



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Det serotonerga nervsystemet

med fokus på neuros och SSRI som ett  
antidepressivt läkemedel

Alexander Kensert

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2016  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

# Det serotonerga nervsystemet: med fokus på neuros och SSRI som ett antidepressivt läkemedel

Alexander Kensert

Självständigt arbete i biologi 2016

## Sammandrag

Serotonin är en signalsubstans inblandad i en mängd olika funktioner i kroppen, från hjärnan och centrala nervsystemet till mag-/tarmkanalen och blodplättar. Under flertalet decennier har forskning undersökt serotoninomsättningen i hjärnan och bland annat påvisat starka korrelationer mellan psykisk ohälsa (neuros) och avvikande mönster hos serotoninssystemet. Forskning förklarar att det finns olika genetiska varianter av serotonintransportörer samt olika klasser och subtyper av serotoninreceptorer, och att studier på dessa komponenter är väsentliga för att förstå dynamiken hos serotoninssystemet. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRIs) binder och blockerar serotonintransportörer som medför att serotonin inte återupptas från synaptiska klyftan och istället befinner sig tillgängliga för postsynaptiska receptorer. Forskare har än idag problem med att förstå de indirekta effekterna av SSRIs, vilket troligtvis beror på de många olika faktorer som ligger till grund för systemets dynamik. Postsynaptiska receptorer kan till exempel både skapa en exciterande och inhiberande effekt på nervcellen beroende på vilken typ av receptor som aktiveras. Forskning påvisar också indirekta responser av SSRI-administrering, som avtrubning av receptorer och internalisering av membranbundna serotonintransportörer på grund av SSRIs blockering. Den här litteraturstudien undersöker huvudsakligen på vilka sätt serotoninssystemets komponenter påverkar funktionaliteten och dynamiken hos de regioner av hjärnan som ansvarar för neuros (främst depressioner och ångeststörningar) samt vilka sorters avvikelser som bidrar till neuros. Neurofysiologiska och farmakologiska studier antyder på att depressioner och ångeststörningar beror på låg nervaktivitet snarare än hög nervaktivitet, och att antidepressiva effekter av SSRIs är en respons på en ökad aktivitet hos relevanta hjärnregioner. Den här litteraturstudien berör främst frontalkortex, gördelvindlingen, amygdala, rafekärnorna och dess återkopplingskrets. Neuros uppkommer sannolikt (i flertalet fall) vid ett illa fungerande återkopplingssystem i just dessa regioner, vilket bland annat medför en oförmåga att reglera amygdalas aktivitet och plasticitet.

## 1. Inledning

Serotoninssystemet och dess aktivitet har visat sig vara en mycket relevant process för att studera depressioner och ångeststörningar. I Van Praags sammanfattningsartikel "Depression, Suicide and the Metabolism of Serotonin in the Brain" (1982) förklarar han bland annat de signifikanta inverterade korrelationerna mellan koncentrationer av serotoninmetaboliten 5-HIAA och djupa depressioner (Van Praag 1982). Senare studier förklarar också tydliga kopplingar mellan självmordsbenägenhet och låga nivåer av metaboliten (Roy *et al.* 1989). Vidare observerar Delgado *et al.* (1990) och Lambert *et al.* (2002) hur en stark tryptofanreducering (utgångsämnet till serotonin) ger en reverserad antidepressiv effekt hos remitterade patienter (Delgado *et al.* 1990; Lambert *et al.* 2002). Innan vi påbörjar vår resa in i serotonin nätverket är det viktigt att förstå den voluminösa komplexiteten hos det centrala nervsystemet. All data framstår inte som konsekvent och det är svårt att finna precisa förklaringar för mekanismerna och dess kopplingar till depressioner och ångest. Intressant nog förklarar Owens och Nemeroff (1994) hur neurokemiska och elektrofysiologiska studier tyder på att i princip alla medicinska antidepressiva långtidsbehandlingar, i form av

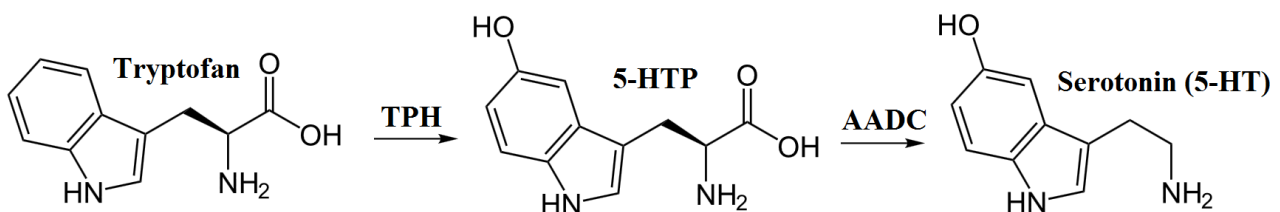
antidepressiva läkemedel och elektrokonvulsiva behandlingar, bidrar till en ökad serotoninfrisättning (Montigny & Aghajanian 1978; Montigny 1984; Blier & De Montigny 1985; Chaput *et al.* 1991; Owens & Nemeroff 1994).

I artikeln ”Dimensions of Neuroses Seen in Primary-Care Settings” av Goldberg *et al.* (1987) förklarar de bland annat hur depressioner och ångeststörningar är starkt korrelerade och att det inte är nödvändigt att dra några gränser mellan de många symptom inblandade i dessa två ”kluster” (ångest och depression). De förklarar vidare hur det finns ett kontinuum av fall (patienter) med olika kombinationer av dessa två ”kluster” och att patienter inte hamnar i några ”naturliga” och specifika grupper (Goldberg *et al.* 1987). På grund av de likheter som verkar finnas mellan depressioner och ångeststörningar kommer därför den här uppsatsen inte att endast handla om depressioner, utan också ångestkänslor och dess kopplingar till serotoninssystemet. Som läsaren senare kommer att anmärka används upprepandevis begreppet *neuros* (psykisk ohälsa) genom uppsatsen, dels för att göra det enklare för läsaren själv men också för att det som antytt inte finns några tydliga/naturliga skillnader mellan psykiska störningar som depressioner och ångestsjukdomar. Huvudsyftet med litteraturstudien är att få en översiktlig förståelse för serotoninssystemet och dess dynamik, för att sedan förstå *hur* och *varför* det har en betydelse för *neuros*. Jag kommer att studera hjärnans och nervsystemets uppbyggnad samt de molekylärbiologiska komponenterna som ligger till grund för nervaktivitet. Uppsatsen kommer att delas in i två olika kapitel med delkapitel, där kapitel 1.1 till 1.4 behandlar de viktiga hjärnregionerna och komponenterna för serotoninssystemet (i hjärnan) som sedan ger en grund för kapitel 1.5 där studier på selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRIs) lyfts fram. I kapitel 2 avslutas litteraturstudien med att diskutera molekylärbiologiska och neurofysiologiska faktorer bakom *neuros*.

## 1.1 Serotonin och tryptofanhydroxylas

Serotonin, 5-hydroxytryptamin (5-HT), är en monoamin neurotransmittor (signalsubstans) inblandad i en mängd olika funktioner från det centrala nervsystemet till mag-/tarmkanalen och blodplättar. Enterokromaffina celler är den huvudsakliga källan till serotonin och är en typ av enteroendokrina och neuroendokrina celler i epitelet i mag-/tarmkanalen och luftvägarna. I CNS är istället de serotonerga nervcellerna hos rafe kärnorna inom främst hjärnbryggan (en del av hjärnstammen) den huvudsakliga källan till serotonin.

Serotoninsyntes sker genom två steg av reaktioner (figur 1) för att serotonin sedan ska frisättas till synaptiska klyftan (med avseende på nervsystemet) eller alternativt metaboliseras intracellulärt (Eccleston *et al.* 1970; Carlsson & Lindqvist 1973; Hamon *et al.* 1979; Evrard *et al.* 2002). När serotonin binder till sina G-proteinkopplade receptorer (5-HT<sub>1-2</sub>R, 5-HT<sub>4-7</sub>R) och ligandstyrda jonkanaler (5-HT<sub>3</sub>R) post- och presynaptiskt, förmedlas en exciterande (hos



Figur 1. En förenklad illustration av reaktionsstegen från tryptofan till serotonin. Vid det första steget syntetiseras 5-hydroxytryptofan (5-HTP) från tryptofan med hjälp av enzymet tryptofanhydroxylas (TPH). Denna metabolit och prekursor blir sedan vid nästa steg dekarboxylerad av ett aromatiskt aminosyradekarboxylas (AADC) och bildar Serotonin (5-HT).

5-HT<sub>2-4</sub>R och 5-HT<sub>6-7</sub>R) eller inhiberande neurotransmission (hos 5-HT<sub>1</sub>R och 5-HT<sub>5</sub>R). 5-HT<sub>1</sub>R reglerar till stor del serotonin systemet men också många andra system: till exempel frisättningen av signalsubstanserna gammaaminosmörtsyra (GABA), dopamin, glutamat, adrenalin, noradrenalin och acetylkolin, samt en mängd olika hormoner (Nichols & Nichols 2008).

Redan vid mitten av 1900-talet började man ana att enzymet tryptofanhydroxylas (TPH) var delaktig vid biosyntesen av serotonin i hjärnan. I en artikel från St. Mary's Hospital Medical School av D.G. Grahame-Smith år 1964 förklarades bland annat hur fakta från tidigare experiment tyder på att bildningen av serotonin med hjälp av TPH möjligen sker i hjärnan. Hans resonemang bestod av tre tidigare studier från några år tidigare (Udenfriend *et al.* 1957; Udenfriend & Weissbach 1958; Gal *et al.* 1963). Den första studien påstods visa att det sker en snabb omsättning av serotonin i hjärnan, den andra studien påstods förklara att fria serotoninmolekyler inte tar sig igenom blod-hjärnbarriären, och den sistnämnde påstods visa att intracerebrala, men inte intraperitoneala injektioner (administration genom buken) av DL-[3-<sup>14</sup>C]-tryptofan märkte in serotoninmolekyler. I hans egen studie, beskriven i samma artikel, gör han undersökningar på isolerade hjärnvävnader hos hundar och harar, där han därefter också påvisar enzymatisk tryptofanhydroxylering i dessa hjärnvävnader – också här med hjälp av DL-[3-<sup>14</sup>C]-tryptofan (Grahamesmith 1964).

Vid början av 1970-talet påvisade studier av Eccleston *et al.* (1970) samt Shields och Eccleston (1972) att TPH fungerade som en regulator för serotonin syntes. I den första studien av Eccleston *et al.* jämförde de mängden 5-HIAA och serotonin mellan två grupper av råttor: en grupp som hade fått elektrisk stimulans på rafekärnorna (mer om rafekärnorna senare i texten) och en grupp som inte hade fått stimulans. Båda grupperna fick sedan tryptofan intraperitonealt. De gjorde två intressanta observationer: 1) elektrisk stimulans gav en signifikant ökning av metaboliten 5-HIAA, 2) tryptofan-administreringen gav en ökning av serotonin i båda grupperna men inte någon signifikant skillnad mellan de två grupperna. Slutsatsen de kunde dra var att elektrisk stimulans av rafekärnorna gav upphov till aktivering av TPH, vilket också ökade serotoninomsättningen (Eccleston *et al.* 1970). I den senare studien av Shields och Eccleston påvisades att serotoninomsättningen berodde på TPH aktivitet och inte koncentration av den. I deras experiment studerades igen två grupper av råttor. Denna gång utsattes båda grupperna för elektrisk stimulans på rafekärnorna men där den ena gruppen tre dagar innan stimulering fått en enstaka dos av TPH-inhibitor. Det visade sig att den doserade gruppen hade en ökad serotonin syntes i samma procentuella utsträckning som den icke-doserade, och en timma efter att de avslutat stimulering återgick serotonin syntesen till kontrollvärdena. Detta antydde inte bara (som föregående studie) att elektrisk stimulans ökade serotonin syntesen utan också att det inte berodde på mängden TPH – istället en ökad aktivitet hos redan existerande TPH (Shields & Eccleston 1972).

Bevis för TPH-isoformen (TPH2) fanns redan under 1980-talet men det dröjde ända fram till år 2003 innan upptäckten gjordes. TPH-isoformen förklarade att det fanns två olika serotonin system i vertebrater, med oberoende reglering och skilda funktioner (Walther & Bader 2003; Walther *et al.* 2003). I experimentet av Walther *et al.* (2003) lyckades man producera homozygota *Tph1*-defekta möss, det vill säga möss som saknade förmågan att bilda TPH(1), för att sedan mäta mängden TPH i *Tph1*-defekta möss och vildtypsmöss. Det man såg vara att i de perifera vävnaderna (vävnader separerade från hjärnan av blod-hjärnbarriären, i detta experiment blod, tolvfingertarm och tallkottkörtel) fanns stark avsaknad av TPH medan endast en mycket liten avsaknad av TPH observerades i hjärnan (hippocampus och frontalkortex). Detta antydde att två isomerar av TPH existerade

(TPH1 och TPH2) och att dessa exklusivt förekommer och syntetiseras hos olika delar av kroppen. De sökte sedan igenom Human Genome Database och lyckades hitta en homolog till *TPH1* – *TPH2*. De fortsatte undersökningen med att isolera *TPH2* cDNA (komplementärt DNA) från människor, råttor och möss, för sedan testa detta cDNA i cellkulturer. Cellerna visade sig kunna syntetisera 5-hydroxytryptofan, vilket var ett starkt bevis för TPH2 som ett tryptofanhydroxylas (Walther *et al.* 2003).

I och med att man hade data på de båda *TPH*-sekvenserna, kunde Zill *et al.* (2007) göra en mRNA-uttrycksanalys av *TPH1* och *TPH2*. De utförde analysen på sju delar av hjärnan hos obducenter: cortex, hypotalamus, talamus, hippocampus, amygdala, cerebellum och rafekärnorna, för att sedan jämföra mRNA-mönster mellan TPH1 och TPH2 hos de olika delarna. Det visade sig att lokaliseringen och cellulära koncentrationer av de olika isoformerna, samt heterogeniteten, skiljde sig i de olika delarna (vävnaderna). Det visade sig att *TPH*-mRNA fanns i betydligt större proportioner hos rafekärnorna än någon av de andra vävnaderna, och att just *TPH2*-mRNA, till skillnad från de andra vävnaderna, var mycket dominerande hos rafekärnorna. Om man utgick från att transkriptnivåerna reflekterade enzymets nivåer och aktivitet påvisade de att *TPH2*-genen var ansvarig för den största delen av TPH i rafekärnorna – det huvudsakliga kraftverket för syntes av serotonin (Zill *et al.* 2007).

## 1.2 Projektioner från rafekärnorna

Rafekärnorna (*latin. nuclei raphe*) är ett kluster av kärnor placerade längst hjärnbryggan inom den mellersta delen av hjärnstammen (Son *et al.* 2012). Dessa kluster består till stor del av serotonerga celler som har till huvuduppgift att projicera serotonin till olika delar av hjärnan och ryggmärg (Bobillier *et al.* 1976). De kaudala rafekärnorna projicerar serotonin till ryggmärg och hjärnstam, medan de mer rostrala delarna projicerar till övriga delar av hjärnan. Detta sker med hjälp av organiserade fibervägar som utbreder sig till i princip alla delar av hjärnan (Dahlstrom & Fuxe 1964; Azmitia & Segal 1978; Törk 1990).

I en studie av Herr and Roth (1976) påvisades rafekärnornas involverande i serotoninomsättning hos andra delar av hjärnan. I ett av Herrs och Roths tester valde man att skada mellersta delarna av rafekärnorna hos en grupp möss för att sedan jämföra dessa med en obehandlad kontrollgrupp. Det man bland annat ville studera var om de icke-fungerande rafekärnorna hade en effekt på nivåerna av serotonin i framhjärnan samt studera de möjliga skillnaderna i nivåer av metaboliten 5-HIAA hos dessa två grupper. Resultatet visade att det inte fanns någon signifikant skillnad i de endogena serotonininnivåerna i framhjärnan men en signifikant skillnad i koncentration av 5-HIAA – där de observerade en minskad ackumulering av 5-HIAA hos den behandlade gruppen. Detta antydde att rafekärnorna hade en effekt på serotoninomsättningen i framhjärnan men inte någon effekt på de endogena serotoninkoncentrationerna (Herr & Roth 1976).

I en storartad studie från University Claude Bernard av Bobillier *et al.* (1976) skapades ett topografisk atlas över rafekärnornas projektioner med hjälp av autoradiografi på totalt tretton katter. De påvisade den enorma projektionen av serotonerga neuroner från rafekärnorna till i princip alla delar av hjärnan. De såg till exempel en multipel förbindelse med limbiska systemet, retikulära formationen och det katekolaminerga systemet. Vilket förklarar rafekärnornas delaktighet för massvis av funktioner. I deras studie kunde man bland annat tydligt se hur ventrolaterala uppåtgående buntar av axoner utbreddes från raphe dorsalis förbi mediala framhjärnsbuntarna och genom rostrala laterala hypotalamus. Förbi rostrala laterala

hypotalamus utbredd sig fibrer åt olika håll, däribland ventrolateralt mot amygdala. De uppskattade en mycket hög densitet av fibrer från raphe dorsalis till corpus amygdaloideum, area amygdaloidea anterior och nucleus amygdaloideus centralis; de uppskattade också en någorlunda densitet av fibrer från raphe pontis till nucleus amygdaloideus centralis. Från raphe centralis superior kunde man se tydliga projektioner till bland annat gördelvindlingen (cortex cingularis), frontalkortex och hippocampus, samt laterala habenula (Bobillier *et al.* 1976).

### 1.3 Polymorfism hos SERT-genen påverkar avfyrningar i hjärnan

I föregående delkapitel förklaras den omfattande förbindelse som finns i hjärnan. I följande delkapitel förklaras serotonintransportörens (SERT) viktiga deltagande för funktionaliteten hos hjärnans avfyrningar – alltså deltagande för aktivitet hos dessa förbindelser.

SERT är ett protein som kodas av genen *SLC64A* och har som funktion att återuppta serotonin från extracellulära matrisen mellan post- och presynapsen. När serotonin sedan tas upp av presynapsen degraderas den (huvudsakligen) av MAO till 5-HIAA – eller packas ihop i vesiklar för återanvändning. Under mitten 1990-talet visade det sig finnas en polymorfism av genen (Heils *et al.* 1995; Heils *et al.* 1996). Denna polymorfregion kom att kallas 5-HTTLPR och består av olika varianter av repetitiva GC-rika sekvenser. Till en början noterade man att borttagning och införing av kvävebaser vid 5-HTTLPR gav en kort allel (kallad *s*) och lång allel (kallad *l*), 14 och 16 repetitioner respektive – under senare tid har man också upptäckt andra varianter av allelen (vid 5-HTTLPR). Det signifikanta med 5-HTTLPR är att den fungerar som en promoter-region för *SLC64A* och att en längre variant av 5-HTTLPR (*l*) ger starkare transkription än en kortare region (*s*) (Heils *et al.* 1995; Nakamura *et al.* 2000). Flertalet studier har också påvisat att denna polymorfism har en stark koppling till depressioner och ångeststörningar. Studier antyder som tidigare nämnt på att en kort variant av 5-HTTLPR ger en mindre effektiv transkription av SERT; samtidigt som studier pekar på att en kort variant av 5-HTTLPR ökar känsligheten för till exempel depression/ångest och korrelerar med emotionella störningar (Collier *et al.* 1996; Kunugi *et al.* 1997; Heinz *et al.* 2007). Caspi *et al.* (2003) observerade till exempel att personer med en eller två kopior av den korta allelen uppvisade mer depressionssymptom och självmordsbenägenhet som respons på ett stressfullt liv jämfört med personer med två långa alleler (Caspi *et al.* 2003).

#### Amygdala och cortex

I föregående paragraf antyds hur allelvarianter av *SLC64A* korrelerar med neuros. I följande paragraf lyfter jag fram några studier som antyder på att 5-HTTLPR korrelerar med aktivitet hos amygdala och delar av cortex, samt hur detta reflekterar utfallet av neuros.

Amygdala består av två mandelformade kärnor i temporalloben vid limbiska systemet. Dessa två kärnor har redan sedan tidigare visat sig vara en viktig del för känsloupplevserser, däribland aversiva känslor som ångest och rädsla (Amunts *et al.* 2005; Heinz *et al.* 2007), mer att läsa i sammanfattningsartikel från 2005 av Phelps och LeDoux (Phelps & LeDoux 2005). Studier på 5-HTTLPR och amygdala har påvisat att den korta allelen ger en 1) minskad transkription av SERT-genen (*SLC64A*), 2) ökad känslighet för depression/rädsla/ångest och 3) ökad aktivitet hos amygdala (Hariri *et al.* 2002; Hariri *et al.* 2005; Dannlowski *et al.* 2007). Intressant nog påvisades ingen signifikant skillnad mellan *l/s* genotyp och *s/s* genotyp hos Hariri *et al.* (2005). Fortsättningsvis har studier också påvisat en stark förbindelse mellan amygdala och prefrontalkortex/främre gördelvindlingen (Pezawas *et*

al. 2005) vilka också har visat sig vara viktiga hjärnregioner för upplevelsen av känslor (Drevets *et al.* 1997; Mayberg *et al.* 1999; Rosenkranz *et al.* 2003). Funktionell magnetresonanstomografi och anatomiska studier på primater visar hur amygdala projicerar till prefrontalkortex och hur prefrontalkortex också projicerar tillbaka till amygdala. Det finns med andra ord en sorts återkopplingskrets som reglerar amygdalas bearbetning av stimuli (Mayberg *et al.* 1999; Pezawas *et al.* 2005). Intressanta studier av Rosenkranz *et al.* (2003) indikerar prefrontalkortex potentiella reglering av emotionell input genom att inhibera laterala amygdala. Det visade sig att patienter som hade störningar för denna interaktion hade svårt att kontrollera emotionella responser. Detta kunde då möjligtvis bero på den icke-funktionella inhiberingen från prefrontalkortex på emotionell respons från stimuli, alternativt också prefrontalkortex oförmåga att reglera amygdalas plasticitet. Det sistnämnda kan vidare leda till onormala associationer och oförmåga att lära sig lämpliga associationer samt oförmåga att upprätthålla ”extinction behaviors” för att få bort olämpliga associationer (Rosenkranz *et al.* 2003). Relevant är Stefanaccis och Amarals (2002) diskussion kring hur amygdala möjligen normalt fungerar som ett skyddande system genom att bearbeta input utifrån, och om situationen visar sig vara farlig, genererar en respons i form av rädsla (Stefanacci & Amaral 2002). Pezawas *et al.* (2005) påvisade bland annat hur just varianter av 5-HTTLPR kan påverka interaktionen mellan amygdala och främre gördelvindlingen, och således ge upphov till ökade risker för neuros hos personer. De berättar också efter att ha påvisat 5-HTTLPR-polymorfisms starka influenser hos interaktionen mellan främre gördelvindlingen och amygdala, betydelsen att studera genetiska mekanismer för att förstå komplexa hjärnfunktioner (Pezawas *et al.* 2005).

## 1.4 Serotoninreceptorer avgörande för det serotonerga kopplingssystemet

Serotonintransportörens relevans hos avfyrningar i hjärnan beror på dess indirekta effekt på aktivering av serotoninreceptorer. I det här delkapitlet undersöks därför några typer serotoninreceptorer (och dess påverkan på det serotonerga kopplingskretsloppet). Som vi får se påvisar studier att dessa receptorer, i överensstämmelse med studierna på transportörerna, har en essentiell påverkan på kopplingssystemet i hjärnan och vidare neuros.

### I. Serotoninreceptorer: fokus på 5-HT<sub>1A</sub>R

Det har funnits ett intresse av att studera serotoninreceptorn 5-HT<sub>1A</sub>R för bland annat patofysiologi och neuros. I en studie av Parks *et al.* (1998) valde man att inaktivera genen som kodar för 5-HT<sub>1A</sub>R (i möss). Det man sedan observerade var att mössen med avsaknad av receptorn undvek skrämmande och stressamma miljöer i högre grad än kontrollgruppen, det vill säga påvisade en starkare ängslan. De stressande miljöerna innefattade *forced swim test*, *open field test* och *rotarod test* (Parks *et al.* 1998). I en studie av Ito *et al.* (1999) ett år senare använde de sig av antagonisten [<sup>11</sup>C]WAY-100635 för att kvantifiera och lokalisera 5-HT<sub>1A</sub>R i hjärnan. De observerade en hög bindningspotential (= ett kombinerat mått av densitet av ”tillgängliga” receptorer och affinitetsgrad till den receptorn) vid bland annat cerebrala cortex, insula (en del av cerebrala cortex djupt invikt i sidofåran, sulcus lateralis, och påstås vara delaktig för självmedvetandet (Gu *et al.* 2013)), rafekärnorna och amygdala/hippocampus (Ito *et al.* 1999). Fortsättningsvis förklarar studier hur 5-HT<sub>1A</sub>R-agonister reducerar nervaktivitet (Traber & Glaser 1987; Sun *et al.* 2015) för att sedan påvisa kopplingar mellan kapacitetsgrad av 5-HT<sub>1A</sub>R (till exempel förekomsten av agonister eller densitet av receptorn) och amygdalas aktivitet (Sun *et al.* 2015). I ett experiment av Fischer *et al.* (2006) observerade de en signifikant inverterad korrelation mellan raphe dorsalis 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorers bindningspotential och amygdalas aktivitet vilket förklarar hur

rafekärnorna med hjälp av sina 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorer reglerar amygdalas aktivitet (Fisher *et al.* 2006). I en annan studie av Casanovas *et al.* (1999) påvisade de att inaktivering och aktivering (agonist bunden till receptor respektive inte bunden) av postsynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer i mediala prefrontalkortex påverkar dess lokala utsöndring av 5-HT (Casanovas *et al.* 1999). Hajós *et al.* (1999) påvisades också hur mikroinjektioner av agonisten 8-OH-DPAT in i mediala prefrontalkortex annullerade (neutraliserade) avfyrningar från raphe dorsalis; när de sedan injicerade antagonisten WAY-100635 reverserades effekten, och även mer än fördubblade avfyrningsfrekvensen från raphe dorsalis. Sammanfattningsvis förklarar detta möjligen en 5-HT<sub>1A</sub>-receptormedierad återkoppling från prefrontalkortex till raphe dorsalis (Hajós *et al.* 1999) och rafekärnornas 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptors reglering av amygdalas aktivitet (Fisher *et al.* 2006).

## II. Mer om serotoninreceptorer: fokus på 5-HT<sub>1A</sub>R och 5-HT<sub>2B</sub>R

I en sammanfattningsartikel av Pytliak *et al.* (2011) presenteras sju olika klasser av 5-HT-receptorer och däribland vi finner subtyper. Problemet med att upptäcka dessa olika klasser och subtyper är bristen på kompetenta selektiva ämnen (Pytliak *et al.* 2011). 5-HT<sub>1A</sub>R förklaras idag som den mest utbredda receptortypen och som tidigare nämnts en av de receptorer som påvisats vara delaktig vid ångestkänslor. En annan klass av 5-HT-receptorer som påvisats vara betydande vid ångest och även depression är subtypen 5-HT<sub>2B</sub>R. I en sammanfattningsartikel rörande 5-HT<sub>2</sub>R av Baxter *et al.* (1995) förklarar de (med en tabell) hur subtypen 5-HT<sub>2B</sub>R eller 5-HT<sub>2C</sub>R (eller båda två) möjligen är involverade vid depression och ångest (Baxter *et al.* 1995). Till skillnad från 5-HT<sub>1</sub>R-klassen ger 5-HT<sub>2</sub>R en exciterande effekt på cellen när agonister binder (i motsats till inhiberande effekt av 5-HT<sub>1</sub>R).

Studier av Doly *et al.* (2006) och Launay *et al.* (2008) förklarar hur 5-HT<sub>2B</sub>R kontrollerar serotonintransportören SERT genom fosforylering. Launay *et al.* klargör sedan hur aktivering av 5-HT<sub>2B</sub>R (genom agonist-/serotoninbindning) reducerar Na<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPas-aktivitet genom denna fosforylering. Na<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPas uppgift är att upprätthålla höga Na<sup>2+</sup>- och K<sup>+</sup>-gradienter över plasmamembranet, och eftersom att SERTs använder sig av Na<sup>2+</sup>-gradienter som energikälla för att återuppta serotonin, har aktivering av 5-HT<sub>2B</sub>R en stark påverkan på transporten samt extracellulära nivåer av serotonin (Launay *et al.* 2006; Doly *et al.* 2008). I en studie av Hrdina *et al.* (1993) observerades en signifikant förhöjd nivå av 5-HT<sub>2</sub>R i både prefrontalkortex och amygdala hos personer som begått självmord och deprimerade personer som avled ”naturligt” (Hrdina *et al.* 1993). I en liknande studie från 1988 av Cheetham *et al.* såg man istället ingen skillnad mellan grupperna; inga ökande nivåer av 5-HT<sub>2</sub>R hos självmordsoffer jämfört med kontrollgrupp (Cheetham *et al.* 1988).

Olika studier från 1990-talet tydliggör för de olika ångestmodellerna – med andra ord: de olika sorters ångest som kan uppkomma. I ”kontrast” till studierna från Hrdina *et al.* (1993) och Cheetham *et al.* (1988) ovan såg man några år senare av bland annat Kennett *et al.* (1996) och Duxon *et al.* (1997) att aktivering av 5-HT<sub>2B</sub>R istället gav rättor en *anxiolytisk* effekt (reducerad ångest) vid främst sociala interaktioner och hos Kennett *et al.* (1996) också *anxiolytisk* effekt hos konflikttest. Intressant från dessa studier (utöver en *anxiolytisk* effekt av agonistbindande 5-HT<sub>2B</sub>R) var just det att man kunde se hur stimuli svarade olika till olika ångestmodeller. Duxon *et al.* injicerade till exempel en 5-HT<sub>2B</sub>R-agonist direkt in i mediala amygdalakärnan, och efter att ha påvisat en signifikant korrelation till just sociala interaktionstestet diskuterar att den serotonerga neurotransmissionen vid mediala amygdalakärnan möjligen selektivt påverkar specifika sorters ångest skapade av dessa modeller. Duxon *et al.* testade också Vogel konflikttest men såg ingen signifikans. Kennett *et al.* (1996) såg en *anxiolytisk* effekt vid Geller-Seifter konflikttest men inte vid upphöjda plus-labyrinttestet. Kennett *et al.* (1998) studerade något enstaka år senare Vogel konflikttest och



observerade där, i kontrast till Duxon *et al.* en signifikans (Kennett *et al.* 1996; Duxon *et al.* 1997; Kennett *et al.* 1998). Det man kan förstå av deras studier (och även många andra studier) är alltså att det uppenbarligen finns olika modeller för ångest och att dessa möjligen är patofysiologiskt olika.

Ytterligare studier från 1990-talet förklarar hur olika ångestmodeller korrelerar med fundamentalt olika system i hjärnan samt att aktivering av en typ av receptorer kan ge bimodala effekter. I en intressant studie av Gonzalez *et al.* (1996) injicerade man 5-HT<sub>1A</sub>-agonisten 8-OH-DPAT och benzodiazepinreceptoragonisten midazolam till basolaterala amygdala och observerade att de hade motsatta effekter hos graden av ångest vid sociala interaktionstestet. Vidare observerade de att varken midazolam eller 8-OH-DPAT gav en effekt på upphöjda plus-labyrintstestet. Den intressanta slutsatsen som kunde dras av detta var att det fanns en fundamental skillnad mellan de olika sorters ångest som uppstår vid dessa tester, där till exempel plus-labyrintens ångest uppkommer hos andra delar av hjärnan eller andra receptorer än de som testades i studien (Gonzalez *et al.* 1996). Samma år av File *et al.* (1996) påvisades bland annat en bimodal effekt av 5-HT<sub>1A</sub>R-aktivering. Denna bimodala effekt förklarades när stimulering av presynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>R vid mediana rafekärnorna gav upphov till en anxiolytisk effekt för två olika ångestmodeller, medan stimulering av postsynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>R vid projektionsområdena gav upphov till en anxiogenisk effekt (ökad ångest) för samma modeller. Denna bimodala effekt förklarar ett beroende av neuroanatomisk lokalisering, det vill säga ett beroende av var dessa identiska receptorer är belägna, till exempel postsynaptiskt vid projektionsområden eller presynaptiskt vid somatodendritiska rafekärnorceller (File *et al.* 1996).

### III. Mer om serotoninreceptorer: fokus på 5-HT<sub>2C</sub>R

5-HT<sub>2C</sub>R är en familjemedlem till 5-HT<sub>2B</sub>R och har också visat sig vara delaktig för ångestkänslor men som i kontrast till 5-HT<sub>2B</sub>R har anxiogeniska effekter vid aktivering snarare än anxiolytiska effekter. I studier av Heisler *et al.* (2007) förklarar de hur 5-HT<sub>2C</sub>R-knockout-möss (5-HT<sub>2C</sub>R-KO-möss) påvisar en anxiolytisk fenotyp och att 5-HT<sub>2C</sub>R delvis styr ångestbeteenden. I experimenten påvisade 5-HT<sub>2C</sub>R-KO-mössen ett svagare ångestbeteende än vildtyp när de blev utsatta för olika stressituationer. Vidare förklarade de hur amygdalas CRH-neuroners aktivitet (CRH = Kortikotropinfrisättande hormon; ett peptidhormon och neurotransmittor inblandad i stressresponser) visade avtrubbning hos 5-HT<sub>2C</sub>R-KO-mössen jämfört med vildtyp efter exponeringen för dessa stressituationer. Med andra ord verkar det som att 5-HT<sub>2C</sub>R har en viktig roll vid limbisk CRH-aktivitet och därmed också har en viktig roll för ångestbeteenden (Heisler *et al.* 2007).

I studier av Cremers *et al.* (2007) beskrevs GABA-serotonin-neuroninteraktion och möjligtvis GABA-frisättande neuroners negativa feedbackloop till serotoninfrisättande neuronerna och dess system (Abi-Saab *et al.* 1999; Liu *et al.* 2000; Hajos *et al.* 2003; Cremers *et al.* 2007). Studierna antydde att antagonister till 5-HT<sub>2C</sub>R hade en indirekt effekt på serotoninfrisättningen i ventrala hippocampus genom att dämpa GABA-signalsubstansfrisättning från GABA-neuronerna. 5-HT<sub>2C</sub>R är bland annat belägna på GABA-neuronerna där de vid aktivering har en exciterande effekt – detta medför frisättning av signalsubstanser från GABA-frisättande neuronerna. Dessa signalsubstanser har i sin tur en inhiberande effekt på serotoninfrisättande neuronerna. Detta skulle i så fall förklara resultaten från Cremers *et al.* (2004) där de observerade en stark ökning av serotonin vid kombination av SSRI och 5-HT<sub>2C</sub>R-antagonister. Antagonisterna skulle då som sagt hindra 5-HT<sub>2C</sub>R från att aktivera GABA-neuronerna och dess frisättning av signalsubstanser, och därefter minska den negativa feedbacken till serotoninfrisättande neuronerna (Cremers *et al.* 2004; Cremers *et al.*

2007).

Flertalet studier har påvisat att 5-HT<sub>2C</sub>R pre-mRNA utsätts för RNA-redigering. 5-HT<sub>2R</sub> är en G-proteinkopplad receptor som förmedlar en signaltransduktion via aktivering av fosfolipas C (PLC) som katalyserar bildandet av DAG och IP<sub>3</sub> vilka i sin tur är viktiga sekundära budbärare vid cellulära processer. Studier visar hur RNA-redigeringen av 5-HT<sub>2C</sub>R påverkar effektiviteten av receptorn genom bland annat en signifikant minskad aktivering av PLC – vilket förklaras bero på PLC:s minskade förmåga att intracellulärt binda till 5-HT<sub>2C</sub>R och/eller 5-HT<sub>2C</sub>R minskade affinitet för serotonin. Denna redigering kan vara en viktig mekanism för att reglera serotoninens dynamik och även dess plasticitet (Burns *et al.* 1997; Fitzgerald *et al.* 1999; Niswender *et al.* 1999; Wang *et al.* 2000). Flomen *et al.* (2004) förklarar hur 5-HT<sub>2C</sub>R-genen *HTR2C* kan redigeras vid fem positioner (A, B, E (idag kallad C'), C och D) på exon 5 (Burns *et al.* 1997), och att dessa fem positioner befinner sig i en exonkomplementärsekvens som binder till intron 5 och ger en stabil stamslinga (eng: stem loop). Denna sekvensposition tillhör den andra intracellulära loopen av 5-HT<sub>2C</sub>R och kan enligt Flomen *et al.* generera upp till 24 receptorisoformer. Det redigeringen medför är att kvävebasen adenosin omvandlas till inosin av adenosindeaminaser (dsRNA) och eftersom att inosin igenkänns som guanosin (istället för adenosin) förändras stamslingan och bidrar till alternativa splitsningar (Flomen *et al.* 2004). Flomen *et al.* fortsätter med att diskutera hur redigeringsstajternas befinnande nära exon-intron-avgränsningar förklarar kopplingar mellan RNA-redigering och modulering av splitsningar. Fitzgerald *et al.* (1999) och Wang *et al.* (2000) illustrerade några år tidigare distributionen av 5-HT<sub>2C</sub>R-isoformer och den tydliga fördelning som existerar samt de varierande och omfattande klyvningsfrekvenserna hos de fem olika stajterna (Fitzgerald *et al.* 1999; Wang *et al.* 2000). Detta indikerar den plasticitet som finns för 5-HT<sub>2C</sub>R och därmed serotoninens systemet. Studier av Niswender *et al.* (1999) påvisade hur oredigerade receptorer gav en högre grad av G-proteinkoppling och affinitet för serotonin, vilket medförde en ökad känslighet serotonin (Niswender *et al.* 1999). Denna differentiering av 5-HT<sub>2C</sub>R-isoformer hos olika individer och olika delar av hjärnan påvisades därför vara en viktig faktor när det kommer till att studera patofysiologi.

Andra studier från tidigt 2000-tal påvisar korrelationen mellan avvikande redigeringar och självmord. Niswender *et al.* (2001) observerade ett intressant resultat när de såg en signifikant högre redigeringskapacitet av A-stajten hos självmordsoffer (Niswender *et al.* 2001). I en annan studie av Gurevich *et al.* (2002) såg de istället en signifikant ökad redigering av C', samt en någorlunda ökning av C, och en signifikant minskning av D hos självmordsoffer. De fortsätter att förklara svårigheterna med att testa olika drogers effekt på receptorer vid obduktioner, och att de därför gjort studier på förändringar av 5-HT<sub>2C</sub>R pre-mRNA-redigering hos framhjärnan i möss efter kronisk behandling av antidepressiva. Intressant nog visade sig fluoxetin (en SSRI) ha en alternerande effekt på 5-HT<sub>2C</sub>R som var i motsats till den man lyckades observera hos självmordsoffer. Med andra ord visade sig behandlingen av fluoxetin, SSRI, ha en omvänd effekt av de avvikelser man såg av 5-HT<sub>2C</sub>R pre-mRNA-redigering hos dessa offer (Gurevich *et al.* 2002).

## 1.5 Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRIs)

I de fyra föregående delkapitel lyftes flertalet studier fram som förklarade serotoninens systemets viktiga del för ångestkänslor och depressioner. I kapitel 1.3 och 1.4 beskrevs hur nivåer och typer av SERT och 5-HTR samt neuroanatomisk lokalisering avgör för hur olika delar av hjärnan interagerar vid stimuli/injektioner av agonister och antagonister. I följande delkapitel lyfts några studier på SSRIs fram – vilket ska bidra till en fördjupning av tidigare delkapitel

samt ge en översiktlig förståelse för hur SSRI påverkar olika system i hjärnan.

Studier förklarar SSRIs förmåga att inducera neurogenes och återställa plasticitet. I Studier av Malberg *et al.* (2000) använde man sig av tymidin-analogen bromodeoxyuridin (BrdU) som en markör för celledelning hos råttor för att sedan se om fluoxetin och elektrokonvulsiv behandling hade en effekt på neurogenes. Studierna påvisade att kronisk antidepressiv behandling (av fluoxetin och elektrokonvulsiv behandling) ökade antalet av dessa BrdU-markerade celler i hippocampus, vilket man inte observerade hos icke-antidepressiva medel. Noterbart var också att man endast såg ett ökat antal BrdU-markerade celler efter långsiktig (kronisk) och inte kortsiktig behandling (Malberg *et al.* 2000). Hajsan *et al.* (2005) kom senare med det första direkta bevis för fluoxetins inducering av synapsogenes i hippocampus hos råttor med hjälp av digitaliserad elektronmikroskopfotografering (Hajsan *et al.* 2005). Studier har tidigare påvisat korrelation mellan stark depression/humörstörningar och minskad densitet/storlek av neuroner och gliaceller i prefrontalkortex (Öngür *et al.* 1998; Rajkowska *et al.* 1999). I en studie av Vatencourt *et al.* (2008) fann man att fluoxetin återställde plasticitet hos vuxna råttors synsystem, de diskuterade sedan vidare hur detta möjligen också skulle ha liknande effekter hos andra delar av hjärnan – delar inblandade vid depression, ångest och humörstörningar (Vatencourt *et al.* 2008).

I en studie av Faria *et al.* (2012) såg de att specifika regioner av amygdala avaktiverades vid anxiolytisk effekt – andra delar avaktiverades i respons av SSRI – men ingen anxiolys. Med hjälp av positronemissionstomografi (PET) kunde Faria *et al.* (2012) påvisa hur aktivitet hos vänstra basomediala/basolaterala och högra ventrolaterala delar av amygdala reducerades hos patienter vars ångest hade minskat, vilket intressant nog var detsamma för SSRI och placebo. Vidare kunde de också notera en gemensam avaktivering av vänstra laterala amygdala hos patienter som fått SSRI, oavsett en dämpande ångestkänsla eller inte, och var alltså orelaterad till anxiolytisk effekt. Sedan noterade man också avaktivering hos alla testgrupper vid en mer ventral del av laterala amygdala – vilket skulle kunna reflektera de repetitiva testerna vilka medför någon sorts förvirring hos patienterna. Deras resultat antydde alltså på att effektiv och ineffektiv behandling riktar sig mot olika delar av amygdala och att amygdala är heterogent med avseende för anxiolys (Faria *et al.* 2012).

I en studie av Lanzenberger *et al.* (2012) förklaras att hög SERT-bindning vid rafekärnornas projektionsområde påverkar SSRI-behandlingens utfall. De använde sig av PET och [<sup>11</sup>C]DASB (substrat som binder till SERT och syns hos PET) för att studera tillgången på SERT hos patienter med stark depression. PET gjordes innan och efter en enkel oral dos av SSRI-preparaten escitalopram och citalopram, samt en PET efter en tre veckors kontinuerlig behandling av dessa preparat. Den första observationen de gjorde var att de uppmätte en signifikant effekt av SSRI-behandlingen över tid (det vill säga avtagande depression). Med PET och vidare beräkningar kunde de sedan observera en hög SERT-bindning vid projektionsområdena från nucleus raphes medianus i epitalamus, amygdala/hippocampus, anterior insula, cortex cingularis anterior area subgenualis, neostriatum, mitthjärnan och vermis cerebelli. Det intressanta var sedan att studera hur SERT-bindningskvoter för kortikala regioner/nucleus raphes medianus och subkortikala regioner/nucleus raphes medianus och respons av SSRI-behandling visade en korrelation för ökad anxiolytisk effekt med ökad kvot. Det vill säga, desto mer SERT-bindningssajter hos terminala projektionsregioner relativt SERT-bindning vid nucleus raphes medianus, desto bättre var behandlingen av SSRI för att reducera depression (Lanzenberger *et al.* 2012). Andra studier har visat att uttrycket av SERT i presynapserna beror på användningen av dessa. Om serotonin återupptas inhiberas fosforylering och internalisering cellmembranbundna SERT-protein,

men när SSRI-preparat binder och blockerar SERT signaleras istället fosforylering och internalisering (Ramamoorthy & Blakely 1999; Lau *et al.* 2008). Detta betyder alltså att en hög (sub)kortikal/nucleus raphes medianus kvot förklarar en låg omsättning av serotonin vid nucleus raphes medianus och raphe dorsalis, och hög omsättning vid projektionsområdena, samt att de låga SERT-nivåerna hos nucleus raphes medianus och raphe dorsalis jämfört med projektionsområdena skulle ge en förstärkt internalisering av SERT vid projektionsterminalerna och därför en starkare effekt av SSRI-behandlingen (Lanzenberger *et al.* 2012).

Studier från 2010-tal förklarar att utfallet av SSRI påverkas av 5-HTTLPR polymorfism. I studier av Outhred *et al.* (2014) gav de en dos av escitalopram (en SSRI) till friska patienter med *s/s*, *s/l* och *l/l* alleler. Syftet med studien var att se hur 5-HTTLPR påverkar SSRIs utfall efter att personer fått se positiva och negativa bilder, samt efter neutrala stimuli. De använde sig funktionell magnetresonanstomografi för att se skillnader hos hjärnans aktivitet efter exponering av dessa bilder (just vänstra amygdala var det man studerade i denna studie). Vid positiv stimuli efter dosering av escitalopram hos *s/s* observerade man en minskad aktivitet, med en aningen större aktivitet hos *s/l* och en ytterligare större aktivitet (en ökning efter positiv stimuli) hos *l/l*. Vid negativ stimuli observerade man en omvänd effekt hos dessa alleler. Där *s/s* gav en liten minskning av vänstra amygdalas aktivitet, medan *s/l* uppvisade en ännu mindre aktivitet och *l/l* den minsta aktivitet. Alltså, desto fler *l*-alleler desto mer aktivitet hos vänstra amygdala vid positivt stimuli, och desto fler *l*-alleler vid negativ stimuli desto mindre aktivitet hos vänstra amygdala. Vid neutrala stimuli kunde man som vid positiv stimuli se en ökad aktivitet desto fler *l*-alleler (Outhred *et al.* 2014). Vidare i en liknande studie något år senare av Outhred *et al.* (2016) tittade de på den funktionella anslutningen mellan vänstra amygdalakaränan och högra gyrus frontalis inferior vid negativt stimuli efter en dos av escitalopram hos de tre olika allel-varianterna. Det man kunde förklara efter experimenten var att det fanns en mer effektiv reglering av känslor hos *l/l*, en mindre effektiv reglering vid *s/l* och en ännu mindre effektiv reglering vid *s/s*. Alltså, desto fler *l*-alleler desto effektivare reglering av känslor (Outhred *et al.* 2016). Det dessa två studier sammanfattningsvis förslår är att effekten av SSRI påverkas av de olika varianterna av 5-HTTLPR. Där *s*-alleler förslagsvis ger en bristfällig reglering av känslor medan *l*-alleler istället ger en förbättrad reglering av känslor. Detta kan i sin tur möjligen förklara skillnader i ”emotional bias” hos olika patienter.

Studier visar 5-HT<sub>1R</sub>:s relevans för effekten av SSRIs. I studier av Hervás och Artigas (1998) påvisades hur somatodendritiska 5-HT<sub>1A</sub>R motverkar effekten av fluoxetin i frontalkortex genom att limitera serotoninfrisättningen vid nervterminalerna i frontalkortex (Hervás & Artigas 1998). I vidare studier av Hervás *et al.* (2000) samt studier av Gobert *et al.* (1997) förklaras hur 5-HT<sub>1R</sub>-antagonister, med andra ord blockering av 5-HT<sub>1R</sub>, ger en ytterligare ökning av serotoninfrisättning – helt enkelt en förstärkning av fluoxetins effekt på patienter (Gobert *et al.* 1997; Hervás *et al.* 2000). Artigas *et al.* (1996) förklarar i överensstämmelse med studierna ovan att SSRIs (och även MAO inhibitors) ökar nivåerna av serotonin vid rafekärnorna som då också ökar aktiviteten hos somatodendritiska 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorer. Detta medför därför en inhibering av avfyrningar från dessa serotonerga neuroner (vilka projicerar till framhjärnan) – vilket gör att serotonininivåerna hos framhjärnans regioner dämpas. De förklarar vidare att genom användning av antagonister till 5-HT<sub>1A</sub>R tillåts SSRIs att förhöja nivåerna av serotonin i framhjärnan ytterligare (ingen dämpnings inträffar) vilket är syftet av SSRIs och också dess antidepressiva effekt.

Intressanta studier av Neumaier *et al.* (1996) och Anthony *et al.* (2000) förklarar hur kronisk

behandling av SSRIs reducerar presynaptiska 5-HT<sub>1B</sub>R-mRNA. De förklarar mer specifikt hur SSRI selektivt påverkar nivåerna av presynaptiska 5-HT<sub>1B</sub>R-mRNA. Dessa observationer visar alltså att kronisk behandling av SSRIs ökar serotoninfrisättningen från terminalerna genom att nedreglera 5-HT<sub>1B</sub>R-mRNA (Neumaier *et al.* 1996; Anthony *et al.* 2000). Som tidigare nämnt har 5-HT<sub>1</sub>-autoreceptorer en inhiberande effekt på cellen där de sitter och en minskning av dessa receptorer kommer därför tillåta serotonerga raphe dorsalis-neuroner att frisätta serotonin vid terminalerna. Neumaier *et al.* förklarar hur denna 5-HT<sub>1</sub>-autoreceptoreredreglering är en viktig del för den antidepressiva effekten av SSRIs (Neumaier *et al.* 1996).

## 2. Diskussion

Serotonin är en signalsubstans distribuerad över många delar av hjärnan – från hjärnstammen och lillhjärnan till limbiska systemet och cortex (Pazos & Palacios 1985; Zill *et al.* 2007). Rafekärnorna förklaras som det huvudsakliga serotoninkraftverket i hjärnan och är en del av ett återkopplingssystem involverad vid neuros. Återkopplingssystemet föreslås vara ett interaktionssystem mellan bland annat frontalkortex, amygdala och rafekärnorna (Rosenkranz *et al.* 2003; Pezawas *et al.* 2005; Fisher *et al.* 2006). I den här litteraturstudien förklaras återkopplingssystemet som ett dynamiskt system beroende av diverse molekylärbioologiska faktorer: (1) nivåer och distribution av SERT, (2) nivåer, typer och distribution av 5-HTR och (3) neuroanatominisk lokalisering av SERT och 5-HTR. File *et al.* (1996) förklarar hur aktivering av identiska receptorer kan ha motsatta effekter på samma delar av hjärnan (och därmed känslor) vilket till en början framstår som motsägelsefullt men som egentligen beror på receptorernas lokalisering (vilken hjärnregion samt post-, presynaptiskt eller somatodendritiskt). De påvisade en bimodal effekt av 5-HT<sub>1A</sub>R när de observerade en *anxiolytisk* effekt vid stimulering av presynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>R vid nucleus raphes medianus medan stimulering av postsynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>R vid projektionsområdena gav en *anxiogenisk* effekt (File *et al.* 1996). Cremers *et al.* (2007) påvisade hur aktivering av 5-HT<sub>2C</sub>R hade en inhiberande effekt på serotoninfrisättande neuroner, vilka egentligen har en exciterande respons vid aktivering. Detta förklarades genom att studera lokaliseringen av 5-HT<sub>2C</sub>R, som beskrevs sitta på GABA-frisättande neuroner – signalsubstansen GABA som i sin tur har en inhiberande effekt på serotonerga neuroner (Cremers *et al.* 2007). Fortsättningsvis har den här litteraturstudien också undersökt två genetiska faktorer till återkopplingssystemet: (1) redigering av 5-HT<sub>2C</sub>R-mRNA och (2) polymorfism av 5-HTTLPR. Niswender *et al.* (1999) förklarar redigeringen av 5-HT<sub>2C</sub>R-mRNA som en form av plasticitet hos receptorsystemet. De förklarar också att redigeringen har tydliga kopplingar för känsligheten till serotonin och att det möjligtvis ger olika känsligheter för neuros (Niswender *et al.* 1999). Pezawas *et al.* (2005) illustrerar hur polymorfism av 5-HTTLPR, vilket bidrar till varierade nivåer av transkript till SERT, gav varierad känslighet för ångest (Pezawas *et al.* 2005).

När patofysiologiska studier på neuros ställs mot varandra framträder många direkta kontradiktioner – kontradiktioner som förmodligen beror på generaliseringarna som innefattas i det här litteraturarbetet. I studier av Parks *et al.* (1998) och Heisler *et al.* (1998) påvisas hur muterade möss med avsaknad av 5-HT<sub>1A</sub>R leder till ökad ångest (Parks *et al.* 1998; Heisler *et al.* 1998). Parks *et al.* diskuterar receptortypens involverande vid reglering av serotoninfrisättning, antingen direkt via presynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorer vid mitthjärnans serotonerga kärnor eller indirekt via postsynaptiska receptorer i hippocampus. De fortsätter att diskutera hur deras muterade möss förväntas sakna förmågan att förmedla inhibitorisk återkoppling från rafekärnorna, vilket är en kritisk reglering av serotoninfrisättning och nervaktivitet. Avsaknad av 5-HT<sub>1A</sub>R kommer därför vid en

stressande situation förväntas ge en starkare, eller rättare sagt överdrivna aktiviteter hos postsynaptiska neuroner. Det leder i sin tur till ökade avfyrningsfrekvenser och aktiviteter hos exempelvis amygdala utan möjlig inhibitorisk återkopplingsreglering från rafekärnorna (och möjligtvis från andra regioner som prefrontalkortex). Andra studier förklarar hur förhöjda nivåer av serotonin genom administrering av SSRIs ger förhöjd 5-HT<sub>1A</sub>R-aktivering, vilket inhiberar serotonerg nervaktivitet ytterligare och visar sig neutralisera den förhöjda nervaktivitetseffekten av SSRIs. Flertalet studier förklarar hur kombination av SSRIs och antagonister till 5-HT<sub>1A</sub>R förhöjer serotoninivåerna ytterligare (Gobert *et al.* 1997; Hervás & Artigas 1998; Hervás *et al.* 2000). I överensstämmelse med den förbättrade effekten av kombinationsbehandling förklarar studier hur SSRIs påverkar nivåer av 5-HT<sub>1R</sub> genom att avtrubbar somatodendritiska 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptorer och presynaptiska nivåer av 5-HT<sub>1B</sub>R-mRNA, som därefter gradvis leder till en ökad serotonerg nervaktivitet och dämpad depression (Blier *et al.* 1987; Neumaier *et al.* 1996; Anthony *et al.* 2000). Parks *et al.* beskriver alltså betydelsen av ett fungerande 5-HT<sub>1A</sub>-receptormedierat system, samtidigt som andra studier antyder på att SSRIs avtrubbar 5-HT<sub>1R</sub> samt att kombination av 5-HT<sub>1R</sub>-antagonister förstärker SSRIs effekt. Sammanfattningsvis belyser dessa studier den komplexitet som finns hos hjärnans interaktionssystem och hur antidepressiva läkemedel säkerligen har omfattande effekter som förklarar ett antidepressivt tillstånd.

## 2.1 Slutledning

Det finns flera problem med att förstå neuros och möjliga behandlingar för det. Problemen beror på den komplexitet som finns hos hjärnan och de kontradiktioner som framkommer av diverse studier. Vi har fått lära oss att nivåer och funktionalitet av receptorer och transportörer, samt dess neuroanatomiska lokalisering är avgörande för att förstå vilka konsekvenser exempelvis en SSRI-behandling ger. Vi förstår också betydelsen i att klargöra för vilka effekter SSRIs har på dessa tre faktorer. Vi har fått lära oss att SSRIs förändrar en del av systemets komponenter och inte endast skapar förhöjda serotoninivåer genom simpel blockering. Serotoninreceptorer har både inhiberande och exciterande effekt på neurotransmission beroende på subtyp, och studier antyder på att det är en förhöjd neurotransmission man vill komma åt för en antidepressiv effekt. Studier påvisar att den direkta effekten av SSRIs och alltså en förhöjd nivå av serotonin i extracellulära matrisen gradvis avtrubbar serotoninreceptorer (de studier jag har undersökt diskuterar 5-HT<sub>1</sub>-autoreceptorer) vilket medför att SSRIs når sin "potential" efter kronisk administrering. I överensstämmelse med att en antidepressiv effekt skapas av förstärkta aktiviteter, påvisade andra studier också hur inducerad ökad aktivitet av 5-HT<sub>2R</sub> gav reducerad ångest vid en ångestinducerande situation (för möss). Depression- och ångestkänslor har också påvisats uppkomma efter en direkt förhöjd aktivitet hos (specifika delar) av amygdala som dels kontrolleras av återkopplingar från rafekärnorna, gördelvindlingen och frontalkortex. Det jag bör fråga mig efter det här litteraturarbetet är hur SSRIs bidrar till en antidepressiv effekt när studier påvisar en förhöjd amygdalaaktivitet och försvagad återkoppling från främst rafekärnorna som respons på SSRI-administrering. Jag finner återigen kontradiktioner och ett ytterligare bevis på ett komplicerat system som det här litteraturarbetet inte klarar av. Studierna belyser däremot tydliga orsaker till depressioner och ångeststörningar som bland annat beror på en svag konnektivitet och återkoppling mellan cortex och amygdala. Jag spekulerar att de antidepressiva effekterna av SSRIs är en respons av neurogenes (Vetencourt *et al.* 2008), vilket jag delvis grundar på de flertalet studier som pekar på en korrelation mellan starka depressioner/humörstörningar och minskad densitet/storlek av neuroner och gliaceller i prefrontalkortex (Öngür *et al.* 1998; Rajkowska *et al.* 1999). Det är också viktigt att förstå att serotoninssystemet influerar mer än det serotonerga systemet i sig själv – det

influerar till exempel dopaminsystemet; dopamin som har visat sig vara en viktig signalsubstans för att till exempel känna belöningskänslor (Schultz 2015). Jag tror därför att studier på neuros behöver fler faktorer i beräkningarna än det den här litteraturstudien omfattar.

## Tack

Jag vill tacka Elena Jazin, Cecilia Berg, Linda Kjærsmo och Ruth Nigatu för deras återkoppling på det här litteraturarbetet.

## Referenser

- Abi-Saab WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY. 1999. 5-HT<sub>2</sub> receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* **20**: 92–96.
- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and embryology* **210**: 343–352.
- Anthony JP, Sexton TJ, Neumaier JF. 2000. Antidepressant-induced regulation of 5-HT(1b) mRNA in rat dorsal raphe nucleus reverses rapidly after drug discontinuation. *The Journal of Neuroscience Research* **61**: 82–87.
- Artigas F, Romero L, De Montigny C, Blier P. 1996. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *Trends in Neurosciences* **19**: 378-383
- Azmitia EC, Segal M. 1978. An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *Journal of Comparative Neurology* **179**: 641–667.
- Baxter G, Kennett G, Blackburn T, Blaney F. 1995. 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes: A family reunited? *Trends in Pharmacological Sciences* **16**: 105–110.
- Blier P, De Montigny C. 1985. Short-term lithium administration enhances serotonergic neurotransmission: Electrophysiological evidence in the rat CNS. *European Journal of Pharmacology* **113**: 69–77.
- Blier P, De Montigny C, Chaput Y. 1987. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **7**: 24S-35S.
- Bobillier P, Seguin S, Petitjean F, Salvat D, Touret M, Jouvet M. 1976. The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Research* **113**: 449–486.
- Burns CM, Chu H, Rueter SM, Hutchinson LK, Canton H, Sanders-Bush E, Emeson RB. 1997. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* **387**: 303–308.
- Carlsson A, Lindqvist M. 1973. In-vivo measurements of tryptophan and tyrosine hydroxylase activities in mouse brain. *Journal of Neural Transmission* **34**: 79–91.
- Casnovas JM, Hervás Ii, Artigas F. 1999. Postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors control 5-HT release in the rat medial prefrontal cortex. *NeuroReport* **10**: 1441–1445.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**: 386–389.

- Chaput Y, Demontigny C, Blier P. 1991. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by long-term administration of antidepressant treatments - an in vivo electrophysiologic study in the rat. *Neuropsychopharmacology* **5**: 219–229.
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW. 1988. Brain 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Research* **443**: 272–280.
- Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Müller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP. 1996. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry* **1**: 453–460.
- Cremers TIFH, Rea K, Bosker FJ, Wikström HV, Hogg S, Mørk A, Westerink BHC. 2007. Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5-HT<sub>2C</sub> antagonists: mechanistic studies. *Neuropsychopharmacology* **32**: 1550–1557.
- Cremers TIFH, Giorgetti M, Bosker FJ, Hogg S, Arnt J, Mork A, Honig G, Bogeso K-P, Westerink BHC, den Boer H, Wikstrom HV, Tecott LH. 2004. Inactivation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors potentiates consequences of serotonin reuptake blockade. *Neuropsychopharmacology* **29**: 1782–1789.
- Dahlstrom A, Fuxe K. 1964. Localization of monoamines in lower brain stem. *Experientia* **20**: 398–&.
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T. 2007. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology* **33**: 418–424.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. 1990. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Archives of General Psychiatry* **47**: 411–418.
- Doly S, Valjent E, Setola V, Callebert J, Hervé D, Launay J-M, Maroteaux L. 2008. Serotonin 5-HT<sub>2B</sub> receptors are required for 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperlocomotion and 5-HT release in vivo and in vitro. *The Journal of Neuroscience* **28**: 2933–2940.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* **386**: 824–827.
- Duxon MS, Kennett GA, Lightowler S, Blackburn TP, Fone KCF. 1997. Activation of 5-HT<sub>2B</sub> receptors in the medial amygdala causes anxiolysis in the social interaction test in the rat. *Neuropharmacology* **36**: 601–608.
- Eccleston D, Ashcroft G, Crawford T, Stanton J, Wood D, Mcturk P. 1970. Effect of tryptophan administration on 5HT in cerebrospinal fluid in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **33**: 269–&.
- Eccleston D, Ritchie IM, Roberts MHT. 1970. Long term effects of midbrain stimulation on 5-Hydroxyindole synthesis in rat brain. *Nature* **226**: 84–85.
- Evrard A, Malagié I, Laporte A-M, Boni C, Hanoun N, Trillat A-C, Seif I, De Maeyer E, Gardier A, Hamon M, Adrien J. 2002. Altered regulation of the 5-HT system in the brain of MAO-A knock-out mice. *European Journal of Neuroscience* **15**: 841–851.
- Gonzalez LE, Andrews N, File SE. 1996. 5-HT<sub>1A</sub> and benzodiazepine receptors in the basolateral amygdala modulate anxiety in the social interaction test, but not in the elevated plus-maze. *Brain Research* **732**: 145–153.
- Faria V, Appel L, Åhs F, Linnman C, Pissioti A, Frans Ö, Bani M, Bettica P, Pich EM, Jacobsson E, Wahlstedt K, Fredrikson M, Furmark T. 2012. Amygdala subregions tied to



- SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* **37**: 2222–2232.
- File SE, Gonzalez LE, Andrews N. 1996. Comparative study of pre- and postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptor modulation of anxiety in two ethological animal tests. *The Journal of Neuroscience* **16**: 4810–4815.
- Fisher PM, Meltzer CC, Ziolko SK, Price JC, Hariri AR. 2006. Capacity for 5-HT<sub>1A</sub>-mediated autoregulation predicts amygdala reactivity. *Nature Neuroscience* **9**: 1362–1363.
- Fitzgerald LW, Iyer G, Conklin DS, Krause CM, Marshall A, Patterson JP, Tran DP, Jonak GJ, Hartig PR. 1999. Messenger RNA editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Neuropsychopharmacology* **21**: 82S–90S.
- Flomen R, Knight J, Sham P, Kerwin R, Makoff A. 2004. Evidence that RNA editing modulates splice site selection in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. *Nucleic Acids Research* **32**: 2113–2122.
- Gal E, Marshall F, Poczik M. 1963. Hydroxylation of tryptophan to 5-Hydroxytryptophan by brain tissue in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **12**: 39–&.
- Gobert A, Rivet JM, Cistarelli L, Millan MJ. 1997. Potentiation of the fluoxetine-induced increase in dialysate levels of serotonin (5-HT) in the frontal cortex of freely moving rats by combined blockade of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors with WAY 100,635 and GR 127,935. *Journal of Neurochemistry* **68**: 1159–1163.
- Goldberg DP, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. 1987. Dimensions of neuroses seen in primary-care settings. *Psychological Medicine* **17**: 461–470.
- Grahamesmith D. 1964. Tryptophan hydroxylation in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **16**: 586–&.
- Gu X, Hof PR, Friston KJ, Fan J. 2013. Anterior insular cortex and emotional awareness. *Journal of Comparative Neurology* **521**: 3371–3388.
- Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. 2002. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* **34**: 349–356.
- Hajós M, Hajós-Korcsok É, Sharp T. 1999. Role of the medial prefrontal cortex in 5-HT<sub>1A</sub> receptor-induced inhibition of 5-HT neuronal activity in the rat. *British Journal of Pharmacology* **126**: 1741–1750.
- Hajos M, Hoffmann WE, Weaver RJ. 2003. Regulation of septo-hippocampal activity by 5-hydroxytryptamine(2C) receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **306**: 605–615.
- Hajszan T, MacLusky NJ, Leranth C. 2005. Short-term treatment with the antidepressant fluoxetine triggers pyramidal dendritic spine synapse formation in rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience* **21**: 1299–1303.
- Hamon M, Bourgoin S, Artaud F, Glowinski J. 1979. The role of intraneuronal 5-Ht and of tryptophan hydroxylase activation in the control of 5-Ht synthesis in rat brain slices incubated in K<sup>+</sup>-enriched medium. *Journal of Neurochemistry* **33**: 1031–1042.
- Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR. 2005. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry* **62**: 146–152.
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. 2002. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* **297**: 400–403.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, Riederer P, Lesch KP. 1995. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *Journal of Neural Transmission General Section* **102**: 247–254.

- Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of Neurochemistry* **66**: 2621–2624.
- Heinz A, Smolka MN, Braus DF, Wrase J, Beck A, Flor H, Mann K, Schumann G, Büchel C, Hariri AR, Weinberger DR. 2007. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation. *Biological Psychiatry* **61**: 1011–1014.
- Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. 1998. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 15049–15054.
- Heisler LK, Zhou L, Bajwa P, Hsu J, Tecott LH. 2007. Serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes, Brain and Behavior* **6**: 491–496.
- Herr BE, Roth RH. 1976. The effect of acute raphe lesion on serotonin synthesis and metabolism in the rat forebrain and hippocampus. *Brain Research* **110**: 189–193.
- Hervás I, Artigas F. 1998. Effect of fluoxetine on extracellular 5-hydroxytryptamine in rat brain. Role of 5-HT autoreceptors. *European Journal of Pharmacology* **358**: 9–18.
- Hervás I, Queiroz CM, Adell A, Artigas F. 2000. Role of uptake inhibition and autoreceptor activation in the control of 5-HT release in the frontal cortex and dorsal hippocampus of the rat. *British Journal of Pharmacology* **130**: 160–166.
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M. 1993. 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT<sub>2</sub> sites in cortex and amygdala. *Brain Research* **614**: 37–44.
- Ito H, Halldin C, Farde L. 1999. Localization of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in the living human brain using [<sup>11</sup>C]WAY-100635: PET with anatomic standardization technique. *The Journal of Nuclear Medicine* **40**: 102–109.
- Kennett GA., Bright F, Trail B, Baxter GS, Blackburn TP. 1996. Effects of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist, BW 723C86, on three rat models of anxiety. *British Journal of Pharmacology* **117**: 1443–1448.
- Kennett GA, Trail B, Bright F. 1998. Anxiolytic-like actions of BW 723C86 in the rat Vogel conflict test are 5-HT<sub>2B</sub> receptor mediated. *Neuropharmacology* **37**: 1603–1610.
- Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S. 1997. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry* **2**: 457–462.
- Lanzenberger R, Kranz GS, Haeusler D, Akimova E, Savli M, Hahn A, Mitterhauser M, Spindelegger C, Philippe C, Fink M, Wadsak W, Karanikas G, Kasper S. 2012. Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *NeuroImage* **63**: 874–881.
- Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. 2008. Antidepressant-induced internalization of the serotonin transporter in serotonergic neurons. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* **22**: 1702–1714.
- Launay J-M, Schneider B, Loric S, Prada MD, Kellermann O. 2006. Serotonin transport and serotonin transporter-mediated antidepressant recognition are controlled by 5-HT<sub>2B</sub> receptor signaling in serotonergic neuronal cells. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* **20**: 1843–1854.
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274**: 1527–1531.

- Liu R, Jolas T, Aghajanian G. 2000. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus. *Brain Research* **873**: 34–45.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience* **20**: 9104–9110.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry* **156**: 675–682.
- Montigny C de. 1984. Electroconvulsive shock treatments enhance responsiveness of forebrain neurons to serotonin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **228**: 230–234.
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. 2000. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry* **5**: 32–38
- Neumaier JF, Root DC, Hamblin MW. 1996. Chronic fluoxetine reduces serotonin transporter mRNA and 5-HT<sub>1B</sub> mRNA in a sequential manner in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* **15**: 515–522.
- Nichols DE, Nichols CD. 2008. Serotonin Receptors. *Chemical Reviews* **108**: 1614–1641.
- Niswender CM, Copeland SC, Herrick-Davis K, Emeson RB, Sanders-Bush E. 1999. RNA editing of the human serotonin 5-hydroxytryptamine 2C receptor silences constitutive activity. *Journal of Biological Chemistry* **274**: 9472–9478.
- Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Emeson RB, Sanders-Bush E. 2001. RNA Editing of the human serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor: alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* **24**: 478–491.
- Owens MJ, Nemeroff CB. 1994. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry* **40**: 288–295.
- Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, Malhi GS, Kemp AH. 2014. The impact of 5-HTTLPR on acute serotonin transporter blockade by escitalopram on emotion processing: Preliminary findings from a randomised, crossover fMRI study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **48**: 1115–1125.
- Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, Malhi GS, Kemp AH. 2016. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *Journal of Affective Disorders* **196**: 11–19.
- Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin<sub>1A</sub> receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 10734-10739.
- Pazos A, Palacios JM. 1985. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors. *Brain Research* **346**: 205-230.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 2005. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience* **8**: 828–834.
- Phelps EA, LeDoux JE. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* **48**: 175–187.
- Pytliak M, Vargová V, Mechírová V, Felšöci M. 2011. Serotonin receptors - from molecular biology to clinical applications. *Physiological Research* **60**: 15–25.

- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry* **45**: 1085–1098.
- Ramamoorthy S, Blakely RD. 1999. Phosphorylation and sequestration of serotonin transporters differentially modulated by psychostimulants. *Science* **285**: 763–766.
- Rosenkranz JA, Moore H, Grace AA. 2003. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *The Journal of Neuroscience* **23**: 11054–11064.
- Roy A, De Jong J, Linnoila M. 1989. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients: a 5-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry* **46**: 609–612.
- Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, Michel MC, Moeton M, Baas F, Schene AH. 2009. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenetics and Genomics* **19**: 67–76.
- Shields P, Ecclesto.d. 1972. Effects of electrical stimulation of rat midbrain on 5-hydroxytryptamine synthesis as determined by a sensitive radioisotope method. *The Journal of Neurochemistry* **19**: 265–&.
- Schultz W. 2015. Neuronal reward and decision signals: from theories to data. *Physiological Reviews* **95**: 853–951
- Son Y-D, Cho Z-H, Kim H-K, Choi E-J, Lee S-Y, Chi J-G, Park C-W, Kim Y-B. 2012. Glucose metabolism of the midline nuclei raphe in the brainstem observed by PET–MRI fusion imaging. *NeuroImage* **59**: 1094–1097.
- Sotres-Bayon F, Bush DEA, LeDoux JE. 2004. Emotional Perseveration: An Update on Prefrontal-Amygdala Interactions in Fear Extinction. *Learning & Memory* **11**: 525–535.
- Stefanacci L, Amaral DG. 2002. Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: An anterograde tracing study. *Journal of Comparative Neurology* **451**: 301–323.
- Sun Y-N, Wang T, Wang Y, Han L-N, Li L-B, Zhang Y-M, Liu J. 2015. Activation of 5-HT1A receptors in the medial subdivision of the central nucleus of the amygdala produces anxiolytic effects in a rat model of Parkinson’s disease. *Neuropharmacology* **95**: 181–191.
- Traber J, Glaser T. 1987. 5-HT1A receptor-related anxiolytics. *Trends in Pharmacological Sciences* **8**: 432–437.
- Törk I. 1990. Anatomy of the serotonergic system. *Annals of the New York Academy of Sciences* **600**: 9–34.
- Udenfriend S, Weissbach H. 1958. Turnover of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in tissues. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **97**: 748–751.
- Udenfriend S, Weissbach H, Bogdanski D. 1957. Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan. *Journal of Biological Chemistry* **224**: 803–810.
- Van Praag HM. 1982. Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. *Journal of Affective Disorders* **4**: 275–290.
- Vetencourt JFM, Sale A, Viegi A, Baroncelli L, Pasquale RD, O’Leary OF, Castrén E, Maffei L. 2008. The antidepressant fluoxetine restores plasticity in the adult visual cortex. *Science* **320**: 385–388.
- Walther DJ, Bader M. 2003. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical Pharmacology* **66**: 1673–1680.
- Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. 2003. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* **299**: 76–76.

- Wang Q, O'Brien PJ, Chen CX, Cho DS, Murray JM, Nishikura K. 2000. Altered G protein-coupling functions of RNA editing isoform and splicing variant serotonin<sub>2C</sub> receptors. *Journal of Neurochemistry* **74**: 1290–1300.
- Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, Möller H-J, Ackenheil M, Bondy B. 2007. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *Journal of Psychiatric Research* **41**: 168-173.
- Öngür D, Drevets WC, Price JL. 1998. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 13290–13295.

## **Etikbilaga**

**Alexander Kensert**

Självständigt arbete biologi 2016

### **Empiriska studier**

Studier på neuros involverar bland annat biokemiska/(pato)fysiologiska studier å ena sidan och kliniska studier å den andra. Vid patofysiologiska studier är det vanligt att använda försöksdjur som råttor och möss, eftersom att människor både rent etiskt och praktiskt inte kvalificerar. Vi har dock ett etiskt ansvar för råttor, möss och andra djur iblandade. Dessa djur känner smärta och vi måste därför ha en berättigad motivering till dessa djurförsök. Det betyder att vinningen av djurförsöken, i detta fall framsteg i att förstå neuros och bota relaterade sjukdomar, måste kompensera för den smärta vi tillför djuren. I många av studierna fick möss sannolikt utstå mild till stark smärta, och i många fall (om inte de allra flesta) avlida som uppoffring för medicinska framsteg. Vid kliniska studier använder vi frivilliga människor för att till exempel undersöka effekter av olika behandlingar. Det är här viktigt att personen ifråga förstår vad studien går ut på och vilka konsekvenserna är eller kan vara – vilket är ett privilegium andra djurarter inte besitter. Personerna utsattes bland annat för inducerad depression och hos djur tillämpades bland annat genutslagning, genmodifieringar och ångestinducering.

### **Att skriva en sammanfattningsartikel**

När vi skriver en sammanfattningsartikel är det viktigt att så gott som möjligt tolka empiriska studier och primärpublikationer på ett korrekt sätt, det vill säga att inte vinkla resultaten eller komma med ogrundade slutledningar. Det är också viktigt att inte vara partiska när vi väljer artiklar och studier att undersöka – vi behöver naturligtvis inte presentera alla data men det är viktigt att vi inte avsiktligt undandömmar väsentlig information. Vi ska även vara försiktiga när vi läser primärpublikationer, en bra start är kontrollera om artikeln gått igenom en referentgranskning – och om den har det, kan vi förvänta oss en fullvärdig studie.