Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Verstimmungen eingesetzt. Insbesondere der Hauptwirkstoff Hyperforin bewirkt eine Erhöhung der Konzentration von Serotonin und Noradrenalin. Diese Wirkung wird durch Hypericin, Flavonoide und Xanthone, die den Abbau des Serotonins hemmen, zusätzlich verstärkt. Weiters bewirkt Johanniskraut einen Anstieg der Konzentration von GABA und L-Glutamat sowie eine Downregulation von 5-HT₂-Rezeptoren. Durch die ungenügende Studienlage ist der Einsatz in der Therapie noch umstritten: viele Studien belegen die Wirksamkeit in der Behandlung von leichten und mittelschweren Depressionen während genauso viele Studien keinen Unterschied zwischen Johanniskraut und einem Placebo erkennen lassen. (13) Dem, je nach Studie, ausgezeichneten bis nicht vorhandenen Nutzen stehen Nebenwirkungen und erhebliche Wechselwirkungen gegenüber. *Hypericum perforatum* ist ein Induktor von CYP450 und P-Glykoprotein. Somit sind Interaktionen mit Immunsuppressiva, einigen Zytostatika, Vitamin-K-Antagonisten, Digoxin und hormonalen Kontrazeptiva möglich. Bei der Kombination mit serotonergen Wirkstoffen kann ein Serotoninsyndrom auftreten. Auch kann Hypericin über eine Photosensibilisierung Lichtdermatosen verursachen.

Tabelle 1-1 fasst die wichtigsten pharmakokinetischen Daten und Dosierungen ausgewählter Antidepressiva zusammen.

Tabelle 1-1 Pharmakokinetische Daten von ausgewählten Antidepressiva (modifiziert nach Graefe et al (13))							
Wirkstoff	AD ¹	SD ²	DI[h] ³	BV[%] ⁴	HWZ[h] ⁵	PEB[%] ⁶	EF _{ren} [%] ⁷
tri- und tetrazyklische Antidepressiva							
Amitriptylin	12,5-25	50-150	12	50	16	95	0
Clomipramin	12,5-25	50-125	12	50	23	98	0
Doxepin	12,5-25	50-150	12	30	16	80	0
Imipramin	12,5-25	50-150	12	40	12	90	0
Maprotilin	12,5-25	50-112,5	12	80	45	90	5
Nortriptylin	12,5-25	50-100	12	52	26	94	0
Trimipramin	12,5-25	50-150	24	40	16	95	10
selektive Serotoninrückaufnahme-Inhibitoren (SSRI)							
Citalopram	20	20-40	24	80	36	80	18
Fluvoxamin	25	50-125	12	53	18	80	5
Fluoxetin	20	20-40	24	60	50	94	5
Paroxetin	20	20-40	24	50	22	95	0
Sertralin	50	50-100	24	87	24	98	0
Noradrenalin- und Serotoninrückaufnahme-Inhibitoren (NSRI)							
Duloxetin	30-60	60	24	50	12	96	0 ⁸
Venlafaxin	19-37,5	75-150	12	28	5	27	5
α ₂ -Adrenorezeptor Antagonisten							
Mianserin	30	60-120	24	25	17	90	5
Mirtazapin	15	15-45	24	50	22	85	0
MAO-Inhibitoren							
Tranlycypromin	10	20-40	24	90	2,5	0 ⁸	4
Moclobemidb	75	150-300	12	80	2	50	0
Noradrenalin- und Dopaminrückaufnahme-Inhibitoren (NDRI)							
Bupropion	150	150-300	24	0 ⁸	20	84	0
Selektiver Noradrenalinrückaufnahme-Inhibitor (SNRI)							
Reboxetin	2-4	4-6	12	60	12	92	10
Melatoninrezeptor Agonist und 5-HT _{2C} -Serotoninrezeptor Antagonist							
Agomelatin	25	25-50	24	5	1,5	95	0
¹ orale Anfangsdosis in mg ² orale Standarddosis in mg ³ Dosierungsintervall ⁴ Bioverfügbarkeit ⁵ Halbwertszeit ⁶ Plasmaeiweißbindung ⁷ renale Eliminationsfraktion ⁸ nicht bekannt							

1.6.2 Psychotherapeutische Therapieverfahren

Die Aufgabe dieser Therapieverfahren ist es, gezielt auf die Erfordernisse des jeweiligen Krankheitsbildes einzugehen. Der Patientin oder dem Patienten werden Strategien zur Bewältigung von Konflikten gelehrt, Handlungskompetenzen vermittelt und ihr oder sein Selbstvertrauen aufgebaut. Dies alles in der Hinsicht darauf, dass bei depressiven Menschen ein erhöhtes Suizidrisiko besteht. Im Wesentlichen kommen vier verschiedene Formen der Psychotherapie zum Einsatz. (12) Die psychodynamische Therapie, die darauf hinarbeitet, verborgene Ursachen der Depression aufzudecken und den nach innen gerichteten Zorn zu exprimieren, entbehrt bislang jeglicher empirischer Evidenz. Die Gesprächspsychotherapie nach Rogers soll das von der Patientin oder dem Patienten wahrgenommene negative Selbstbild umkehren. Die Patientin oder der Patient soll lernen, ihre beziehungsweise seine Gefühle in Worte zu fassen und ihre oder seine eigenen Bedürfnisse wahrzunehmen. Vor allem Gruppentherapien mit anderen Betroffenen haben sich bei Trauerreaktionen und bei Depressionen auf Grund chronischer Erkrankungen bewährt.

1.6.2.1 Interpersonale Therapie (IP)

Die Interpersonale Therapie sieht in der Depression eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die sich in einem interpersonellen Kontext entwickelt. Sie setzt den Hebel an der aktuellen Lebenssituation, die im Zusammenhang zur depressiven Episode der Betroffenen oder des Betroffenen steht, an. So können Trauer, Lebensveränderungen oder Einsamkeit thematisiert werden. Das Ziel der Therapie besteht nicht nur darin, die depressiven Symptome zu reduzieren, sondern auch, belastende psychosoziale Stressoren zu bewältigen.

Der therapeutische Prozess gliedert sich in drei Phasen. In der initialen Phase wird der Patientin oder dem Patienten die Krankenrolle zugeteilt, sie oder er wird entlastet und Hoffnung wird vermittelt. In dieser Phase wird auch das Therapieziel

verhandelt. In der mittleren Phase kommt es zur Ressourcenaktivierung, zur Emotionsaktualisierung und zur Erarbeitung interpersoneller Strategien. In der Beendigungsphase wird das Ende der Therapie als Abschiedsprozess thematisiert. Im Sinne einer Rückfallprophylaxe wird die Patientin oder der Patient auf eine Zeit nach der Behandlung vorbereitet. Die IP hat sich als erfolgreiche Kurztherapie bei unipolarer Depression und als Erhaltungstherapie in Kombination mit Antidepressiva erwiesen. (12) Sie ist in den internationalen Leitlinien empfohlen und gehört zu den evidenzbasierten Depressionsbehandlungen.

1.6.2.2 Kognitive Verhaltenstherapien (CBT)

Hauptziel der kognitiven Verhaltenstherapie ist das Erkennen und die Beeinflussung von negativen Gedanken. Durch deren Veränderung lässt sich die Stimmung und damit das eigene Verhalten verändern. Sie verbindet kognitive Verfahren mit verhaltensorientierten Verfahren.

In kognitionsorientierten Verfahren sollen die Patientinnen und Patienten verzerrte Sichtweisen erkennen, Gedanken auf ihre Situationsangemessenheit hin überprüfen und neue Verhaltensmöglichkeiten ausprobieren. Dies geschieht in ausführlichen Gesprächen, die durch Fragen geprägt werden, welche die Patientinnen und Patienten dazu anhalten, selbstständige Relativierungen ihrer Gedanken zu erkennen (=sokratisches Fragen). Zentrale Komponente der Verhaltenstherapie ist die Aktivitätsförderung. Durch ihre klare Struktur und die fortlaufende Überprüfbarkeit der Resultate kann und muss die Patientin oder der Patient eine sehr aktive Rolle in der Therapie einnehmen.

Das Behandlungsprogramm besteht in der Regel aus sechs Phasen: Erkennen zentraler Probleme, Aufklärung, Aktivitätsaufbau, Bearbeiten kognitiver Muster und dysfunktionaler Informationsverarbeitung, Verbesserung der problemlösenden Kompetenzen, Rückfallverhinderung. Die CBT erhielt bereits früh die beste Einstufung aller Psychotherapien bei Depressionen. (12) Für die Behandlung von leichten und mittelschweren Depressionen wird eine gleich gute Wirksamkeit wie bei einer medikamentösen Therapie erzielt. Ein weiterer Vorteil liegt in der längerfristigeren Effektivität. Die Akutbehandlung mit CBT (allein oder in

Kombination mit Medikamenten) senkt die Rückfallraten in der Nachbehandlung deutlicher als eine medikamentöse Akutbehandlung allein. (12)

1.6.3 Zusätzliche therapeutische Verfahren

Es gibt eine Vielzahl von Methoden, deren antidepressiver Effekt mittels Studien bestätigt wurde. Darunter befinden sich Bewegung, eine richtige Ernährung, Schlafhygiene und Meditation. Die Lichttherapie, Schlafentzug und elektromagnetische Stimulationen sollen nachfolgend kurz dargestellt werden.

1.6.3.1 Lichttherapie

Die Lichttherapie wird bei der saisonal abhängigen Depression (SAD) als Therapie der ersten Wahl betrachtet. Auch bei anderen Formen der Depression hat diese Therapieform eine positive Wirkung, jedoch nicht immer mit dem gleichen Erfolg. Im Wesentlichen wird dem durch die im Winter früher einsetzende Dunkelheit erhöhten Melatoninspiegel entgegengewirkt. Das Licht bringt bei richtiger Anwendung die innere Uhr wieder in ihren Takt, und es sorgt dafür, dass der Serotoninspiegel steigt. Die Beleuchtungsstärke des hellen Kunstlichts sollte zwischen 2000 und 10.000 Lux betragen. Der Vorteil der Lichttherapie besteht darin, dass es sich um eine nebenwirkungsarme Therapie handelt und dass sie als natürliche Behandlung geschätzt wird. Zu den Nachteilen zählt, dass die Patientinnen und Patienten eine gewisse Motivation für die Behandlung aufbringen müssen.

1.6.3.2 Schlafentzug

Dieser kann die medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung depressiver Patientinnen und Patienten sinnvoll ergänzen. Je nachdem, ob man die ganze Nacht wachbleibt oder den Entzug kurz nach Mitternacht beginnt, spricht man von einem totalen oder partiellen Schlafentzug. Angewendet wird er bei depressiven Episoden, therapieresistenten Depressionen und zur Verkürzung der Wirklatenz von Antidepressiva. Der Wirkmechanismus ist bislang ungeklärt. Man nimmt an,

dass es zu einer Normalisierung der bei depressiven Patientinnen und Patienten gestörten Schlafarchitektur mit einer Resynchronisation der pathologischen REM-Phasen kommt. Ein großer Nachteil besteht darin, dass der positive Effekt einer deutlich gebesserten Stimmung nur kurz anhält, so dass man die Prozedur zwei Mal in der Woche (partieller Entzug) beziehungsweise alle fünf bis sieben Tage (totaler Entzug) wiederholen soll. Zu den unerwünschten Begleiterscheinungen gehören Gereiztheit, Müdigkeit und körperliches Unwohlsein. Weiters kann es zu Manien, epileptischen Anfällen und Psychosen kommen. Bei Suizidgefahr ist ebenfalls Vorsicht geboten, da eine Antriebssteigerung auftreten kann.

1.6.3.3 Elektromagnetische Stimulationen

Bei therapieresistenten Depressionen ist die Elektrokrampftherapie (ECT) bis jetzt die wirksamste Behandlungsmethode. Weitere Indikationen sind die therapieresistente Schizophrenie, die therapieresistente manische Episode, eine akut lebensbedrohliche Katatonie und wahnhaft Depressionen. Der Wirkmechanismus ist im Einzelnen noch ungeklärt. Die Krampfanfälle stimulieren die Ausschüttung von Neurotransmittern (insbesondere von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin), so dass sich neuroendokrinologische Störungen wieder normalisieren. Zusätzlich fördert die ECT die Ausschüttung neurotropher Substanzen und die Regeneration von bestehendem Hirngewebe. (1)

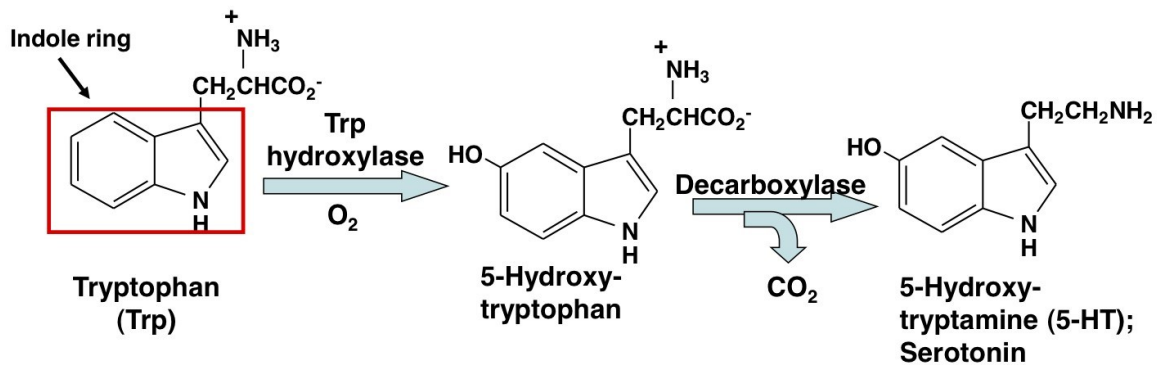
Die wenige Sekunden andauernden Stromstöße werden in Kurznarkose ausgelöst. Die Kurznarkose macht auch das wesentliche Risiko der ECT aus. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind vorübergehende Kopfschmerzen, anterograde/retrograde Amnesie und ein vorübergehender Anstieg der Herzfrequenz. Nach heutigem Wissensstand kommt es zu keiner strukturellen Schädigung des Gehirns. (1) Neben der ECT existieren weitere Behandlungsmethoden, die bei therapieresistenten Depressionen angewendet werden können. Dazu gehören die Magnetkrampftherapie, die Vagusnerv-Stimulation, die transkranielle Magnetstimulation und die transkranielle Gleichstromapplikation. Diese Verfahren sind noch nicht ausreichend untersucht, um eine endgültige Aussage über ihre Wirksamkeit machen zu können.

2. Das serotonerge System

In vielen Fällen wirkt Serotonin modulierend auf die Ausschüttung anderer Neurotransmitter. Eine Ausnahme bilden die Pyramidenzellen im Großhirn, die durch Serotonin direkt stimuliert werden. Die Axone der serotonergen Neurone sind weitverzweigt und erreichen jeden Teil des ZNS, um dort die Aktivität vieler Neurone zu beeinflussen. Diese Allgegenwärtigkeit zeigt auf, dass unser Verhalten wesentlich von diesem System beeinflusst wird. Unser Wohlbefinden, unser circadianer Rhythmus, der Umgang mit anderen Menschen, Schmerz, Fortpflanzung – all das und noch viel mehr ist von einem funktionierenden serotonergen System abhängig. Auch die Vielfalt der Serotoninrezeptoren ist bemerkenswert. Beim Menschen wurden bisher vierzehn von ihnen an unterschiedlichen Orten mit unterschiedlichen Funktionen entdeckt. Bereits primitive Organismen (Fadenwürmer, Mollusken, Krustentiere, Stachelhäuter, uvm.) bedienen sich des Serotonins. Dieses dient unter anderem der Aufrechterhaltung kardiovaskulärer Funktionen, dem Legen von Eiern und dem je nach Situation aggressivem oder defensiven Verhalten.

Die Vielfalt der Rezeptoren beim Menschen spiegelt einen evolutionären Prozess wider, welcher dem Serotonin im Laufe der Zeit eine Fülle weiterer Aufgaben übertragen hat. So ist es nicht verwunderlich, dass Serotonin als Neurotransmitter, Neuromodulator oder als Neurohormon wirken kann. Die primäre Quelle der Serotoninfreisetzung ist eine über den gesamten Hirnstamm verteilte Gruppe von Kernen. Diese werden als Raphe-Kerne (Nuclei raphes) bezeichnet. Die Axone der caudal gelegenen Raphe-Kerne gelangen zum Rückenmark, zum Kleinhirn und zur Großhirnrinde. Die Axone der cranial gelegenen Kerne reichen zu den Basalganglien (inklusive Hypothalamus, Hippocampus und Amygdala), dem funktionell zum limbischen System gehörenden Gyrus cinguli sowie in den Neocortex. Somit ist es verständlich, dass Serotonin das ganze Gehirn beeinflusst.

Abbildung 2-1 Serotoninsynthese (14)



2.1 Biosynthese und Metabolismus von Serotonin

Serotonin ist ein biogenes Indolamin und gehört gemeinsam mit Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin zur Gruppe der Monoamine. Seine Synthese erfolgt im ZNS, in der Leber, in der Milz sowie zum größten Teil in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut. Diese geschieht in zwei Schritten aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan. (Abbildung 2-1)

Da Serotonin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, muss es im ZNS produziert werden. Dazu wird L-Tryptophan über einen Transporter, welchen es mit Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin und Tyrosin teilt, ins Gehirn aufgenommen. (15) Durch die zytosolische L-Tryptophanhydroxylase entsteht durch eine Hydroxylierung am Indolring 5-Hydroxytryptophan. Die L-Tryptophanhydroxylase besitzt eine hohe Michaelis-Konstante. Somit bestimmt das Angebot an L-Tryptophan die Geschwindigkeit der Serotoninsynthese. (15) In einer zweiten Reaktion wird durch eine von Pyridoxalphosphat abhängigen Decarboxylierung 5-Hydroxytryptamin (5-Hydroxytryptophan, Serotonin, 5-HT) gebildet.

Neuronal erfolgt die Speicherung von Serotonin in Vesikeln innerhalb der Präsynapse. Dorthin gelangt es über einen vesikulären Monoamintransporter (VMAT-2) im Austausch gegen H^+ -Ionen. Kommt es nun zu einem Ca^{2+} -Einstrom, so wird Serotonin durch Exozytose freigesetzt. Dadurch gelangt es in den synaptischen Spalt, wo es an diverse prä- und postsynaptische 5-HT-Rezeptoren bindet. Im Sinne des Recyclings wird das freigesetzte Serotonin durch Serotonintransporter wieder aufgenommen und in weiterer Folge inaktiviert oder wieder vesikulär gespeichert.

Der Abbau erfolgt durch das Enzym Monoaminoxidase Typ A (MAO-A). Die dabei entstehende 5-Hydroxyindolessigsäure wird renal eliminiert. Die Menge von 10-40 mmol/d wird bei Carcinoiden überschritten und kann zu deren Diagnose verwendet werden.

2.1.1 Der Serotonintransporter (5-HTT)

Serotonin wird über spezifische Transporterproteine vom synaptischen Spalt zurück in die Nervenendigungen transportiert. Damit wird die Wirkung dieses Botenstoffs beendet. 5-HTT ist ein biogener Aminotransporter, der wiederum zur Familie der Natrium-Neurotransmittersymporter gehört. Lokalisiert ist der Transporter an der präsynaptischen Plasmamembran, wo er, die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt bestimmend, eine wichtige regulierende Rolle einnimmt. Den schnellen Rücktransport aus dem synaptischen Spalt betreibt eine Natrium-Kalium-ATPase.

Der Serotonintransporter ist ein Transmembranprotein bestehend aus zwölf, die Zellmembran durchziehenden, Helices. Er enthält Bindungsstellen für Na^+ , Cl^- und Serotonin, die bei gleichzeitiger extrazellulärer Besetzung mit einer Konformationsänderung reagieren. Dadurch wird Serotonin im Austausch gegen K^+ in den Intrazellulärraum abgegeben. Die Aufnahmegeschwindigkeit beeinflusst die Länge und die Stärke der postsynaptischen Reaktion. Dadurch stellt der Transporter einen beliebten psychopharmakologischen Angriffspunkt dar. (16)

Das den 5-HTT codierende Gen ist auf dem Chromosom 17q11.1-q12 lokalisiert. Es besteht aus vierzehn Exons und hat eine Länge von 31.000 Basenpaaren. Das Gen wird auch als SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) bezeichnet. Eine repetitive Sequenz der proximalen 5'-Regulatorregion steuert die Aktivität des Promotors. Innerhalb dieser Sequenz kann man einen Polymorphismus, bestehend aus Allelen mit 14 bis 20 Repetitionen, beschreiben. Dieser Polymorphismus wird als 5-HTTLPR (5-HTT gene linked polymorphic region) bezeichnet, das als Kandidatengen für verschiedene psychiatrische Erkrankungen (unter anderem für die Depression) in Frage kommt. Auch eine erhöhte Suizidneigung wird mit 5-HTTLPR in Zusammenhang gebracht. (16)

2.2 Funktionen von Serotonin

Serotonin ist für wesentliche Funktionen im und außerhalb des Zentralnervensystems verantwortlich. Letztere sollen in dieser Arbeit nur der Vollständigkeit halber kurz erwähnt werden.

2.2.1 Funktionen außerhalb des ZNS

Serotonin beeinflusst das Herz-Kreislauf-System, den Magen-Darm-Trakt, die Blutgerinnung sowie den Augeninnendruck. In der Lunge und in der Niere wirkt es gefäßverengend, in der Skelettmuskulatur wirkt es dagegen gefäßerweiternd. Im Magen-Darm-Trakt fördert Serotonin die Darmmotilität und die Peristaltik. Unter Beteiligung des N. vagus wird der Reiz für Übelkeit und Erbrechen, unter Beteiligung der Spinalnerven werden Informationen über Schmerzen ans Gehirn übermittelt. Bezüglich der Blutgerinnung wirkt Serotonin sowohl mittelbar durch eine Vasokonstriktion kleinerer Blutgefäße als auch unmittelbar durch eine Entleerung der Granula der Thrombozyten. Außerdem wirkt es als Verstärker anderer blutgerinnungsfördernder Substanzen. Auch der Augeninnendruck wird durch Serotonin reguliert. So muss unter der Gabe eines SSRIs mit einem Glaukom gerechnet werden.

2.2.2 Funktionen im ZNS

Wie bereits erörtert strahlen serotonerge Neurone in alle Gehirnregionen aus, in denen sie vor allem modulierende Aufgaben übernehmen. Somit regulieren sie die Aktivität neuronaler Schaltkreise, ohne selber ein integraler Teil derselben zu sein. Seine Aufgaben erfüllt Serotonin einerseits als Neurotransmitter und andererseits als Neuromodulator, welcher diffus über freie Nervenendigungen ausgeschüttet wird.

2.2.2.1 Schlaf-Wach-Rhythmus

Frühere Annahmen gingen davon aus, dass ein spezifisches „Schlafzentrum“ einem spezifischem „Wachzentrum“ gegenübersteht. Heute weiß man, dass ein kompliziertes Netzwerk an Strukturen und Neurotransmittern den Schlaf-Wach-Rhythmus reguliert. Zahlreiche Kerngebiete, aufsteigend vom Stammhirn zum Hypothalamus, sind für den alterierenden Rhythmus verantwortlich. Diese umfassen die Formatio reticularis, den Locus coeruleus, die Nuclei raphes, den Nucleus tuberomamillaris, den ventralen präoptischen Nucleus (VLPO) und den lateralen Hypothalamus. In der Reihenfolge dieser Aufzählung werden von den Neuronen Noradrenalin, Serotonin, Histamin, GABA und das Peptid Orexin freigesetzt. Die Monoamine tragen, unterstützt durch Orexin, zur kortikalen Aktivierung bei, während die GABAergen Neurone schlaffördernd wirken. Serotonin fördert das Wachsein, erhöht die Einschlafzeit und verringert die REM-Phasen. Tagsüber führt die Aktivität der serotonergen Neurone im Hypothalamus zu einer Schlafhemmung. Außerdem wird in der Epiphyse aus Serotonin Melatonin produziert. Die Aktivität der dafür zuständigen Serotonin-N-Acetyltransferase steigt bei Dunkelheit an. Melatonin steuert den Tag-Nacht-Rhythmus des menschlichen Körpers und spielt bei der Entwicklung von Winterdepressionen eine Rolle.

2.2.2.2 Appetit

Serotonin verringert den Appetit. Gesteuert wird dieser Mechanismus über die Tryptophankonzentration im Blut. Ist diese hoch, kommt es zu einem Anstieg von Insulin. Dadurch wird die Aufnahme des Tryptophans ins Gehirn über die Blut-Hirnschranke stimuliert. Die Aufnahme erfolgt über einen Transporter, der mehrere Aminosäuren bedient. Tryptophan konkurriert somit mit Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin und Tyrosin um den Zugang zum Gehirn. Bewusstes Essen kann dazu beitragen, konkurrierende Aminosäuren zu reduzieren. So wirken sich zum Beispiel die Aufnahme schnell wirksamer Kohlenhydrate nach eiweißreicher Mahlzeit oder eine regelmäßige Eiweißzufuhr in Form von kleinen Portionen günstig auf die Tryptophanaufnahme aus. Zusätzlich ist zu beachten, dass den Serotoninspiegel im Gehirn erhöhende Arzneimittel als Nebenwirkung Appetitlosigkeit aufweisen.

2.2.2.3 Schmerz

Nozizeptoren reagieren auf thermische, mechanische und chemische Reize mit Schmerz. Bereits an dieser Stelle kann Serotonin, meistens im Zusammenspiel mit anderen Schmerzmediatoren, modulierend wirken. Vom Frontalhirn, dem periaquäduktalen Grau und von den Raphe-Kernen ziehen descendierende antinozizeptive Bahnen ins Hinterhorn. Dort hemmen sie die Entladung verschiedener Neurone. Auch hier wirkt Serotonin modulierend, indem es die Schmerzintensität senkt. Schließlich setzen auch verletzte Nervenzellen Serotonin frei, was eine direkte Stimulation eines Schmerzreizes nach sich zieht.

2.2.2.4 Sexualverhalten

Der Hypothalamus stellt den Dreh- und Angelpunkt menschlicher Lust dar. Der Weg zum Orgasmus führt über den Belohnungsbotenstoff Dopamin, dem Euphorie auslösenden Noradrenalin und den rauschhaften Endorphinen. Dass der Körper nach dem Höhepunkt wieder herunterfährt, liegt an Serotonin. Dieses wird während des Orgasmus vermehrt ausgeschüttet. Serotonin kann zwar das Wohlbefinden steigern, aber es blockiert auch die Erregung. Weiters bewirkt es eine Abnahme des sexuellen Verlangens, eine Verminderung der morgendlichen Spontanerektion sowie eine eingeschränkte Fähigkeit zur Erektion. Hierbei handelt es sich auch um bekannte Nebenwirkungen bei der Einnahme von SSRIs.

2.2.2.5 Temperaturregulation

Auch in der Thermoregulation wird Serotonin eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Depressive Patientinnen und Patienten zeigen vor allem nachts eine erhöhte Kerntemperatur, die durch eine adäquate Behandlung wieder normalisiert wird. Dahingehende Studien wurden unter anderem mit meta-Chlorphenylpiperazin (m-CPP) durchgeführt. Dieses serotonerge Piperazin-Derivat hat, in absteigender Reihenfolge, eine Affinität für 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A} sowie α_2 -Rezeptoren. Versuche mit m-CPP ergaben, dass Serotonin die Thermoregulation sowohl zentral als auch peripher beeinflusst, wobei der letzte Punkt eine

untergeordnete Rolle spielt. Jedoch könnte ein gesteigerter Wärmeverlust über die Haut den biphasischen Temperaturanstieg erklären. (17) Die hypotherme Wirkung des Serotonins ist noch Gegenstand intensiver Forschung. Man nimmt an, dass 5-HT₇ wesentlich zur Absenkung der Körpertemperatur beiträgt.

2.2.2.6 Stimmung

Serotonin ist wesentlich für die Stimmungslage verantwortlich. Insofern ist das serotonerge System ein beliebter Angriffspunkt in der pharmakologischen Behandlung von Depressionen, Zwangsstörungen, Suchterkrankungen und Angststörungen. Der Botenstoff selber vermittelt innere Ruhe und Gelassenheit. Dabei werden unter anderem Aggressivität, Angst, Panik, Sorgen und, wie zuvor gezeigt, das Hungergefühl unterdrückt. Ein genaues Verständnis des serotonergen Systems verbessert die Kenntnis der Entstehung und die Beeinflussung psychiatrischer Symptome. Insbesondere die Depression ist Gegenstand intensiver Forschung. Hier kommt es an unterschiedlichsten Stellen zur Fehlregulation, so zum Beispiel bei der Aufnahme von L-Tryptophan, einer verminderten Serotonin-Synthese, einer gestörten Abgabe oder Wiederaufnahme von Serotonin oder einer Fehlfunktion von 5-HT-Rezeptoren.

2.3 Anatomie des neuronalen serotonergen Systems

Die Perikaryen serotonerger Zellen im Gehirn finden sich hauptsächlich nahe der sagittalen Mittellinie im Gehirnstamm und werden deshalb Raphe-Kerne (Ncl. raphes) genannt. Dort ordnen sie sich in neun Gruppen, als B1 bis B9 nach Dahlström und Fuxe bezeichnet, an. Hierbei unterscheidet man zwei große Gruppen von Kernen. Die superiore Gruppe umfasst vier Kerne (18):

1. den caudalen linearen Kern (CLN; B8)
2. den medianen Raphe-Kern (MRN, B8 und B5; früher: Nucleus centralis superior)
3. den dorsalen Raphe-Kern (DRN; B7 und B6) und
4. Neurone der supralelemniscalen Region (B9)

Die inferiore in Pons und Medulla gelegene Gruppe beinhaltet fünf Kerne:

1. den Nucleus raphe obscurus (NRO; B2)
2. den Nucleus raphe pallidus (NRPa; B1 und B4)
3. den Nucleus raphe magnus (NRM; B3)
4. Neurone der ventrolateralen Medulla, namentlich der laterale paragigantozelluläre Kern (LPGN) und die intermediären retikulären Kerne (IRN; B1 und B3) sowie
5. Neurone der Area postrema

2.3.1 Superiore Gruppe

Die am weitesten rostral gelegene Gruppe serotonerger Neurone ist der CLN. Diese erstreckt sich vom Nucleus ruber bis nach caudal auf die Höhe des Cerebellums, wo sie sich von vorne der Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum (DCS) anschmiegt. Die Neurone befinden sich zwischen den feinen Ausläufern des Nucleus nervi oculomotorii, und sie grenzen dorsal an den Nucleus interpeduncularis sowie in weiterer Folge an den DRN, dessen Efferenzen ähnlich denen des CLN sind. Die Dendriten des CLN unterscheiden sich auffallend von denen des caudal gelegenen MRN, so dass eine klare Abgrenzung gegeben ist.

Der MRN liegt median und paramedian caudal der DCS. Diese Kerngruppe ist von rostral nach caudal schräg ausgerichtet. Die rostrale Begrenzung liegt lateral und caudal des Nucleus interpeduncularis. Nach caudal wird die vordere Grenze vom Corpus trapezoideum, die hintere Grenze vom ventromedialen Teil des DRN gebildet. Der rostrale Teil des Nucleus abducens markiert die untere Grenze. Hier liegt der MRN dorsal vom NRM.

Beim DRN kann man einen medialen, einen lateralen („Flügel“) und einen caudalen Teil unterscheiden. Der mediale Teil kann weiters in eine mediodorsalen (superiore) und eine medioventrale (interfasciculäre) Komponente unterteilt werden. Erstere liegt im periaquäduktalen Grau und reicht, von rostral nach caudal an Dichte abnehmend, von der Höhe der Nuclei trochleares bis zum unteren Rand der Nuclei oculomotorii. Letztere Komponente umgibt den Fasciculus longitudinalis medialis (FLM). Caudal liegt sie dem MRN dorsal an. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass die Neurone der interfasciculären Komponente mehr Ähnlichkeit zum MRN als

zu den anderen Teilen des DRN aufweisen. Auch der laterale Teil kann in zwei Komponenten, eine dorsale und eine ventrale Komponente, geteilt werden. Rostral erreicht der laterale Teil die Nuclei oculomotorii, caudal gelangt er bis in die Pons just bis unterhalb des vierten Ventrikels.

Die B9-Gruppe liegt der Oberfläche des Lemniscus medialis auf und reicht vom oberen Rand der unteren Olive bis hin zum Nucleus ruber. Diese Neuronengruppe hat große Ähnlichkeit mit jener des paramedianen Teils des MRN. (18)

2.3.2 Inferiore Gruppe

Der NRO liegt paramedian des Zentralkanals in einer Ausdehnung beginnend von der unteren Grenze der Pons bis hin zum zervikalen Rückenmark. Die Neurone dieses Kerngebiets haben eine enge Verbindung zum FLM und zum Tractus tectospinalis. Weiter rostral, in Höhe des Austritts des N. abducens, nimmt die Dichte des NRO ab. Ventral des vierten Ventrikels in Höhe des Genu n. facialis streuen einige Neurone nach vorne. Dort bilden sie den nicht zu den Raphe-Kernen gehörenden Teil des NRO. Nach caudal hin schließen sich die histologisch kleinen Neurone dem Nucleus raphe obscurus wieder an.

Der NRPa erstreckt sich vom N. hypoglossus bis hin zum oberen Rand der unteren Olive. Dessen Neurone liegen dicht gepackt zwischen den Pyramidenbahnen. Dorsal grenzt der NRPa an den bei weitem nicht so dichten NRM.

Dieser reicht caudal von den ersten Ausläufern des N. hypoglossus bis hin zum rostralen Teil der oberen Olive. Zu Überschneidungen kommt es mit dem Corpus trapezoideum und dem Lemniscus lateralis. Auch geht der NRM an gewissen Punkten in den NRO und den NRPa über.

Die Neurone der ventrolateralen Medulla reichen von den ersten Ausläufern des N. hypoglossus bis an den oberen Rand des unteren Olivenkerns, lateral dem Corpus trapezoideum und dem Lemniscus medialis folgend. Rostral liegt der LPGN, caudal die intermediären retikulären Kerne. Dahlstrom und Fuxe zählten diese Neurone zum NRPa und NRM. Tatsache ist, dass die Neurone der ventrolateralen Medulla rostral nach medial ziehen und dort in die beiden zuvor genannten Kerne übergehen.

Die serotonergen Neurone der Area postrema sind sehr klein und liegen den nicht serotonergen Neuronen dicht an. (18)

2.3.3 Afferente Bahnen

Den Löwenanteil der Afferenzen stellen die Raphe-Kerne selber bereit. Es gibt eine Fülle von Verbindungen zwischen den Kerngruppen, und darüber hinaus finden sich zahlreiche 5-HT-Autorezeptoren. Der Rest der Afferenzen kann je nach anatomischer Lage oder dem benutzten Neurotransmitter eingeteilt werden. So verwenden Afferenzen vom Hirnstamm zum DRN Acetylcholin als Neurotransmitter. Der Nucleus prepositus hypoglossi und der Nucleus tractus solitarii des Hintermarks verwenden Adrenalin, der Locus coeruleus wiederum Noradrenalin. Die Substantia nigra und die Area tegmentalis ventralis steuern dopaminerge Afferenzen, das periaquäduktale Grau schließlich diverse Neuropeptide bei.

Es besteht kein Zweifel daran, dass die Raphe-Kerne (afferent und efferent) in enger Verbindung sowohl zum Hirnstamm als auch zum Hypothalamus stehen. Die prominentesten Afferenzen des Letzteren haben ihren Ursprung im medialen präoptischen Areal und im lateralen Teil des Hypothalamus. Weitere wichtige Quellen an Afferenzen sind der limbische Cortex, die Habenula lateralis, der präfrontale Cortex, die Stria terminalis und das diagonale Band von Broca. Somit erhält das serotonerge System Informationen über den Zustand der motorischen wie auch der limbischen Areale. Überdies hinaus wurden Rezeptoren für Substanz P, Somatostatin, CRF, ACTH und Glucocortikoide gefunden. (18)

2.3.4 Efferente Bahnen

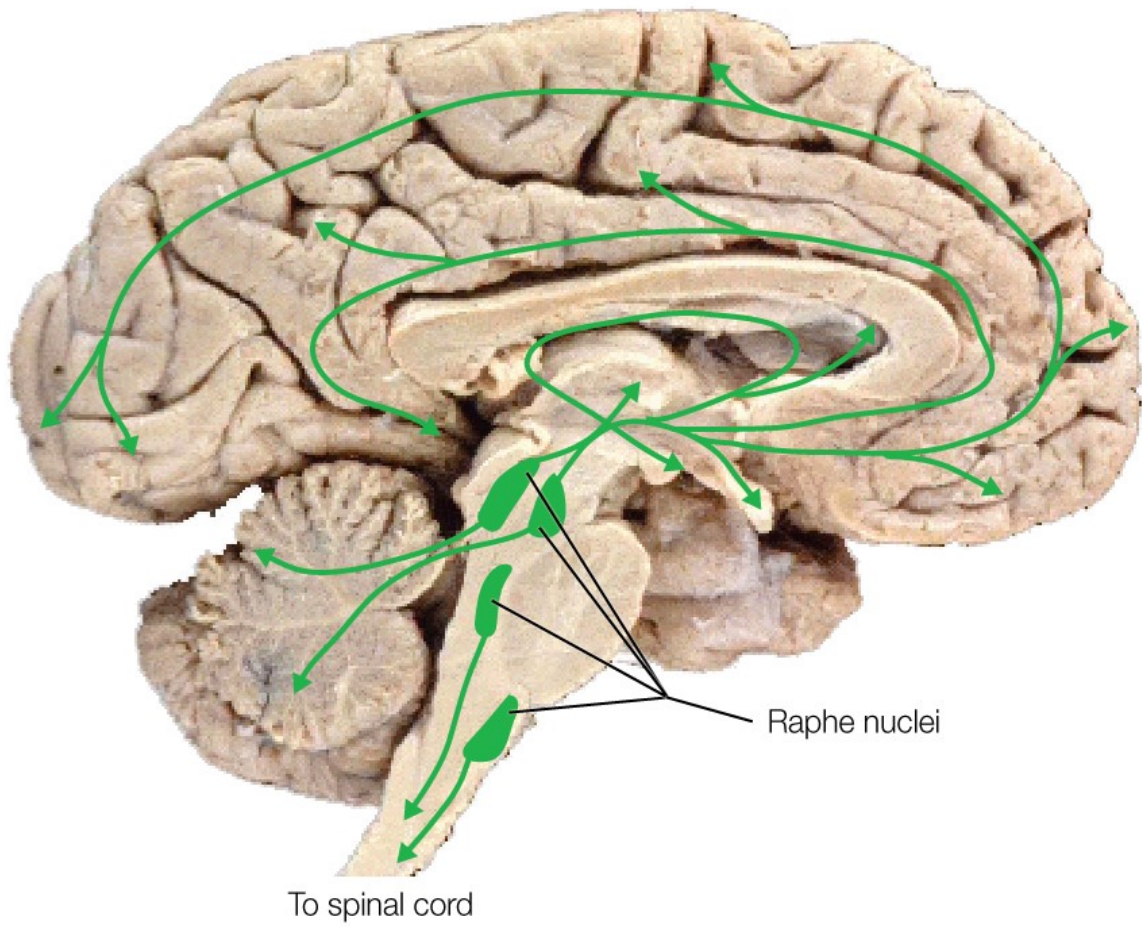
Die Efferenzen der inferioren Gruppe deszendieren hauptsächlich. Dabei bedienen sie sich einer ventromedialen Bahn zum Vorderhorn und einer lateralen Bahn zum periaquäduktalen Grau des Rückenmarks. Andere Bahnen, zum Beispiel zum Seitenhorn, sind vorhanden, aber sie imponieren nicht prominent.

Die Neuriten des NRO ziehen nach caudal und ventral, sich dem Fasciculus longitudinalis medialis anschließend, zu den Motoneuronen des Vorderhorns. Im Hirnstamm ziehen Fasern zu den Kernen des Nervus facialis und des Nervus

hypoglossus. Der NRM steht in engem Kontakt zur Substantia gelatinosa. Durch seine Verbindung zum Hinterhorn (und damit zum Tractus spinothalamicus) wird das Schmerzempfinden beeinflusst. Der NRPa wird über die GABEergen Neurone der Area praeoptica in seiner Aktivität gehemmt. Diese Hemmung wird durch Immunreaktionen aufgehoben, so dass über die nun aktiven Efferenzen zur Columna intermediolateralis Fieber hervorgerufen wird. Auch den Neuronen der ventrolateralen Medulla wurden Efferenzen zur Columna intermediolateralis nachgewiesen.

Die Efferenzen der superioren Gruppe ascendieren hauptsächlich. Dabei können auch hier zwei Hauptprojektionen unterschieden werden. Das dorsale Bündel hat seinen Ursprung in Höhe des Locus coeruleus, von wo es mit feinen, stark verzweigten Fasern vom D-Typ ins Striatum, in den Motorcortex und in den Neocortex zieht. Das ventrale Bündel beginnt auf der Höhe des Nucleus nervi trochlearis. Dessen Fasern vom M-Typ, die dicke Axone und gut ausgebildete Synapsen besitzen, projizieren in den Hippocampus, ins Septum, in den Hypothalamus und den Neocortex. Weitere Projektionen sind zahlreich vertreten. Die höchste Konzentration serotonerger Netzwerke weisen der Hippocampus, die Substantia nigra, der Nucleus mamillaris medialis, der Nucleus periventricularis, die Amygdala und der Nucleus suprachiasmaticus auf. Bemerkenswert ist, dass es auch innerhalb der Laminierung der Großhirnrinde Unterschiede im Vorkommen serotonerger Neurone gibt. Die höchste Ansammlung gibt es in den Laminae I und IV und hier vor allem im primären visuellen Cortex. Die massiven Projektionen der serotonerger Zellen bilden damit das umfangreichste Neurotransmittersystem des ZNS. (18)

Abbildung 2-2 Das serotonerge System mit seinen Projektionen (19)



3. 5-HT Rezeptoren

Serotonin vermittelt seine zahlreichen physiologischen und pathologischen Effekte über die Aktivierung verschiedener, an die Zellmembran gebundener Rezeptoren. Sie werden, je nach Strukturhomologie und Effektormechanismen, in sieben Unterfamilien eingeteilt. Mit Ausnahme des 5-HT₃-Rezeptors, der zu den Ligand-gesteuerten Ionenkanälen gezählt wird, sind die 5-HT-Rezeptoren G-Protein gekoppelt und beeinflussen vor allem die Adenylatcyclase und die Phospholipase C.

TABELLE 3-1 Wirkung ausgewählter Serotoninrezeptoren (modifiziert nach Graefe et al (13))

Rezeptor	Signalweg	vermittelte Wirkungen
5-HT _{1A}	G _{i/o} →AC ¹ (cAMP↓) →nCa ²⁺ -Kanäle →GIRK-Kanäle	ZNS (anxiolytisch, Sympathikotonus↓)
5-HT _{1B}	G _{i/o} →AC ¹ (cAMP↓) →nCa ²⁺ -Kanäle →GIRK-Kanäle	ZNS (Serotoninfreisetzung↓[negative Rückkoppelung]) Koronararterien/Duragefäße (Vasokonstriktion)
5-HT _{1D}	G _{i/o} →AC ¹ (cAMP↓) →nCa ²⁺ -Kanäle →GIRK-Kanäle	ZNS/PNS (Noradrenalinfreisetzung↓[aus noradrenergen Neuronen], Acetylcholinfreisetzung↓[aus cholinergen Neuronen], Freisetzung von Neuropeptiden↓)
5-HT _{2A}	G _{q/11} →PLCβ(IP ₃ ↑,DAG↑)	Gefäße (Vasokonstriktion) Thrombozyten (Aggregation) Gastrointestinaltrakt (Kontraktion glatter Muskulatur) ZNS (halluzinogen, anorektisch, anxiogen, schlafhemmend)
5-HT _{2B}	G _{q/11} →PLCβ(IP ₃ ↑,DAG↑)	Blutgefäße im Gehirn und Hirnhäuten (endothelabhängige Vasodilatation) Fibroblasten (mitogene Wirkung mit Fibrosen)
5-HT _{2C}	G _{q/11} →PLCβ(IP ₃ ↑,DAG↑)	ZNS (halluzinogen, anorektisch, anxiogen, schlafhemmend)
5-HT ₃	Kationenkanal	Gastrointestinaltrakt (enterale Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten, Serotoninfreisetzung) Darmnervensystem (Neurotransmitterfreisetzung↑, Motilität und Dickdarmassage↑) ZNS (Aktivität absteigender antinozeptiver Nervenbahnen↑, emetische Wirkung)
5-HT ₄	G _s →AC ¹ (cAMP↑)	Gastrointestinaltrakt (Drüsensekretion↑, Serotoninfreisetzung↑) Darmnervensystem (Acetylcholinfreisetzung↑ [prokinetische Wirkung], Freisetzung anderer Neurotransmitter↑) Herzvorhöfe (positiv chronotrop/inotrop) Prokinetische Wirkung

¹Adenylatcyclase ²G_i-Protein gesteuerte einwärtsgerichtete K⁺-Kanäle ³spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle

3.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren repräsentieren die mit 950 identifizierten Genen größte Rezeptorklasse. Sie haben einen für heptahelikale Membranrezeptoren typischen Aufbau mit sieben die Zellmembran durchdringende Helixstrukturen. Jede Helix (H1-H7) besteht aus 20-30 hauptsächlich hydrophoben Aminosäuren. Diese sind sowohl auf der Innenseite der Membran (C1-C3) als auch auf der äußeren Seite durch Polypeptidloops (E2-E4) verknüpft. Die extrazellulären Schleifen sind für die Ligandenbindung verantwortlich, die intrazellulären Schleifen vermitteln die Rekrutierung der G-Proteine. Die extrazelluläre Domäne weist eine N-terminale Aminosäuresequenz auf, die, je nach Ligand, zwischen 30 und 2800 Aminosäuren lang ist. Der intrazelluläre C-terminale Anteil ist meist kurz und kann manchmal sogar ganz fehlen.

Bei Ligandenbindung kommt es zu einer Signaltransduktion unter Beteiligung eines heterotrimeren G-Proteins. Dieses besteht aus drei Untereinheiten (α , β und γ), wobei die α -Untereinheit mit GDP beladen und damit inaktiv ist. Durch Ligandenbindung wird das G-Protein aktiviert. Dadurch teilt es sich, sich vom Rezeptor lösend, in eine mit GTP beladene α - und eine $\beta\gamma$ -Einheit. Diese abgelösten Einheiten interagieren mit den für die biologische Antwort verantwortlichen Effektorproteinen, die dadurch aktiviert oder inaktiviert werden. Das an die α -Untereinheit gebundene GTP wird durch eine intrinsische GTPase gespalten und der zuvor eingeleitete Prozess damit beendet. Durch Assoziation der α -Untereinheit mit den $\beta\gamma$ -Untereinheiten wird der Ausgangszustand wieder hergestellt. Die G-Protein gekoppelten Rezeptoren werden in drei Gruppen eingeteilt:

1. Rezeptoren, die an stimulierende G-Proteine (G_s) gebunden sind. Sie führen zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase (5-HT₄, 5-HT₆ und 5-HT₇).
2. Rezeptoren, die an inhibierende G-Proteine (G_i) gebunden sind. Sie führen zu einer Hemmung der Adenylatzyklase (5-HT₁).
3. An $G_{q/11}$ -Proteine gebundene Rezeptoren. Diese sind beim Phospholipase-C-Signalweg beteiligt (5-HT₂).

3.1.1 Adenylatzyklase-gekoppelte Rezeptoren

Alle Mitglieder der Adenylatzyklase-Familie weisen einen ähnlichen Aufbau aus insgesamt zwölf Transmembrandomänen aus. Diese bestehen aus zwei Domänen mit je sechs α -Helices (M_1 , M_2). Zwischen der 6. und 7. Transmembran-Helix sowie im C-terminalen Ende befindet sich ein großer zytoplasmatischer Bereich, der in seiner Tertiärstruktur die katalytische Domäne bildet. Bis jetzt sind zehn Isoformen (AC_1 – AC_{10}) mit unterschiedlicher Gewebsverteilung nachgewiesen worden. AC_1 , AC_2 und AC_8 kommen vor allem im neuronalen Gewebe vor. (15) Die Unterschiede zwischen den Subtypen finden sich in der Aktivierung oder Inaktivierung durch die α - und $\beta\gamma$ -Untereinheiten und in der unterschiedlichen Regulation durch second-messenger aktivierte Kinasen.

Serotonin spielt als extrazellulärer Ligand die Rolle des first messengers. Durch das Andocken an den G-Protein gekoppelten Rezeptor wird über das heterotrimere G-Protein die katalytische Domäne der Adenylatzyklase aktiviert. Diese katalysiert die Bildung von cAMP aus ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat. cAMP wird in seiner Rolle als intrazellulärer Vermittler auch als second messenger bezeichnet. Die stimulatorischen G-Proteine (G_s) aktivieren über ihre α -Untereinheit ($G_{s\alpha}$) die Adenylatzyklase, während die inhibitorischen G-Proteine (G_i) über ihre $G_{i\alpha}$ -Untereinheit diese hemmen. Dadurch wird die zelluläre cAMP-Konzentration gesteigert oder gesenkt.

Weitere Regulatoren der Adenylatzyklase sind Calcium/Calmodulin (AC_1 , AC_3 , AC_8), gewisse Pharmaka (Forskolin, 2',5'-Dideoxyadenosin-3'-tetrakisphosphat, uvm.) und die $\beta\gamma$ -Untereinheit. Letztere aktiviert/hemmt verschiedene Isoformen der Adenylatzyklase, aktiviert weitere Effektorenzyme (Phospholipase $C\beta$, Phosphatidylinositid-3-Kinase- γ , uvm.), steuert die Aktivität von Ionenkanälen und reguliert die an der Signalabschaltung beteiligten G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinasen. (15)

cAMP bindet an die Proteinkinase A (PKA) und aktiviert diese. Die PKA ist ein Heterotetramer, das aus zwei regulatorischen R-Untereinheiten und zwei katalytischen C-Untereinheiten besteht. Dieser Komplex ist so lange inaktiv, bis es zur Bindung zweier cAMP Moleküle an die R-Einheiten kommt. Die dadurch ausgelöste Konformationsänderung führt zu einer Abspaltung der C-Untereinheiten,

die nun eine Reihe von Substraten an spezifischen Serin- bzw. Threoninresten phosphorylieren. cAMP wird durch eine Phosphodiesterase zu 5'-AMP gespalten und damit inaktiviert.

3.1.2 Phospholipase C β -gekoppelte Rezeptoren

Die Anlagerung von Serotonin an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor kann über ein heterotrimeres G-Protein zur Aktivierung der Phospholipase C β führen. Dadurch wird aus der Membrankomponente Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) Inosit-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) freigesetzt. IP₃ erhöht die zytoplasmatische Kalziumkonzentration. Diese Kalziummobilisierung erfolgt vor allem aus den intrazellulären Kalziumspeichern, welche im Endoplasmatischen Reticulum und in den Mitochondrien lokalisiert sind. Der Anstieg dieser Ionen im Zytosol führt zur Aktivierung kalziumabhängiger Proteinkinasen.

Auch DAG erfüllt wichtige Funktionen. So aktiviert es zusammen mit Ca²⁺-spezifischen Kinasen die Proteinkinase C (PKC). Die PKC-Proteine weisen eine, durch eine Art Scharnierregion verbundene, C-terminale katalytische Region und eine N-terminale regulatorische Region auf. Die Regulation dieses Enzyms geschieht über zwei Domänen der N-terminalen Region und wird über DAG und Calcium vermittelt. Die katalytische Domäne enthält eine Substratbindungsstelle mit relativ breiter Substratspezifität. (15)

3.2 Ligand-gesteuerte Ionenkanäle

Die Ligand-gesteuerten Ionenkanäle sind Membranproteine, die für einen ATP-unabhängigen Transport verschiedener Ionen durch die Membran verantwortlich sind. Sie werden durch Neurotransmitter aktiviert und vermitteln die schnellsten Reaktionen auf einen Reiz, denn schließlich ist die Bindung des Liganden unmittelbar mit dem Öffnen oder mit dem Schließen eines Ionenkanals verknüpft. Beispiele sind der nikotinsche Acetylcholinrezeptor (nAChR), der GABA_A-Rezeptor, der Glycin-Rezeptor sowie der 5-HT₃-Rezeptor.

Je nach der Zahl ihrer beteiligten Untereinheiten werden sie in drei große Familien eingeteilt: pentamere Rezeptoren der nAChR-Superfamilie, tetramere ionotrope

Glutamat-Rezeptoren und trimere ATP-Rezeptoren der P2X-Familie. (15) Diese unterscheiden sich, abgesehen von der Zahl ihrer Untereinheiten, unter anderem in der Membrantopologie sowie der Anordnung funktioneller Domänen. In dieser Arbeit wird nur auf die pentameren Rezeptoren eingegangen, da der 5-HT₃-Rezeptor dem nAChR ähnelt. Hierbei handelt es sich um pentamere Membranproteine, die bis zu vier verschiedene Untereinheiten (α , β , γ , σ) enthalten können. (15) Die Untereinheiten besitzen vier Transmembransegmente (M1-M4). Da sich am N-Terminus eine Schleife befindet, die durch eine Disulfidbrückenbindung zwischen zwei Cysteinen entsteht, spricht man vor allem im englischsprachigen Raum von Cys-Loop-Rezeptoren. (20) Wird eine Bindungsstelle von einem Transmitter besetzt, so ändert sich die Struktur des Rezeptors. Dadurch können spezifische Ionen die Zellmembran passieren. Nach der Bindung an den Rezeptor wird der Neurotransmitter durch enzymatischen Abbau oder durch Wiederaufnahme in die umliegenden Zellen inaktiviert.

3.3 Der 5-HT₁-Rezeptor

Die 5-HT₁-Rezeptoren bilden mit den fünf Subtypen A, B, D, E und F die größte Gruppe der 5-HT-Rezeptoren. Sie sind G_{i/o}-gekoppelt und wirken als solches hemmend auf die Adenylatzyklase, so dass es zu einer Abnahme von cAMP kommt. Auch wird die Aktivität der spannungsabhängigen neuronalen Ca²⁺-Kanäle und damit der Kalziumeinstrom reduziert. Andererseits werden G_i-Protein-gesteuerte einwärtsgerichtete K⁺-Kanäle (GIRK) aktiviert. Dieser Prozess wird von der $\beta\gamma$ -Untereinheit initiiert. Durch die entstehende Hyperpolarisation wird die Schwelle für die Auslösung einer Erregung angehoben. Die 5-HT_{1A}-Rezeptoren befinden sich sowohl prä-als auch postsynaptisch und sind unter anderem für die Regulation des Blutdrucks und der Körpertemperatur, für Lernvorgänge und für anxiolytische Wirkungen verantwortlich. 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} sind phylogenetisch eng verwandt. Sie spielen in der Therapie akuter Migräneattacken eine wichtige Rolle, da die Stimulation der 5-HT_{1B}-Rezeptoren zu einer Kontraktion der Duragefäße (und auch der Koronararterien) führt. Die 5-HT_{1D}-Rezeptoren vermitteln eine Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin, Acetylcholin und Neuropeptiden aus Trigeminas-Afferenzen in Duragefäßen. Diese wirken vasodilatatorisch und verursachen

perivaskuläre Entzündungen. (13) Über die 5-HT_{1E}- und 5-HT_{1F}-Rezeptoren weiß man bis jetzt noch zu wenig. Da Letzteren eine Rolle bei neuronalen Entzündungsreaktionen zugeschrieben wird, versucht man – bislang vergeblich – diesen Angriffspunkt zur Entwicklung eines Migränemedikaments zu nutzen.

3.3.1 Der 5-HT_{1A}-Rezeptor

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor gehört zu den am besten erforschten serotonergen Rezeptoren. Dazu hat vor allem die Entdeckung des Agonisten 8-Hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin im Jahr 1982 beigetragen. Die Kodierung erfolgt über ein intronloses Gen, das auf Chromosom 5q11.2-q13 liegt. Das Protein besteht aus 422 Aminosäuren, und es besitzt die zuvor angeführte typische G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Struktur. Die Transmembrandomänen reagieren mit spezifischen Liganden. Die zweite und dritte intrazelluläre Schleife beinhalten Erkennungssequenzen für die Phosphorylierung durch die Proteinkinase C (Lys147-Arg151, Lys252-Leu254, Arg227-Lys231) und die Proteinkinase A (Arg227-Lys231, Arg341-Lys345). Durch die Phosphorylierung von Threonin und Serin kommt es zur Regulation der Aktivität des Rezeptors.

Im Hirn unterscheidet man zwei Gruppen von 5-HT_{1A}-Rezeptoren: präsynaptische inhibitorische Autorezeptoren und postsynaptische Rezeptoren. Der Terminus präsynaptisch ist irreführend, da sich die Rezeptoren zwischen serotonergerm Axon und innerviertem Neuron, nicht aber an den Axonendigungen befinden. Um Missverständnisse zu vermeiden, hat sich der Begriff somadendritisch durchgesetzt. Ihre Aufgabe ist die Regulation der Aktivität des Neurons mit dem Resultat, dass Synthese und Freisetzung von Serotonin gehemmt werden. Die postsynaptischen Rezeptoren bewirken eine vermehrte Ausschüttung von Acetylcholin (Cortex, Hippocampus) beziehungsweise von Noradrenalin (Hypothalamus, Hippocampus, frontaler Cortex, ventrales Tegmentum). Weiters werden durch Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors die Körpertemperatur sowie das Sexual- und Schmerzverhalten beeinflusst. Bei Aktivierung der postsynaptischen Rezeptoren kommt es zum Serotonin-Syndrom mit erhöhtem Angstverhalten, während eine Aktivierung der somadendritischen Rezeptoren Hyperphagie mit vermindertem Angstverhalten auslöst. Für diese Arbeit von besonderer Bedeutung

sind die anxiolytischen und antidepressiven Effekte, die in einem späteren Kapitel behandelt werden.

3.3.1.1 Verteilung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren im ZNS

Während alle 5-HT-Rezeptoren eine postsynaptische Lokalisation aufweisen, sind nur 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B/D}- und 5-HT_{2B}-Rezeptoren „präsynaptisch“ auf Neuronen zu finden. 5-HT_{1A}-Rezeptoren findet man in hoher Dichte auf Somata, Dendriten, Axonhügeln und Astrozytenfortsätzen im limbischen System (Hippocampus, Septum pellucidum), in kortikalen Gebieten (vor allem präfrontal) sowie in den Raphe-Kernen (dorsal und medial). Funktionell handelt es sich bei letzteren um präsynaptische Autorezeptoren. Sie sind die Bremse des serotonergen Systems und stellen eine negative Feedback-Schleife dar. Postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptoren befinden sich auf nicht-serotonergen Neuronen. So findet man sie den glutamatergen Pyramidenzellen und den Axonen der GABAergen und cholinergen Neuronen angelagert. In besonderer Dichte kommen sie im Stratum radiatum von CA1, im Stratum granulare des Gyrus dentatus und in CA3 vor. Weiters sind sie im entorhinalen und frontalen Cortex, im Septum pellucidum, in der Amygdala, in den Colliculi superiores, im Nucleus interpeduncularis sowie in einigen thalamischen und hypothalamischen Kernen zu finden.

3.3.1.2 5-HT_{1A}-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

5-HT_{1A}-Rezeptoren sind ein wichtiger Faktor bei der Autoregulation des serotonergen Systems. Durch serotonerge Stimulation kommt es über die Aktivierung der GIRK zu einer Hyperpolarisation der Zelle und damit zu einer Anhebung des Schwellenpotentials. Im Wissen um die reichhaltige Verzweigung des serotonergen Systems kommt es zu einer generellen Reduktion des Serotoninspiegels. Die Stimulation der 5-HT_{1A}-Autorezeptoren reguliert somit effektiv die Aktivität der aufsteigenden serotonergen Neurone. In Phasen vermehrter Anspannung, zum Beispiel unter Stress, verhindert ein erhöhter

Serotoninspiegel via den 5-HT_{1A}-Rezeptoren ein Überborden desselben. So wird über dieses Sicherheitsventil die Homöostase aufrecht erhalten.

Bei der Gabe von Antidepressiva ist das negative Feedback für eine gewisse Latenzzeit bis hin zum gewünschten Wirkungseintritt verantwortlich. Mit zunehmender Dauer der Behandlung kommt es zu einer von Serotonin induzierten Desensibilisierung. Die 5-HT_{1A}-Rezeptoren depressiver Patientinnen und Patienten weisen Abweichungen von denen gesunder Patientinnen und Patienten auf. So ist bei Ersteren eine höhere 5-HT_{1A}-Autorezeptordichte zu finden. (21) Eine erhöhte Dichte oder Aktivität von 5-HT_{1A}-Rezeptoren geht mit einer erhöhten Anfälligkeit für affektive Störungen einher. Darüber hinaus wirken Antidepressiva bei dieser Patientengruppe wesentlich schlechter. Auch sind die postsynaptischen Rezeptoren unverändert oder gar in ihrer Dichte reduziert, ein Zustand, der sich auch unter antidepressiver Behandlung nicht ändert. (22)

5-HT_{1A}-Knockout-Mäuse zeigen ängstliches Verhalten, ein niedrigeres Ansprechen der HPA-Achse und ein reduziertes Gewicht der Nebenniere. Als Reaktion auf Stress zeigen sie antidepressives Verhalten, ähnlich einer Behandlung mit Antidepressiva. (23) Werden im Tierversuch nur die postsynaptischen Rezeptoren ausgeschaltet, so ist ängstliches Verhalten nicht signifikant vermindert. Kommt es während der Entwicklung der Maus zu einem Verlust von postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren, so zeigen diese im weiteren Verlauf ein depressives Verhalten. Dieses Phänomen tritt nicht auf, wenn die Rezeptoren beim bereits ausgewachsenen Tier blockiert wurden. (24) Werden auf der anderen Seite nur die somadentritischen Autorezeptoren blockiert, so wird eine Veränderung des ängstlichen Verhaltens beobachtet, implizierend, dass dieser Phänotyp enthemmten Raphe-Kernen entspringt. Eine Blockade der Autorezeptoren in der Entwicklung der Maus reduziert zwar das soziale Verhalten, hat aber keine Auswirkung auf die Entwicklung depressiven Verhaltens. Eine dahingehende Modulation bei ausgewachsenen Tieren resultiert jedoch in einer Verringerung depressiven Verhaltens. (23)

3.3.1.3 Medikamentöse Beeinflussung der 5-HT_{1A}-Rezeptoren

Um die Latenzzeit der Antidepressiva zu verkürzen und um eventuell deren Wirksamkeit zu erhöhen, erscheint es eine gute Idee, diese mit 5-HT_{1A}-Rezeptor

Antagonisten zu kombinieren. In den 1990ern untersuchte man die Wirkung der gleichzeitigen Gabe eines SSRI mit dem 5-HT_{1A}-/ β -Adrenorezeptor Antagonisten Pindolol. Tatsächlich konnte eine verkürzte Latenz beobachtet werden. Die Unwirksamkeit der Kombination bei therapieresistenten Patientinnen und Patienten und die zum damaligen Zeitpunkt geringe Verfügbarkeit von 5-HT_{1A}-Rezeptor Antagonisten verhinderten jedoch den Durchbruch. Der heutige Focus liegt auf Antidepressiva mit zusätzlicher Wirkung auf 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Dieser Anspruch wird zum Beispiel von Vilazodon oder dem 2015 zugelassenen Vortioxetin erfüllt. Abgesehen von der Verkürzung der Latenzzeit wirken partielle 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonisten antianxiolytisch, antidepressiv und antiaggressiv. (25)

Die Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Gyrus dentatus fördert eine Neurogenese im Hippocampus. (25) Zusammen mit dem zuvor genannten spricht viel dafür, dass diese Agonisten ernsthaft als Antidepressiva in Betracht kommen. Studien zeigen, dass zum Beispiel Buspiron durchaus antidepressive Eigenschaften besitzt. Jedoch wirken derartige Medikamente schlechter als SSRIs. Zum jetzigen Zeitpunkt werden 5-HT_{1A}-Rezeptor Agonisten der 2. Generation entwickelt (z.B. F15599), die die Probleme der 1. Generation überwinden sollen.

3.3.2 Der 5-HT_{1B}-Rezeptor

Der aus 390 Aminosäuren bestehende 5-HT_{1B}-Rezeptor liegt auf dem Genlocus 6q13. Die Kodierung erfolgt über ein intronloses Gen. Er steht mit einer Sequenzübereinstimmung von 63% dem 5-HT_{1D}-Rezeptor sehr nahe. Im ZNS reguliert er, unter anderem durch negative Rückkoppelung, die Serotoninfreisetzung sowie die Freisetzung anderer Neurotransmitter. Weiters werden von ihm Angst, Aggression, Sucht, Sexualverhalten, Lernen und die Hemmung der Freisetzung entzündungshemmender Peptide beeinflusst. 5-HT_{1B}-Rezeptor vermittelt kommt es außerdem zur Vasokonstriktion der Koronararterien und der Duragefäße. Über die Aktivierung der G_{i/o}-Proteine kommt es zu einer Hemmung der Adenylatcyclase, eine Aktivierung der Phospholipasen C und D und der NO-Synthetase. (13)

3.3.2.1 Verteilung der 5-HT_{1B}-Rezeptoren im ZNS

Ähnlich der 5-HT_{1A}-Rezeptoren kommen 5-HT_{1B}-Rezeptoren präsynaptisch und postsynaptisch vor. Anders als die präsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren, liegen die 5-HT_{1B}-Rezeptoren entlang serotonerger Axone, wo sie lokal die Serotoninsynthese und -freisetzung regeln. In den Raphe-Kernen kommen sie als präsynaptische Autorezeptoren vor. Postsynaptisch liegen sie an Neuronenendigungen und regulieren die Ausschüttung von Neurotransmittern wie Dopamin, Acetylcholin oder Glutamat. Mittels [¹²⁵I]-Cyanopindolol konnte nachgewiesen werden, dass die Basalganglien, vor allem die Substantia nigra, der Globus pallidus und das ventrale Pallidum, eine reichhaltige Dichte dieser Rezeptoren aufweisen. Weiters kommen sie im Striatum, im Hippocampus und im Lobus frontalis vor. Auf zellulärer Ebene sind sie im Stratum granulare und im Stratum pyramidale des Hippocampus sowie in den Stachelzellen des Putamen zu finden.

3.3.2.2 5-HT_{1B}-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Zwei genetische Polymorphismen des 5-HT_{1B}-Rezeptors, G861C und C129T (26) werden mit affektiven Störungen in Zusammenhang gebracht. Auch das Protein p11, das zusammen mit 5-HT_{1B}- und 5-HT₄-Rezeptoren vorkommt, rückte in letzter Zeit in den Fokus der Aufmerksamkeit. P11 ist in der Lage, die Funktion der beiden Rezeptoren zu modulieren. In präklinischen Studien konnte eine Verbindung zwischen dem in der Molekularstruktur veränderten Protein und dem Auftreten einer Depression hergestellt werden. (27) Ähnlich den 5-HT_{1A}-Rezeptoren kommt es bei akuter Stimulation, zum Beispiel im Rahmen der Gabe eines SSRI, zu einer reduzierten Serotoninausschüttung. Erfolgt die Gabe über einen längeren Zeitraum, kommt es auch hier zur Desensibilisierung. Die gemeinsame Gabe eines selektiven 5-HT_{1A}-Antagonisten (WAY-100635) und eines selektiven 5-HT_{1B}-Antagonisten (SB-224289) wirkt additiv und erhöht die Wirkung von Fluoxetin. Ob diese Komedikation bei der Behandlung von Depressionen günstig ist, muss aber noch weiter erforscht werden. (28)

3.3.2.3 Medikamentöse Beeinflussung des 5-HT_{1B}-Rezeptors

5-HT_{1B}-Rezeptor Agonisten finden ihre Verwendung vor allem als Migränemittel. Das in Hinblick auf den Rezeptor potenteste „Triptan“ war Donitriptan, dessen Entwicklung jedoch eingestellt wurde. 5-HT_{1B}-Knockout-Mäuse zeigen aggressives Verhalten, reduziertes Angstverhalten und eine Vorliebe für Alkohol. Die Entwicklung eines Serenikums (Eltoprazin) scheiterte, da sich die gewünschte Wirkung nicht einstellte. Dafür zeigt im Tierversuch der 5-HT_{1B}-Rezeptor Agonist Anpirtolin(e) analgetische und antidepressive Wirkung.

3.3.3 Andere 5-HT₁-Rezeptoren

Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Rezeptor-Subtypen ist die Bedeutung der 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} und 5-HT_{1F} Subtypen im Rahmen der Entwicklung oder der Therapie einer Depression weniger offensichtlich. Einige Studien zeigen im Tierversuch eine mögliche Verbindung dieser Rezeptoren zu depressivem Verhalten. So zeigt zum Beispiel eine Studie, dass bei depressiven Patientinnen und Patienten eine beeinträchtigte Sensitivität der 5-HT_{1D}-Rezeptoren besteht. (29) In einer Studie, die post mortem an Selbstmörderinnen und Selbstmördern, die erwiesenermaßen an Depressionen gelitten hatten, durchgeführt wurde, konnte im Globus pallidus eine signifikant höhere Dichte an 5-HT_{1D}-Rezeptoren nachgewiesen werden. (30)

3.4 Der 5-HT₂-Rezeptor

Der 5-HT₂-Rezeptor wird in die Subtypen A, B und C unterteilt. Ihre Wirkung entfalten sie über das G_{q/11}-Protein. Am Ende der über die Phospholipase C β laufenden Kaskade kommt es zu einer Erhöhung von IP₃ und DAG. Die 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind ubiquitär anzutreffen. Im Gastrointestinaltrakt sorgen sie für die Kontraktion der glatten Muskulatur, in den Thrombozyten übernehmen sie eine wichtige Rolle beim Wundverschluss und an den Gefäßen medieren sie eine Vasokonstriktion sowie eine Zunahme der vasokonstriktorischen Potenz von Noradrenalin und Angiotensin II.

Die 5-HT_{2B}-Rezeptoren kommen überwiegend in Blutgefäßen von Gehirn und Hirnhäuten vor, wo sie über eine Zunahme der NO-Synthese im Endothel eine Vasodilatation bewirken. Ihr Vorkommen auf Fibroblasten bedingt mitogene Wirkungen mit Fibrosen im Retroperitonealraum, der Pleura und der Herzklappen. (13)

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor ist ausschließlich im Zentralnervensystem anzutreffen. Dort entfaltet seine Stimulation anxiogene, schlafhemmende, psychotomimetische und anorektische Wirkung. Außerdem kommt es zu einer Steigerung der Sekretion der Zerebrospinalflüssigkeit aus dem Plexus choroideus. (13)

Psychiatrisch bietet diese Rezeptorfamilie einen Angriffspunkt zur Behandlung der Schizophrenie, Depression und Angsterkrankungen. Einer der am besten erforschten Polymorphismen innerhalb des 5-HT_{2A}-Gens (A-1438[rs6311]) ist mit Depressionen assoziiert. Auch ein Polymorphismus des 5-HT_{2C}-Rezeptors (Cys23ser) wird mit affektiven Erkrankungen in Verbindung gebracht. Schließlich weisen viele depressive Patientinnen und Patienten eine Hypersensitivität beziehungsweise Upregulation des 5-HT_{2A}-Rezeptors und eine erhöhte Aktivität des 5-HT_{2C}-Rezeptors auf.

3.4.1 Der 5-HT_{2A}-Rezeptor

Serotonin zeigt im Vergleich zu den anderen 5-HT-Rezeptoren eine relativ geringe Affinität zu dem aus 471 Aminosäuren bestehenden 5-HT_{2A}-Rezeptor. Er befindet sich auf dem Genlocus 13q14-21. Seine Struktur weist viele potentielle Stellen zur Glykosylierung, Phosphorylierung und Palmitoylierung auf. Die Stimulation des Rezeptors führt zu einer biochemischen Kaskade, an deren Ende Einfluss auf die Genexpression genommen wird, um unter anderem die Produktion des brain-derived neurotrophic factor (BDNF) anzukurbeln. Da bei der Behandlung mit Antidepressiva erhöhte BDNF-Werte beobachtet werden, könnte dies zum therapeutischen Effekt beitragen. (31) Eine längere Behandlung mit gewissen SSRIs oder erhöhte Serotoninwerte führen im Tierversuch zur Downregulation von 5-HT_{2A} und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. (32) Citalopram, das genauso effektiv wie andere SSRIs ist, zeigt diesen Effekt interessanterweise nicht. In vielen Stellen des Gehirns

kommen der 5-HT_{2A}- und der 5-HT_{2C}-Rezeptor gemeinsam vor, so zum Beispiel im Nucleus accumbens, in der Amygdala und im Hippocampus.

3.4.1.1 Verteilung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im ZNS

Lobus frontalis, Gyrus cinguli, Amygdala und Hippocampus weisen eine hohe Dichte an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf. Die Dichte im Hippocampus variiert dahingehend, dass CA1 und CA2 wenige, CA3 und der Gyrus dentatus viele Rezeptoren aufweisen. Im Nucleus accumbens finden sich weniger 5-HT_{2A}-Rezeptoren, jedoch mehr als in den Raphe-Kernen. Im Locus coeruleus und im ventralen Tegmentum fehlen sie. Immunocytochemische Untersuchungen ergaben eine Lokalisation auf Neuronen, Astrozyten und Gliazellen. An vielen Stellen im Gehirn findet man die 5-HT_{2A}-Rezeptoren auf GABAergen, glutamatergen (vor allem im Cortex) und cholinergen (vor allem in Nuclei des Hirnstamms) Interneuronen. Man hat festgestellt, dass die Verteilung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Frontallappen dem Verlauf der Axone, die vom DRN kommen, folgt.

3.4.1.2 5-HT_{2A}-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Zahlreiche Antidepressiva und Antipsychotika binden mit einer relativ hohen Affinität an die 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Studien zeigen, dass zum 5-HT_{2A}- (und α_2)Rezeptor eine Affinität aufweisende atypische Neuroleptika und das Antidepressivum Mirtazapin die Wirkung von SSRIs bei therapieresistenten Patientinnen und Patienten steigern. (33) Die reichhaltige Koexpression von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Neocortex bedingt bei einer Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren eine Verstärkung der 5-HT_{1A}-vermittelten Neurotransmission im Cortex und im limbischen System. Dieser Prozess verstärkt die antidepressive Wirkung. Da der anteriore Teil des Gyrus cinguli eine höhere Dichte an 5-HT_{1A}-Rezeptoren aufweist, liegt es nahe, anzunehmen, dass SSRIs diesen Teil entsprechend stärker blocken. Diese Erkenntnis ist insofern interessant, da der unterhalb des Corpus callosum liegende Gyrus cinguli (BA 25) bei der Elektrokrampftherapie eine wichtige Rolle spielt. (34)

Präklinische Studien zeigen, dass 5-HT_{2A}-Rezeptor Antagonisten antianxiolytisch wirken. Beim Menschen wurde das vor allem an Ritanserin erforscht. (35) Als verantwortliche Regionen werden der Hippocampus und das periaquäduktale Grau angenommen. Lokale Mikroinjektionen des Antagonisten MDL100907 zeigen jedoch, dass kompliziertere neuroanatomische Wege besprochen werden, die noch der Aufklärung bedürfen. Die depressive Symptomatik betreffend bewirkt der 5-HT_{2A}-Rezeptor Agonist DOI im erzwungenen Schwimmtest eine verlängerte Regungslosigkeit, die durch MDL100907 antagonisiert wird. 5-HT_{2A}-Rezeptor Antagonisten können demnach antidepressives Verhalten hervorrufen. (36) Bei der Kombination von MDL 100907 und Fluoxetin konnte ein synergistischer Effekt gezeigt werden.

3.4.2 Der 5-HT_{2B}-Rezeptor

Selektive Agonisten (BW 723C86) und Antagonisten (RS 127445) erleichtern es, die Funktion des 5-HT_{2B}-Rezeptors offenzulegen. Lange Zeit konnten diese aus 481 Aminosäuren bestehenden Rezeptoren nur auf Blutgefäßen, im Gehirn und in Hirnhäuten sowie auf Fibroblasten gefunden werden. In dieser Lokalisation sind sie für eine endothelabhängige Vasodilatation und für Fibrosen, zum Beispiel der Herzklappen, verantwortlich. In letzter Zeit fand man 5-HT_{2B}-Rezeptoren im Cerebellum, im Septum pellucidum, im dorsalen Hypothalamus, der medialen Amygdala und im DRN. Dieser Rezeptor, lokalisiert am Genort 2q36.3-2q37.1, weist eine hohe Homologie zu den anderen Rezeptoren dieser Gruppe auf. Trotz ähnlicher Bindungseigenschaften grenzt sich dieser Rezeptor klar von den beiden anderen ab. Vor allem der Antagonist SB 204741 ist 20-60-mal selektiver für den 5-HT_{2B}-Rezeptor. Diaz. et al. postulieren in ihrer Studie, dass die 5-HT_{2B}-Rezeptoren in SSRI-vermittelten Funktionen beteiligt sind. Im DRN fungieren sie als Autorezeptoren und stimulieren von dort aus die Serotoninfreisetzung. (37) Sieht man sich die Rezeptorverteilung an, so könnte eine Beeinflussung dieses Rezeptors nicht zu unterschätzende pulmonale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursachen.

3.4.3 Der 5-HT_{2C}-Rezeptor

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor wurde erstmals im Plexus choroideus entdeckt. Bislang wurden vierzehn Isoformen gefunden, die sich hauptsächlich in ihrer pharmakologischen und regulatorischen Aktivität unterscheiden. Es wurde auch eine Splicevariante entdeckt, die keine Bindungsstelle aufweist und deren Bedeutung bis heute noch unklar ist. Der Genort liegt auf dem X-Chromosom (Xq24) und hat, im Gegensatz zu den beiden anderen Mitgliedern der Familie, drei Introns. Des Weiteren finden sich vier Stellen zur N-Glykosylierung und acht Stellen für eine Phosphorylierung.

3.4.3.1 Verteilung der 5-HT_{2C}-Rezeptoren im ZNS

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor kann hauptsächlich im ZNS gefunden werden. Mittels [³H]mesulergin und [³H]LSD konnte festgestellt werden, dass der Plexus choroideus die höchste Dichte an 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweist. Andere Stellen ihrer Lokalisation sind im Nucleus olfactorius anterior, Cortex piriformis, Cingulum und das limbische System (vor allem Nucleus accumbens, Hippocampus und Amygdala). In den Basalganglien findet man sie hauptsächlich im Nucleus caudatus und in der Substantia nigra. Es gibt Studien über das Vorkommen von 5-HT_{2C}-Rezeptoren in den Raphe-Kernen, doch genauso viele Studien verneinen deren dortige Existenz. Ihr Vorkommen im periäquiduktalen Grau ist jedoch unumstritten. Die präsynaptische Lokalisation der 5-HT_{2C}-Rezeptoren muss demnach noch genauer untersucht werden. Einige Studien haben gezeigt, dass sich 5-HT_{2C}-Rezeptoren vorzugsweise auf GABEergen Interneuronen befinden, und nicht, wie man annehmen möchte, auf serotonergen Interneuronen. (38) Da sich diese um den DRN gelegen befinden, könnte eine Erregung der 5-HT_{2C}-Rezeptoren zu einer Erregung der GABEergen Interneuronen führen, die wiederum die Serotoninausschüttung im DRN und dessen Umgebung beeinflussen.

3.4.3.2 5-HT_{2C}-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Der 5-HT_{2C}-Rezeptor ist bei vielen Vorgängen, unter anderem Appetit und Schlaf betreffend, beteiligt. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren hat anxiogene Wirkung. Auch sind sie Angriffspunkt verschiedener Antidepressiva. Bei chronischer Einnahme eines SSRIs kommt es zur Desensibilisierung, bei gleichzeitige Gabe von 5-HT_{2C}-Rezeptor Antagonisten mit SSRIs wird deren Effekt gesteigert. So potenzieren sowohl selektive als auch unspezifische Antagonisten die neurochemische Wirkung von SSRIs, indem sie die Serotoninspiegel im Hippocampus und im Cortex erhöhen und die antidepressive Wirkung deutlich steigern. (39) Gibt man nur den Antagonisten, so kann kein Effekt auf den Serotoninspiegel festgestellt werden.

Eine modifizierte mRNA des 5-HT_{2C}-Rezeptors wurde im präfrontalen Cortex depressiver Patientinnen und Patienten, die sich selbst hingerichtet haben, gefunden. Man nimmt an, dass die abnormale Funktion des Rezeptorproteins zur Depression beiträgt. (40) Zusätzlich modulieren 5-HT_{2C}-Rezeptoren die dopaminerge Aktivität der mesilimbischen/mesocorticalen Bahnen. Diese Erkenntnis wird in der Behandlung der Schizophrenie bereits berücksichtigt, sie kann jedoch auch zur medikamentösen Behandlung der Depression beitragen. Dahingehende Forschungen sind vielversprechend aber noch unvollständig. Ob eine Beeinflussung der 5-HT_{2C}-Rezeptoren allein einen antidepressiven Effekt hervorrufen kann, ist ebenfalls noch nicht vollständig geklärt. Beim forcierten Schwimmtest verringert der Agonist WAY-163909 die Beweglichkeit der Ratte, während der 5-HT_{2C/2B}-Rezeptor Antagonist SB206553 diesen Effekt vollkommen aufhebt. (41)

3.5 Der 5-HT₃-Rezeptor

Der 5-HT₃-Rezeptor ist ein Kationenkanal mit hoher Leitfähigkeit für Na⁺ und K⁺. Als solcher ist er für Kationen spezifisch, jedoch anderen Kationen gegenüber nicht selektiv, so dass auch Ca²⁺ und kleinere organische Kationen die Zellmembran passieren können. Abgesehen vom ZNS kommt dieser Rezeptor im

Gastrointestinaltrakt und im Darmnervensystem vor. Im Gastrointestinaltrakt kommt es durch ihn zu einer vermehrten enteralen Sekretion von Flüssigkeit und Elektrolyten. Außerdem wird durch die Serotoninfreisetzung aus den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut das enterale Nervensystem (ENS) und damit die Motilität, die Absorption und der Blutfluss beeinflusst. Letzteres geschieht unter anderem über die serotonerge Stimulation intrinsischer sensorischer Nervenzellen, die mit ihren Nervenfasern zu Interneuronen des myenterischen Nervenplexus projizieren. Auch kommt es zu einer vermehrten Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (z.B. Acetylcholin). (13) Andererseits führt eine erhöhte Aktivität viszeroaffektiver Neurone zu einer erhöhten synaptischen Ausschüttung von GABA und Dopamin. In Kombination mit dem Vorhandensein von 5-HT₃-Rezeptoren in der chemorezeptiven Triggerzone der Area postrema sowie im Nucleus tractus solitarii resultiert eine emetische Wirkung. Schließlich wird die Aktivität der absteigenden antinozizeptiven Nervenbahnen gesteigert.

3.5.1 Die Untereinheiten des 5-HT₃-Rezeptors

Im Moment sind fünf verschiedene Untereinheiten des 5-HT₃-Rezeptors bekannt: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C} (HTR3C, Q8WXA8), 5-HT_{3D} (HTR3D, Q70Z44) und 5-HT_{3E} (HTR3E, A5X5Y0). Die 1991 aus dem Neuralgewebe der Maus klonierte 5-HT_{3A} Untereinheit besteht aus 487 Aminosäuren und ähnelt in ihrer Sequenz den Cys-Loop-Rezeptoren. Maus und Meerschweinchen besitzen mit einer dominierenden Kurzform (5-HT_{3AS}), der in der intrazellulären Schleife sechs Aminosäuren fehlen, und einer Langform (5-HT_{3AL}) zwei Splicevarianten, die das humane Genom jedoch nicht aufweist. (42) Aus dieser Untereinheit können homopentamere Rezeptoren gebildet werden, die in dieser Form wahrscheinlich, wenn auch mit manchen funktionellen Unterschieden, im Zentralnervensystem vorkommen.

Unterschiede in der Leitfähigkeit lassen vermuten, dass darüber hinaus ein weiterer Faktor, zum Beispiel eine weitere Untereinheit, für eine geregelte Funktion vonnöten ist. Diese zweite Untereinheit (5-HT_{3B}) ist jedoch nicht in der Lage, ein funktionelles homopentameres Kanalprotein zu bilden. Eine Erklärung hierfür könnte die veränderte Kanalporen-bildende transmembranäre M2 Struktur sein. Die heteropentameren Kanalproteine (5-HT_{3AB}) unterscheiden sich zwar

pharmakologisch kaum von den homopentameren Rezeptoren, jedoch weisen sie, vor allem die Leitfähigkeit betreffend, starke biophysikalische Unterschiede auf. (43) Da gewisse Liganden Unterschiede in der Affinität zeigen und auch die Einzelkanalfähigkeit in verschiedenen Geweben variiert, kam man zum Schluss, dass noch weitere Untereinheiten existieren müssen. Die Existenz dreier weiterer Untereinheiten (5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, 5-HT_{3E}) wurde 2003 bestätigt. Auch sie weisen Ähnlichkeiten mit dem 5-HT_{3A}-Rezeptor auf (vier Transmembrandomänen, eine große intrazelluläre Schleife), jedoch fehlt auch hier, ähnlich dem 5-HT_{3B}-Rezeptor, die polare, von drei negativ geladenen Ringen umgebene Komponente der Transmembrandomäne 2 (M2). Aber auch diese Untereinheiten sind in der Lage, mit 5-HT_{3A} einen heteropentameren Rezeptor zu bilden. (44) Eine solche Koexpression wurde bislang für den Dickdarm nachgewiesen. (45) Weitere Forschungen in diese Richtung sind jedoch notwendig, um Klarheit über die Zusammensetzung zu erhalten. Tatsächlich wird die funktionelle Vielfältigkeit des 5-HT₃-Rezeptors dadurch weiter erhöht, dass verschieden Stellen glykosiliert oder phosphoryliert werden.

3.5.2 Verteilung der 5-HT₃-Rezeptoren im ZNS

Die höchste Dichte an 5-HT₃-Rezeptoren befindet sich im Truncus cerebri, insbesondere in den mit Brechreiz eng assoziierten Arealen, die die Area postrema, den Nucleus tractus solitarii und den dorsalen motorischen Vagus Kern umfassen. Da sowohl in der Area postrema als auch im Nucleus tractus solitarii keine für den 5-HT₃-Rezeptor kodierende mRNA nachgewiesen werden konnte, vermutet man eine präsynaptische Lokalisation der Rezeptoren. (46)

Im Vorderhirn finden sich im Vergleich dazu wenige 5-HT₃-Rezeptoren. Sie sind vor allem in den oberflächlichen Kortexschichten, in der Amygdala und im Hippocampus lokalisiert. Innerhalb des Hippocampus findet man die Rezeptoren vor allem in den Regionen CA1-CA3. Dort findet man sie in einer bestimmten Gruppe von Calbindin und Calretinin enthaltenden GABAergen Interneuronen. (47) Damit könnte die Aktivierung von 5-HT₃-Rezeptoren die Freisetzung von GABA beeinflussen und indirekt Kortexneurone hemmen. Schließlich finden sich auch in den Basalganglien

und im Tractus olfactorius 5-HT₃-Rezeptoren. Im Cerebellum konnte bis heute noch keine nennenswerte Dichte dieser Rezeptoren nachgewiesen werden.

Mittels der Expressionsanalyse wurde während der letzten Jahre die Verteilung der Rezeptor-Untereinheiten im Gehirn näher untersucht. Die höchste Dichte an 5-HT_{3A}-Rezeptoren weisen der Hippocampus, das Striatum, die Amygdala und der Thalamus auf. (48) Auch wenn die 5-HT_{3B}-Untereinheit vor allem in der Peripherie zu finden ist, so kommt sie doch auch im ZNS vor. Ihre höchste Dichte weist sie in absteigender Reihenfolge im Hirnstamm, in der Amygdala, im Thalamus und im Frontalhirn auf. (49)

Sowohl Verteilung als auch Konzentration des 5-HT₃-Rezeptors und seiner Untereinheiten im Gehirn weisen auf eine mögliche Beteiligung bei affektivem Verhalten hin. Innerhalb der neuronalen Schaltkreise kommen 5-HT₃-Rezeptoren additiv zu den bereits besprochenen serotonergen Projektionen auch in Interneuronen außerhalb des Hippocampus vor. Dort sind sie sowohl prä- als auch postsynaptisch zu finden. Auf ihr Vorkommen in GABAergen Interneuronen wurde bereits eingegangen. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass 5-HT₃-Rezeptoren auch auf glutamatergen Neuronen im Kleinhirn von Mäusen vorkommen. (50) Dieses Erkenntnis muss weiter untersucht werden, jedoch stimmt diese Entdeckung mit der Tatsache überein, dass eine präsynaptische Stimulation von 5-HT₃-Rezeptoren in der Area postrema von Ratten die Ausschüttung von Glutamat erhöht. (51)

5-HT₃-Rezeptoren finden sich auch entlang der mesolimbischen, mesokortikalen und nigrostriatalen Bahnen, wo sie die Freisetzung von Dopamin modulieren. Dieser Effekt kann durch Antagonisten dementsprechend vermindert werden. (52) Bereits 1991 konnte gezeigt werden, dass durch eine chronische Einnahme von Zatosetron die Population dopaminerger Neurone im Hirn abnimmt. (53) Für die Erforschung eines Zusammenhangs zwischen 5-HT₃-Rezeptoren und einer Depression ist das Wissen um Speziesunterschiede in der Verteilung essentiell. So findet sich beim Menschen in Nucleus caudatus und Putamen eine höhere Rezeptordichte als in den Kortexregionen. Dieses Verhältnis ist bei Mäusen und Ratten umgekehrt. Dies könnte eine Ursache für die variable, manchmal gegensätzliche Auswirkung von Modulatoren der 5-HT₃-Rezeptoren sein.

3.5.3 5-HT₃-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Vorausschickend wird festgestellt, dass bereits einige klinische und präklinische Studien den antidepressiven Effekt von 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten festgestellt und beobachtet haben. Dennoch muss in dieser Richtung noch viel geforscht werden, um die involvierten Mechanismen aufzuklären. Sein Vorkommen in Stimmung und Verhalten regulierenden Hirnregionen gibt Hinweise auf eine Beteiligung bei Depressionen und eine mögliche pharmakologische Intervention. Bereits in den 90er Jahren des letzten Jahrtausends beobachtete man, dass 5-HT₃-Rezeptor Agonisten die Wirkung von Antidepressiva abschwächen, während 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten deren Wirkung verstärken. Einmal darauf aufmerksam geworden, zeigten auch folgend durchgeführte Tierversuche das antidepressive Potential der Antagonisten. In weiterer Folge bewiesen auch klinische Studien, dass diese Pharmaka antidepressiv wirksam sind. So mildert Ondansetron depressive Symptome bei an Hepatitis infizierten Patientinnen und Patienten (54), bei an Bulimie erkrankten Personen und bei Alkoholikern. (55) Gerade die letzten zwei Gruppen sind für Depressionen empfänglich, so dass eine dahingehende Medikation, vor allem, da gesunde Probandinnen und Probanden davon nicht beeinflusst werden, überdacht werden kann.

Tropisetron, ein anderer selektiver 5-HT₃-Rezeptor Antagonist, vermindert Müdigkeit und Schlafstörungen bei leichten Depressionen. (56) Diese Studie wurde an an Fibromyalgie erkrankten Patientinnen und Patienten durchgeführt. Der Grad der Depression, festgestellt mittels der Hamilton-Depressions-Rating-Skala, änderte sich dabei nicht signifikant, jedoch kam es zu einer Besserung der Beschwerden, was wiederum für den Nutzen dieses Medikaments spricht.

Die logische Fortführung dieser Entwicklung war die Konzentration auf die 5-HT_{3A}-Untereinheit. Einige Mutationen dieser Einheit erhöhen die Anfälligkeit für affektive Erkrankungen. Der Einzelnukleotidpolymorphismus C178T beeinflusst in Kombination mit neuroanatomischen Veränderungen der Amygdala Verhaltensmuster, die an der Regulation der Gemütslage beteiligt sind. (57) Der Polymorphismus der 5-HT_{3A}-Untereinheit wird somit als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression angesehen. Die Rolle von Polymorphismen der 5-

HT_{3B}-Untereinheit wird noch kontrovers diskutiert. Es wird postuliert, dass Alterationen dieser Untereinheit ebenfalls Depressionen begünstigen. Krzywkowsky et al. fanden heraus, dass sich bei Frauen die Variation des Y129S Allels indirekt proportional zur Entwicklung einer Depression verhält. (58) Zusammenfassend sind 5-HT₃-Rezeptoren bei der Regulation affektiven Verhaltens beteiligt. Durch deren vermehrte Aktivität wird das Risiko für depressive Erkrankungen erhöht, wobei auch ein genetischer Polymorphismus der Untereinheiten Einfluss auf den Prozess hat. Schließlich kann durch eine Blockade auf genetischer oder zellulärer Ebene der Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst werden.

3.5.3.1 Komorbidität mit psychiatrischen und metabolischen Erkrankungen

Depression ist mit einer Reihe psychologischer und metabolischer Erkrankungen assoziiert. Basierend darauf wurde der Frage nachgegangen, ob 5-HT₃-Antagonisten diese zu lindern vermögen. In diesem Zusammenhang ist Angst die am besten untersuchte Komorbidität. Gupta et al. untersuchten an unter mildem chronischen Stress stehenden Mäusen die Wirkung von Ondansetron. Dabei zeigte sich, dass mit der Gabe dieses Medikaments sowohl Depression als auch ängstliches Verhalten abgeschwächt wurden. (59) Ähnliche Studien kamen mit Hilfe bulbektomierter Ratten zu gleichartigen Ergebnissen. (60) Da beide Pathologien viele neurobiologische Mechanismen teilen, könnten 5-HT₃-Antagonisten anxiolytisch wirken. Diese Behauptung wird dadurch untermauert, dass in vorklinischen Studien Ondansetron, Tropisetron, Bemesetron, Granisetron und einige neuere Medikamente mit 5-HT₃-antagonistischer Wirkung (MCL-225, WAY-SEC-579, RS-42358-197) eine zum Teil signifikante Reduktion ängstlichen Verhaltens zeigen. (61, 62, 63)

Eine antidepressive Wirkung von 5-HT₃-Antagonisten bei Schizophrenie und Denkstörungen wurde zwar untersucht, jedoch ist die Studienlage dazu noch zu spärlich. Metabolische Störungen gehen ebenfalls oft mit depressivem Verhalten einher. Jedoch beeinträchtigen einige davon, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, die antidepressive Wirkung einiger Medikamente. Andererseits weisen manche

Antidepressiva den Blutzuckerspiegel oder den Body Mass Index (BMI) betreffend nachteilige Nebenwirkungen auf. Deshalb ist man der Frage nachgegangen, ob 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten besser wirken als die derzeit existierende Pharmakotherapie. Eine dazu durchgeführte vorklinische Studie zeigt, dass Ondansetron gleichwertig zum klassischen Antidepressivum Fluoxetin ist. (64) Mittels diverser Tests („forced swim test“, „light-dark test“, „hole-board-test“) konnte gezeigt werden, dass sowohl Depression als auch Angst signifikant abnahmen. Darüber hinaus konnte das Resultat bei gleichzeitiger Gabe des 5-HT₃-Agonisten 1-(m-Chlorophenyl)-biguanid abgeschwächt werden. Ähnliche Resultate wurden bei der Gabe von Ondansetron an unter Stress gesetzte ob-Mäuse erzielt. Erwünschte Nebenwirkungen auf den Metabolismus seien an dieser Stelle nur am Rande erwähnt. So zeigen Ondansetron bei Ratten einen hypoglykämischen Effekt (ohne in therapeutischen Dosen eine Hypoglykämie zu induzieren), Tropisetron eine verstärkte Insulinfreisetzung der pankreatischen β -Zellen und Palonosetron verminderte hepatozelluläre Fetteinlagerungen.

3.5.4 Hypothesen zur antidepressiven Wirkung von 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten

Bis jetzt wurde gezeigt, dass 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten antidepressives Potential besitzen, und dass sie sowohl depressive Symptome als auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen auftretende Depressionen lindern können. Welchen Teil der reichhaltigen Ätiopathogenese die Antagonisten beeinflussen, ist noch nicht endgültig geklärt. Nachstehend wird auf die Modulation einiger eine Depression verursachender Signalwege eingegangen.

3.5.4.1 Störungen der Neurotransmission

Wie in Kapitel 1.3 aufgeführt, ist die Monoamin-Hypothese seit den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts eine der führenden Hypothesen zur Entstehung einer Depression. Heute geht man nicht nur von einem Ungleichgewicht der Monoamine, sondern auch von einer Störung von nicht-monoaminergen Neurotransmittern, wie GABA oder Glutamat, aus. Eine führende Rolle spielt der

Serotoninmangel. Prä- und postsynaptisch vorkommende 5-HT₃-Rezeptoren lassen einen in Bezug auf Serotonin autoregulatorischen Effekt vermuten. Die dadurch vermittelte Freisetzung von Serotonin ist komplex, da auch andere Rezeptoren (wie der 5-HT_{1A}-Rezeptor) und Neurotransmitter diese beeinflussen können. Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass durch eine Stimulation von 5-HT₃-Rezeptoren in Hippocampus und Raphe-Kernen über eine kurze Feedback-Schleife eine Serotoninausschüttung bewirkt wird. Dieser Effekt konnte mittels 5-HT₃-Antagonisten aufgehoben werden. (65)

Jener Mechanismus könnte die antidepressive Wirkung bestimmter 5-HT₃-Agonisten sowie die uneinheitliche antidepressive Wirkung von 5-HT₃-Antagonisten erklären. Im Einklang dazu konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Vortioxetin die 5-HT₃-Rezeptor vermittelte Ausschüttung von Serotonin in den Raphe-Kernen unterdrückt. Dieser Effekt wird durch chronische Gabe des Medikaments aufgehoben. (66) Weitere Forschungen ergaben, dass Ondansetron die von Paroxetin verursachte Reduktion der Ausschüttung von Serotonin im DRN verhindert sowie den extrazellulären Serotoninspiegel im Hippocampus erhöht. (67) Die wesentliche Aktivität eines 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten scheint somit von einer Reihe von Faktoren, darunter von der Anzahl, der Empfindlichkeit und der Ansprechbarkeit der Rezeptoren sowie von der lokalen Konzentration und der Auslastung des Rezeptors, abzuhängen. 5-HT₃-Rezeptoren modulieren nicht nur die Ausschüttung von Serotonin, sondern auch jene von Noradrenalin (NA). Erste dahingehende Studien zeigen, dass 5-HT₃-Agonisten über eine Erhöhung von Serotonin die Noradrenalinausschüttung drosseln und somit die Ausschüttung von Noradrenalin, unter anderem über die 5-HT₃-Rezeptoren, reguliert wird. Spätere Studien ergaben, dass 5-HT₃-Rezeptor Agonisten die NA-Ausschüttung im Locus coeruleus erhöhen während die Ausschüttung im präfrontalen Cortex vermindert wird. (68) Weiters wird auch die durch Citalopram mediierte NA-Ausschüttung im Locus coeruleus über 5-HT₃-Rezeptoren moduliert. 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten wiederum erleichtern im Locus coeruleus, im Hypothalamus und im Cortex die Ausschüttung von NA. (69) Da diese Regionen bei der Ausbildung einer Depression relevant sind, könnte hier eine Erklärung für die antidepressive Wirkung von 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten zu finden sein.

Ein Zuwenig an Dopamin führt zur Antriebslosigkeit, ein Merkmal von Depressionen. 5-HT₃-Rezeptoren modulieren auch die Dopamin-Ausschüttung im

mesolimbischen, mesocorticalen und nigrostriatalen System. Ihre Rolle bei der Genese der Depression ist bis heute noch ungenügend erforscht. Klassische Antidepressiva erhöhen den extrazellulären Dopamin-Spiegel im präfrontalen Kortex via einer Stimulation von 5-HT₃-Rezeptoren. 2014 konnten Huang et al. an Ratten zeigen, dass RG3487, ein partieller 5-HT₃-Rezeptor Antagonist, die Dopaminausschüttung im Hippocampus und im medialen präfrontalen Kortex erhöht. (70) Die 5-HT₃-Rezeptor mediierte Modulation der Dopaminausschüttung scheint jedenfalls lokal verschieden und vom Einfluss weiterer Neurotransmitter abhängig zu sein. Neuere Studien geben Hinweise darauf, dass Ondansetron die Antriebslosigkeit von unter Stress gesetzten Mäusen vermindert.

Auch Defizite der GABAergen Neurotransmission sind mit Depressionen assoziiert. GABAerge Neurone sind, wie bereits dargelegt, mit 5-HT₃-Rezeptoren ausgestattet. Dort regulieren sie die Freisetzung von GABA in den Extrazellulärraum. Die präsynaptische Stimulation von 5-HT₃-Rezeptoren erleichtert die GABA-Freisetzung unter anderem im Hippocampus, der basolateralen Amygdala und im präfrontalen Kortex. 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die auf GABAergen Interneuronen lokalisiert sind, regulieren ebenfalls die GABA-Freisetzung. Im Gegensatz zu den 5-HT₃-Rezeptoren erschweren sie die Freisetzung des Neurotransmitters. Bei chronischer Stimulation überwiegt der inhibitorische Effekt. Somit scheint es, als ob die 5-HT_{1A}-Rezeptoren über die Funktion der 5-HT₃-Rezeptoren dominieren. (71) Ob ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Mechanismen zur Genese der Depression beiträgt, bleibt noch Gegenstand von Spekulationen.

5-HT₃-Rezeptoren findet man außerdem auf Neuronen, die Acetylcholin, Glutamat oder Cholezystokinin sezernieren. Ihre Funktion ist noch nicht geklärt, jedoch scheinen sie auch hier modulierend zu wirken. Fu et al. fanden im Rahmen einer präklinischen Studie heraus, dass Fluvoxamin via den 5-HT₃-Rezeptoren die glutamaterge Aktivität erhöhten. Das Resultat könnte ein milderer Verlauf einer Depression sein. (72)

3.5.4.2 Neuroendokrinologische Störungen

Eine Überfunktion der HPA-Achse ist eine der am häufigsten vorkommenden Befunde in der Diagnostik depressiver Störungen. Ein erhöhter Kortisonspiegel

stellt einen wichtigen Risikofaktor zur Entwicklung einer Depression dar. Die Forschung konzentriert sich in letzter Zeit vermehrt auf die Rolle von 5-HT₃-Rezeptoren, deren Antagonisten und ihre Rolle in der Regulation der HPA-Achse. Im Mäusemodell konnte bereits gezeigt werden, dass 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten depressives Verhalten abschwächen. (73) Diese Erkenntnis stimmt mit klinischen Beobachtungen überein, dass die Gabe eines Antidepressivums mit 5-HT₃-Rezeptor antagonistischer Wirkung eine Depression über die Normalisierung der HPA-Achse abschwächt. Genetische Studien an 5-HT₃-Rezeptor Knockout-Mäusen haben demonstriert, dass die Abwesenheit des Rezeptors eine inadäquate Antwort der hypophysären ACTH-Freisetzung sowie erhöhte CRH-Werte verursacht. (74) Daraus kann geschlossen werden, dass der Rezeptor eine regulierende Funktion in der HPA-Antwort aufweist. Darüber hinaus geht eine in vitro Stimulation des 5-HT₃-Rezeptors mit einer erhöhten ACTH-Freisetzung einher. Dieser Effekt kann durch Antagonisten aufgehoben werden.

Wie bereits erwähnt, moduliert CRF die Serotoninausschüttung im DRN. Dieser Mechanismus ist von der Konzentration abhängig. Eine niedrige Konzentration von CRF vermindert, eine hohe Konzentration erhöht die Freisetzung von Serotonin. Eine dahingehende Überlegung postuliert, dass ein chronisch erhöhter CRF Spiegel über die 5-HT₃-Rezeptoren den Serotoninspiegel vorübergehend anhebt. Diese Dauerstimulation könnte in weiterer Folge eine Desensibilisierung des 5-HT₃-Rezeptors sowie eine Verminderung der Serotoninfreisetzung bewirken. Tatsächlich konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass Ondansetron die vermehrte Kortisonsekretion vermindert und den Serotoninspiegel im Hirn erhöht. (59)

3.5.4.3 Oxidativer Stress

Durch sauerstoffabhängige Redoxreaktionen entstehen reaktive Sauerstoffverbindungen (reactive oxygen species, ROS). Diese sind für den Organismus schädlich und werden in der Regel durch ein antioxidatives Schutzsystem kontrolliert. Ist das Gleichgewicht zugunsten der oxidativen Prozesse verschoben, spricht man von oxidativem Stress. Es wurde beobachtet, dass depressive Patientinnen und Patienten erhöhte ROS-Spiegel aufweisen. Außerdem

spielen neurodegenerative Veränderungen, die durch freie Radikale induziert werden, bei der Pathogenese der Depression eine Rolle.

Einige Antidepressiva beugen der Bildung freier Radikale vor, einige Antioxidantien wiederum mildern die depressive Symptomatik. 5-HT₃-Rezeptoren sind bei der neuronalen Degeneration involviert, jedoch ist der Mechanismus noch weitgehend unklar. In vitro konnte gezeigt werden, dass 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten eine durch β -Amyloid verursachte Neurotoxizität verhindern. (75) Ebenfalls in vitro konnte die neuroprotektive Wirkung von 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten gegen den durch Wasserstoffperoxid verursachten Schaden an Neuronen gezeigt werden. Dieser Effekt konnte durch die Gabe eines 5-HT₃-Rezeptor Agonisten aufgehoben werden. (76)

Die exakte Kaskade dieses Prozesses ist noch nicht geklärt. Ein Mechanismus ist die Blockade des Kalziumeinstroms durch 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten. Die Zunahme der neuronalen intrazellulären Kalziumkonzentration sowie die durch den oxidativen Stress verursachte Hirnpathologie sind mit der Ätiopathogenese der Depression assoziiert. Durch die Zunahme an Kalziumionen entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffverbindungen, die wiederum die Integrität der Zellmembran aufheben und somit zum Untergang von Neuronen führen. Andere Mechanismen, wie die Blockade von caspase-3 (eine Promotorregion für Apoptose), einer Glutamatfreisetzung sowie von Calcineurin werden den 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten zugeschrieben. Um Klarheit zu erlangen, sind hierzu jedoch noch weitere Studien vonnöten.

3.5.4.4 Neuronale Plastizität

Durch eine Störung des Umbaus neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung kann es zu einem Verlust synaptischer Verbindungen kommen. Somit ist es nicht erstaunlich, dass auch die Entwicklung einer Depression mit einer modifizierten neuronalen Plastizität einhergeht. Viele atypische Antidepressiva bewirken eine Änderung der Plastizität, was einen Teil ihrer Wirkung erklären könnte. (67) Auch wenn die Rolle der 5-HT₃-Rezeptoren hierbei noch unklar ist, so zeigen in vitro- und in vivo-Studien, dass deren Blockade eine Langzeit-Potenzierung (LTP) in den Regionen CA1 (Ratte) und CA3 (Meerschwein) des

Hippocampus hervorruft. Dieser Effekt kann durch 5-HT₃-Rezeptor Agonisten aufgehoben werden. (67) Man kann daher annehmen, dass 5-HT₃-Rezeptoren an der Regulation der neuronalen Plastizität beteiligt sind.

3.6 Der 5-HT₄-Rezeptor

Bis heute sind sieben Rezeptor-Isoformen (5-HT_{4A-H}) mit einer Länge von 387 bis 406 Aminosäuren beschrieben. Das Gen befindet sich am langen Arm von Chromosom 5 (5q31-q33). Der 5-HT₄-Rezeptor bewirkt über ein G_S-Protein die Stimulation der Adenylatcyclase und somit eine Erhöhung von cAMP. Im Darmnervensystem kommt es über die Aktivierung präsynaptischer Heterorezeptoren zu einer gesteigerten Acetylcholinfreisetzung aber auch zur Freisetzung anderer Neurotransmitter. Die Folge ist eine prokinetische Wirkung und eine vermehrte Ausschüttung unter anderem von Substanz P, VIP und CGRP. Im Zusammenhang mit der prokinetischen Wirkung kommt es zur Zunahme der Ösophagusperistaltik, der Geschwindigkeit der Magenentleerung und der Geschwindigkeit der Dünndarmpassage. Im Gastrointestinaltrakt wird die Drüsensekretion gesteigert, die Freisetzung von Serotonin aus den EC-Zellen jedoch gedrosselt. Auf die Herzvorhöfe wirkt die Aktivierung der Rezeptoren positiv chronotrop und positiv inotrop. (13)

3.6.1 Verteilung der 5-HT₄-Rezeptoren im ZNS

Mittels diverser Radioliganden, zum Beispiel [³H]GR113808 und [¹²⁵I]SB207710, konnten im nigrostriatalen und mesolimbischen System eine hohe Dichte an 5-HT₄-Rezeptoren nachgewiesen werden. So kommen sie im Putamen, Nucleus caudatus, Hippocampus, Nucleus accumbens, Globus pallidus und der Substantia nigra vor. In geringerer Anzahl sind sie im Neocortex und im Thalamus zu finden. Die anfänglich aufgestellte Annahme, dass 5-HT_{4A}-Rezeptoren vor allem im Striatum und 5-HT_{4B}-Rezeptoren überall außerhalb des Striatums vorkommen, konnte nicht verifiziert werden.

3.6.2 5-HT₄-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Genau wie die 5-HT₃-Rezeptoren beeinflussen auch die 5-HT₄-Rezeptoren die neuronale Plastizität. Außerdem interagiert der Rezeptor, so wie auch der 5-HT_{1B}-Rezeptor, mit dem p11-Protein, das einen Baustein für die antidepressive Wirkung dieser Rezeptoren darstellt. 5-HT₄-Knockout-Mäuse zeigen eine verminderte Serotoninsekretion bei der Gabe von Citalopram. (77) Conductier et al. schließen daraus, dass die 5-HT₄-Rezeptoren während einer Inhibition von SERT für die Aufrechterhaltung der Serotoninsekretion serotonerger Neurone verantwortlich sind.

5-HT₄-Rezeptoren beeinflussen auch die synaptischen Verbindungen, die zwischen Gyrus dentatus und CA3 bestehen, ein Pfad, den unter anderem Fluoxetin ausnutzt. (78) Nach der Gabe von 5-HT₄-Rezeptor Agonisten (RS 67333, Prucaloprid) zeigen Ratten im erzwungenen Schwimmtest eine reduzierte Beweglichkeit. Außerdem verändern diese Agonisten Parameter, die bei antidepressivem Verhalten eine wichtige Rolle spielen: Desensibilisation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren, erhöhter Tonus der hippocampalen postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren, verstärkte Phosphorylierung von CREB-1 und verstärkte Neurogenese im Hippocampus. Diese Effekte treten bereits am 3. Tag der Einnahme auf. Bei SSRIs werden sie erst nach zwei- bis drei Wochen beobachtet. (79) Eine mögliche Erklärung ist, dass es über den DRN zu einer kontinuierlichen und schnellen Serotoninausschüttung kommt. Da die Raphe-Kerne (bis jetzt) keine 5-HT₄-Rezeptoren aufweisen, kommt die Stimulation zur Serotoninausschüttung wahrscheinlich über die Aktivierung der Rezeptoren des präfrontalen Kortex.

3.7 Der 5-HT₆-Rezeptor

Der 5-HT₆-Rezeptor liegt auf Chromosom 1p35-p36 und kommt in zwei Spleißvarianten mit einer Länge von 440 und 289 Aminosäuren vor. Er spielt beim Lernen und Gedächtnis sowie bei der zentralen Kontrolle des Essverhaltens eine Rolle. Einige trizyklische Antidepressive (z.B. Amitryptilin) und einige atypische Antidepressiva (z.B. Mianserin) zeigen Affinität und Antagonismus zum 5-HT₆-

Rezeptor. Diese Erkenntnis und die Tatsache, dass die Rezeptoren in limbischen und kortikalen Gehirnregionen gefunden werden, führen zu der Annahme, dass sie die Pathogenese oder die Behandlung von Depressionen beeinflussen. Der Großteil der Rezeptoren ist im ZNS lokalisiert, ein weitaus geringerer Teil wurde im Magen und in den Nebennieren entdeckt.

3.7.1 Verteilung des 5-HT₆-Rezeptors im ZNS

Eine hohe Dichte an 5-HT₆-Rezeptoren findet sich in Striatum, Nucleus caudatus, Tuberculum olfactorium, Nucleus accumbens und Hippocampus. Mittels Elektronenmikroskopie und Immunocytohistochemie konnte gezeigt werden, dass die 5-HT₆-Rezeptoren in Hippocampus und Striatum postsynaptisch lokalisiert sind. Außerdem stellte sich heraus, dass die Rezeptoren vor allem auf Dendriten des Stratum granulare und Stratum pyramidale liegen. Hierbei handelt es sich um erregende, glutamaterge Zellen. Weitere Lokalisationen mit geringerer Rezeptordichte sind Cortex, Hypothalamus, Thalamus und Cerebellum. Bemerkenswert ist das oft gleichzeitig auftretende Vorkommen von 5-HT₆-Rezeptoren mit Enkephalin, Substanz P und Dynorphin.

3.7.2 5-HT₆-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

Die Gabe des 5-HT₆-Rezeptor Antagonisten SB-399885 führt bei Ratten im erzwungenen Schwimmtest zu antidepressivem Verhalten. Zum selben Ergebnis führt die Kombination einer niedrigen Dosis SB-399885 mit Imipramin, Desipramin, Bupropion oder Moclobemid. (80) Es ist daher anzunehmen, dass eine Blockade des 5-HT₆-Rezeptors die Wirkung bereits klinisch verschriebener Antidepressiva verstärkt. Ebenso erscheint die Spekulation darüber, ob die Kombination der Präparate das Nebenwirkungsprofil verringert und die Anlaufzeit verkürzt, reizvoll. Hierzu bedarf es jedoch noch weiterer Forschung.

Interessanterweise kommen andere Studien zum gegenteiligen Ergebnis. So erhöht der 5-HT₆-Rezeptor Agonist LY-586713 den BDNF-Spiegel im Hippocampus nach der ersten Verabreichung. SSRIs benötigen für die Erhöhung des als zellulären

Marker für eine Depression anerkannten Wachstumsfaktors mehrere Verabreichungen. (81) Der 5-HT₆-Rezeptor Agonist EMD 386088 ruft nach seiner Injektion in den Hippocampus antidepressives Verhalten hervor. (82) Insofern ist es Gegenstand der heutigen Forschung, herauszufinden, ob Agonisten oder Antagonisten besser zur Behandlung von Depressionen geeignet sind.

Es mag in Hinblick auf eine Depression relevant sein, dass eine pharmakologische Adrenalectomie die Dichte an 5-HT₆-Rezeptoren (sowie an 5-HT_{1A}- und 5-HT₇-Rezeptoren im gesamten Hippocampus) in der Region CA1 des Hippocampus um 30 Prozent erhöht. Ratten, deren Kortisonspiegel trotz der Entfernung der Nebenniere im physiologischen Bereich gehalten wird, zeigen keine Vermehrung der Rezeptordichte. (83) Damit scheint die Genexpression dreier 5-HT-Rezeptoren unter dem Einfluss von Kortikosteroiden zu stehen. Nachdem Stress und ein damit assoziierter hoher Kortisonspiegel einen Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen darstellen, könnte eine dadurch verursachte Fehlfunktion dreier Rezeptoren eine Teilursache dieser Krankheit sein.

3.8 Der 5-HT₇-Rezeptor

Der 445 Aminosäuren lange 5-HT₇-Rezeptor ist auf dem Genort 10q21-q24 lokalisiert und enthält zwei Introns. Das zweite Intron korrespondiert zum C-terminalen Ende und spielt beim alternativen Spleißen eine größere Rolle als das erste Intron. So sind bis jetzt die vier Isoformen 5-HT_{7A}, 5HT_{7B}, 5HT_{7C} und 5-HT_{7D} bekannt, die sich nach derzeitigem Wissen in ihrer Pharmakokinetik und dem Verteilungsmuster im Gewebe nicht unterscheiden. Die G_S-gekoppelten Rezeptoren spielen beim Schlaf, bei Gefühlen und in der Aufrechterhaltung des circadianen Rhythmus eine Rolle.

3.8.1 Verteilung der 5-HT₇-Rezeptoren im ZNS

Eine hohe Dichte an 5-HT₇-Rezeptoren findet sich in Thalamus, Hypothalamus und Hippocampus. Weit weniger dicht sind sie im Cortex und in den Amygdala lokalisiert. Mittels Immunlokalisation konnte nachgewiesen werden, dass sich der Großteil der Rezeptoren postsynaptisch befindet.

3.8.2 5-HT₇-Rezeptoren als Angriffspunkt zur Behandlung von Depressionen

So wie die 5-HT₆-Rezeptoren weisen auch die 5-HT₇-Rezeptoren eine hohe Affinität für diverse Antidepressiva und Antipsychotika auf. Studien an Ratten zeigen, dass trizyklische Antidepressiva und SSRIs in der gleichen Weise, wie es eine 5-HT₇-Rezeptor Aktivierung im Nucleus suprachiasmaticus herbeiführt, eine c-fos (AP-1) Expression induzieren. Darüber hinaus führt die chronische Einnahme von Antidepressiva zu einer Downregulation von 5-HT₇-Rezeptoren. (84) In weiteren Studien konnte sowohl die antidepressive Wirkung des 5-HT₇-Rezeptor Antagonisten SB 269970, als auch eine synergistische Wirkung von geringen Dosen dieses Antagonisten und diversen Antidepressiva gezeigt werden. (85) Das eine hohe Affinität zum 5-HT₇-Rezeptor aufweisende atypische Neuroleptikum Aripiprazol wird bereits in der Praxis verschrieben, um die Wirkung traditioneller Antidepressiva zu steigern. Berman et al. zeigten in einer Doppelblindstudie an schwer einstellbaren Patientinnen und Patienten den Nutzen dieser Kombination. (86) Alles in Allem gilt der 5-HT₇-Rezeptor als ein aussichtsreiches Ziel zur Behandlung von Depressionen.

4. Pharmakologische Intervention an 5-HT-Rezeptoren

Eine Reihe chemischer Verbindungen sind in der Lage, Serotoninrezeptoren im Sinne eines Agonismus zu aktivieren oder als Antagonisten zu blockieren. Diese können entweder unspezifisch mehrere 5-HT-Rezeptoren beeinflussen oder aber nur einen bestimmten Subtyp. Im ersten Fall spricht man von nichtselektiven, im zweiten Fall von selektiven Agonisten/Antagonisten. Dieses Kapitel soll nur eine kurze Übersicht über einige wichtige Wirkstoffe geben, ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu stellen.

4.1 5-HT-Rezeptor Agonisten

Serotoninrezeptor-Agonisten werden zur Behandlung von Angststörungen, ADHS, Migräne und dem Reizdarmsyndrom eingesetzt. Außerdem wirken manche Agonisten als Appetitzügler, prokinetisch und psychedelisch. Wie im vorigen Kapitel ausführlich erörtert wurde, besitzen manche Agonisten, auch wenn sie nicht die erste Wahl darstellen, eine antidepressive Wirkung.

4.1.1 Nichtselektiver 5-HT-Rezeptor-Agonist Ergotamintartrat

Ergotamintartrat ist ein gefäßverengender Wirkstoff aus der Gruppe der Mutterkornalkaloide mit komplexen partiell-agonistischen Wirkungen an 5-HT_{1B/1D}-, 5-HT_{2B}-, α_1 - und D₂-Rezeptoren. Der Wirkstoff wird zur Behandlung akuter Migräneanfälle eingesetzt. Er ist länger, aber nicht so sicher schmerzlindernd wie die Triptane. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und arterielle Gefäßspasmen. Ergotamintartrat wird von CYP3A metabolisiert und darf nicht mit starken CYP3A-Hemmern kombiniert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von β -Rezeptor Antagonisten erhöht sich das Risiko für die Vasospasmen. (13)

4.1.2 Selektive 5-HT-Rezeptor Agonisten

Die selektiven Agonisten binden mit hoher Affinität an einen Subtypen. Zu dieser Gruppe gehören die Azapirone, Methylphenidat, Triptane, verschiedene halluzinogene Amphetamine, Lorcaserin, Cisaprid und Tegaserod.

4.1.2.1 Azapirone (5-HT_{1A})

Typische Vertreter dieser Gruppe sind Buspiron, Tansospiron und Gepiron. Buspiron stimuliert die somatodentritischen 5-HT_{1A}-Autorezeptoren auf den tryptaminergen Neuronen der rostralen Raphekerne und vermindert damit deren Spontanaktivität. Dadurch wird eine gesteigerte serotonerge Transmission gedämpft. Die Folge ist eine anxiolytische Wirkung. (13) Chemisch oder pharmakologisch ist es nicht mit den Benzodiazepinen verwandt. Es wirkt demnach nicht muskelrelaxierend oder krampflösend. Die volle Wirkung tritt erst nach einigen Wochen auf. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Schwitzen. Buspiron wird über CYP3A4 metabolisiert. Patientinnen und Patienten, die mit SERT-oder MAO-Hemmstoffen behandelt werden, weisen ein erhöhtes Risiko für ein Serotoninsyndrom auf. (13)

4.1.2.2 Methylphenidat (5-HT_{1A}, 5-HT_{2B})

Methylphenidat (MPH, Ritalin™) ist als Piperidinderivat von Amphetamin ein Arzneistoff mit stimulierender Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Es dient der Behandlung von ADHS und zur Behandlung der Narkolepsie. Durch die Freisetzung von Noradrenalin (Antriebssteigerung, Verminderung des Schlafbedürfnisses), Dopamin (Euphorie, Lustempfinden, gesteigertes Selbstwertgefühl) und Serotonin (Appetitzügler, stimmungsaufhellende Wirkung) aus ihren neuronalen Speichern wirkt MPH erregend und psychostimulierend. Durch diese Wirkung kommt es immer wieder zum Missbrauch dieser Substanz als Aufputzmittel und Partydroge. Plasma-Halbwertszeit und renale Elimination sind stark vom pH des Urins abhängig. Je saurer der Urin, umso kürzer ist die Halbwertszeit und umso höher ist die renale Elimination. Häufige Nebenwirkungen sind Reizbarkeit, Schlaflosigkeit,

Kopfschmerzen und tachykarde Herzrhythmusstörungen. MPH wird von der Carboxylesterase CES1A1 biotransformiert und interagiert nicht mit CYP450. (13)

4.1.2.3 Triptane (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D})

Vertreter dieser Gruppe sind unter anderem Almotriptan, Eletriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan. Sie wirken gefäßverengend, entzündungshemmend und indirekt schmerzlindernd. Eingesetzt werden sie zur Behandlung schwerer Migräne- und Clusterkopfschmerzen. Die Wirksamkeit der Triptane geht mitunter auf eine Vasokonstriktion der Hirnhautgefäße und der arteriovenösen Anastomosen (5-HT_{1B}) sowie einer Hemmung der Neuropeptidfreisetzung (5-HT_{1D}) zurück. Im Gegensatz zu Ergotamintartrat sind Triptane auch dann wirksam, wenn die Migräneattacke in vollem Gange ist. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Schwindel, Blutdruckschwankungen, Müdigkeit und Erbrechen. Als Serotonininderivate werden sie von der MAO-A durch oxidative Desaminierung abgebaut. Manche Triptane werden zusätzlich von CYP3A4 und CYP1A2 eliminiert. (13)

4.1.2.4 Urapidil (5-HT_{1A})

Urapidil stimuliert die somadentritischen 5-HT_{1A}-Autorezeptoren auf den tryptaminergen Neuronen der kaudalen Raphe-Kerne. Damit wird die Spontanaktivität reduziert. Die Neurone innervieren die präganglionären cholinergen Neurone des Sympathikus, womit dieser Wirkstoff über einen verminderten Sympathikotonus den Blutdruck senkt. Dieser Mechanismus verstärkt die antagonistische Wirkung an den α_1 -Rezeptoren. Die Indikation zur Gabe von Urapidil liegt in der Behandlung akuter Bluthochdruckkrisen. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind orthostatische Hypotonie, reflektorische Steigerung des Sympathikotonus, Schwindel, Kopfschmerzen und eine verstopfte Nase. (13)

4.1.2.5 Weitere Agonisten

Weitere Wirkstoffe, die agonistisch an 5-HT-Rezeptoren wirken, sind: 2,5-Dimethoxy-4-bromamphetamin (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}), 2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}), Mescaline (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), Lysergsäurediethylamid (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), Psilocybin (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), Dimethyltryptamin (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), Lorcaserin (5-HT_{2C}), Cisaprid (5-HT₄), Tegaserod (5-HT₄) und Metoclopramid (5-HT₄)

4.2 5-HT-Rezeptor Antagonisten

Das Aufgabengebiet der 5-HT-Rezeptor Antagonisten umfasst vor allem Übelkeit, Erbrechen, das Serotoninsyndrom, Hypertonie, Karzinoide, Schlafstörungen, Angststörungen und die Migräneprophylaxe. Wie im vorigen Kapitel ausführlich erörtert wurde, besitzen manche Antagonisten, auch wenn sie nicht die erste Wahl darstellen, eine antidepressive Wirkung.

4.2.1 Nichtselektive 5-HT-Rezeptor Antagonisten

Nichtselektive 5-HT-Rezeptor Antagonisten antagonisieren einerseits 5-HT-Rezeptoren, zum anderen beeinflussen sie auch weitere Rezeptoren. Diese Gruppe ist groß und inhomogen. Wichtige Vertreter sind die Neuroleptika Risperidon, Ziprasidon, Clozapin, Olanzapin, Chlorpromazin und Pipamperon. Hierbei handelt es sich um Antagonisten von Dopamin- und 5-HT_{2A/2C}-Rezeptoren. Ziprasidon wirkt auch als Agonist von 5-HT_{1A}-Rezeptoren. (12) Weitere nichtselektive Wirkstoffe sind Cyproheptadin (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A/B/C}, 5-HT₃, 5-HT₆, 5-HT₇, M₁-M₅, D₁-D₃, H_{1/3/4}, SERT), Pizotifen (5-HT_{2A/2C}, H₁), Ritanserin (5-HT_{2A/C}, H₁, D₂, $\alpha_{1/2}$, 5-HT₆, 5-HT₇) und Propranolol (5-HT_{1A/B}, $\beta_{1/2}$).

4.2.2 Selektive 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten

Von den selektiven Rezeptor Antagonisten sind vor allem die 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten von Bedeutung. Wichtige Substanzen dieser Gruppe sind die Setrone:

Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Palonosetron. Ein wesentlicher Anwendungsbereich ist die Antiemese. Übelkeit und Erbrechen, welche nach einer Chemo- oder Strahlentherapie oder nach Operationen auftreten, werden unterdrückt. Unerwünschte Nebenwirkungen sind Obstipation und, durch die Antagonisierung von 5-HT₃-Rezeptoren verminderte Aktivität des absteigenden antinozeptiven Neuronensystems im ZNS entstehende, Kopfschmerzen. Die Setrone werden vorwiegend hepatisch eliminiert. An der metabolischen Elimination sind zusätzlich mehrere CYP-Enzyme beteiligt. Ondansetron zum Beispiel ist ein Substrat von CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4. (13)

Tabelle 4-1 Dosierungen von 5-HT-Rezeptor Agonisten/Antagonisten (modifiziert nach Graefe et al (13))

Wirkstoff	App ¹	ED[mg] ²	DI[h] ³	BV[%] ⁴	HWZ[h] ⁵	PEB[%] ⁶	EF _{ren} [%] ⁷
-----------	------------------	---------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------	------------------------------------

Dosierungen von 5-HT-Rezeptor Agonisten

Nichtselektiva 5-HT-Rezeptor Agonist

Ergotamintartrat	p.o.	2	4-6	2-5	2	90	4
------------------	------	---	-----	-----	---	----	---

5-HT_{1A}-Agonist

Buspiron	p.o.	5	8	4	2,5	95	0
----------	------	---	---	---	-----	----	---

5-HT_{1B/1D}-Rezeptor Agonisten (Triptane)

Almotriptan	p.o.	12,5	2-4	70	3,5	n.b.	55
Eletriptan	p.o.	40	2-4	50	4	85	10
Rizatriptan	p.o.	10	2-4	45	2,5	14	30
Sumatriptan	p.o.	50-100	2-4	14	2	18	22
Zolmitriptan	nasal	2,5-5	2-4	40	3	25	25

Dosierungen von 5-HT-Rezeptor Antagonisten

Granisetron	p.o.	2	24	60	9	65	12
Ondansetron	p.o.	8	12	62	3,5	73	5
Palonosetron	i.v.	0,25	24	100	40	62	31

¹Applikation ²Einzeldosis ³Dosierungsintervall ⁴Bioverfügbarkeit ⁵Halbwertszeit ⁶Plasmaeiweißbindung
⁷renale Eliminationsfraktion

5. Conclusio

In letzter Zeit werden neue Herangehensweisen in der Behandlung von Depressionen erprobt, die das jetzige Behandlungsschema ergänzen oder sogar ersetzen sollen. Trotzdem liegt die nahe Zukunft der Entwicklung nach wie vor auf dem monoaminergen System. Vor allem das serotonerge System spielt in der Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen eine große Rolle. Es bietet darüber hinaus eine große Anzahl möglicher Angriffspunkte zur Behandlung von Depressionen. Einer davon ist die Beeinflussung der Serotoninrezeptoren. So zeigt die Stimulation postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptoren in den kortikalen und limbischen Bereichen des Gehirns eine antidepressive Wirkung, während die präsynaptischen 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren die antidepressive Behandlung erschweren. Blockiert man die 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, so kommt es zu einer verstärkten Wirkung von SSRIs. Eine antidepressive Wirkung durch die Modulation der 5-HT₃- bis hin zu den 5-HT₇-Rezeptoren ist Gegenstand lebhafter Forschung und zeigt bereits vielversprechende Resultate.

Betrachtet man die Komplexität des serotonergen Systems, so ist es nicht verwunderlich, dass manche prä- und postsynaptischen Rezeptoren eines Subtyps eine gegensinnige Antwort hervorrufen. Heutige Antidepressiva unterscheiden nicht zwischen den Rezeptoren verschiedener Gehirnregionen oder zwischen diverser Phänotypen. Zukünftige Behandlungsschemata könnten eine Kombination von etablierten Antidepressiva (z. B. SSRIs) und spezifischen Modulatoren von Serotoninrezeptoren beinhalten. Somit kann einerseits der negative Feedback, der die serotonerge präsynaptische Aktivität limitiert, andererseits die zuvor erwähnte gegensinnige Wirkung verhindert werden. Ersteres könnte über eine selektive Reduktion der Antwort von 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1B}-Autorezeptoren sowie einer Blockade spezifischer postsynaptischer Interneuronen geschehen. Letzteres könnte über neue Pharmaka erreicht werden, die unterschiedliche postsynaptische Wirkungen aufweisen. Diese könnten zum Beispiel über einen Agonismus an 5-HT_{1A}- und 5-HT₄-Rezeptoren sowie einen Antagonismus an 5-HT_{2A}-, 5-HT₆- und 5-HT₇-Rezeptoren verfügen. Das fasst die Reduktion des negativen Feedbacks mit einer Beeinflussung erregender Neurone zusammen. Bereits heute kombiniert man

die Eigenschaften bewährter Medikamente (z. B. SSRI und Pindolol). Zukünftig könnten diesen Pharmaka neue Eigenschaften hinzugefügt werden.

Die Serotoninrezeptoren beeinflussen aber auch die Freisetzung anderer Transmitterstoffe, wie zum Beispiel Glutamat, GABA, Noradrenalin und Dopamin. Dementsprechend erhöhen 5-HT_{1A}-Rezeptoren die NA- und Dopaminfreisetzung im Frontallappen. Die Blockade von 5-HT₃-Rezeptoren stimuliert wiederum die Freisetzung von Acetylcholin. Der Mechanismus funktioniert in beide Richtungen. So beeinflussen beispielsweise α_1 -Rezeptoren die tonische Aktivität serotonerger Neurone. Folglich provozieren Veränderungen im serotonergen System Veränderungen in der Ausschüttung anderer Neurotransmitter. Die Normalisierung dieser Regelkreise über die Regulation der Serotoninfreisetzung stellt einen wichtigen Baustein zur Wirkung von Antidepressiva dar. Zusammenfassend kann das serotonerge System auf eine vielfältige Weise beeinflusst werden. Der Weg über die Modulation von Serotoninrezeptoren erscheint vor allem in Hinsicht auf eine sinnvolle Ergänzung zur jetzigen Medikation vielversprechend. Dennoch muss dieser Weg mit Vorsicht beschritten werden, da die Vernetzungen des serotonergen Systems zu komplex sind, um die Folgen seiner Beeinflussung auf andere Prozesse, seien sie im oder außerhalb des ZNS, in ihrer Ganzheit zu übersehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Kompendium Praktische Psychiatrie. 2. Auflage. Wien: Springer-Verlag; 2013.
2. WHO.int [Internet]. März 2016 [zitiert am 26.03.2016]. URL: <http://www.who.int/topics/depression/en/>.
3. Rothenhäusler HB, Täschner KL. Kompendium Praktische Psychiatrie. 1. Auflage. Wien: Springer-Verlag; 2007.
4. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. PLoS Med 10(11): e1001547.doi:10.1371/journal.pmed.1001547.
5. Schulte-Körne G, Allgaier AK. Genetik depressiver Störungen. Z. Kinder- und Jugendpsychiatr. Psychother. 2008; 36(1): 27-43. doi: 10.1024/1422-4917.36.1.27.
6. Max-Planck-Gesellschaft. [Internet] Die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Juni 2016 [zitiert am 20.06.2016]. URL: https://www.mpg.de/4752810/Antidepressive_Behandlung
7. Mello AF, Juruena MF, Pariante CM, Tyrka AR, Price LH, Carpenter LL. Depression and stress: is there an endophenotype?. Rev Bras Psiquiatr. 2007; 29 Suppl 1: 13-18.
8. Aubry JM, Gervasoni N, Osiek C, Perret G, Rossier MF, Bertschy G. The DEX/CRH neuroendocrine test and the prediction of depressive relapse in remitted depressed outpatients. J Psychiatr Res. 2007; 41(3-4): 290-294.
9. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2003; 5(4): 315-323.
10. Bogerts B. Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression?. J Neurol Neurochir Psychiatr. 2010; 11(3): 29-34.
11. Rundell JR, Wise MG. Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1996
12. Davison GC, Neale JM, Hautzinger M. Klinische Psychologie. 7. Auflage. Basel: Beltz Verlag; 2007.
13. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Pharmakologie und Toxikologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
14. Bigtone.zone. [Internet] Synthesis from 5-Hydroxytryptophan (5HTP). Juni 2016 [zitiert am 21.06.2016]. URL: <http://bigtone.zone/neurotransmitters/neurotransmitter-serotonin/>.

15. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. Biochemie und Pathobiochemie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
16. Wikipedia.de [Internet]. Serotonintransporter. April 2016 [zitiert am 07.04.2016]. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Serotonintransporter>.
17. Schwartz PJ, Wehr TA, Rosenthal NE, Bartko JJ, Oren DA, Luetke C. Serotonin and Thermoregulation: Physiologic and Pharmacologic Aspects of Control Revealed by Intravenous m-CPP in Normal Human Subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1995; 13(2): 105-115.
18. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and Function of the Brain Serotonin System. *Physiological Reviews*. 1992; 72(1): 165-215.
19. Learn.Genetics. [Internet] The serotonin pathways. Juni 2016 [zitiert am 21.06.2016]. URL: <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/>.
20. Apotheker.or.at [Internet]. Ligandengesteuerte und spannungsabhängige Ionenkanäle. April 2016 [zitiert am 12.04.2016]. URL: [https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newspresse.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/28bac1c4b998702fc12577e5002931b5/\\$FILE/B%C3%B6hm%20Manuskript%20Apotheker%202010.pdf](https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newspresse.nsf/e02b9cd11265691ec1256a7d005209ee/28bac1c4b998702fc12577e5002931b5/$FILE/B%C3%B6hm%20Manuskript%20Apotheker%202010.pdf).
21. Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonin 1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res*. 2008; 42: 433-442
22. Bhagawagar Z, Rabiner EA, Sargent PA, Grasby PM, Cowen PJ. Persistent reduction in brain serotonin1A receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Mol Psychiatry*. 2004; 9: 386-92.
23. Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, Gardier AM, Dranovsky A; David DJ, Beck SG. 5-HT_{1A} autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*. 2010; 65: 40–52.
24. Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, Stephen A, Metzger KL, Kung HF, Gardier AM, Dranovsky A; David DJ, Beck SG. Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety. *J. Neurosci*. 2011; 31: 6008–6018.
25. Jacobs BL, Van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000; 5: 262-269.
26. Ruf BM, Bhagawagar Z. The 5-HT_{1B} receptor: a novel target for the pathophysiology of depression. *Curr Drug Targets*. 2009; 10: 1118-1138.
27. Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M, Vaugeois JM, Nomikos GG, Greengard P. Alterations of 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. *Science*. 2006; 311: 77-80.

28. Hervas I, Vilaro MT, Romero L, Scorza MC, Mengod G, Artigas F. Desensitization of 5-HT₁(A) autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose effect of the concurrent administration of WAY-100635. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24: 11-20.
29. Whale R, Clifford EM, Bhagwagar Z, Cowen PJ. Decreased sensitivity of 5-HT₁(D) receptors in melancholic depression. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 454-457.
30. Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW. 5-HT₁D and 5-HT₁E/F binding sites in depressed suicides: increased 5-HT₁D binding in globus pallidus but not cortex. *Mol Psychiatry*. 1997; 2: 314-321.
31. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:597–606.
32. Rioux A, Fabre V, Lesch KP. Adaptive changes of serotonin 5-HT₂A receptors in mice lacking the serotonin transporter. *Neurosci Lett*. 1999; 262(2):113-16.
33. Carvalho AF, Machado JR, Cavalcante JL. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2008; 22: 7-12.
34. Puigdemont DR, Perez-Egea MJ, Portella J, Molet J, Diegoadelino A, Gironell J, Radua B, Gomez-Anson R, Rodriguez M, Artigas E. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 1-13. Epub Jul 22.
35. Bressa GM, Marini S, Gregori S. Serotonin S₂ receptors blockade and generalized anxiety disorders. A double-blind study on ritanserin and lorazepam. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1987; 7: 111-119.
36. Patel JG, Bartoszyk GD, Edwards E, Ashby CR. The highly selective 5-hydroxytryptamine (5-HT)₂A receptor antagonist, EMD 281014, significantly increases swimming and decreases immobility in male congenital learned helpless rats in the forced swim test. *Synapse*. 2004;52(1): 73-75.
37. Diaz SL, Doly S, Narboux-Neme N, Fernandez S, Mazot P, Banas SM, Boutourlinsky K, Moutkine I, Belmer A, Roumier A, Maroteaux L. 5-HT₂B receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 154-163.
38. Serrats J, Mengod G, Cortes R. Expression of 5-HT₂C receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei. *J Chem Neuroanat*. 2005; 29: 83-91.
39. Cremers TI, Rea K, Bosker FJ, Wikstrom HV, Hogg S, Mork A, Westerink BH. Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5-HT₂C antagonists: mechanistic studies. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32: 1550-1557.
40. Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuro*. 2002; 34: 349-356.

41. Rosenzweig-Lipson S, Sabb A, Stack G. Antidepressant-like effects of the novel, selective, 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;192(2): 159-70
42. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 1083-1152.
43. Brady CA, Stanford IM, Ali I, Lin L, Williams JM, Dubin E., Hope AG, Barnes NM. *Neuropharmacology*. 2001; 41: 282-284.
44. Niesler B, Frank B, Kapeller J, Rappold GA. Cloning, physical mapping and expression analysis of the human 5-HT₃ serotonin receptor-like genes HTR3C, HTR3D and HTR3E. *Gene*. 2003; 310: 101-111.
45. Kapeller J, Möller D, Lasitschka F, Autschbach F, Hovius R, Rappold G, Brüss M, Gershon MD, Niesler B. Serotonin receptor diversity in the human colon: Expression of serotonin type 3 receptor subunits 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, and 5-HT_{3E}. *J Comp.Neurol*. 2011; 519(3): 420-32. PMID:[21192076](#).
46. Pratt GD, Bowery NG. The 5-HT₃ receptor ligand [3H]BRL 43694 binds to presynaptic sites in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Neuropharmacology*. 1989; 28: 1367-1376.
47. Morales M, Battenberg E, Lecea L, Bloom FE. The type 3 serotonin receptor is expressed in a subpopulation of GABAergic neurons in the rat neocortex and hippocampus. *Brain Res*. 1996; 731: 199-200.
48. Houtani T, Munemoto Y, Kase M. Cloning and expression of ligand-gated ion-channel receptor L2 in central nervous system. *Biochem Biophys.Res.Commun*. 2005; 335: 277-285.
49. Hammer C, Cichon S, Mühleisen TW. Replication of functional serotonin receptor type 3A and B variants in bipolar affective disorder: A European multicenter study. *Trans.Psychiat*. 2005; 2: 103.
50. Oostland M, Sellmeijer J. Transient expression of functional serotonin 5-HT₃ receptors by glutamatergic granule cells in the early postnatal mouse cerebellum. *J. Physiol*. 2011; 589: 4837-4846.
51. Funahashi M, Mitoh Y. Activation of presynaptic 5-HT₃ receptors facilitates glutamatergic synaptic inputs to area postrema neurons in rat brain slices. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 2004; 26: 615-622.
52. Porras G., De Deurwaerdère P, Moison D. Conditional involvement of striatal serotonin 3 receptors in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum. *Eur. J. Neurosci*. 2003; 17: 771-781.

53. Rasmussen K., Stockton M. The 5-HT₃ receptor antagonist zatosetron decreases the number of spontaneously active A10 dopamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 205: 113-116.
54. Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F. Effects of ondansetron, a 5-HT₃ antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005; 54: 1169-1173.
55. Johnson BA, Ait-Daoud N. Ondansetron reduces mood disturbance among biologically predisposed, alcohol-dependent individuals. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003; 27: 1773-1779.
56. Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP. Treatment of Fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: A pilot study. *Clin. Rheumatol.* 2000; 19: 6-8.
57. Iidaka T, Ozaki N, Matsumoto A. A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. *J Neurosci.* 2005; 25: 6460-6466.
58. Krzywkowski K, Davies PA, Feinberg-Zadek PL. High frequency HTR3B variant associated with major depression dramatically augments the signaling of the human 5-HT_{3AB} receptor. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008; 105: 722-727.
59. Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. 5HT₃ receptor antagonist (ondansetron) reverses depressive behavior evoked by chronic unpredictable stress in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 124: 129-136.
60. Devadoss T, Pandey DK, Mahesh R. Effect of acute and chronic treatment with QCF-3, a novel 5-HT₃ receptor antagonist, in animal models of depression. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62: 245-257.
61. Hensler JG, Hodge CW, Overstreet DH. Reduced 5-HT₃ receptor binding and lower baseline plus maze anxiety in the alcohol-preferring inbred fawn-hooded rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004; 77: 281-289.
62. Cutler MG. An ethological study of the effects of buspirone and the 5-HT₃ receptor antagonist, BRL 43694 on behaviour during social interactions in female and male mice. *Neuropharmacology.* 1991; 30: 299-306.
63. Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Effects of the 5-HT₃-receptor antagonist, GR38032F, on raised dopaminergic activity in the mesolimbic system of the rat and marmoset brain. *Br. J. Pharmacol.* 1987; 92: 881-894.
64. Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. Ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist reverses depression and anxiety-like behavior in streptozotocin-induced diabetic mice. Possible implication of serotonergic system. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 744: 59-66.

65. Bagdy E, Solyom S, Harsing LG. Feedback stimulation of somatodendritic serotonin release: a 5-HT₃ receptor-mediated effect in the raphe nuclei of the rat. *Brain Res. Bull.* 1998; 45: 203-208.
66. Bétry C, Pehrson AL, Etiévant A. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT₃ receptor antagonism. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16: 1115-1127.
67. Bétry C, Overstreet D, Haddjeri N. A 5-HT₃ receptor antagonist potentiates the behavioral, neurochemical and electrophysiological actions of a SSRI antidepressant. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2015; 131: 136-142.
68. Ortega JE, Mendiguren A, Pineda J. Regulation of central noradrenergic activity by 5-HT₃ receptors located in the locus coeruleus of the rat. *Neuropharmacology.* 2012; 62: 2472-2479.
69. Pehrson AL, Cremers T, Bétry C. LuAA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 133-145.
70. Huang M, Felix AR, Kwon S. The alpha-7 nicotinic receptor partial agonist 75-HT₃ antagonist RG3487 enhances cortical and hippocampal dopamine and acetylcholine release. *Psychopharmacology.* 2014; 231: 2199-2210.
71. Koyama S, Matsumoto N, Kubo C. Role of presynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors in modulation of synaptic GABA transmission in dissociated rat basolateral amygdala neurons. *Life Sci.* 2002; 72: 375-387.
72. Fu Y, Yu S, Guo X. Fluvoxamine increased glutamate release by activating both 5-HT₃ and sigma-1 receptors in prelimbic cortex of chronic restraint stress C57BL/6 mice. *Cell. Res.* 2012; 1823: 826-837.
73. Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. Effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist 4i in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice. *Steroids.* 2015; 96: 95-102.
74. Bhatnagar S, Nowak N, Babich L. Deletion of the 5-HT₃ receptor differentially affects behavior of males and females in the Porsolt forced swim and defensive withdrawal tests. *Behav. Brain Res.* 2004; 153: 527-535.
75. Ju YB, Yeon HS. Blockade of 5-HT₃ receptor with MDL 72222 and Y25130 reduces beta-amyloid protein (25--35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 2005; 520: 12-21.
76. Lee HJ, Ban JY, Seong YH. Blockade of 5-HT₃ receptor with MDL 72222 and Y25130 reduces hydrogen peroxide-induced neurotoxicity in cultured rat cortical cells. *Life Sci.* 2005; 78: 294-300.

77. Conductier G, Dusticier N, Lucas G, Cote F, Debonnel G, Daszuta A, Dumuis A, Nieoullon A, Hen R, Bockaert J. 35 Adaptive changes in serotonin neurons of the raphe nuclei in 5-HT(4) receptor knock-out mouse. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 1053-1062.
78. Kobayashi K, Ikeda Y, Haneda E, Suzuki H. Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *J Neurosci.* 2008; 28: 6272-6280.
79. Lucas G, Rymar VV, Du J, Mnie-Filali O, Bisgaard C, Manta S, Lambas-Sensas L, Wiborg O, Haddjeri N, Pineyro G, Sadikot A. Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor antagonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron.* 2007; 55: 712-725.
80. Wesolowska A, Nikiforuk A. The selective 5-HT(6) receptor antagonist SB-399885 enhances anti-immobility action of antidepressants in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008; 582: 88-93.
81. De Foubert G, O'Neill MJ, Zetterstrom TS. Acute onset by 5-HT(6)-receptor activation on rat brain brain-derived neurotrophic factor and activity-regulated cytoskeletal-associated protein mRNA expression. *Neuroscience.* 2007; 147: 778-785.
82. Nikiforuk A, Kos T, Wesolowska A. The 5-HT6 receptor agonist EMD 386088 produces antidepressant and anxiolytic effects in rats after intrahippocampal administration. *Psychopharmacology.* 2011; 217: 411-418.
83. Yau JLW, Noble J, Widdowson J. Impact of adrenalectomy on 5-HT6 and 5-HT7 receptor gene expression in the rat hippocampus. *Mol Brain Res.* 1997; 45: 182-186.
84. Mullins UL, Gianutsos G, Eison AS. Effects of antidepressants on 5-HT7 receptor regulation in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21: 352-367.
85. Wesolowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K, Tatarczynska E. Effect of the selective 5-HT7 receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression. *Neuropharmacology.* 2006; 51: 578-586.
86. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, Mcquade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebocontrolled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr.* 2009; 14: 197-206.