Nya rön om depressionsbehandling:

SEROTONINET EN NYCKEL

SERIE **Serotonin och känslor**

I takt med att serotoninerga läkemedel intagit en allt större plats i behandlingen av ångest och depression har ett ökande intresse fokuserats på kopplingen mellan uppkomst av ångest och förändringar i de serotoninerga systemen. Nya molekylärbiologiska fynd har också bidragit till ökad kunskap om neurotransmittorn serotonins effekter på neuronal funktion och beteende.

Med intåget av selektiva serotoninerga återupptagshämmare (SSRI) på läkemedelsmarknaden såväl internationellt som i Sverige har blicken återigen fokuserats på neurotransmittorn serotonin (eller 5-HT) och dess funktion i hjärnan. Samtidigt har den senaste utvecklingen i molekylärbiologi visat att serotoninsystemet och dess regleringsmöjligheter är mycket mer komplexa än vad man tidigare trodde. Antalet receptorsubtyper, deras distribution på och omkring själva serotoninneuronen och i hjärnan i övrigt ger nästan oändliga tillfällen till potentiella störningar, antingen genetiskt betingade eller orsakade av miljöpåverkan. Å andra sidan ges också möjligheter till kompensatoriska förändringar, spontant eller med hjälp av psykologisk eller farmakologisk terapi.

I denna artikel vill jag presentera en del av den grundkunskap som finns om neurotransmittorn serotonin och hjärnans serotoninsystem.

Farmakologi

Serotoninreceptorerna kan delas upp i tre familjer, med ett antal udda receptorer (se separat ruta) [1, 2]. En del av receptorerna har studerats länge (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} och 5-HT_{2C}), medan andra, som nyligen har upptäckts med hjälp av molekylärbiologiska metoder, knappast hittills har studerats alls.

En viktig differentiering görs mellan de serotoninreceptorer som tillhör gruppen »heptahelix»-receptorer, med dess sju transmembrana regioner och koppling till G-proteiner, och 5-HT_3-receptorn, som är en renodlad jonkanal med 15 transmembrana regioner.

Bland heptahelixreceptorerna finns det två stora familjer. Receptorerna i 5-HT_1-familjen (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} och 5-HT_{1F}) är kopplade till enzymet adenylcyklas som »second messenger» (stimulering av receptorn hämmar adenylcyklas), medan de som tillhör 5-HT_2-familjen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} och 5-HT_{2C}) använder fosfatidylinositol (PI) som second messenger. (Ett antal namnförändringar bland 5-HT-receptorerna har vidtagits under senare år på grund av molekylärbiologiska upptäckter. Den viktigaste förändringen härvidlag är att 5-HT_{1C}-receptorn har döpts om till 5-HT_{2C}, eftersom den har större likheter med 5-HT_{2A}-receptorn än med 5-HT_1-receptorerna och dessutom har en koppling till PI.)

Förutom dessa större familjer finns även 5-HT_{5A}- och 5-HT_{5B}-, 5-HT_6- och 5-HT_7-receptorerna. Det är känt att 5-HT_6- och 5-HT_7-receptorerna, på ett liknande sätt som 5-HT_1-receptorerna, är kopplade till adenylcyklas, men stimulering av deras receptorer leder till en ökning av adenylcyklasaktivitet i stället för en minskning. Mycket litet är känt

Serotoninfamiljerna

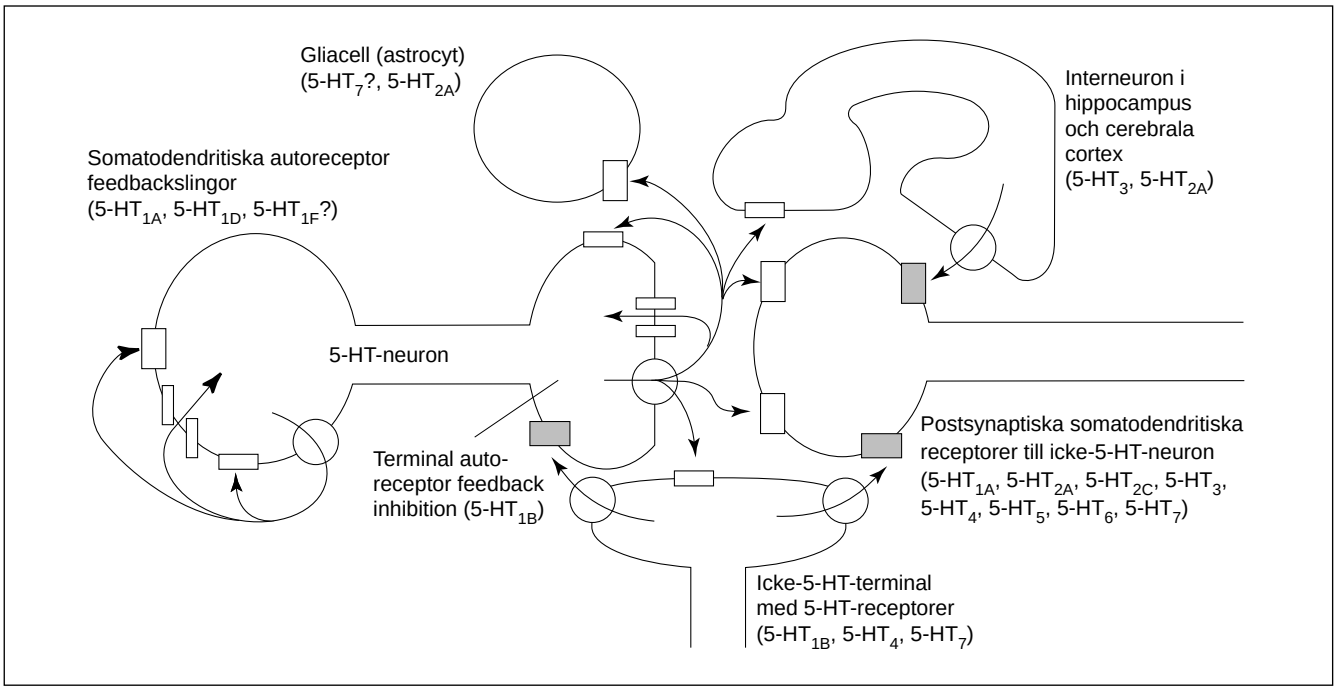
Nedan ges en översikt över serotoninreceptorerna och ett antal substanser som har selektiva agonist- eller antagonisteffekter på dessa receptorer. För de kursiverade substanserna har kunskap inhämtats i försök på människa, övriga är de verktyg som kan användas på försöksdjur. * = Substanser under utveckling, ännu inte allmänt tillgängliga.

5-HT_{1A}	agonist	*Buspiron*, *ipsapiron* etc, *flesinoxan*, 8-OH-DPAT
	antagonist	WAY 100635*
5-HT_{1B}		(finns bara hos råttor och möss)
h5-HT_{1B} (tidigare 5-$HT_{1D\beta}$)	agonist	*Sumatriptan*, CP 135807*
	antagonist	GR 127935*
5-$HT_{1D\alpha}$		
5-HT_{1E}		(ingenting känt om funktion)
5-HT_{1F}		(ingenting känt om funktion)
5-HT_{2A}	agonist	*LSD* (ej selektiv)
	antagonist	*Ritanserin* etc
5-HT_{2B}		
5-HT_{2C}		RO 60-0175*
5-HT_3	antagonist	*Ondansetron*, *granisetron*
5-HT_{4A}		(viktig i periferin)
5-HT_{4B}		(viktig i periferin)
5-HT_{5A}		(endast känd som gen)
5-HT_{5B}		(pseudogen hos människan)
5-HT_6		(ingenting känt om funktion)
5-HT_7		(inga selektiva agonister eller antagonister)

Författare

JOHN EVENDEN

PhD, Scientific Advisor, Department of Pharmacology, Astra Arcus, Södertälje.



Figur 1. Schematiskt diagram som sammanfattar de olika influenser som kan påverkar den serotoninerga neurotransmissionen. Serotonins direkta effekt på de typiska postsynaptiska neuronen är bara en del i samspelet. Viktiga inslag kommer från dels serotoninets hämning av själva serotoninneuronet, s k feedbackslingor, dels effekter via andra neuron, små interneuron och inkommande innervering från andra neurotransmittorsystem.

om 5-HT_5-receptorernas neurofarmakologi, men det har visat sig att 5-HT_{5B}-receptorn hos människan har muterats på ett sådant sätt att den är försatt ur funktion.

Ett av de största problemen med det stora antalet serotoninreceptorer är att det fortfarande saknas många farmakologiska verktyg för att studera dem. I rutan om serotoninfamiljerna ges exempel på substanser som kan användas för att studera serotoninreceptorernas funktion hos både människor och djur. Tyvärr finns det få som både är någorlunda selektiva för en viss receptor och får användas på människa. Forskare som arbetar med försöksdjur har tillgång till ett antal nya selektiva substanser, men dessa är vanligtvis dyra att köpa eller hårt kontrollerade av de läkemedelsföretag som har tagit fram dem.

Neuronalfunktion

Alla dessa receptorer samspelar såväl med serotonin som med andra reglerande mekanismer – t ex neuronalfyrning, transmittorsyntes och återupptag – för att förmedla impulser genom serotoninneuronet, över synapsen och till det postsynaptiska neuronet. Detta samspel är ytterst komplicerat, och ännu förstått bara till en del. Serotoninneuronet visas oftast schematiskt i »hundbensformat» (Figur 1).

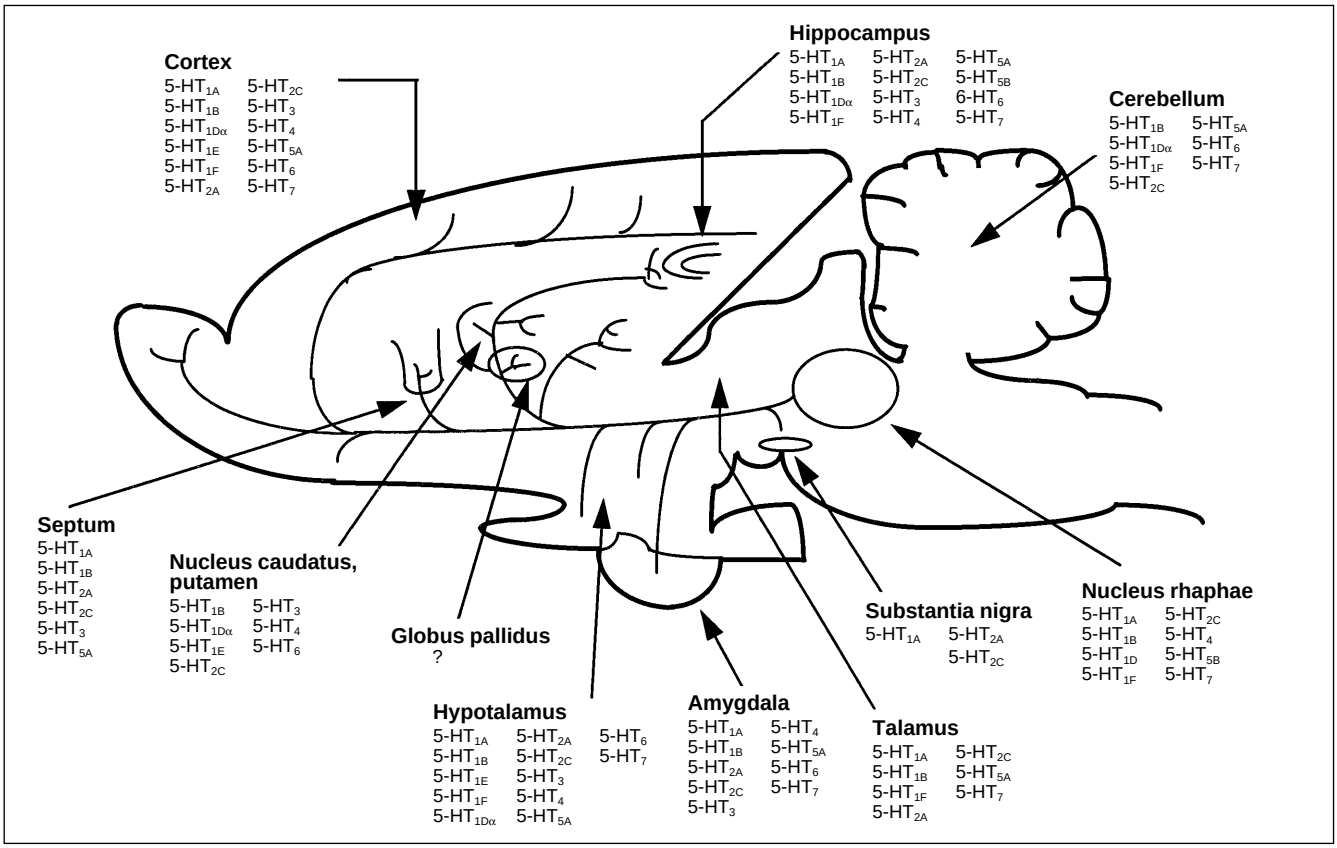
På de serotoninerga neuronen finns en viktig autoreglering på olika nivåer. Serotoninerga neuronimpulser frisätter serotonin både från terminalen (in i synapsen) och från cellkroppen (s k somatodendritisk frisättning). Vanligtvis återupptas serotoninet via en återupptagspump (serotonintransportör), som finns i stora mängder på cellkroppsmembranet. Under vissa förhållanden kan ett överflöd av serotonin uppstå omkring cellkroppen; den viktigaste orsaken till detta ur medicinsk synvinkel är när en patient behandlas med serotoninåterupptagshämmare. Då blockeras återupptaget av det serotonin som frisätts från cellkroppen, och en hög koncentration uppstår omkring cellkroppen. Detta leder till att de serotoninerga receptorer som finns på cellkroppen (till en stor del 5-HT_{1A}- och 5-$HT_{1D\alpha}$-receptorer) stimuleras och i sin tur minskar aktiviteten i serotoninneuronen, vilket leder till att serotoninets frisättning in i synapsen upphör. Detta förlopp kan följas mycket väl hos försöksdjur, antingen med elektrofysiologiska tekniker eller via mätning av extrasynaptiska serotoninnivåer med hjälp av mikrodialysrör som implanteras i cellkropps- eller terminalområdet.

Innebörden av denna återkopplingsprocess, huvudsakligen via 5-HT_{1A}-receptorn, är att SSRI ger en mindre ökning av den serotoninerga transmissionen än vad som skulle väntas utifrån deras aktivitet in vitro. Slutsatsen från djurförsöken har lett till pågående kliniska studier, där en kombination av pindolol (som är både β-receptorblockerare och 5-HT_{1A}-antagonist, och därför kan förhindra feedbackprocessen) och SSRI verkar ge ett snabbare tillslag av den terapeutiska effekten vid t ex depressionsbehandling.

Serotonin kan också reglera sin egen frisättning via s k terminala autoreceptorer. Dessa tillhör till största delen 5-HT_{1B}-familjen. Mutationer i 5-HT_{1B}-receptorn har lett till att denna hos råttor och möss har andra farmakologiska egenskaper än hos människa. Tidigare klassificerades gnagares receptor som 5-HT_{1B} och övriga arters som 5-$HT_{1D\beta}$; nyligen har de emellertid återförenats som 5-HT_{1B}, med förbehåll för att man alltid skall använda artbeteckningen (t ex h5-HT_{1B} för humanreceptorn, r5-HT_{1B} för råttor osv). Serotonins stimulering av 5-HT_{1B} leder till minskad frisättning av neurotransmittorn i just den specifika synapsen. Det är sannolikt att h5-HT_{1B}-receptorn också bidrar till att minska de akuta effekterna av SSRI-behandling.

5-HT_{1B}-receptorer finns inte bara på själva serotoninneuronet, utan också postsynaptiskt och i synnerhet på terminaler som tillhör de inkommande neuron som använder andra neurotransmittorer (s k heteroreceptorer). På detta sätt kan serotonin reglera frisättningen av dessa andra transmittorer, vilka i sin tur via egna heteroreceptorer på serotoninterminaler kan reglera serotonins frisättning. En intressant följd av detta komplicerade samspel är att olika terminaler på samma neuron kan ha helt olika frisättningsmönster, beroende på den omkringliggande miljön.

Naturligtvis finns det klassiska postsynaptiska receptorer på cellkropparna till de neuron som för impulserna vidare genom hjärnan. Nästan alla seroto-



Figur 2. Lokalisering av 5-HT-receptorns mRNA i olika hjärnområden. Uttrycket i nuclei rhaphae speglar autoreceptorer, medan det i andra hjärnområden speglar de postsynaptiska receptorerna (med undantag för 5-HT_{1B}-receptorn). Figuren har sammanställts av Håkan Eriksson.

ninerga receptorsubtyper finns som klassiska postsynaptiska receptorer. Resultatet av serotonins stimulering av dessa receptorer kan vara antingen en stimulering av den postsynaptiska cellen eller en hämning, beroende på vilken receptorsubtyp som dominerar. 5-HT_{1A}-receptorn hämmar adenylcyklas, medan 5-HT_7-receptorn stimulerar det. Nettoeffekten beror på antalet receptorsubtyper, tätheten i kopplingen mellan receptorn och second messenger-systemen, basnivån hos adenylcyklasaktiviteten (vilken i sin tur beror på vilka andra neurotransmittorer som finns aktiva i omgivningen) osv.

Även andra serotoninerga receptorsubtyper kan påverka responsen. Det har länge varit känt att stimulering av 5-HT_{2A}- eller 5-HT_{2C}-receptorer hos råttor hämmar 5-HT_{1A}-medierade effekter, och vice versa, även om dessa två receptorsubtyper utnyttjar olika second messenger-mekanismer.

Av de serotoninerga receptorerna har ett antal kopplats direkt till ångest och dess behandling, i första hand hos försöksdjur, därefter i begränsad utsträckning hos människor. 5-HT_{1A}-receptorn är den som har blivit mest förknippad med ångest och ångestdämpande effekter genom användningen av buspiron (Buspar), en partiell 5-HT_{1A}-agonist. Den stimulerar 5-HT_{1A}-receptorer; dock inte lika bra som 5-HT självt. Substansen påverkar också dopaminreceptorer och, via en metabolit, α-adrenerga receptorer.

5-HT_2-antagonisten ritanserin har också visat ångestdämpande effekter i kliniska prövningar [3, 4], men har aldrig registrerats som läkemedel. Likaså har ondansetron (Zofran) och andra 5-HT_3-antagonister visat ångestdämpande effekter i djurmodeller [5]. Trots ihärdiga rykten och en preliminär presentation på en konferens [6], har dock aldrig någon fullständig klinisk prövning med ondansetron publicerats.

Tidsberoende förändringar i 5-HT-systemet

Serotoninsystemet är långtifrån statiskt. Speciellt efter behandling med olika farmaka ser vi förändringar i såväl känsligheten som inflytandet på de olika receptorerna och regleringsmekanismerna. Även dessa förändringar har studerats mest på djur, men är inte desto mindre viktiga som en möjlig förklaring till det långsamma kliniska tillslag som ses hos serotoninerga psykofarmaka som SSRI-preparat och buspiron.

Vid upprepad behandling av försöksdjur med SSRI ser man ett antal förändringar hos 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}- och 5-$HT_{2A/C}$-receptorer. För att ta 5-HT_{1A}-receptorn först, får man en funktionell nedreglering av receptorn, dvs antalet receptorer är detsamma, men effekten av stimulering blir mindre (mätt som t ex effekten på kortikosteroninsöndring hos råttor). Det är något kontroversiellt huruvida sådan tolerans utvecklas på både cellskroppsreceptorerna och de postsynaptiska receptorna. Orsaken är att man får olika svar beroende på om man använder biokemiska metoder eller elektrofysiologiska metoder. En långsam utveckling av tolerans mot den hämning av den serotoninerga neuronalfunktionen som åstadkoms via 5-HT_{1A}-receptorn på cellkroppen efter insättande av SSRI-behandling tros leda till en gradvis ökning i synaptiska serotoninnivåer och ett eventuellt terapeutiskt tillslag.

Hämning av serotoninfrisättningen via stimulering av 5-HT_{1B}-receptorn visar en motsvarande toleransutveckling, vilken sannolikt också bidrar till det långsamma effektstillslaget.

Även om många forskare tror att förändringar i 5-HT_{1A}- och 5-HT_{1B}-receptorer bidrar mest till effekttillslaget, finns det också bevis för förändringar i 5-HT_2-medierade effekter, vilket också kan spela en viss roll. Hos 5-HT_2-receptorn är det antalet receptorer som förändras, med bibehållen effektivitet. Upprepade behandlingar med de flesta antidepressiva läkemedel minskar antalet 5-HT_2-receptorer hos försöksdjur, men eftersom detta brukar ske parallellt med förändringar i de hämmande 5-HT_{1A}-receptormedierade effekterna kan nettoeffekten till och med bli en

Tabell I. Sammanfattning av utbredning av olika 5-HT-receptorer i däggdjurens hjärna [8]. Notera att det har tillkommit ett antal nya receptorer som inte innefattas i tabellen (se ruta).

	5-HT_{1A}	5-HT_{1B}	5-HT_{2A}	5-HT_{2C}	5-HT_{3}
Hippocampus	+++	+	+	+	+
Septum	+++	+	+	+	+
Amygdala	++	++	+	+	+
Hypotalamus	++	++	+	++	
Striatum		++	++	+	
Pallidum		+++	+	++	
S nigra		+++		++	
Neocortex	+++	++	+++	+	
Rhaphe	+++	+			
Plexus chorioideus				+++	

ökad 5-$HT_{2A/C}$-medierad effekt från det minskade antalet receptorer.

Neuroanatomisk fördelning

De flesta studier av serotoninsystemet och serotoninreceptorernas utbredning har gjorts på djur, huvudsakligen på råttor. Som bekant finns hos alla däggdjur stora likheter mellan olika arter när det gäller hjärnans baskonstruktion. Lika uppenbart är det att människans och råttans hjärnor skiljer sig åt, och att detta till en viss del förklarar skillnader i beteende, tänkande och förmodligen också känslor hos människan och råttan.

Figur 2 visar lokaliseringen av serotoninreceptorernas messenger-RNA (mRNA) hos råttan. Härifrån kan ett antal viktiga slutsatser dras som förmodligen är giltiga även beträffande människohjärnan. Serotoninreceptorer syntetiseras i både serotoninerga och icke serotoninerga neuron. mRNA visar på vilken plats i hjärnan receptorproteinet syntetiseras. Om receptorn syntetiseras i serotoninerga neuron används den som autoreceptorer, och mRNA lokaliseras i nuclei rhaphae. Men lokalisering av mRNA kan inte ensam visa om receptorn i fråga fungerar som terminal eller som somatodendritisk autoreceptor. Om receptorn syntetiseras i icke-serotoninerga neuron fungerar den vanligtvis som postsynaptisk receptor (undantaget är 5-$HT_{1B/1D\beta}$). Då avspeglar mRNAs lokalisering de områden i hjärnan där receptorn kan finnas i funktion.

Av detta kan man konstatera att serotoninerga receptorer, och därmed serotoninsystemet, finns i en mycket stor del av hjärnan, även över hela hjärnbarken. Denna spridning åstadkoms av ett relativt litet antal celler (några tusental hos råttor). Framhjärnans serotoninerga innervering är uppdelad i två separata system, som har sina ursprung i nucleus rhaphae dorsalis respektive nucleus rhaphae medianae (DRN och MRN). Dessa två system har ej samma innervationsmönster [7]. DRN bidrar mest till frontala cortex, striatum och substantia nigra, MRN till hippocampus och amygdala, medan hypotalamus innerveras av båda systemen. En tredje neurongrupp ger upphov till den serotoninerga innervationen av hjärnstammen och ryggmärgen.

Ett och samma serotoninerga neuron kan skicka axoner (kollaterala axoner) till olika hjärnområden. Nuclei rhaphae, i sin tur, påverkas av många andra neurotransmittorsystem – inklusive dopamin, noradrenalin och acetylkolin – via innervation från många olika delar av hjärnan. Den serotoninerga innerveringen är störst i hippocampus, hypotalamus och cortex, men relativt begränsad i striatum och pallidum. Eftersom det finns gott om serotoninreceptorer i pallidum, kan dock serotonin ändå ha stor effekt där.

Det bör påpekas att serotoninsystemens utbredning skiljer sig från de andra stora neurotransmittorernas, dvs dopamin, noradrenalin och acetylkolin. Det betyder att stimulering av serotoninsystemen ger ett påverkningsmönster på hjärnan som är annorlunda än det som åstadkoms av de andra neurotransmittorerna.

Figur 2 och Tabell I visar att det finns många olika serotoninreceptorer i de flesta stora hjärnområden. Balansen är olika i olika områden: i hippocampus dominerar 5-HT_{1A}-receptorer, i frontala cortex 5-HT_{2A}-receptorer, i pallidum 5-HT_{1B}-receptorer. Ett mindre antal receptorer är inte nödvändigtvis ett tecken på mindre betydelse

Som nämndes i början har de olika influenserna (dvs receptorsubtyp, del av hjärnan och de tidsberoende förändringarna) ett komplicerat samspel, och alla är sannolikt viktiga för både ångestens uppkomst och dess behandling.

Serotonin och ångest hos försöksdjur

Eftersom det ännu inte går att studera olika receptorers roll i begränsade hjärnområden hos människor, även om tomografiteknikerna har blivit alltmer avancerade under den senaste tiden, måste vi fortfarande förlita oss till djurförsök. Hos råttor kan man injicera substanser med receptorspecifik verkan direkt in i olika hjärnområden samtidigt som man utför beteendeförsök. På det viset kan man se ett direkt samband mellan medlets farmakologiska effekter i hjärnan och ändringar i djurens beteende. Det finns emellertid två stora förbehåll. Det första, som nämnts ovan, är att djurs och människors hjärnor inte är precis likadana; det andra är att det är friska råttor, som reagerar på ett naturligt sätt, som studeras, inte råttor med depression eller ångest enligt kliniskt mått.

Genom att studera djurbeteenden, kan forskare få svar på tre frågor angående serotoninsystemen:

1. Är det själva regleringen av serotoninsystemen eller bindningen till de postsynaptiska receptorerna som påverkar beteendet?

2. Om svaret på den första frågan är regleringen av serotoninsystemen, är det då DRN-systemet eller MRN-systemet som är det viktigaste, och vilken roll spelar de två systemen?

3. Om svaret på fråga 1 är bindningen till de postsynaptiska receptorerna, vilka av dessa är viktigast, och i vilket hjärnområde?

Eftersom det inte är möjligt att här ge en fullständig bild av alla försök som har gjorts för att studera serotoninets inflytande på ångestbeteende hos råttor, begränsar jag mig till några axplock från litteraturen om de 5-HT_{1A}-receptorer som studerats mest. För att ta bort serotoninsystemen hos försöksdjur kan neurotoxinet 5,7-DHT, som selektivt slår ut serotoninerga neuron, användas. Om man tar bort serotoninsystemet förhindras de ångestdämpande effekterna av 5-HT_{1A}-agonister [9], vilket visar att det måste finnas ett intakt serotoninsystem för att uppnå effekten. Direkt injicering av en 5-HT_{1A}-agonist (som 8-OH-DPAT) i DRN stänger reversibelt av hela DRN-serotoninsystemet. På samma sätt stänger injicering i MRN reversibelt av MRN-serotoninsystemet [10]. De Vrys slutsats är att 8-OH-DPAT-injektioner i både MRN och DRN leder till ångestdämpande effekter i djurmodeller, vilket stöder hypotesen att det är en sänkning i själva serotoninnivåerna som är grunden till den ångestdämpande effekten hos djur.

Intressant nog visar effekten av 5-HT_{1A}-agonister i depressionsmodeller hos djur att den antidepressiva effekten inte är beroende av de presynaptiska receptorerna, utan snarare av de postsynaptiska. Effekten finns kvar om man tar bort djurens serotoninsystem med neurotoxinet, och man kan få antidepressiv effekt med 8-OH-DPAT-injektioner till hjärndelar som innehåller 5-HT_{1A}-receptorer, t ex septum. Eftersom

det inte finns många direkta jämförelser mellan olika postsynaptiska områden, bör man dock akta sig för att dra förhastade slutsatser.

Slutligen är det viktigt att komma ihåg att serotonin i hjärnan också kan ha andra effekter än de som rör ångest. Fletcher [11] upptäckte t ex att injektioner av serotonin i nucleus accumbens minskar de behagliga effekterna av amfetamin. Nucleus accumbens ingår i den väletablerade krets som är kopplad till belöning och nöjesupplevelse inte bara av narkotika (som amfetamin och kokain) utan också av naturliga nöjen (som mat, dryck, sex). Fletchers försök visar att serotonin kan dämpa sådana nöjesupplevelser.

Ett annat intressant fynd från samma forskare är att injektioner av 8-OH-DPAT i MRN ökar impulsiviteten hos djur även när en ångestkomponent inte ingår i testet, medan injektioner i DRN inte har någon effekt [12]. Förändringar i impulskontroll kan ändra den beteendemässiga responsen till en viss stimulus (nöje eller hot), även om den känslomässiga reaktionen är densamma.

Relevans för kliniska frågeställningar

En stark önskan finns bland forskare att kunna sammanfoga alla dessa fynd i en teori om serotoninets roll vid ångesttillstånd och deras behandling. En av de flitigaste i detta sammanhang är J F W Deakin. I sitt senaste arbete [13] delar han upp serotoninsystemet dels i en krets som reglerar analysen av inkommande stimuli och beteendemässig respons till stimuli i miljön (positiva eller negativa), dels i en krets som reglerar minnet. Den första kretsen grundas på kopplingen mellan DRN, amygdala och basala ganglierna, i vilken serotoninsvaret medieras av 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- och 5-HT_{1B}-receptorer. Den andra kretsen grundas på kopplingen mellan MRN och temporalloben, i vilken 5-HT_{1A}-receptorerna spelar en avgörande roll.

I vanliga fall, spekulerar Deakin, bidrar DRN-systemet till vår förmåga att förutse fara och undvika den, medan MRN-systemet möjliggör en mer långsiktig analys, vilken till slut hjälper oss att hantera den ständiga förekomsten av potentiellt hot. Vid ångesttillstånd rubbas balansen mellan de två systemen; DRN-systemet får övertaget, vilket gör att ångest- och flyktreaktioner dominerar. Genom att förstärka MRN-systemet, till exempel med hjälp av 5-HT_{1A}-stimulerande läkemedel såsom SSRI och buspiron, kan man återställa balansen.

Naturligtvis kan man i den här analysen se varför ungefär samma, kanske till och med bättre, resultat kan uppnås med kognitiv terapi eller beteendeterapi. Deakin försöker förena baskunskap om serotoninreceptorer och neuroanatomi med fynd från beteendestudier på djur och klinisk användning av serotoninerga farmaka. Det är oundvikligt att man måste »måla med en stor pensel» vid sådana försök.

Slutsats

För att förstå hjärnans och dess olika komponenters betydelse för människans (och djurens) beteende, tänkande och känslor har vetenskapsmän varit tvungna att ta till förklaringsmodeller baserade delvis på tidsandan. I maskin- och, senare, datorålderns tid har man försökt förklara hjärnan som en komplicerad mekanism uppbyggd av komponenter som alla har en bestämd funktion i »maskinens» helhet. Deakins modell är ett bra exempel på detta.

Tyvärr kompliceras dock teorierna av det faktum att ett och samma hjärnområde eller neurotransmittor ser ut att kunna ha olika funktioner beroende på vad man försöker förklara. I nutidens anda, med dess tonvikt på etologi och ekologi, skall man kanske betrakta hjärnan som en alldeles speciell miljö, i vilken de olika neurotransmittorerna och neuroanatomiska områdena har inflytande på den totala balansen, men ingen bestämd och definierbar funktion. Den normala balansen kan störas av brister i en eller flera komponenter, precis på samma sätt som i den fysikaliska miljö i vilken vi befinner oss. Resultatet av en sådan brist beror till stor del på stabiliteten hos andra viktiga faktorer. Om man ser det på detta sätt, kan man lätt förstå varför såväl ett överskott av som en brist på t ex en neurotransmittor kan ge en rubbning av balansen, vilken i sin tur genom en kedjereaktion kan leda till beteendeförändringar, depression eller självmord. Obalansen kan i princip uppstå genom små, nästan omätbara förändringar i komponenter som kanske ter sig obetydliga i andra sammanhang.

Vi står ännu långt ifrån målet att helt kunna förstå vilken roll serotoninet har i de biokemiska processer som gör att ångest kan hävas med hjälp av vissa serotoninerga farmaka.

Referenser

1. Martin GR, Humphrey PPA. Receptors for 5-hydroxytryptamine: current perspectives on classification and nomenclature. Neuropharmacology 1994; 33: 261-73.
2. Boess FG, Martin I. Molecular biology of 5-HT receptors. Neuropharmacology 1994; 33: 275-317.
3. Sheehan DV, Raj BA, Trehan RR, Knapp EL. Serotonin in panic disorder and social phobia. Int Clin Psychopharmacol 1993; 8 suppl 2: 63-77.
4. Lapierre YD. Pharmacological therapy of dysthymia. Acta Psychiatr Scand 1994; 89 suppl 383: 42-8.
5. Costall B, Naylor R. Anxiolytic potential of 5-HT_3 receptor antagonists. Pharmacol Toxicol 1992; 70: 157-62.
6. Lader MH. Ondansteron in the treatment of anxiety. In: Racagni G, Brunello N, Fukuda T, eds. Biological psychiatry. Vol 2. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991: 885-7.
7. Törk I. Anatomy of the serotonergic system. Ann N Y Acad Sci 1990; 600: 9-35.
8. Palacios JM, Waeber C, Hoyer D, Mengod G. Distribution of serotonin receptors. Ann N Y Acad Sci 1990; 600: 36-52.
9. Cervo L, Samanin R. Presynaptic receptors mediate the effect of ipsapirone on punished responding in rats. Eur J Pharmacol 1995;284: 249.55.
10. De Vry J. 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. Psychopharmacology (Berl) 1995; 121: 1-26.
11. Fletcher PJ. Injection of 5-HT into the nucleus accumbens reduces the effects of d-amphetamine on responding for conditioned reward. Psychopharmacology (Berl) 1996; 126: 62-9.
12. Fletcher PJ. Effects of 8-OH-DPAT, 5-CT and muscimol on behaviour maintained by a DRL20 schedule of reinforcement, following microinjection into the dorsal or median raphe nuclei. Behavioural Pharmacology 1994; 5: 326-36.
13. Deakin JFW. 5-HT antidepressant drugs and the psychosocial origins of depression. Journal of Psychopharmacology 1996; 10: 31-8.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.