

Chemiker entschlüsseln Gehirnfunktionen

Erfolge der Peptidforscher öffnen Türen zum Verständnis neurologischer Prozesse

Revolutionen kommen oft unerwartet. Noch vor wenigen Jahren bildeten die *Peptide*, aus wenigen Aminosäuren aufgebaute Moleküle, ein eher farbloses Kapitel im Buch der Chemie des Lebens. Heute stehen einige von ihnen im Brennpunkt des Interesses der Wissenschaftler. Peptide als „Schmerzkiller“ und Mittel gegen Schizophrenie, Peptide als „Gedächtnismoleküle“ und schlafinduzierende Substanzen, Peptide zur Steuerung des menschlichen Verhaltens... Die Revolution der Neurochemie macht sich unter anderem darin bemerkbar, daß allein im Zusammenhang mit den Hirnpeptiden in den letzten zehn Jahren über zehntausend wissenschaftliche Publikationen veröffentlicht wurden.

Das Resultat: die gezielte chemische Manipulation des menschlichen Verhaltens ist nicht mehr *science fiction*, sie steht schon vor der Tür. Nobelpreisträger 1977, Roger Guillemin: „Momentan sieht es so aus, als ob die Basis normalen menschlichen Verhaltens in einem sorgfältig ausbalancierten Gleichgewicht

verschiedenen kurzkettigen Peptiden zu finden ist.“ Wissenschaftler behaupten schon seit langem, daß Phänomene wie Schmerzempfindung, Emotion, Gedächtnis, Schlaf oder Geisteskrankheit *chemisch* faßbar sein müßten. Doch immer wieder entzog sich das *Gehirn* dem Zugriff der Wissenschaftler. Erst mit den *Kyberneten* (kurzkettige Peptide, die in geringsten Konzentrationen in verschiedenen Körpergeweben zu finden sind und den Hormonhaushalt steuern) fanden sie einen Schlüssel zum menschlichen Verhalten. Die Geschichte der Entdeckung der *Kyberneten* ist zugleich der Vorstoß in bisher ungekannte Regionen der chemisch-analytischen Erfassungsgrenzen.

Anfang der fünfziger Jahre bereits hatte du Vigneaud an der Cornell-Universität in New York zwei Peptidhormone des *Hypothalamus*, *Oxytocin* und *Vasopressin*, isoliert und deren Struktur aufgeklärt (Nobelpreis 1955). Die Funktion des *Hypothalamus* war damals noch weitgehend unbekannt.

Die Hypophyse als Dirigent

Hingegen entpuppte sich mittlerweile die *Hypophyse* als Dirigent der endokrinen Drüsen. Sie veranlaßt die Schilddrüse, die Geschlechtsdrüsen, die Drüsen der Nebennierenrinde unter anderem zur Sekretion von Hormonen, die ihrerseits dann steuernd in den Stoffwechsel eingreifen. Mit der Entdeckung der *Kyberneten* wurde die Hypophyse degradiert. Sie ist sozusagen nur der Übermittler von Befehlen höherer Instanz. Der „Chef“ sitzt im *Hypothalamus*.

Indizien dafür gibt es schon lange. Die Histologen Ernst und Berta Scherrer hatten im Mikroskop Spezialisten unter den Nervenzellen im *Hypothalamus* entdeckt, die *Oxytocin* und *Basopressin* enthielten; sie fanden in der Folge Kapillargefäße, die Hypophyse und *Hypothalamus* miteinander verbinden. Diese Kanäle sind Einbahnen, das Blut fließt in ihnen nur in der Richtung *Hypothalamus*—*Hypophyse*.

Im Jahr 1955 unternahm Roger Guillemin mit Zellkulturen ein entscheidendes Experiment. Er ließ Zellen der Hypophyse für einige Tage stehen. Das Hormon ACTH, normalerweise ständig von der Hypophyse produziert, floß immer spärlicher. Als Guillemin jedoch Gew *Hypothalamus* zufügte, setzte die ACTH-Synthese wieder ein. Irgendein chemischer *Botschafter* übermittelte also Befehle des *Hypothalamus* an die Hypophyse. Die Konzentration dieses Botschafters war offenbar unwahrscheinlich klein — eine Isolation schien mit den damaligen technischen Mitteln völlig aussichtslos.

Anfang der sechziger Jahre hatte jedoch Rosalyn Yalow ihre *Methode* zur Erkennung *geringster Mengen* von Peptiden, den *Radioimmunoassay*, bereits wieder ausgebaut. Dieser ist mittlerweile aus der klinischen Medizin mehr wegzudenken. 1976 wurden über sechzig Millionen Radioimmunoassays vorgenommen. Die hochempfindlichen Immunreaktionen von Proteinen mit Antikörpern werden dabei durch radioaktive Markierungsmethoden analytisch verwertbar gemacht.

In Kenntnis dieser neuen Methode wagten sich Guillemin und dessen Schüler und später erbit-

ter

Guillemin und Yalow Nobelpreis 1977), an die Isolation der obskuren „Faktoren“ des *Hypothalamus*.

Guillemin sammelte in drei Jahren 50 Tonnen *Hypothalamus*fragmente. 1968 hatte er einen chemischen Befehlsgeber, den *Thyrotropin Releasing Factor* (TRF). Der TRF ist ein Peptid aus nur drei Aminosäuren, das die Absendung des thyreotropen Hormons kommandiert. Dieses wiederum dirigiert die Schilddrüse. Der TRF wurde in kurzer Zeit künstlich hergestellt und erwies sich als

Damit zeigte sich, daß das Gehirn seine Herrschaft über den Stoffwechsel letztlich mit *einfachsten Mitteln* ausübt.

Kurze Zeit später gaben Guillemin und Schally beinahe gleichzeitig die Isolation des LRF (*Luteinizing Releasing Factor*), der die Befehlshaber der Gonaden freisetzt, bekannt. Die LRF wird heute bereits zur Stimulierung des Eisprungs eingesetzt.

zwischen v

Sofort stürzten sich auch die Chemiker auf die neuen Peptide. Ihre Aufgabe ist bei neuentdeckten körpereigenen Substanzen meist, das gefundene Molekül nach allen Regeln der Kunst chemisch umzumodeln, um dann nachzusehen, was für eine Aktivität der neue Stoff dann hat. So fand man 1972 schließlich den *Gegenspieler* des LRF. Mit diesen beiden Substanzen kann man gewissermaßen die Fruchtbarkeit künstlich ein- und ausschalten.

Im selben Jahr kam ein drittes Peptid ans Tageslicht. Das *Somatostatin* erregte großes Aufsehen, weil es die Ausschüttung des Wachstumshormons hemmt. Man vermutet nämlich seit längerem, daß der Jugenddiabetes durch Überhandnehmen dieses Hormons entsteht. Als man zusätzlich dahinter kam, daß Somatostatin auch Glukagon und Insulin beeinflußt, war klar: „Das Somatostatin wird in der Behandlung von Diabetes den Stoffwechsel von Zuckerkranken viel besser als Insulin allein ausgleichen können.“ (Guillemin). Tatsächlich zeigten zwei Forscher in San Francisco kürzlich, daß auch durch alleinige Gabe von Somatostatin das — beim Diabetes gestörte — Glukosegleichgewicht wiederhergestellt wird.

Das Somatostatin wirkt aber nicht nur auf Wachstumshormon und Pankreas, es beeinflußt auch das menschliche Verhalten. Manche Forscher sehen hier einen Schlüssel zum Geheimnis von psychosomatischen Erkrankungen.

Noch aus einem anderen Grund verdient das Somatostatin Interesse. Es ist der erste Stoff, den Wissenschaftler durch *Genmanipulation* von *Bakterien* synthetisieren ließen (November 1977). Mit diesem wissenschaftlichen Triumph liefen Herbert Boyer, Arthur Lipp und Wylie Vale der Forschergruppe um Howard Goodman, der dasselbe mit dem Insulin versucht, ab.

Jetzt, wo man erst richtig beginnt, im Gehirn nachlenthalben in anderen Körpergeweben auf. Das Somatostatin beispielsweise entsteht nicht nur im Hypothalamus, so genannten D-Zellen des Pankreas, die den gleichen embryonalen Ursprung wie die Nervenzellen haben. Das unterscheidet die Kybernine von den „normalen“ Hormonen. Guillemin: „Die Hirnpeptide sind eigentlich keine Hormone. Ein Hormon zirkuliert in genau umschreibbarer Konzentration im peripheren Plasma und bleibt relativ lange aktiv. Unsere Peptide sind viel kurzlebiger, sie sind auch nicht allgegenwärtig wie zum Beispiel die Prostaglandine, sondern werden direkt in der Nachbarschaft der Organe gebildet, die sie leiten.“

Während kaum jemand zweifelt, daß weitere „Oberbefehlshaber“ des Stoffwechsels in Form von Releasing Factors des Hypothalamus existieren, ist noch gar nicht abzusehen, was man mit diesen Substanzen alles machen kann.

Gleichzeitig droht jedoch die Gefahr eines *Mißbrauchs* der psychotropen Drogen. Wenn die Basis normalen Verhaltens, wie Guillemin sagt, auf einem Gleichgewicht zwischen Kyberninen beruht, kann man nicht nur dieses Gleichgewicht medikamentös wiederherstellen und so-

mit die somatischen Ursachen einer Erkrankung beseitigen, sondern man kann dieses Gleichgewicht auch stören und damit zum Beispiel gezielt eine Geisteskrankheit hervorrufen.

Vor einiger Zeit erregte die Meldung der kalifornischen Wissenschaftler Palmour und Ervin, aus dem Blut von Schizophrenen ein Peptid isoliert zu haben, großes Aufsehen. Dieses Peptid sieht nämlich einem Hirnhormon zum Verwechseln ähnlich und seine Konzentration steht offensichtlich in Zusammenhang mit dem Geisteszustand der Schizophrenen. Von Schizophrenen kann man — so wurde anderweitig festgestellt — bei Ratten sehr seltsames Benehmen hervorrufen. Spinnen spinnen unregelmäßig und — freiwillige Versuchspersonen wurden verrückt.

Im Zusammenhang mit der Schizophrenie taucht in jüngster Zeit eine Substanzgruppe auf, die bisher auf ganz anderem Gebiet für Schlagzeilen gesorgt hatte. Ein Vertreter der *Endorphine* war bei klinischen Tests imstande, *Halluzinationen* Schizophrener schlagartig *verschwinden* zu lassen. Das ist deshalb verwunderlich, weil die Endorphine bisher im Zusammenhang mit der *Schmerzempfindung* genannt wurden.

Auch die Endorphine sind kurzkettige Peptide. Sie sind sozusagen körpereigene Opiate, sie haben die gleiche schmerzdämpfende Wirkung wie das *Morphin*. Man entdeckte sie denn auch bei der Suche nach dem Funktionsmechanismus des Morphins. Seit einiger Zeit weiß man, daß für die schmerzdämpfende Wirkung der Opiate eine bestimmte räumliche Struktur ausschlaggebend ist. Deshalb lag es nahe zu vermuten, daß es im Zentralnervensystem, bestimmte Gegenstrukturen gibt, die stereospezifisch mit Morphin und anderen Opiaten in Wechselwirkung treten und somit letztlich für die Wirkung verantwortlich sind. Solche Opiatrezeptoren gibt es in der Tat.

Diese Rezeptoren sind jedoch nur dann sinnvoll für den Körper, wenn der Organismus auch eine endogene Substanz besitzt, die regulatorische Funktionen an diesen Rezeptoren ausüben kann. Diese Überlegung brachte Hughes und seine Mitarbeiter in Großbritannien auf die richtige Fährte: 1975 isolierten sie fast gleichzeitig mit zwei anderen Forschergruppen das erste endogene Opiat.

Mittlerweile ist die Endorphinliteratur beträchtlich angewachsen. Sie brachte unerwarteterweise eine Erklärung für die schmerzstillende Wirkung der *Akupunktur*: Durch Akupunkturstiche wird die Bildung von Endorphinen angeregt. Ein Forscherteam in Peking akupunktierte Kaninchen, entnahm ihnen Gehirnflüssigkeit und injizierte diese in die Gehirnventrikel nichtakupunktierter Tiere; worauf auch jene eine deutlich verringerte Schmerzempfindlichkeit zeigten.

Akupunkturwirkung aufgehoben

Man kennt seit längerem opiatähnliche Substanzen, die selbst keine schmerzdämpfende Wirkung ausüben, jedoch imstande sind, ihrerseits das *Morphium* von den Rezeptoren im Zentralnervensystem zu verdrängen. Eine dieser Substanzen, *Naloxon*, injizierte der amerikanische Wissenschaftler Dr. J. Mayer Versuchspersonen, die zuvor mit Akupunktur schmerzlindernd behandelt worden waren. Kaum begann das *Naloxon* zu wirken, hörte die schmerzlindernde Wirkung der Akupunktur auf.

Auch das Verständnis der *Rauschgiftsucht* scheint von der Endorphin-Forschung zu profitieren. Durch ständige Morphiumgaben glaubt der Körper — so eine der Theorien —, daß er die körpereigene Endorphin-Produktion nicht mehr nötig habe. Sie wird damit weitgehend zurückgedrängt. Wird nun das *Morphium* entzogen, so steht das Nervensystem sozusagen ohne körpereigenen Dämpfungsmechanismus da, es kommt zu den bekannten Entzugerscheinungen.

Außer den Endorphinrezeptoren, an denen das *Morphium* seine schmerzdämpfende Wirkung entfaltet, gibt es im Gehirn noch weitere, noch wenig erforschte Rezeptoren, so zum Beispiel einen, der *Valium* bindet. Auch für diesen *Valium*fänger müssen körpereigene Moleküle exi-

stieren, die im Körper die Funktion des *Valiums* ausüben.

Zu den Kyberninen und Endorphinen gesellten sich in letzter Zeit noch weitere Peptide mit aufsehenerregenden Wirkungen: Die Schweizer Wissenschaftler Marcel Monnier und Guido A. Schoenenberger isolierten aus dem venösen Hirnblut des schlafenden Kaninchen mit dem Molekulargewicht 849, das im Organismus von Tieren natürlichen Schlaf hervorruft. Diese Substanz, DSIP (*Delta sleep inducing peptide*) erzeugt Delta-Schlaf und spinale Aktivität im natürlichen Biorhythmus.

Viel Streit unter den Wissenschaftlern rief die These des Foerster behauptet, daß *Gedächtnisinhalte* in Form von Proteinmolekülen gespeichert werden. Vor zehn Jahren hatte er begonnen, 4000 Ratten die Furcht vor der Dunkelheit zu lehren. Die solcherart dressierten Ratten brachten insgesamt 5 Kilogramm Hirn auf die Waage. Nach endlosen Extraktionen isolierte Ungar daraus 300 Mikro-

gramm eines Peptids aus 15 Aminosäuren. Diese Substanz, Skotophobin genannt, erzeugte in untrainierten Ratten wieder den Instinkt Furcht vor der Dunkelheit.

Obwohl in der Folge weitere Untersuchungen an Ratten und anderen Tieren die Hypothese Ungars zu bestätigen scheinen, werden die Ergebnisse nach wie vor von vielen Wissenschaftlern angezweifelt.

Mit zunehmender Erkenntnis der vielfältigen und komplexen Zusammenhänge zwischen Peptiden und Bewußtseinsvorgängen wächst die Gefahr

Der Münchner Psychiater H. Hippus warnt:

„Wenn nicht miteinander Schritt halten, dann beschwört das Gefahren herauf, die sich in der Tat zu realen existentiellen Bedrohungen von Teilen der Menschheit entwickeln können.“

STEFAN GERGELEY

Verantwortlich: Martin Urban