

## Chemische und physikalische Vorgänge im Nervensystem

Zur Verleihung des Nobelpreises für Medizin 1970

Der diesjährige Nobelpreis ist drei *Neurobiologen* zuerkannt worden, die sich seit vielen Jahren mit der Erforschung der sogenannten *synaptischen Uebertragung* befaßt haben. Die Laudatio sagt: «Die Entdeckungen der Preisträger geben Aufschluß über die grundlegenden Probleme der Informationsübermittlung an den Kontaktstellen, den Synapsen, zwischen den Nervenzellen einerseits sowie zwischen Nervenfasern und peripheren Erfolgsorganen andererseits.»

### Synapsen — Schlüsselstellungen im Nervensystem

Die Verleihung der Nobelpreise spricht nicht nur Anerkennung aus, sie setzt auch *Akzente* und bezeichnet *Brennpunkte* der Forschung. Zweifellos nehmen die Synapsen eine *Schlüsselstellung* innerhalb des Nervensystems ein, weil sie als *Unterbrechungsstellen* die Erregung in der netzförmig geordneten Neuronen-Matrix lenken und regulieren. Den Namen erhielten sie von *Sherrington* (1897), der aus der nur Bruchteile von Millisekunden dauernden *Verzögerung* den richtigen Schluß zog. Das war damals nicht selbstverständlich, da die Histologen des 19. Jahrhunderts mehrheitlich das Nervensystem als Kontinuum auffaßten und nur eine kleine Minderheit (u. a. August Forel aus Zürich) die Nervenzellen als abgrenzbare Einheiten erkannte. Die *Elektronenmikroskopie* hat inzwischen den Anhängern der *Diskontinuitätslehre* mit dem Nachweis eines Spaltes von 200 Å recht gegeben. Die neue Frage lautet daher: Wie wird die Uebertragung der Erregung an den Synapsen bewerkstelligt?

### Nor-Adrenalin als Ueberträgersubstanz

Eine Zeitlang sah es so aus, als ob die *Strömchentheorie*, die für die Fortpflanzung innerhalb der Nervenzellen auf das glänzendste bestätigt werden konnte (*Hodgkin* und *Huxley*, Nobelpreis 1963), auch für die Ueberbrückung der Synapse Geltung haben könnte. Es entbrannte aber bald ein heftiger Streit, indem einige Physiologen (*Elliott*, *Loewi*, *Cannon*, *Dale*) zu Beginn unseres Jahrhunderts schon eine *humorale Uebertragungstheorie* vertraten; danach wird an der Synapse ein stoffliches Prinzip unter dem Einfluß des Nervimpulses ausgeschieden, das die *synaptische Membran* depolarisiert und zur Bildung eines *Aktionspotentials* im nächstfolgenden Glied der Uebertragungskette beiträgt. Schon frühzeitig wurde das *Acetylcholin* als Ueberträgerstoff an den Nervenendigungen des Herzvagus (*Loewi*, 1921) und später an der Muskelendplatte (*Dale* und Mitarbeiter, 1936) identifiziert. Für die Nervenendigungen des Sympathicus wurde eine adrenalinähnliche Substanz schon lange vermutet und vorübergehend «*Sympathin*» genannt, aber erst *Ulf Svante v. Euler* gelang 1946 der Nachweis, daß es sich dabei um *Nor-Adrenalin*, also um ein

nichtmethyliertes Adrenalinmolekül, handelt. Die erste Veröffentlichung über die neue *Transmittersubstanz* löste eine noch kaum erlebte Welle der Forschungstätigkeit aus, weil die Steuerung des gesamten Kreislaufapparates, aber auch der übrigen Eingeweide durch das sympathische Nervensystem eine so überragende Rolle spielt. Vor allem die *Regulation des Blutdrucks* und dessen krankhafte Abweichung sind maßgeblich vom Einfluß der Katecholamine (Adrenalin und Nor-Adrenalin) abhängig. 10 Jahre nach der Entdeckung war die chemische, pharmazeutische und klinische Literatur über das Nor-Adrenalin kaum mehr übersehbar. Euler hat seither ständig weiter an diesem Wirkstoff gearbeitet und mit seinen Mitarbeitern viele Details zum Verständnis des Stoffwechsels und insbesondere über den Ausschüttungsmechanismus und dessen Beeinflussung durch fördernde und hemmende Substanzen und Heilmittel beigetragen. Da die Katecholamine gewissermaßen im Ueberlauf auch im *Urin* erscheinen, arbeitete v. Euler auch *einfache Bestimmungsverfahren* aus, die für die diagnostische Beurteilung besonders bei *Nebennierentumoren* und bei manchen *psychosomatischen Krankheiten* eine beträchtliche Rolle spielen. Heute werden zum Beispiel die psychische Reaktionsfähigkeit von Piloten, aber auch die somatischen Auswirkungen bestimmter Formen der psychischen Belastung von Arbeitern und Studenten (Lärm, Examenangst usw.) mit Hilfe von Katecholaminbestimmungen im Urin getestet. Euler war auch einer der ersten, der die Anwesenheit von Nor-Adrenalin im Gehirn feststellte und damit die Anregung gab, daß dieser Stoff auch als *Ueberträgersubstanz im Gehirn* eine wichtige Rolle spielen könnte.

### Kontrollierte Erregung

Unter all denjenigen, die sich auf v. Eulers Entdeckungen stützten, war wohl keiner so vielseitig und originell wie der zweite Preisträger, *Julius Axelrod*. Er war von Haus aus Chemiker und hatte das Glück, mit *B. Brodie* zusammenzuarbeiten, der als einer der Pioniere der biochemisch orientierten Pharmakologie gelten darf. Ursprünglich beschäftigten sich die beiden mit dem Schicksal der *Antipyretica* (Fieberheilmittel, z. B. Acetanilid) im Organismus und untersuchten den enzymatischen Abbau mit Erfolg. Im Zweiten Weltkrieg wurden die heute als Dopingmittel bekannten *Weckamine* aktuell, und auch hier leistete Axelrod Bahnbrechendes. So war er denn gerüstet, als 1946 v. Eulers Entdeckung bekannt wurde, und stellte sich unter anderem das Problem: Auf welche Weise wird die Wirkung des Transmitters auf die postsynaptische Membran abgestellt? Das war eine entscheidende Frage, denn der geregelte Erregungsablauf hängt nicht nur vom Erfolg der Uebertragung ab, sondern

auch davon, daß die Erregung quantitativ kontrolliert und in Schranken gehalten werden kann. 1958 gelang der erste große Wurf. Axelrod zeigt, daß die Spaltung der Substanz durch ein Enzymsystem erfolgt, wobei die sogenannte O-Methylierung den Prozeß einleitet. 1962 fügt er die N-Methylierung hinzu, bei welcher in der Nebenniere Nor-Adrenalin in *Adrenalin* umgewandelt wird. Als erster wendet er mit *Tritium* (d. h. radioaktivem Wasserstoff) markiertes Nor-Adrenalin an und findet dabei einen *Neutralisierungsprozeß*, der noch wichtiger ist als der enzymatische Abbau: Der Transmitter wird nämlich nach der Ausschüttung sofort wieder zurückresorbiert und von kleinen Sekret-Granula in der präsynaptischen Endigung eingeschlossen, von wo er bei Bedarf erneut freigesetzt werden kann. Dieser Vorgang ist auch namentlich für das Verständnis von krankhaften Prozessen und von pharmakologischen Wirkungen von fundamentaler Bedeutung. Wird zum Beispiel bei Gefäßnerven dieser «Uptake»-Mechanismus gestört, so bleibt zu viel Nor-Adrenalin im Aktionsstadium, und es resultiert eine *Erhöhung des Blutdrucks*. Auch Antidepressiva verdanken offenbar ihre Wirkung weitgehend einem ähnlichen Mechanismus, wobei ihre Angriffspunkte die katecholaminhaltigen Nervenzellen im Gehirn darstellen. Damit gewinnt man indirekte Anhaltspunkte für die Rolle der biogenen Amine bei der Steuerung der zerebralen Erregbarkeit und möglicherweise bei Gemütskrankheiten. Daß die Bäume hier nicht in den Himmel wachsen, ist vorgesorgt. Die Katecholamine können nämlich die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne weiteres passieren. Auch das ist eine Erkenntnis, die wir Axelrod und seinen Mitarbeitern am National Institute of Mental Health in Bethesda (Maryland) verdanken.

#### «Biologische Uhr» im Gehirn

Der durch die Entdeckung der O-Methyltransferase gemachte Durchbruch in der Neurochemie führte noch zu einer weiteren entscheidenden Entwicklung: Durch den analogen Vorgang wird *Serotonin*, ein weiteres biogenes Amin, in *Melatonin* umgewandelt, und hierbei handelt es sich um einen oder den Wirkstoff der Epiphyse, der *Zirbeldrüse*, von der noch *Descartes* angenommen hatte, sie sei der Sitz der Seele. Es zeigte sich, daß Melatonin unter dem Einfluß des Lichtes synthetisiert wird. Damit wird endlich ein Substrat für eine sogenannte *biologische Uhr im Gehirn* gefunden, nachdem darüber schon so viel spekuliert worden war. Gleichzeitig werden alte Vermutungen bestätigt, wonach die Zirbeldrüse mit der *Geschlechtsreife* etwas zu tun hat, denn Axelrod kann zeigen, daß Melatonin einen hemmenden Einfluß auf den Sexualzyklus der weiblichen Ratte ausübt. Mit dem Schweizer *H. Thoenen* (Basel) gelang noch kürzlich eine weitere wichtige Entdeckung: nämlich die Induktion einer Enzymaktivierung über die Synapse hinweg im nächstfolgenden Neuron. Es handelt sich um die Tyrosinhydroxylase, welche den Aufbau der Katecholamine aus der Aminosäure Tyrosin einleitet. Hierbei handelt es sich um eine längerfristige Adaptation des Nervensystems auf einen Reiz, und damit ist unzweifelhaft ein wirklicher Anfang für die Erforschung der sogenannten *plastischen* Eigenschaften des Nervensystems gemacht, zu welchen wir unter anderem auch den Gedächtnisvorgang rechnen.

#### Elektrische Messungen an Membranen

Der dritte Preisträger, *Sir Bernard Katz*, befaßt sich zur Hauptsache mit den Uebergangsstellen zwischen Nerv und quergestreiftem Muskel, den sogenannten *Muskellendplatten*. Sein Buch

«Nerve, Muscle and Synapse» (McGraw-Hill, 1966) ist eine der besten Kurzeinführungen in die Grundprobleme der Neurophysiologie überhaupt. Sein besonderes Verdienst ist die Auswahl des Objektes (Froschmuskel), die Entwicklung einer eleganten Methode und die mathematische Ueberprüfung der Versuchsergebnisse. Im Gegensatz zu den beiden andern Kollegen, die hauptsächlich mit chemischen Methoden arbeiten, ist er *Biophysiker*. Und überdies beschäftigte er sich nicht mit adrenergen, sondern mit cholinergen Synapsen, das heißt Uebergangsstellen, bei welchen das Acetylcholin als Ueberträger wirkt. Mit Glasmikroelektroden konnte er die Polarisationschwankungen der postsynaptischen Membran bestimmen und die Erregung sowohl durch nervöse Reize als auch durch feinstdosierte chemische Reize auslösen. Das letztere gelang ihm durch iontophoretische Applikation des Transmitters mittels haardünnere Glaskapillaren, welche direkt an die erregbare Membran aufgesetzt wurden. Die äußerste Subtilität dieses methodischen Vorgehens ist evident. Die Wirkung des Transmitters wird augenfällig, indem die hochempfindliche Membran selbst als Verstärker wirkt und Depolarisationsstöße im Bereiche von 1 bis 100 Millivolt anzeigt. Das Besondere an den Katzschen Versuchen liegt nun im Nachweis der *quantenhaften* Transmitterausschüttung («quantal release»). Schon im nicht erregten Zustand der Membran beobachteten Katz und Mitarbeiter eine *dauernde Aktivität*, die sich in Form von kleinen Depolarisationsstößen («miniature potentials») äußert. Die Amplitudenhistogramme dieser kleinen Potentiale sowie der reizbedingten Synapsenpotentiale, das heißt ihre Einteilung in Größeklassen, ergaben, daß die Synapsenpotentiale durchwegs das *ganzzahlige Vielfache* der Durchschnittswerte der Miniaturpotentiale ausmachen. Unter dieser Annahme und unter Berücksichtigung der äußerst geringen Wahrscheinlichkeit der Ausschüttung eines bestimmten Transmitterpakets aus einer großen Menge hat Katz unter Anwendung des Poisson-Theorems die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreffen einer bestimmten Anzahl gleichzeitiger Ausschüttungen berechnet. Die Verteilung dieser Werte für ganzzahlige Faktoren zwischen 1 und 9 stimmt mit großer Genauigkeit mit der experimentell gefundenen Verteilung bei den reizbedingten Synapsenpotentialen überein.

#### Pioniere der klinischen Medizin

Es hat sich nun gezeigt, daß die quantenartige Ausschüttung des Transmitters nicht nur für die Muskellendplatte, sondern nach neueren Untersuchungen für *alle* Synapsen Gültigkeit hat. Das morphologische Korrelat dieses Vorganges liefern wahrscheinlich *kleine Bläschen* von 500 Å Durchmesser, welche für die Transmitterquanten eine Art Standardverpackungsform darstellen. Durch engeren Kontakt mit der präsynaptischen Membran werden die im Innern der Bläschen befindlichen Transmittermoleküle in den Synapsenspalt ausgeschieden. Katz und *Miledi* haben gezeigt, daß dabei *Kalziumionen* eine entscheidende Rolle spielen, denn in deren Abwesenheit findet dieser Vorgang nicht statt. Das ist auch deshalb interessant, weil diese Kationen auch bei der impulsgesteuerten Muskelkontraktionsauslösung unentbehrlich sind. Für den Biochemiker eröffnen sich hier weitere Forschungsziele, und zahlreiche klinische Beobachtungen im Zusammenhang der *Kalziumstoffwechselstörungen* werden jetzt verständlich. So erscheinen die drei diesjährigen Preisträger nicht nur als Wegbereiter der neurobiologischen Grundlagenforschung, sondern vor allem auch als Pioniere der klinischen Medizin.

Konrad Akert



**Ulf Svante v. Euler**

Geboren 1905 in Stockholm. Sein Vater hatte 1929 den Nobelpreis für Chemie erhalten. Studium in Stockholm. Nach Abschluß des Medizinstudiums in der physiologischen und pharmakologischen Forschung unter namhaften Gelehrten des In- und Auslandes tätig (A. V. Hill, Heymans, Lilljestrand u. a.). 1930 wurde er Privatdozent für Pharmakologie und 1939 Professor für Physiologie und Direktor des Karolinska-Instituts für Physiologie in seiner Vaterstadt. Der berühmte Basler Mathematiker Leonhard Euler gehört zu seinen Vorfahren.



**Julius Axelrod**

Geboren 1912 in New York. Nach Mittelschulabschluß arbeitet er als Chemie-Laborant, daneben Studium als Chemiker. Verlust des linken Auges bei einer Laborexpllosion. Seit 1949 wissenschaftlicher Mitarbeiter an den National Institutes of Health, Bethesda (B. Brodie). Das Doktorat schloß er erst im Alter von 43 Jahren ab. Zwischen 1949 und 1969 publizierte er über 300 Arbeiten. Seit 1955 ist er Leiter einer großen, selbständigen Forschungsgruppe in Bethesda, aus der zahlreiche bedeutende Neurochemiker und Neuropharmakologen (u. a. auch Schweizer) hervorgegangen sind.



**Sir Bernard Katz**

Geboren 1911 in Leipzig, wo er sein Medizinstudium 1934 abschloß. 1935 Flucht nach England. Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Biophysikalischen Institut der University of London College, dessen Leitung er 1952 übernahm. Während des Zweiten Weltkriegs war er in Australien als Wissenschaftler und als Radar-Offizier bei der Luftwaffe tätig. Er erwarb 1938 und 1943 in England weitere Doktordiplome in Physiologie und Biophysik. Sir Bernard, Mitglied der Royal Society, wirkt als Professor für Biophysik am University College London.