

Das dopaminerge Erwachen



Von Arvid Carlsson

Unsere Entdeckung von Dopamin im Gehirn ergab sich aus einer Art Heureka-Experiment. Wir hatten Kaninchen und Mäuse mit Reserpin behandelt, einem Wirkstoff, der in den 1950er-Jahren häufig als antipsychotisches Agens verabreicht wurde. Die behandelten Tiere zeigten deutliche Anzeichen der Sedation und eine charakteristische

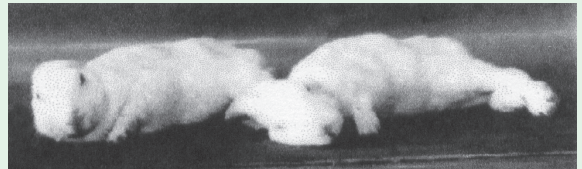
Art der Immobilität, die auch als Katalepsie bezeichnet wird (Abbildung oben). Anschließend behandelten wir diese Tiere mit L-Dopa, einer Vorstufe des Noradrenalins und Adrenalins. Wir waren sehr überrascht, als sich innerhalb von 15 Minuten nach der intravenösen L-Dopainjektion ein drastischer Umschwung des gesamten reserpininduzierten Syndroms vollzog. Die Tiere waren aufgestanden, rannten völlig aufgeweckt umher und waren mobil (Abbildung unten).

Bereits früher hatten wir herausgefunden, dass nach einer Behandlung mit Reserpin nahezu kein Noradrenalin im Gehirn und in anderen Geweben mehr nachweisbar ist. Wenn die durch das Reserpin herbeigeführten Verhaltensänderungen auf diesen Noradrenalin-Schwund zurückzuführen wären, müsste es möglich sein, das ursprüngliche Verhaltensmuster durch ein Wiederauffüllen der Noradrenalin-Vorräte wiederherzustellen. Dies konnte jedoch nicht einfach durch eine Injektion von Noradrenalin geschehen, da das Catecholamin die Blut-Hirn-Schranke nicht durchschreiten kann. L-Dopa hingegen müsste, ebenso wie viele andere Aminosäuren auch, in das Gehirn eindringen können und dort mithilfe der entsprechenden Enzyme in Noradrenalin umgewandelt werden. Die oben beschriebenen Experimente schienen unsere Hypothese in der Tat zu bestätigen. Jedoch konnten wir bei einer Analyse der Gehirne der Tiere, die diese drastische Aufwachreaktion gezeigt hatten, keinen Anstieg des Noradrenalin-Niveaus nachweisen. Unsere Hypothese war also offenbar falsch.

Wir richteten unsere Aufmerksamkeit nun auf das Dopamin, von dem man damals noch glaubte, dass es nur als Noradrenalin-Vorstufe fungierte. Wir entwickelten eine spezifische und sensitive chemische Nachweismethode für Dopamin und konnten auf diese Weise zeigen, dass Dopamin im Gehirn normalerweise in ähnlichen Mengen vorkommt wie das Noradrenalin. Die Dopaminvorräte wurden, ebenso wie die Noradrenalin- und Serotoninvorräte, durch Reserpin erschöpft. Aber im Unterschied zu Noradrenalin wurden die Dopamin-Level nach der L-Dopabehandlung wieder aufgefüllt, und zwar in einem zeitlichen Ablauf, der dem der Aufwachreaktion sehr ähnelte. Der größte Teil des im Gehirn vorkommenden Dopamins wurde zudem in den Basalganglien nachgewiesen, also in Strukturen, die offenbar wichtig für die Kontrolle von Bewegungen sind. Inzwischen hatten wir erfahren, dass als häufige Nebenwirkung der Reserpinbehandlung beim Menschen eine der Parkinson-Krankheit ähnliche Bewegungsstörung auftrat.

Auf einem im Oktober 1958 stattfindenden internationalen Catecholamin-Symposium in Bethesda, Maryland (USA), konnten wir auf der Grundlage dieser Beobachtungen vorschlagen, dass Dopamin an der Kontrolle von Bewegungen beteiligt ist, dass ein Dopamin-Mangel zur Entwicklung des Parkinson-Syndroms führen und ein Wiederauffüllen der Dopamin-Vorräte durch die Gabe von L-Dopa die Parkinsonsymptome mildern kann. Es wurde also zum ersten Mal gezeigt, dass ein potenzieller Neurotransmitter des ZNS tiefgreifenden Einfluss auf die Gehirnfunktion und auf einen wichtigen pathophysiologischen Mechanismus ausüben kann.

Stellen Sie sich unsere Verwunderung vor, als wir merkten, dass unsere Forschungsergebnisse bei den herausragendsten Wissenschaftlern dieses Forschungsgebietes nahezu einstimmig auf Ungläubigkeit stieß! Die vorgebrachten Einwände bezogen sich unter anderem darauf, dass Dopamin bis zu diesem Zeitpunkt keinerlei physiologische Aktivität gezeigt und dass man diese Aminform in Neuronen nicht nachgewiesen hatte. Außerdem war die allgemein vorherrschende Meinung in dieser Zeit, dass die Kommunikation zwischen den Nervenzellen des ZNS über elektrische und nicht über chemische Signale erfolgte. Dank einer von Nils-Åke Hillarp und seinen Kollegen in unserem Labor entwickelten histochemischen Methode konnten wir glücklicherweise Dopamin, Noradrenalin und Serotonin tatsächlich in den Nervenzellkörpern und Axonen des ZNS nachweisen. Dabei ähnelte die Verteilung sehr der Verteilung von Noradrenalin im peripheren Nervensystem. Darüber hinaus konnten wir weitere pharmakologische und biochemische Nachweise für die Existenz chemischer Übertragungsmechanismen innerhalb des ZNS erbringen. Im Laufe einiger Jahre wurden unsere Vorstellungen bezüglich der chemischen Übertragungsvorgänge im ZNS allgemein akzeptiert und leiteten schließlich einen Paradigmenwechsel auf dem Gebiet der Gehirnforschung ein.



Durch Reserpin ruhiggestellte (oben) und mittels Dopa wieder „aufgeweckte“ Kaninchen (unten). (Mit freundlicher Genehmigung von Arvid Carlsson)