

Die Wirkungsweise des adrenergen neuronalen Überträgerstoffs (Nobel-Vortrag)^[**]

Von U. S. von Euler^[*]

Das Konzept der chemischen Übertragung im Nervensystem wird im allgemeinen Elliott^[1] zugeschrieben, der die Ähnlichkeit zwischen der Wirkung von Adrenalin und dem Effekt der Reizung der sympathischen Nerven herausstellte. Der experimentelle Beweis wurde jedoch erst 1921 durch die klassischen Versuche von Loewi^[2] sowie von Cannon und Uridil^[3] erbracht. Loewi, der an Fröschen arbeitete, folgerte richtig, daß Adrenalin in diesem Fall das aktive Prinzip war. Er konnte damals allerdings kaum vermuten, daß der adrenerge Überträgerstoff dieser Spezies eher die Ausnahme als die Regel darstellt, und erst etwa 25 Jahre später wurde klar, daß bei Säugetieren und den meisten anderen Tieren das nicht-methylierte Homologe des Adrenalins diese Funktion ausübt^[4, 5]. Eine Untersuchung von Extrakten adrenerger Nerven wie dem nervus splenicus und von Organen, die von solchen Nerven versorgt werden, enthüllte Unterschiede zwischen der aktiven Verbindung in diesem Material und Adrenalin. Mit pharmakologischen Hilfsmitteln und durch Feststellung chemischer Eigenschaften konnte die Verbindung als Noradrenalin identifiziert werden. Dieses primäre Amin, das 1904 von Stoltz^[6] synthetisiert worden war, fanden Holtz et al.^[7] unabhängig in Nebennierenextrakten.

Systematische Untersuchungen ergaben bald, daß Noradrenalin in fast allen Organen und Geweben vorkommt, wobei bemerkenswerterweise die Placenta, die keine Nerven hat, eine Ausnahme bildet. Dieser Befund ließ vermuten, daß das Vorkommen in Geweben und Organen vom Vorhandensein von Nerven abhängt. Das Durchtrennen der adrenergen Nerven, die zum Herzen und zu einigen anderen Organen führen, und die darauffolgende Degeneration verringerte den Noradrenalin-Gehalt sehr stark oder ließ ihn völlig verschwinden, was ebenfalls darauf hindeutete, daß das Noradrenalin normalerweise an die Nerven in den Organen gebunden ist. Dieses Konzept wurde ferner durch den Befund gestützt, daß bei Regeneration der zuvor durchtrennten, zum Herzen führenden Nerven der Noradrenalin-Gehalt wieder auf annähernd normale Werte stieg^[8]. Diese Beobachtungen legten nahe, daß aus dem Noradrenalin-Gehalt eines Organs oder Gewebes das Ausmaß der Versorgung mit adrenergen Nerven abgeschätzt werden kann. Dieser Beitrag der Physiologie zur Anatomie hatte nicht nur den Wert einer Bestätigung, da die in den frühen fünfziger Jahren verfügbaren Methoden kaum eine zuverlässige Bestimmung des Ausmaßes der sympathischen Innervation eines Organs oder Organteiles zuließen. Durch Verwendung des chemischen Überträgerstoffes in den adrenergen Nerven als fluoreszenzerzeugenden Stoff

fanden Falck und Hillarp später eine Methode, um die einzelnen Fasern sichtbar zu machen^[9].

Tabelle 1. Noradrenalin in Schafsorganen.

Organ	Noradrenalin (µg/g)
Milz	3-4
Herz	0.6-1.1
Speicheldrüse (submaxillaris)	0.4-1.2
Niere	0.4-0.6
Leber	0.15-0.20
Lunge	0.08-0.1
quergestreifter Muskel	0.025

Während es kaum überraschte, daß das Herz oder die Milz angesichts ihrer verhältnismäßig reichhaltigen Ausstattung mit sympathischen Nerven beträchtliche Mengen an Noradrenalin enthalten, war der Befund interessant, daß die Lungen nur einen Bruchteil dieser Menge und der Skelettmuskel noch viel weniger aufweisen (Tabelle 1). Andererseits fanden wir erstaunlich große Mengen von Noradrenalin im vas deferens und in der glandula vesicularis des Stieres, woraus man entweder auf chromaffine Zellen oder auf eine fünf- bis zehnmal stärkere Versorgung mit adrenergen Nerven als im Herzen schließen konnte. Einige Jahre später konnte Sjöstrand aus unserem Laboratorium in Zusammenarbeit mit Owman aus dem Falckschen Laboratorium die außerordentlich reiche adrenerge Innervation dieser Organe nachweisen^[10], die offensichtlich für plötzliche und kräftige Kontraktionen gebaut sind. Im Gegensatz dazu fehlt bei den Keimdrüsen der Überträgerstoff der sympathischen Nerven fast vollständig.

Es wurde bald notwendig, Methoden zur Unterscheidung von Adrenalin und Noradrenalin in einer Mischung zu finden. Der einfachste und für die meisten Zwecke zufriedenstellende Weg war, die biologische Aktivität der gereinigten Extrakte an zwei Testpräparaten mit verschiedenen Aktivitätsquotienten für die beiden Amine zu messen, wie z. B. dem Blutdruck der Katze und dem caecum rectalis der Henne. Aus dem Vergleich der Testergebnisse mit Eichwerten konnten die Mengen eines jeden Amins leicht berechnet werden. Diese Untersuchungen zeigten, daß fast jedes Organ zusätzlich zum Noradrenalin etwas Adrenalin enthält, von dem man aus mehreren Gründen annahm, daß es in chromaffinen Zellen vorkommt.

Mit derselben Technik konnte man große Verschiedenheiten des relativen Noradrenalin- und Adrenalin-Gehalts in den Nebennieren verschiedener Spezies nachweisen, von nahezu keinem Noradrenalin beim Kaninchen bis zu einem sehr großen Anteil beim Wal.

Spätere Experimente^[11] zeigten, daß eine Reizung des Hypothalamus die Freigabe der beiden Amine aus den Nebennieren in verschiedenen Mengenverhältnissen ver-

[*] Prof. Dr. U. S. von Euler
Fysiologiska Institutionen I
S-10401 Stockholm 60, Solnavägen 1 (Schweden)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1971. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

ursacht, die vom Reizort abhängen. Das Vorkommen von spezifischen Noradrenalin- und Adrenalinzellen im Nebennierenmark hatten *Hillarp* und *Hökfelt*^[12] bereits früher nachgewiesen.

Ungefähr zur gleichen Zeit entdeckte *Goodall*^[8] während seiner Arbeit in unserem Laboratorium Dopamin sowohl in Extraktten des Nebennierenmarks des Rindes als auch im Herzen, wo es in der Gegend des Sinusknotens lokalisiert ist^[13]. Die physiologische Bedeutung dieses Amins als spezifischer Wirkstoff in bestimmten Teilen der Basalganglien des Zentralnervensystems ist in der Zwischenzeit vielfach demonstriert worden.

Nachdem man ein Gesamtbild der Verteilung des adrenergen Überträgerstoffes im Nervensystem gewonnen hatte, schien es wünschenswert, seine Freisetzung zu untersuchen. Das lag besonders nahe, nachdem sein Auftreten im Harn, das *Holtz* et al.^[7] unabhängig beobachtet hatten, eine Möglichkeit zu bieten schien, diesen Vorgang durch Messung der Ausscheidung zu verfolgen.

Während und nach intravenöser Infusion von Adrenalin und Noradrenalin war der im Harn ausgeschiedene Anteil klein, aber relativ konstant^[14]. Die Ausscheidung der Catecholamine im Harn wurde deshalb unter einer Reihe physiologischer und pathologischer Bedingungen gemessen. Es wurde bald klar, daß das ausgeschiedene Noradrenalin als ungefährer Maßstab für die Aktivität der adrenergen Nerven dienen konnte, während das im Harn festgestellte Adrenalin die Sekretion aus dem Nebennierenmark oder anderen adrenalin-erzeugenden chromaffinen Zellen anzeigen.

Die geringe Ausscheidung von Noradrenalin während der Nacht und der sofortige Anstieg am Morgen nach dem Aufstehen ließen ebenso wie der während des Tages gleichbleibend hohe Spiegel vermuten, daß der Wechsel aus der horizontalen in die vertikale Lage eine erhöhte adrenerge Aktivität auslöst, vermutlich über homeostatische Regulation des Blutdrucks. Dies wurde durch spätere Untersuchungen^[15] direkt bewiesen. Auch Muskelarbeit ruft, teilweise auf dem gleichen Weg, eine hohe Aktivität im adrenergen System hervor^[16].

Deshalb war die Feststellung interessant, daß bei orthostatischer Hypotonie die Noradrenalin-Ausscheidung niedrig ist^[17], während sie bei hypertonen Zuständen häufig erhöht ist. Besondere Bedingungen fanden sich bei catecholamin-produzierenden Tumoren (Phaeochromocytomen). Die stark erhöhte Catecholamin-Ausscheidung im Harn wurde bei diesen Fällen häufig zur Diagnose herangezogen^[18].

Ich werde mich nicht weiter mit den vielen klinischen Untersuchungen befassen, bei denen die Catecholamin-Ausscheidung im Harn gemessen worden ist, aber ich möchte bei dieser Gelegenheit mit Dankbarkeit die wertvolle Zusammenarbeit mit meinen klinisch tätigen Kollegen anerkennen.

Bevor ich das Thema Catecholamin-Ausscheidung im Körper verlasse, möchte ich noch kurz die Freisetzung dieser Amine unter Stress-Bedingungen berühren. Durch den Nachweis der Catecholamin-Ausscheidung im Harn, der durch Einführung der fluorimetrischen Technik we-

sentlich verbessert wurde^[19], ließ sich zeigen, daß eine Anzahl von Stress-Situationen mit einer erhöhten Catecholamin-Ausscheidung einhergeht. Dies kann sogar als Maß für die Stärke des Stress dienen, dem das Individuum ausgesetzt wird.

In vielen Stress-Situationen, besonders wenn sie mit Schmerz, Angst und Furcht verbunden sind, deutet die Harn-Analyse auf eine erhöhte Sekretion im Nebennierenmark hin^[20] (Abb. 1). Dieses Arbeitsgebiet haben *Frankenhäuser* und *Levi* mit ihren Mitarbeitern erfolgreich weiterentwickelt. Auf Kältebelastung reagiert der Organismus, zumindest bei vielen Tieren, hauptsächlich mit einer stark erhöhten Noradrenalin-Ausscheidung, wie *Leduc*^[21] in unserem Laboratorium nachgewiesen hat.

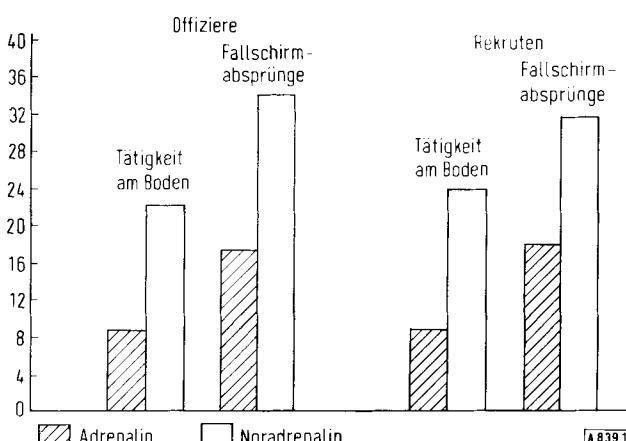


Abb. 1. Durchschnittliche Adrenalin- und Noradrenalin-Ausscheidung im Harn in ng/Minute bei Offizieren und Rekruten während einer Tätigkeit am Boden und während einer zwei- bis dreistündigen Periode, die Fallschirmabsprünge enthielt [20].

Die Bestimmung des Noradrenalin-Gehalts verschiedener Organe zeigte die erstaunliche Konstanz dieser Werte. Aus diesem Befund ergab sich die Frage nach der Art der Speicherung in den Nerven. Ein Vergleich des Noradrenalin-Gehalts eines Organs wie der Milz und der Milznerven legte nahe, daß das Noradrenalin – unter der Annahme, daß es ausschließlich in den Nerven vorkommt – irgendwo in diesen angereichert sein muß. Die ungefähren Werte von 10 µg Noradrenalin je g Nerven und 2 µg Noradrenalin pro g Gewebe würden sonst bedeuten, daß 20% des Milzgewebes aus Nerven bestünde, was ganz offensichtlich nicht der Fall ist. Da die Nervenfasern innerhalb der Milz in ihrem Noradrenalin-Gehalt nicht wesentlich von dem der Nervenfasern außerhalb der Milz abweichen, nahmen wir an, daß das Amin in den Nervenendigungen konzentriert ist. Seit der Pionierarbeit von *Hillarp*^[22] war bekannt, daß die Endstücke der adrenergen Nerven ein perl schnurartiges Aussehen mit einer Folge von Anschwellungen zeigen. Wir nahmen daher an, daß diese Varicositäten, wie *Hillarp* sie nannte, den Überträgerstoff in hoher Konzentration enthalten. Wenn diese Hypothese zutrifft, dann sollte der Überträgerstoff an eine spezifische Struktur gebunden sein; man konnte schwerlich an sein Vorkommen in freier Form glauben, denn dann würde er wahrscheinlich hinausdiffundieren oder inaktiviert werden.

Zu diesem Zeitpunkt hatten die Arbeitsgruppen von *Hillarp*^[23] und von *Blaschko*^[24] unabhängig voneinander

Beweismaterial dafür beigebracht, daß die Catecholamine des Nebennierenmarks an subzelluläre Partikeln gebunden sind. Dies könnte möglicherweise auch beim adrenergen Überträgerstoff der Nerven der Fall sein. Wir untersuchten deshalb dieses Problem und konnten nach Homogenisierung adrenerger Nerven und verschiedener Organe eine Fraktion kleiner, noradrenalin-reicher Partikeln isolieren^[25]. Auf elektronenmikroskopischen Bildern er-

die Entdeckung der Inaktivierung der Überträgersubstanz durch Methylierung und später des Wiederaufnahmephänomens durch Axelrod^[27] boten neue experimentelle Möglichkeiten und neue Konzepte und führten zu raschen Fortschritten auf dem Gebiet der adrenergen Übertragung im Nervensystem. Weitere Impulse gaben die wichtigen Entdeckungen über die Wirkung von Pharmaka auf die Aminspeicher^[28, 29].

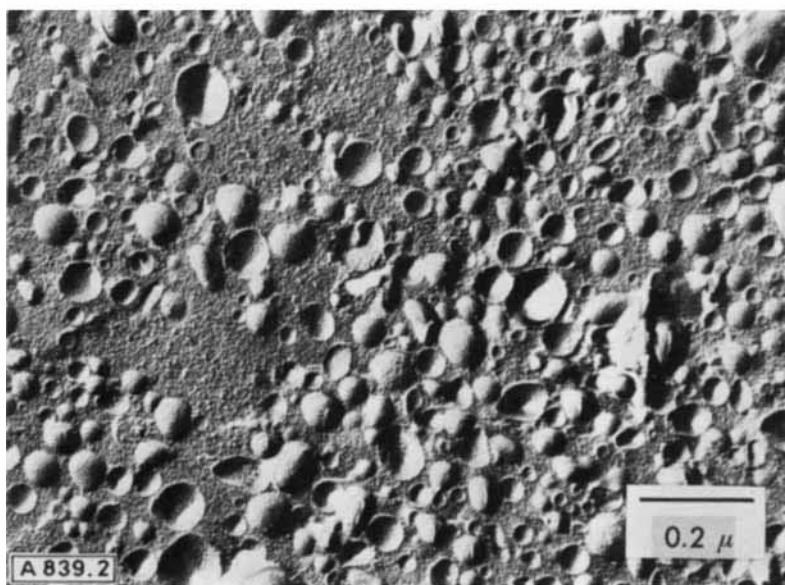
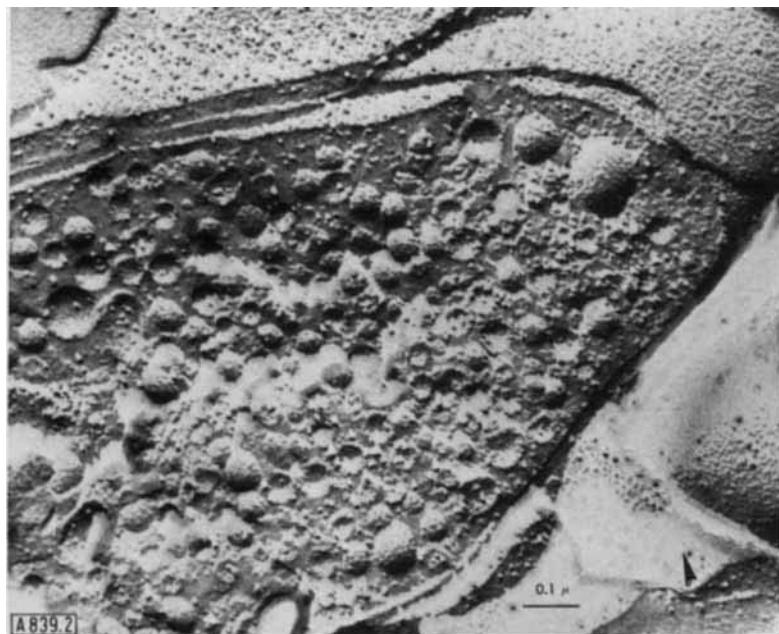


Abb. 2. Noradrenalin-reiche Partikeln, Gefrierätz-Präparate. Oben: Sedimentierte Granula aus Rindermilznerven. Unten: Terminale Anschwellung im adrenergen Nerven des vas deferens des Meerschweinchens [26].

schienen die Partikeln als granuläre Körper mit einem Durchmesser von ungefähr 300–1500 Å^[26] (Abb. 2). Die Identifikation der von uns als spezifische Speicher für den adrenergen Überträgerstoff im Nervensystem angesehenen Strukturen schien einen neuen Zugang zu den Problemen der Bildung, Speicherung und Freisetzung des Überträgerstoffes zu eröffnen. Ungefähr zur gleichen Zeit wurden radioaktiv markierte Catecholamine eingeführt; dies und

Nachdem sowohl die sympathischen Ganglien als auch der Nervenstamm den Überträgerstoff enthielten, nahmen wir an, daß die Speichergranula vom Zellkern bis zu den Schwellungen am Ende vorhanden seien, wenn auch in verschieden dichter Anordnung. Wie erreichten sie die Nervenendigungen? Wir hatten schon früh vermutet^[30], daß sie durch den Fluß des Axoplasmas transportiert werden; diese Annahme wurde durch die einfallsreichen Ex-

perimente von Dahlström und Häggendal^[31] kräftig gestützt. Die Speicherpartikeln sind offensichtlich auf der ganzen Länge des Axons mit Überträgerstoff beladen. Die Synthese ist jedoch nicht auf den angenommenen Ursprung im Perikaryon beschränkt, sondern verläuft auch mit hoher Geschwindigkeit in den Nervenendigungen, wobei die Anwesenheit der Partikeln für die abschließende Bildung von Noradrenalin aus Dopamin notwendig ist^[32].

Wir hatten schon früh gefunden, daß kräftige Reizung der zur Milz führenden adrenergen Nerven den Noradrenalin-Gehalt dieses Organs nicht spürbar herabsetzt, obwohl viel Noradrenalin freigesetzt wird^[33]. Wir schlossen aus diesem Ergebnis, daß die Resynthese nicht nur ein sehr schneller, sondern auch ein mit großer Präzision regulierter Vorgang sein muß. Damals zogen wir allerdings die Möglichkeit einer stärkeren Wiederaufnahme des freigesetzten Überträgerstoffs nicht in Betracht, wodurch sich die Konstanz der Vorräte erklären lassen könnte. Spätere Experimente wiesen jedoch darauf hin, daß die Wiederaufnahme allein nicht der Grund für die gleichbleibenden Vorräte sein konnte. Bei Behandlung von Kaninchen mit einem Synthese-Hemmer wie Dekaboran fanden wir, daß – im Gegensatz zu unbehandelten Tieren – die Gefäßverengung nach Reizung des lumbaren Sympathicus schnell und stark abnahm, sich nach einer Ruheperiode aber wieder einstellte^[34] (Abb. 3). Die Nervenreizung konnte sich also nur dann auswirken, wenn die Noradrenalin-Synthese intakt war.

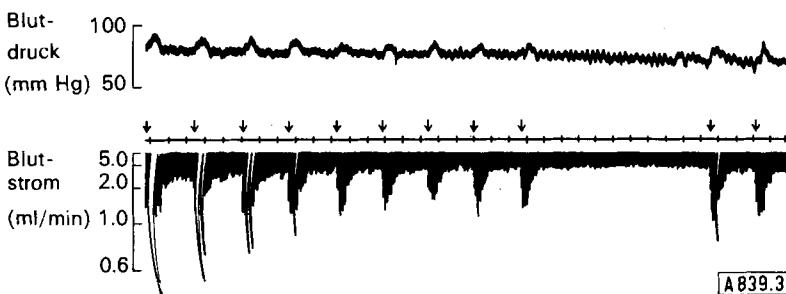


Abb. 3. Kaninchen, das intraperitoneal 6 mg/kg Dekaboran erhielt. Obere Kurve Blutdruck, untere Kurve Blutstrom im Hinterbein. Die vasokonstriktorische Reaktion auf elektrische Reizung des lumbaren Grenzstranges (20/s für jeweils 30 s, mit Intervallen von 2 Minuten) nimmt ab. Nach einem längeren Intervall tritt die Reaktion wieder ein, aber schwächer [34].

Folglich wäre zu erwarten, daß die Hemmung der Synthese des Überträgerstoffs eine Erschöpfung der Vorräte verursacht, wie es für Dekaboran als Hemmer gezeigt wurde. Daraus ergab sich die Frage, ob die Vorräte durch Zugabe von exogenem Noradrenalin aufgefüllt werden können. Dies erwies sich nicht nur als möglich, sondern auch als erstaunlich leicht. Nach intravenöser Gabe von Noradrenalin gewannen die Speicherpartikeln rasch wieder ihren normalen Gehalt an Überträgerstoff^[35] (Abb. 4), mit Ausnahme des Gehirns, zu dem der Zugang durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert wird.

Das nächste Ziel war es, Einblick in die Eigenschaften der Speicherpartikeln zu erhalten und herauszufinden, wie sie den Überträgerstoff binden und freisetzen. Da es sich als sehr schwierig erwies, einigermaßen reine Speicherpartikeln aus Nervenendigungen darzustellen, griffen wir auf

Partikeln aus dem Nervenstamm zurück, von denen wir wertvolle Informationen erhofften. Unterstützt durch das Geschick und die Geduld meines Mitarbeiters F. Lishajko war es möglich, einige Erkenntnisse über die Eigenarten

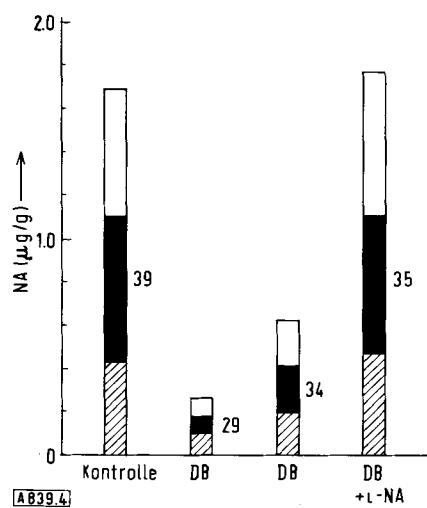


Abb. 4. Noradrenalin-Gehalt in Fraktionen aus homogenisierten Kaninchenherzen von Kontrolltieren, von mit Dekaboran behandelten Tieren (DB) und von Tieren, die nach Erschöpfung der Vorräte L-Noradrenalin erhielten (+l-NA). Schraffierte Säulen: Sediment bei niedriger Geschwindigkeit (grobe Partikeln); schwarze Säulen: Sediment bei hoher Geschwindigkeit (Granula); weiße Säulen: Überstand bei hoher Geschwindigkeit [35].

der Partikeln zu gewinnen. Die Partikeln isolierten wir aus Rindermilzernerven, die nach Homogenisierung und Differentialzentrifugierung ein weitgehend aus Speicherpartikeln bestehendes Präparat lieferten.

Bei Inkubation in Phosphatpuffer gaben diese ihr Noradrenalin mit einer Geschwindigkeit ab, die vom pH-Wert, der Temperatur und der Konzentration des Überträgerstoffs im Medium abhing. Solange es an die Partikeln gebunden war, blieb das Noradrenalin unbeeinflußt von Oxidationsmitteln wie Hexacyanosferrat(III), was auf eine komplexe Bindung hinweist, durch welche die oxidationsempfindlichen Gruppen geschützt sind. Bei niedriger Temperatur war die Freisetzung sehr gering, während sie bei 37°C eine Halbwertszeit von einigen Minuten hatte^[36] (Abb. 5). Die starke Temperaturabhängigkeit ließ eine metabolisch regulierte Freisetzung aus der komplexen

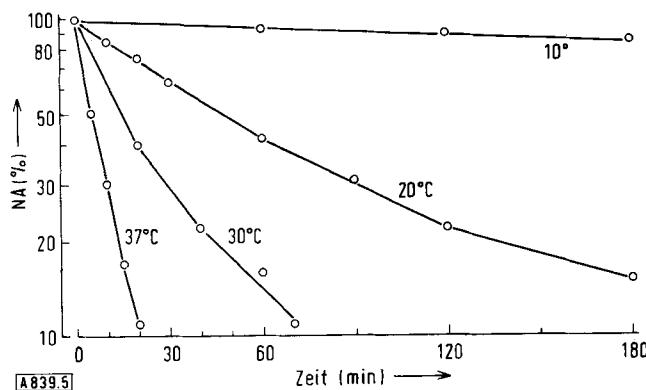


Abb. 5. Freisetzung von Noradrenalin aus isolierten Granula aus Rindermilznervenen, in isotonischer Kaliumphosphatlösung ($\text{pH} = 7.0$) bei verschiedenen Temperaturen inkubiert. Ordinate: Noradrenalin-Gehalt der Granula in % des Ausgangswertes. Abszisse: Inkubationszeit in Minuten [36].

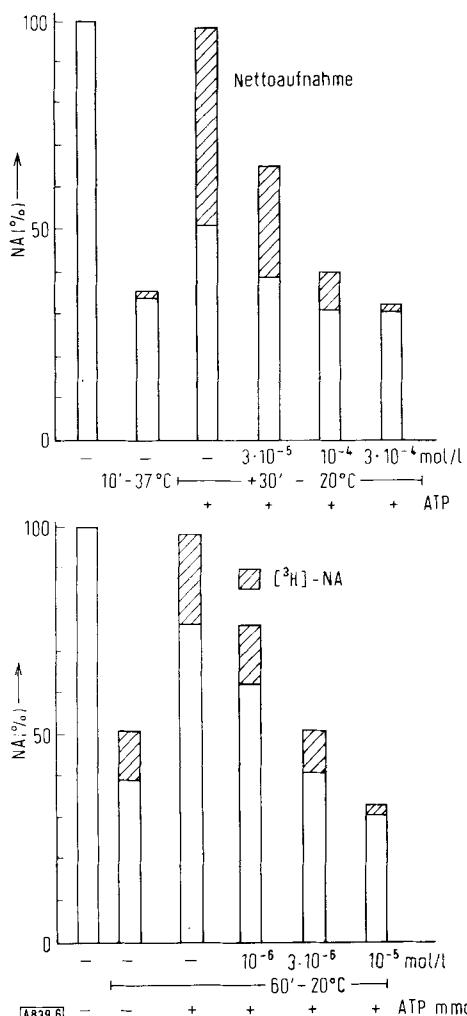


Abb. 6. Granula aus Milznervenen in 0.13 M Kaliumphosphat bei $\text{pH} = 7.0$ inkubiert. Oben: ATP-abhängige Nettoaufnahme von Noradrenalin (Säule 3) durch Granula, deren Vorräte teilweise entleert waren, gehemmt durch Antimycin ($3 \cdot 10^{-5}$ bis $3 \cdot 10^{-4} \text{ mol/l}$, Säulen 4–6). Unten: Wirkung von exogenem ATP auf Freisetzung und Wiederaufnahme (Säule 3) von Noradrenalin, gehemmt durch Cyanformaldehyd-*m*-chlorphenylhydrazon (CCP) (10^{-6} bis $3 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$). Die normale Wiederaufnahme wurde durch 10^{-5} mol/l CCP blockiert. Ordinate: Noradrenalin im Sediment nach Inkubation, in % des Ausgangswertes (Säule 1). Abszisse: Inkubationszeit und Temperatur, Zusätze wie angegeben [38].

Bindung vermuten. Diese Deutung wurde durch eine Untersuchung der Wirkungen von Stoffwechsel-Hemmstoffen gestützt, die die Freisetzung verhinderten oder förderten.

Mit radioaktiv markiertem Noradrenalin konnte gezeigt werden, daß Wiederaufnahme und Freisetzung des Überträgerstoffs in den Partikeln gleichzeitig abliefen. Diese Wiederaufnahme verstärkte sich bei zunehmender Nor-

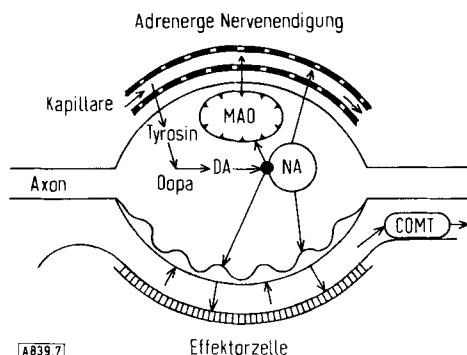


Abb. 7. Schematische Zeichnung der adrenergen Nervenendigung. Die Synthese des Noradrenalins (NA) benötigt Speichergranula (mit NA markiert). Ein Teil der neu synthetisierten Überträgersubstanz wird in Granula gespeichert, ein anderer Teil wird in einen postulierten Membranspeicher überführt, aus dem er nach Nervenerregung freigesetzt wird. Ein Teil der Amine wird durch mitochondriale Monoamin-Oxidase (MAO) oxidiert. DA = Dopamin, COMT = Catecholamin-*O*-Methyltransferase.

adrenalin-Konzentration in der Lösung. Nach partieller Verminderung des Amingehalts der Partikeln konnte während der Inkubation mit Noradrenalin eine Nettoaufnahme demonstriert werden. Wiederaufnahme und Nettoaufnahme wurden durch Zusatz von Adenosin-5'-triphosphat wesentlich gefördert, was erneut auf die Mitwirkung dieser Verbindung hinwies, nachdem schon gezeigt worden war, daß sie ein natürlicher Bestandteil der Partikeln ist [37].

Die Fähigkeit zur Aufnahme ist nicht auf Noradrenalin beschränkt, denn Adrenalin wird im gleichen und α -Methyl-noradrenalin in noch höherem Ausmaß aufgenommen. Dopamin wird andererseits nicht spezifisch in den Noradrenalin-Partikeln gespeichert.

Eine große Anzahl von Pharmaka wirkt sowohl auf die Aufnahme als auch auf die Freisetzung ein. Sie gehören zu vielen verschiedenen Gruppen aus dem Arsenal der Pharmakologie, wie adrenerge Hemmstoffe, sympathicomimetische Amine und psychotrope Substanzen, um noch einige zusätzlich zu den Stoffwechsel-Hemmern zu erwähnen [38] (Abb. 6).

Wie der Nervenimpuls die Freisetzung des adrenergen Überträgerstoffes in den Rezeptorbereich der Effektorzelle bewerkstellt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es bleibt weiteren Arbeiten vorbehalten, diese Prozesse an der Membran der Nervenendigung aufzuklären und außerdem herauszufinden, auf welcher Stufe die Speicherpartikeln eine Rolle spielen; dieses Problem wird besonders von Stjärne [39] in unserem Laboratorium untersucht. Unser derzeitiges Konzept mag durch das vorläufige Schema in Abbildung 7 dargestellt werden. Die grundlegenden Entdeckungen von Katz [40] über die cholinerge Übertra-

gung am quergestreiften Muskel könnten auch für das adrenerge System wichtige Anhaltspunkte liefern; das gleiche kann von weiteren Einblicken in die physikochemischen Änderungen des Membranzustandes im Zusammenhang mit dem Nervimpuls erwartet werden^[4,1].

Eingegangen am 15. Februar 1971 [A 839]

- [1] T. R. Elliott, J. Physiol. (London) 31 (1904).
- [2] O. Loewi, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 189, 239 (1921).
- [3] W. B. Cannon u. J. E. Uridil, Amer. J. Physiol. 58, 353 (1921).
- [4] U. S. von Euler, Acta Physiol. Scand. 12, 73 (1946).
- [5] U. S. von Euler, Acta Physiol. Scand. 16, 63 (1948).
- [6] F. Stoltz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 4149 (1904).
- [7] P. Holtz, K. Credner u. G. Kroneberg, Arch. Exp. Path. Pharmak. 204, 228 (1944/1947).
- [8] M. C. Goodall, Acta Physiol. Scand. 24, Suppl. 85 (1951).
- [9] B. Falck u. A. Torp, Med. Exp. (Basel) 6, 169 (1962).
- [10] Ch. Owman u. N. O. Sjöstrand, Z. Zellforsch. 66, 300 (1965).
- [11] B. Folkow u. U. S. von Euler, Circulat. Res. 2, 191 (1954).
- [12] N.-Å. Hillarp u. B. Hökfelt, Acta Physiol. Scand. 30, 55 (1953).
- [13] E. T. Angelakos, K. Fuxé u. M. L. Torchiana, Acta Physiol. Scand. 59, 184 (1963).
- [14] U. S. von Euler u. R. Luft, Brit. J. Pharmacol. 6, 286 (1951).
- [15] T. Sundin, Acta Med. Scand. 161, Suppl. 336 (1958).
- [16] U. S. von Euler u. S. Hellner, Acta Physiol. Scand. 26, 183 (1952).
- [17] R. Luft u. U. S. von Euler, J. Clin. Invest. 32, 1065 (1953).
- [18] A. Engel u. U. S. von Euler, Lancet 2, 387 (1950).
- [19] I. Ehrlén, Farm. Revy 47, 242 (1948).
- [20] G. Bloom, U. S. von Euler u. M. Frankenhaeuser, Acta Physiol. Scand. 58, 77 (1963).
- [21] J. Leduc, Acta Physiol. Scand. 53, Suppl. 183 (1961).
- [22] N.-Å. Hillarp, Acta Anat. 2, Suppl. 4 (1946).
- [23] N.-Å. Hillarp, S. Lagerstedt u. B. Nilson, Acta Physiol. Scand. 29, 251 (1953).
- [24] H. Blaschko, P. Hagen u. A. D. Welch, J. Physiol. (London) 120, 58 P (1953).
- [25] U. S. von Euler u. N.-Å. Hillarp, Nature 177, 44 (1956).
- [26] G. Bloom, U. S. von Euler, G. Gemne u. F. Lishajko, unveröffentlicht.
- [27] J. Axelrod, Recent Progr. Hormone Res. 21, 597 (1965).
- [28] B. B. Brodie, P. A. Shore u. A. Pletscher, Science 123, 992 (1956).
- [29] A. Carlsson u. N.-Å. Hillarp, Kungl. Fysiografiska Sällskapets i Lund förhandl. 26, Nr. 8 (1956).
- [30] U. S. von Euler, Recent Progr. Hormone Res. 14, 483 (1958).
- [31] A. Dahlström u. J. Häggendal, Acta Physiol. Scand. 67, 278 (1966).
- [32] L. Stjärne u. F. Lishajko, Biochem. Pharmacol. 16, 1719 (1967).
- [33] U. S. von Euler u. S. Hellner-Björkman, Acta Physiol. Scand. 33, Suppl. 118, S. 17 (1955).
- [34] S. Bygdeman u. U. S. von Euler, Acta Physiol. Scand. 68, 134 (1966).
- [35] U. S. von Euler u. F. Lishajko, Acta Physiol. Scand. 65, 324 (1965).
- [36] U. S. von Euler u. F. Lishajko, Acta Physiol. Scand. 57, 468 (1963).
- [37] H. J. Schümann, Arch. Exp. Path. Pharmak. 233, 296 (1958).
- [38] U. S. von Euler u. F. Lishajko, Acta Physiol. Scand. 77, 298 (1969).
- [39] L. Stjärne in G. Kroneberg u. H. J. Schümann: Bayer Symposium II. Springer, Berlin 1970.
- [40] B. Katz: The Sherrington Lectures X. Liverpool University Press 1969.
- [41] D. Nachmansohn, Science 168, 1059 (1970).

Noradrenalin: Abbau und Regulation seiner Biosynthese (Nobel-Vortrag)^[**]

Von Julius Axelrod^[*]

Als ich 1955 in das National Institute of Mental Health eintrat, begann ich nach einem geeigneten Gegenstand für meine Arbeiten zu suchen. Bei Literaturstudien stellte ich mit Erstaunen fest, daß nur sehr wenig über den Noradrenalin- und Adrenalin-Stoffwechsel bekannt war. 1946 isolierte von Euler^[1] Noradrenalin aus dem sympathischen Nervensystem und identifizierte dieses Catecholamin; später entwickelte er empfindliche Methoden zum quantitativen Nachweis in Geweben^[2]. 1954 hatte ich über den Stoffwechsel in vivo^[3] und in vitro^[4] von Amphetaminen und von Verbindungen gearbeitet, die in ihrer Struktur mit Catecholaminen verwandt sind. Aufgrund dieser Vorgeschichte entschloß ich mich, den Stoffwechsel von Noradrenalin und Adrenalin zu untersuchen.

Gerade als diese Arbeit begann, identifizierten Armstrong et al.^[5] 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure im Harn von

Patienten mit adrenalin-bildenden Tumoren. Diese Beobachtung ließ sofort vermuten, daß Catecholamine O-methyliert werden könnten. Cantoni hatte gezeigt, daß enzymatisch aus ATP und Methionin gebildetes S-Adenosylmethionin seine Methylgruppe an den Stickstoff von Nicotinamid^[6] abgeben kann, und es erschien möglich, daß S-Adenosylmethionin seine Methylgruppe auch auf eine der Hydroxygruppen von Catecholaminen übertragen kann. Beim ersten Experiment wurde eine Rattenleberfraktion mit ATP, Methionin und Mg²⁺ sowie Adrenalin inkubiert und das Verschwinden des Catecholamins gemessen^[7]. Nur in Gegenwart dieser Cofaktoren nahm die Catecholamin-Konzentration deutlich ab. Wenn einer der Cofaktoren weggelassen wurde, fand kein Stoffwechsel statt. Die Notwendigkeit sowohl von ATP als auch von Methionin deutete darauf hin, daß der Leberextrakt S-Adenosylmethionin erzeugte. Mit S-Adenosylmethionin anstelle von ATP und Methionin nahm der Adrenalin-Stoffwechsel sogar noch zu (Tab. 1). Das O-methyierte Stoffwechselprodukt wurde durch Lösungsmittelextraktion isoliert und als 1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-2-methylamino-äthan (Metanephrin) identifiziert. Senoh und Witkop aus den National Institutes of Health synthe-

[*] Prof. Dr. J. Axelrod
Laboratory of Clinical Science
National Institute of Mental Health
Bethesda, Maryland 20014 (USA)

[**] Copyright © The Nobel Foundation 1971. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.