

# *Vom „Regulide“ zur Gesundheitsmedizin*

*Peter Oehme*

Das Spektrum der wissenschaftlichen Arbeiten des Jubilars Karl Hecht ist umfangreich. Ein Teil davon- m. E. ein wichtiger Teil - betrifft das Neuropeptid Substanz P und dessen Rolle im Stressgeschehen.

Die Anfänge dieser Arbeiten liegen in der Mitte der 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts. Zu dieser Zeit waren wir beide in Instituten der Akademie der Wissenschaften der DDR (AdW) tätig. Karl im damaligen Zentralinstitut für Herz-Kreislauf-Forschung. Ich im Bereich Wirkstoffforschung des Zentralinstitutes für Molekularbiologie aus dem 1976 das Institut für Wirkstoffforschung (IWF) hervorging.

Nach unser beider Erinnerung liegt der Beginn unserer gemeinsamen Arbeiten im Jahre 1975. In einem unserer vielen Gespräche schlug ich Karl vor, in seine Verhaltensuntersuchungen einmal Substanz P einzubeziehen, an welcher bei uns seit längerem intensiv gearbeitet wurde. Karl stimmte sofort zu. Einige Monate später unterhielten wir uns erneut. Karl sagte sinngemäß: „Ich muss dich enttäuschen, denn in meinen bedingt-reflektorischen Verhaltensuntersuchungen an Ratten zeigte das Peptid nichts Interessantes.“ Darüber hinaus gab er die Meinung seines Institutsdirektors wider, der die Untersuchungen nicht für weiterführend hielt.

Nach unserer Diskussion untersuchte Karl das Peptid in seinen Stressmodellen. Vor der Peptidgabe werden die Tiere einem längerdauernden Immobilisationsstress unterzogen. Hierdurch kommt es zu Störungen im bedingt-reflektorischen Lernverhalten und zu einer Blutdruckerhöhung. Wurde nun Substanz P (oder ein Analogon) gegeben, so zeigten sich Effekte. Das gestörte Lernverhalten und auch der erhöhte Blutdruck wurden weitgehend normalisiert. Dies bedeutete, dass das Peptid erst im Sinne einer Normalisierung wirkt, wenn das System durch einen chronischen Immobilisationsstress ausgelenkt ist.<sup>1</sup>

Ein ähnliches Bild hatten wir in unseren Untersuchungen zur Wirkung von injiziertem Substanz P auf die Schmerzschwelle von Mäusen gefunden. Derartige Untersuchungen waren deshalb interessant, weil Substanz P in den für die Schmerzleitung bedeutsamen C-Fasern nachgewiesen worden war. Unsere Untersuchungen hatten bisher keine eindeutigen Aussagen geliefert. Mal wirkte das Peptid analgetisch, ein anderes Mal führte es zu einer Hyperalgesie. Wir hatten deshalb die Versuchsanordnung verändert und vor Versuchsbeginn die die Mäuse nach ihrer individuellen Schmerzempfindlichkeit sortiert und drei Gruppen gebildet:

1. besonders schmerzempfindliche Mäuse

---

<sup>1</sup> Vgl. K. Hecht / P. Oehme / M. Poppei (1979): Action of Substance P on neurotoco-hypertensive rats. In: Pharmazie 34. S. 654-657.

2. wenig schmerzempfindliche Tiere und

3. Tiere mit mittlerer Schmerzempfindlichkeit.

Nach dieser Veränderung gab es überraschende Ergebnisse: Eine analgetische Wirkung zeigte das Peptid nur bei den besonders schmerzempfindlichen Mäusen der 1. Gruppe. Bei den relativ schmerzunempfindlichen Mäusen der 2. Gruppe wirkte es hyperalgetisch und bei der mittleren 3. Gruppe war es praktisch unwirksam. Daraus schlossen wir, dass der Effekt von Substanz P weder eine Analgesie noch eine Hyperalgesie ist, sondern, dass dieses Peptid zu einer Modulation der Schmerzschwelle mit dem Resultat einer **Normalisierung** führt.<sup>2</sup>

Ein Jahr später unterhielten Karl und ich uns erneut über Substanz P. Zu dieser Zeit kam ich gerade von einem Vortrag über Substanz P aus Stockholm zurück. In Stockholm, auf dem Nobel Symposium 37, war alles vertreten was auf diesem Gebiet Rang und Namen hatte. Nicht zuletzt der Nobelpreisträger, Gastgeber und Entdecker von Substanz P Ulf Svante von Euler. Ich war ein Newcomer und der einzige Teilnehmer aus Deutschland. In meinem dortigen Vortrag hatte ich die Auffassung vertreten, dass nicht nur die direkte Wirkung von Substanz P bedeutsam ist, wie z. B. die für diese Gruppe von Peptiden charakteristische schnelle kontrahierende Wirkung auf den Darm (welcher dieser Peptidgruppe auch den Namen Tachykinine gab [tachos griech.=schnell]), sondern auch, dass dieses Peptidmolekül noch Träger anderer Informationen ist. Bei Letzterem hatte ich das Katecholaminsystem diskutiert, wo das Peptid indirekt im Sinne eines Modulators wirkt.<sup>3</sup>

Obwohl unsere experimentellen Befunde und unsere theoretischen Vorstellungen zu einem Modulatoreffekt von Substanz P damals einem Teil unserer Fachkollegen suspekt erschienen, ließen wir uns dadurch nicht irritieren und trugen unsere Ergebnisse 1979 auf einem Symposium der International Brain Research Organisation (IBRO) in Jablonna (Polen) vor.<sup>4</sup>

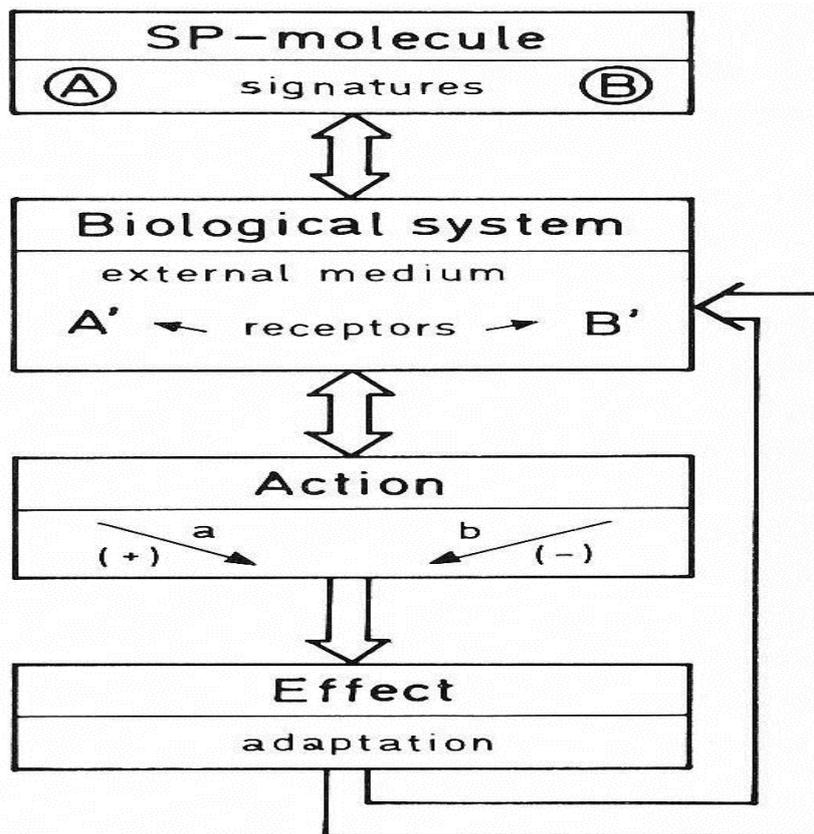
Für Peptide mit einer derartigen Wirkung prägen wir den Begriff: „*regulatory peptide* = **REGULIDE**“.

---

<sup>2</sup> Vgl. P. Oehme / H. Hilse / E. Morgenstern / E. Göres (1980): Does Substance P produce analgesia or hyperalgesia? In: Science 208. S. 305-307.

<sup>3</sup> Vgl. P. Oehme / J. Bergmann / M. Bienert, / H. Hilse / L. Piesche / P. Min Thu / E. Scheer (1977): Biological action of Substance P - its differentiation by affinity and intrinsic efficacy. In: U. Euler. S. v. B. Pernow (eds.): Substance P. Nobel Symposium 37. S. 327-335. Raven Press. New York.

<sup>4</sup> Vgl. P. Oehme / K. Hecht / L. Piesche / H. Hilse / E. Morgenstern / M. Poppei (1980): Substance P as a modulator of physiological and pathological processes. In: C. A. Marsan / W. Z. Traczyk (eds.): Neuropeptides and neural transmission. International Brain Research Organization (IBRO) monograph series. Vol. 7. S. 159-164. Raven Press. New York.



(Abbildung 1: Unser in Jablonna vorgetragenes Arbeitsmodell)

Zugleich stellten wir in Jablonna unsere Ergebnisse zur Wirkung eines SP-Analogen bei stressbedingten Schlafstörungen vor. Auf Grund der Ergebnisse postulierten wir für **Substanz P eine Funktion im Stressgeschehen**.<sup>5</sup>

Hier lag die Geburt der Vorstellungen zur Wirkung von Substanz P im Stressgeschehen. Doch bei diesen Ergebnissen blieben wir nicht stehen. So vertieften wir in der Gruppe von Karl Hecht und in unserem Institut die Versuche zur Wirkung von Substanz P auf stressbedingte Veränderungen. Hieran beteiligten sich zunehmend weitere Kooperationspartner aus dem In- und Ausland. Von den dabei erzielten umfangreichen Ergebnissen nenne ich beispielhaft die zusätzlichen Untersuchungen zur Wirkung von Substanz P bei stressbedingter und genetisch bedingter Hypertonie bei Ratten, sowie den tierexperimentellen Nachweis der normalisierenden SP-Wirkung auf stressbedingte Veränderungen im Immunsystem.<sup>6 7</sup>

<sup>5</sup> Vgl. K. Hecht / P. Oehme / I. A. Kolometseva / I. Ljoowschina / M. Poppei / M. G. Airapetanz (1980): Effect of Substance P analogue on chronic deprivation of sleep of wistar rats under stress. In: C. A. Marsan / W. Z. Traczyk (eds.): Neuropeptides and neural transmission. International Brain Research Organization (IBRO) monograph series. Vol. 7. S. 159-164. Raven Press. New York.

<sup>6</sup> Vgl. P. Oehme / H. Hilse / K. Hecht / M. Poppei / V. Moritz / P. Min Thu / E. Scheer (1981): Action of Substance P and analogue on blood pressure and avoidance learning in rats with spontaneous hypertension (SHR). In: Pharmazie 36. S. 502-505.

<sup>7</sup> Vgl. P. Oehme / K. Hecht / J. Jumatov / H. Repke / H. Hilse / A. Cordiva (1987): Prevention of stress-induced involution of thymus in rats by Substance P (SP 1-11) and its terminal fragment SP 1-4. In: Pharmazie 42. S. 34-36.

Natürlich interessierte uns auch, wie lange die Wirkung dieses Peptides anhält, da es ja im Organismus sehr schnell - innerhalb von Minuten - abgebaut wird. Dabei stellten wir fest, dass der normalisierende Effekt bei Ratten 24 - 48 Stunden anhielt, also viel länger als die nur wenige Minuten betragende Halbwertszeit des Peptides im Blut.<sup>8</sup> Wir sahen dies als einen weiteren Hinweis dafür, dass Substanz P nur etwas anstößt und moduliert, ohne dabei weiter selbst anwesend zu sein.

Da für das Stressgeschehen das Katecholaminsystem von Bedeutung ist, suchten wir die Ursache für diesen modulatorischen SP-Effekt an dieser Stelle. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang fanden wir im Nachweis einer inhibitorischen SP-Wirkung auf Enzyme der Katecholaminbiosynthese in der Nebenniere, sowie in einer partiellen Normalisierung von stressbedingten Erhöhungen der Katecholaminen im ZNS. Aus diesen Gründen diskutierten wir jetzt berechtigterweise über eine *"Relation of Substance P to stress and catecholamine metabolism"*.<sup>9</sup>

Weiterhin konnten wir nachweisen, dass nicht nur im Versuchstier nach chronischer Stressbelastung, sondern auch bei Patienten mit stressbedingten Schlafstörungen und essentieller Hypertonie die Substanz P-Spiegel im Blutplasma erniedrigt sind.<sup>10 11</sup>

Nun lag es auch nahe, an einen Brückenschlag zur Klinik zu denken. Dabei dachten wir nicht nur an einen Einsatz von Substanz P, sondern auch an die Entwicklung von Derivaten dieses Neuropeptides. Sowohl für die Synthese, wie auch für die biopharmazeutische Bearbeitung solcher Peptidpharmazeutika bestanden in unserem Institut ausgezeichnete Voraussetzungen. Karl Hecht, der zwischenzeitlich von der Akademie an die Charité gewechselt war und dort über ein Schlaflabor verfügte, nahm sich mit seiner Gruppe den klinisch-pharmakologischen Arbeiten an. An Patienten mit Schlafstörungen wurde Substanz P nasal appliziert. Diese Arbeiten wurden erfolgreich mit dem Bericht der Klinischen Prüfung Stufe II abgeschlossen. Die vorgesehene Prüfung der Stufe III konnte aber nicht mehr begonnen werden. Die Veränderungen von 1990/91 beim damaligen Industriepartner, dem VEB "Berlin-Chemie" (heute eine Tochtergesellschaft der Menarini-Gruppe), beendeten diese erfolgversprechenden klinisch-pharmakologischen Arbeiten.

In diese Zeit fällt auch die Neustrukturierung der Forschungslandschaft in den neuen Bundesländern. Aus unserem, zur Fortführung empfohlenen, Akademieinstitut, wurde das Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) gegründet, als ein von Bund und Land gefördertes Institut der Blauen Liste (heute Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried

---

<sup>8</sup> Vgl. K. Hecht / P. Oehme / I. P. Ljowschina / M. Poppei (1981): Zur Wirkungsdauer des normalisierenden Effektes von Substanz P bei Lernstörungen nach chronischer Lärmbelastung. In: Pharmazie 36. S. 859-860.

<sup>9</sup> Vgl. P. Oehme / K. Hecht / L. Piesche / H. Hilse / R. Rathsack (1982): Relation of Substance P to stress and catecholamine metabolism. In: R. Porter / M. O'Connor (eds.): Substance P in the nervous system. Ciba foundation symposium 91. Pitman. London. S. 296-306.

<sup>10</sup> Vgl. R. Rathsack / A. M. Wein / K. Hecht / P. Oehme (1982): Das Verhalten der Substanz P-ähnlichen Immunreaktivität (SPLIR) im Plasma schlafgestörter Patienten. In: Deutsches Gesundheitswesen 37. S. 563-565.

<sup>11</sup> Vgl. H. D. Faulhaber / R. Rathsack / G. Rostock / V. Homuth / D. Pfeiffer / E. Naumann / W. Hartrodt / R. C. Görne / P. Oehme (1983): Evidence of decreased plasma Substance P levels in human essential hypertension and influence prazosin treatment. In: Biomed. Biochim. Acta 42. S. 1019-1025.

Wilhelm Leibniz). Schon der Name macht deutlich, dass ein stärkerer molekularer Bezug des Institutes angestrebt war und die von uns vorbereitete, und bei der Evaluierung vom Wissenschaftsrat auch empfohlene, längerfristige Orientierung in Richtung Adaptations- und Suchtforschung zurückgefahren werden sollte. Obwohl wir uns gegen diese, den Empfehlungen des Wissenschaftsrates widersprechende, Veränderung der Zielrichtung wehrten, blieb es dabei.

Aus diesem Grunde orientierte sich die von mir geleitete Forschungsgruppe des FMP auf die Untersuchungen zum Feinmechanismus des SP-Effektes. Aufbauend auf unseren Arbeiten zur Wirkung von Substanz P auf die Katecholaminsekretion aus Nebennierenschnitten und der isoliert perfundierten Nebenniere<sup>12</sup>, begannen wir, gemeinsam mit der Gruppe von Bruce Livett (Melbourne / Australien), isolierte chromaffine Zellen des Nebennierenmarks zu untersuchen. Zuerst trennten wir die isolierten chromaffinen Zellen in eine Adrenalinproduzierende A-Fraktion und in eine Noradrenalinproduzierende N-Fraktion. An diesen beiden Fraktionen wurde die basale und die stimulierte Freisetzung beider Katecholamine unter dem Einfluss von Substanz P untersucht.<sup>13</sup> Davon ausgehend entwickelten wir Modellvorstellungen, wie der Antistresseffekt von Substanz P auf zellulärer Ebene durch eine Modulation des cholinergen Rezeptors an chromaffinen Zellen realisiert wird.

Diese Grundlagenergebnisse zur Wirkung von Substanz P an isolierten chromaffinen Zellen waren sehr interessant und vielversprechend, umso mehr bedauerten wir auf den folgenden internationalen (von mir als Mitveranstalter organisierten) Tachykinin (Substanz P)-Symposien in Florenz und Cairns (Australien), dass wir dort unsere klinischen Untersuchungen zu Substanz P nicht vortragen konnten. Dort war ausdrücklich die Zielrichtung von „*basic science to clinical application*“ vorgegeben. Bei der „*clinical application*“ mussten wir, trotz unserer erfolgversprechenden Ansätze, „passen“.

Fasst man nun die etwa zwei Jahrzehnte dauernde Zusammenarbeit mit Karl Hecht zusammen, so komme ich aus meiner Sicht zu folgendem Resümee:

1. Es war eine ausgesprochen fruchtbare, ideenreiche Periode, mit zahlreichen (auch heute noch zitierten) Veröffentlichungen und mit engagierten Kooperationspartnern in Ost wie West, von den USA bis zur damaligen Sowjetunion.
2. Unsere Ende der 70er Jahre publizierten Vorstellungen, dass Substanz P eine wichtige Rolle im Stressgeschehen spielt, sind auch heute weiter ein Forschungsschwerpunkt. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass andere Autoren 20 Jahre später ähnliche

---

<sup>12</sup> Vgl. P. Voigt / G. Kaufmann / B. Hirsch / S. Leonhardt / W. Jarry / W. Wuttke / P. Oehme (1994): In vivo-effect of intraadrenal nicotine and Substance P application on rat adrenal medullary catecholamine secretion. In: *Experimental and Clinical Endocrinology* 102. S. 111-117.

<sup>13</sup> Vgl. W. Krause / N. Michael / C. Lübke / B. G. Livett / P. Oehme (1997): Substance P and epibatidine-evoked catecholamine release from fractionated chromaffine cells. In: *Europ. J. Pharmacol.* 328. S. 249-254.

Ergebnisse fanden und dann von einer „...*unexpected role in the adaptive response to stress*“<sup>14</sup> sprechen.

3. Sicher würden wir heute vieles anders und besser machen können. Die Forschungen zu den verschiedenen Substanz P-Rezeptoren, die Entwicklung moderner molekularbiologischer Techniken und auch die Verfügbarkeit von Substanz P-Antagonisten haben zahlreiche neue Zugänge eröffnet.
4. Obwohl jetzt mehr als 80 Jahre seit der Entdeckung von Substanz P durch Ulf von Euler vergangen sind, hat es noch keinen grundsätzlichen Durchbruch in der klinischen Nutzbarkeit der Forschungen zu Substanz P gegeben. Inwieweit das in einigen Veröffentlichungen der letzten Jahre diskutierte Einsatzfeld von Substanz P-Antagonisten (NK 1-Antagonisten) bei stressbedingter Alkoholkrankheit ein solches sein könnte, werden die klinischen Studien zeigen. Auch die tierexperimentellen Untersuchungen zu N-terminalen Substanz P-Fragmenten sind sicherlich weiter zu verfolgen. Hierzu zwei Hinweise: *1.* Tierversuche zur Beeinflussung der stressbedingten Alkoholmotivation durch Substanz P liefen im IWF bereits 1989/90. Diese wurden aber wegen der erwähnten strukturellen Veränderung abgebrochen.<sup>15</sup> *2.* Von unseren beiden Gruppen wurden bereits in den 80er Jahren auch N-Terminale Substanz P-Sequenzen auf ihre Stress-protective Wirkung hin untersucht und es wurde eine Wirksamkeit gefunden. So wird an dieser Stelle beispielhaft auf unseren Beitrag auf dem Symposium „*Substance P - Metabolism and Biological Actions*“ (in Verbindung mit dem 1984 abgehaltenen „*IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology*“) verwiesen.<sup>16</sup> Insgesamt halte ich weiterhin den Link zwischen Stress und Suchtforschung für ein zukunftssträchtiges Gebiet.
5. Unter dem Strich - und meines Erachtens als besonders wichtig hervorzuheben - bleibt als Resultat unserer Zusammenarbeit eine Bereicherung des eigenen Denkens, dass molekulare und zelluläre Erkenntnisse stets wieder ganzheitlich eingeordnet werden müssen. Dazu gehört auch das Verständnis körpereigener Faktoren, wie z. B. der Peptidmediatoren, als Regulatoren (Regulide) zur Stabilisierung der Homöostase des menschlichen Organismus. Ein solcher Denkansatz ermöglicht auch am ehesten den Zugang zu einer präventiv orientierten Gesundheitsmedizin. Deshalb war auch der Weg von Karl Hecht von seinen Arbeiten zum Regulide Substanz P zur ganzheitlich orientierten Gesundheitsmedizin folgerichtig.

---

<sup>14</sup> Vgl. J. De Felipe / F. Herrero / J. A. O'Brien / J. A. Palmer / C. A. Doyle / A. J. H. Smith / J. M. A. Laird / C. Belmonte / F. Cervero / S. P. Hunt (1998): Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor to Substance P. In: *Nature* 392. S. 394-397.

<sup>15</sup> Vgl. H. Coper / P. Oehme (1991): Neue Chancen für einen Berliner Suchtforschungsverbund. Materialien zur Gesundheitsforschung. In: Schriftenreihe zum Programm der Bundesregierung. Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit 19. S. 175-182.

<sup>16</sup> Vgl. K. D. Jentsch / P. Oehme / K. Hecht / I. Roske / W. E. Siems / G. Heder / E. Wachtel / J. Drescher (1985): Biological actions of N-terminal Substance P (SP) sequences. In: C. C. Jordan / P. Oehme (eds.): *Substance P. Metabolism and Biological Actions*. Taylor & Francis. London. S. 246.

***Noch ein abschließendes Statement zur Zukunft:***

Natürlich ist Substanz P nur ein Beispiel. Weitere körpereigene Regulatoren mit Bedeutung für eine präventiv orientierte Medizin zeichnen sich ab. Beispielfhaft nenne ich Vitamin D mit einer neuen Einordnung als parakrin wirkendes Hormon mit einer vielfachen Bedeutung für die Regulation zahlreicher Körperfunktionen, welche weit über das bisher im Vordergrund stehende Skelettsystem hinaus reicht. Ein weiteres Feld könnten die Defensine sein, eine Gruppe kurzkettiger Peptide, die unsere Immunabwehr regulieren und in allen tierischen Organismen vorkommen. Kenntnisse zu diesen und anderen körpereigenen Regulatoren werden uns zunehmend über die Grundlagenforschung zugänglich.

Hierbei werden zwei Sichtweisen deutlich. Zum Einen die notwendige Einordnung molekularer Erkenntnisse in eine ganzheitliche Betrachtung. Zum Anderen die Fundierung einer präventiv orientierten Medizin durch eine biomedizinische Grundlagenforschung. Zwischen beiden Seiten darf es keine Gräben geben, sondern es müssen gezielt Brücken zwischen beiden Ansätzen geschaffen werden. Hierin sehe ich eine Herausforderung für die kommenden Jahre.

In diesem Sinne möchte ich meinen Vortrag schließen und dem Jubilar nochmals für die langjährige fruchtbare Zusammenarbeit danken und ihm noch - dank seiner präventiv-medizinischen Lebensweise - einen gesunden und weiterhin produktiven Weg wünschen, mindestens bis zum Zentenarium!

***Anschrift des Autors:***

Prof. Dr. Peter Oehme  
Hubertusstr. 45  
16567 Mühlenbeck  
e-mail: prof.peter.oehme@gmail.com