

Biochemie und Funktion von biogenen Aminen im Zentralnervensystem

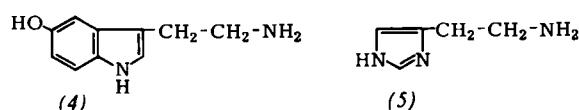
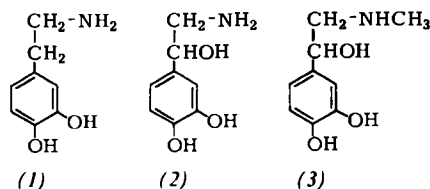
Von Nikolaus Seiler, Lothar Demisch und Herbert Schneider^[*]

Für die normale Funktion des Nervensystems sind einige Amine von hervorragender Bedeutung; darüber hinaus bestehen zahlreiche Beziehungen zwischen bestimmten Erkrankungen des Nervensystems und dem Stoffwechsel dieser Amine. Am Beispiel der biogenen Amine Noradrenalin, Serotonin und Histamin soll eine Vorstellung von den Möglichkeiten und Wegen der biochemischen Forschung vermittelt werden, die zur Klärung der physiologischen und pathologischen Vorgänge im Nervensystem beitragen. Der Aufsatz zeigt, daß wir mit unseren Kenntnissen über die Funktionsweise des Nervensystems selbst auf einem so gut untersuchten Gebiet wie dem der Erregungsübertragung an Synapsen noch am Anfang der Entwicklung stehen.

1. Einleitung

Als „biogene Amine“ wurden Amine definiert, die im Verlaufe irgendwelcher Stoffwechselreaktionen in beliebigen Organismen entstehen. Diese allgemeine Betrachtungsweise, wie sie z. B. noch vor 20 Jahren von Guggenheim in seiner zusammenfassenden Darstellung^[1] vertreten wurde, läßt die Grenze zu den Alkaloiden hin offen. In den vergangenen Jahren hat sich das allgemeine Interesse so stark auf einige spezielle Amine konzentriert, daß die Vielzahl der auch im tierischen Organismus vorhandenen Amine aus dem Blickfeld mehr und mehr verschwand. Dementsprechend werden in den meisten Veröffentlichungen der letzten Jahre nur die Catecholamine Dopamin (1), Noradrenalin (NA) (2) und Adrenalin (3), das Serotonin (5-Hydroxy-tryptamin; 5-HT) (4), das Histamin (5) und allenfalls noch das Acetylcholin unter dem Begriff „biogene Amine“ behandelt, während z. B. die Polyamine Spermin und Spermidin, die in nahezu allen Geweben in sehr viel höherer Konzentration als die Catecholamine vorhanden

sind^[2,3], aber auch einfache β -Phenyläthylamine und Indolamine sowie aliphatische Mono- und Diamine vielfach völlig außer acht gelassen werden. Der Grund hierfür liegt darin, daß man die außerordentliche Bedeutung, welche den Catecholaminen und dem Serotonin für zahlreiche physiologische Funktionen zukommt, bereits kennt, während unsere Kenntnisse über die funktionelle Bedeutung anderer Amine sehr lückenhaft oder völlig ungenügend sind.



[*] Priv.-Doz. Dr. N. Seiler, L. Demisch und Dipl.-Chem. H. Schneider
Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Arbeitsgruppe Neurochemie,
6 Frankfurt/M., Deutschordenstraße 46

[1] M. Guggenheim: Die biogenen Amine und ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des pflanzlichen und tierischen Stoffwechsels. S. Karger, Basel 1951.

[2] H. Tabor u. C. W. Tabor, Pharmacol. Rev. 16, 245 (1964).

[3] N. Seiler, G. Werner, H. A. Fischer, B. Knötgen u. H. Hinz, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 350, 676 (1969).

Das Bemühen der letzten Jahre hat sich in erster Linie auf die Erforschung der mit der Funktion des Nervensystems im Zusammenhang stehenden Amine gerichtet. In diesem Aufsatz, der sich auf die Amine im Zentralnervensystem beschränken wird, sollen im Wesentlichen nur Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Histamin betrachtet und mit der Bezeichnung „biogene Amine“

belegt werden. Das Acetylcholin – trotz seiner eminenten Bedeutung – können wir nicht berücksichtigen, um nicht ins Uferlose zu geraten. In jüngster Zeit tendiert man allerdings dahin, den Begriff „biogene Amine“ wieder weiter zu fassen. Dies liegt zum Teil wohl daran, daß die Catecholamine, das Serotonin, das Histamin und das Acetylcholin schon frühzeitig genügend empfindlich nachgewiesen werden konnten, während für die übrigen Amine die methodischen Voraussetzungen für eine erfolgreiche experimentelle Bearbeitung weitgehend fehlten.

2. Nachweis- und Bestimmungsmethoden

Die Konzentration der biogenen Amine ist im Gehirn wie in den meisten Organen sehr gering. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß sie im allgemeinen unter 1000 ng/g Gewebefeuchtgewicht liegt. Dieser Umstand macht sehr empfindliche analytische Verfahren für ihre Bestimmung erforderlich, zumal nur selten beliebige Gewebemengen zur Verfügung stehen.

Bei einigen Verfahren werden biologische Wirkungen der Amine ausgenutzt, z. B. ihre Wirkung auf den Blutdruck oder auf die Kontraktion glatter Muskeln (Uterus, Dünndarm). Diese Verfahren zeichnen sich durch hohe Empfindlichkeit aus. Mit ihrer Hilfe wurden die biogenen Amine (Catecholamine, Serotonin, Histamin, Acetylcholin) entdeckt. Da es jedoch Schwierigkeiten bereitet, durch biologische Verfahren verschiedene Substanzen mit ähnlicher Wirkung zu unterscheiden, sind sie im Laufe der Jahre durch spezifischere chemische Methoden ersetzt worden. Es soll daher nicht auf Einzelheiten der biologischen Methoden eingegangen, sondern nur auf zusammenfassende Darstellungen hingewiesen werden [4, 5].

2.1. Allgemein anwendbare, unspezifische Verfahren

Generell können Amine durch Farbreaktionen oder durch Kopplung mit einem farbigen oder einem fluoreszierenden Molekül optischen Bestimmungsmethoden zugänglich gemacht werden. Die am häufigsten benutzten Reagentien sind auch heute noch Ninhydrin für primäre und sekundäre Amine und das Dragendorff-Reagens für sekundäre und tertiäre Amine [6, 7]. Wegen der relativ geringen Empfindlichkeit dieser kolorimetrischen Methoden sind jedoch die Anwendungsbereiche eingeschränkt. Trotzdem haben z. B. Perry et al. durch Kombination von Ionenaustauschchromatographie und zweidimensionaler Papierchromatographie mit der Ninhydrinfärbung eine Reihe von Aminen in Geweben und Exkreten identifizieren können [8–12]. Honegger verwendet für Amine im Gehirn die dünnschichtelektrophoretische Trennung [13].

Ähnlich wie für die Analyse von Aminosäuren sind zahlreiche Kopplungsreagentien vorgeschlagen worden, die farbige Reaktionsprodukte mit primären und sekundären Aminen bilden [14–23]. Die größte Bedeutung unter diesen Reagentien hat 2,4-Dinitrofluorbenzol (DNP-F), das mit Aminen gelbe Derivate gibt. Die säulenchromatographisch getrennten Amine werden nach Dubin mit DNP-F umgesetzt und spektrophotometrisch bestimmt [24]. Auf Chromatogrammen sind die DNP-Derivate bis zu einer Menge von 5 nmol nachweisbar.

Eine etwa hundertfache Steigerung der Nachweisempfindlichkeit konnte durch Einführung von 5-Dimethylamino-naphthalin-1-sulfonylchlorid (DANS-Cl) [25] und von 4-Chlor-7-nitrobenzo[c]-[1,2,5]oxadiazol (NBD-Cl) [26] als Kopplungsreagentien erzielt werden. Für die Bestimmung von Histamin wurde auch [¹³¹I]-p-Jodbenzol-sulfonylchlorid (Pipsylchlorid) verwendet [27], dessen Derivate auf Grund ihrer Radioaktivität noch in geringer Menge nachzuweisen sind.

Vom Prinzip her sind die bisher geschilderten Nachweisverfahren insofern unspezifisch, als sie lediglich die Anwesenheit von genügend basischen primären oder sekundären Aminogruppen in einem Molekül zur Voraussetzung haben. Die Mehrzahl der erwähnten Reagentien reagiert darüber hinaus auch mit Phenolen. Ihre Anwendung wird erst dann sinnvoll, wenn es gelingt, die Mischung der Amine (z. B. aus einem Gewebe-Extrakt) oder die Mischung ihrer Derivate aufzutrennen.

Zur Trennung der Amine sind alle üblichen chromatographischen und elektrophoretischen Techniken, insbesondere aber Papier- und Dünnschichtchromatographie benutzt worden. So trennten z. B. Lockhart die DNP-Derivate auf Papier [28], Parihar et al. [29] sowie Zeman und Wirotama [30] auf Dünnschichtchromatogrammen. Für die dünnschichtchromatographische Trennung zahlreicher DANS-Amide gaben Seiler und Wiechmann Trennsysteme an [31–33]. DANS-Derivate können auch

[4] I. Vugman u. M. Rocha e Silva in O. Eichler u. A. Farah: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Springer, Berlin 1966, Bd. 17/1, S. 81.

[5] E. Ersparmer in O. Eichler u. A. Farah: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Springer, Berlin 1966, Bd. 19, S. 113.

[6] J. Gasparic in I. M. Hais u. K. Macek: Handbuch der Papierchromatographie. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1958, Bd. 1, S. 392.

[7] K. G. Krebs, D. Heusser u. H. Wimmer in E. Stahl: Dünnschichtchromatographie. Springer, Berlin 1967, 2. Aufl., S. 813.

[8] T. L. Perry, S. Hansen u. L. Jenkins, J. Neurochem. 11, 49 (1964).

[9] T. L. Perry u. W. A. Schroeder, J. Chromatog. 12, 358 (1963).

[10] T. L. Perry, S. Hansen, J. G. Foulks u. G. M. Ling, J. Neurochem. 12, 397 (1965).

[11] T. L. Perry, S. Hansen, M. Hestrin u. L. MacIntyre, Clin. Chim. Acta 11, 24 (1965).

[12] T. L. Perry, M. Hestrin, L. MacDougall u. S. Hansen, Clin. Chim. Acta 14, 116 (1966).

[13] C. G. Honegger, Helv. Chim. Acta 44, 173 (1961).

[14] K. H. Teichert, E. Mutschler u. H. Rochelmeyer, Dtsch. Apotheker-Ztg. 100, 283 (1960).

[15] U. Kaltenbach, Dissertation, Universität Saarbrücken 1964.

[16] G. Neurath u. E. Doerk, Chem. Ber. 97, 172 (1964).

[17] K. Heyns, H. P. Härke, H. Scharmann u. H. S. Grützmacher, Z. Anal. Chem. 230, 118 (1967).

[18] A. Jart u. A. J. Bigler, J. Chromatog. 29, 255 (1967).

[19] D. B. Parihar, S. P. Sharma u. K. C. Tewari, J. Chromatog. 24, 443 (1966).

[20] D. B. Parihar, S. P. Sharma u. K. K. Verma, J. Chromatog. 29, 258 (1967).

[21] A. K. Dwivedy, D. B. Parihar, S. P. Sharma u. K. K. Verma, J. Chromatog. 29, 120 (1967).

[22] A. D. Smith u. J. B. Jepson, Anal. Biochem. 18, 36 (1967).

[23] L. C. Mokrasch, Anal. Biochem. 18, 64 (1967).

[24] D. T. Dubin, J. Biol. Chem. 235, 783 (1960).

[25] N. Seiler u. M. Wiechmann, Experientia 21, 203 (1965).

[26] P. B. Ghosh, Biochem. J. 108, 155 (1968).

[27] R. W. Schayer, Y. Kobayashi u. R. L. Smiley, J. Biol. Chem. 212, 593 (1955).

[28] I. M. Lockhart, Nature 177, 393 (1956).

[29] D. B. Parihar, S. P. Sharma u. K. K. Verma, J. Chromatog. 26, 292 (1967).

[30] A. Zeman u. I. P. G. Wirotama, Z. Anal. Chem. 247, 155 (1969).

[31] N. Seiler u. M. Wiechmann in A. Niederwieser u. G. Pataki: Progress in Thinlayer Chromatography and Related Methods. Ann Arbor Science Publishers Inc., Ann Arbor 1970, Bd. 1, S. 95.

[32] N. Seiler in D. Glick: Methods of Biochemical Analysis. Wiley, New York 1970, Bd. 18, S. 259.

auf Papier erfolgreich aufgetrennt werden^[34,35]. *Reisch* et al. haben kürzlich einige NBD-Derivate dünn-schichtchromatographisch getrennt^[36]. Die DNP- und die DANS-Derivate sind für die massenspektrometrische Identifizierung der Amine sehr gut geeignet^[30, 37–40].

Da die bisher geschilderten allgemeinen Verfahren nur in wenigen Fällen speziell für die Bestimmung der Catecholamine, des Serotonins und Histamins verwendet wurden, soll auf Einzelheiten verzichtet werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß das Problem der quantitativen Bestimmung dünn-schicht- oder papierchromatographisch getrennter farbiger oder fluoreszierender Substanzen im Prinzip gelöst ist^[41–44].

2.2. Gaschromatographie

Obwohl die Technik der Gaschromatographie sehr weit entwickelt ist, fand diese Methode für die Bestimmung der biogenen Amine noch keine sehr breite Anwendung. Die Gaschromatographie der freien Amine ist offensichtlich mit speziellen Schwierigkeiten verbunden^[45, 46]. Der Nachweis der Trimethylsilyläther der Catecholamine mit Flammenionisationsdetektoren hat sich als relativ unempfindlich herausgestellt^[47–49].

Zur Zeit scheint die Trennung der Trifluoracetyl-derivate der biogenen Amine in einer Kapillarsäule, die mit einem Elektreneneinfangdetektor kombiniert ist, oder – bei direkter Kopplung von Gaschromatograph und Massenspektrometer – die Registrierung des Totalionenstromes die Methode der Wahl zu sein^[50–52]. Kürzlich wurde auch die Gaschromatographie von DNP-Aminen beschrieben^[53].

2.3. Massenspektrometrie

Die hohe Empfindlichkeit und das Trennvermögen des Massenspektrometers nutzen *Boulton* und *Majer* zur Bestimmung von Aminen in rohen Gewebe-Extrakten aus^[54]. In diesem Verfahren wird unter standardisierten Bedingungen der integrierte Ionenstrom des Moleküls gemessen („Integrated Ion Current Technique“).

2.4. Spezifische fluorometrische Methoden

Die bei weitem überwiegende Zahl der Arbeiten über Verteilung und Stoffwechsel der biogenen Amine wurde mit Methoden ausgeführt, die entweder die Eigenfluoreszenz des Serotonins bei bestimmten pH-Werten oder spezielle Reaktionen der Amine unter Bildung fluoreszierender Derivate ausnutzen^[55]. Die Bestimmung von Serotonin in Gehirn und anderen Geweben durch Messung der Eigenfluoreszenz dieses Amins in 3 N HCl bei 550 nm geht auf *Bogdansky* et al.^[56] zurück. *Jepson* und *Stevens*^[57] beobachteten als erste, daß Serotonin mit Ninhydrin in ein intensiv fluoreszierendes Produkt übergeht. Auf dieser Reaktion bauten *Vanable*^[58] und später *Snyder* et al.^[59] spezifische und gegenüber der Methode von *Bogdansky* um das Achtfache empfindlichere Bestimmungsmethoden auf. Die Erfassungsgrenze geben *Snyder* et al. mit 10 ng Serotonin an. In neueren Varianten dieser Verfahren wurden lediglich die Extraktions- und Trennmethoden verändert und die Technik der Fluoreszenzmessung verbessert^[60–63].

Die Eigenfluoreszenz der Catecholamine in saurer Lösung ist zu unspezifisch, als daß sie für ihre Bestimmung im Gehirn benutzt werden könnte; sie diente lediglich zur Messung des gesamten Gehalts an Brenzcatechin-Derivaten in Nebennieren^[64]. Die Catecholamin-Bestimmung beruht auf zwei Prinzipien: Umwandlung in Trihydroxyindol-Derivate (Adrenolutin und Noradrenolutin) und Kondensation mit Äthylendiamin. Die Trihydroxyindol-Methode scheint das spezifischere Verfahren zu sein. Zur Oxidation der Catecholamine sind sehr zahlreiche Oxidationsmittel unter verschiedenen Reaktionsbedingungen vorgeschlagen worden^[55, 65]. Die größte Bedeutung haben $K_3[Fe(CN)_6]$ und Jod erreicht. Mit Kalium-hexacyanoferrat(III) gelingt es bei pH = 6.5, Noradrenalin und Adrenalin gemeinsam und bei pH = 3.5 nur Adrenalin zu oxidieren, während Dopamin, 3-O-Methylnoradrenalin (Normetanephrin) und 3-O-Methyladrenalin (Metanephrin) unter diesen Bedingungen nicht reagieren^[66]. Durch Oxidation mit Jod wird auch Dopamin in ein Lutin übergeführt und kann aufgrund der unterschiedlichen Aktivierungs- und Fluoreszenzmaxima neben Noradrenalin und Adrenalin bestimmt werden^[67–69]. Auch die 3-O-Methyl-Derivate der Catecholamine sind mit der Trihydroxyindol-Methode meßbar^[70, 71].

[33] N. Seiler u. M. Wiechmann, J. Chromatog. 28, 351 (1967).
 [34] A. A. Boulton, 2. Intern. Neurochemical Meeting, Oxford 1965.
 [35] E. J. Diliberto jr. u. V. DiStefano, Anal. Biochem. 32, 281 (1969).
 [36] J. Reisch, H.-J. Kommert, H. Alfes u. H. Möllmann, Z. Anal. Chem. 247, 56 (1969).
 [37] C. R. Creveling u. J. W. Daly, Nature 216, 190 (1967).
 [38] C. R. Creveling, K. Kondo u. J. W. Daly, Clin. Chem. 14, 301 (1968).
 [39] J. Reisch, H. Alfes, N. Jantos u. H. Möllmann, Acta Pharm. Suecica 5, 393 (1968).
 [40] N. Seiler, H. Schneider u. K. Sonnenberg, Z. Anal. Chem. 252, 127 (1970).
 [41] H. Gänshirt in E. Stahl: Dünnschichtchromatographie. Springer, Berlin 1967, 2. Aufl., S. 133.
 [42] J. G. Kirchner: Thin-Layer Chromatography. Interscience, New York 1967.
 [43] N. Seiler u. H. Möller, Chromatographia 2, 273, 319, 470 (1969).
 [44] A. A. Boulton in D. Glick: Methods of Biochemical Analysis. Wiley, New York 1968, Bd. 16, S. 327.
 [45] H. M. Fales u. J. J. Pisano, Anal. Biochem. 3, 337 (1962).
 [46] K. Heyns, R. Stute u. J. Winkler, J. Chromatog. 21, 302 (1966).
 [47] S. Lindstedt, Clin. Chim. Acta 9, 309 (1964).
 [48] S. Kawai u. Z. Tamura, J. Chromatog. 25, 471 (1966).
 [49] S. Kawai u. Z. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 15, 1493 (1967).
 [50] W. J. A. van den Heuvel, W. L. Gardiner u. E. C. Horning, Anal. Chem. 36, 1550 (1964).
 [51] S. Kawai u. Z. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 16, 699 (1968).
 [52] A. Zeman u. I. P. G. Wirotama, Z. Anal. Chem. 247, 158 (1969).

[53] S. Baba u. S. Ogiya, Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Jap.) 89, 1704 (1969).
 [54] A. A. Boulton u. J. R. Majer, J. Chromatog. 48, 322 (1970).
 [55] S. Udenfriend in: Molecular Biology, Bd. 3: Fluorescence Assay in Biology and Medicine. Academic Press, New York 1962.
 [56] D. F. Bogdansky, A. Pletscher, B. B. Brodie u. S. Udenfriend, J. Pharmacol. Exp. Therap. 117, 82 (1956).
 [57] J. B. Jepson u. B. J. Stevens, Nature 172, 772 (1953).
 [58] J. W. Vanable, Anal. Biochem. 6, 393 (1963).
 [59] S. H. Snyder, J. Axelrod u. M. Zweig, Biochem. Pharmacol. 14, 831 (1965).
 [60] C. D. Wise, Anal. Biochem. 18, 94 (1967).
 [61] A. Hansen in O. Eichler u. A. Farah: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Springer, Berlin 1966, Bd. 19, S. 66.
 [62] D. Glick, D. Redlich u. B. Diamant, Biochem. Pharmacol. 16, 553 (1967).
 [63] N.-E. Andén u. T. Magnusson, Acta Physiol. Scand. 69, 87 (1967).
 [64] A. Bertler, A. Carlsson u. E. Rosengren, Acta. Physiol. Scand. 44, 273 (1958).
 [65] U. S. v. Euler, Pharmacol. Rev. 11, 262 (1959).
 [66] J. R. Crout in D. Seligman: Standard Methods of Clinical Chemistry. Academic Press, New York 1961, Bd. 3, S. 62.
 [67] A. Carlsson u. B. Waldeck, Acta Physiol. Scand. 44, 293 (1958).
 [68] B. D. Drujan, T. L. Sourkes, D. S. Layne u. G. F. Murphy, Can. J. Biochem. Physiol. 37, 1153 (1959).
 [69] E. G. McGeer u. P. L. McGeer, Can. J. Biochem. Physiol. 40, 1141 (1962).
 [70] A. Bertler, A. Carlsson u. E. Rosengren, Clin. Chim. Acta 4, 456 (1959).
 [71] A. Carlsson, Pharmacol. Rev. 11, 300 (1963).

Die Äthylendiamin-Methode basiert auf den Arbeiten von *Weil-Malherbe*^[72-74] sowie von *Harley-Mason* und *Laird*^[75]. Der Verlauf der Kondensationsreaktion ist noch nicht ganz geklärt^[55]. Die Kondensationsprodukte von Adrenalin und Noradrenalin können aufgrund ihrer unterschiedlichen Fluoreszenzmaxima unterschieden werden. Auch dieses Verfahren ist für die Bestimmung von Dopamin geeignet^[76]; es wird auch für den Nachweis der Catecholamine auf Chromatogrammen verwendet^[7].

Zur Anreicherung und Trennung der Catecholamine werden u. a. Extraktion^[77, 78], Adsorption an Al_2O_3 ^[79] und vor allem Chromatographie an Kationenaustauschersäulen verwendet^[80, 81]. Die Zahl der in den letzten Jahren publizierten Varianten, die außer der Anreicherung und Trennung insbesondere auch die Stabilisierung der Lutine mit Ascorbinsäure^[55], Natriumsulfit^[82], Natriumtetrahydridborat^[83], Dimercaptopropanol (BAL)^[84] und anderen Antioxidantien sowie die Bedingungen der Oxidation und der Kondensation mit Äthylendiamin betreffen, sind so groß, daß *Häggendal* in seiner Übersicht^[81] feststellte, daß wohl jedes mit Catecholamin-Bestimmungen beschäftigte Laboratorium seine individuelle Methode entwickelt habe.

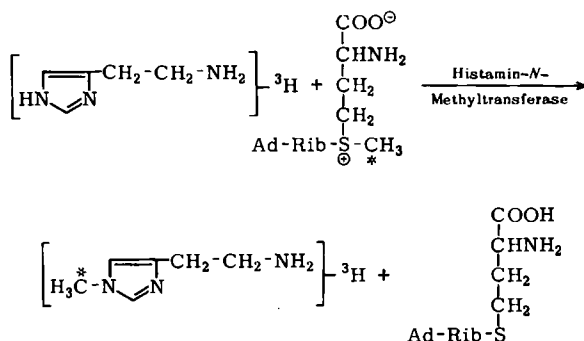
Durch Verringerung der Volumina und Anwendung von Mikroküvetten gelingt es, die Catecholamine im Nanogramm-bereich fluorometrisch zu erfassen. Die jüngsten Bestrebungen gehen insbesondere dahin, möglichst zahlreiche Amine in einer Gewebsprobe zu bestimmen^[85-88] und die Verfahren zu automatisieren^[89-91].

Der fluorometrischen Bestimmung von Histamin geht nahezu ausschließlich die Kondensation mit Phthaldialdehyd nach *Shore* et al. voraus^[92]. Das fluoreszierende Produkt dieser Reaktion ist noch nicht eindeutig identifiziert. Histidin, Spermidin und auch andere Substanzen^[93] geben mit Phthaldialdehyd ebenfalls fluoreszierende Derivate. Dieser Umstand wurde bei sehr zahlreichen Histaminbestimmungen im Gehirn und anderen Geweben nicht gebührend berücksichtigt, so daß die früheren Histamin-Bestimmungen bei weitem zu hohe Werte ergaben. Auch die Versuche zur histochemischen Darstellung des Histamins in Gehirnschnitten mit Phthaldialdehyd mußten aus diesem Grunde scheitern. Das Verfahren war lediglich zur De-

monstration von Histamin in den Mastzellen des Dünndarms brauchbar, wo es in sehr hohen Konzentrationen vorliegt^[94, 95]. In den letzten Jahren ist die zuerst von *Kremzner* und *Wilson*^[96] mitgeteilte Methode zur Abtrennung der störenden Substanzen durch Ionenaustauschchromatographie so weit verbessert worden^[97-100], daß noch 25 ng Histamin zuverlässig bestimmt werden können.

2.5. Radiochemische Methoden

Eine spezifische enzymatische Methode für die Histaminbestimmung haben *Snyder*, *Baldessarini* und *Axelrod* ausgearbeitet^[101]. Sie fügen zur Gewebsprobe eine geringe Menge [^3H]-Histamin und S-Adenosylmethionin mit ^{14}C -markierter S-Methylgruppe sowie Histamin-N-Methyltransferase. Durch das



Schema 1. Radiochemische Histaminbestimmung. Ad-Rib = Adenosyl.

Enzym entsteht aus Histamin spezifisch [$1-^{14}\text{C}$]-Methyl-4-histamin (Schema 1). das $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ -Verhältnis im extrahierten Methylhistamin ist der Histaminmenge in der Gewebsprobe direkt proportional. Auf diese Weise können noch 2 ng Histamin erfaßt werden.

Auf dem gleichen Prinzip der enzymatischen Markierung und Messung des $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ -Verhältnisses beruht auch das Verfahren von *Engelmann* et al.^[102], bei dem die ^{14}C -markierte S-Methylgruppe aus S-Adenosylmethionin durch die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) auf die 3-OH-Gruppe der Catecholamine übertragen wird (siehe dazu Schema 2). *Franklin* und *Majer*^[103] setzen den Proben [^{14}C]-Catecholamine zu und acylieren dann die Hydroxygruppen mit [^3H]-Acetanhydrid. Nach Trennung der markierten Produkte wird das $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -Verhältnis bestimmt. Der Vorteil der Doppelmarkierungsmethoden ist, daß die Isolierung und Reinigung der zu bestimmenden Substanzen keineswegs quantitativ zu verlaufen braucht, denn das Isotopenverhältnis ist ein direktes Maß für die Menge der im Gewebe vorhanden gewesenen Substanz. Es können also beliebig viele Reinigungsschritte in das Verfahren eingebaut werden.

[94] R. Hakanson u. Ch. Owman, *Life Sci.* 6, 759 (1967).

[95] R. Hakanson, Ch. Owman u. N.-O. Sjöberg, *Life Sci.* 6, 2535 (1967).

[96] L. T. Kremzner u. J. B. Wilson, *Biochim. Biophys. Acta* 50, 364 (1961).

[97] L. T. Kremzner u. C. C. Pfeiffer, *Biochem. Pharmacol.* 15, 197 (1966).

[98] M. Medina u. P. A. Shore, *Biochem. Pharmacol.* 15, 1627 (1966).

[99] A. H. Anton u. D. F. Sayre, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 166, 285 (1969).

[100] J. A. Michaelson u. P. Z. Coffman, *Anal. Biochem.* 27, 257 (1969).

[101] S. H. Snyder, R. J. Baldessarini u. J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 153, 544 (1966).

[102] K. Engelmann, B. Portnoy u. W. Lovenberg, *Amer. J. Med. Sci.* 255, 259 (1968).

[103] M. J. Franklin u. J. Majer, *Atomlight* Nr. 67, Dez. 1968 (New England Nuclear Corp.).

[72] H. Weil-Malherbe u. A. D. Bone, *Biochem. J.* 51, 311 (1952).

[73] H. Weil-Malherbe, *Pharmacol. Rev.* 11, 278 (1959).

[74] H. Weil-Malherbe, *Biochim. Biophys. Acta* 40, 351 (1960).

[75] J. Harley-Mason u. A. H. Laird, *Biochem. J.* 69, 59P (1958).

[76] R. Laverty u. D. F. Sharman, *Brit. J. Pharmacol.* 24, 538 (1965).

[77] P. A. Shore u. J. S. Olin, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 122, 295 (1958).

[78] C. C. Chang, *Intern. J. Neuropharmacol.* 3, 643 (1964).

[79] T. L. Sourkes u. B. D. Drujan, *Can. J. Biochem. Physiol.* 35, 711 (1957).

[80] J. Häggendal, *Acta Physiol. Scand.* 59, 242 (1963).

[81] J. Häggendal, *Pharmacol. Rev.* 18, 325 (1966).

[82] R. Laverty u. K. M. Taylor, *Anal. Biochem.* 22, 269 (1968).

[83] E. C. Gerst, O. S. Steinsland u. W. W. Walcott, *Clin. Chem.* 12, 659 (1966).

[84] C. Valori, C. A. Brunori, V. Renzini u. L. Corea, *Anal. Biochem.* 33, 158 (1970).

[85] R. M. Fleming, W. G. Clark, E. D. Fenster u. J. C. Towne, *Anal. Chem.* 37, 692 (1965).

[86] R. F. Vochten u. A. F. de Schaepdryver, *Experientia* 22, 772 (1966).

[87] T. Karya u. M. H. Aprison, *Anal. Biochem.* 31, 102 (1969).

[88] G. B. Ansell u. M. F. Beeson, *Anal. Biochem.* 23, 196 (1968).

[89] R. J. Merrills, *Technicon* Nr. 458, Symposium Frankfurt, 1965.

[90] J. K. Viktoria, A. Baukal u. F. W. Wolff, *Anal. Biochem.* 23, 513 (1968).

[91] L. E. Martin u. C. Harrison, *Anal. Biochem.* 23, 529 (1968).

[92] P. A. Shore, A. Burkhalter u. V. H. Cohn jr., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 127, 182 (1959).

[93] E. A. Carlini u. J. P. Green, *J. Pharm. Chemotherap.* 20, 264 (1963).

Die Geschwindigkeit der enzymatischen [^{14}C]-*N*-Methylierung von Noradrenalin durch die Phenyläthanolamin-*N*-Methyltransferase wird von *Saelens* et al.^[104] für die spezifische quantitative Bestimmung von Noradrenalin in Gegenwart physiologischer Konzentrationen der übrigen Catecholamine benutzt.

2.6. Histochemie

Die Umwandlung von Indol-Derivaten durch Kondensation mit Formaldehyd in Gegenwart von Säure in die intensiv fluoreszierenden β -Carboline wird bei der Reaktion nach *Procházka*^[105] schon lange für den Nachweis der Indole auf Chromatogrammen benutzt. Auch eine Reihe kernsubstituierter β -Phenyläthylamine läßt sich durch Kondensation mit Formaldehyd in fluoreszierende Isochinolin-Derivate überführen^[106].

Wie *Falck* erstmals 1962 beobachtete, erfolgt die Kondensation der Catecholamine und des Serotonins mit Formaldehyd-Gas schon unter sehr milden Bedingungen in Gegenwart von Proteinen oder bestimmten Aminosäuren, wobei intensiv fluoreszierende 3,4-Dihydroisochinoline bzw. das β -Carbolin-Derivat entstehen^[107, 108]. Die Reaktionsprodukte sind partiell an die Proteine gebunden, möglicherweise über Methylenbrücken, so daß sie durch organische Lösungsmittel nicht extrahiert werden können. Diese Beobachtungen bildeten die Grundlage für die im Verlaufe der letzten acht Jahre mit außerordentlichem Erfolg angewendete Methode zur zellulären Lokalisation der Catecholamine und des Serotonins in Gewebsschnitten. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens gaben *Falck* und *Owman*^[109] sowie *Corrodi* und *Jonsson*^[110]. Durch Messung der Anregungs- und Fluoreszenzspektren der Formaldehyd-Kondensationsprodukte mit einem Mikrospektrofluorometer ist es möglich, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in den Zellen zu unterscheiden^[111–115]. Die Begasung von Catecholaminen und Indolaminen mit Formaldehyd-Gas ermöglicht auch den Nachweis dieser Substanzen auf Kieselgel-G-Schichten^[116, 117].

3. Stoffwechsel

3.1. Biogenese

Aus den Formelschemata 2 bis 4 ist zu ersehen, daß die Reaktionen, die zur Bildung der biogenen Amine führen und die im Säugetierorganismus ihren Abbau oder ihre physiologische Inaktivierung bewirken, formal gesehen für die Catecholamine, das Serotonin und das Histamin

identisch sind: Biosynthese durch Decarboxylierung der entsprechenden Aminosäuren, Inaktivierung durch Oxidation und Methylierung. Im Gehirn sind sämtliche mit dem Stoffwechsel der biogenen Amine verknüpften Enzyme nachgewiesen worden^[118].

Für die Biosynthese von Dopamin und Serotonin müssen zunächst durch Hydroxylierung von Tyrosin bzw. von Tryptophan die unmittelbaren Vorstufen der Amine, L-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin (Dopa) bzw. L-5-Hydroxy-tryptophan (5-HTP), bereitgestellt werden. Die Hydroxylierung scheint in beiden Fällen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktionskette zu sein, der durch die Endprodukte gehemmt wird (Rückkopplung) und so die Catecholamin- bzw. die Serotonin-Synthese reguliert^[119–127].

Die Tyrosin-Hydroxylase ist spezifisch auf L-*p*-Tyrosin als Substrat eingestellt. Fe^{2+} und Tetrahydropteridine wirken als Cofaktoren^[127]. Im Gegensatz dazu ist die Tryptophan-Hydroxylase, die ebenfalls Fe^{2+} und Tetrahydropteridine als Cofaktoren benötigt, ein relativ unspezifisches Enzym, das mehrere aromatische Aminosäuren im Benzolring zu hydroxylieren vermag. Allerdings ist das aus Gehirn isolierte Enzym, im Gegensatz zum Enzym aus peripheren Organen, nicht in der Lage, Phenylalanin in Tyrosin umzuwandeln^[128–130].

Dopa und 5-Hydroxy-tryptophan werden im Gehirn, wie zahlreiche Beobachtungen ergeben haben, durch das gleiche Enzym zu den entsprechenden Aminen decarboxyliert. Die zuerst von *Holtz*^[133] in der Niere nachgewiesene Dopa-Decarboxylase ist wenig spezifisch, so daß für das Enzym aus Gehirn außer 5-Hydroxy-tryptophan und Dopa eine Reihe weiterer aromatischer Aminosäuren, z. B. *o*- und *m*-Tyrosin, geeignete Substrate sind. Das Enzym benötigt Pyridoxal-5-phosphat

[104] J. K. Saelens, M. S. Schoen u. G. B. Kovacsics, *Biochem. Pharmacol.* 16, 1043 (1967).

[105] Z. Procházka, *Chem. Listy* 47, 1643 (1953).

[106] N. Seiler u. M. Wiechmann, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 337, 229 (1964).

[107] B. Falck, *Acta Physiol. Scand.* 56, Suppl. 197, 1 (1962).

[108] B. Falck, N.-A. Hillarp, G. Thieme u. A. Torp, *J. Histochem. Cytochem.* 10, 348 (1962).

[109] B. Falck u. Ch. Owman, *Acta Univ. Lundensis* 2, Nr. 7 (1965).

[110] H. Corrodi u. G. Jonsson, *J. Histochem. Cytochem.* 15, 65 (1967).

[111] T. Caspersson, N.-A. Hillarp u. M. Ritzén, *Exp. Cell Res.* 42, 415 (1966).

[112] A. Björklund, B. Ehinger u. B. Falck, *J. Histochem. Cytochem.* 16, 263 (1968).

[113] A. Björklund u. B. Falck, *J. Histochem. Cytochem.* 16, 717 (1968).

[114] A. Björklund, B. Falck u. R. Hakanson, *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 318, 1 (1968).

[115] E. Solcia, R. Sampietrou u. C. Capella, *Histochemie* 17, 273 (1969).

[116] S. Aures, R. Fleming u. R. Hakanson, *J. Chromatog.* 33, 480 (1968).

[117] E. J. Cowles, G. M. Christensen u. A. C. Hilding, *J. Chromatog.* 35, 389 (1968).

[118] N. Seiler in A. Lajtha: *Handbook of Neurochemistry*. Plenum Press, New York 1969, Bd. 1, S. 325.

[119] T. Nagatsu, M. Levitt u. S. Udenfriend, *J. Biol. Chem.* 239, 2910 (1964).

[120] S. Udenfriend, *Pharmacol. Rev.* 18, 43 (1966).

[121] E. Costa u. N. H. Neff in E. Costa, L. J. Côté u. M. D. Yahr: *Biochemistry and Pharmacology of the Basal Ganglia*. Raven Press, Hewlett, New York 1966, S. 141.

[122] L. Stjärne, F. Lishajko u. R. H. Roth, *Nature* 217, 770 (1967).

[123] S. Spector, R. Gordon, A. Sjödsma u. S. Udenfriend, *Mol. Pharmacol.* 3, 549 (1967).

[124] N. H. Neff u. E. Costa, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 160, 40 (1968).

[125] T. N. Tozer, N. H. Neff u. B. B. Brodie, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 153, 177 (1966).

[126] W. Lovenberg, E. Jequier u. A. Sjödsma, *Science* 155, 217 (1967).

[127] S. Udenfriend in: *The Harvey Lectures*. Academic Press, New York 1966, S. 57.

[128] A. Ichiyama, S. Nakamura, Y. Nishizuka u. O. Hayashi, *Advan. Pharmacol.* 6A, 5 (1968).

[129] W. Lovenberg, E. Jequier u. A. Sjödsma, *Advan. Pharmacol.* 6A, 21 (1968).

[130] E. Jequier, D. S. Robinson, W. Lovenberg u. A. Sjödsma, *Biochem. Pharmacol.* 18, 1071 (1969).

[131] P. Holtz u. D. Palm, *Ergeb. Physiol.* 58, 31 (1966).

[132] D. A. V. Peters, P. L. McGeer u. E. G. McGeer, *J. Neurochem.* 15, 1431 (1968).

[133] P. Holtz, *Naturwissenschaften* 27, 724 (1939).

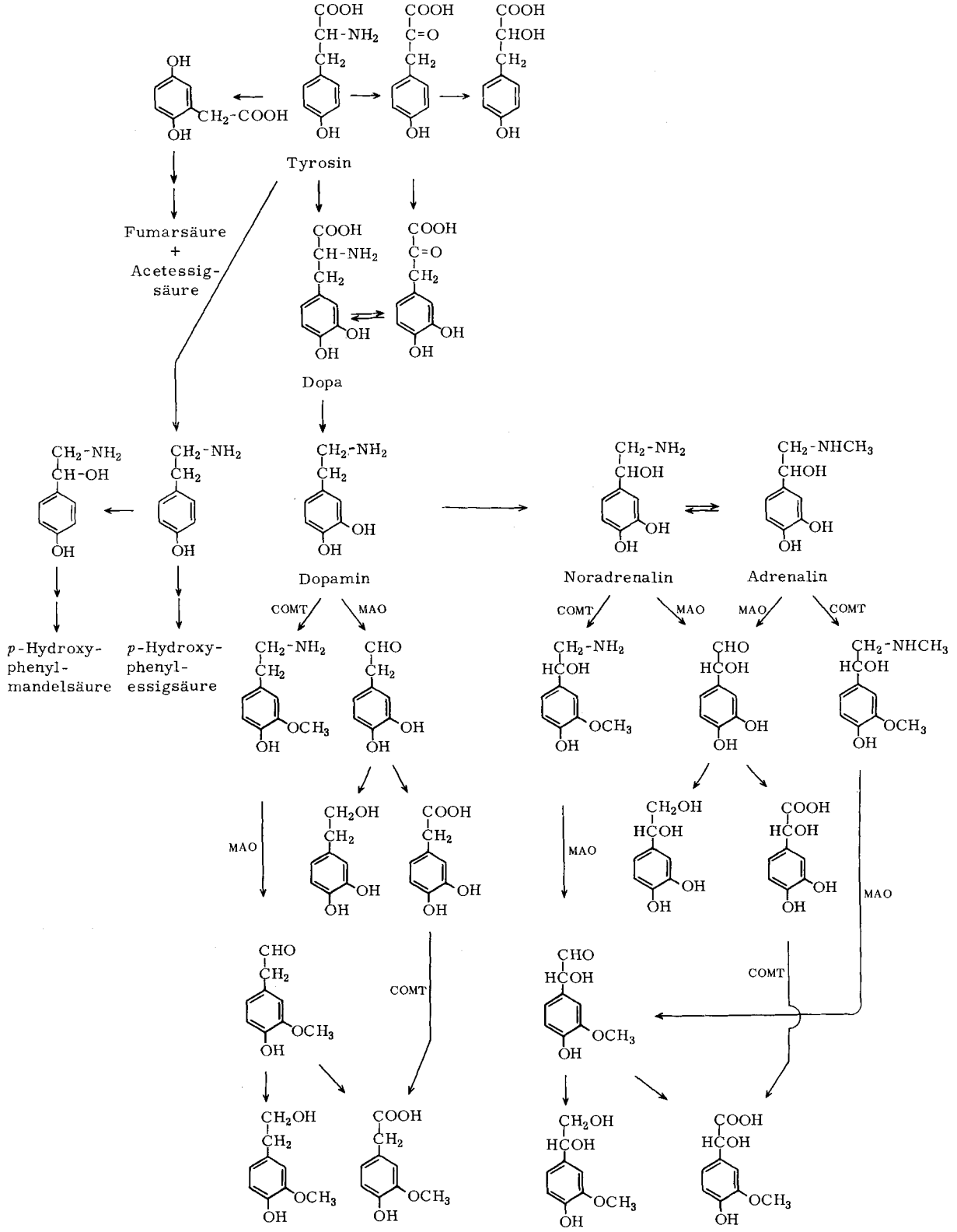
[134] W. Lovenberg, H. Weissbach u. S. Udenfriend, *J. Biol. Chem.* 237, 89 (1962).

[135] T. L. Sourkes, *Pharmacol. Rev.* 18, 53 (1966).

als Cofaktor^[134, 135]. Daß die Decarboxylierung der Aminosäuren nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Amin-Biosynthese sein kann, erhellt daraus, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Dopa-Decarboxylase 75mal höher ist als die der Tryptophan-Hydroxylase^[132]. Histidin kann zwar ebenfalls durch die unspezifische Decarboxylase für aromatische L-Aminosäuren decarboxyliert werden^[134], doch besteht noch

keine Einigkeit darüber, ob das Histamin im Gehirn physiologisch durch dieses oder durch ein spezifischeres Enzym gebildet wird^[136].

Der letzte Schritt in der Noradrenalin-Biosynthesekette ist die Hydroxylierung der Äthylaminseitenkette des Dopamins durch die Dopamin-β-Hydroxylase. Die Hydroxylierung verläuft in Gegenwart von Ascorbin-



Schema 2. Biogenese und Stoffwechsel von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. MAO = Monoamin-Oxidase, COMT = Catecholamin-O-Methyltransferase.

nolamin-*N*-Methyltransferase, im Gehirn mit Sicherheit nachgewiesen worden. Methylgruppendonor dieser Reaktion ist wie in zahlreichen biologischen Methylierungsprozessen *S*-Adenosylmethionin^[145]. Adrenalin kann auch zu Noradrenalin entmethyliert werden.

thylierung physiologisch inaktiviert^[146]. Die Catecholamin-*O*-Methyltransferase (COMT) überträgt die Methylgruppe des *S*-Adenosylmethionins auf eine Reihe Brenzcatechin-Derivate, wobei das Verhältnis von 3- zu 4-*O*-Methylierung stark von der Struktur der Seitenkette

Tabelle 1. Topographische Verteilung der biogenen Amine im Gehirn (Hund oder Kätze). Konzentrationsangaben in ng/g Gewebefeuchtgewicht [143, 258, 259] (s. dazu auch Abb. 1).

Gehirnregion	Acetylcholin	Dopamin	Noradrenalin	Serotonin	Histamin
Bulbus olfactorius	1300	<100	<100	<100	<100
Neocortex (Großhirnrinde)	2000	<100	<100	300	<100
Cornu ammonis (Ammonshorn)		<100	<100	900	<100
Corpus striatum	3000	9900	<100	700	140
Thalamus,	3000	<100			
mediale Region			240	500	250
ventro-laterale Region			80	0	75
Hypothalamus	1900	250			
Corpora mamillaria			410		1150
ventrale Region			900		800
dorsale Region			400		480
präoptische Region			280		430
Substantia nigra					
pars compacta		760			
pars reticularis		340			
Tegmentum	1600	200	370	1000	200
Cerebellum (Kleinhirn)	200	<100	<100	<100	0
Area postrema			1040	260	920
Hypophyse, Vorderlappen					2400
Hinterlappen					1700
Hypophysenstiel		1300		1400	5200

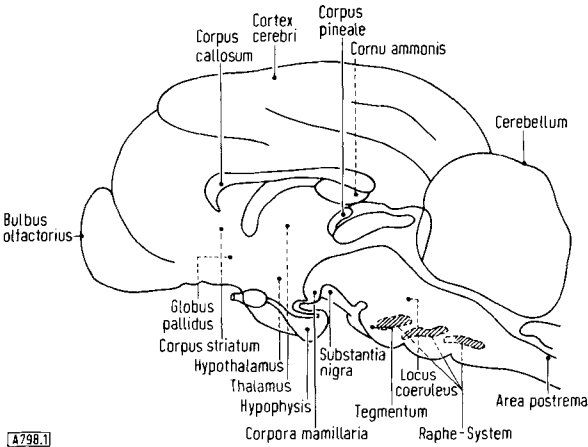


Abb. 1. Medianansicht der rechten Gehirnhälfte der Katze. Die erwähnten Gehirnteile und Regionen sind durch ausgezogene Linien markiert, wenn sie in der Schnittebene liegen, und durch gestrichelte Linien, wenn sie unterhalb der Schnittebene liegen.

3.2. Abbau

Nach heutiger Auffassung werden aus der Nervenzelle durch Nervenreiz oder durch sympathicomimetisch wirkende Substanzen freigesetzte Catecholamine entweder durch einen aktiven Rücktransport oder durch 3-*O*-Me-

des Benzcatechin-Derivates abhängt^[147]. In vivo spielt die 4-*O*-Methylierung nur eine untergeordnete Rolle. Auch das Histamin wird im Gehirn in hohem Ausmaß an N-1 methyliert (vgl. Schema 4)^[148, 149], während die physiologische Inaktivierung des Serotonins durch Methylierung keine Rolle spielt. Hingegen ist die Methylierung des *N*-Acetyl-serotonins durch die *N*-Acetyl-serotonin-*O*-Methyltransferase in der Zirbeldrüse ein wichtiger Schritt der Melatonin-Biosynthese (vgl. Schema 3)^[150].

Der zweite Weg der physiologischen Inaktivierung der Amine, die oxidative Desaminierung durch Aminoxydasen, führt zunächst zu den in der Regel nicht unmittelbar faßbaren Aldehyden. Diese werden dann entweder zu den Säuren dehydriert oder zu den Alkoholen reduziert. Generell entstehen aus β -Phenyläthylamin-Derivaten bevorzugt die Phenylessigsäuren, aus β -Phenyläthanolaminen die Äthylenglykole. Dementspre-

[145] L. A. Pohorecky, M. Zigmond, H. Karten u. R. J. Wurtman, J. Pharmacol. Exp. Therap. 165, 190 (1969).
[146] I. J. Kopin, Pharmacol. Rev. 18, 513 (1966).
[147] S. Senoh, J. Daly, J. Axelrod u. B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. 81, 6240 (1959).
[148] D. D. Brown, R. Tomchick u. J. Axelrod, J. Biol. Chem. 234, 2948 (1959).

[149] J. Axelrod, P. D. McLean, R. W. Albers u. H. Weissbach in S. S. Kety u. J. Elkes: Regional Neurochemistry. Pergamon Press, New York 1961, S. 307.
[150] R. J. Wurtman u. J. Axelrod, Advan. Pharmacol. 6A, 141 (1968).
[151] S. M. Schanberg, J. J. Schildkraut, G. R. Breese u. I. J. Kopin, Biochem. Pharmacol. 17, 247 (1968).
[152] N.-E. Andén, B.-E. Roos u. B. Werdinius, Life Sci. 2, 448 (1963).
[153] A. Carlsson u. N.-A. Hillarp, Acta Physiol. Scand. 55, 95 (1962).
[154] A. Carlsson u. B. Waldeck, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 16, 133 (1964).
[155] S. Kveder, S. Iskrac u. D. Keglevic, Biochem. J. 85, 447 (1962).
[156] D. Eccleston, A. T. B. Moir, H. W. Reading u. I. M. Ritchie, Brit. J. Pharmacol. 28, 367 (1969).
[157] H. Hidaka, T. Nagatsu u. K. Yagi, J. Neurochem. 16, 783 (1969).
[158] H. Hidaka, T. Nagatsu, K. Takeya, S. Matsumoto u. K. Yagi, J. Pharmacol. Exp. Therap. 166, 272 (1969).

chend findet man im Gehirn als Stoffwechselprodukt des Noradrenalins hauptsächlich (4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)äthylenglykol, das in Form seines 4-O-Sulfates nachgewiesen wurde^[151], während das Noradrenalin in peripheren Organen vorwiegend in 4-Hydroxy-3-methoxy-mandelsäure umgewandelt wird (vgl. Schema 2). Dopamin wird im Gehirn und in den peripheren Organen zu Homovanillinsäure (4-Hydroxy-3-methoxy-phenylessigsäure) und zu 3,4-Dihydroxy-phenylessigsäure oxidiert. Es existieren Hinweise dafür, daß zunächst die 3,4-Dihydroxy-phenylessigsäure entsteht, die später 3-O-methyliert wird^[152,153]. Es konnte aber auch 3-Methoxytyramin im Gehirn nachgewiesen werden, so daß ein Teil des Dopamins zweifellos auch durch direkte Methylierung inaktiviert werden kann^[143,154].

Im Striatum wird nicht nur Dopamin, sondern auch Noradrenalin in der Hauptsache durch Oxidation abgebaut^[144]; dadurch unterscheiden sich die dopaminreichen Zellen des Striatums sehr deutlich von den Nervenzellen der Gehirnrinde.

Auch aus Serotonin entsteht außer 5-Hydroxy-indolylessigsäure zu einem geringen Anteil der entsprechende Alkohol, 5-Hydroxy-tryptophol (vgl. Schema 3)^[155, 156]. Inwieweit die Inaktivierung des Serotonins durch ein kürzlich im Gehirn nachgewiesenes Sulfotransferase-System^[157, 158] in vivo eine Rolle spielt, kann zur Zeit noch nicht abgeschätzt werden.

Die in den Mitochondrien lokalisierten Monoamin-Oxidasen (MAO)^[118] sind für die Regulation der Aminkonzentration in den Zellen mitverantwortlich. Es sind Flavoproteine^[159,160], die Cu^{2+} enthalten. Mitochondrienpräparate zeigen eine MAO-Aktivität gegen alle Monoamine. Die Aktivität der Monoamin-Oxidasen fällt in der Reihe Tyramin > Dopamin > Tryptamin > Serotonin > Noradrenalin; sie haben keine Stereospezifität^[161,162].

Obwohl die Monoamin-Oxidasen schon seit mehr als 30 Jahren bekannt sind, gelang es erst in der jüngsten Zeit, ihre Heterogenität direkt nachzuweisen. Elektrophoretisch wurden vier Enzyme mit unterschiedlicher Substratspezifität aus Gehirn- und Lebermitochondrien voneinander getrennt^[163-168]. Welche Bedeutung diese verschiedenen Monoamin-Oxidasen für den Katabolis-

mus der Monoamine im Zentralnervensystem haben, ist nicht zu entscheiden, solange ungewiß ist, ob verschiedene Monoamin-Oxidasen in verschiedenen Mitochondrien lokalisiert sind oder ob alle Mitochondrien das gleiche Enzymmuster besitzen. Eine Monoamin-Oxidase katalysiert auch die Oxidation von 1-Methyl-4-histamin zu 1-Methyl-imidazolylessigsäure (vgl. Schema 4). Die direkte Oxidation des Histamins, die in den peripheren Organen durch eine Diamin-Oxidase bewirkt wird^[169], findet im Gehirn sehr wahrscheinlich nicht statt, da in diesem Organ die Diamin-Oxidase-Aktivität sehr gering ist. Somit ist die Methylierung am Imidazolstickstoff durch die Histamin-N-Methyltransferase^[148] der Hauptweg der physiologischen Inaktivierung des Histamins. Dimethylhistamin wurde lediglich nach Gabe großer Mengen Histamin beobachtet^[170].

3.3. Speicherung und Freisetzung

Ein Ausgangspunkt für die intensive Beschäftigung mit den biogenen Aminen im Gehirn war außer ihrer ungleichmäßigen Verteilung (vgl. Tabelle 1) die Beobachtung, daß durch Hemmer der Monoamin-Oxidase die Konzentration mehrerer Amine im Gehirn erhöht, durch Reserpin und reserpinähnliche Substanzen gesenkt wurde, wobei die Änderung der Aminkonzentration im Gehirn mit ausgeprägten Stimmungs-, Affekt- und Verhaltensänderungen einherging^[171]. Um zu einem Verständnis der chemischen, biologischen und pharmakologischen Zusammenhänge gelangen zu können, war es zunächst notwendig, die Amine innerhalb des Organismus, der einzelnen Organe und schließlich in bestimmten Zellen und Zellelementen zu lokalisieren.

Mit der histochemischen Fluoreszenzmethode (vgl. Abschnitt 2.6) konnten Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in den Nervenzellen zahlreicher Gehirnnareale und den Nervenfasern mit ihren terminalen Verzweigungen ebenso wie in den Endigungen des sympathischen Nervensystems nachgewiesen werden. Außerdem wurden Hinweise dafür erbracht, daß die biogenen Amine im Gehirn in spezifischen Neuronen lokalisiert sind^[172-176]. Auch durch elektronenmikroskopische Autoradiographie gelang es, die Speicherung von [^3H]-Noradrenalin, das in einen Gehirnvventrikel injiziert worden war, in den Nervenzellen und ihren Terminalen nachzuweisen^[177].

[159] K. F. Tipton, *Biochem. J.* 104, 36P (1967).

[160] S. Nara, I. Igaue, B. Gomes u. K. T. Yasonubu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 23, 324 (1966).

[161] S. Nara, B. Gomes u. K. T. Yasonubu, *J. Biol. Chem.* 241, 2774 (1966).

[162] P. Pratesi u. H. Blaschko, *Brit. J. Pharmacol.* 14, 356 (1959).

[163] M. B. H. Youdim, G. G. S. Collins u. M. Sandler, 2. Intern. Meeting of the Intern. Soc. for Neurochemistry, Mailand, Sept. 1969.

[164] G. G. S. Collins, M. B. H. Youdim u. M. Sandler, *FEBS-Letters* 1, 215 (1968).

[165] C. Shih u. S. Eiduson, *Nature* 224, 1309 (1969).

[166] V. Z. Gorkin, *Experientia* 25, 1142 (1969).

[167] M. B. H. Gomes, I. Igaue u. H. G. Klöpfner, *Arch. Biochem. Biophys.* 132, 16 (1969).

[168] G. G. S. Collins, M. Sandler, E. D. Williams u. M. B. H. Youdim, *Nature* 225, 817 (1970).

[169] F. Buffoni, *Pharmacol. Rev.* 18, 1163 (1966).

[170] R. W. Schayer in O. Eichler u. A. Farah: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Springer, Berlin 1966, Bd. 17/1, S. 672.

[171] F. Th. Brücke u. O. Hornykiewicz: *Pharmakologie der Psychopharmaka*. Springer, Berlin 1966.

[172] K.-A. Norberg, *Brain Res.* 5, 125 (1967).

[173] J. Glowinski u. R. J. Baldessarini, *Pharmacol. Rev.* 18, 1201 (1966).

[174] K. Fuxe u. T. Hökfelt, *Acta Physiol. Scand.* 66, 245 (1966).

[175] N.-E. Andén, K. Fuxe, B. Hamberger u. T. Hökfelt, *Acta Physiol. Scand.* 67, 306 (1966).

[176] K. Fuxe, T. Hökfelt u. U. Ungerstedt, *Advan. Pharmacol.* 6A, 235 (1968).

[177] L. Descarries u. B. Droz, *C. R. Acad. Sci. Paris* 266, 2480 (1968).

Ganz besonders bedeutsame Hinweise auf die Funktionsweise der biogenen Amine sind aus ihrer Lokalisation in den Synapsen, den Kontaktstellen zweier Nervenzellen, erhalten worden. Es gelang nämlich, durch Zentrifugation der rohen Mitochondrienfraktion aus Gehirnhomogenat in Dichtegradienten partikuläre Fraktionen abzutrennen, die durch Elektronenmikroskopie als die abgerissenen Endigungen der Nervenzellen identifiziert werden konnten^[178, 179]. In diesen Nervenendigungen fand man, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, die Amine und auch die Enzyme, die mit dem Stoffwechsel der Amine verknüpft sind, so daß man schließen muß, daß die Synapsen nicht nur morphologische, sondern auch biochemische Einheiten darstellen. In Abbildung 2 ist eine elektronenmikroskopische Aufnahme zentraler

Tabelle 2. Verteilung der biogenen Amine und einiger mit ihrem Stoffwechsel verknüpften Enzyme auf die submitochondrialen Fraktionen aus Gehirnhomogenat. (Die Zahlenangaben in der Tabelle sind relative Konzentrationen bzw. relative Aktivitäten, das ist der Prozentsatz Amin bzw. Enzymaktivität, der in der jeweiligen Fraktion wiedergefunden wurde, geteilt durch den Prozentsatz an wiedergefundenem Protein.)

Amin oder Enzym	Myelin	kleine Nervenendigungen	Nervenendigungen I	Nervenendigungen II	Mitochondrien	Lit.
Noradrenalin	0.32	2.05	1.66	0.77	0.72	[261]
Dopamin	0.79	1.85	1.13	0.91	0.71	[261]
Serotonin	0.61	0.78	2.17	0.76	0.48	[260]
Histamin	0.72	2.70	1.65	0.44	0.70	[181]
Acetylcholin	0.15	2.24	2.99	0.94	0.58	[262]
Tyrosin-Hydroxylase	2.28	2.43	1.83	0.54	0.36	[263]
Tryptophan-Hydroxylase	0.83		1.7		0.47	[264]
Dopa-Decarboxylase	1.09	1.26	1.47	0.90	0.87	[263]
Monoamin-Oxidase	0.36	0.42	0.53	0.88	1.39	[263]
Na-K-ATPase	0.96	1.12	1.24	1.23	0.16	[263]
Acetylcholin-Esterase	1.51	1.26	1.35	0.94	0.77	[263]
Cholin-Acetylase	1.72	1.95	1.46	0.86	0.79	[263]
Catecholamin-O-Methyltransferase	0.54	0.94	1.02	1.42	1.01	[180]

Synapsen wiedergegeben. Außer den Mitochondrien, die man in den Synapsenapparaten regelmäßig antrifft, sowie den verdickten prä- und postsynaptischen Membranen fallen besonders die zahlreichen Vesikel auf. Neben

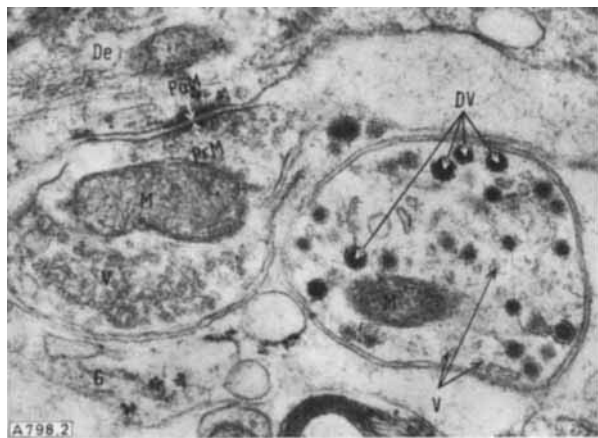


Abb. 2. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Synapsen aus dem Bereich der Substantia nigra der Ratte. M = Mitochondrien; V = klare synaptische Vesikel; DV = granuliert synaptische Vesikel (dense core vesicles); PrM = präsynaptische Membran; PoM = postsynaptische Membran; G = Gliazelle; De = Dendrit. (Aufnahme von Dr. I. J. Bak, Frankfurt/Main; Vergrößerung 40000fach.)

[178] V. P. Whittaker, Progr. Biophys. Mol. Biol. 15, 39 (1965).
[179] E. De Robertis, Science 156, 907 (1967).

klaren, runden Vesikeln mit einem Durchmesser von 400 – 600 Å beobachtet man granuliert Vesikel mit einem Durchmesser von 800 – 1200 Å. Für periphere sympathische Nervenendigungen sind kleinere granuliert Vesikel typisch.

Die Speicherung biogener Amine in Vesikeln konnte unmittelbar nachgewiesen werden, nachdem es De Robertis et al. gelang, die Membranen der abgerissenen Nervenendigungen durch einen osmotischen Schock zum Platzen zu bringen, die Vesikel durch Zentrifugation in einem Dichtegradienten von den anderen Membranfraktionen abzutrennen^[180–184] und die Anwesenheit der biogenen Amine in der Vesikelfraktion aufzuzeigen.

Ferner ließ sich nachweisen, daß radioaktiv markierte biogene Amine in die Vesikel aufgenommen werden^[185–190].

Uchizono machte erstmals^[191] auf klare ovale Vesikel mit einem Durchmesser von 400–600 Å aufmerksam. Sie werden von diesem Autor als die Vesikel der inhibitorischen Neuronen betrachtet und sollen γ -Aminobuttersäure als Überträgersubstanz enthalten. Es ist jedoch bisher nicht gelungen, die Vesikel verschiedener Arten voneinander zu trennen, auch ist keineswegs geklärt, ob eine Synapse in ihren verschiedenen Arten von Vesikeln das gleiche Amin oder verschiedene Substanzen speichert.

[180] E. De Robertis, Pharmacol. Rev. 18, 413 (1966).
[181] K. Kataoka u. E. De Robertis, J. Pharmacol. Exp. Therap. 156, 114 (1967).
[182] A. Pellegrino de Iraldi, L. M. Zieher u. G. J. Etcheverry, Advan. Pharmacol. 6A, 257 (1968).
[183] V. P. Whittaker, Pharmacol. Rev. 18, 401 (1966).
[184] W. Wesemann, FEBS-Letters 3, 80 (1969).
[185] G. K. Aghajanian u. F. E. Bloom, Science 153, 308 (1966).
[186] G. K. Aghajanian u. F. E. Bloom, J. Pharmacol. Exp. Therap. 156, 407 (1967).
[187] G. K. Aghajanian u. F. E. Bloom, J. Pharmacol. Exp. Therap. 156, 23 (1967).
[188] N. J. Lenn, Amer. J. Anat. 120, 377 (1967).
[189] R. M. Marchbanks, J. Neurochem. 13, 1481 (1966).
[190] J. D. Robinson, J. H. Anderson u. J. P. Green, J. Pharmacol. Exp. Therap. 147, 236 (1965).
[191] K. Uchizono, Nature 207, 642 (1965).

Die Entdeckung der aminspeichernden Vesikel erhielt ihre hervorragende Bedeutung durch die Vorstellungen, die im Laufe der Zeit über die Funktionsweise der biogenen Amine als neurochemische Überträgerstoffe entwickelt worden waren, vor allem durch die von *Katz*^[192] geäußerte Hypothese, nach der die Überträgerstoffe nicht als einzelne Moleküle, sondern gleichzeitig in größerer Anzahl in den Synapsen freigesetzt werden. Die Vesikel konnten als das morphologische Äquivalent dieser Quantenhypothese betrachtet werden.

Synapsen finden sich an den Dendriten, am Zelleib selbst und auch am Axon. Normalerweise wird zwischen dem Zellinneren und dem Außenmedium von den Nervenzellen ein Potential von etwa -70 mV aufrechterhalten. Wird dieses Membranpotential an einer beliebigen Stelle der Zellmembran durch eine geeignete Maßnahme genügend verringert, so bricht es vollständig zusammen. Es entsteht ein elektrischer Impuls, der sich in alle Richtungen ausbreitet. Die Geschwindigkeit der Ausbreitung, die Höhe des Impulses und sein zeitlicher Ablauf werden durch die anatomischen Gegebenheiten der jeweiligen Nervenzelle bestimmt. Durch das Axon gelangt der Impuls an die Synapsen anderer Nervenzellen. Man unterscheidet excitatorische und inhibitorische Neuronen. Der von einem excitatorischen Neuron stammende Impuls bewirkt über die entsprechenden Synapsen eine partielle Depolarisation der neuronalen Membran und erleichtert dadurch die Entstehung eines elektrischen Impulses; inhibitorische Neuronen bewirken umgekehrt eine Hyperpolarisation der neuronalen Membran. Sie hemmen dadurch die Impulsentstehung. Da an den Nervenzellen sowohl excitatorische als auch inhibitorische Synapsen in großer Zahl endigen – es können bis zu 50 000 sein – und diese parallel oder in bestimmter zeitlicher Folge nacheinander auf die Nervenzelle einwirken können, liegt es auf der Hand, daß durch diese Maßnahmen die Nervenzellen sehr differenziert steuerbar sind. Außer durch die klassische Entdeckung von *T. R. Elliott* (1905) von der äquivalenten Wirkung des Adrenalins und eines Sympathicusreizes und den Versuchen von *O. Loewi* (1923), in welchen die Freisetzung von Acetylcholin im Froschherzen nach Vagusreizung und die Erzeugung eines Nervenimpulses durch das freigesetzte Acetylcholin nachgewiesen wurde, sind insbesondere physiologische Argumente entscheidend für die Entwicklung der Vorstellung gewesen, daß die Erregungsübertragung von einer Nervenzelle auf die andere in der Synapse essentiell auf chemischem Weg erfolgt:

1. Die Synapse stellt in beiden Richtungen einen hohen Widerstand für den elektrischen Strom dar.
2. Während das Axon einen Impuls in beiden Richtungen fortzuleiten vermag, ist die Leitung an der Synapse streng unipolar, d. h., es werden nur elektrische Impulse fortgeleitet, die von der präsynaptischen Faser ankommen.
3. An der Synapse wird die Weiterleitung des Impulses um etwas weniger als 1 ms verzögert. Man kann annehmen, daß diese Verzögerung durch die Freisetzung des Überträgerstoffes und dessen Transport zum Rezeptor bedingt ist.

Lediglich in den im Tierreich selten anzutreffenden Ephapten^[*] erfolgt die Erregungsübertragung rein physikalisch.

Zunächst wurden hauptsächlich Hypothesen über die Art der Erregungsübertragung in den Synapsen für das Acetylcholin als Transmittersubstanz entwickelt, insbesondere aufgrund von Untersuchungen an den Muskelendplatten und bestimmten Ganglien. Später wurden diese Vorstellungen auf die Wirkungsweise von Noradrenalin und Serotonin übertragen^[193]. In Abbildung 3 sind die wichtigsten dieser Vorstellungen am Beispiel des Noradrenalins schematisch zusammengefaßt.

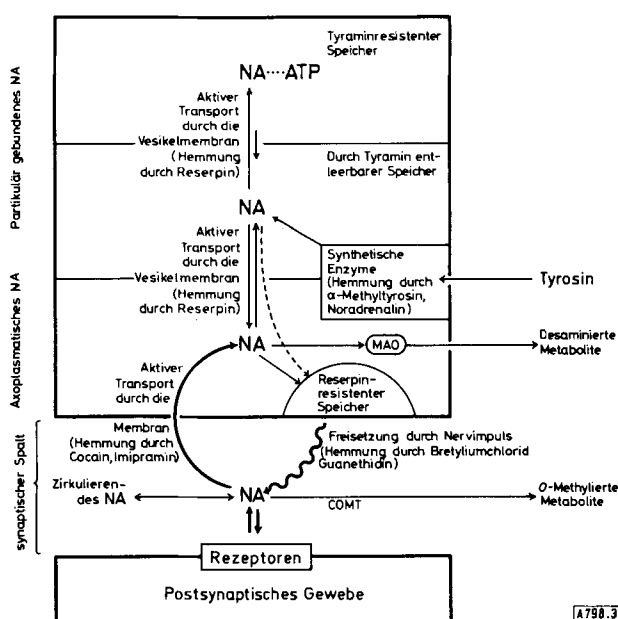


Abb. 3. Schematische Darstellung der Vorstellungen über die Wirkungsweise einer noradrenergen Synapse (in Anlehnung an [201]). NA = Noradrenalin, MAO = Monoamin-Oxidase, COMT = Catecholamin-O-Methyltransferase, Imipramin = *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepin-hydrochlorid, Bretyliumchlorid = Äthyl(*o*-brombenzyl)dimethylammoniumchlorid, Guanethidin = 2-(*O*-tathydro-1-azocinyl)äthyl-guanidiniumsulfat.

Von der Synthese eines Aminmoleküls bis zur Entfaltung seiner physiologischen Wirkung und schließlich seiner Umwandlung in ein physiologisch inaktives Derivat umfaßt sein Lebenszyklus im wesentlichen die folgenden Stufen^[194]:

1. Aktiver Transport der Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan, Histidin) durch die Blut-Hirn-Schranke und durch die neuronale Zellmembran. Diese Schritte werden durch Permeasen katalysiert.

[192] *B. Katz*, Proc. Roy. Soc. B 155, 455 (1962).

[*] Ephaptische oder elektrotroische Verbindungen sind analog den Synapsen zur Erregungsübertragung vorgesehene Interphasen, jedoch mit relativ geringem elektrischem Widerstand. Sie kommen vorzugsweise im Nervensystem niederer Tiere vor. Im Zentralnervensystem von Säugetieren wurden sie bisher nicht beobachtet.

[193] *E. Costa* u. *B. B. Brodie*, Progr. Brain Res. 8, 168 (1964).

[194] *F. E. Bloom* u. *N. J. Giarmen*, Annu. Rev. Pharmacol. 8, 229 (1968).

2. Schrittweise Biosynthese durch Hydroxylierung und Decarboxylierung. Der letzte Schritt der Noradrenalin-Synthese, die β -Hydroxylierung von Dopamin, erfolgt an der Vesikelmembran^[195, 196]. Auch das aminabbauende Enzym, die Monoamin-Oxidase, die normalerweise in der äußeren Vesikelmembran lokalisiert ist, konnte kürzlich auch in den noradrenalinspeichernden Vesikeln des Herzens wahrscheinlich gemacht werden^[197].

3. Aufnahme des Amins durch aktiven, ATP- und Mg^{2+} -abhängigen Transport in ein Speichervesikel und seine Assoziation im Vesikel mit bindenden Substanzen^[198–200]. In dieser Form ist das Amin physiologisch inaktiv. Es steht im dynamischen Gleichgewicht mit anderen Speicherformen, deren morphologisches Äquivalent jedoch nicht gesichert ist.

4. Physiologische Freisetzung des Amins durch einen Nervimpuls. In dieser aktiven Form kann sich das Amin mit dem Rezeptorprotein oder anderen spezifischen Proteinen (z. B. Monoamin-Oxidase) vereinigen.

5. Dissoziation des Amins vom Rezeptorprotein und Terminierung der physiologischen Wirkung.

In die Blutbahn injiziertes [3H]-Noradrenalin wird bevorzugt in den Vesikeln der Endigungen des sympathischen Nervensystems gespeichert. Durch Tyraminapplikation konnten in diesen Endigungen zwei Speicherformen des [3H]-Noradrenalins unterschieden werden. Die eine ist tyramin-resistent und enthält das Noradrenalin an ATP komplex gebunden, die andere ist durch Tyramin leicht entleerbar und steht im Austausch mit dem Noradrenalin der extragranulären Flüssigkeit. Die Gleichgewichtslage zwischen dem axoplasmatischen und dem partikulär gebundenen Noradrenalin wird durch die Aufnahme und Freisetzung des Amins durch die Vesikeln und durch seine Metabolisierung durch die Monoamin-Oxidase bestimmt.

Ein durch die präsynaptische Nervenfaser ankommender Impuls setzt das Noradrenalin vermutlich aus einem kleinen Pool frei, der weder durch Tyramin noch durch Reserpin entleert werden kann^[201]. Von diesem Speicher gelangt es durch Diffusion in den synaptischen Spalt und an den Rezeptor. Durch die Vereinigung des Amins mit dem Rezeptorprotein wird die Permeabilität der Neuralmembran in spezifischer Weise für Ionen verändert und damit ihre Polarisation beeinflusst.

Die Wirkung des Amins am Rezeptor wird z. B. beim Noradrenalin durch aktiven Rücktransport terminiert, der sich in der axonalen Membran abspielt. Aus dem Axoplasma gelangt das Amin sehr rasch in die Speicher-

granula. Ein kleiner Anteil des durch den Nervimpuls freigesetzten Noradrenalins wird durch 3-O-Methylierung inaktiviert. Diese Reaktion katalysiert die Catecholamin-O-Methyltransferase.

Unsere Vorstellungen von der Wirkungsweise einer adrenergen Synapse (d. h. einer Synapse, in der das Noradrenalin als chemischer Überträger wirken soll) stehen im Einklang mit zahlreichen pharmakologischen Experimenten, auf die hier nicht im einzelnen eingegangen werden kann. Sie lassen sich auch auf die Wirkungsweise einer zentralen noradrenergen Synapse und im Prinzip wohl auch auf die Wirkungsweise von Dopamin, Serotonin und Histamin in speziellen Synapsen übertragen, wenn es auch hier erst wenige experimentelle Befunde gibt. Von einigen Abweichungen abgesehen, gelten diese Vorstellungen auch für die Wirkungsweise des Acetylcholins in einer cholinergischen Endigung^[202]. Wie Noradrenalin ist Acetylcholin in unterschiedlich leicht entleerbaren Speichern granulär gebunden, auch findet sich ein geringer Anteil im Axoplasma. Im Unterschied zum Noradrenalin wird aber das durch einen Nervimpuls freigesetzte und mit dem Rezeptor assoziierte Acetylcholin durch die in der postsynaptischen Membran gebundene Acetylcholin-Esterase^[118, 179] in Cholin und Essigsäure gespalten und so seine physiologische Wirkung terminiert. Der aktive Rücktransport des Cholins in die Synapse entspricht formal dem Rücktransport, der für die Terminierung der Noradrenalin-Wirkung verantwortlich gemacht wird.

Abgesehen von den noradrenergen Neuronen des Zentralnervensystems wird Noradrenalin als die Überträgersubstanz in den Endigungen der postganglionären Fasern des sympathischen Nervensystems angesehen, während Acetylcholin als die Überträgersubstanz der präganglionären Fasern dieses Systems und des parasympathischen Nervensystems gilt. Nun hat man aber auch in sympathischen Ganglien Acetylcholin-Esterase^[203] und Acetylcholin^[204] gefunden. Diese und zahlreiche andere Hinweise^[205], die *Burn* und *Rand* erstmals zusammenfaßten^[206, 207], führten zur Aufstellung einer interessanten Hypothese, die das oben geschilderte Bild von der Wirkungsweise des Noradrenalins teilweise in Frage stellt.

Die wesentliche Behauptung dieser Hypothese ist, daß durch den Nervimpuls in einer cholinergen Synapse das zunächst freigesetzte Acetylcholin im zweiten Schritt eine weitere Menge des Acetylcholins freisetzt, das für die Erregungsübertragung verantwortlich ist. In gleicher Weise soll in einer noradrenergen Synapse primär freigesetztes Acetylcholin die Freisetzung von Noradrenalin bewirken.

[195] L. T. Potter u. J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 142, 299 (1963).

[196] M. Oka, K. Kajikawa, K. Ohuchi, H. Yoshida u. R. Imaizumi, *Life Sci.* 6, 461 (1967).

[197] J. de Champlain, R. A. Mueller u. J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 166, 339 (1969).

[198] U. S. v. Euler u. F. Lishajko, *Acta Physiol. Scand.* 57, 469 (1963).

[199] A. Philippu u. H. Becke, *Experientia* 25, 1060 (1969).

[200] A. Philippu, R. Pfeiffer u. H. J. Schumann, *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 257, 321 (1967).

[201] L. L. Iversen: *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Cambridge University Press, Cambridge 1967.

[202] R. Birks u. F. C. Mackintosh, *Can. J. Biochem. Physiol.* 39, 787 (1961).

[203] G. B. Koelle in G. B. Koelle: *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. Springer, Berlin 1963, Bd. 15, S. 187.

[204] A. J. D. Friesen, J. W. Kemp u. D. M. Woodbury, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 148, 312 (1965).

[205] I. J. Kopin, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 144, 558 (1967).

Welche Vorgänge von der Ankunft eines Nervimpulses bis zur Freisetzung der Überträgersubstanz einer Synapse in Wirklichkeit ablaufen, ist immer noch ungeklärt. Ebenso unbefriedigend sind noch unsere Kenntnisse über die chemische Natur und die Wirkungsweise der Rezeptoren. Die ersten Untersuchungen deuten an, daß die Rezeptormoleküle in der postsynaptischen Membran möglicherweise Proteolipide sind^[208]. Auf die Spekulationen über die Struktur der adrenergen Rezeptoren sowie auf die mögliche Bedeutung der Adenylcyclase als adrenerger Rezeptor soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden (vgl. ^[209–213]).

3.4. Umsatzgeschwindigkeit (Turnover)

Die Umsatzgeschwindigkeit eines Amins im Gehirn ist ein Maß dafür, wie schnell der insgesamt vorhandene Pool ersetzt wird. Das Amin wird dem Pool durch Synthese zugeführt; es verläßt ihn durch Metabolisierung und in geringem Umfang mit dem Blutstrom. Dabei ist aber ungewiß, welcher Anteil des Amins aus dem Pool verschwindet, weil er innerhalb des Neurons metabolisiert wurde, und welcher Anteil durch die neuronale Aktivität freigesetzt und dann metabolisiert wurde. Eine hohe Umsatzgeschwindigkeit ist also nicht ohne weiteres gleichzusetzen mit einer hohen physiologischen Aktivität.

Im Prinzip lassen sich die Umsatzgeschwindigkeiten der Amine im Gehirn auf folgenden Wegen bestimmen: Durch Messung der Abnahme der Aminmetabolit-Konzentration nach Hemmung des Aminabbaus, z. B. durch Hemmung der Monoamin-Oxidase^[214]; durch Messung der Akkumulierungsgeschwindigkeit der Aminmetabolite nach Hemmung ihres Transportes aus dem Gehirn, z. B. durch Probenecid (*p*-(Dipropylsulfamoyl)benzoesäure)^[214–216]; durch Bestimmung des Abfalls der Aminkonzentration nach Hemmung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes der Synthese, z. B. durch Hemmung der Tyrosin-Hydroxylierung durch α -Methyl-*p*-tyrosin^[217, 218]; durch Messung der Akkumulierungsgeschwindigkeit der Radioaktivität im Aminpool nach konstanter Perfusion (oder nach einmaliger Injektion^[219, 220]) mit dem Substrat des geschwin-

digkeitsbestimmenden Schrittes der Aminsynthese. Unter der Voraussetzung, daß injiziertes Amin ungehindert mit dem endogenen Pool in Austausch treten kann, läßt sich die Umsatzgeschwindigkeit auch durch Messung der Abnahme der Radioaktivität der Aminpools ermitteln, nachdem der Pool mit exogenem, radioaktivem Amin äquilibriert wurde^[220].

Die Messungen haben erstaunlich lange Halbwertszeiten für die biogenen Amine in den verschiedenen Gehirnarealen ergeben. So fand man für Noradrenalin eine Halbwertszeit von 2 Std. bei einer Umsatzgeschwindigkeit von $58 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$ im Kleinhirn und 4 Std. bzw. $328 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{Std.}^{-1}$ im Hypothalamus^[221]. Man muß sich im klaren darüber sein, daß die Messungen der Umsatzgeschwindigkeiten, abgesehen von ihren Unzulänglichkeiten, nur die Umsatzgeschwindigkeit einer großen Population von Neuronen widerspiegeln. Die Messungen gewähren auch keinen Einblick in die unterschiedlichen Umsatzgeschwindigkeiten kleiner aktiver Aminpools, in denen nach heutiger Auffassung die Aminsynthese abläuft und die auch bevorzugt an der Erregungsübertragung in den Synapsen beteiligt sind, die jedoch mit dem in den anderen Pools gespeicherten Amin nur langsam austauschen. Trotzdem ergeben Messungen der Umsatzgeschwindigkeit wichtige Indizien für Änderungen im physiologischen Zustand des Nervensystems^[217]. So kann z. B. die Geschwindigkeit der Noradrenalin-Synthese durch elektrische Stimulierung des Sympathicus auf das 5- bis 6fache gesteigert werden, ohne daß die Aminkonzentration ansteigen würde^[225]. Die Aufnahme von exogenem Noradrenalin in die Endigungen des sympathischen Nervensystems ist unter diesen Bedingungen sogar erniedrigt^[226].

Serotonin und Dopamin haben nach den bisherigen Erfahrungen höhere Umsatzgeschwindigkeiten im Zentralnervensystem als Noradrenalin^[143, 214].

Die aminspeichernden Vesikel, die vermutlich im Zellkörper gebildet und mit einer Geschwindigkeit von 0.5–10 mm/Std. das Axon hinab in die Endigungen transportiert werden, haben eine sehr viel größere Halbwertszeit als die Aminspeicher, nämlich 5 bis 10 Wochen^[222–224].

4. Biogene Amine und Verhalten

4.1. Temperaturregulation und biologische Rhythmen

Der starke Einfluß der Umgebungstemperatur auf die Umsatzgeschwindigkeit von Noradrenalin und Serotonin im Gehirn und auf die Konzentration dieser Amine^[220, 227] führte zu Hypothesen über die Bedeutung

[206] J. H. Burn u. M. J. Rand, *Advan. Pharmacol.* 1, 1 (1963).

[207] J. H. Burn u. M. J. Rand, *Annu. Rev. Pharmacol.* 5, 163 (1965).

[208] E. De Robertis, *Kurzfassungen der Vorträge des 2. Intern. Meeting of the Intern. Soc. for Neurochem.*, Mailand, Sept. 1969, S. 32.

[209] D. J. Triggle: *Chemical Aspects of the Autonomic Nervous System*. Academic Press, New York 1965.

[210] B. Belleau, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139, 580 (1967).

[211] L. B. Kier, *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 93 (1969).

[212] G. A. Robison, R. W. Butcher u. E. W. Sutherland, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 139, 703 (1967).

[213] B. Weiss, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 166, 330 (1969).

[214] N. H. Neff u. T. N. Tozer, *Advan. Pharmacol.* 6A, 97 (1968).

[215] D. F. Sharman in G. Hooper: *Metabolism of Amines in the Brain*. Macmillan, London 1969, S. 34.

[216] P. M. Diaz, S. H. Ngai u. E. Costa, *Advan. Pharmacol.* 6, 93 (1968).

[217] N.-E. Andén, H. Corrodi u. K. Fuxe in G. Hooper: *Metabolism of Amines in the Brain*. Macmillan, London 1969, S. 38.

[218] B. B. Brodie, E. Costa, A. Dlabac, N. H. Neff u. H. H. Smookler, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 154, 493 (1966).

[219] E. Costa, *Kurzfassungen der Vorträge des 2. Intern. Meeting of the Intern. Soc. for Neurochem.*, Mailand, September 1969, S. 6.

[220] L. L. Iversen u. M. A. Simmonds in G. Hooper: *Metabolism of Amines in the Brain*. Macmillan, London 1969, S. 48.

[221] J. Glowinski u. L. L. Iversen, *J. Neurochem.* 13, 655 (1966).

[222] A. Dahlström u. J. Häggendahl, *Acta Physiol. Scand.* 67, 278 (1966).

[223] J. Häggendahl u. A. Dahlström, *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 55 (1967).

[224] N.-E. Andén, A. Carlsson u. J. Häggendahl, *Annu. Rev. Pharmacol.* 9, 119 (1969).

[225] G. C. Sedvall in G. Hooper: *Metabolism of Amines in the Brain*. Macmillan, London 1969, S. 23.

[226] J. Häggendahl u. T. Malmfors, *Acta Physiol. Scand.* 75, 28 (1969).

der biogenen Amine für die Regulation der Körpertemperatur, zumal die größten Änderungen der Umsatzgeschwindigkeiten im Hypothalamus beobachtet wurden, der seit den klassischen Untersuchungen von *Magoun* und *Ranson* als Sitz des Temperaturregulationszentrums betrachtet wird. Ein weiteres Argument zugunsten der Beteiligung der Amine an der Temperaturregulation lieferte die Beobachtung, daß Injektionen von Noradrenalin und Serotonin in den III. Gehirnvtrikel, also in die Nähe des Hypothalamus, zu Änderungen der Körpertemperatur führen^[227-230].

Fast alle Rhythmen der Säugetiere werden durch innere biologische Uhren gesteuert, mit deren Funktionsweise die biogenen Amine häufig verknüpft zu sein scheinen. Die meisten dieser Rhythmen mit einer Periodizität von etwa 24 Std. sind dem täglichen Hell-Dunkel-Zyklus angepaßt, doch werden sie auch beibehalten, wenn den Tieren die Möglichkeiten zur Wahrnehmung des Lichtwechsels genommen werden. Man spricht von circadianen Rhythmen. Der Wach-Schlaf-Rhythmus ist ein Beispiel dafür. Er ist von einer ausgeprägten Änderung der Serotonin-Konzentration im Gehirn begleitet, während der Noradrenalin-Spiegel nur geringfügig schwankt^[231,232]. Neuere elektrophysiologische und pharmakologische Untersuchungen haben wichtige Einblicke in die Bedeutung des Serotonins und Noradrenalins für das Schlaf-Wach-Geschehen erbracht^[233]. Die wichtigste Entdeckung war, daß durch Hemmung der Serotonin-Synthese durch *p*-Chlor-phenylalanin auf der Stufe der Tryptophan-Hydroxylierung Schlaflosigkeit hervorgerufen wird, die durch 5-Hydroxytryptophan-Injektion aufhebbar ist. Schlaflosigkeit konnte auch durch totale Zerstörung der serotoninerger Neuronen im Raphe-System (einem im Hirnstamm sich kreuzenden, ausgedehnten Fasersystem, vgl. Abb. 1) erzeugt werden. Inhibitoren der Monoamin-Oxidase verursachen eine vollständige Unterdrückung des paradoxen Schlafes und eine Verlängerung des synchronisierten Schlafes (slow wave sleep).

Der Schlaf umfaßt nach neueren physiologischen Ergebnissen diese beiden Formen, die sich sehr klar durch die unterschiedliche elektrische Tätigkeit des Gehirns, durch den unterschiedlichen Tonus der Nackenmuskulatur und durch die Häufigkeit der Augenbewegungen u. a. unterscheiden und quantitativ bestimmen lassen. Es sei angemerkt, daß ausschließlich während des paradoxen Schlafes geträumt wird.

In Abbildung 4 sind mögliche Zusammenhänge zwischen den Schlafformen und den sie steuernden aminergen Mechanismen schematisch dargestellt. Für den Übergang

vom Wachzustand in den synchronisierten Schlaf sind Neuronengruppen verantwortlich, die von Synapsen mit Serotonin als Transmitter gesteuert werden. Der nächste Schritt im Zyklus benötigt sowohl bestimmte Serotonin-Metabolite, deren Bildung durch die Inhibitoren der Monoamin-Oxidase unterdrückt werden kann, als auch Noradrenalin für den Vorgang der Auslösung. Die entsprechenden Nervenzellen wurden im Locus coeruleus

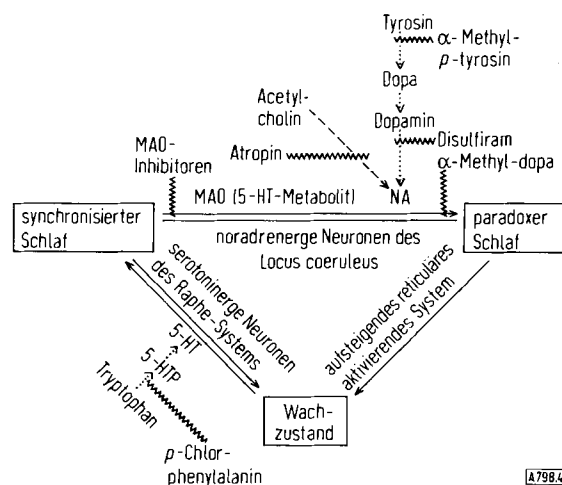


Abb. 4. Schema zur Veranschaulichung der Beziehungen der Schlafformen und des Wachzustandes zueinander und der am Schlaf-Wach-Rhythmus möglicherweise beteiligten serotoninerger und noradrenerger Mechanismen (in Anlehnung an [233]). NA = Noradrenalin, MAO = Monoamin-Oxidase, 5-HT = Serotonin (5-Hydroxy-tryptamin), 5-HTP = 5-Hydroxy-tryptophan, Disulfiram = Tetraäthylthiuramdisulfid.

(vgl. Abb. 1) lokalisiert. Die für den Übergang von synchronisiertem Schlaf in den paradoxen Schlaf notwendigen, durch Noradrenalin ausgelösten Vorgänge können an mehreren Stellen des Noradrenalin-Stoffwechsels und auch durch „falsche Transmittersubstanzen“ (z. B. α -Methyl-dopa) inhibiert werden. Auch Atropin verhindert den letzten Schritt zum paradoxen Schlaf, indem es vermutlich einen von Acetylcholin abhängigen Triggermechanismus hemmt.

Eine auffallende rhythmische Veränderung der Konzentration der biogenen Amine in der Zirbeldrüse wird unmittelbar durch die Lichteinwirkung auf die Retina gesteuert. Die Zirbeldrüse scheint ihrerseits wiederum mit rhythmischen endocrinen Veränderungen (z. B. dem Östrus-Zyklus) funktionell verknüpft zu sein^[234]. Auch in den Nervenzellen des Hypothalamus wurde eine zum Östrus-Zyklus parallel verlaufende, rhythmische Veränderung der Catecholamin-Konzentration beobachtet^[235].

4.2. Ontogenetische und pharmakologische Aspekte

Wenn man sich die Auffassung über die Wirkungsweise der biogenen Amine als neurochemische Überträgerstoffe vor Augen hält, so sollte man erwarten, daß prin-

[227] W. D. Reid, L. Volicer, H. Smookler, M. A. Beaven u. B. B. Brodie, *Pharmacology* 1, 329 (1968).

[228] H. Corrodi, K. Fuxe u. T. Hökfelt, *Acta Physiol. Scand.* 71, 224 (1967).

[229] W. Feldberg, *Proc. Roy. Soc. Med.* 58, 395 (1965).

[230] N. J. Giarmar, C. Tanaka, J. Mooney u. E. Atkins, *Advan. Pharmacol.* 6A, 307 (1968).

[231] N. Matussek, I. Schuster u. S. v. Matey, *Arzneimittelforsch.* 16, 259 (1966).

[232] N. Matussek u. U. Patschke, *Med. Exp.* 11, 81 (1963).

[233] M. Jouvet, *Science* 163, 32 (1969).

[234] R. J. Wurtman, J. Axelrod u. D. E. Kelly: *The Pineal*. Academic Press, New York 1968.

[235] W. Lichtensteiger, *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 165, 204 (1969).

ziell die normale Gehirnfunktion und im Zusammenhang damit normales Verhalten auch normale Aminospiegel im Gehirn voraussetzen. Diese Aussage darf nicht so verstanden werden, als ob bestimmte Durchschnittskonzentrationen der Amine im Gehirn mit bestimmten Verhaltensweisen oder Stimmungslagen erklärbar wären. Für ein so hoch differenziertes Organ wie das Gehirn ist eine solche Betrachtungsweise unzulässig. Trotzdem muß sie als erste Möglichkeit auf dem Weg zum Verständnis der komplexen Zusammenhänge häufig benutzt werden, da aus experimentellen Gründen die einzelnen funktionellen Einheiten nicht immer für sich analysiert werden können.

Die nestflüchtenden Meerschweinchen weisen bei der Geburt im Gehirn weitgehend die gleichen Amingehalte wie erwachsene Tiere auf. Die neugeborenen Meerschweinchen haben dementsprechend bereits ein den adulten Verhaltensweisen vergleichbares Verhalten. Die nesthockenden Ratten dagegen haben zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zu den erwachsenen Tieren im Gehirn prozentual geringere Amingehalte. Diese korrelieren einigermaßen mit ihren unreifen Verhaltensweisen^[118, 236–238]. Solche Befunde lassen sich jedoch keineswegs für alle Nestflüchter und Nesthocker verallgemeinern (vgl. ^[239]).

Massive Verhaltensänderungen werden, wie bereits erwähnt wurde, durch bestimmte Pharmaka bewirkt, die durch einen Eingriff in den Stoffwechsel der biogenen Amine die Konzentration dieser Amine im Gehirn verändern. Das bekannteste Beispiel dafür ist die stark sedierende Wirkung von Reserpin und verwandten Substanzen, die eine Senkung des Noradrenalin-, Dopamin- und Serotonin-Spiegels im Gehirn verursachen. Durch Injektion von Dopa, der Vorstufe der Catecholamine, kann die sedative Wirkung dieser Substanzen aufgehoben werden, nicht jedoch durch Injektion von 5-Hydroxy-tryptophan, der Vorstufe des Serotonins^[240, 241]. Diese Befunde zeigen, daß die Sedation mit der Verminderung der Catecholamin-Konzentration, nicht mit der Senkung des Serotonin-Spiegels einhergeht^[242]. Mit der Senkung des Aminospiegels verschwinden auch die granulierten Vesikel (dense core vesicles) aus den zentralen noradrenergen Synapsen^[194, 243, 244] und den Terminalen des sympathischen Nervensystems^[245]. Die Reserpinwirkung scheint durch Hemmung der Auf-

nahme der Amine in die Vesikel (durch Blockierung des ATP- und Mg^{2+} -abhängigen Transportes) zustande zu kommen. Substanzen, die die Biosynthese der Catecholamine selektiv hemmen, wie das α -Methyltyrosin, bewirken ähnlich wie das Reserpin eine Sedation und andere Verhaltensänderungen^[224].

Die stark tranquilisierende Wirkung von Chlorpromazin und verwandten Phenothiazinen beruht jedoch nicht auf einer Senkung des Noradrenalin-Spiegels. Unter seinen sehr zahlreichen biochemischen Effekten erklärt wohl die Verminderung der Permeabilität einiger zellulärer und subzellulärer Membranen für Amine am besten diese Wirkung^[173]. Die nach Chlorpromazin-Behandlung beobachtete Hypothermie ist sehr wahrscheinlich ebenfalls ein Ergebnis der verminderten Reizantwort der Rezeptoren im Hypothalamus auf Noradrenalin^[194]. Übrigens blockiert Chlorpromazin auch die dopaminergen Rezeptoren^[224].

Vor wenigen Jahren wurde erkannt, daß sich mit *p*-Chlor-phenylalanin der Serotonin-Spiegel im Gehirn selektiv senken läßt. *p*-Chlor-phenylalanin wirkt in vivo als irreversibler Hemmer der Tryptophan-Hydroxylierung^[246]. Erstaunlicherweise bewirkt eine Verminderung der Serotonin-Konzentration auf 10 % des Normalwertes nur sehr geringe Veränderungen im Gesamtverhalten, wenn man von einer erhöhten Irritabilität absieht^[194], so daß man zur Zeit über die Bedeutung des Serotonin-Spiegels für das Verhalten sehr wenig aussagen kann. Man muß annehmen, daß der Rest von 10 % an Serotonin genügt, um seine Funktion an den serotonergen Neuronen als Überträger zu erfüllen, ebenso wie der kleine Rest an reserpinresistent gespeicherten Catecholaminen zur Aufrechterhaltung der Transmitterfunktionen ausreicht^[194].

Die Konzentration der biogenen Amine im Gehirn kann nicht durch Injektion der Amine in die Blutbahn erhöht werden, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht zu durchdringen vermögen. Durch Injektion ihrer Vorstufen (Aminosäuren) und durch Hemmung der katabolischen Reaktionen des Aminstoffwechsels gelingt es jedoch, ihre Konzentration bedeutend zu erhöhen. Inhibitoren der Monoamin-Oxidase wurden eine zeitlang in der Therapie von Depressionen angewendet, da dem Anstieg der Aminkonzentration im Gehirn nach Hemmung der Monoamin-Oxidase Aktivitäts- und Antriebssteigerung folgt. Nach einer 50-proz. Hemmung des Enzyms steigt die Serotonin-Konzentration im Rattengehirn um etwa 100 %. Dopamin verhält sich im allgemeinen ganz ähnlich wie Serotonin, während die Konzentration des Noradrenalins sehr viel weniger ansteigt. Die Ursache dafür ist seine verstärkte 3-O-Methylierung^[173].

Es ist nicht ohne weiteres zu folgern, daß die Antriebssteigerung und die antidepressive Wirkung nach Hemmung der Monoamin-Oxidase durch den erhöhten Dopamin- oder Serotonin-Gehalt verursacht wird. Gleichzeitig wird nämlich die Konzentration von Tyramin und möglicherweise von zahlreichen anderen Aminen erhöht, die bisher noch nicht berücksichtigt wurden, die aber für die Verhaltensänderungen ebenso verantwort-

[236] V. T. Nachmias, J. Neurochem. 6, 99 (1960).

[237] M. Karki, R. Kuntzman u. B. B. Brodie, J. Neurochem. 9, 53 (1962).

[238] R. Kato, J. Neurochem. 5, 202 (1960).

[239] P. C. Baker u. W. B. Quay, Brain Res. 12, 273 (1969).

[240] A. Carlsson, M. Lindquist u. T. Magnusson, Nature 180, 1200 (1957).

[241] G. M. Everett u. J. E. P. Toman, Biol. Psychiat. 2, 75 (1959).

[242] A. Carlsson u. M. Lindquist, European J. Pharmacol. 2, 187 (1967).

[243] Y. Hashimoto, S. Ishii, Y. Ohi, N. Shimizu u. R. Imaizumi, Jap. J. Pharmacol. 15, 395 (1965).

[244] I. J. Bak, Exp. Brain Res. 3, 40 (1967).

[245] I. J. Bak, R. Hassler u. J. S. Kim, Z. Zellforsch. 101, 448 (1969).

[246] E. Jequier, W. Lovenberg u. A. Sjoerdsma, Mol. Pharmacol. 3, 274 (1967).

lich sein könnten wie Dopamin, Serotonin, Noradrenalin oder Histamin. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß zahlreiche Amine, wie Bufotenin, Dimethyltryptamin, Mescaline und Amphetamin, die dem Serotonin oder den Catecholaminen strukturell sehr nahe stehen, schon in sehr geringen Konzentrationen massiv excitatorisch oder hallucinogen wirken.

Die gesteigerte motorische Aktivität und die antidepressive Wirkung von Imipramin und verwandten Substanzen kommt nicht durch eine Konzentrationserhöhung der gesamten Amine zustande. Imipramin hemmt vielmehr den aktiven Rücktransport von Noradrenalin und von Serotonin in die Synapsen (vgl. Abb. 3) und protrahiert dadurch die Wirkung dieser Substanzen auf den Rezeptor. In gleicher Weise wirkt Desimipramin auf noradrenerge Neuronen, es hemmt jedoch nicht die neuronale Serotonin-Pumpe. Die Imipramingruppe insgesamt scheint keine Wirkung auf dopaminerge Neuronen zu haben^[224].

Schon diese wenigen Beispiele zeigen, daß ein ähnliches Gesamtverhalten durch sehr verschiedene molekulare Vorgänge zustande kommen kann. Wie schon angedeutet wurde, ist die Wirkung der biogenen Amine auf das Verhalten darauf begründet, daß monoaminerge Neuronen praktisch alle Teile des Zentralnervensystems innervieren und daher an der zentralen Regulation autonomer, motorischer und endokriner Funktionen, aber auch integrativer Mechanismen wie adressierten Fluchtreaktionen (conditioned avoidance response), Stimmung und Antrieb, beteiligt sind. Das aminerge Neuronensystem kann mehr oder weniger als Einheit wirken, etwa durch Veränderung der Excitabilität größerer Gehirnteile. Es kann aber auch jedes aminerge Neuronensystem, insbesondere unter der Wirkung bestimmter Pharmaka, die an den verschiedenen Arten von Rezeptoren unterschiedliche Wirkungen haben, auf bestimmte Reize getrennt antworten^[224].

5. Neurologische und psychiatrische Störungen

Ein hervorragendes Beispiel für die Wirkung des Ausfalls eines bestimmten monoaminergen Neuronensystems ist das Parkinson-Syndrom. Pathologisch-anatomisch ist diese Krankheit durch Zellausfälle in bestimmten Teilen des extrapyramidalen motorischen Systems, insbesondere in der Substantia nigra, charakterisiert^[247]. Der auffallend niedrige Dopamin-Gehalt in Strukturen des Striatums (Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus) von Parkinson-Kranken^[143] und zahlreiche andere Befunde weisen auf die Bedeutung dieses Amins für das Zustandekommen der abnormen Bewegungen der Kranken hin. Diese Vermutung wurde durch die Wirkung von L-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin-Gaben bestätigt. Sie bringen die schweren klinischen Symptome des Parkinsonismus – Akinesie und Rigor – zum Verschwinden. Auf Grund elektrophysiologischer und pharmakologischer Untersuchungen wird angenommen, daß die cholinergen Fasern, die zum Striatum hinführen (striopetale System), die striären Zellen aktivieren,

während ein dopaminerges System hemmend auf diese Zellen wirkt. Durch den Dopamin-Mangel im Striatum der Parkinson-Kranken erhält das cholinerge System das Übergewicht und löst über absteigende Fasern die motorischen Störungen aus^[248, 249]. Die Ursachen des Dopamin-Mangels im striären System der Parkinson-Kranken ist noch nicht endgültig geklärt.

Der Einfluß veränderter Aminkonzentrationen im Gehirn auf Stimmung und Antrieb und die Kenntnis von Substanzen, die in der Lage sind, sehr ähnliche Zustände wie bei den endogenen Psychosen hervorzurufen, haben schon frühzeitig zu Spekulationen über die Rolle der biogenen Amine in der Entstehung dieser Geisteskrankheiten, dem manisch-depressiven Irresein und den Schizophrenien, Anlaß gegeben.

Die Catecholamin-Hypothese (J. Harley-Mason, J. R. Smythies und H. Osmond, 1952) fußt auf der nahen strukturellen Verwandtschaft von Noradrenalin, Dopamin und Mescaline (β -(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)äthylamin), einem wirksamen Halluzinogen. Diese legte die Vermutung nahe, daß im schizophrenen Organismus abnorme Methylierungsprodukte des Noradrenalins oder des Dopamins entstehen könnten, die psychotoxische Eigenschaften aufweisen.

Der pharmakologische Antagonismus zwischen Serotonin und LSD-25 (D-Lysergsäure-diäthylamid) führte zu der Annahme, daß in der Schizophrenie der Serotonin-Stoffwechsel abnormal sein könnte (J. Gaddum und D. W. Woolley, 1954; Serotonin-Hypothese). Die Entdeckung der hallucinogenen Wirkung N-methylierter Tryptamine veranlaßte Szara, die Hypothese der abnormalen Methylierungsprodukte auf Tryptamin-Abkömmlinge zu übertragen (Tryptamin-Hypothese). Die vierte, von S. S. Kety et al. aufgestellte Hypothese ist mit den anderen eng verwandt. Auf Grund plausibler Annahmen, die auf Beobachtungen der Wirkung von Tryptophan- und Methionin-Gaben auf das Verhalten von Schizophrenen beruhen, wird vermutet, daß der schizophrene Organismus abnormale Transmethylierungen ausführt (Transmethylierungs-Hypothese).

Diese Hypothesen stimulierten sehr zahlreiche Untersuchungen über den Aminstoffwechsel im gesunden und kranken Organismus. Es überstieg den Umfang dieser Übersicht bei weitem, wenn auch nur die wichtigsten dieser Arbeiten in groben Zügen verfolgt werden sollten (vgl. z. B.^[250]). Bisher konnte weder eine biochemische Ursache noch ein biochemisches Korrelat der endogenen Psychosen gefunden werden^[251], obwohl bei den endogenen Depressionen der Zusammenhang zwischen Krankheit und Aminstoffwechsel scheinbar auf der Hand liegt. Die Symptome der Depression werden näm-

[247] R. Hassler, J. Psychol. Neurol. 48, 387 (1938).

[248] G. Steg in F. J. Gillingham u. I. M. L. Donaldson: Third Symposium in Parkinson's Disease. Livingstone, Edinburgh 1969, S. 26.

[249] O. Hornykiewicz, Pharmakopsychiatrie, Neuro-Psychopharmakologie 1, 6 (1968).

[250] H. E. Himwich, S. S. Kety u. J. R. Smythies: Amines in Schizophrenia. Pergamon Press, London 1967.

[251] C. P. Rosenbaum, J. Nervous Mental Disease 146, 103 (1968).

lich durch Maßnahmen, die den Aminstoffwechsel im Gehirn beeinflussen, verändert: Inhibitoren der Monoamin-Oxidase und Substanzen vom Typ des Imipramins u. a. wirken antidepressiv, Lithiumchlorid-Behandlung führt zur Besserung der Symptome^[252] und bewirkt eine Erhöhung der Umsatzgeschwindigkeit des Noradrenalins im Gehirn von Versuchstieren sowie eine verstärkte Metabolisierung dieses Amins durch die Monoamin-Oxidase^[253–255]. Durch Reserpin-Behandlung wiederum können Depressionen erzeugt werden, die häufig nicht von endogenen Depressionen zu unterscheiden sind^[256]. Es liegen auch zahlreiche Befunde vor, die Abweichungen im Aminstoffwechsel der Kranken im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen aufzeigen, doch lassen diese Beobachtungen bei kritischer Betrachtung^[257] noch keine Schlußfolgerung zu.

Es gibt zahlreiche Gründe dafür, warum unsere Kenntnisse über die Biochemie der Geisteskrankheiten trotz großer Bemühungen immer noch sehr gering sind, ganz abgesehen davon, ob der Ansatzpunkt über den Stoffwechsel der Amine, der ja nur einer der zahlreichen möglichen Angriffspunkte zum Verständnis dieser Krankheiten ist, überhaupt zum Ziel führt. Als einer der wichtigsten Gründe erscheint uns der folgende: Um patho-

logische Reaktionsweisen erkennen zu können, benötigt man zum Vergleich die Kenntnis der physiologischen Vorgänge. Die Biochemie des Zentralnervensystems ist aber noch weitgehend unbekannt, selbst auf einem so intensiv bearbeiteten Gebiet wie dem der biogenen Amine.

6. Schlußbemerkungen

Die Funktion einiger biogener Amine als Überträgerstoffe bestimmter Synapsen kann heute als gesichert angesehen werden, auch wenn ihre genaue Wirkungsweise noch unbekannt ist und noch sehr zahlreiche Fragen im Zusammenhang mit der Funktionsweise der Synapsen der Beantwortung harren. Die zweifellos bedeutende Erweiterung unserer Kenntnisse über die biogenen Amine während der letzten Jahre ist ein hervorragendes Beispiel dafür, daß ein Fortschritt in der Biologie nur durch das gemeinsame Bemühen der Vertreter der verschiedensten Disziplinen, Biologen, Morphologen, Physiologen, Pharmakologen und Chemiker, zu erzielen ist.

Eingegangen am 25. Mai 1970 [A 798]

[252] M. Schou, J. Psychiat. Res. 6, 67 (1968).

[253] J. J. Schildkraut, M. A. Logue u. G. A. Dodge, Psychopharmacologia 14, 135 (1969).

[254] H. Corrodi, K. Fuxe, T. Hökfelt u. M. Schou, Psychopharmacologia 11, 345 (1967).

[255] D. M. Stern, R. Fievc, N. Neff u. E. Costa, Pharmacologist 9, 210 (1967).

[256] W. E. Bunney u. J. M. Davis, Arch. Gen. Psychiat. 13, 483 (1965).

[257] W. G. Dewhurst, Proc. Roy. Soc. Med. 62, 32 (1969).

[258] J. M. Robson u. R. Stacey: Recent Advances in Pharmacology. Churchill, London 1962, 3. Aufl., S. 2.

[259] H. M. Adam u. H. K. A. Hye, Brit. J. Pharmacol. 28, 137 (1966).

[260] L. M. Zieher u. E. De Robertis, Biochem. Pharmacol. 12, 596 (1963).

[261] L. M. Zieher u. E. De Robertis, 6. Congr. Assoc. Latinoam. Cienc. Fisiol. Vina del Mar, 1964.

[262] E. De Robertis, A. Pellegrino de Iraldi, G. Rodriguez de Lores Arnaiz u. L. Salganicoff, J. Neurochem. 9, 23 (1962).

[263] S. Fahn, J. S. Rodman u. L. J. Côté, J. Neurochem. 16, 1293 (1969).

[264] D. G. Grahame-Smith, Biochem. J. 105, 351 (1967).