

# Biologische Grundlagen psychischer Störungen

**Thomas Köhler**

3., überarbeitete Auflage

 **hogrefe**

# **Biologische Grundlagen psychischer Störungen**



Thomas Köhler

# Biologische Grundlagen psychischer Störungen

3., überarbeitete Auflage



**Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Köhler**, geb. 1949. Studium der Medizin, Psychologie und Mathematik in München. Tätigkeit als Arzt und anschließend Assistent am Psychologischen Institut der Universität Würzburg sowie am Fachbereich Psychologie der Universität Hamburg. 1990 Habilitation. 1997 Ernennung zum a. o. Professor. 2012 bis 2018 Vertretung der Professur für Klinische Psychologie an der Helmut-Schmidt-Universität der Bundeswehr Hamburg.

**Wichtiger Hinweis:** Der Verlag hat gemeinsam mit den Autoren bzw. den Herausgebern große Mühe darauf verwandt, dass alle in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen, Internetlinks etc.) entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abgedruckt oder in digitaler Form wiedergegeben wurden. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes und der digitalen Produkte können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

**Copyright-Hinweis:**

Das E-Book einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Der Nutzer verpflichtet sich, die Urheberrechte anzuerkennen und einzuhalten.

Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG  
Merkelstraße 3  
37085 Göttingen  
Deutschland  
Tel. +49 551 999 50 0  
Fax +49 551 999 50 111  
verlag@hogrefe.de  
www.hogrefe.de

Satz: Beate Hautsch, Göttingen  
Format: PDF

3., überarbeitete Auflage 2019  
© 2005 und 2019 Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen  
(E-Book-ISBN [PDF] 978-3-8409-2827-7; E-Book-ISBN [EPUB] 978-3-8444-2827-8)  
ISBN 978-3-8017-2827-4  
<http://doi.org/10.1026/02827-000>

### **Nutzungsbedingungen:**

Der Erwerber erhält ein einfaches und nicht übertragbares Nutzungsrecht, das ihn zum privaten Gebrauch des E-Books und aller dazugehörigen Dateien berechtigt.

Der Inhalt dieses E-Books darf von dem Kunden vorbehaltlich abweichender zwingender gesetzlicher Regeln weder inhaltlich noch redaktionell verändert werden. Insbesondere darf er Urheberrechtsvermerke, Markenzeichen, digitale Wasserzeichen und andere Rechtsvorbehalte im abgerufenen Inhalt nicht entfernen.

Der Nutzer ist nicht berechtigt, das E-Book – auch nicht auszugsweise – anderen Personen zugänglich zu machen, insbesondere es weiterzuleiten, zu verleihen oder zu vermieten.

Das entgeltliche oder unentgeltliche Einstellen des E-Books ins Internet oder in andere Netzwerke, der Weiterverkauf und/oder jede Art der Nutzung zu kommerziellen Zwecken sind nicht zulässig.

Das Anfertigen von Vervielfältigungen, das Ausdrucken oder Speichern auf anderen Wiedergabegeräten ist nur für den persönlichen Gebrauch gestattet. Dritten darf dadurch kein Zugang ermöglicht werden.

Die Übernahme des gesamten E-Books in eine eigene Print- und/oder Online-Publikation ist nicht gestattet. Die Inhalte des E-Books dürfen nur zu privaten Zwecken und nur auszugsweise kopiert werden.

Diese Bestimmungen gelten gegebenenfalls auch für zum E-Book gehörende Audiodateien.

### **Anmerkung:**

Sofern der Printausgabe eine CD-ROM beigelegt ist, sind die Materialien/Arbeitsblätter, die sich darauf befinden, bereits Bestandteil dieses E-Books.

## Vorwort zur 3. Auflage

Erfreulicherweise ergibt sich nun die Gelegenheit, eine überarbeitete Version dieser Monografie auf den Markt zu bringen. Es ist eine traurige Erkenntnis, dass vieles, was in der letzten Auflage als einigermaßen gesicherte Erkenntnis präsentiert wurde, sich mittlerweile zwar nicht gerade als zweifelsfrei widerlegt, aber zumindest doch als nicht sicher bestätigt herausgestellt hat – und was noch depressiver erscheint, auch plötzlich aus dem wissenschaftlichen Interesse gerückt ist. Diese Einsicht hat mich auch dazu gebracht, nun nicht mehr jede Einzeluntersuchung zu präsentieren, sondern den Text wesentlich zu entschlacken und nur mehr breiter akzeptierte Thesen und ihre (vielleicht nur vorläufigen) Belege zu skizzieren. Der frei gewordene Raum konnte andererseits sinnvoll dazu benutzt werden, neuere Forschungsmethoden vorzustellen und den seinerzeit wenig beachteten Demenzen ein größeres Augenmerk zu verschaffen.

Wie schon im Vorwort zur ersten und zweiten Auflage, soll noch einmal in aller Deutlichkeit die Intention dieser Monografie herausgestellt werden: Es handelt sich nicht um ein Nachschlagewerk für Fachleute (schon gar nicht für biologische Psychiater). Solche Werke, von denen im amerikanischen Sprachraum einige zum Thema der biologischen Psychiatrie existieren, sind erheblich umfangreicher, meist von einer Vielzahl von Autoren verfasst und meines Erachtens für nicht ausgesprochene Fachleute oft schwer verständlich. Hier soll hingegen eine Einführung in die biologischen Grundlagen psychischer Störungen gegeben werden, was die ausführlichere Behandlung von Sachverhalten erfordert, welche Kennern der Materie als ausgesprochen trivial erscheinen müssen; zudem sind zuweilen gewisse Vereinfachungen und Verkürzungen der komplexen Sachverhalte unvermeidlich.

Auch kann und soll nicht jeder biologische Aspekt jeglicher psychischen Störung dargestellt werden. Oft wurde versucht, zumindest diesbezügliche Andeutungen zu machen und in diesem Zusammenhang einschlägige Literaturhinweise zu liefern. Es ist zuzugeben, dass die zwar zahlenmäßig weiter reduzierten, jedoch immer noch recht zahlreichen Quellenangaben im Text nicht unbedingt die Lesbarkeit fördern. Andererseits soll und darf es sich nicht um eine populärwissenschaftliche Einführung handeln; augenblicklich liegen noch zu wenig gesicherte Erkenntnisse vor, um diese als Faktenwissen zu präsentieren, welches nicht mehr detaillierte Belege erfordert.

Es ist sicher nicht überflüssig, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass zahlreiche Medikamente – keineswegs immer vollständig, schon gar nicht bezüglich der diversen Handelsnamen – aufgeführt sind, dass dies jedoch nicht als Therapieanweisung zu verstehen ist. Zwar werden wiederholt Indikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen genannt, dies aber unsystematisch und nicht zuletzt insbesondere zur Verdeutlichung biopsychologischer Zusammenhänge. Selbstverständlich ist vor dem Einsatz eines der genannten Medikamente genaueste aktuelle Information einzuholen.

Gemäß der Intention, ein nicht allzu umfangreiches Buch vorzulegen, wurde gegenüber den früheren Auflagen keine Erweiterung des Stoffumfanges vorgenommen – ausgenommen zu den Demenzen –, sondern hauptsächlich eine Aktualisierung versucht; dies betrifft insbesondere die Einarbeitung neuerer Erkenntnisse zu den Wirkweisen psychotroper Substanzen und zu neuen Behandlungsmöglichkeiten von Abhängigkeit, weiter zu Transmitterhypothesen von Schizophrenie und Depression, schließlich mussten Medikamente eliminiert werden, die heute nicht mehr im Handel sind, dafür neu hinzugekommene aufgeführt werden.

Dem Hogrefe Verlag danke ich für das Publikationsangebot und für wertvolle Hinweise und Korrekturen; besonders verbunden bin ich Frau Kerstin Kielhorn, die das Manuskript mit bemerkenswerter Gründlichkeit bearbeitet hat. Wie immer gilt ein Dank meiner lieben Frau Carmen, die unter erstaunlichem Wohlwollen (mehr oder weniger) freundlich wieder einmal die langwierige Abfassung einer Monografie begleitet hat.

Hamburg, im Januar 2019

Thomas Köhler

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Geschichte, Grundlagen und Forschungsmethoden der biologischen Psychiatrie</b> .....	<b>13</b>
1.1	Geschichte der biologischen Psychiatrie .....	13
1.2	Biologische Grundlagen .....	14
1.2.1	Vorbemerkungen .....	14
1.2.2	Synaptische Übertragung .....	14
1.2.3	Bahnensysteme .....	26
1.2.4	Das „mesotelencephale Belohnungssystem“ .....	28
1.2.5	Das vegetative Nervensystem und seine pharmakologische Beeinflussung .....	29
1.3	Methoden der biologischen Psychiatrie .....	37
1.3.1	Überblick .....	37
1.3.2	Bildgebende Verfahren .....	38
1.3.3	Spontan-EEG und evozierte Potenziale .....	40
1.3.4	Neurochemische und Rezeptorbindungsstudien .....	41
1.3.5	Pharmakologische Provokationstests .....	41
1.3.6	Bestimmung der Genexpression .....	42
1.3.7	Koppelungsstudien und molekulargenetische Methoden .....	43
1.3.8	Transgene und „Knockout“-Mäuse .....	44
<b>2</b>	<b>Demenzen</b> .....	<b>45</b>
2.1	Amnestisches, delirantes und demenzielles Syndrom .....	45
2.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit .....	48
2.2.1	Symptomatik; Verlauf; Diagnostik .....	48
2.2.2	Ersterkrankungsalter; Epidemiologie .....	49
2.2.3	Familiäre Häufung und Vererbung .....	50
2.2.4	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	50
2.2.5	Therapie .....	53
2.3	Weitere Formen von Demenz .....	55
2.3.1	Vaskuläre Demenz .....	55
2.3.2	Frontotemporale Demenzen und Pick-Krankheit .....	56
2.3.3	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit .....	57

2.3.4	Huntington-Krankheit .....	58
2.3.5	Demenz mit Lewy-Körperchen und Demenz bei Parkinson-Krankheit ..	58
2.3.6	Demenz bei HIV-Erkrankung (AIDS-Demenz) .....	59
2.3.7	Weitere Ursachen für demenzielle Syndrome .....	60
2.4	Zusammenfassung .....	60
<b>3</b>	<b>Psychotrope Substanzen und assoziierte Störungen .....</b>	<b>63</b>
3.1	Überblick .....	63
3.2	Alkohol .....	64
3.2.1	Allgemeines .....	64
3.2.2	Unmittelbare Wirkungen von Alkohol; akute Intoxikation .....	66
3.2.3	Alkoholtoleranz und Alkoholentzugssyndrome .....	69
3.2.4	Alkoholmissbrauch und Abhängigkeit .....	70
3.2.5	Folgen des Alkoholmissbrauchs .....	72
3.2.6	Biologische Therapien von Alkoholmissbrauch und Abhängigkeit .....	75
3.3	Opioide (Opiate) .....	76
3.3.1	Allgemeines .....	76
3.3.2	Unmittelbare Wirkungen der Opioide; akute Intoxikation .....	79
3.3.3	Opioidtoleranz und Opioidentzug .....	82
3.3.4	Opioidmissbrauch und Opioidabhängigkeit .....	84
3.4	Sedativa und Hypnotika .....	85
3.4.1	Allgemeines .....	85
3.4.2	Unmittelbare Wirkungen der Sedativa und Hypnotika; akute Intoxikation .....	88
3.4.3	Toleranz und Entzugssymptomatik .....	91
3.4.4	Missbrauch und Abhängigkeit .....	92
3.5	Kokain und Psychostimulanzien .....	93
3.5.1	Allgemeines .....	93
3.5.2	Unmittelbare Wirkungen von Kokain und Psychostimulanzien; akute Intoxikation .....	95
3.5.3	Toleranz und Entzugssymptomatik .....	97
3.5.4	Missbrauch und Abhängigkeit .....	98
3.6	Cannabis und synthetische Cannabinoide .....	100
3.6.1	Allgemeines .....	100
3.6.2	Unmittelbare Wirkungen von Cannabis und synthetischen Cannabinoiden; akute Intoxikation .....	101
3.6.3	Toleranz und Entzugssymptomatik .....	102
3.6.4	Missbrauch und Abhängigkeit .....	102
3.7	Halluzinogene .....	104
3.7.1	Allgemeines .....	104
3.7.2	Unmittelbare Wirkungen von Halluzinogenen; akute Intoxikation .....	107
3.7.3	Toleranz und Entzugssymptomatik; Missbrauch und Abhängigkeit .....	108

3.8	Nikotin und Tabak .....	109
3.8.1	Allgemeines; Überblick .....	109
3.8.2	Unmittelbare Wirkungen von Nikotin und Tabak .....	109
3.8.3	Toleranz und Entzugssymptomatik – Nikotinsucht und ihre Folgen ....	111
3.9	Flüchtige Lösungsmittel (Inhalanzien, „Schnüffelstoffe“) .....	112
3.10	Zusammenfassung .....	113
<b>4</b>	<b>Schizophrenie .....</b>	<b>122</b>
4.1	Symptomatik; Unterformen .....	122
4.2	Erstmanifestationsalter und Verlauf .....	124
4.3	Epidemiologie .....	125
4.4	Familiäre Häufung und Vererbung .....	126
4.5	Biologische Befunde .....	127
4.5.1	Morphologische Veränderungen .....	127
4.5.2	Funktionelle Veränderungen .....	130
4.5.3	Neurochemische und neuroradiologische Studien zu Transmittersystemen .....	130
4.5.4	Untersuchungen zu prä- und perinatalen Risikobedingungen .....	133
4.5.5	Neurologische und psychophysiologische Untersuchungen .....	134
4.6	Biologische Erklärungsansätze .....	135
4.6.1	Vorbemerkungen; die Entzündungshypothese der Schizophrenie .....	135
4.6.2	Die Dopaminhypothese .....	135
4.6.3	Die Glutamathypothese .....	139
4.6.4	Die Serotoninhypothese .....	140
4.6.5	Annahmen zur Ätiologie .....	141
4.7	Biologische Therapien .....	141
4.7.1	Nichtmedikamentöse Behandlung .....	141
4.7.2	Medikamentöse Therapie .....	143
4.8	Zusammenfassung .....	151
<b>5</b>	<b>Affektive Störungen .....</b>	<b>154</b>
5.1	Depressives und manisches Syndrom .....	154
5.2	Formen affektiver Störungen .....	156
5.3	Erstmanifestationsalter und Verlauf .....	159
5.4	Epidemiologie .....	160
5.5	Familiäre Häufung und Vererbung .....	160
5.6	Biologische Befunde .....	161
5.6.1	Morphologische Veränderungen .....	161
5.6.2	Funktionelle Besonderheiten .....	163
5.6.3	Rezeptorbindungsstudien .....	163
5.6.4	Neurochemische Studien .....	164

5.6.5	Untersuchungen zu hormonellen Regulationsstörungen .....	166
5.6.6	Schlafstudien .....	167
5.6.7	Immunologische Untersuchungen .....	169
5.7	Biologische Erklärungsansätze .....	169
5.7.1	Die Monoaminhypothese .....	169
5.7.2	Weitere Hypothesen .....	177
5.7.3	Annahmen zur Ätiologie .....	179
5.8	Biologische Therapien .....	182
5.8.1	Übersicht; Historisches .....	182
5.8.2	Antidepressiva .....	184
5.8.3	Weitere biologische Verfahren zur Behandlung depressiver Syndrome .....	190
5.8.4	Medikamente zur Phasenprophylaxe .....	192
5.8.5	Therapie manischer Syndrome .....	194
5.9	Zusammenfassung .....	195
<b>6</b>	<b>Angst-, Zwangs- und Belastungsstörungen .....</b>	<b>201</b>
6.1	Überblick .....	201
6.2	Phobien .....	203
6.2.1	Formen; Verläufe; Epidemiologie .....	203
6.2.2	Familiäre Häufung und Vererbung .....	204
6.2.3	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	204
6.2.4	Biologische Therapien .....	205
6.3	Panikstörung .....	206
6.3.1	Symptomatik; Verlauf; Epidemiologie .....	206
6.3.2	Familiäre Häufung und Vererbung .....	206
6.3.3	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	207
6.3.4	Biologische Therapien .....	209
6.4	Generalisierte Angststörung .....	211
6.4.1	Symptomatik; Verlauf; Epidemiologie .....	211
6.4.2	Familiäre Häufung und Vererbung .....	211
6.4.3	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	211
6.4.4	Biologische Therapien .....	213
6.5	Zwangsstörungen .....	215
6.5.1	Symptomatologie; Verlauf; Epidemiologie .....	215
6.5.2	Familiäre Häufung und Vererbung .....	216
6.5.3	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	216
6.5.4	Biologische Therapien .....	219
6.6	Posttraumatische Belastungsstörung .....	220
6.6.1	Symptomatik; Verlauf; Epidemiologie .....	220
6.6.2	Familiäre Häufung und Vererbung .....	221

6.6.3	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	221
6.6.4	Biologische Therapien .....	223
6.7	Zusammenfassung .....	224
<b>7</b>	<b>Ess-, Schlaf- und sexuelle Funktionsstörungen .....</b>	<b>229</b>
7.1	Vorbemerkungen .....	229
7.2	Essstörungen: Anorexia und Bulimia nervosa .....	230
7.2.1	Die Regulation des Essverhaltens .....	230
7.2.2	Symptomatik; Verlauf; Epidemiologie .....	231
7.2.3	Familiäre Häufung und Vererbung .....	234
7.2.4	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	234
7.2.5	Biologische Therapien .....	238
7.3	Schlafstörungen .....	239
7.3.1	Ablauf und Regulation des normalen Schlafs .....	239
7.3.2	Formen von Schlafstörungen; Symptomatik; Verlauf und Epidemiologie .....	240
7.3.3	Familiäre Häufung und Vererbung .....	243
7.3.4	Biologische Befunde und Erklärungsansätze .....	243
7.3.5	Biologische Therapien .....	244
7.4	Sexuelle Funktionsstörungen .....	245
7.4.1	Der sexuelle Funktionszyklus .....	245
7.4.2	Sexuelle Funktionsstörungen: Einteilung und Überblick .....	249
7.4.3	Appetenzstörungen .....	250
7.4.4	Störungen der Erregung .....	252
7.4.5	Orgasmusstörungen .....	255
7.4.6	Ejaculatio praecox .....	256
7.4.7	Dyspareunie .....	257
7.5	Zusammenfassung .....	259
<b>8</b>	<b>Persönlichkeitsstörungen; Störungen der Geschlechtsidentität und der Sexualpräferenz .....</b>	<b>264</b>
8.1	Überblick .....	264
8.2	Persönlichkeitsstörungen .....	265
8.2.1	Allgemeines .....	265
8.2.2	Schizotype Persönlichkeitsstörung (schizotype Störung nach ICD-10) ..	266
8.2.3	Borderline-Persönlichkeitsstörung .....	269
8.2.4	Dissoziale (antisoziale) Persönlichkeitsstörung .....	272
8.3	Störungen der Geschlechtsidentität und der Sexualpräferenz .....	276
8.3.1	Überblick .....	276
8.3.2	Transsexualismus .....	278

8.3.3 Pädophilie ..... 279  
 8.4 Zusammenfassung ..... 281

**9 Intelligenzminderung; Entwicklungsstörungen; psychische Störungen mit Beginn in Kindheit und Jugend ..... 285**

9.1 Vorbemerkungen ..... 285  
 9.2 Intelligenzminderung ..... 287  
 9.2.1 Definition; Symptomatik; Unterformen ..... 287  
 9.2.2 Epidemiologie ..... 289  
 9.2.3 Familiäre Häufung und Vererbung ..... 289  
 9.2.4 Biologische Befunde und Erklärungsansätze ..... 290  
 9.2.5 Biologische Therapien ..... 295  
 9.3 Frühkindlicher Autismus ..... 296  
 9.3.1 Definition; Symptomatik; Verlauf ..... 296  
 9.3.2 Epidemiologie ..... 297  
 9.3.3 Familiäre Häufung und Vererbung ..... 297  
 9.3.4 Biologische Befunde und Erklärungsansätze ..... 298  
 9.3.5 Biologische Therapien ..... 300  
 9.4 Hyperkinetische und Aufmerksamkeitsstörungen ..... 301  
 9.4.1 Definition und Symptomatik ..... 301  
 9.4.2 Erstmanifestationsalter und Verlauf ..... 301  
 9.4.3 Epidemiologie ..... 302  
 9.4.4 Familiäre Häufung und Vererbung ..... 302  
 9.4.5 Biologische Befunde und Erklärungsansätze ..... 303  
 9.4.6 Biologische Therapien ..... 304  
 9.5 Zusammenfassung ..... 305

**Literatur ..... 309**

**Sachregister ..... 335**

# 1 Geschichte, Grundlagen und Forschungsmethoden der biologischen Psychiatrie

## 1.1 Geschichte der biologischen Psychiatrie

Die Auffassung, psychische Störungen über Veränderungen im Körper zu erklären, ist sehr alt. Man kann sie mit der Säftetheorie des Hippokrates beginnen lassen, der zufolge ein bestimmtes Mengenverhältnis von Flüssigkeiten das Temperament bestimmt, der Überschuss eines der Säfte einen psychopathologischen Zustand begründet, etwa der von schwarzer Galle die Melancholie (griechisch: melas = schwarz).

Direkteren Bezug zur heutigen biologischen Psychiatrie haben Arbeiten etwa aus der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, beispielsweise jene, in denen die Beziehung zwischen Progressiver Paralyse und Syphilis diskutiert wurde. Der von Krafft-Ebing 1897 geführte Nachweis, dass Inokulation von Eiter aus syphilitischen Geschwüren bei Paralysepatienten nicht zur Infektion führte, sie also bereits zuvor mit dem Erreger konfrontiert gewesen sein mussten, lässt sich mit Recht als Geburtsstunde der modernen biologischen Psychiatrie betrachten.

Bereits zuvor finden sich modern anmutende, heute weitgehend in Vergessenheit geratene biologische Auffassungen, so die neurochemischen Theorien psychopathologischer Zustände von Theodor Meynert oder Freuds neurophysiologisches Modell der Neurosenbildung, wie im erst posthum veröffentlichten „Entwurf einer Psychologie“ niedergelegt (siehe Köhler, 2014b, S. 24 f.). Weitere Beiträge zur biologischen Psychiatrie stellen etwa die Versuche kortikaler Lokalisation von Sprachstörungen (und damit von Sprachzentren) durch P. Broca und C. Wernicke dar.

Als biologisch-psychiatrisch relevante Entdeckungen des frühen 20. Jahrhunderts lassen sich die Erkenntnisse zur Neurotransmission, die Einsichten in Struktur und Funktion des limbischen Systems, die Entwicklung der Elektroenzephalografie durch Berger, daneben die aus psychochirurgischen Eingriffen abgeleiteten Modellvorstellungen zu morphologischen Korrelaten psychischer Auffälligkeiten nennen. Auch die Entwicklung wirkungsvoller, wenngleich damals in ihren Wirk-

mechanismen schlecht verstandener biologischer Therapien, insbesondere Insulinschock und Elektrokrampftherapie, kann hier nicht unerwähnt bleiben.

Moderne biologische Theorien psychischer Störungen bauen insbesondere auf den mittlerweile weit fortgeschrittenen Kenntnissen über die Neurotransmission und ihre pathologischen Veränderungen auf; somit wird man sinnvollerweise den Anfang der biologischen Psychiatrie in heutiger Gestalt in jene Zeit legen, wo einerseits eine deutlich verbesserte pharmakologische Beeinflussung psychischer Zustände möglich wurde, andererseits zusehends Anstrengungen unternommen wurden, diese Beeinflussung auf dem Hintergrund biochemischer Modelle zu verstehen. Als Zeitpunkt ließe sich deshalb die Entdeckung der antipsychotischen Eigenschaften des Chlorpromazin 1951 und die Formulierung der aus den Nebenwirkungen der Neuroleptikabehandlung abgeleiteten Dopaminhypothese der Schizophrenie ungefähr ein Jahrzehnt später angeben. In etwa den gleichen Zeitraum, die späten 1950er-Jahre, fällt die Entdeckung der antidepressiven Eigenschaften des Imipramin durch R. Kuhn und die Entwicklung der Katecholaminmangelhypothese der Depression durch J. Schildkraut.

## 1.2 Biologische Grundlagen

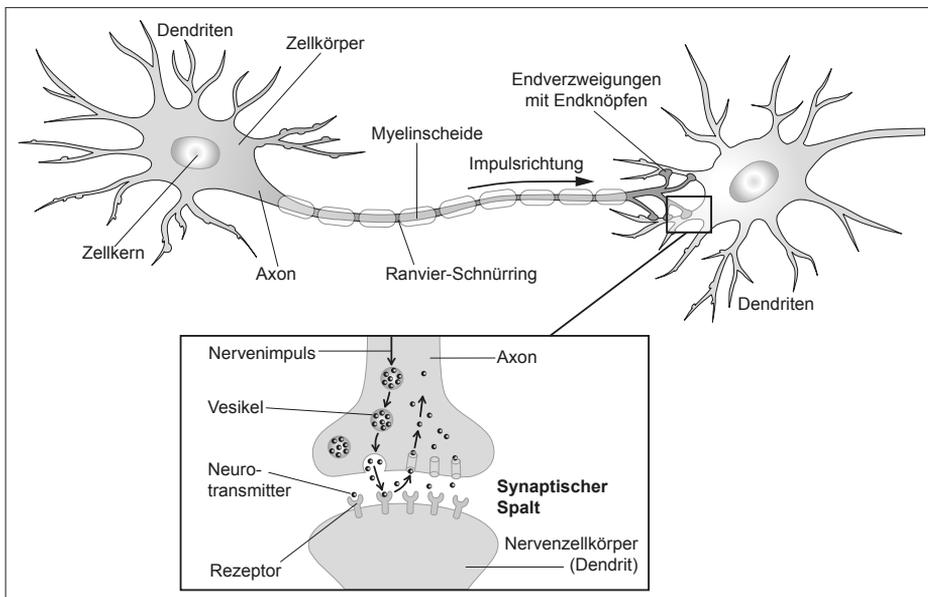
### 1.2.1 Vorbemerkungen

Das biologische Wissen, das zum Verständnis der Grundlagen psychischer Störungen nötig ist, umfasst v. a. Kenntnisse von Genetik, Anatomie, Hormonregulation und Neurotransmission. Sie werden – da größtenteils elementar – als gegeben vorausgesetzt bzw. in den einzelnen Kapiteln nachgetragen. Lediglich die synaptische Übertragung zwischen Neuronen, die Lage gewisser Bahnen, schließlich die Struktur und Funktion des „Belohnungssystems“ sollen als detailliert benötigtes Grundlagenwissen bereits vorab genauer besprochen werden. Gewisse Auslassungen, Vereinfachungen und Ungenauigkeiten im knappen hier gesetzten Rahmen mögen mit Nachsicht betrachtet werden.

### 1.2.2 Synaptische Übertragung

Bekanntermaßen breitet sich in einer Nervenzelle die Erregung *elektrisch* durch kurzzeitige Änderung des Membranpotenzials aus; im typischen Fall (des hier betrachteten *multipolaren* Neurons) läuft sie vom *Zellkörper weg* längs eines langen und dünnen Fortsatzes (des *Axons*), der sich an seinem Ende in *Kollateralen* verzweigt und mit den sogenannten *Endknöpfchen* nahe den Membranen anderer Neuronen (oder von Effektororganen) zu liegen kommt (vgl. Abb. 1). Die Stellen,

an denen Membranen verschiedener Neuronen so engen Kontakt haben, dass Übertragung der Erregung möglich ist, heißen *Synapsen* (von griechisch: synaptein = sich vereinigen). Typischerweise endet ein Axon mit seinen Verzweigungen an *vielen* verschiedenen Nervenzellen; jedes Neuron des Zentralnervensystems wird umgekehrt von einer *Vielzahl anderer Neurone erreicht*. Die häufigsten Synapsen sind die *axo-dendritischen*, bei denen die Endknöpfe des ersten (präsynaptischen) Neurons an Ausbuchtungen nahe des Zellkörpers der postsynaptischen Nervenzelle ansetzen (den Dendriten). Dort findet Übertragung von Information statt, die sich in Form einer *Depolarisation* (Verminderung der Negativierung der postsynaptischen Membran) oder *Hyperpolarisation* (weiterer Negativierung und damit Herabsetzung der Erregbarkeit) äußert. Die von den vielen präsynaptischen Neuronen induzierten Veränderungen der postsynaptischen Membran addieren sich; resultiert eine genügend große Depolarisation, kommt es zur Ausbildung eines *Aktionspotenzials*, welches sich im Axon der postsynaptischen Zelle ausbreitet.



**Abbildung 1:** Synaptische Übertragung

Nach der Art der Übertragung unterscheidet man elektrische und chemische Synapsen. Bei den ersteren fließt direkt Strom über verbindende Ionenkanäle vom prä- ins postsynaptische Neuron. Sie sind im ZNS seltener als die chemischen Synapsen, und nach bisherigen Erkenntnissen spielen deren Veränderungen als Korrelat psychischer Störungen keine Rolle.

Bei chemischen Synapsen befindet sich zwischen prä- und postsynaptischem Neuron ein Zwischenraum, der nicht elektrisch überbrückt werden kann (*synaptischer Spalt*). Zur Weiterleitung der Information werden daher in der präsynaptischen Zelle Stoffe freigesetzt (*Transmitter oder Neurotransmitter*), die den Spalt überqueren und sich am postsynaptischen Neuron anlagern können.

Die Transmittermoleküle sind (im Regelfall) in den Endknöpfchen innerhalb sogenannter *Vesikel* (lateinisch: vesicula = Bläschen) gespeichert. Die Zahl der Moleküle in diesen wird mit mehreren Tausend angegeben. Innerhalb der Vesikel sind die Moleküle vor Abbau geschützt. Dies ist u. a. bei Monoamintransmittern von Bedeutung, da sich im Zellplasma das diese Stoffe inaktivierende Enzym Monoaminoxidase befindet; mit Zerstörung der Vesikel (wie durch Reserpin) setzt rascher Abbau ein.

Die *Freisetzung* der Transmitter in den synaptischen Spalt erfolgt, indem die Vesikel mit der Zellmembran verschmelzen und ihren Inhalt ins Zelläußere entleeren (sogenannte *Exocytose* = „Zellerbrechen“). Dieser Vorgang wird durch ankommende Aktionspotenziale ausgelöst, wobei der vermittelnde Mechanismus das Einströmen von Calciumionen aus dem Extrazellulärraum ist.

Mittlerweile kennt man an die 100 Neurotransmitter, die (wie Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin oder Cholecystokinin) häufig weitere Funktionen erfüllen. Eine gängige Einteilung der wichtigsten Transmitter ist die in *Aminosäuren* (etwa Glycin, Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure = GABA), *Monoamine* oder *biogene Amine* (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin), *Acetylcholin* (das eine eigene Gruppe bildet) und *Peptidtransmitter*. Zur letzten Gruppe zählen *endogene Opiode* mit Transmitterfunktion, weiter die in den Schmerzbahnen bedeutsame Substanz P; die Peptidtransmitter werden als *hochmolekulare* Stoffe den *niedermolekularen* Neurotransmittern wie Aminosäuren, Monoaminen und Acetylcholin gegenübergestellt (vgl. Tab. 1).

**Tabelle 1:** Einteilung der Neurotransmitter

Transmitterkategorie	Beispiele	Ausgangsprodukt
Monoamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotonin</li> <li>• Dopamin</li> <li>• Noradrenalin</li> <li>• Adrenalin</li> <li>• (Histamin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Tryptophan</li> <li>• L-Tyrosin</li> <li>• L-Tyrosin</li> <li>• L-Tyrosin</li> <li>• (L-Histidin)</li> </ul>
Aminosäuretransmitter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycin</li> <li>• Glutamat</li> <li>• GABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycin oder Serin</li> <li>• Glutamin oder Ketoglutarat</li> <li>• Glutamat</li> </ul>

Tabelle 1: Fortsetzung

Transmitterkategorie	Beispiele	Ausgangsprodukt
Acetylcholin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetylcholin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cholin und Acetat (aktivierte Essigsäure)</li> </ul>
Peptide (Neuropeptide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endorphine</li> <li>Substanz P</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aminosäuren</li> </ul>
Weitere hochmolekulare Transmitter	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adenosin (Transmitter aus Gruppe der Nucleoside)</li> <li>Anandamid (endogenes Cannabinoid aus der Gruppe der Lipidtransmitter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diverse Ausgangsstoffe</li> </ul>
Lösliche Gase	<ul style="list-style-type: none"> <li>CO, NO</li> </ul>	

Die Peptidtransmitter sind die wichtigste, aber keineswegs einzige Gruppe hochmolekularer Transmitter. Ebenso dazu gehört u. a. Adenosin sowie diverse Transmitter mit Lipidstruktur (z. B. das „endogene Cannabinoid“ Anandamid; vgl. Kap. 3.6). Diese hochmolekularen Transmitter, die im Sinne einer „Koexistenz“ zusammen mit niedermolekularen aus der präsynaptischen Zelle ausgeschüttet werden können, verändern weniger unmittelbar das Membranpotenzial, sondern greifen tiefer in den Zellstoffwechsel ein (insbesondere die Proteinsynthese durch Steuerung der Genexpression) und haben deshalb die Funktion von Neuromodulatoren. Ein weiteres biogenes, u. a. als Transmitter fungierendes Amin ist Histamin. Die Blockade von Histaminrezeptoren, wie es bei der Behandlung von Allergien geschieht oder als Nebenwirkung zahlreicher Psychopharmaka vorkommt (z. B. von trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika) hat einen deutlich sedierenden Effekt. Eine jüngst entdeckte Transmittergruppe, deren Wirkmechanismen zunehmend besser verstanden werden, sind lösliche Gase wie Stickstoffmonoxid (NO), das u. a. an Gefäßen eine Rolle spielt.

Die Auffassung, dass *ein Neuron nur eine Art von Transmitter* ausschüttet, wurde revidiert: Eine Nervenzelle kann mehrere Transmitter enthalten, offenbar aber *nicht gleichzeitig verschiedene nieder- oder hochmolekulare*, also z. B. nicht zugleich Serotonin und Dopamin, wohl aber einen Monoamin- und einen Peptidtransmitter. Insofern ist es meist unmissverständlich, von serotonergen oder dopaminergen Neuronen zu sprechen. Sie sind dadurch charakterisiert, dass sie mit dem jeweiligen Transmitter arbeiten („erg“ von griechisch ergon = Arbeit), also ihn produzieren und ausschütten.

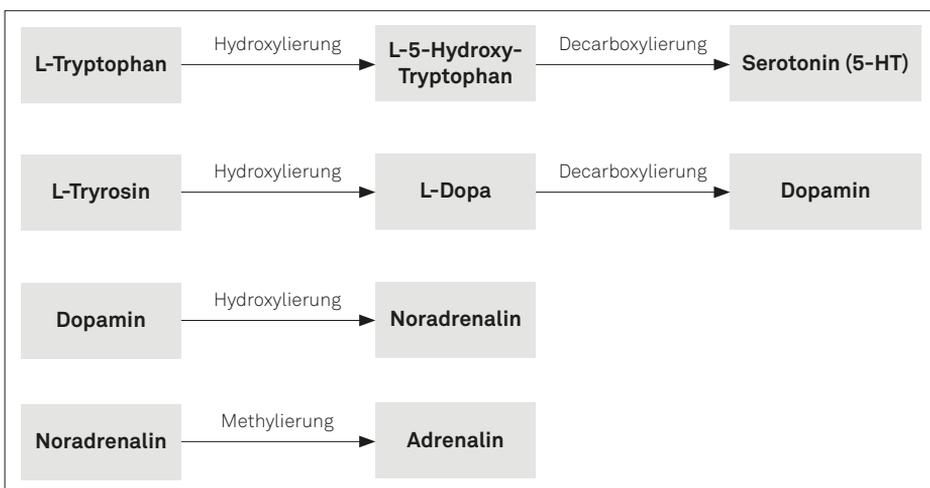
Zum Themenkomplex erregende und hemmende Synapsen, erregende und hemmende Transmitter existieren oft falsche Vorstellungen. Ob die Freisetzung eines

Transmitters an der postsynaptischen Nervenzelle eine Depolarisation (Erregung; unmissverständlicher: Exzitation) auslöst oder eine Hyperpolarisation (Dämpfung, Inhibition), hängt von den *Eigenschaften der Synapse* ab (genauer der Rezeptoren, siehe unten). Es gibt deshalb nicht eigentlich erregende und hemmende Transmitter, sondern nur erregende und hemmende Rezeptoren. Allerdings treffen einige Transmitter bevorzugt auf hemmende Rezeptoren und werden daher etwas ungenau selbst als hemmende Transmitter bezeichnet. Der wichtigste im ZNS ist GABA; ein vornehmlich oder ausschließlich erregender Transmitter ist hingegen Glutamat.

Die Produktion der Transmitter geht nach Aufnahme von Ausgangsprodukten aus dem Extrazellulärraum im präsynaptischen Neuron vor sich.

Die *Aminosäuretransmitter* Glycin, Glutamat und GABA lassen sich mit der Nahrung aufnehmen, werden in der Regel jedoch in den Neuronen synthetisiert, und zwar Glycin aus Serin, Glutamat aus einem Zwischenprodukt des Zitronensäurezyklus ( $\alpha$ -Ketoglutaräure). GABA (Gamma-Aminobuttersäure; englisch: gamma-aminobutyric acid) entsteht aus Glutamat durch Abspaltung einer der beiden Carboxylgruppen.

*Monoamine* werden aus *Aminosäuren* synthetisiert (vgl. Abb. 2). Vorläufer von Serotonin ist Tryptophan (L-Tryptophan), welches aus dem Extrazellulärraum aufgenommen wird; es wird erst zu 5-Hydroxy-Tryptophan hydroxyliert, dieses decarboxyliert (die Carboxylgruppe abgespalten). Es entsteht 5-Hydroxy-Tryptamin (5-HT = Serotonin). Der Ausgangspunkt von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin ist die Aminosäure Tyrosin (genauer: L-Tyrosin). In einem ersten Schritt entsteht mittels des Enzyms Tyrosinhydroxylase über Hydroxylierung L-Dopa;



**Abbildung 2:** Synthetisierung von Monoaminen aus Aminosäuren

durch Decarboxylierung bildet sich daraus Dopamin. In noradrenergen Neuronen wird Dopamin durch eine Hydroxylierung weiter in Noradrenalin verwandelt; in adrenergen Neuronen findet eine weitere Umwandlung zu Adrenalin statt (genauer siehe Köhler, 2010, S. 62).

Monoamine unterscheiden sich von Aminosäuren also durch das *Fehlen einer Carboxylgruppe*. Somit sind sie nicht mehr *liquorgängig* und lassen sich bei Mangelzuständen den Neuronen nicht direkt zuführen. Hingegen passieren ihre Vorstufen die Blut-Hirn-Schranke und können deshalb zur Anregung der Transmitterproduktion verabreicht werden (*Aminpräkursoren*). Bekannt in diesem Zusammenhang ist die Gabe von L-Dopa zur Beseitigung des Dopaminmangels bei der Parkinson-Krankheit.

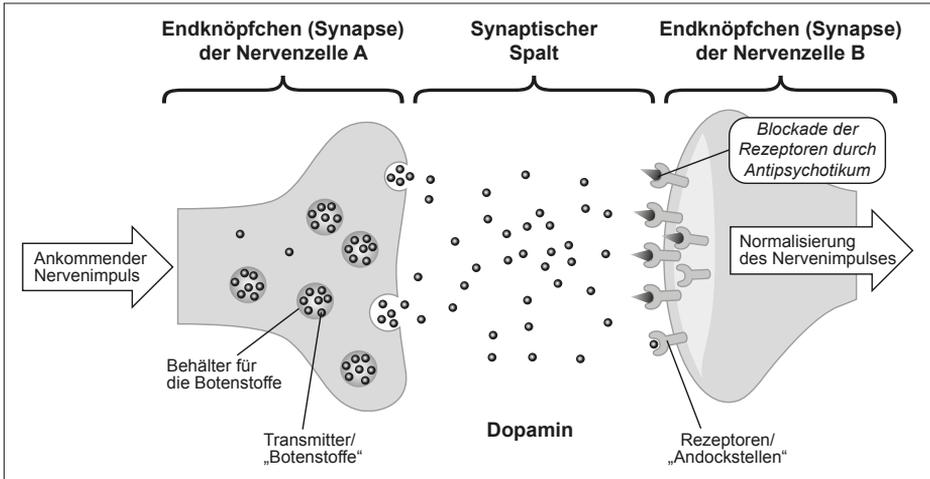
*Acetylcholin* wird mittels des Enzyms Cholinacetyltransferase aus Cholin und aktivierter Essigsäure gebildet. Letztgenannte fällt im Körper laufend an, ersterer Stoff wird mit der Nahrung aufgenommen. Insbesondere bei der Alzheimer-Krankheit vermutet man einen Acetylcholinmangel (vgl. Kap. 2.2.4).

Peptidtransmitter bestehen durch die Verbindung von Aminosäuren; ihre Synthese geschieht im Neuron. Als weitgehend ungeladene Moleküle können sie die Liquorschranke nicht passieren.

Ihre Wirkung können Transmitter an der postsynaptischen Zelle nur entfalten, wenn sie sich an *Rezeptoren* (lateinisch: *recipere* = empfangen) anlagern. Diese in ihrer Struktur weitgehend entschlüsselten Bindungsstellen sind Proteine, die an der äußeren Membran des postsynaptischen Neurons sitzen – oder, wie bei den G-Protein-gebundenen Rezeptoren, zumindest einen extrazellulären Abschnitt besitzen (zu präsynaptischen Autorezeptoren; siehe unten). Aufgrund ihrer Struktur sind sie in der Lage, mit bestimmten Stoffen (*Liganden*), insbesondere den passenden *Transmittern*, eine *lockere Verbindung* einzugehen und dabei eine Umwandlung der Struktur zu erfahren. Daraus resultiert eine Änderung des *Membranpotenzials* in Rezeptornähe (Depolarisation bei erregenden, Hyperpolarisation bei hemmenden Synapsen).

An Rezeptoren können sich jedoch auch andere Substanzen anlagern, was man pharmakologisch zu nutzen versteht. Diese Stoffe üben teils Wirkung wie die Transmitter aus, beeinflussen also in derselben Weise das Membranpotenzial; man spricht von *Transmitteragonisten* (in diesem Fall von direkten). Beispiel wäre die Besetzung bestimmter Acetylcholinrezeptoren durch Nikotin mit gleichen Effekten wie Acetylcholin (beispielsweise vegetativen); Nikotin wirkt also *cholin-agonistisch*.

Andere Substanzen hingegen können an den Rezeptoren *antagonistisch* wirken, d.h. der Transmitterwirkung entgegenarbeiten. Bekanntes Beispiel hierfür sind die Neuroleptika (Antipsychotika), die Dopaminrezeptoren besetzen, ohne postsynaptische Veränderungen hervorzurufen. Sie blockieren damit die Bindungs-



**Abbildung 3:** Wirkung eines Antipsychotikums auf die Neurotransmitterübertragung

stellen für die eigentlich biologisch dafür vorgesehen Liganden (die Dopaminmoleküle), erschweren also die Weiterleitung von Erregung der präsynaptischen Zelle (vgl. Abb. 3).

Pharmakologisch bedeutsam ist die Unterscheidung zwischen *Ionenkanal- und G-Protein-gebundenen Rezeptoren*: Die Besetzung eines (postsynaptischen) Rezeptors durch einen geeigneten Transmitter (oder einen anderen, am Rezeptor agonistisch wirkenden Stoff) führt durch Einstrom oder Austreten von elektrisch geladenen Teilchen zur Veränderung des Membranpotenzials am postsynaptischen Neuron. Im Falle einer Depolarisation treten vermehrt Natrium- oder Calciumionen in die Zelle ein; bei einer Hyperpolarisation strömt Kalium aus oder es erfolgt ein Eintritt negativ geladener Chloridionen in den intrazellulären Raum. Ermöglicht wird dies durch Öffnung der entsprechenden *Ionenkanäle*. Nach der *Art, wie die Rezeptorbesetzung zur Öffnung von Ionenkanälen führt*, unterscheidet man *zwei Typen* von Rezeptoren (vgl. Tab. 2).

Bei den *Ionenkanal-gekoppelten (ionotropen) Rezeptoren* bewirkt die Besetzung der Bindungsstelle direkt die Öffnung der Kanäle. Ein Beispiel dafür ist der *GABA<sub>A</sub>-Rezeptor*; dieser sitzt einem Proteinkomplex auf, welcher einen Chloridionenkanal umgibt; durch Besetzung des Rezeptors mit einem GABA-Molekül verändert der Proteinkomplex seine Struktur und öffnet den Kanal (zum *GABA<sub>A</sub>-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex* vgl. Kap. 3.4). Auch die Rezeptoren für die anderen Aminosäuretransmitter wie Glutamat und Glycin sind oft direkt an einen Ionenkanal gekoppelt.

**Tabelle 2:** Gegenüberstellung ionotroper und G-Protein-gebundener Rezeptoren

	<b>Ionenkanal-gekoppelte (ionotrope) Rezeptoren</b>	<b>G-Protein-gekoppelte (metabotrope) Rezeptoren</b>
<b>Beispiele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GABA<sub>A</sub>-Rezeptor</li> <li>• Einige Glutamat-Rezeptoren (etwa der NMDA-Rezeptor)</li> <li>• Nikotinerger Acetylcholin-Rezeptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GABA<sub>B</sub>-Rezeptor</li> <li>• Einige Glutamat-Rezeptoren</li> <li>• Muskarinerner Acetylcholin-Rezeptor</li> <li>• Sämtliche Rezeptoren für Dopamin und Noradrenalin</li> <li>• Großteil der Serotonin-Rezeptoren</li> <li>• Opioid-Rezeptoren</li> </ul>
<b>Prinzip</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte Öffnung des Ionenkanals nach Rezeptorbesetzung durch Liganden (speziell den zugehörigen Transmitter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezeptorbesetzung führt indirekt über Second-messenger-Prozesse (nachgeschaltete Signaltransduktion) zu Veränderung des Ionenkanals</li> <li>• Insbesondere: Abspaltung eines G-Proteins, Aktivierung oder Hemmung der Adenylylcyclase mit Beeinflussung der Bildung von cAMP</li> <li>• Beendigung des Prozesses durch Phosphodiesterase</li> </ul>
<b>Pharmakologische Beeinflussung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anregung durch externe Liganden mit ähnlicher Wirkung wie Transmitter</li> <li>• Blockade des Rezeptors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie ionotrope Rezeptoren</li> <li>• Zusätzlich: Beeinflussung der nachgeschalteten Signaltransduktion (z. B. durch Lithiumsalze, Phosphodiesterasehemmer)</li> </ul>

Häufiger sind *G-Protein-gekoppelte* oder *second-messenger-gekoppelte* oder *metabotrope* Rezeptoren. Hier führt die Besetzung der Bindungsstelle durch einen geeigneten Liganden erst über eine Reihe von *Zwischenschritten* zur Veränderung von Ionenkanälen. Vereinfacht ausgedrückt, verändert sich in einem dem Rezeptor benachbarten Komplex ein G-Protein, welches die Bildung weiterer Botenstoffe (second messengers) veranlasst, die sich ineinander umwandeln (second messenger-Kaskade) und deren Endprodukt schließlich am Ionenkanal die Öffnung bewirkt. Der ganze Vorgang wird oft als *nachgeschaltete Signaltransduktion* zusammengefasst.

mengefasst. Es gibt verschiedene G-Proteine, die jeweils spezifisch für den Rezeptortyp sind und auch zu verschiedenen Formen der Signaltransduktion führen. Beispiele für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind die für Dopamin, Noradrenalin und Serotonin (wobei ein Subtyp der letzteren eine Ausnahme macht). Eine Anzahl psychoaktiver Substanzen, etwa die zur Prophylaxe affektiver Störungen eingesetzten Lithiumsalze, wirken nicht auf Rezeptorebene, sondern auf der nachgeschalteter Signaltransduktionsprozesse.

Bei Kontakt des Transmitters mit dem Rezeptor löst sich von letzterem ein Protein ab (das G-Protein), welches wiederum das Enzym Adenylatcyclase (klanglich angenehmer: Adenylatcyclase) beeinflusst. Bei einigen Formen von Rezeptoren wirkt das G-Protein inhibitorisch (z. B. bei den Dopaminrezeptoren vom Typ  $D_2$ ,  $D_3$  und  $D_4$ ), hemmt also die Aktivität von Adenylatcyclase (wird daher  $G_i$  genannt), bei anderen Formen von Rezeptoren (z. B. den  $D_1$ - und  $D_5$ -Rezeptoren) stimulatorisch auf das Enzym ( $G_s$ -Proteine). Adenylatcyclase bildet nach dem Kontakt mit einem  $G_s$  vermehrt zyklisches Adenosinmonophosphat = cAMP (oder reduziert nach Kontakt mit einem  $G_i$  seine katalysatorische Aktivität); cAMP aktiviert weitere Enzyme, bis es schließlich zur Öffnung des Ionenkanals kommt (im Falle inhibitorischer G-Proteine durch geringere cAMP-Produktion zur Verengung geöffneter Kanäle).

Wie erwähnt, kann man hier pharmakologisch gut eingreifen. Beispiel ist der Phosphodiesterasehemmer Sildenafil (z. B. Viagra®). Phosphodiesterase ist ein Enzym, welches cAMP abbaut und damit (im Falle eines  $G_s$ -Proteins) die Wirkung der Rezeptorbesetzung schwächt; Phosphodiesterasehemmer verstärken oder verlängern deshalb die Wirkung der Rezeptorbesetzung. An den Arteriolen der Penisschwellkörper ist (indirekter) Transmitterstoff NO (Stickstoffmonoxid), welcher mittels eines  $G_s$ -Proteins zur Bildung von cAMP und damit zum Einstrom von Blut führt.

Vielfach finden sich an den Außenseiten der *präsynaptischen* Membran Rezeptoren, die spezifisch für den dort ausgeschütteten Transmitter sind und die *präsynaptische Zelle* über dessen Konzentration im Spalt *informieren*. Die stimulatorische Besetzung von Autorezeptoren für Monoamine führt zu geringerer Transmitterproduktion und/oder zu verminderter Ausschüttung im präsynaptischen Neuron.

Wenig bekannt ist, dass es extrasynaptische Rezeptoren gibt, speziell NMDA-Rezeptoren, die nicht durch präsynaptisch ausgeschüttetes, sondern durch „freies“ Glutamat stimuliert werden, was neuromodulatorische Effekte hat. Übermäßige Stimulation (etwa bei toxisch erhöhtem Glutamat) kann durch vermehrten Calcium-Einstrom zum Zelltod führen (Zhou et al., 2015).

Pharmaka, die einen Rezeptor aktivieren, also agonistisch an den postsynaptischen Rezeptoren wirken, können somit *durch ihren Effekt am entsprechenden präsynaptischen Autorezeptor gleichzeitig antagonistisch* wirken; dies führt, wie bei den verschiedenen prä- und postsynaptisch lokalisierten Subtypen von Serotoninrezeptoren, zu höchst komplexen und keineswegs immer verstandenen Wirkungen. Umgekehrt können Medikamente durch Blockade präsynaptischer Autorezepto-

ren agonistisch wirken, ein Mechanismus, der – neben der Monoamin-Wiederaufnahmehemmung – u. a. für die trizyklischen Antidepressiva diskutiert wird (vgl. Kap. 5.8.2).

Meist existieren *verschiedene Subtypen* von Rezeptoren, die alle vom betreffenden Transmitter selbst aktiviert werden, sich aber in ihren pharmakologischen und molekularbiologischen Eigenschaften unterscheiden. Bekanntestes Beispiel sind die *muskarinergen* und die *nikotinergen Acetylcholinrezeptoren*. Erstere befinden sich u. a. an parasymphatisch innervierten Effektororganen und können sowohl durch Acetylcholin wie Muskarin, jedoch nicht durch Nikotin, aktiviert werden; nikotinerge Rezeptoren sitzen u. a. an den postganglionären Neuronen im vegetativen Nervensystem und lassen sich durch Acetylcholin und Nikotin, nicht aber Muskarin stimulieren. Pharmakologisch unterscheidbare Rezeptoren weisen auch molekularbiologische Unterschiede auf und sind zudem unterschiedlich im Nervensystem verteilt.

Vom Dopaminrezeptor sind im Augenblick fünf, mit  $D_1$  bis  $D_5$  indizierte, Subtypen bekannt. Die meisten Antipsychotika zeigen besonders große Affinität zu den  $D_2$ -Rezeptoren, weniger zu den anderen Typs.  $D_1$ - und  $D_5$ -Rezeptoren werden als  $D_1$ -ähnliche Dopaminrezeptoren bezeichnet, die anderen zur Gruppe der  $D_2$ -ähnlichen zusammengefasst. Die Rezeptortypen unterscheiden sich sowohl pharmakologisch durch verschiedene Bindungsaffinität diverser Agonisten und Antagonisten als auch molekularbiologisch: Die Reaktion mit  $D_1$ - und  $D_5$ -Rezeptoren führt zur Aktivierung eines stimulierenden G-Proteins ( $G_s$ ) und damit zur Stimulierung von Adenylatcyclase (mit der Folge vermehrter Bildung von cAMP); die Reaktion mit anderen Subtypen führt zur Aktivierung eines inhibitorischen G-Proteins ( $G_i$ ), worauf die Adenylatcyclase gehemmt wird. Sie verteilen sich zudem unterschiedlich im ZNS; weiter sind einige von ihnen nur postsynaptisch, andere nur präsynaptisch verteilt (Beaulieu et al., 2015).

Noradrenalinbindungsstellen unterteilt man in alpha- und beta-Rezeptoren, letztere wieder in die Typen  $\beta_1$  und  $\beta_2$ . Bei den  $\alpha$ -Rezeptoren werden die Subtypen  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  unterschieden, von denen es weitere Unterformen gibt.  $\alpha_2$ -Rezeptoren kommen auch präsynaptisch als Autorezeptoren vor.

Ausgesprochen kompliziert sind die Verhältnisse bei den Serotonin(5-HT)-Rezeptoren. Man kennt augenblicklich sieben Subtypen 5-HT<sub>1</sub> bis 5-HT<sub>7</sub>, wobei manche davon weitere Unterformen besitzen. Sie unterscheiden sich sowohl pharmakologisch wie molekularbiologisch erheblich: So ist der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor im Gegensatz zu den anderen direkt an einen Ionenkanal gekoppelt. Ein Großteil der 5-HT-Rezeptoren liegt sowohl prä- wie postsynaptisch. Dies macht es verständlich, dass Substanzen wie Buspiron, die agonistisch auf mehrere der Subtypen von Serotonin-Bindungsstellen wirken, einen höchst komplizierten klinischen Effekt haben.

Von den GABA-Rezeptoren unterscheidet man zwei Subtypen, den schon genannten GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, der Ionenkanal-gekoppelt ist, und den (weniger gut untersuchten) metabotropen GABA<sub>B</sub>-Rezeptor. Der lange als dritter Typus von GABA-Bindungsstellen aufgefasste GABA<sub>C</sub>-Rezeptor wird heute als Sonderform des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors betrachtet.

Auch vom Glutamatrezeptor existieren mehrere Unterformen, diverse metabotrope sowie Ionenkanal-gekoppelte. Zu letzteren gehört der NMDA-Rezeptor; er wird so bezeichnet, weil er nicht nur durch Glutamat, sondern auch durch N-Methyl-D-Aspartat zu aktivieren ist. Es handelt sich dabei um einen Calcium-Kanäle kontrollierenden, kompliziert aufgebauten, erregenden Rezeptor.

Die beiden Subtypen der Bindungsstellen für Acetylcholin, die nikotinergen und die muskarinergen, wurden schon genannt. Nikotinerge Rezeptoren befinden sich an den ganglionären Synapsen sowohl des sympathischen wie des parasympathischen Nervensystems, zudem an der motorischen Endplatte; muskarinerge Bindungsstellen sind an den vom Parasympathikus innervierten Effektororganen zu finden. Im ZNS kommen beide Typen vor.

Damit die durch ihre Ausschüttung erzeugten Effekte nicht anhalten und weitere Erregungsübertragung erschweren, müssen die Transmitter rasch aus dem Spalt entfernt werden. Dies geschieht unspezifisch durch Diffusion in Teile des extrazellulären Raums (sowie Aufnahme durch Gliazellen), durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron, schließlich durch enzymatische Spaltung (nach Wiederaufnahme oder im synaptischen Spalt). Die Transmitter unterscheiden sich hierin (vgl. Tab. 3).

**Tabelle 3:** Inaktivierung der Transmitter und deren pharmakologische Beeinflussung

Transmitter	Art der Inaktivierung	Pharmakologische Beeinflussung	Bemerkungen
<b>Monoamine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiederaufnahme ins präsynaptische Neuron (Reuptake), dort Abbau durch MAO (Monoaminoxidase)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reuptake-Hemmung (Hauptwirkmechanismus trizyklischer Antidepressiva und selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)</li> <li>MAO-Hemmung (Prinzip der zur Depressionstherapie eingesetzten MAO-Hemmer)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abbau von Noradrenalin und Dopamin auch durch COMT</li> <li>COMT-Hemmstoffe von geringer Bedeutung (evtl. zusätzlich zu L-Dopa bei Parkinson-Krankheit)</li> </ul>
<b>Acetylcholin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zerlegung im synaptischen Spalt durch Acetylcholinesterase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetylcholinesterasehemmer (zur Behandlung von Alzheimer-Demenz)</li> </ul>	

Tabelle 3: Fortsetzung

Transmitter	Art der Inaktivierung	Pharmakologische Beeinflussung	Bemerkungen
<b>endogene Opioide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerlegung im Spalt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augenblicklich bedeutungslos</li> </ul>	
<b>GABA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vornehmlich durch Wiederaufnahme ins präsynaptische Neuron</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahmehemmung durch 4-Methyl-GABA</li> <li>• Therapeutisch augenblicklich eher bedeutungslos</li> </ul>	
<b>Glycin, Glutamat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffusion; Reuptake</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augenblicklich noch wenig bedeutsam</li> </ul>	

*Acetylcholin* wird nicht unverändert wieder aufgenommen, sondern im *synaptischen Spalt* mittels des Enzyms *Acetylcholinesterase* zerlegt. Die Hemmung dieses Enzyms mittels der bei Morbus Alzheimer eingesetzten Acetylcholinesterasehemmstoffe erhöht daher die synaptische Verfügbarkeit des Transmitters. Ebenfalls noch im Spalt abgebaut werden die Peptidtransmitter.

Anders geschieht die Inaktivierung der *Monoamine*. Ein gewisser Anteil von Dopamin und Noradrenalin wird im Spalt mittels des Enzyms Katecholamin-O-Methyltransferase (COMT) abgebaut. Der Großteil der Monoamine wird jedoch wieder in die präsynaptische Zelle aufgenommen (*Reuptake*). Dabei handelt es sich um einen aktiven Transportprozess durch ein *Carrierprotein*, welches an einer bestimmten Bindungsstelle die Anlagerung des Transmittermoleküls gestattet. Reuptake von Noradrenalin und Serotonin wird v. a. durch trizyklische Antidepressiva gehemmt, spezifisch das von Serotonin durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die Folge ist eine verlängerte Verfügbarkeit der Transmitter im Spalt, also ein agonistischer Effekt.

Im präsynaptischen Neuron können die aufgenommenen Transmittermoleküle wieder in Vesikel eingebracht werden, bei Überschuss auch abgebaut werden. Der erste Schritt ist sowohl für Dopamin als auch Noradrenalin und Serotonin eine Oxidierung mittels des Enzyms *Monoaminoxidase* (MAO); sodann erfolgt weiterer Abbau durch die erwähnte COMT. Endprodukt von Serotonin ist 5-Hydroxy-Indolessigsäure (englisch: 5-hydroxyindoleacetic acid = 5-HIAA, eine auch in der deutschen Literatur gebräuchliche Abkürzung); Noradrenalin wird zu 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol (MHPG) abgebaut, Dopamin zu Homovanillinsäure (englisch: homovanillic acid = HVA). Die Konzentrationen dieser Metaboliten werden

in der Zerebrospinalflüssigkeit bestimmt und so auf den synaptischen Umsatz dieser Substanzen geschlossen.

Inaktivierung von GABA geschieht durch Reuptake sowie anschließenden intrazellulären Abbau durch GABA-Transaminase. Glutamat und Glycin dürften teils durch Diffusion aus dem Spalt gelangen; für beide ist aber auch ein aktiver Transport nachgewiesen.

### 1.2.3 Bahnensysteme

Die mittels eines bestimmten Transmitters übertragenden Neuronen sind nicht zufällig im ZNS angeordnet, sondern in bestimmten *Bahnensystemen* gebündelt.

Die *dopaminergen Bahnen* gehen größtenteils vom *Mittelhirn (Mesencephalon)* aus, und zwar von seinem ventralen Teil (Tegmentum). Hier sind zunächst die *nigrostriatalen Bahnen* zu nennen, die von der *Substantia nigra* zum *Striatum* ziehen (vgl. Tab. 4). Sie haben v. a. *motorische Bedeutung*; die Symptomatik der *Parkinson-Krankheit* ist weitgehend auf eine Störung dieser Bahnen zurückzuführen; auch durch *Neuroleptika* induzierte Bewegungsstörungen lassen sich über Veränderungen in diesem Neuronensystem erklären, in diesem Fall durch die Blockade von Rezeptoren im Striatum.

**Tabelle 4:** Übersicht der dopaminergen Bahnen

Bahn	Ursprung	Ziel	Bedeutung	Bezug zur Pathologie
<b>Nigrostriatale Bahn</b>	Substantia nigra des Mittelhirns	Striatum (Teil der Basalganglien)	Aktiviert Striatum, erleichtert Motorik	Bei Störung u. a. Parkinson-Syndrom
<b>Mesolimbische Bahn</b>	Ventrales Tegmentum des Mittelhirns	Limbische Strukturen, z. B. orbitofrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus	Aktiviert limbisches System	Überaktivität Grundlage schizophrener Positiv-Symptomatik?
<b>Mesokortikale Bahn</b>	Ventrales Tegmentum des Mittelhirns	Neokortikale Strukturen, z. B. präfrontaler Kortex	Unklar; Aktivierung und damit Förderung von Denkprozessen?	Rolle bei schizophrener Minus-symptomatik?

Tabelle 4: Fortsetzung

Bahn	Ursprung	Ziel	Bedeutung	Bezug zur Pathologie
<b>Mesotelencephales dopaminerges Belohnungssystem</b>	Ventrales Tegmentum des Mittelhirns	Nucleus accumbens	Aktivierung mit Dopaminausschüttung in Nucleus accumbens Grundlage von Lustempfinden	Substanzabhängigkeit als Folge von Minderaktivität?
<b>Tuberoinfundibuläres System</b>	Tuber cinereum (Hypothalamus)	Infundibulum (Hypophysenstiel)	Hemmt Prolactinsekretion aus Hypophyse	Bei Blockade Hyperprolactinämie

Ebenfalls vom mesencephalen Tegmentum nehmen Bahnen ihren Ausgang, die in verschiedene Teile des limbischen Systems (u. a. frontoorbitalen Kortex, Hippocampus, Amygdala) ziehen (*mesolimbische Bahnen*) oder in *neokortikalen* Arealen, speziell im präfrontalen Kortex, enden (*mesokortikale Bahnen*); mesolimbische, mesokortikale und nigrostriatale Bahnen werden zuweilen als *mesotelencephale* Bahnen zusammengefasst. Überaktivität insbesondere der mesolimbischen wird als biologisches Korrelat der *Positivsymptomatik der Schizophrenie* angesehen; entsprechend versucht man, die Übertragung an zugehörigen Synapsen zu unterdrücken. Teile der mesotelencephalen Bahnen, insbesondere jene, die zum Nucleus accumbens ziehen, haben zudem Bedeutung bei der Entstehung angenehmer Gefühle und sind an der Vermittlung der euphorisierenden Drogenwirkung beteiligt (zum *mesotelencephalen dopaminergen Belohnungssystem*, vgl. Kap. 1.2.4).

Daneben gibt es kürzere dopaminerge Bahnen, von denen lediglich die *tuberoinfundibuläre* erwähnt sei: Sie zieht vom Hypothalamus (genauer: vom Tuber cinereum) zum Hypophysenstiel (Infundibulum); die Aktivierung dieser Neuronen *reduziert* die *Ausschüttung des Hormons Prolactin* aus der Hypophyse. Die Blockade dieser Übertragung führt daher zu vermehrter Prolactinsekretion mit eindrucksvollen Folgeerscheinungen, z. B. Brustwachstum und Milchabsonderung auch bei Männern (vgl. Kap. 4.7.2).

Die Zellkörper noradrenerger Neurone liegen weiter kaudal im *Hirnstamm*, nämlich im *Locus caeruleus*, der Projektionen v. a. in Teile des limbischen Systems entsendet. Biopsychologisch spielt seine Aktivierung wohl eine Rolle bei der Entstehung von Panikattacken; auch Symptome des Alkoholentzugsdelirs werden so erklärt.

Das serotonerge Transmittersystem nimmt seinen Ausgang von diversen Teilen des Hirnstamms, wobei besonders die in der *Medulla oblongata* gelegenen *Raphe-Kerne* zu nennen sind. Die Neurone laufen in verschiedene Teile des limbischen Systems, andere ziehen ins Rückenmark und Mittelhirn. Seine Aktivierung spielt bei einer Vielzahl biopsychologisch interessanter Vorgänge eine Rolle, u. a. bei der *Induktion von Schlaf* und der *Hemmung der Leitung in aufsteigenden Schmerzbahnen*.

Die Kerne der mittels Acetylcholin übertragenden (cholinergen) Bahnen sind vergleichsweise diffus angeordnet. Ein Großteil der Neurone, die zum Kortex ziehen, haben ihren Ausgangspunkt im Nucleus basalis Meynert des *Vorderhirns*; sie spielen eine wichtige Rolle bei *Gedächtnisprozessen*, sind beispielsweise bei der Alzheimer-Krankheit vermindert.

### 1.2.4 Das „mesotelencephale Belohnungssystem“

Das mesotelencephale Belohnungssystem spielt eine große Rolle bei der Erzeugung *angenehm empfundener Zustände* oder, weniger mentalistisch formuliert, bei *Belohnung* oder *Verstärkung*. So wird die euphorisierende Wirkung *psychotroper Substanzen* durch seine Aktivierung erklärt.

Die Existenz eines solchen Systems legten Beobachtungen bei Versuchstieren nahe, die mittels implantierter Elektroden die Möglichkeit haben, durch Hebeldruck einzelne Hirngebiete elektrisch zu stimulieren (intrakranielle Selbstreizung). Dies geschieht exzessiv besonders dann, wenn die Elektrodenspitzen an Bahnen zu liegen kommen, die vom *ventralen Tegmentum* des Mittelhirns in den *Nucleus accumbens* ziehen. Bei letzterer Struktur handelt es sich um ein unscheinbares Kerngebiet im Endhirn nahe der Basalganglien, das erst in den letzten Jahren stärker beachtet wurde. Die Bahnen, deren Aktivierung diesen angenehmen Effekt hervorruft, sind dopaminerg; eine Blockade von Dopaminrezeptoren im Nucleus accumbens führt im Allgemeinen zur Beendigung der Selbstreizung.

Nachdem man mittels der reichlich artifiziellen, jedoch methodisch sehr sauber durchgeführten Selbstreizungsversuche die Anatomie und Physiologie solcher „belohnender“ Strukturen einmal erkannt hatte, lag es nahe, ihre Bedeutung für *Suchtverhalten* zu untersuchen. Dabei ließ sich feststellen, dass die Selbstapplikation beispielsweise von Heroin oder Kokain bei Labortieren ebenfalls diese Bahnen aktiviert und damit zu vermehrter Ausschüttung von Dopamin in den Nucleus accumbens führt; auch der Konsum von Alkohol und weiteren psychotropen Substanzen hat diesen Effekt. Dass die genannten dopaminergen Bahnen hierbei seine wesentliche Bedeutung haben, ist u. a. daraus zu ersehen, dass die Blockade der Dopaminrezeptoren im Nucleus accumbens oder die Zerstörung der vom Mittelhirn ausgehenden Neurone in der Regel die Selbstapplikation vieler Drogen unterbindet. Unklar ist weitgehend, wie die psychotropen Substanzen zur Aktivie-