

Ans dem pharmakologischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel

**Biochemie, Physiologie und Pharmakologie
des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin, Enteramin)**

Von A. Cerletti

Das 5-Hydroxytryptamin (5HT) kann heute als ein wichtiges biogene Amin des Warmblüterorganismus bezeichnet und mit andern körpereigene Substanzen, wie Adrenalin/Noradrenalin, Histamin usw., in eine gewisse Parallele gebracht werden. Diese scheinbar unkomplizierte Feststellung ist aber in Wirklichkeit das Ergebnis einer bedeutend komplizierteren Entdeckungsgeschichte. Dies besonders auch deshalb, weil die Entwicklung der ganzen Frage in zwei verschiedenen Bereichen der Biologie ihren Ursprung nahm und sich alsdann während Jahrzehnten auf voneinander völlig unabhängigen Wegen abspielte. Der eine dieser Wege war vorwiegend funktionell orientiert und hatte die Aufklärung und Identifizierung des im Verlauf der Blutgerinnung auftretenden vasokonstriktorisches Prinzips zum Ziel, während der andere tiefer in das Wesen einer morphologischen Besonderheit d. h. gewisser spezifisch färbbarer Zellen des Magendarmtraktes eindringen wollte (Abb. 1).

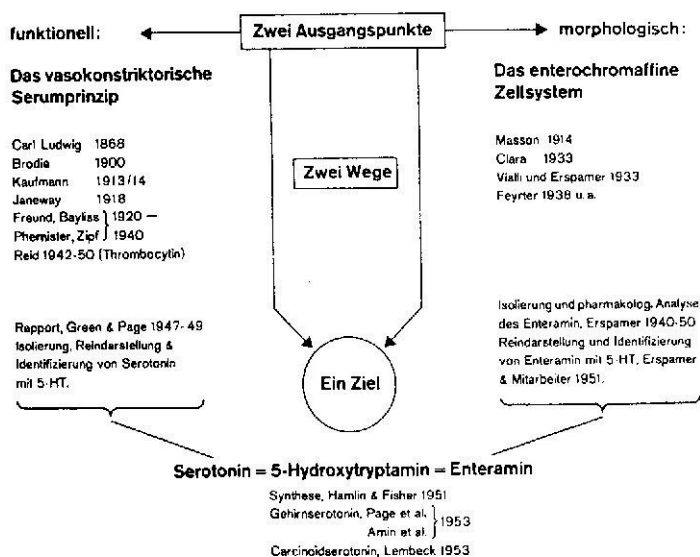


Abb. 1. Entdeckungsgeschichte des 5-Hydroxytryptamins.

Im ersteren Falle hatten vorerst die jahrzehntelangen Bemühungen der Forschung wohl viele interessante Einzelheiten zu Tage gefördert, aber erst die von 1947 bis 1949 durchgeführten systematischen chemischen und biologischen Arbeiten des Teams *Rapport, Green* und *Page* brachten endgültige Aufklärung durch die Reindarstellung des sogenannten Serotonins (z. T. auch als Thrombocytin, «Spätgift» usw. bezeichnet) sowie durch dessen Identifizierung mit 5-Hydroxytryptamin.

Die Bearbeitung des Problems der Inhaltstoffe der sogenannten enterochromaffinen bzw. argentaffinen Zellen war seit Mitte der dreißiger Jahre das besondere Anliegen des italienischen Pharmakologen *Erspamer*, der hauptsächlich in den Jahren 1940–1950 ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen über das von ihm aus Geweben mit hohem enterochromaffinem Zellgehalt extrahierte Enteramin durchführte. Bereits 1948 sprach *Erspamer* die Vermutung aus, daß Enteramin ein Aminderivat eines Oxyindols sei. Die definitive Beweisführung für diese Hypothese gelang aber erst 1951/1952 nach papierchromatographischer Reinigung des Enteramins von andern Begleitstoffen und chemischer Identifizierung dieses Enteramins als 5-Hydroxytryptamin. Damit war das 5HT zur Brücke geworden, welche scheinbar weit getrennt liegende Standorte der biologischen Forschung in nähere Beziehung brachte. Die erstmals durch *Hamlin* und *Fisher* im Jahre 1951 durchgeführte Synthese des 5-Hydroxytryptamins schuf eine wichtige Voraussetzung für die weitere Erforschung dieser Zusammenhänge, welche im Verlauf der letzten Jahre eine Ausweitung auf zusätzliche Gebiete, wie z. B. das Zentralnervensystem, erfuhr. Im folgenden soll versucht werden,

Tabelle 1
Einige Beispiele der weiten Verbreitung des 5HT in der Natur

		Approximative Mengen:
1. Pflanzen	Brennnessel, Vorkommen in der Brennhaarsflüssigkeit	200 γ pro ml Nesselflüssigkeit
	Banane, Vorkommen in Schale und Fruchtfleisch	65 bzw. 28 γ pro g (frisch) (3,9 bzw. 3,7 mg pro Frucht)
2. Insekten	Wespen, z. B. <i>Vespa vulgaris</i> , Stachelgift	300 γ pro g Trockengift
3. Mollusken	spez. Cephalopoden, wie <i>Octopus vulgaris</i> , hintere Speicheldrüse	450 γ pro g Frischdrüse
4. Amphibien	z. B. <i>Bufo marinus</i> ; im sog. Krötengift der Haut	1000 γ pro g Trockengift
5. Vögel und Säugetiere	Vorkommen in Darm, Blutplättchen usw.	s. Tab. 2

eine Übersicht unserer heutigen biochemischen, physiologischen und pharmakologischen Kenntnisse in bezug auf das 5-Hydroxytryptamin zu vermitteln. Auf das verbreitete Vorkommen des 5HT im Tier- und selbst im Pflanzenreich kann hier nicht näher eingegangen werden. Einige diesbezügliche Beispiele sind jedoch in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Biochemie

Als Muttersubstanz des 5HT ist die mit der Nahrung aufgenommene Aminosäure Tryptophan zu bezeichnen. Der weitaus größte Teil dieser Aminosäure wird zum Aufbau körpereigener Proteine verwertet, und außerdem vermag der Organismus einen Teil seines Bedarfs an Nikotinsäure bzw. Nikotinsäureamid aus dem Tryptophanstoffwechsel zu decken. Die Untersuchungen über die Biogenese des 5HT haben ergeben, daß unter normalen Bedingungen nur ca. 1% des dem Organismus zur Verfügung stehenden Tryptophans für die Serotoninbildung benötigt werden. Ein Mangel an 5HT von dieser Seite her ist dementsprechend praktisch ausgeschlossen. Beim Vorliegen von Wucherungen des enterochromaffinen Systems, wie das vor allem beim metastasierenden Dünndarmkarzinoid der Fall ist, werden wesentlich größere Mengen Tryptophan zu Serotonin umgebaut. Entsprechende Stoffwechselbilanzversuche haben ergeben, daß in gewissen Karzinoidfällen bis zu 60% der gesamten zugeführten Tryptophanmenge auf dieses metabolische Nebengeleise umgeleitet werden (Abb. 2), so daß eventuell auch eigentliche Tryptophanmangelsymptome zusätzlich das klinische Bild des Karzinoidsyndroms komplizieren können (z. B. pellagraartige Erscheinungen).

Wie die Abb. 3 zeigt, besteht die erste Stufe der Serotoninbildung im

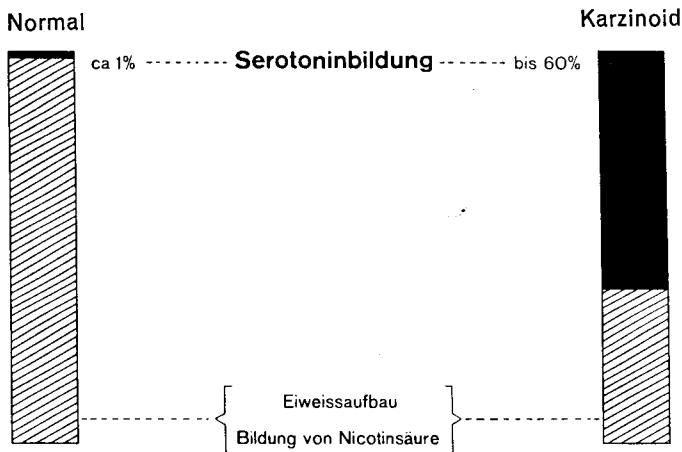


Abb. 2. Quantitative Verhältnisse des Tryptophanstoffwechsels beim Gesunden und beim Karzinoidpatienten.

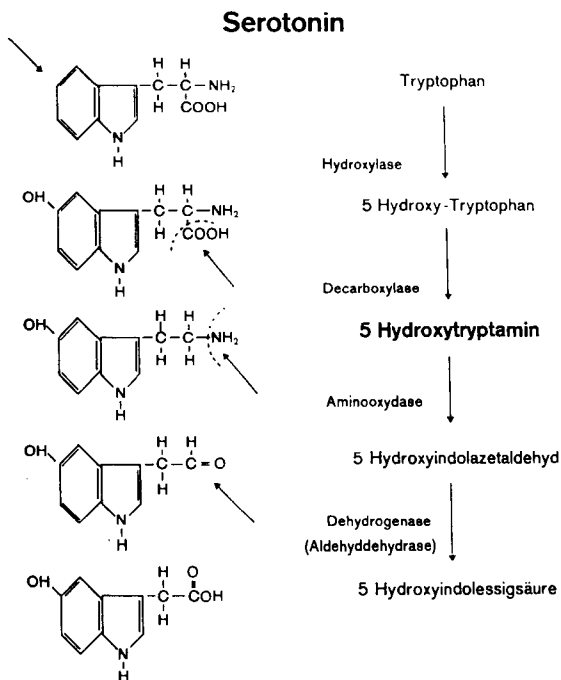


Abb. 3. Auf- und Abbau des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin).

oxydativen Umbau des Tryptophans zu 5-Hydroxytryptophan. Obwohl eine direkte Demonstration dieses Hydroxylierungsprozesses im Warmblütergewebe bisher nicht gelungen ist, liegen doch genügend Beweise dafür vor, daß 5-Hydroxytryptophan die eigentliche Vorstufe des Serotonins darstellt. Es muß als bemerkenswerte Tatsache verzeichnet werden, daß dieses 5-Hydroxytryptophan relativ leicht die Blut-Liquor-Schranke passieren und in das ZNS eindringen kann, während dies für 5-Hydroxytryptamin nicht zutrifft.

Wesentlich besser erforscht ist die zweite in Abb. 3 angeführte Stufe, nämlich die Decarboxylierung des 5-Hydroxytryptophans zum 5-Hydroxytryptamin, welche durch ein spezifisches Ferment erfolgt. Diese sogenannte 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase wurde in Leber, Niere, Darm und auch im Gehirn aufgefunden und zeigt, wenigstens teilweise, eine ähnliche mengenmäßige Verteilung wie das 5-Hydroxytryptamin selber, d. h. an Orten mit hohem Serotoningehalt finden sich höhere Aktivitätswerte dieses Ferments und umgekehrt. Besonders hohe Decarboxylaseaktivität wurde auch in Karzinoidmetastasen nachgewiesen. Im allgemeinen darf heute angenommen werden, daß die Bildung des Serotonins weitgehend am Orte seines Vor-

kommens erfolgt, wobei zwei Stellen im Vordergrund stehen, nämlich Magen-darmtrakt und ZNS (s. Tab. 2). Vom hohen Gehalt der Blutplättchen an 5HT ist in diesem Zusammenhang abzusehen, da die Thrombocyten für das Serotonin eine Speicher- und Transportfunktion erfüllen, es aber selber nicht zu bilden vermögen. Das einmal gebildete Serotonin liegt zum größten Teil auch in den verschiedenen Organen bzw. Geweben in «gebundener Form» vor und dürfte nur nach Maßgabe des jeweiligen Bedarfs frei und damit aktiv werden. Derart freigewordenes 5HT unterliegt aber sogleich dem Einfluß inaktivierender Prozesse, unter welchen der enzymatische Abbau des 5HT letztlich die entscheidende Rolle spielt.

Tabelle 2
Serotoningehalt des Blutes und einiger Organe (γ pro ml oder g Frischmaterial)

	Mensch	Hund	Ratte
Blut	0,16	0,06; 0,49	0,34
Magen/Dünndarm	—	ca. 5*	1,3
Gehirn	—	0,1–0,36	0,24
Haut	0	0,03	1,34
Karzinoid	580–2500	—	—

* Serotoningehalt der verschiedenen Duodenalschichten (Feldberg und Toh, 1953):

	{	Mucosa 8,5
		Submucosa und M. mucosae 0,2
		Muscularis externa 0,15

Auch dieser Teil des Serotoninstoffwechsels ist eingehend erforscht worden, und es steht heute fest, daß Serotonin vor allem durch oxydative Desaminierung über die intermediäre Bildung von 5-Hydroxyindolacetaldehyd zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut wird. Das hierfür verantwortliche Enzym, die Monoaminoxidase, ist in den meisten Geweben vorhanden, besonders reichlich aber in der Leber. Auch im Gehirn kommt dieses Ferment in nennenswerter Menge vor. Obwohl die Monoaminoxidase auch am Abbau einer ganzen Reihe anderer Amine mitbeteiligt ist, erweist es sich doch, daß 5HT in relativ bevorzugter Weise von diesem Ferment angegangen wird. Die entstehende 5-Hydroxyindolessigsäure erscheint im Urin, und die pro 24 Stunden ausgeschiedene Menge ist ein Indikator für die Größe des Serotoninumsatzes. Unter normalen Bedingungen scheidet der Mensch Mengen von wenigen mg pro 24 Stunden aus. Das Auftreten wesentlich höherer Urinkonzentrationen von 5-Hydroxyindolessigsäure gilt als pathognomonisch für das Vorliegen eines Karzinoids, bei welchem Werte bis zu mehreren hundert mg pro 24 Stunden festgestellt werden können. Wenn auch in viel geringerem Maße, so kann die 5-Hydroxyindolessigsäureaus-

scheidung doch auch durch andere Einflüsse erhöht werden, von denen hier namentlich zwei kurz erwähnt seien: Die Verabreichung größerer Mengen von Reserpin hat zur Folge, daß gebundenes Serotonin freigesetzt und dadurch für den enzymatischen Abbau verfügbar wird, was sich in abnehmendem 5HT-Gehalt der diversen Gewebe und gleichzeitig erhöhter Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure spiegelt. Allerneuestens wurde vermehrtes Auftreten von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin nach Genuß von Bananen beobachtet, und das Phänomen hat seine Erklärung darin gefunden, daß diese diätetisch bedeutsame Frucht bemerkenswerte Mengen von Serotonin enthält. Es liegt auf der Hand, daß diese Befunde bei diagnostischer Auswertung von Urinanalysen auf 5-Hydroxyindolessigsäure zu berücksichtigen sind.

Einen tiefgreifenden Einfluß auf die Bildung von 5-Hydroxyindolessigsäure bzw. auf den Abbau des 5HT übt das Isopropylderivat des bekannten Tuberculostaticums Isonikotinsäurehydrazid, das sogenannte Iproniazid, aus. Diese Substanz vermag *in vitro* und *in vivo* die Aktivität der Monoaminooxydase zu hemmen, so daß unter anderem auch der Abbau des Serotonins verlangsamt wird und damit eine relative Anreicherung dieses Amins an den Bildungsorten erfolgt.

Außer dem geschilderten Abbauweg des 5HT stehen noch andere Möglichkeiten zur Diskussion, wie z. B. N-Methylierungen des 5HT oder die Bildung von Indolpigmenten. Quantitativ fallen diese Prozesse jedenfalls aber bedeutend weniger ins Gewicht als die oxydative Desaminierung und brauchen daher in der vorliegenden Besprechung nicht eingehender diskutiert werden.

Physiologie

Trotz der reichen Fülle an Kenntnissen über Vorkommen und Wirksamkeit von Serotonin bleibt nach kritischer Sichtung der experimentellen Daten überraschenderweise relativ wenig übrig, das in spezifisch physiologischer Hinsicht als gesichertes Faktum betrachtet werden kann. Viele Beobachtungen beziehen sich nämlich auf die Verwendung von 5HT als pharmakologisches Agens und lassen daher die Frage nach der eigentlichen physiologischen Rolle des Serotonins noch weitgehend offen. Geht man von den Bildungsstätten bzw. von der Verteilung des 5HT im Organismus aus, so drängt sich als erstes die Differenzierung zwischen sogenanntem *Darmserotonin* und *Gehirnserotonin* auf, denen auch entsprechend verschiedene physiologische Funktionen, wenigstens vermutungsweise, zugeschrieben werden müssen. Einige vergleichende Zahlenangaben über Darm- und Gehirnserotonin sind in Tabelle 2 enthalten.

1. *Darmserotonin* bzw. 5HT in der Körperperipherie

a) *5HT und Darmfunktion.* – Eine gewisse physiologische Bedeutung scheint dem 5HT am Orte seiner Bildung im Magendarmtrakt zuzukommen,

indem 5HT als einer der Faktoren zu betrachten ist, der an der *Regelung und Aufrechterhaltung der Darmmotorik* mitbeteiligt ist. Untersuchungen in dieser Richtung haben gezeigt, daß es dabei nicht einfach um die direkte Erregung der Darmmuskulatur geht, wie man sie im Experiment an isolierten Darmstücken ohne weiteres nachweisen kann, sondern daß die Zusammenhänge komplizierter sind. Bekanntlich reagiert der Darm auf eine intraluminalen Druckzunahme mit einem sogenannten peristaltischen Reflex, der über den Weg der intramuralen Nervenplexus zustande kommt. Durch den Druckanstieg werden freie Nervenendigungen aus dem Meissnerschen Plexus in der Mucosa erregt, und es konnte gezeigt werden, daß Serotonin die Reizschwelle für diese Erregung herabzusetzen vermag. Bei Anwesenheit von Serotonin im Darmlumen genügen somit schon geringere Drucksteigerungen, um eine Peristaltikwelle auszulösen. Diese funktionellen Befunde bilden ein interessantes Pendant zu gewissen Besonderheiten, auf welche die Morphologen mehrfach aufmerksam gemacht haben, d. h. die engen Beziehungen zwischen den enterochromaffinen Zellen einerseits und Nervenfasern bzw. -endigungen des Meissner-Plexus andererseits. Hinzu kommt, daß Überproduktion von 5HT, wie sie in Fällen von Karzinoid vorliegt, fast regelmäßig von gesteigerter Darmerregung begleitet ist. Auch die Erhöhung der endogenen Serotoninbildung durch Zufuhr des unmittelbaren Serotoninvorläufers 5-Hydroxytryptophan führt beim Menschen zu stark erhöhter Darmaktivität. Es drängt sich also aus einer Vielzahl von Beobachtungen der Schluß auf, daß 5HT eine erste physiologische Funktion bereits an seiner peripheren Bildungsstätte, d. h. am Magendarmtrakt ausübt.

Die enterochromaffinen Zellen sind öfters als eine Art diffusen endokrinen Systems bezeichnet worden, und das Darmserotonin könnte dementsprechend als ein teils direkt, teils indirekt an das Blut abgegebenes Hormon bezeichnet werden. Damit verbindet sich aber auch automatisch die Frage, welche Fernwirkungen diesem durch das Blut wegtransportierten «Inkret» zugeschrieben werden können. Verschiedene diesbezügliche Hypothesen sind im Laufe der letzten Jahre vorgebracht worden, wobei aber die meisten weniger auf direkte Beweise als auf indirekte Indizien sich stützen mußten. Das umfangreiche experimentelle Beobachtungsmaterial macht es unmöglich, alle Details zu diskutieren, weshalb der jeweilige Problemstatus nur in resümierter Form dargestellt wird.

b) *5HT und Hämostase*. – Das ins Blut gelangende 5HT wird sehr rasch und vollständig an die Blutplättchen gebunden und ist in dieser Form nicht wirksam. Erst durch Plättchenzerfall wird 5HT frei, so daß über den Blutweg vermittelte «physiologische» Serotonineffekte vor allem dort zu suchen wären, wo eine solche Thrombocytolyse vorausgesetzt werden kann. Dies ist z. B. im Verlauf des Gerinnungsprozesses der Fall, und wie es schon aus Entdeckungsgeschichte und Namensgebung hervorgeht, tritt dabei das 5HT als vasoaktiver Serumfaktor, also als «Serotonin», in Erscheinung. Seit

jeder ist postuliert worden, daß die physiologische Blutstillung das Ergebnis zweier Vorgänge sei, der Blutgerinnung einerseits und eines vasculären hämostatischen Mechanismus andererseits. Es lag nahe, den letzteren mit dem Freiwerden von 5HT in Beziehung zu bringen und somit das Serotonin als einen physiologischen Faktor der Hämostase zu betrachten. So einleuchtend die Folgerung erscheint, haben die erweiterten Kenntnisse auf diesem Gebiet jedoch zu berechtigten Zweifeln Anlaß gegeben, auf die im einzelnen hier nicht eingegangen werden kann. Es sei nur beispielsweise erwähnt, daß Tiere, deren Blutgehalt an Serotonin durch Vorbehandlung mit großen Reserpinmengen drastisch reduziert wird, keine verlängerte Blutungszeit feststellen lassen. Andererseits haben schon frühere Untersuchungen über die hämostatische Bedeutung des vasoaktiven Serumprinzips zum Schluß geführt, daß die Gefäßverengung am Orte einer zu Blutung führenden Läsion eine direkte, d. h. von irgendwelchen Blutbestandteilen bzw. humoralen Faktoren unabhängige Reaktion sei.

c) *5HT und Gefäßtonus*. – Vielfach diskutiert wurde auch eine eventuelle funktionelle Bedeutung des 5HT für die Blutdruckregulierung, doch hat sich gezeigt, daß die diesbezüglichen Wirkungen des 5HT sehr komplex und zum Teil nur im pharmakologischen Experiment bei Verwendung großer Dosen nachweisbar sind. Zweifellos gelingt es, mit 5HT auch die glatte Muskulatur gewisser Gefäßterritorien zur Kontraktion zu bringen. Dieser Effekt ist am intakten Organismus aber meist vermischt mit indirekten vasculären Reaktionen, wie z. B. Auslösung depressorischer Reflexe, so daß auch die resultierenden Blutdruckschwankungen nicht einheitlich sind. Bei Vorliegen eines neurogen erhöhten Gefäßtonus scheint die depressorische 5HT-Wirkung zu überwiegen. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß anhaltende Verschiebung des Blutdruckniveaus nicht zu den Symptomen des Karzinoids gehört. Die in solchen Fällen anfallsweise auftretenden Gefäßreaktionen betreffen die Hautgefäße (sog. «flush») und sind nur selten von größeren Blutdruckänderungen begleitet. Das «flush»-Symptom kann im übrigen durch intraarterielle Zufuhr von 5HT weitgehend reproduziert werden.

Wenn es auch trotz sehr vieler Einzelbefunde nicht gelingt, für das Gebiet des großen Kreislaufs ein einheitliches Bild der Serotoinfunktion zu entwerfen, so gilt dies nicht in gleichem Maße vom kleinen Kreislauf. Alle diesbezüglich bis heute vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß 5HT zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands führt. Wiefern unter physiologischen Bedingungen genügend freies Serotonin in den Lungen vorliegt, um eine Rolle als pulmonaler Vasoconstrictor spielen zu können, ist ungewiß. Interessant erscheint jedoch die Hypothese, daß bei embolischer Einschwemmung von Thrombusmaterial in den Lungenkreislauf größere Mengen Serotonin frei werden und zu ausgebreiteter pulmonaler Gefäßverengung beitragen können.

d) *5HT und Diurese*. – Während einiger Zeit stand die Hypothese im Vordergrund, daß die physiologische Bedeutung des Serotonins in seiner Wirkung auf die Diurese liege, da vor allem bei Ratten bereits kleinste Mengen von 5HT die Harnabsonderung zu beeinflussen vermochten. Dieser antidiuretische Effekt erwies sich in der Folge aber als eine relativ speciesgebundene Wirkung. Bei den besonders serotoninempfindlichen Ratten führt 5HT nicht nur zu renaler Vasokonstriktion, sondern auch zu einem primären Bindegewebeödem, und es dürfte besonders diese letztere Wirkung sein, welche eine merkliche Verminderung der Wasserausscheidung zur Folge hat (siehe hierüber auch Ausführungen unter e). Sorgfältige Funktionsanalysen am Hund haben ergeben, daß 5HT in keiner Weise eine spezifische Wirkung auf die Nierendurchblutung ausübt und daß die Diurese erst durch Serotoninmengen, welche stärkere allgemeine Kreislaufeffekte auslösen, beeinflußt wird.

e) *5HT und Anaphylaxie*. – Bei der Antigen-Antikörper-Reaktion wird neben Histamin auch 5HT aus Blutplättchen freigesetzt. Da mit 5HT außerdem verschiedene «histaminähnliche» Effekte zu erzielen sind, war die Frage berechtigt, ob 5HT möglicherweise bei der anaphylaktischen Reaktion mit im Spiele steht. Auf die Abklärung dieser Frage ausgerichtete Experimente haben zu sehr verschiedenen Ergebnissen geführt, je nach der Tierspecies, an welchen sie durchgeführt wurden. In der üblichen Versuchsanordnung des anaphylaktischen Schocks beim leicht sensibilisierbaren Meerschweinchen scheint das 5HT keine nennenswerte Rolle zu spielen. Im Gegensatz zu dieser ausgesprochen histaminempfindlichen Tierspecies erweist sich die Ratte als sehr serotoninempfindlich. Ein typischer anaphylaktischer Schock ist allerdings bei Ratten nicht so leicht auszulösen wie bei Meerschweinchen, doch zeigen Ratten ausgeprägte sogenannte anaphylaktoide Hautreaktionen bei Injektion von Eiweiß, Dextran usw. Für diese Phänomene ist heute erwiesen, daß sie weniger durch Histamin als vielmehr durch freigesetztes Serotonin zustande kommen. Die Haut der Ratten enthält größere Mengen von 5HT, welches, neben Histamin und Heparin, zum Teil in den Mastzellen bzw. sogenannten Gewebsbasophilen gelagert ist und bei deren Zerfall frei wird. Freisetzung von Serotonin konnte auch im Plasma von Kaninchen während des anaphylaktischen Schocks quantitativ nachgewiesen werden. Was die Verhältnisse beim Menschen betrifft, fehlen heute noch irgendwelche konkreten Anhaltspunkte über eventuelle Mitbeteiligung des Serotonins bei allergisch-anaphylaktischen Prozessen. Der Nachweis von 5HT in der menschlichen Haut ist allerdings nicht gelungen, so daß anzunehmen ist, daß die Mastzellen des Menschen kein 5HT enthalten und in der Haut daher nur via Blutplättchen bzw. deren Zerfall Serotonin in Erscheinung treten kann. 5HT ist neben Histamin und Acetylcholin in der Brennessel nachgewiesen worden. Außerdem konnte gezeigt werden, daß Serotonin in sehr hohem Ausmaße schmerzauslösend ist beim

Kontakt mit Nervendigungen in der menschlichen Haut. Die Frage ist daher nicht von der Hand zu weisen, daß 5HT vielleicht einer von mehreren Faktoren darstellt beim Zustandekommen gewisser Juckreizformen. Diese und andere Möglichkeiten konnten bisher nicht auf Grund eines Vorgehens «ex juvantibus» weiter geklärt werden, da spezifische hochaktive Antiserotoninstoffe wegen andersartiger Nebenerscheinungen nur in ungenügender Menge

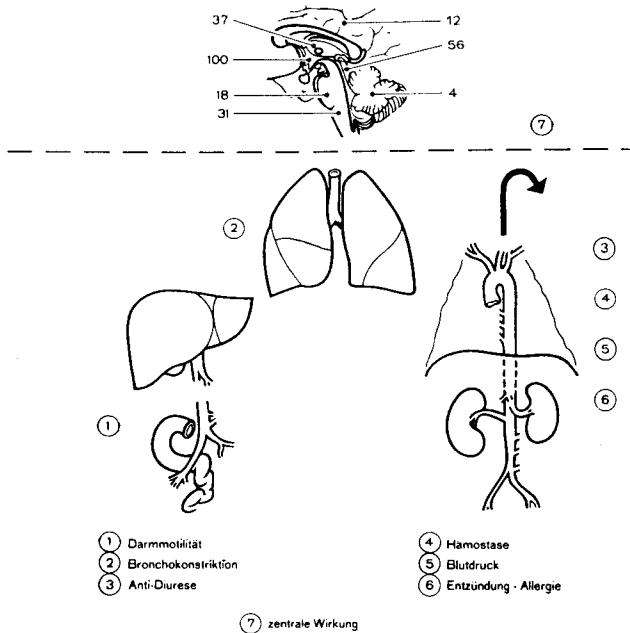


Abb. 4. Zusammenfassendes Schema über die physiologischen Wirkungsmöglichkeiten des 5HT.

Unten: Dem in der Darmwand gebildeten 5HT ist vermutlich eine primäre Rolle als Motilitätsfaktor des Intestinaltraktes zuzuschreiben (1). Dank ihrem hohen Gehalt an Monoaminoxidase besitzt die Leber die Möglichkeit, den eventuell noch nicht an die Thrombocyten gebundenen Teil des im Pfortaderblut besonders angereicherten 5HT zu inaktivieren und in diesem Sinne als Filter zu wirken. Für die übrige Körperperipherie sind eventuelle weitere Wirkungsmodalitäten des 5HT durch die Stichworte 2 bis 6 markiert. Details hierüber siehe Text.

Oben: Durch die Blut-Gehirn-Schranke (----) ist das ZNS von Schwankungen des peripher zirkulierenden 5HT weitgehend unabhängig und der differenzierte Gehalt der verschiedenen Abschnitte des Hirnstamms an 5HT ist durch die mehr oder minder starke Bildung des Amins an Ort und Stelle bedingt. In der Abb. ist der besonders hohe 5HT-Gehalt des Hypothalamus als 100 eingesetzt und die entsprechenden übrigen Zahlen bedeuten Prozente bezogen auf diesen höchsten Wert, der je nach Bestimmungsmethode in der Größenordnung von ca. 0,5–1,5 γ pro g Frischgewebe liegt.

zu verabreichen waren. Ob das im Experiment ausgeprägt bronchospastisch wirksame 5HT als einer von mehreren Faktoren bei asthmatischen Reaktionen eine Rolle spielt, ist ebenfalls völlig ungewiß. Das nicht seltene Vorkommen dyspnoischer Symptome beim Karzinoid läßt diese Möglichkeit jedenfalls offen.

Wenn man die unter a bis e resümierten Angaben gesamthaft überblickt, so ergibt sich, daß für das 5HT wohl eine Mehrzahl von Indizien vorgelegen haben, welche auf physiologische Funktionen dieses Stoffes in der Körperperipherie hinwiesen, daß jedoch in vielen Fällen die bisherigen Erfahrungen den konzipierten Hypothesen zuwidergelaufen sind oder wenigstens dieselben nicht wesentlich stützen konnten. Am meisten gesichert erscheint die Annahme, daß dem Serotonin am Orte seiner Bildung die Hauptbedeutung zukommt. Diesem Darmserotonin als einem humoralen Regulationsprinzip des Intestinaltractus gegenüber steht das schon einleitend erwähnte, im Gehirn gebildete Serotonin, über dessen Bedeutung wir auch nur Teilkenntnisse besitzen, welche nachfolgend zusammengefaßt sind.

2. Gehirnserotonin

Wie die Abb. 4 illustriert, findet sich 5HT besonders in den oberen Teilen des Hirnstamms, d. h. im Mittel- und Zwischenhirn. Diese besonders von *W. R. Hess* erforschten Partien stehen in enger Beziehung mit der funktionellen Integration vegetativer Gesamtabläufe im Sinne des Ergotropismus und Trophotropismus. Interessanterweise sind die Gehirnteile, welche sich durch höheren Serotoningehalt auszeichnen, auch reich an Noradrenalin und umgekehrt, wobei in beiden Fällen der Hypothalamus als die Region mit dem höchsten Amingehalt erscheint. Schon die Tatsache dieser selektiven Verteilung läßt daran denken, daß zwischen Funktion und Amingehalt bzw. Aminstoffwechsel der betreffenden Substrate gewisse Beziehungen vorliegen. Welcher Art diese im einzelnen sind, kann trotz ausgedehnter Untersuchungen heute noch nicht genau angegeben werden. Elektrophysiologische Untersuchungen haben wohl gezeigt, daß 5HT an gewissen synaptischen Strukturen des ZNS Impulsübertragungen zu hemmen vermag, ein Effekt, der aber mit andern Stoffen auch erzielt wurde und daher kaum als spezifisch zu betrachten ist. Auch die nach Injektion von 5HT in den dritten Ventrikel beobachteten Symptome von Beruhigung, Lethargie usw. können in Anbetracht der besonderen Applikationsweise des Stoffes höchstens als indirekte Hinweise bewertet werden. Das gleiche gilt von entsprechenden elektroencephalographischen Befunden. Die Meinung, daß 5HT als ein neurohumoraler Faktor für das normale Funktionieren gewisser Teile des ZNS bedeutsam sei, stützt sich heute fast mehr auf die Analyse des Wirkungsmechanismus gewisser zentralnervös wirksamer Pharmaka als auf Untersuchungen mit 5HT selber. Dabei stehen vor allem die drei folgenden

Stoffe im Vordergrund: das als LSD bezeichnete Lysergsäurediäthylamid, das Rauwolfiaalkaloid Reserpin und das aus der Gruppe der synthetischen Tuberculostatika stammende Iproniazid. Alle diese drei Substanzen üben einerseits spezifische Wirkungen auf das ZNS aus, und andererseits stehen sie entweder mit dem Stoffwechsel des Serotonins in Beziehung oder greifen in dessen Wirkung auf gewisse Erfolgsorgane ein. Allerdings sind die Verhältnisse noch lange nicht so geklärt, daß die Symptomatik dieser Pharmaka durchwegs in einen direkten Zusammenhang mit Serotonin gebracht werden könnte. Die Gesamtheit derartiger Beobachtungen bildet jedoch eine wichtige Stütze für die Auffassung, daß das Vorliegen von 5HT im Gehirn nicht bloß als beiläufige biochemische Besonderheit zu betrachten ist, sondern einem grundsätzlichen neurohumoralen Wirkungsprinzip entspricht.

Wie im Abschnitt Pharmakologie noch näher dargelegt wird, ist das Lysergsäurediäthylamid an verschiedenen peripheren Organen ein ausgesprochener Serotoninantagonist. Da diese Substanz bereits in kleinsten Mengen tiefgreifende Wirkungen auf psychische Funktionen ausübt und zu Halluzinationen führen kann, wurde die Vermutung ausgesprochen, daß ein zentraler Serotoninantagonismus diesen Phänomenen zugrunde liegen könnte. Eine direkte Beweisführung zugunsten dieser Hypothese war bisher nicht möglich, im Gegenteil – die dabei zu Tage tretenden Befunde ließen erhebliche Zweifel an ihrer Richtigkeit zurück. Insbesondere fehlt jeglicher Parallelismus zwischen der peripheren Serotoninhemmung und der zentralnervösen Wirkung, wenn außer LSD noch weitere, ihm nahe verwandte Derivate der Lysergsäure geprüft werden. Wenn darum heute fast mit Sicherheit gesagt werden kann, daß der periphere Antagonismus LSD/Serotonin in keiner Weise auf die Verhältnisse des ZNS übertragbar ist, so bleibt trotzdem die Möglichkeit bestehen, daß LSD auf anderen Wegen mit der Funktion des Gehirnserotonins interferieren könnte. Leider fehlen hiefür irgendwelche gesicherten Befunde noch weitgehend, doch übt die Frage des Wirkungsmechanismus von LSD nach wie vor einen stimulierenden Einfluß auf die Forschungen über das Gehirnserotonin aus.

Ähnlichen Auftrieb wie durch den Serotoninantagonismus des LSD erhielten die Untersuchungen über das 5HT durch die Entdeckung, daß Reserpin zur Freisetzung von 5HT führt. Dies gilt sowohl für das im Darm, in den Blutplättchen und Mastzellen gelagerte 5HT als auch für den Serotonin Gehalt des Gehirns. Wie bereits früher erwähnt, unterliegt das freigewordene Serotonin rasch dem fermentativen Abbau. Der Gehalt der diversen Gewebe an 5HT ist daher nach Reserpin dosisabhängig vermindert und kann bis auf wenige Prozent der Norm absinken. Es dauert in der Folge mehrere Tage, bis dieser Verlust wettgemacht ist und die Serotoninvorräte wieder normale Werte erreichen. Dieser zeitliche Verlauf entspricht recht gut der ebenfalls sehr protrahierten Wirkung einmaliger großer Reserpindosen, und

es ist darum verständlich, daß zwischen der zentralnervösen Wirkung des Reserpins einerseits und der Freisetzung von 5HT durch dieses Alkaloid in den serotoninhaltigen Hirnstammteilen andererseits ein kausaler Zusammenhang vermutet wurde. Auch in diesem Fall liegen die Dinge aber nicht so einfach, wie das auf den ersten Blick erscheinen möchte, da im weiteren Verlauf der Forschung gezeigt werden konnte, daß Reserpin in gleicher Weise auch zu Verminderung des Noradrenalingehalts führt, das in den einzelnen Abschnitten des Gehirns in ähnlicher proportionaler Verteilung wie das Serotonin vorkommt. Für die Erklärung der Pharmakodynamik des Reserpins muß dieser Befund natürlich ebenso in Betracht gezogen werden wie die Beeinflussung des Serotoninumsatzes.

Eine weitere Verknüpfung der Serotoninfrage mit einem zentralnervös wirksamen Medikament ergab sich aus den Forschungen über das Isopropyl-derivat des Isonikotinsäurehydrazids. Wie letzteres selbst (Isoniazid) war auch der als Iproniazid bezeichnete Abkömmling vorerst als Tuberculostaticum erprobt worden, zeigte aber schon früh gewisse Nebenerscheinungen, die zum Teil auf eine stimulierende Wirkungskomponente im ZNS hindeuteten. In neuerer Zeit hat dieser Aspekt des Iproniazids vermehrtes Interesse auf sich gelenkt, insbesondere im Zusammenhang mit der Eigenschaft dieses Stoffes, die Aminooxydase zu hemmen. Da der Abbau des Serotonins weitgehend durch die jeweilige Aktivität dieses Ferments bestimmt wird, resultiert nach Verabreichung von Iproniazid eine Anreicherung von Serotonin, die auch im Gehirn nachweisbar ist. Diese Situation bildet nicht nur in bezug auf das 5HT gewissermaßen ein Gegenstück zu den für das Reserpin geschilderten Verhältnissen, sondern auch in bezug auf die Qualität der zentralen Effekte, die durch die Bezeichnung des Iproniazids als Psychoenergeticum zum Ausdruck gebracht wird. Es darf allerdings auch in diesem Falle nicht außer Acht gelassen werden, daß die Hemmung der Aminooxydaseaktivität nicht nur auf seiten des Serotonins sich auswirkt, sondern auch in den Stoffwechsel der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) eingreift. Wenn daher, ähnlich wie für LSD und Reserpin, auch für Iproniazid berechnete Zweifel bestehen, das Wirkungsbild dieses Pharmakons ausschließlich auf seine Interferenz mit dem 5HT zurückzuführen, so dürfte zumindest die Feststellung spezifischer Beziehungen dieser drei Medikamente zum Serotonin mehr als eine pure Koinzidenz bedeuten.

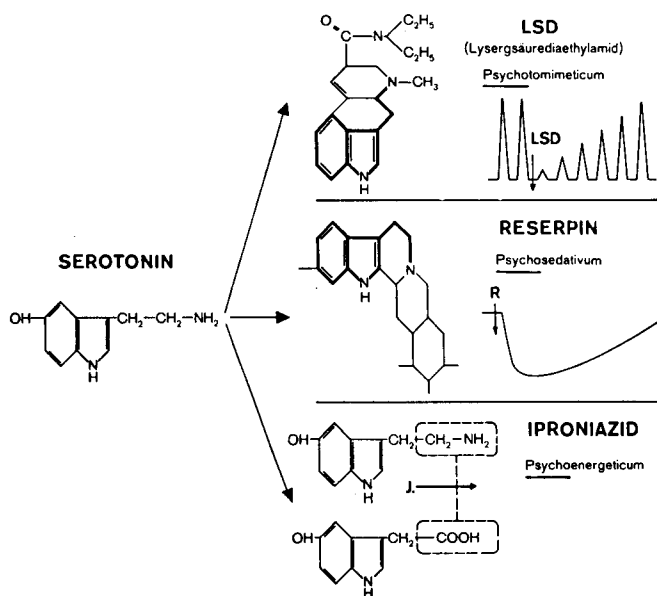
Pharmakologie

Es war in den bisherigen Ausführungen über die Physiologie des 5HT nicht möglich, eine scharfe Grenze zu gewissen pharmakologischen Gesichtspunkten zu ziehen, da die pharmakologische Verwendung körpereigener Wirkstoffe, das heißt ihre willkürliche Applikation im Experiment, ein unerlässliches Hilfsmittel für die Eruierung der physiologischen Funktionen darstellt. Dementsprechend wurden die meisten die pharmakologi-

sche Wirksamkeit des 5HT betreffenden Fragen schon berührt, und die weitere Besprechung kann sich vornehmlich auf die Frage der Hemmstoffe des 5HT, d. h. auf die sogenannten Antiserotonine beschränken.

Schon vor mehr als 25 Jahren wurde festgestellt, daß die vasokonstriktorische Serumwirkung durch Ergotamin gehemmt werden kann. In Betracht der adrenolytischen Eigenschaften dieses Mutterkornalkaloids konnte dieser Befund an sich nicht überraschen. Erst viel später ließ sich zeigen, daß die adrenalinhemmende Wirkung der Secalealkaloide mit ihrer Antiserotoninwirkung nicht identisch ist.

Im Verlauf der systematischen Prüfung von adrenalin- und histaminhemmenden Pharmaka bezüglich ihres Einflusses auf diverse glattmuskelige Effekte des Serotonins haben sich wohl einzelne Vertreter aus der Gruppe der Adrenolytica wie auch der Antihistaminica als Serotoninhemmer erwiesen. Im Vergleich zur ursprünglichen Antihistaminwirkung bzw. zum Adrenolyseeffekt solcher Stoffe ist der Antagonismus gegenüber Serotonin in der Regel aber bedeutend schwächer. Immerhin wurde bereits beim Di-



hydroergotamin gefunden, daß an gewissen Testobjekten, wie dem isolierten Rattenuterus und den Gefäßen des Kaninchenohrs, kleinste Dosen dieses Alkaloids die Serotoninwirkung abschwächen, während sie die Adrenalin-effekte noch unbeeinflusst ließen. Dieser Hinweis auf eine von der adrenolytischen Wirkungskomponente relativ unabhängige Antiserotonineigenschaft der Mutterkornalkaloide führte zur Prüfung auch jener Vertreter aus dieser Gruppe, die als nicht oder kaum adrenolytisch aktiv galten. Dabei erwies sich das dem Alkaloid Ergobasin nahestehende Derivat LSD (= Lysergsäurediäthylamid) als ein hochwirksamer und sehr spezifischer Serotoninantagonist (Abb. 5). Im Ringkomplex des Lysergsäuremoleküls ist die Struktur des Tryptamin eingebaut und möglicherweise bedeutet dies eine der Voraussetzungen für den serotoninantagonistischen Charakter des LSD. Andere Faktoren sind aber ebenso maßgebend, darunter vor allem die räumliche Anordnung einzelner Atome im Lysergsäuremolekül, welche das Vorhandensein mehrerer stereoisomerer Formen des LSD bedingen. Von ihnen hat sich nur das Diäthylamidderivat der D-Lysergsäure als wirksam erwiesen, und zwar sowohl hinsichtlich Serotoninhemmung als auch hinsichtlich der spezifischen psychopharmakologischen Wirkung am Menschen, welche bereits durch perorale Dosen von 0,5–1 γ /kg ausgelöst wird. An besonders geeigneten pharmakologischen Testobjekten kann gezeigt werden, daß LSD auch in mehrereenhundertmillionenfachen Verdünnungen immer noch die Serotonineffekte zu hemmen vermag. Modellmäßig betrachtet war daher die Annahme möglich, daß ein analoger Wettstreit zwischen Serotonin und LSD auch an gewissen Stellen im Gehirn sich abspielt und damit zur unmittelbaren Ursache für das halluzinogene LSD-Syndrom wird. Neben andern Gründen, welche eine solche Annahme nicht ohne weiteres zulassen, hat die LSD-Forschung selber Argumente gegen die Serotoninhypothese der psychopharmakologischen LSD-Eigenschaften geliefert. Es ist gelungen, Derivate des LSD herzustellen, die ebenso ausgeprägt wie dieses den oben beschriebenen Antiserotonincharakter besitzen, gleichzeitig aber keine LSD-artigen Einflüsse auf die psychischen Funktionen ausüben. Ein erster derartiger Abkömmling war das sogenannte Brom-LSD, das am Rattenuterus ungefähr gleich stark Serotonin hemmt, jedoch selbst in mehr als hundertfach größerer Dosis als LSD keine psychischen Störungen zur Folge hat, sondern höchstens leicht sedativ wirkt. Ähnliche Verhältnisse haben sich später für einige weitere Derivate des LSD ergeben, und ein Vergleich größerer Serien von Amidderivaten der Lysergsäure zeigt das völlige Fehlen irgendwelcher Parallelität zwischen dem peripheren Serotoninantagonismus solcher Substanzen und ihren zentralnervösen Wirkungen.

Serotoninantagonisten sind aber nicht nur von Interesse für die Abklärung wissenschaftlicher Probleme, sondern auch im Hinblick auf eventuelle praktische Verwendbarkeit derartiger Substanzen als Medikamente. Ein primäres Bedürfnis hiefür liegt in Fällen von Karzinoid vor, wo Versuche

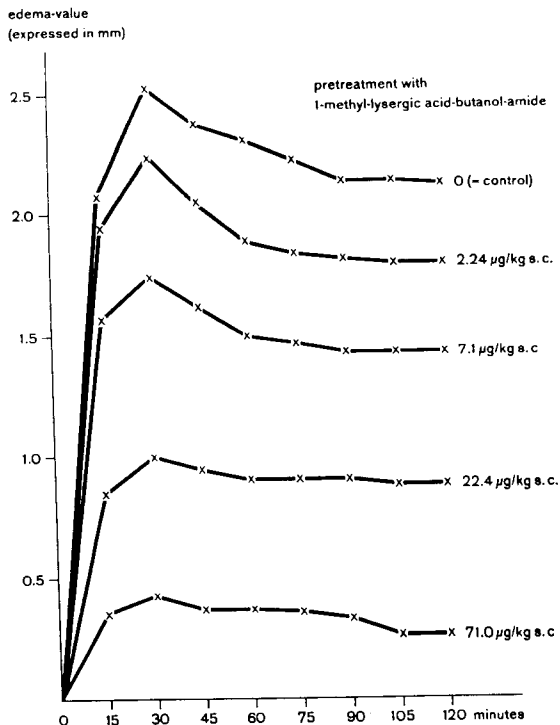


Abb. 6. Hemmung des 5HT-Ödems der Rattenpfote durch subcutane Vorbehandlung der Versuchstiere mit steigenden Dosen von 1-Methyl-D-lyserginsäure-butanolamid (UML 491). Bereits Mengen von wenigen Mikrogramm dieses Serotoninantagonisten vermögen die nach lokaler Injektion von 5HT in die Rattenpfote auftretende Schwellung zu hemmen (Doepfner, W., und Cerletti, A.: Int. Arch. Allergy 12, 89 [1958]).

in dieser Richtung seit Entdeckung der Zusammenhänge zwischen Serotonin und dieser Erkrankung unternommen worden sind. Angesichts der enormen Aktivität des LSD als sogenanntes «Psychotomimeticum» erschien es aber von Anfang an wenig aussichtsreich, von dieser Substanz genügende Mengen verabreichen zu können, um den Organismus vor der Überschwemmung durch große Serotoninmengen zu schützen. Erst beim Brom-LSD war die Möglichkeit vorhanden, wesentlich höhere Dosen dieses Serotoninhemmers zu verwenden. Die praktischen Erfahrungen haben allerdings bis auf wenige Ausnahmen keine eindeutige klinische Wirksamkeit dieses Präparates in Fällen von Karzinoid zeigen können. Wenn der Serotoninantagonismus von LSD und Brom-LSD nicht nur am Rattenuterus, sondern auch an einer Reihe anderer Tests und insbesondere auch in vivo geprüft wird, so kann festgestellt werden, daß beide Substanzen am intakten Tier relativ

schwächer wirken als am isolierten Organ, daß aber gesamthaft betrachtet doch das LSD noch signifikant stärker wirkt als das Brom-LSD.

Erst in neuester Zeit ist es gelungen, zwei Derivate der bekannten Oxytocica Ergobasin und Methylergobasin zu entwickeln, welche nicht nur das Brom-LSD, sondern auch das LSD selber bezüglich Antiserotoninaktivität übertreffen. Diese stärkere Wirkung äußert sich eindeutig auch bei der Testierung *in vivo*, namentlich in der Versuchsanordnung des experimentellen Serotoninödems bei Ratten. So ist es beispielsweise für das Präparat UML 491 möglich, durch subcutane Injektion von nur 5 γ /kg das Ödem zu hemmen, welches durch lokale Injektion von ca. 500 γ /kg Serotonin in der Rattenpfote ausgelöst wird. UML 491 ist ein am Indolstickstoff der Lysergsäure methyliertes Derivat des Methylergobasins und wird nach den ersten Erfahrungen in unserem Laboratorium in der Menge von mehreren mg vom Menschen ohne störende Nebenwirkungen ertragen. Erst eine erweiterte Untersuchung am Menschen kann abklären, ob die bedeutend besseren Voraussetzungen, welche dieser Stoff als Serotoninantagonist mit sich bringt, auch in irgendeiner Richtung klinisch verwertbar sind. Die Anwendung spezifischer hochaktiver Hemmstoffe des Serotonins ist jedenfalls als ein geeignetes Hilfsmittel zu betrachten, um auf rein empirischem Weg die noch größtenteils unabgeklärte Frage der physiologischen bzw. pathophysiologischen Bedeutung des Serotonins für den Menschen zu bearbeiten.

Außer den Abkömmlingen der Lysergsäure wurde speziell noch eine Reihe von Indolderivaten als Antagonisten des 5HT hergestellt und geprüft. Im allgemeinen war ihre diesbezügliche Wirksamkeit im Experiment bisher deutlich schwächer als jene von LSD-Derivaten. Auch erwiesen sich einzelne Substanzen aus dieser Gruppe mit hoher Antiserotoninaktivität *in vitro* als wenig oder kaum aktiv bei der Prüfung *in vivo*. Diese letztere Feststellung gilt auch für den Serotoninantagonismus gewisser Phenothiazinderivate, wie z. B. des schon seit längerer Zeit als Antihistaminicum in Gebrauch stehenden Promethazins. Im Versuch an isolierten glattemuskuligen Organen kann dieses Präparat zum Teil fast gleich stark serotoninhemmend wirken wie LSD, während damit *in vivo* erst in mehr als hundertfach höheren Dosen als sie für LSD-Derivate nötig sind, ein gewisser Effekt erzielt wird.

Aus den obenstehenden Ausführungen über die chemischen, physiologischen und pharmakologischen Aspekte des Serotonins dürfte wohl zweifellos hervorgehen, daß es der biologischen Forschung innert relativ kurzer Zeit gelungen ist, sehr umfangreiche Kenntnisse über dieses hochinteressante biogene Amin zu sammeln. Es wäre aber ein geradezu außergewöhnlicher Fall, wenn trotz dieser Sachlage nicht noch viele ungeklärte Punkte bestehen blieben. Wie mehrfach betont werden konnte, betreffen diese in erster Linie gerade jene Fragen der Physiologie und Pathophysiologie, welche dem klinisch orientierten Mediziner besonders nahe liegen.

Es sei darum abschließend der Hoffnung Ausdruck gegeben, daß die

weitere Forschung auf dem Serotoningebiet auch in dieser Richtung noch Fortschritte zeitigt und damit einen Teil der heute noch hypothetisch formulierten Äußerungen über das Serotonin zu gesicherten und eindeutigen Aussagen werden läßt.

Zusammenfassung

Die jahrzehntelangen Bemühungen zur Klärung des vasokonstriktorischen Serumprinzips einerseits, und das fast ebenso lang zurückreichende Interesse hinsichtlich Morphologie und Funktion des enterochromaffinen Zellsystems andererseits, führten fast gleichzeitig zur Entdeckung des Serotonins (5-HT). Die weite Verbreitung dieses neuen körpereigenen biogenen Amins regte zu intensivster Forschung an und führte zur Anhäufung einer Vielzahl experimenteller Einzelbefunde.

Vom Standpunkt der Biochemie werden Vorkommen, Verteilung im Organismus sowie der Metabolismus des 5-HT beleuchtet, wobei besonders auf die pathologische Entgleisung des Tryptophanstoffwechsels im Falle des Karzinoids hingewiesen wird. Ebenso werden Wirkung und Bedeutung des Aminoxydase-Hemmers Iproniazid diskutiert.

Unter den möglichen physiologischen Funktionen des 5-HT steht in der Peripherie die Regulation der Darmmotorik im Vordergrund. Eine gewisse funktionelle Bedeutung dürfte dem 5-HT möglicherweise auch im anaphylaktischen Geschehen zukommen. Auf die Schwierigkeiten bei der Deutung von renalen und Kreislauffeffekten wird hingewiesen. Bei der Betrachtung zentralnervöser Wirkungen wird unter Einbeziehung der pharmakodynamischen Effekte von LSD-25, Reserpin und Iproniazid der heutige Stand der Forschung eingehend diskutiert.

In pharmakologischer Sicht steht der Antagonismus der natürlichen und halbsynthetischen Lysergsäurederivate im Vordergrund. Die hohe Spezifität einzelner Präparate, die sich sowohl bei der Prüfung *in vitro* als auch bei der Testierung am Ganztier zeigt, wird besprochen.

Summary

5-Hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) was discovered as a result of two quite distinct lines of research which had been pursued independently for a number of years: one of these was directed towards elucidating the vasoconstrictor factor in the serum, the other was concerned with the morphology and function of the enterochromaffin cell system. The fact that 5-HT is so widely distributed throughout the organism has prompted much intensive research and has led to a large number of individual experimental findings.

In the present paper, the occurrence, distribution and metabolism of 5-HT in the organism are examined from the biochemical standpoint. Attention is drawn to the derangement of tryptophane metabolism in cases of carcinoid.

Action and significance of the amino-oxidase inhibitor, iproniazid, are also discussed.

5-HT has a number of possible physiological functions at the periphery, notably the regulation of intestinal motility. It may also have a certain functional significance in anaphylaxis. The difficulties involved in interpreting renal and circulatory effects of 5-HT are pointed out. The central nervous actions of 5-HT are examined, and the present state of research in this field is discussed with reference to the pharmacodynamic effects of LSD-25, reserpine and iproniazid.

The antagonism of natural and semi-synthetic lysergic acid derivatives to 5-HT is the most prominent of the pharmacological findings. The high specificity of certain of these compounds, both in vitro and in the intact animal, is discussed.

A. Übersichtsreferate, Monographien

Erspamer, V.: Il sistema cellulare enterocromaffine e l'enteramina. R. C. scientif. Farmitalia **1**, 1 (1954).

Erspamer, V.: Pharmacology of Indolealkylamines. Pharmacol. Rev. **6**, 425 (1954).

Erspamer, V.: Das enterochromaffine Zellsystem und 5-Oxytryptamin. Triangel **2**, 129 (1955/56).

Page, J. H.: Serotonin (5-Hydroxytryptamine). Physiol. Rev. **34**, 563 (1954).

Langemann, H.: Oxytryptamin (Serotonin) als neues Hormon. Schweiz. med. Wschr. **85**, 957 (1955).

Lewis, G. P. (ed.): 5-Hydroxytryptamine, Symposium Publ. Division, Pergamon Press, London 1958.

B. Entdeckungsgeschichte

1. Vasokonstriktorisches Serumprinzip

Ludwig, C., und *Schmidt, A.*: Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch den reizbaren Säugetiermuskel strömen. Arb. physiol. Anstalt, Leipzig **3**, 12, 1 (1868).

Brodie, T. G.: The immediate action of an intravenous injection of blood serum. J. Physiol. (Lond.) **26**, 48 (1900/01).

Kaufmann, P.: Vasokonstriktorische Wirkung des Blutserums auf die Gefäßwand. Zbl. Physiol. **27**, 527 (1913/14).

Janeway, T. C., *Richardson, H. B.*, und *Park, E. A.*: Experiments on vasoconstrictor action of blood serum. Arch. intern. Med. **21**, 565 (1918).

Freund, H.: Pharmakologische Wirkungen des defibrinierten Blutes. Arch. exp. Path. Pharmac. **86**, 266 (1920).

Freund, H.: Über Tyraminwirkung und «Spätgift». Arch. exp. Path. Pharmac. **180**, 189 (1935/36).

Zipf, K., und *Hülsmeier, P.*: Histaminähnliche Stoffe und Spätgift im Blut. Arch. exp. Path. Pharmac. **173**, 1 (1933).

Phemister, D. B., und *Handy, J.*: Vascular properties of traumatised and laked bloods. J. Physiol. (Lond.) **64**, 155 (1927/28).

Bayliss, L. E., und *Ogden, E.*: "Vaso-tonins" and pump-oxygenator-kidney preparation. J. Physiol. (Lond.) **77**, Proc. 34 (1932/33).

Reid, G.: Physiological actions of partially purified serum vasoconstrictor (serotonin). Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **29**, 401 (1951).

- Rapport, M. M., Green, A. A., und Page, I. H.: Purification of the substance which is responsible for the vasoconstrictor activity of serum. *Fed. Proc.* **6**, 184 (1947).
Rapport, M. M., Green, A. A., und Page, I. H.: Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterization. *J. biol. Chem.* **176**, 1243 (1948).

2. Enterochromaffines Zellsystem

- Clara, M.: Die basalgelagerten Zellen im Darmepithel der Wirbeltiere. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* **30**, 240 (1933).
Vialli, M., und Erspamer, V.: Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati. *Z. Zellforsch.* **19**, 743 (1933).
Feyrter, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. J. A. Barth, Leipzig 1938.
Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Maudrich, Wien/Bonn 1953.
Erspamer, V., und Asero, B.: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature (Lond.)* **169**, 800 (1952).

C. Biochemie

- Hamlin, K. E., und Fisher, F. E.: Synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5007 (1951).
Lembeck, F.: Karzinoide. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 943 (1956).
Pletscher, A., Shore, P. A., und Brodie, B. B.: Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science* **122**, 374 (1955).
Pletscher, A.: Beeinflussung des 5-Hydroxytryptaminstoffwechsels im Gehirn durch Isonikotinsäurehydrazid. *Experientia (Basel)* **12**, 479 (1956).
Sjoerdsma, A., Weissbach, H., und Udenfriend, S.: Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). *J. Amer. med. Ass.* **159**, 397 (1955).
Udenfriend, S., Weissbach, H., und Clark, C. T.: The estimation of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in biological tissues. *J. biol. Chem.* **215**, 337 (1955).
Udenfriend, S., Titus, E., und Weissbach, H.: The identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay. *J. biol. Chem.* **216**, 499 (1955).
Udenfriend, S., Shore, P. A., Bogdanski, D. F., Weissbach, H., und Brodie, B. B.: Biochemical, physiological and pharmacological aspects of serotonin. *Recent Progr. Hormone Res.* **13**, 1 (1957).
Waalkes, T. P., Sjoerdsma, A., Creveling, C. R., Weissbach, H., und Udenfriend, S.: Serotonin, norepinephrine and related compounds in bananas. *Science* **127**, 648 (1958).
Anderson, J. A., Ziegler, M. R., und Doeden, D.: Banana feeding and urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Science* **127**, 236 (1958).

D. Physiologie

- Page, I. H.: The vascular action of natural serotonin, 5- and 7-hydroxytryptamine and tryptamine. *J. Pharmacol.* **105**, 58 (1952).
Page, I. H., und McCubbin, J. W.: Modification of vascular response to serotonin by drugs. *Amer. J. Physiol.* **174**, 436 (1953).
Comroe, J.: Thoracic chemoreceptors: a study of additional chemical agents which stimulate them. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **106**, 378 (1952).
Comroe, J. H., van Lingen, B., Stroud, R. C., und Roncoroni, A.: Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5-OH-tryptamine (serotonin). *Amer. J. Physiol.* **173**, 379 (1953).

- Feldberg, W., and Toh, C. C.: Distribution of 5-hydroxytryptamine (Serotonin, Enteramine) in the wall of the digestive tract. *J. Physiol.* **119**, 352 (1953).
- Roddie, I. C., Shepherd, J. T., and Whelan, R. F.: The action of 5-hydroxytryptamine on the blood vessels of the human hand and forearm. *Brit. J. Pharmacol.* **10**, 445 (1955).
- Humphrey, J. H., and Jaques, R.: The release of histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) from platelets by antigen-antibody reactions (in vitro). *J. Physiol.* **128**, 9 (1955).
- Rowley, D. A., and Benditt, E. P.: 5-Hydroxytryptamine and histamine as mediators of the vascular injury produced by agents which damage mast cells in rats. *J. exp. Med.* **103**, 399 (1956).
- Salmoiraghi, G. C., Page, I. H., and McCubbin, J. W.: Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **118**, 477 (1956).
- Davidson, J., Sjoerdsma, A., Loomis, L. N., and Udenfriend, S.: Studies with the serotonin-precursor, 5-hydroxytryptophan, in experimental animals and man. *J. clin. Invest.* **36**, 1594 (1957).
- West, G. B.: 5-Hydroxytryptamine, tissue mast cells and skin oedema. *Int. Arch. Allergy* **10**, 257 (1957).

E. Pharmakologie

- Gaddum, J. H.: Tryptamine receptors. *J. Physiol. (Lond.)* **119**, 363 (1953).
- Gaddum, J. H.: Drugs antagonistic to 5-hydroxytryptamine. Ciba Foundation Symposium on Hypertension. Churchill, London 1954, S. 75.
- Gaddum, J. H., and Hameed, K. A.: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 240 (1954).
- Woolley, D. W., and Shaw, E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Science* **119**, 587 (1954).
- Cerletti, A., and Doepfner, W.: Comparative study on the serotonin antagonism of amide derivatives of lysergic acid and of ergot alkaloids. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **122**, 124 (1958).
- Doepfner, W., and Cerletti, A.: Comparison of lysergic acid diethylamide derivatives and antihistamines as inhibitors of the edema provoked in the rat's paw by serotonin. *Int. Arch. Allergy* **12**, 89 (1958).