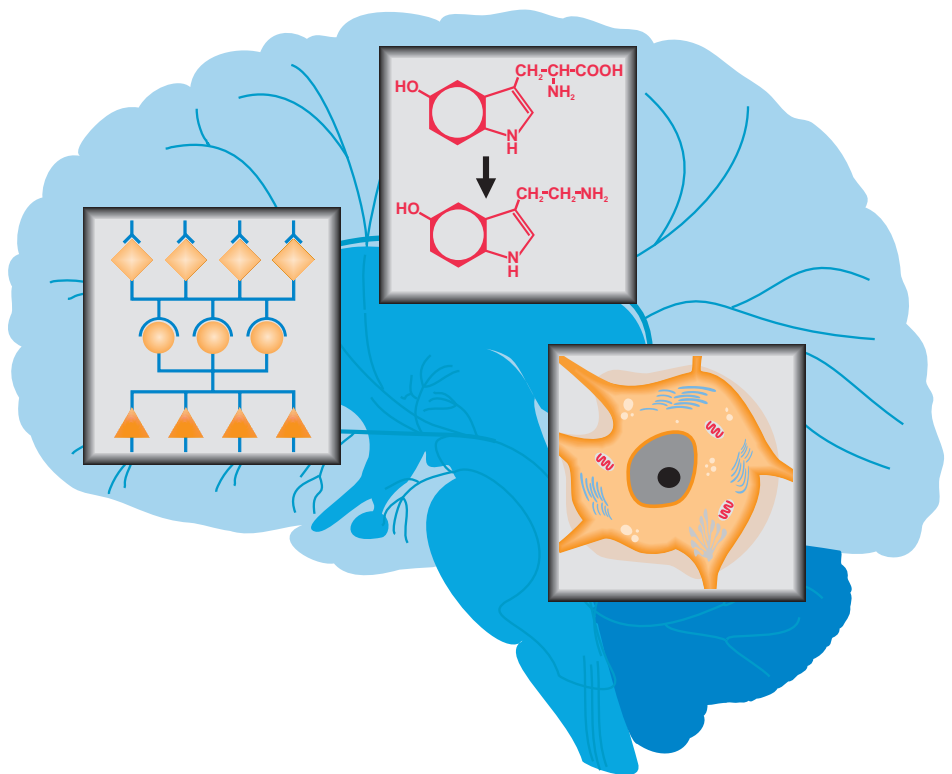


# Das serotonerge System

Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther  
Prof. Dr. Eckart Rüter



SSSSSSSCIENCE

# ***Das serotonerge System***



***UNI-MED Verlag AG***

*CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek*

**Hüther, Gerald:**

Das serotonerge System/Gerald Hüther und Eckart Rüther.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2000

ISBN 978-3-8374-4441-4

© 2000 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
Bundesrepublik Deutschland  
International Medical Publishers

Gesamtherstellung in der Bundesrepublik Deutschland

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

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 handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Dr. Stefan Ehrmann, Ute Franz, Dr. Ulrike Gernhold.

# Vorwort

---

*It is a general truism in the field of science  
that the strength with which people have opinions  
is inversely proportional to the amount  
of evidence backing them.  
(Max Hamilton, 1981)*

Serotonin ist nur einer von vielen anderen Signalstoffen der interzellulären Kommunikation, und das zentrale serotonerge System ist nur eines von vielen anderen Projektionssystemen im ZNS, das sich dadurch auszeichnet, daß seine Nervenzellen eben dieses Serotonin als Botenstoff verwenden. Andere Nervenzellen benutzen ganz andere Transmitter zur Signalübertragung. Was also ist das Besondere an diesem serotonergen System, das uns dazu verleitet hat, ein ganzes Buch darüber zu verfassen?

Der erste Grund ist der naheliegendste. Es gibt immer mehr Ärzte, die ihre Patienten mit Medikamenten behandeln, die die Funktion dieses serotonergen Systems verändern, und dabei feststellen, daß sich eine Vielzahl unterschiedlichster psychiatrischer und psychosomatischer Störungen erfolgreich durch die Verabreichung mehr oder weniger selektiver, direkt oder indirekt wirksamer Serotoninagonisten bzw. -antagonisten behandeln lassen.

Den in dieser Weise klinisch tätigen oder noch in der Ausbildung befindlichen Medizinern soll mit diesem Buch ein Überblick über das verschafft werden, was wir gegenwärtig wissen: über die Ursachen von Störungen des serotonergen Systems, über die Folgen derartiger Störungen und über die therapeutisch relevanten Angriffsorte und Wirkungsmechanismen der am häufigsten eingesetzten, die Funktion dieses serotonergen Systems beeinflussenden Medikamente.

Der zweite Grund ist weniger vordergründig aber zumindest ebenso wichtig. Eine immer größer werdende Zahl von Menschen wendet sich inzwischen mit ihren seelischen Problemen an Psychologen und Psychotherapeuten, die mit Hilfe unterschiedlichster psychotherapeutischer Verfahren versuchen, diese Probleme zu beheben. Am Erfolgversprechendsten sind solche Behandlungskonzepte, die darauf abzielen, die dem Gehirn innewohnende plastische Potenz zu reaktivieren und eine Reorganisation der dort aufgrund genetischer Prädispositionen oder durch epigenetische Einflüsse herausgeformten und durch die Art ihrer bisherigen Nutzung stabilisierten neuronalen Verschaltungsmuster zu bewirken. Eine erste Voraussetzung hierfür ist eine genaue Kenntnis vor allem derjenigen Faktoren, die, ausgehend von einer bestimmten genetischen Prädisposition, im Verlauf der bisherigen Entwicklung eines Menschen zur Bahnung und zur Stabilisierung der in seinem Gehirn angelegten assoziativen Netzwerke und Verschaltungen geführt haben. Eine zweite, für die Erarbeitung einer optimalen Behandlungsstrategie entscheidende Voraussetzung ist eine genaue Kenntnis davon, durch welche therapeutischen Maßnahmen sich eine hinreichend tiefgreifende und langanhaltende Veränderung der Nutzung der im Gehirn etablierten Verschaltungsmuster erreichen läßt.

Das serotonerge System ist, wie wir inzwischen wissen, in besonderer Weise an der Herausformung, der Stabilisierung und der nutzungsabhängigen Veränderung neuronaler Netzwerke und synaptischer Verschaltungen im Gehirn beteiligt. Zudem - oder vielleicht auch gerade deshalb - spielt dieses System eine herausragende Rolle bei der Steuerung von Affekten, Emotionen und Motivationen. Rauschmittel wie LSD, Psylocybin, Mescaline, Kokain oder das wegen seiner psychostimulierenden und entaktogenen Wirkungen innerhalb der gegenwärtigen Jugendkultur weit verbreitete MDMA ("Ecstasy") greifen genau an diesem System an. Früher wurden diese Substanzen sogar im Rahmen sogenannter psycholytischer The-

rapien benutzt, um Zugang zu diesen, ansonsten nur schwer erreichbaren psychoemotionalen und psychoaffektiven Steuerungsmechanismen zu erlangen.

Immer mehr Psychologen, Verhaltenstherapeuten oder Psychotherapeuten bemühen sich heutzutage um ein besseres Verständnis der, bestimmten psychischen Störungen zugrundeliegenden und u. U. durch psychotherapeutische Interventionen veränderbaren, neurobiologischen Gegebenheiten. Ihnen soll das vorliegende Buch helfen, sich einen Überblick über das zu verschaffen, was wir gegenwärtig über dieses serotonerge System wissen, über seine Bedeutung und seine Rolle als globales Transmittersystem, über die Ursachen und Folgen langfristiger Veränderungen dieses Systems und über die Beeinflussbarkeit seiner Struktur und Funktion, auch durch nichtmedikamentöse, psychische, nutritive, humorale oder psychosoziale Faktoren.

Schließlich gibt es noch ein drittes, uns in besonderer Weise am Herzen liegendes Motiv, das uns bei der Abfassung dieses Buches geleitet hat. Wer die neurobiologische Forschung der letzten Jahre aufmerksam und kritisch verfolgt hat, wird festgestellt haben, daß sich in diesem Bereich eine Wandlung vollzieht, etwas, das von Karl Jaspers "Achsenzeit" und von Thomas Kuhn "Paradigmenwechsel" genannt worden ist. Alte, jahrzehntelang für richtig gehaltene, bisweilen sogar als Dogmen vertretene und von anderen Disziplinen übernommene und dort zu Theoriebildung benutzte Ansichten beginnen allmählich aufzuweichen.

Jahrzehntelang war man davon ausgegangen, daß die während der Hirnentwicklung ausgebildeten, neuronalen Verschaltungen und synaptischen Verbindungen unveränderlich seien. Heute weiß man, daß das Gehirn zeitlebens zur adaptiven Modifikation und Reorganisation seiner einmal angelegten Verschaltungen befähigt ist.

Jahrzehntelang wurden die Gliazellen, insbesondere die Astrozyten als eine passive Kitt- und Hüllsubstanz für die Neurone betrachtet. Inzwischen hat sich herausgestellt, daß diese Astrozyten nicht nur weit aus zahlreicher sind als die Neurone, sondern daß sie in entscheidender Weise an der Regulation des Wirkungsraumes und der Wirkungsbedingungen von Nervenzellen beteiligt sind, daß sie miteinander und mit den benachbarten Nervenzellen in engster Weise kommunizieren, daß plastische Umbauprozesse im ZNS wesentlich durch astrozytäre Wachstumsfaktoren und astrozytäre Veränderungen des "Mikroenvironments" benachbarter Nervenzellen gesteuert werden.

Noch bis vor wenigen Jahren war man der Ansicht, daß Nervenzellen für die synaptische Erregungsübertragung nur einen einzigen, ganz bestimmten Transmitter benutzen. Heute weiß man, daß in den präsynaptischen Vesikeln ein ganzer Cocktail unterschiedlichster Signalstoffe bereitgehalten und bei elektrischer Stimulation ausgeschüttet wird.

Lange Zeit glaubte man, daß die von den Axonterminalen einer Nervenzelle bei elektrischer Stimulation freigesetzten Substanzen lediglich der synaptischen Signalübertragung dienen. Inzwischen ist auch diese Vorstellung längst überholt. Die einst ausschließlich als Neurotransmitter angesehenen und deshalb so bezeichneten Substanzen dienen eben nicht nur der chemischen Signalübertragung, sondern wirken in einem viel umfassenderen Sinn als Neuromodulatoren, als trophische Signalstoffe, als Gewebshormone, als Stabilisatoren und Organisatoren neuronaler Netzwerke sowie als Regulatoren der Genexpression sowie des Ionen- und Energiehaushaltes von Nerven, Glia- und Endothelzellen im ZNS.

Jahrzehntelang ging man davon aus, daß Nervenzellen für die Erregungsweiterleitung nur die typischen, in den Lehrbüchern abgebildeten Synapsen verwenden. Heute wissen wir, daß bestimmte Nervenzellen, unter anderem auch die serotonergen Neurone der Raphe-Kerne, eine Unmenge freier Nervenendigungen, sog. Parasynapsen besitzen, die ihren Botenstoff einfach so, wie ein Hormon in den extrazellulären Raum ausschütten, wo dieser mit unterschiedlichsten Rezeptoren benachbarter Nerven- und vor allem auch Gliazellen interagiert.

Vor Jahren konnte sich noch kein Hirnforscher vorstellen, daß psychosoziale Einflüsse in der Lage wären, die Struktur des Gehirns in irgendeiner Weise zu verändern. Heute sind die meisten von ihnen davon überzeugt, daß die im Lauf des Lebens gemachten Erfahrungen strukturell im Gehirn verankert werden.

War man bisher jahrzehntelang stillschweigend davon ausgegangen, daß der Mensch sein großes Gehirn zum Denken besitzt, so haben Forschungsergebnisse der letzten Jahre nicht nur deutlich gemacht, daß das

Gehirn auch einen Körper hat, ihn braucht und von ihm abhängt, sondern daß der Bau und die Funktion des menschlichen Gehirns in besonderer Weise für Aufgaben optimiert sind, die wir unter dem Begriff "soziale Interaktionsfähigkeit" zusammenfassen. Unser Gehirn ist demnach weniger ein Denk- als vielmehr ein Sozialorgan.

Fast ein ganzes Jahrhundert lang wurde heftig darüber gestritten, ob das Denken, Fühlen und Handeln des Menschen stärker von angeborenen Verhaltensprogrammen oder von den im Lauf des Lebens gemachten Erfahrungen bestimmt wird, ob psychosozialen und psychodynamischen Aspekten eine entscheidendere Bedeutung für die Herausbildung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale wie auch für die Entstehung psychischer Störungen zukommt als den sogenannten biologischen Aspekten, ob für die Manifestation psychischer Auffälligkeiten eher genetische oder aber vor allem epigenetische Faktoren verantwortlich zu machen sind. Heute setzt sich auf Seiten der Verfechter der psychischen und psychosozialen Determiniertheit menschlichen Verhaltens allmählich die Einsicht durch, daß das Fühlen, Denken und Handeln des Menschen eine materielle, d. h. neurobiologische Grundlage hat. Andererseits müssen die Anhänger der biologischen Determiniertheit psychischer Erscheinungen inzwischen eingestehen, daß sowohl für die Stabilisierung der genetischen Anlagen innerhalb der Population wie auch für die Herausbildung bestimmter neuronaler bzw. synaptischer Verschaltungsmuster die intrapsychische Verarbeitung psychosozialer Erfahrungen zumindest beim Menschen von erheblicher Bedeutung ist.

Viele dieser neuen, in ihren Auswirkungen auf andere, anwendungsbezogene Bereiche der Neurowissenschaften kaum abschätzbaren Erkenntnisse der neuro- und psychobiologischen Grundlagenforschung des ausklingenden 20. Jahrhunderts sind mit der Flut wissenschaftlicher Publikationen an Psychiatern, Neuropharmakologen, Psychologen und Psychotherapeuten bis heute weitgehend unbemerkt vorübergerauscht. "Experience-dependent plasticity", "long-term potentiation", "trophic factors", "parasynaptic" oder "volume transmission", oder gar so etwas wie "the social construction of the human brain" sind im Sprachgebrauch der potentiellen Nutzer dieser Erkenntnisse noch immer Fremdworte geblieben. Damit das nicht so bleibt, haben wir in diesem Buch versucht, am Beispiel des serotonergen Systems aufzuzeigen, wie sehr sich das Bild, das sich heutzutage von der inneren Organisation und der Funktion des Gehirns und seiner einzelnen Teilsysteme entwerfen läßt, sich von dem unterscheidet, das wir gestern noch hatten.

*Göttingen, im Oktober 1999*

*Gerald Hüther  
Eckart Rüther*

# Autoren

---

Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther  
Georg-August-Universität Göttingen  
Psychiatrische Klinik  
von-Siebold-Str. 5  
37075 Göttingen

Prof. Dr. Eckart Rüther  
Georg-August-Universität Göttingen  
Psychiatrische Klinik  
von-Siebold-Str. 5  
37075 Göttingen



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Geschichte der Serotoninforschung</b> .....	<b>14</b>
<b>2. Vorkommen, Synthese und Metabolismus von Serotonin</b> .....	<b>18</b>
2.1. Vorkommen .....	18
2.2. Synthese.....	18
2.3. Tryptophanverfügbarkeit und Serotoninsynthese .....	19
2.4. Serotoninspeicherung und -ausschüttung .....	20
2.5. Serotoninabbau .....	21
2.6. Serotonin und Melatoninsynthese .....	22
<b>3. Das "periphere" serotonerge System</b> .....	<b>24</b>
3.1. Embryonales Serotonin .....	24
3.2. Thrombozytäres Serotonin .....	24
3.3. Gastrointestinales Serotonin .....	25
<b>4. Das "zentrale" serotonerge System</b> .....	<b>28</b>
4.1. Struktur .....	28
4.1.1. Kerngebiete und Projektionen.....	28
4.1.2. Entwicklung und Ausreifung.....	30
4.1.3. Plastizität.....	31
4.2. Physiologie .....	32
4.2.1. Entladungscharakteristika serotonerger Neurone.....	32
4.2.1.1. Eigenaktivität und modulierende Eingänge .....	32
4.2.1.2. Selbstregulation durch negative Rückkoppelung.....	32
4.2.2. Terminale Serotoninfreisetzung in den Projektionsgebieten der Raphe-Neurone .....	33
4.2.2.1. Struktur und Funktion serotonerger Axonterminalen und Präsynapsen .....	33
4.2.2.2. Regulation der terminalen Serotoninfreisetzung.....	34
4.2.3. Postsynaptische Wirkungen.....	37
4.2.3.1. Angriffsorte und Effekte .....	37
4.2.3.2. Wirkungen auf Neuronen.....	39
4.2.3.3. Wirkungen auf nicht-neuronale Zellen .....	39
4.2.4. Serotoninrezeptoren.....	40
4.2.4.1. Allgemeine Charakteristika .....	40
4.2.4.2. 5-HT <sub>1</sub> -Rezeptoren .....	42
4.2.4.3. 5-HT <sub>2</sub> -Rezeptoren .....	42
4.2.4.4. 5-HT <sub>3</sub> -Rezeptoren .....	43
4.2.4.5. 5-HT <sub>4</sub> -Rezeptoren .....	44
4.2.4.6. 5-HT <sub>5</sub> -, 5-HT <sub>6</sub> - und 5-HT <sub>7</sub> -Rezeptoren.....	44
<b>5. Interaktionen mit anderen Transmittersystemen</b> .....	<b>48</b>
5.1. Ebenen und funktionelle Implikationen.....	48
5.2. Wirkungen des serotonergen Systems auf andere Transmittersysteme .....	49
5.2.1. Noradrenerges System .....	49
5.2.2. Dopaminerges System.....	50
5.2.3. Cholinerges System .....	50
5.2.4. Andere Transmittersysteme .....	50

5.3. Beeinflußbarkeit des serotonergen Systems durch andere Systeme.....	51
5.3.1. Noradrenerges System.....	51
5.3.2. Dopaminerges System.....	51
5.3.3. Cholinerges System.....	52
5.3.4. Andere Transmittersysteme.....	52
<b>6. Funktion und Bedeutung des zentralen serotonergen Systems.....</b>	<b>54</b>
6.1. Funktion und Bedeutung serotonerger Afferenzen.....	54
6.1.1. Organisierende Wirkungen.....	54
6.1.2. Stabilisierende Wirkungen.....	56
6.1.3. Globalisierende Wirkungen.....	57
6.1.4. Schlußfolgerungen.....	58
6.2. Auswirkungen gezielter Manipulationen.....	59
6.2.1. Psychopharmaka.....	59
6.2.2. Halluzinogene und Entaktogene.....	59
6.2.3. Nutritive Manipulationen.....	60
6.2.4. Läsionen.....	60
<b>7. Langfristige Veränderungen der Struktur und Funktion des serotonergen Systems.....</b>	<b>64</b>
7.1. Genetische Anlagen und phänotypische Variabilität.....	64
7.2. Adaptive Modifikationen während der postnatalen Entwicklung.....	66
7.3. Beispiele für Veränderungen im adulten Zustand.....	67
7.3.1. Nahrungsrestriktion (Fasten).....	68
7.3.2. Drogenmißbrauch ("Ecstasy").....	69
<b>8. Langfristige Veränderungen des serotonergen Systems bei neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen.....</b>	<b>72</b>
8.1. Theorien und Hypothesen.....	72
8.2. Empirische Befunde bei Versuchstieren.....	73
8.3. "Indirekte" Hinweise bei Patienten.....	75
8.3.1. "Periphere Marker".....	75
8.3.2. Neuroendokrine Provokations-Tests.....	76
8.3.3. Tryptophan-Depletion-Tests.....	77
8.3.4. Pharmakotherapeutische Effekte.....	78
8.4. "Direkte" Hinweise.....	79
8.4.1. Post-mortem-Studien.....	79
8.4.2. Liquoruntersuchungen.....	79
8.4.3. Bildgebende Verfahren.....	80
8.4.4. Molekulargenetische Analysen.....	82
<b>9. Psychopharmaka-induzierte Veränderungen der Struktur und Funktion des serotonergen Systems.....</b>	<b>84</b>
9.1. Akute Wirkungen.....	84
9.1.1. Indirekt wirksame 5-HT-Agonisten.....	84
9.1.2. Selektive 5-HT-Rezeptoragonisten/-antagonisten.....	85
9.2. Langfristige Effekte.....	85
9.2.1. Veränderungen der 5-HT-Rezeptor-Expression.....	85
9.2.2. Veränderungen präsynaptischer Komponenten.....	87
9.2.3. Stimulation neurotropher Aktivitäten.....	87
9.2.4. Strukturelle Auswirkungen.....	89

---

<b>10. Therapeutische Möglichkeiten.....</b>	<b>92</b>
10.1. Von bloßer Pharmakatherapie zur therapieunterstützenden medikamentösen Behandlung .....	92
10.2. Spezifische medikamentöse Begleittherapien bei der Behandlung neurologisch- psychiatrischer Erkrankungen .....	94
10.2.1. Behandlungsphasen .....	94
10.2.2. Nebenwirkungen .....	95
10.2.3. Therapeutischer Einsatz .....	95
<b>11. Abschließende Betrachtungen, Schlußfolgerungen und Perspektiven .....</b>	<b>100</b>
<b>12. Literatur.....</b>	<b>104</b>
<b>Index.....</b>	<b>107</b>

# **Geschichte der Serotoninforschung**