

DDR· MEDIZIN· REPORT

DDR-Med.-Rep.
11 (1982) 5

5·82

**Zum gegenwärtigen Stand
der Substanz-P-Forschung**

**Zentrale Neuerwerbungsliste:
Jahresregister 1981**



**Institut für Wissenschaftsinformation in der Medizin
Chefredakteur: Doz. Dr. sc. med. Paul Weiß**

VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin

ISSN 0323-4614

M 5,-

Index 31501

Zum gegenwärtigen Stand der Substanz-P-Forschung

(Ausgewählte Probleme)

P. Oehme und K. Hecht

Gliederung

1. Einleitung
2. 50 Jahre Substanz-P-Forschung
3. Pharmakologisches Wirkungsspektrum von SP
4. Vorkommen von Substanz P; Hinweise zur Funktion
5. Biosynthese, Freisetzung und enzymatische Inaktivierung von Substanz P
6. Wechselwirkungen von SP mit dem Katecholaminsystem
7. Wirkung von SP auf den Schlaf
8. Kardiovaskuläre Effekte von Substanz P
9. Beziehungen zwischen SP und Stress
10. Ausblick
11. Literaturhinweise

1. Einleitung

Unter den "körper-eigenen Faktoren" nehmen Peptide und Proteine eine wichtige Stellung ein. Sie sind für verschiedenste Funktionen, u. a. im Zentral-Nerven-System, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislauf-System, von Bedeutung.

Für die Mammalia sind z. Z. fast 50 neuroaktive Peptide aus dem zentralen und peripheren Nervensystem bekannt. Derartige "Neuropeptide" werden jedoch auch außerhalb des Nervensystems gefunden und ebenso Peptide, die

primär in anderen Organen nachgewiesen werden, auch für das Nervensystem bestätigt.

Das Interesse der verschiedenen an Neuropeptiden interessierten Forschungsdisziplinen konzentriert sich nicht nur auf stoffliche Eigenschaften derartiger Neuropeptide, sondern in gleicher Weise auch auf deren Funktionsmechanismen, eventuelle pathophysiologische Relevanz sowie praktische Nutzungsmöglichkeiten.

2. 50 Jahre Substanz-P-Forschung

Ein bereits seit 50 Jahren bekanntes, aber erst in den letzten 10 Jahren intensiv bearbeitetes Neuropeptid ist Substanz P (SP). Das Peptid, 1931 durch VON EULER und GADDUM entdeckt, wurde interessant, als LEMBECK (1953 b) und KRIVOY (1961) sowie andere Autoren postulierten, daß SP die physiologische Funktion eines Neurotransmitters afferenter Nerven ausübt. Das damit zunehmende Interesse an diesem Wirkfaktor führte in den 60er Jahren zu aufwendigen Reinigungsversuchen, aber erst Anfang der 70er Jahre zur Strukturaufklärung von SP als Undekapeptid (CHANG und LEEMAN, 1971).

Mit der synthetischen Zugänglichkeit für SP (TREGEAR et al., 1971) sowie der Synthese zahlreicher Analoga und Derivate (u. a. NIEDRICH et al., 1975; BERNERT et al., 1979) setzte eine umfangreiche experimentelle Arbeit ein.

Die Entwicklung eines empfindlichen Radioimmunoassays (POWELL et al., 1973) sowie der Aufbau immunhistochemischer Nachweismethoden (HÖKFELT et al., 1975) ermöglichen zahlreiche Untersuchungen zur makroskopischen, zellulären und subzellulären Verteilung der Peptide, die insbesondere für den Bereich des Spinalnerven zu Kenntnissen über Ort der SP-Biosynthese, Transportwege und Freisetzungsmöglichkeiten führten.

Durch exzellierte elektrophysiologische Arbeiten zeigte OTSUKA (1977), daß SP zu einer Depolarisation motorischer Vorderhornzellen des Rückenmarks führt, auf molarer Basis 10.000mal stärker als Glutamat. Auch eine Freisetzung von SP aus verschiedenen Hirngeweben konnte durch chemische oder elektrische Depolarisation (vergleichbar mit anderen Transmittern) nachgewiesen werden. Damit machen sowohl die gefundene Lokalisation, die Freisetzung als auch ein ausgeprägter exzitatorischer Effekt an deren Neuronen SP als Transmitterkandidaten wahrscheinlich.

Im folgenden soll ein Überblick über ausgewählte Probleme von Substanz P geben werden. Eigene Ergebnisse sind mit eingearbeitet worden. Besonderer Wert wird auf das Herausarbeiten von Beziehungen der SP-Wirkungen zu adaptiven Prozessen gelegt. Daß an dieser Stelle zum Teil noch mit Hypothesen operiert werden muß, ist beim derzeitigen Kenntnisstand dieses Gebietes unumgänglich.

3. Pharmakologisches Wirkungsspektrum von SP

Das Wirkungsspektrum bei exogener SP-Applikation ist vielfältig.

Tabelle 1 Wesentliche pharmakologische Effekte von SP

	Wirkung auf
Gastrointestinaltrakt Herz-Kreislauf	Peristaltik und Tonus, Kontraktion Blutfluß und -druck, Kapillarpermeabilität
Sekretion	Salivation, Prolaktinfreisetzung, Pankreassekretion
ZNS	Schmerzschwelle, Lokomotion, Schlaf, Verhalten und Thermoregulation Neuronen (Exzitation und Inhibition)

Unter den pharmakologischen Effekten von Substanz P gewannen die Wirkungen dieses Peptides auf die Schmerzschwelle besonderes Interesse. Die analgetische Wirkung von SP und der vorhandene Naloxonantagonismus (STEWART et al., 1976) ließen auf Beziehungen zu endogenen Opiaten schließen. Diese Vermutung, unterstützt durch Parallelen in der Lokalisation von SP und Opiatrezeptoren, konnte jedoch durch Bindungsversuche mit Opiatrezeptoren bis jetzt nicht bestätigt werden.

SP wirkt auf die Schmerzschwelle nicht einheitlich, sondern zeigt in Abhängigkeit von der Dosis (FREDERICKSON et al., 1978) sowie von der Ausgangslage (OEHME et al., 1980) eine duale Wirkung (d. h. Analgesie oder Hyperalgesie). Aus diesem Grunde wurde SP auch ein modulatorischer Charakter auf die Schmerzschwelle zugeschrieben.

Für SP und auch andere Peptide existieren zunehmend Hinweise, daß ihr Wir-

kungsumfang von der vorherrschenden Gesamt situation abhängig ist und erst in Sonder situationen experimentell deutlich sichtbar wird (siehe auch GERSCH und RICHTER, 1981).

Bei Einordnung der Peptide in Mechanismen der Homöostasegewährleistung wird diese Feststellung noch besser verständlich.

In diesem Zusammenhang soll an die von ANOCHIN (1967) formulerte "goldene Regel der Norm" erinnert werden, die besagt, daß der im Organismus befindliche Schutzmechanismus stets stärker ist als die maximale Abweichung von der Norm, so daß auch dann die Wiederherstellung des Gleichgewichtes zur Umwelt erfolgt, wenn die Adaptationskapazität eines Organismus bis zur Grenze belastet wird, d. h. der Organismus setzt bei jeder Auslenkung Mechanismen in Gang, die das Wiederherstellen der Homöostase sichern. In diesem Sinne wären Effekte von SP (und von weiteren gleichartig wirkenden Peptiden) im Sinne der Homöostasesicherung bzw. -wiederherstellung zu klassifizieren.

Unter verschiedenartigen Stressoren auftretende Veränderungen in der Homöostase erfolgen unter wesentlicher Einbeziehung sympathoneuronaler und adrenerger Mechanismen. Die für SP beschriebene "Anti-Stress-Wirkung" (HECHT et al., 1980 sowie OEHME et al., 1980) auf der Grundlage der für SP wahrscheinlichen Funktion in der sympathischen Transmission wäre damit in guter Übereinstimmung. Für einen derartigen Mechanismus sprechen auch die gefundenen Effekte von SP auf die Katecholaminbiosynthese und -freisetzung.

4. Vorkommen von Substanz P; Hinweise zur Funktion

Die meisten der verfügbaren Daten zur Verteilung von SP basieren auf immunhistochemischen oder radioimmunologischen Methoden. Deshalb ist es möglich, daß die SP-Immunoaktivität auch SP-Präkursoren, SP-Fragmente oder andere Tachykinine mit erfaßt. SP kommt vielfältig sowohl in neuronalen als auch nichtneuronalen Zellen vor.

Für dieses Kapitel wurde eine Auswahl der SP-Lokalisationen nach folgenden Kriterien getroffen:

- Relevanz für z. Z. angenommene physiologische Funktionen von SP;
- Grundlage für in diesem Beitrag dargelegte pharmakologische Effekte von SP.

4.1. Vorkommen in der nigro-striatalen Achse

Im ZNS ist SP in mehr als 30 verschiedenen Zellpopulationen anzutreffen. Von CONSTANTINIDIS et al. (1980) wurde mittels der indirekten Immunohistofluoreszenzmethode von COONS eine Kartographie der Anordnung von SP im Gehirn von Ratte und Mensch vorgenommen und weitestgehende Ähnlichkeit in der Verteilung festgestellt. Damit ist eine Berechtigung für eine Übertragbarkeit Ratte-Mensch gegeben. Im Gehirn der Ratte findet sich die höchste Konzentration (15 pmol/10 mg Feuchtgewicht) in der Substantia nigra (KANAZAWA und JESSELL, 1976). Der SP-Gehalt in der Substantia nigra ist in Nervenendigungen lokalisiert, deren Zellkörper sich im Striatum befinden (KANAZAWA et al., 1977).

Der SP-Spiegel in der Substantia nigra der Ratte unterliegt ausgeprägten bio-rhythmischen Veränderungen mit sehr hohen SP-Werten zu Beginn der Dunkelphase (KERDELHUE et al., 1981). Die hohe Konzentration von SP in der Substantia nigra, ihre Freisetzbarkeit mittels Stimulation aus nigralem Gewebe sowie der exzitatorische Effekt auf nigro-striatale dopaminerige Bahnen machen SP als Transmitter in der Substantia nigra wahrscheinlich (Übersicht bei NICOLL et al., 1980). Niedrige SP-Werte in der Substantia nigra (und im Globus pallidus) wurden bei der Huntington'schen Chorea gefunden (KANAZAWA et al., 1979).

4.2. Vorkommen im Rückenmark

Im Rückenmark kommt SP ebenfalls in hohen Konzentrationen (9,4 pmol/10 mg Feuchtgewicht) vor (Übersicht bei KANAZAWA und JESSELL, 1976). Der Hauptteil der SP des Rückenmarks wird im Spinalganglion synthetisiert und dann via afferente Nerven zu den Nervenendigungen in den Hinterwurzeln des Rückenmarks transportiert (Übersicht bei LEMBECK, 1981). An den Motoneuronen des isolierten Rückenmarks löst SP eine Depolarisation aus (OTSUKA et al., 1972).

Die distalen Äste dieser SP-ergen Neuronen befinden sich offensichtlich als freie Nervenendigungen unmittelbar unter der Epithelschicht der Haut. Einzelne Fasern stehen in enger Beziehung zu Schweißdrüsen oder Blutgefäßen. Auch ein antidiromer Transport von SP via Spinalnerv zur Peripherie ist wahrscheinlich. Dieser retrograde Transport von SP wird als Grundlage der antidiromen Vaso-

dilatation und neurogenen Plasmaextravasation diskutiert (Übersicht bei LEMBECK, 1981). Als zwischengeschalteter Schritt ist eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen wahrscheinlich (LEMBECK und HOLZER, 1979). Ein weiterer Ursprung für im Rückenmark vorhandene SP sind deszendierende SP-Fasern des Hirnstammes. Einige dieser deszendierenden SP-Fasern enthalten neben SP zusätzlich Serotonin (HÖKFELT et al., 1980). Eine derartige Koexistenz eines Peptides mit einem "klassischen" Transmitter (wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin) ist auch für andere Peptide beschrieben (HÖKFELT et al., 1977). Das funktionelle Zusammenspiel von Peptid und "klassischem" Transmitter in einem solchen Neuron ist noch ungeklärt. Als weitere Quelle für SP im Rückenmark fungieren Sp-haltige Neurone in den Hinterwurzeln.

Auf Grund der Lokalisation von SP in primär sensorisch afferenten Neuronen und eines zentripedalen Transports zu den Hinterwurzeln des Rückenmarks wurde SP als "sensorischer Transmitter" für das sog. "pain processing" angenommen (LEMBECK, 1953; KRIVOY, 1961). Der zentrifugale (antidrome) Transport ist als Abwehrreaktion gegen lokal wirkende Stressoren (Übersicht bei LEMBECK, 1981) aufzufassen.

4.3. Vorkommen im Auge
SP wurde auch in den amakrinen Zellen der Retina nachgewiesen (BRECHA et al., 1979). Licht ist in der Lage, SP aus der Retina (Kaninchen) *in vitro* freizusetzen (LEMAN, 1981).

Eine weitere Freisetzung von SP ist im Bereich des Auges aus Endigungen des Nervus trigeminus (mit Auslösung von Miosis und erhöhter Kapillarpermeabilität) belegt (BILL et al., 1979). Eine damit zusammenhängende Bedeutung für die Ophthalmologie wird diskutiert.

4.4. Vorkommen in Geschmacksrezeptoren
Auch in Geschmacksrezeptoren der Zunge der Katze ist SP-Immunoreaktivität nachgewiesen. Es wird angenommen, daß SP als neurotroper Faktor die strukturelle Integrität der Geschmacksrezeptoren gewährleistet (LUNDBERG et al., 1979).

4.5. Vorkommen im Barorrezeptorreflexbogen
Die Möglichkeit, daß SP als afferenter Transmitter im Baro- und Chemorezeptorreflex fungiert, wurde durch HAEUSLER und OSTERWALDER 1980 belegt. SP-Immunoreaktivität wurde im Nucleus tractus solitarii, Ganglion nodosum, Nervus vagus sowie in der Tunica adventitia des Aortenbogens und in der Region des Sinus caroticus nachgewiesen. Mikroinjektion von SP in das Gebiet des Nucleus tractus solitarii führt zur Aktivierung des Barorrezeptorreflexes und daraus resultierend zu einem Blutdruckabfall; Injektion von SP in den lateralen Ventrikeln von Ratten dem gegenüber zu einem Blutdruckanstieg (HAEUSLER und OSTERWALDER, 1980). Damit ist eine funktionelle Beteiligung von SP an der Blutdruckregulation anzunehmen.

4.6. Vorkommen im Gastrointestinaltrakt
Im Gastrointestinaltrakt (GIT) kommt SP sowohl in endokrinen Zellen als auch in Nervenplexus vor (Übersicht bei ROSELL, 1980 sowie COSTA et al., 1981). Der Nachweis einer Freisetzung durch elektrische Stimulation der Nerven bzw. Nervenendigungen gelang bisher jedoch nur indirekt unter Ausnutzung des als spezifisch angesehenen Desensibilisierungssphänomens.
Eine physiologische Funktion von SP bei der Modulation der intestinalen Motilität sowie der Wirksamkeit anderer Gastrointestinalhormone ist sehr wahrscheinlich.

4.7. Vorkommen in sympathischen Ganglien
Auch für autonome sympathische Ganglien wird SP als Transmitter und/oder Modulator angenommen. Hinweis hierfür war primär die Lokalisation von SP in sympathischen Ganglien (Übersicht bei LEEMAN, 1981). SP-erge Fasern in sympathischen Ganglien sind wahrscheinlich Kollateralen primär sensorischer Afferenzen (HÖKFELT et al., 1977). Applikation von SP steigert die Erregbarkeit sympathischer Ganglien und löst *in vitro* an sympathischen Ganglien eine Depolarisation aus (Übersicht bei OTSUKA, 1981).
YANAIHARA et al. (1978) fand auch in der Nebenniere (von *Tupaia*) einen relativ hohen SP-Gehalt; LEMBECK et al. (1980) SP-Immunoaktivität auch in der Nebenniere bei Ratte, Meerschweinchen, Mensch und Rind. Bei Mensch und

Rind war die SP-Immunoreaktivität ausschließlich im Nebennierenmark lokaliert (SARIA et al., 1980). Von RATHSACK et al. (1982) wurde auch für die Ratte der Hauptteil der SP-Immunoreaktivität im Nebennierenmark nachgewiesen. LEMBECK (persönliche Mitteilung, 1981) konnte für das Nebennierenmark eine Lokalisierung von SP in den chromaffinen Granula nachweisen. Die SP-Immunoreaktivität der Nebenniere stammt nicht aus dem Nervus splanchnicus. Ebenfalls in der Nebenniere wurden Leu- und Met-Enkephalin festgestellt (Nervus splanchnicus und chromaffine (Granula), die gemeinsam mit den Katecholaminen des Nebennierenmarks nach Stimulation mit Nikotin oder Ba⁺⁺ freigesetzt werden (KILPATRICK et al., 1980; COSTA et al., 1981). Diese Befunde sprechen insgesamt für eine physiologische Funktion von SP in der synaptischen Transmission sympathischer Ganglien. Weitere Peptide (u. a. Enkephaline, CCK, Somatostatin) sind wahrscheinlich ebenfalls beteiligt (HÖKFELT et al., 1977). Die gemeinsame Lokalisierung von SP und Katecholaminen in den chromaffinen Granula des Nebennierenmarks ist Hinweis auf eine mögliche Wechselwirkung von SP mit Katecholaminen. Die Lokalisierung von SP in sympathischen Ganglien sowie gefundene Interaktionen zwischen SP und dem Katecholaminsystem lassen auf eine mögliche Bedeutung von SP für adaptive Prozesse schließen.

4. 8. Vorkommen in Speicheldrüsen

In Speicheldrüsen wurde SP mittels Immunohistochemie und Radioimmunoassay nachgewiesen (LEEMAN, 1978). Es ist nicht sicher, ob SP in sekretorischen Zellen, parasympathischen Fasern oder Neuronen der Speicheldrüsen lokalisiert ist. SP gehört zu den am stärksten wirkenden Sialogoga (Übersicht bei SKRABANEK und POWELL, 1977, 1980). Eine physiologische Funktion ist nicht gesichert.

4. 9. SP-Immunoreaktivität im Blut

SP-Immunoreaktivität im Blut wurde bei verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen nachgewiesen. Nachts liegen dabei die Werte höher als am Tage (POWELL et al., 1980). Es existieren jedoch keinerlei Hinweise, daß zirkulierende SP endokrine Funktionen ausübt. Wahrscheinlich handelt es sich bei der SP-Immunoreaktivität im Blut um einen "spillover" lokal wirkender SP (GAMSE et al., 1978).

Von RATHSACK et al. (1982) wurde festgestellt, daß bei Patienten mit "stress-induzierten" Schlafstörungen in der Vorschlafphase (d. h. 10.00 Uhr abends) extrem niedrige SP-Werte im Blut vorkommen. Eine spezifische Funktion für die Schlafre regulation ist hieraus jedoch nicht abzuleiten.

4. 10. Zusammenfassung

SP zeigt wie zahlreiche andere Peptide eine besonders hohe Konzentration im ZNS und Gastrointestinaltrakt. Die Vielfalt der Lokalisation von SP ist kein Argument gegen eine physiologische Relevanz. Auch "klassische" Transmitter (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin) zeichnen sich durch ubiquitäres Vorkommen aus. Die Spezifität in der Funktion wird durch Spezifitäten in der Kompartimentierung, Wechselwirkung mit anderen Systemen, Verteilung, Abbau u. a. gewährleistet.

Die Lokalisierung von SP a) in SP Neuronen (z. B. primär sensorisch afferenten Neuronen) oder b) in endokrinen Zellen (z. B. chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks) läßt auf verschiedenartige Wirkungsmechanismen schließen.

5. Biosynthese, Freisetzung und enzymatische Inaktivierung von Substanz P

Peptidige Transmitter und/oder Modulatoren werden in den Perikarya der Neuronen ribosomal als hochmolekulare Präpropeptide synthetisiert. Beim axonalen Transport unterliegen sie einem enzymatischen Abbau (processing) unter Bildung der kurzkettigen, biologisch aktiven Sequenzen, die in den Granula der Nervenendigungen gespeichert werden. Durch membran-depolarisierende Stimuli wird die Freisetzung der Peptide in den synaptischen Spalt induziert. Die Inaktivierung der Peptide nach der Bindung an postsynaptische Membranen scheint ausschließlich durch enzymatischen Abbau zu biologisch unwirksamen Fragmenten, nicht aber durch re-uptake-Mechanismen zu erfolgen (Übersicht siehe HÖKFELT et al., 1980). Diesen allgemeinen Gesetzmäßigkeiten unterliegt auch Substanz P; der Kenntnisstand zu den einzelnen genannten Schritten (ribosomale Biosynthese und processing, Freisetzung, enzymatische Inaktivierung) ist jedoch recht unterschiedlich. Auch die Kenntnisse zu Substanz-P-Rezeptoren sind noch lückenhaft. Als erfolgreichste Untersuchungen zu SP-Rezeptoren sind gegenwärtig die von HANLEY et al. (1980) einzuschätzen: Da-

nach wird SP reversibel und sättigbar mit einer Bindungskonstante von $K_D = 0,38 \text{ nMol}$ an partikuläre Rattenhirn-Präparationen gebunden. Keiner der untersuchten anderen peptidergen und aminergen Transmitter zeigt eine Wechselwirkung mit dem SP-Rezeptor. Die Bindungsfähigkeit von SP-Teilsequenzen scheint mit ihrer depolarisierenden Wirkung auf Rückenmark-Neuronen zu korrelieren.

Zwischen Rezeptor-Aktivierung durch Transmitter, Peptide oder Polypeptidhormone und regulierter, zellulärer Funktion sind zur Signalübertragung in das Zellinnere unterschiedliche Effektorysteme eingeschaltet. Dabei werden durch Enzymaktivierung bzw. -inhibition sowie durch Einflüsse auf Membranstruktur und -funktion intrazelluläre Signale, "second messenger" genannt, erzeugt, akkumuliert oder reduziert. Für SP existieren zur Rezeptor-Effekt-Kopplung nur sehr lückenhafte Kenntnisse. Aus der Beteiligung der drei bekannten intrazellulären "second messenger" für bestimmte biologische Effekte von SP kann man auf differente Rezeptor-Subpopulationen schließen, wie es z. B. von adrenergen (HOFFMAN und LEFKOWITZ, 1980; SCHMELCK und HANOUNE, 1980) oder histaminergen (MC NEILL, 1980; DUNGAN et al., 1980) Rezeptoren bekannt ist.

6. Wechselwirkungen von SP mit dem Katecholaminsystem

Für SP sind Wechselwirkungen mit einer Reihe Neurotransmitter (u. a. Katecholamine, Serotonin, Acetylcholin, Gaba) beschrieben (Übersicht bei SKRABANEK und POWELL, 1980). Zum Verständnis der Funktion von SP sind gegenwärtig die Beziehungen zwischen SP und dem Katecholaminsystem besonders wichtig, so daß in diesem Kapitel eine Beschränkung hierauf erfolgt. Interaktionen von SP mit katecholaminergen Neuronen wurden insbesondere für die nigro-striatale Achse und das Nebennierenmark untersucht. Derartige Untersuchungen betrafen vorwiegend Freisetzung (und Aufnahme) als auch in geringem Umfang den Metabolismus der Katecholamine.

6.1. Wirkung auf Freisetzung und Aufnahme

STARRE konnte 1978 feststellen, daß 10^{-6}M SP keine Erhöhung der spontanen Freisetzung (bzw. der Aufnahme) von Dopamin (sowie von Serotonin und Gaba) an Schnitten des Corpus striatum der Ratte auslöste, während die K^+ -induzierte

Freisetzung von Dopamin (ebenso von Serotonin, aber nicht von Gaba) potenziert wurde. Die K^+ -induzierte Freisetzung der untersuchten Transmitter aus Schnitten der Substantia nigra der Ratte blieb dagegen unbeeinflußt. REUBI et al. (1978) wiesen mit $5 \cdot 10^{-5}\text{M}$ SP (und Eledoisin) eine Stimulation der spontanen Freisetzung von Dopamin (und Serotonin) aus Schnitten der Substantia nigra der Ratte nach. Der stimulatorische Effekt auf die Serotoninfreisetzung konnte durch einen Dopaminantagonisten (α -Flupenthixol) gehemmt werden und wurde deshalb als indirekter Effekt diskutiert.

SILBERGELD und WALTERS (1979) beobachteten mit SP in Konzentrationen zwischen 10^{-9} bis 10^{-7}M eine Hemmung der Dopaminfreisetzung (und Aufnahme) aus Synaptosomen des Corpus striatum und eine Stimulierung von Freisetzung und Aufnahme bei Synaptosomen der Substantia nigra. Unilaterale Infusion von SP₁₋₁₁ und SP₄₋₁₁ in die Substantia nigra reduzierte die ipsilaterale nigrale Freisetzung von [H^3]-Dopamin und stimulierte die ipsilaterale Dopamin-Freisetzung im Nucleus caudatus (MICHELOT et al., 1979). Durch SP-Antiserum war ein gegensätzlicher Effekt auslösbar (CHERAMY et al., 1978).

Diese genannten Befunde weisen darauf hin, daß SP-erge striato-nigrale Fasern die dopaminerigen Neuronen der Substantia nigra kontrollieren. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Stimulation von nigralen Gewebe zur Freisetzung von SP, Dopamin, Gaba und Serotonin führt (Übersicht bei NICOLL et al., 1980), die sich dann offensichtlich wiederum gegenseitig in ihrer Freisetzbarkeit beeinflussen können (Gaba hemmt SP-Freisetzung). Da mit liegt in vivo eine komplexe Situation vor.

Trotz dieser zweifellos schwierig zu interpretierenden biochemischen Ergebnisse dürfte die physiologische Funktion von SP für dopaminerige Neuronen im Bereich der nigrostriatalen Achse als gesichert gelten. Zur Wirkung von SP auf die Noradrenalinfreisetzung wurden von LIVETT et al. (1979) sowie MIZOBE et al. (1979) interessante Ergebnisse an isolierten Nebennierenmarkzellen gewonnen. Die Autoren fanden, daß SP im Konzentrationsbereich von 10^{-6}M bis 10^{-8}M die cholinerg (wahrscheinlich über nikotinische Rezeptoren) induzierte Freisetzung von [H^3]-Noradrenalin hemmen kann. Die basale, sowie die K^+ -induzierte Freisetzung von [H^3]-Noradrenalin wird dagegen durch SP nicht beeinflußt.

Als Ursache für diese Freisetzungshemmung wird eine Interaktion auf der Rezeptor-Effektierungs-Strecke (Ca^{++}) diskutiert. Andere Mechanismen, z. B. Beeinflussung der Pharmakon-Rezeptor-Bindung, sind nach Befunden von KUMAKURA et al. (1980) ebenfalls denkbar.

6.2. Wirkung von SP auf die Katecholaminbiosynthese

Neben einer Beeinflussung von Transmitter-Freisetzung und Aufnahme durch Peptide ist auch eine Beeinflussung der Transmitterbiosynthese und des Transmitterabbaus durch SP beschrieben.

MAGNUSSON et al. (1976) sowie CARLSSON et al. (1977) fanden nach intrazerebroventrikulärer Gabe hoher Konzentrationen von SP (6-20 µg/Ratte) eine Stimulation der Biosynthese von Katecholaminen (und Serotonin) in verschiedenen Kerngebieten.

Nach Hemmung der Monoamminbiosynthese führte SP zu einer beschleunigten Senkung von endogenem Dopamin und Noradrenalin (sowie Serotonin).

Aus diesen Befunden wurde auf einen exzitatorischen Effekt von SP auf den Transmitterturnover im Gehirn und auf eine gleichartige Wirkung an katecholaminerigen und serotoninergen Neuronen geschlossen.

Später Untersuchungen von CARLSSON und Mitarb. (1979) zeigten aber, daß dieser SP-Effekt stärker in noradreinlinreichen als in dopaminreichen Kerngebieten auftrat und durch systemische Gabe von Naloxon aufgehoben werden konnte.

Verkürzung von SP₁₋₁₁ zu SP₅₋₁₁ hatte keine Auswirkung auf diesen Effekt. Phe⁷ und Met¹¹ wurden im C-Terminus essentiell gefunden (CARLSSON et al., 1979).

Die Lokalisierung von SP (und Enkephalinen) an einem wichtigen Ort der Katecholaminbiosynthese, nämlich in den chromaffinen Granula des Nebennierenmarks, prädestiniert dieses Organ für weitergehende Untersuchungen.

PIESCHE et al. (1981) fanden unter SP (10^{-6}M) bei isolierten Nebennieren der Ratte in vitro eine Hemmung der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) und der Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT). Beide sind als Schlüsselenzyme für die Biosynthese von Noradrenalin (DBH) und Adrenalin (PNMT) anzusehen.

Die Interpretation dieser Befunde verlangt eine kurze Diskussion der endogenen Steuerung der Katecholaminbiosynthese.

Die physiologische Regulation der DBH erfolgt neuronal via Nervus splanchnicus (Acetylcholin als Transmitter) und hormonal via Hypophyse (ACTH) bzw. Nebenniere (Glukokortikoid).

Nach CIARANELLO et al. (1976) besteht eine enge Kopplung zwischen Nebennierenrinde und Nebennierenmark dergestalt, daß neuronal durch den Nervus splanchnicus eine Stimulation sowohl von Rindenzellen als auch von Markzellen möglich ist. Die neuronale Stimulation der Markzellen führt zu einer Induktion der DBH-Synthese (vermittelt über cholinerge Rezeptoren), die auch an der Auslösung der Transmitterfreisetzung beteiligt sind.

Humoral wird das Nebennierenmark von den Glukokortikoiden der Rinde beeinflußt, die durch ein Portalvenensystem zu den Markzellen transportiert werden. Die Glukokortikoiden bewirken gleichfalls eine Erhöhung der DBH-Aktivität, jedoch nicht durch verstärkte Neusynthese, sondern durch Drosselung des proteolytischen Enzymabbaus.

Ein ähnlicher neuronaler bzw. humoraler Regelmechanismus wie für DBH scheint auch für Tyrosin-Hydroxylase (TH) und Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) zu existieren. Es liegt daher nahe, einen allgemeingültigen Regelmechanismus für alle drei Enzyme zu vermuten.

Die Zunahme der PNMT-Aktivität in Gegenwart von Glukokortikoiden beruht nach CIARANELLO et al. (1978) auf einer Beeinflussung des Spiegels "endogener stabilisierender Faktoren" (ESF) der PNMT durch Glukokortikoid. Die Wirkung derartiger ESF zeigt sich in einer gesteigerten thermischen und proteolytischen Stabilität der PNMT, wahrscheinlich bedingt durch Ausbildung einer thermostabilen, proteolyseresistenten Konformation nach erfolgter Bindung der ESF. Als ESF sind Substrate der PNMT vom Phenylalkylaminotyp sowie der Methylgruppendonator S-Adenosyl-L-Methionin nachgewiesen.

Die von uns in vitro beobachtete Beeinflussung der DBH bzw. PNMT durch SP könnte einmal auf einer Interferenz mit der humoral via Glukokortikoid (aus der Nebennierenrinde) ausgelösten Steuerung der Enzymaktivität beruhen. Kitzlich wurde von SCHULZ-VARSZEGI et al. (1981) gefunden, daß SP bei intrazerebraler Gabe zu einer Erhöhung der Glukokortikoid im Plasma führt. Über diesen Mechanismus wäre die von uns gefundene Aktivierung der PNMT erkläubar, zum anderen zeigt SP strukturelle Ähnlichkeiten mit ESF und könnte durch Kompetition mit ESF eine Aktivitätsreduktion bewirken. Dafür spricht, daß mit

dem Phenylalanin (Phe) und dem Methionin (Met) zwei Aminosäuren in der essentiellen C-terminalen SP-Sequenz (Phe-Phe-Gly-Leu-MetNH₂) enthalten sind, die - im Falle Phe - um die Substratbindungsstelle (Phenylalkylamine) bzw. - im Falle Met - um die Methylgruppendonator-Bindungsstelle (S-Adenosyl-L-Methionin) konkurrieren können.

Neben dem Angriff von SP an der humoralen Beeinflussung der Katecholaminbiosynthese könnte SP in die neuronal via Nervus splanchnicus erfolgende Regulation der Katecholamin-Biosynthese eingreifen. Dafür spricht die von LIVETT et al. (1979) unter SP in vitro gefundene Hemmung der cholinerg ausgelösten Noradrenalin-Freisetzung und die diskutierte Kopplung der neuronal ausgelösten Transmitterfreisetzung mit der (wahrscheinlich über gleiche cholinerge Rezeptoren vermittelten) Induktion der Enzymsysteme.

Eine dritte Möglichkeit zur Erklärung des SP-Effektes wäre eine indirekte Wirkung über die für SP gefundene Hemmung der Enkephalinase (BARCLAY und PHILLIPS, 1980). Als Hemmer der Enkephalinase würde SP zu einem Anstieg von Enkephalinen in chromaffinen Granula führen. Enkephaline hemmen wiederum die durch Nikotin ausgelöste Katecholaminsekretion (KUMAKURA et al., 1980).

Durch das Zusammenspiel des postulierten SP-Angriffs an der cholinerg induzierten Stimulation der Katecholaminbiosynthese und einer Wirkung von SP auf den glukokortikoid-regulierten Abbau der Enzyme der Katecholaminbiosynthese (ggf. unter Einbeziehung der Enkephalinasehemmung unter SP) wäre die für SP gefundene komplexe Wirkung auf das Katecholaminsystem durchaus denkbar. Insgesamt ist SP als ein wirksamer Regulator biochemischer Prozesse des katecholaminerigen Systems zu klassifizieren (OEHME et al., 1982).

7. Wirkung von SP auf den Schlaf

Der Schlaf ist ein biorhythmisches Phänomen und wird als rhythmische Unterbrechung des Wachseins beschrieben, welche in sich selbst wiederum rhythmisch untergliedert ist.

Als wichtig für die Aufrechterhaltung der Schlafstruktur werden sowohl "klassische Transmitter" als auch Peptide diskutiert. Im Gegensatz zu sog. "schlafinduzierenden Peptiden" ist SP nicht in der Lage, am intakten Versuchstier Schlafvorgänge auszulösen. Anders ist die Situation bei Tieren mit streßindu-

zierten Schlafstörungen. Durch HECHT et al., 1980 a-d; KOLOMETSEWA et al., 1980; OEHME et al., 1981; LJOWSCHINA et al., 1980, 1981, wurden verschiedene Stressoren (Immobilisation, Lärm, Fußschocks) in ihren Auswirkungen auf das Schlafprofil untersucht. Die Schlaftadien wurden an der Ratte mittels EEG-Ableitungen klassifiziert. Die EEG-Ableitungen erfolgten vom optischen Neokortex und vom Hippocampus über eingeheilte Elektroden. Als Untersuchungszeit wurde ein Abschnitt des Aktivitätsminimums des zirkadianen Verlaufs der motorischen Spontanaktivität der Ratte ausgewählt. Die intraperitoneale Injektion erfolgte 1 Stunde vor Beginn der EEG-Ableitung. SP wurde in wäßriger Lösung verabreicht. Für die Zeit von 100 bis 120 Minuten wurden EEG und EMG fortlaufend registriert und analysiert.

Die Stadien des Schlaf-Wach-Zyklus der Wistar-Ratte waren wie folgt definiert:

I. Aktiver Wachzustand	motorische Aktivität	desynchronisiertes EEG
II. Passiver Wachzustand	keine motorische Aktivität	desynchronisiertes EEG
III. Oberflächlicher Schlaf	EMG zeigt erste Entspannungsscheinungen	synchronisiertes EEG
IV. Tiefschlaf	EMG entspannt	EEG-Delta-Aktivität
V. Paradoxer Schlaf	EMG völlig entspannt	EEG-Desynchronisation bzw. Theta-Aktivität

Aus der Gesamtuntersuchungsdauer wurde der prozentuale Anteil der einzelnen Schlaftadien ermittelt. Charakteristisch für die Wirkung der verschiedenen Stressoren war der näherungsweise völlige Verlust der Delta- und paradoxen Schlaephase (Stadion IV und V). Das EMG zeigte unter Stressoren nicht die typische Entspannung während des paradoxen Schlafes, sondern wies eine hohe Muskelanspannung auf.

Die zahlreichen von o. g. Autoren durchgeführten Versuche zeigen, daß es mittels peripherer applizierter SP (25 bis 500 µg/kg i. p.) möglich ist, den nach chronischem Stress auftretenden Verlust an Delta-Schlaf (Stadium IV) und den Verlust an paradoxem Schlaf (Stadium V) weitestgehend auszugleichen, d. h. SP stellt die innere Struktur des Schlafmusters weitestgehend wieder her. So mit ist eine schlafinduzierende Wirkung von SP für Delta- und paradoxen Schlaf nachzuweisen (mit Reduzierung der unter Stress vermehrten Wachstadien). Das

Stadium des oberflächlichen Schlafes, welches keine wesentlichen Veränderungen durch den Stressreizeinfluß erfährt, bleibt auch durch die SP-Applikation unberührt.

Zwischenzeitlich wurde von WACHTEL et al. (1981) nachgewiesen, daß es mit-tels Lärmstreuß auch möglich ist, bei einem bestimmten Prozentsatz von Ratten einen Zustand der Hypersomnie auszulösen. Dieser ist durch einen höheren Anteil der Schlafstadien IV und V gekennzeichnet. Bei Ratten mit einer derar-tigen streßinduzierten Hypersomnolenz normalisiert SP ebenfalls die innere Schafstruktur. Auch dieser SP-Effekt hält bei einer einmaligen Injektion bis zu 96 Stunden an.

Der Effekt von SP bei gestreiften Ratten ist jedoch nicht "schlafspezifisch" (HECHT et al., 1980 c; OEHME et al., 1980 a, b). So wurden die durch Stress gestörten vegetativen Funktionen (Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz) eben-falls durch SP normalisiert.

Eine schematische Zusammenfassung der Effekte von SP auf biorhythmische Abläufe gibt Tabelle 2.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Wirkungen von SP auf Mikrorhythmen (Minutenrhythmen bedingt-reflektorischer Abläufe) und Makro-stressgestörten Rhythmen (Schlaf-Wach-Verhalten) an der Intakten und an der streßgestörten Rate

Ratte, normal	kein Effekt auf Minutenrhythmus (in ZRZ und MRZ) sowie auf Schlaf-Wach-Phasen	Normalisierung; Wiederherstellung von Periodendauer (für ZRZ und MRZ) sowie des Synchronisationsgrades (von ZRZ und MRZ)
Ratte, Desynchronose der Minutenrhythmen (streßinduziert)		Normalisierung; Anstieg (Delta- und REM-Schlaf); Reduktion (Wachphasen)
Ratte, Hypersomnie (streßinduziert)		Normalisierung; Anstieg (Wachphasen) Reduktion (Delta- und REM-Schlaf)

Aus den dargelegten Ergebnissen geht hervor, daß SP eine schlafnormalisie-rende Funktion ausübt. Im Gegensatz zum DSIP, welches eine Delta-Schla-findernde Wirkung hat, beeinflußt SP den gesamten Schlaf, d. h. sowohl

Delta- als auch REM-Schlaf. Die Art der Wirkung ist am ehesten mit der Wie-derherstellung eines normalen Schlaaprogramms zu vergleichen. Zweifellos ist für das weitere Verständnis derartiger SP-Effekte die Einbeziehung chronobiologischer Gesichtspunkte wichtig. Eine eindeutige Erklärung für die Wirkung von SP auf minutentrhythmische Prozesse kann ebenfalls noch nicht gegeben werden. Wenn man davon ausgeht, daß minutentrhythmischen Oszillationen wahrscheinlich solche in der Proteinsynthese zu Grunde liegen (SINZ und ISENBERG, 1972), müßte die normalisierende Wirkung von SP (direkt oder indirekt) in der Proteinsynthese zu suchen sein.

8. Kardiovaskuläre Effekte von Substanz P
- SP zeigt eine ausgeprägte Wirksamkeit am kardiovaskulären System (siehe Tabelle 3). In diesem Kapitel werden jedoch nur Aussagen zur Blutdruckwirksamkeit von SP getroffen.

Tabelle 3 Wirkung von SP am Herz-Kreislauf-System

Blutdruck	Steigerung, biphasischer Effekt Senkung
Blutfluß	Steigerung Kapillarpermeabilität Herzkraft
	Erhöhung schwach bis unwirksam

Ein Blutdruckanstieg nach i. c. -Injektion von SP wurde von UNGER et al. (1981) auch an Ratten mit spontaner Hypertonie (SHR) gefunden. Damit sind Befunde von HECHT et al. (1980), POPPEL et al. (1981), OEHME et al. sowie HILSE et al. (1980) zur Wirkung eines Eleoisinanalogen (Lys-Phe-Ile-Gly-Leu-MetNH₂) in Übereinstimmung. Die genannten Autoren konn-ten bei peripherer Gabe des o. g. Eleoisinanalogen (~ 60 bis 120 µg/Tier) bei jungen SHR (10 Wochen alt) - d. h. mit noch nicht voll ausgebildetem Hypertonus

" eine Beschleunigung der Hochdruckausbildung nachweisen.

Bei älteren SHR mit voll ausgebildetem Hypertonus (26 Wochen alt) fanden die o. g. Autoren für das o. g. Eleoisinanalogen einen gegensätzlichen Effekt, d. h. eine partielle Normalisierung des erhöhten Blutrucks.

Interessant sind auch Versuche mit SP bei verschiedenen streßinduzierten nicht genetisch fixierten - Hypertonusformen. HECHT et al. (1979, 1980), OEHME et al. (1980) sowie POPPEI et al. (1980) beschrieben für das o. g. Eledoisinanaloge (Lys-Phe-Ile-Gly-Leu-MetNH₂) sowie für SP₁₋₁₁, daß diese Peptide bei peripherer Gabe einen durch Immobilisations- bzw. Lärmstreß induzierten Hypertonus verhindern können. Von ROSKE et al. (1982) wurde derselber SP-Effekt am durch Immobilisationsstreß induzierten Hypertonus ausführlicher untersucht.

Aus den Arbeiten von ROSKE et al. (1982) geht ein komplexes Wirkungsbild für SP₁₋₁₁ hervor. Durch die Immobilisation werden bei Ratten der Medianwert des Blutdruckverlaufs und das Schwankungsmaß (Ausdruck der oszillierenden Blutdruckschwankungen) erhöht. Durch SP₁₋₁₁ werden der Blutdruckwert und das Schwankungsmaß wieder der Norm genähert. Der Blutdruck und das Schwankungsmaß der nichtgestressten Ratten werden dagegen nicht bzw. kaum beeinflußt.

Die vorliegenden pharmakologischen Befunde machen in Übereinstimmung mit der beschriebenen Lokalisation von SP eine Funktion bei der Blutdruckregulation wahrscheinlich. Eine Einordnung von SP in Mechanismen der Beschränkung oder Verhinderung einer Hypertoneentwicklung ist z. Z. noch nicht möglich. PETTY und REID (1980) schließen aus ihren Versuchen an Kaninchen, daß SP die Sensitivität des Barorezeptorriflexes reduziert und auf diesem Wege zu einer Blutdruckerhöhung führt. Diese Hypothese könnte auch den beschleunigenden Effekt von SP auf die Hypertoneentwicklung bei SHR (HECHT et al., 1979, 1980; UNGER et al., 1981; OEHME et al., 1981) erklären. Die präventive und therapeutische Wirkung von SP beim streßbedingten Hypertonus der Ratte ist wahrscheinlich auf die inhibitorischen Effekte von SP auf das Katerreflexsystem zurückzuführen.

Es ist zu erwarten, daß insbesondere die Beteiligung von SP a) am Barorezeptorreflex und b) in der Transmission sympathischer Ganglien (incl. Nebennierenmark) perspektivisch für die Kreislauforschung von Bedeutung sein dürfe.

9. Beziehungen zwischen SP und Streß

9.1. Allgemeines, Begriffsbestimmung

Unter Adaptation wird nach HECHT (1975) die Fähigkeit eines Organismus verschiedenartigen Reizen zu Anpassungen bezeichnet. Unter Stressreaktionen versteht man die auf diese Anpassungen folgenden physiologischen Veränderungen.

standen, als offenes kybernetisches System seine Stabilität und Existenz (Homöostase) gegenüber akuten und chronischen Veränderungen (Reizeinflüssen) seiner natürlichen und sozialen Umwelt durch Regulationsmechanismen zu bewahren. Diese Regulationsmechanismen spielen sich auf verschiedenen Ebenen des Organismus ab. Sie umfassen metabolische, epigenetische sowie genetische Prozesse und sind durch eine Hierarchie der verschiedenen Regulationsebenen (Regulation auf zellulärer Ebene, zentralnervale-hormonale Regulationsmechanismen) gekennzeichnet.

9.2. Selye's Adaptationssyndrom

In enger Beziehung zur Adaptation steht das Stresskonzept von SELYE (1953, 1975). Stress ist demnach eine unspezifische Antwort des Organismus auf irgendwelche Anforderungen des äußeren und des inneren Milieus, wobei durch bestimmte Mechanismen bei akutem Stress eine Erhöhung der Reaktionslage erreicht wird. SELYE stellte die Hypophysen-Nebennierenachse in den Mittelpunkt seiner Stresskonzeption. Er postulierte das Allgemeine Adaptations-Syndrom (AAS) und unterschied hierbei drei Stadien:

- I Alarmreaktion
- II Widerstandsperiode
- III Erschöpfung (reversibel und irreversibel)

Ergänzend zu dem AAS beschrieb er auch ein lokales Adaptations-Syndrom (LAS), welches sich auf engumschriebene Gewebegebiete erstreckt. Die Stadien von LAS und AAS sind identisch.

Während das AAS sehr gut untersucht ist, hat sich außer SELYE (1960) die Stressforschung weniger mit dem LAS befaßt. Das AAS verläuft in zeitlich unterschiedlich schnell eintretenden Ereignissen mit entsprechender morphologischer, hormoneller und funktioneller Änderung. Ein Umweltreiz transformiert seine Energie in Erregung auf zwei Bahnen. Ein direkter Impuls wird über das sympathische Nervensystem zum Nebennierenmark geleitet und setzt dort Adrenalin und Noradrenalin frei. Außerdem wird die Synthese der Katecholamine stimuliert. Dadurch wird das gesamte bioenergetische System einschließlich des Herz-Kreislauf-Systems stimuliert. Die Erscheinungen, die auf dieser Bahn ausgelöst werden, entsprechen der Alarmreaktion (I).

Die andere Bahn führt vom Hypothalamus über die Hypophyse zur Nebenniere. Dabei werden über Releasingfaktoren und ACTH die Kortikoidsekretion der Nebennierenrinde stimuliert und Kortikosteroids freigesetzt. Diese wirken sowohl auf Targetorgane als auch auf das Nebennierenmark. Im Nebennierenmark führen die Glukokortikide zu einer Hemmung des Abbaus von Enzymen der Katecholaminbiosynthese und damit zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität. Somit treffen sich beide Bahnen des AAS im Nebennierenmark. Diese Prozesse spielen sich in der Widerstandsperiode (II) des AAS ab.

Hält die Stressorenexposition sehr lange an, so kann die erreichte Adaptation verloren gehen und die Phase der Erschöpfung (III) auftreten. Im Stress (z. B. Ratte) spielen sich zeitlich aufeinanderfolgende hormonelle Prozesse ab. Adrenalin und Noradrenalin zeigen sich unmittelbar nach dem Reiz. 10 Sekunden später wird ein ACTH-Effekt nachgewiesen und die Glukokortikide erscheinen etwa nach 50 bis 60 Minuten. Sie hemmen sofort die Sekretion von ACTH.

SELYE (1972) bezeichnetet die erhöhte Glukokortikoidproduktion als ein charakteristisches Zeichen des AAS. Er schreibt ihm eine Schutzfunktion zu. Von Interesse für das Wirkungsbild von SP ist das von SELYE beschriebene Paar Homöostase-Heterostase, welches die Grundlage für die Adaptation bildet. Die wesentlichen Unterschiede zwischen Homöostase und Heterostase bestehen nach SELYE darin, daß im ersten Fall ein normaler Gleichstand durch körperfeste Funktionen aufrechterhalten wird, während im anderen Fall der Widerstandsrегler auf eine höhere Abwehrkapazität nachgestellt wird, indem der Organismus von äußeren Stimuli eine Unterstützung erhält. Hierbei soll der Organismus durch die Zufuhr chemischer, physikalischer oder biologischer Stimuli zur Erhöhung der Adaptation veranlaßt bzw. "erzogen" werden (Lernmechanismus) (SELYE, 1974).

9.3. Einordnung von SP in die Prozesse der Adaptation bzw. des Stresssyndroms

Die Lokalisierung von SP in sympathischen Ganglien sowie elektrophysiologisch bzw. biochemisch nachgewiesene Wechselwirkungen von SP mit dem Katecholaminsystem machen eine funktionelle Bedeutung von SP für Stress und Adaptation

wahrscheinlich. Die gefundene Hemmung der cholinerg stimulierten Freisetzung von Noradrenalin aus isolierten Granula des Nebennierenmarks sowie das regulatorische Verhalten von SP auf die Katecholaminbiosynthese sprechen ebenfalls für eine Beteiligung von SP im AAS. Auch die möglichen Funktionen von SP im Rahmen des Barorezeptorreflexes sowie in der nigro-striatalen Achse (Lokomotionsbeeinflussung) ordnen sich in das AAS ein.

Zu einer möglichen Beteiligung von SP im LAS existieren interessante Befunde. LEMBECK (1981) akzentuierte eine Rolle von SP im LAS in Verbindung mit der antidromen SP-Freisetzung. Nach LEMBECK sind die verschiedenartigen SP-Effekte bei antidromer Freisetzung (z. B. Histaminfreisetzung aus kutanen Mastzellen mit dadurch ausgelöster Plasmaextravasation und Einbeziehung des Lymphstroms in Abwehrvorgänge, Vasodilatation zur Entfernung endogener und exogener Stressoren aus dem Gewebe) Schutzmechanismen für ein Überleben der Haut bei Einwirken von Stressoren.

Damit ist SP in folgender Weise in Adaptationsprozesse einzurordnen:

- im Rahmen des LAS (antidrome Freisetzung aus primär sensorisch afferenten Neuronen),

- durch Weiterleitung der nociceptiven Information zum ZNS (in primär sensorisch afferenten Neuronen) mit Lösung von Abwehrreaktionen, c) Beteiligung bei allgemeinen Abwehrreaktionen (Blutdruck, Lokomotion, sympathische Aktivität).

9.4. Versuch einer Weiterentwicklung des Selyeschen Adaptations-Stresskonzeptes unter Einbeziehung einer möglichen Funktion von Substanz P

Die von uns nachgewiesene sogenannte Anti-Stress-Wirkung von SP veranlaßt zu dem Postulat, daß SP Funktionen im Rahmen des LAS und/oder des AAS ausübt.

Auf die Einbeziehung von SP in das LAS sowie die Beeinflussung sympathischer Ganglien durch SP im Rahmen des AAS wurde bereits hingewiesen.

Die Funktion von SP im LAS ist sicher in Beziehung zu den für SP gezeigten spezifischen Stimuli (Wärme, Schmerz) zu sehen, d. h. sie tritt nur auf, wenn adäquate Stimuli (Wärme, Schmerz) zur antidiromen SP-Freisetzung mit anschließenden Folgeprozessen führen. Die unter 4.5. bzw. 8. diskutierte Be-

teiligung von SP an der Sensitivitätsreduktion des Barorezeptoreflexes wäre ebenfalls in derartige LAS-Mechanismen einzuordnen.

Die diskutierte Funktion von SP im AAS (Blutdruck- und Lokomotionsbeeinflussung, Funktion in sympathischen Ganglien, Nebenniere) ist sicher nicht auf spezifische Stressoren eingegengt zu sehen und damit "unspezifisch" im Sinne von SELYE (1956 b).

Eine Reihe der hier dargelegten Hypothesen erfordert zweifellos weitere Fakten. Jedoch dürfte die Einordnung der Funktion von Neuropeptiden in Probleme der Adaptation (im weitesten Sinne) für weitere Arbeiten stimulierend und wahrscheinlich auch erfolgversprechend sein. Viele der Gesetzmäßigkeiten, welche adaptiven Veränderungen unter Peptiden zu Grunde liegen, sind uns z. Z. noch wenig verständlich. Insbesondere aus weiteren Untersuchungen zur Wechselwirkung derartiger Peptide mit dem sympatho-adrenalen System sind weiterführende Erkenntnisse zu erwarten.

10. Ausblick

In diesem Kapitel sollen - ausgehend von den vorliegenden Abschnitten - noch offene Probleme und einige aus der Sicht der Autoren wichtige Entwicklungstendenzen der SP-Forschung dargelegt werden.

Die Existenz SP-erger Neuronen, aber auch das Vorkommen dieses Peptides in anderen (z. B. endokrinen) Zellen steht außer Frage. Die Koexistenz von SP mit Serotonin oder anderen Transmittern in einem Neuron ist jedoch heute hinsichtlich der physiologischen Bedeutung noch nicht voll verständlich. Zur Aufklärung der funktionellen Zusammenhänge, z. B. zwischen SP und Serotonin, sind weitere Untersuchungen zur Wirkung von Substanz P auf den Serotoninstoffwechsel von Interesse. Daraus resultierende Kenntnisse könnten möglicherweise auch zur besseren Erklärung der für SP beschriebenen "schlafnormalisierenden Wirkung" beitragen.

Für das Verständnis der Funktion SP-erger Neuronen ist die weitere Aufklärung der Biosynthesemechanismen dieses Peptides wichtig; das betrifft insbesondere Kenntnisse zu möglichen SP-Präkursoren und das "processing" dieses Peptides. Ob kürzere SP-Teilesequenzen die eigentlichen Mediatoren darstellen, kann z. B. bis heute noch nicht gesagt werden.

Von den verschiedenen genannten physiologischen Funktionen von SP erscheint

die Funktion in primär sensorischen Neuronen, in sympathischen Ganglien, in der nigro-striatalen Achse sowie im Barorezeptorreflex als besonders wichtig.

Aus der Sicht der Autoren dürfte dabei die Beteiligung SP-erger Neuronen an der Kreislaufregulation zukünftig intensiver untersucht werden.

Für eine mögliche Funktion von SP im Rahmen der Kreislaufregulation sind die beschriebenen Interaktionen dieses Peptides mit dem Katecholaminsystem zweifellos ein zentrales Problem. Auch die "Anti-Stress-Wirkung" von SP könnte hiermit in Beziehung stehen (HECHT et al., 1980; OEHME et al., 1980).

Für die Charakterisierung des Wirkungsbildes von SP (und anderen ähnlich wirkenden Peptiden) scheinen die existierenden Begriffe nicht mehr völlig auszureichen. Die Suche nach einer neuen Terminologie - z. B. "Cybernine" (GUILLEMIN, 1976), "chemitter oder regulins" (GROSSMAN, 1979), "regulides" (OEHME, HECHT et al., 1979) - dürfte nicht nur zur besseren Beschreibung des Wirkungsbildes wichtig sein, sondern auch zu neuen experimentellen Fragestellungen anregen.

Über Veränderungen der SP-ergen Neuronen bei bestimmten Erkrankungen existieren nur allererste Kenntnisse. Hier liegt zweifellos ein zukünftig besonders attraktives Arbeitsgebiet. Stimulierend für derartige Untersuchungen könnte ein Anknüpfen an das Stresskonzept von SELYE sein. Eine praktische Nutzbarmachung der bis jetzt vorhandenen Kenntnisse zu SP-ergen Neuronen ist sicher noch nicht unmittelbar zu erwarten. Zukünftige Auswirkungen auf den Fortschritt der Medizin könnten jedoch nicht unerheblich sein. Ansätze in Richtung einer praktischen Nutzung versprechen z. Z. laufende Arbeiten (ROSELLI, 1981; FOLKERS, 1981) zur Entwicklung spezifischer SP-Antagonisten.

Neben SP-Antagonisten sind unter theoretischen und praktischen Gesichtspunkten auch Stoffe interessant, die in Biosynthese, Transport, Speicherung oder Freisetzung von SP eingreifen können. Die Suche nach Möglichkeiten des gezielten Eingriffs in den SP-Metabolismus ist eine Aufruforderung zur weiteren interdisziplinären Zusammearbeit zwischen Chemikern und Biologen. Nicht übersehen werden sollten zukünftig auch Ansatzpunkte aus der SP-Forschung für diagnostische Parameter, z. B. für das Beschreiben der Adaptionsfähigkeit eines Organismus und für die Definition seiner Belastbarkeit unter extremen Bedingungen.

Insgesamt ist zu erwarten, daß Forschungen zu dem Neuropeptidtransmitter und/oder -modulator Substanz P auch zukünftig international intensiv weiter durchgeführt werden.

Literatur

- Constantinidis, J.; Taban, Ch.; Guntern, R. u. a.: Etude morphologique de la substance P dans le cerveau humain par immuno-histo-fluor-escence. Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et de Psychiatrie 127 (1980) S. 323-335
- Anochin, P. K.: Das funktionelle System als Grundlage der physiologischen Architektur des Verhaltensaktes. Abh. aus dem Gebiet der Hirnforschung und Verhaltensphysiologie, Bd. 1. Jena: Fischer, 1967
- Barclay, R. K. u. Phillips, M. A.: Inhibition of enkephalin-degrading amino-peptidase activity by certain peptides. Biochem. Biophys. Res. Comm. 96 (1980) S. 1732-1738
- Bierert, M.; Köller, G.; Wohlfeld, R. u. a.: Synthese von Substanz P und acylierten Teilessequenzen. J. Prakt. Chem. 321 (1979) S. 721-740
- Bill, A.; Stjernschantz, J.; Mandahl, A. u. a.: Substance P; Release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye. Acta Physiol. Scand. 106 (1979) S. 371-373
- Brecha, N.; Karten, H. J.; Laverack, C.: Enkephalin-containing amine cells in the avian retina; Immunohistochemical localization. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 76 (1979) S. 3010-3014
- Carlsson, A.; Magnusson, T.; Fisher, G. H. u. a.: Effect of synthetic Substance P on central monoaminergic mechanisms. In: Substance P, U.S. v. Euler u. B. Pernow (eds.), Raven Press, New York 1977, S. 201-205
- Carlsson, A.; Garcia-Sevilla, J. A.; Magnusson, T.: Central Regulation of the Endocrine System. K. Fuxé, T. Hökfelt, R. Luft (eds.), Plenum Press, New York 1979
- Chang, M. M.; Leeman, S. E.; Niall, H. D.: Amino-acid sequence of Substance P. Nature New Biol. 232 (1971) S. 86-87
- Cheramy, A.; Nicoullon, A.; Glowinski, J.: In vivo changes in dopamine release in cat caudate nucleus and substantia nigra induced by nigral application of various drugs including GABAergic agonists and antagonists. In: Interactions between putative neurotransmitters and antagonists. Raven Press, New York 1978, S. 175-190
- Ciaranello, R. D.; Wootten, G. F.; Axelrod, J.: Regulation of rat adrenal dopamine- β -hydroxylase. II. Receptors interaction in the regulation of enzyme synthesis and degradation. Brain Res. 113 (1976) S. 349-362
- Molec. Pharmacol. 14 (1978) S. 478-489
- Costa, M.; Furness, J. B.; Franco, R. u. a.: Substance P in the intestine. Abstracts 8. International Congress of Pharmacology, Tokyo 1981, S. 52
- Duncan, P. G.; Brink, C.; Adolphson, R. L. u. a.: Cyclic nucleotides and contraction-relaxation in airway muscle - H_1 and H_2 agonists and antagonists. J. Pharmacol. & Exp. Ther. 215 (1980) S. 434-442
- Euler, U. S. v. u. Gaddum, J. H.: An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. J. Physiol., London 72 (1931) S. 74-87
- Folkers, K.; Hörtig, J.; Rosell, S. u. a.: Chemical design of antagonists of Substance P. Acta Physiol. Scand. 111 (1981) S. 505-506
- Frederickson, R. C. A.; Burgis, V.; Harrell, C. E. u. a.: Dual action of Substance P on nociception; Possible role of endogenous opiates. Science 199 (1978) S. 1359-1362
- Gainsé, R.; Mroz, E. A.; Leeman, S. E. u. a.: The intestine as source of immunoreactive Substance P in plasma of the cat. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 305 (1978) S. 17-21
- Gersch, M. u. Richter, K.: Das peptiderge Neuron. Jena: Fischer, 1981
- Grossman, M. I.: Chemical messengers; a view from the gut. Feder. Proc. 38 (1979) S. 2341-2343
- Guillemin, R.: Physiologische und klinische Bedeutung hypothalamischer und extrahypothalamischer Hirnpeptide. Triangel 15 (1976) S. 1-8
- Haeusler, G. u. Osterwalder, R.: Is Substance P the transmitter at the first synapse of the baroreceptor reflex in rats and cats? Clin. Sci. 59 (1980) S. 295-297
- Hanley, M. R. u. Iversen, L. L.: Substance P Receptors. Neurotransmitter Receptors Part 1 (Receptors and Recognition, Series B, Vol. 9), S. J. Emma, H. I. Yamamura (ed.), London 1980
- Hecht, A.: Zur Prävention der ischämischen Herzerkrankung unter dem Aspekt der inneren Krankheitsbedingungen. Vortrag auf der Problemberatung des Forschungsverbandes Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Berlin, 21. 2. 1975
- Hecht, K.; Oehme, P.; Poppe, M.: Action of Substance P on neurotic hypertensive rats. Pharmazie 34 (1979) S. 635-657
- Hecht, K.; Oehme, P.; Poppe, M. u. a.: Effect of an Substance P - Analogue on blood pressure and avoidance learning of rats with spontaneous hypertension. Acta physiol. et pharm. bulg. 6 (1980) S. 60-65
- DDR-Med.-Rep. 11 (1982) 5
- DDR-Med.-Rep. 11 (1982) 5

- Hecht, K.; Oehme, P.; Ljowschina, I. P. u. a.: Normalisirjuski Analoge na sinich u krys. Tesisy dokl. simp. vasoaktivnye peptidy. Sofia 1980, S. 44-45
- Hecht, K.; Oehme, P.; Airapetjanz, M.: Neuropeptide in der Regulation. Z. f. d. ges. inn. Med. 35 (1980) 10, S. 408-412
- Hecht, K.; Oehme, P.; Kolometsewa, I. A. u. a.: Effect of Substance P analogue on chronic deprivation. In: "Neuropeptides and Neural Transmission", New York 1980, S. 159-164
- Hecht, K.; Kolometsewa, I. A.; Ljowschina, I. P. u. a.: The Influence of a Substance P analogue on the sleep disturbance of stressed rats. Sleep 1978, Basel 1980, S. 507-510
- Hecht, K.; Oehme, P.; Kolometsewa, I. A. u. a.: Effect of Substance P (SP) on chronic deprivation on sleep. Proceedings of 28. IWPS-Congress, Vol. XIV, Budapest 1980, S. 467
- Hecht, K.; Oehme, P.; Kolometsewa, I. A. u. a.: Wirkung eines Substanz P Analogons bei Schlafrörung. Acta biol. med. germ. 39 (1980) S. 141-147
- Hilde, H.; Hecht, K.; Oehme, P.: Regulazije krovoobrascenje i peptidy substantii P. Tesisy dokl. simp. vasoaktivnye peptidy. Sofia 1980, S. 40-41
- Hoffman, B. B.; Lefkowitz, R. J.: Radioligand binding studies of adrenergic receptors: new insights into molecular and physiological regulation. Ann. Rev. Pharmacol. & Toxicol. 20 (1980) S. 581-608
- Hökfelt, T.; Kellerth, J.-O.; Nilsson, G. u. a.: Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of Substance P in cat primary sensory neurons. Brain Res. 100 (1975b) S. 235-252
- Nature 284 (1980) S. 515-521
- Kanazawa, I. u. Jessell, T.: Post mortem changes and regional distribution of Substance P in the rat and mouse nervous system. Brain Res. 117 (1976) S. 362-367
- Kanazawa, I.; Emsom, P. C.; Cuello, A. C.: Evidence for the existence of Substance P-containing fibres in striato-nigral and pallido-nigral pathways in rat brain. Brain Res. 119 (1977) S. 447-453
- Kanazawa, I.; Bird, E. D.; Gale, J. S. u. a.: Substance P. Decrease in substantia nigra and globus pallidus of Huntington's Disease Symposium. Raven Press, New York 1979
- Kerdelhue, B.; Palkovits, M.; Kartesz, M. u. a.: Circadian variations in thalamic and extrahypothalamic brain nuclei of adult male rats. Brain Res. 206 (1981) S. 405-413

- Kilpatrick, D. L.; Lewis, R. V.; Stein, S. u. a.: Release of enkephalins and enkephalin-containing polypeptides from perfused beef adrenal glands. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 77 (1980) 22, S. 7473-7475
- Kolometsewa, I. A.; Hecht, K.; Oehme, P. u. a.: Gestörter Schlaf bei experimenteller Neurose und die modulierende Funktion von Substanz P. In: "Experimentelle Neurose", Berichte der Humboldt-Universität zu Berlin 3/80, S. 65-74
- Krivoy, W. A.: A comparison of the action of Substance P and other naturally occurring polypeptides on spinal cord. Proc. Soc. Bosnia Herzegovina 1 (1961b) S. 131-137
- Kumakura, K.; Karoun, F. K.; Guidotti, A. u. a.: Modulation of nicotinic receptors by opiate receptor agonists in cultured adrenal chromaffin cells. Nature 283 (1980) S. 489-492
- Leeman, S. E.: Substance P and neuropeptins. Neurosci. Res. Prog. Bull. 16 (1978) S. 228-231
- Leeman, S. E.: Substance P in the central and autonomic nervous system. Abstracts 8. International Congress of Pharmacology, Tokyo 1981, S. 49
- Lembeck, F.: Zur Frage der zentralen Übertragung afferenter Impulse. III. Das Vorkommen und die Bedeutung der Substanz P in den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 219 (1953b) S. 197-213
- Lembeck, F. u. Holzer, P.: Substance P als neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 310 (1979) S. 175-183
- Lembeck, F.: Substance P and the primary sensory neurone. Abstracts 8. International Congress of Pharmacology, Tokyo 1981, S. 53
- Ljowschina, I. P.; Oehme, P.; Hecht, K. u. a.: Gestörter ultradianer Biorythmus bei experimenteller Neurose und die modulierende Funktion von Substanz P. In: "Experimentelle Neurose", Berichte der Humboldt-Universität zu Berlin 3/80, S. 60-64
- Ljowschina, I. P.; Hecht, K.; Kolometsewa, I. A. u. a.: Modulatorfunktion von Substanz P bei Desynchronose. In: Chronobiologie und Chronomedizin. J. Schuh, K. Hecht, J. A. Romanow (Hrsg.) Berlin: Akademie-Verlag 1981, S. 779-788
- Livett, B. G.; Kozousek, V.; Mizobe, F. u. a.: Substance P inhibits nicotine activation of chromaffin cells. Nature 278 (1979) S. 256-257
- Magnusson, T.; Carlsson, A.; Fischer, G. H. u. a.: Effect of synthetic Substance P on monoaminergic mechanisms in brain. J. Neural Transm. 38 (1976) S. 89-93
- Mc Neil, J. H.: Histamine receptors and cyclic AMP. Can. J. Physiol. Pharmacol. 58 (1980) S. 1023-1030

- Michelot, R.; Levieil, V.; Giorgnieschi-Chesselet, M. F. u. a.: Effects of the unilateral nigro-striatal modulation of Substance P transmission on the activity of the two nigro-striatal dopaminergic pathways. *Life Sci.* 24 (1979) S. 715-724.
- Mizobe, F.; Kozousek, V.; Dean, D. M. u. a.: Pharmacological characterization of adrenal paraneurons: Substance P and somatostatin as inhibitory modulators of the nicotinic response. *Brain Res.* 178 (1979) S. 555-566.
- Nicoll, R. A.; Schenker, C.; Leeman, S. E.: Substance P as a transmitter candidate. *Ann. Rev. Neurosci.* 3 (1980) S. 227-268.
- Niedrich, H.; Bergmann, J.; Biennert, M. u. a.: Approaches to mechanism of COOH-terminal sequences of Substance P, eledoisin, and physalaemin, using their analogues; chemistry, structure and biology. *R. Walter, H. Meienhofer (eds.) IBRO-Symposium Neuropeptides and Neural Transmission, Ann Arbor 1975, S. 565-570*
- Oehme, P.; Hecht, K.; Piesche, L. u. a.: Substance P as a modulator of physiological and pathological processes. *L. u. a.: Substance P as a modulator of physiological and pathological processes. In: Neuropeptides and Neural Transmission, New York 1980, S. 73-84*
- Oehme, P.; Hilsé, H.; Morgenstern, E. u. a.: Substance P: Does it produce analgesia or hyperalgesia? *Science* 208 (1980) S. 305-307.
- Oehme, P.; Hecht, K.; Piesche, L. u. a.: Substance P as a modulator of physiological and pathological processes. *In: Neuropeptides and Neural Transmission, New York 1980, S. 73-84*
- Oehme, P.; Hecht, K.; Piesche, L. u. a.: Substance P - new aspects to its modulatory function. *Acta biol. med. germ.* 39 (1980) S. 469-477.
- Oehme, P.; Hilsé, H.; Hecht, K. u. a.: Action of Substance P and analogue on blood pressure and avoidance learning in rats with spontaneous hypertension (SHR). *Pharmazie* 36 (1981) S. 502-505.
- Oehme, P.; Hecht, K.; Rathsack, R. u. a.: Effect of Substance P on chronic deprivation of sleep in stressed Wistar rats. *Abstracts 8. International Congress of Pharmacology, Tokyo 1981, S. 601*
- Oehme, P.; Hecht, K.; Piesche, L. u. a.: Relations of Substance P to stress and catecholamine metabolism. *The Ciba Foundation (in press)*
- Otsuka, M.; Konishi, S.; Takahashi, T.: The presence of a motoneuron-depolarizing peptide in bovine dorsal roots of spinal nerves. *Proc. Jap. Acad.* 48 (1972) S. 342-346.

- Otsuka, M. u. Konishi, S.: Electrophysiological and neurochemical evidence for Substance P as a transmitter of primary sensory neurons. *In: Substance P, U.S. v. Euler u. B. Pernow (eds.) Raven Press, New York 1977, S. 207-214*
- Otsuka, M.: Substance P - mediated synaptic excitation in mammalian spinal cord sympathetic ganglia. *Abstracts 8. International Congress of Pharmacology, Tokyo 1981, S. 51*
- Petty, M. A. u. Reid, J. L.: The cardiovascular effects of intracisternal Substance P in the normotensive rabbit. *Brit. J. Pharmacol.* 72 (1980) S. 577 P.
- Piesche, L.; Oehme, P.; Hilsé, H. u. a.: Zur Wirkung von Substanz P auf Dopamin- β -Hydroxylase und Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase in der Nebenniere der Ratte. *Pharmazie* 1982 (im Druck)
- Poppei, M.; Hecht, K.; Ljowschina, I. u. a.: Aprendizaje mediante la substancia P y un analogo a SP en ratas normales con stress crónico y con hipertension espon Tanea. *Boletín del centro para el estudio de las neurosis. Acad. cienc. Cuba* 4 (1980) S. 23-31.
- Poppei, M.; Hecht, K.; Ljowschina, I. u. a.: Zu prophylaktischen und therapeutischen Effekten von Substanz P (SP) und einem SP-Analogon an experimentellen Modellen der Neurose und spontanen Hypertonie. *In: Zentralnervensystem (Entwicklung-Störungen-Lernen-Motivation). K. Hecht, M. Poppei, W. Rüdiger u. a. (Hrsg.) Berlin: Dt. Verl. d. Wiss. 1981, S. 183-187*
- Powell, D.; Leeman, S.; Tregear, G. W. u. a.: Radioimmunoassay for Substance P. *Nature New Biol.* 241 (1973) S. 252-254.
- Powell, D.; Skrabanek, P.; Cannon, D. u. a.: Substance P in human plasma. *In: Neuropeptides and Neural Transmission. C. A. Marsan, W. Z. Traczyk (eds.) Raven Press, New York 1980, S. 105-110*
- Rathsack, R.; Wien, A. M.; Hecht, K. u. a.: Das Verhalten der Substanz-P-ähnlichen Immunreaktivität (SPLIR) im Plasma schlafgestörter Patienten. *Dt. Gesundh.-Wesen* 1982 (im Druck)
- Reubi, I. C.; Emson, P. C.; Jessell, T. M. u. a.: Effects of GABA, dopamine, and Substance P on the release of newly synthesised [3 H]-5-hydroxytryptamine from rat substantia nigra in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 304 (1978) S. 271-275.
- Rosell, S.: Substance P and neurotensin in the control of gastrointestinal function. *In: Peptides; Integrators of Cell and Tissue Functions. Ed. F. E. Bloom Raven Press, New York 1980, S. 147-162*
- Rosell, S.; Olgart, L.; Gazelius, B. u. a.: Inhibition of antidiromic and Substance P-induced vasodilation by a Substance P antagonist. *Acta Physiol. Scand.* 111 (1981) S. 381-382.

- Roske, I.; Oehme, P.; Poppei, M. u. a.: Wirkung von Substanz P auf den Blutdruck von Ratten mit und ohne Hypokinesiebelastung. *Pharmazie* 37 (1982) S. 305-306
- Saria, A.; Molnar, A.; Lembcke, F.: Immunoreactive Substance P in the adrenal medulla. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 313, Suppl. R 24 (1980)
- Schmeick, P. H.; Hanoune, J.: The hepatic adrenergic receptors. *Mol. Cell. Biochem.* 33 (1980) S. 35-48
- Schulz-Varszegi, M.; Schulz, H.; Telegydy, G. u. a.: The effects of Substance P-antiserum and Substance P on hypothalamic-pituitary - adrenal axis and on serotonin content of different brain areas in the rat. *Acta physiol. hungarica* 1982 (im Druck)
- Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Stuttgart: Thieme, 1953
- Selye, H.: Endocrine reaction during stress. *Curr. Res. Anaesth. Analg.* Cleveland 35 (1956 a) S. 182-193
- Selye, H.: The stress of the life. New York: Mc Crau-Hill, 1956 b
- Selye, H.: Elektrolyte, Stress und Herznekrose. Stuttgart: Schwabe, 1960
- Selye, H.: Stress hormones and cardiovascular disease: Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism (Baltimore). In: *Myocardiology*. E. Bagusz, G. Rona (eds.) Berlin 1972, S. 701-706
- Selye, H.: Stress-Bewältigung und Lebensgewinn. München: Piper, 1974
- Selye, H.: Implication of stress concept. *J. Med.* 75 (1975) S. 3139-3145
- Silbergeld, E. K.; Walters, J. R.: Synaptosomal uptake and release of dopamine in substantia nigra: effects of β -aminobutyric acid and Substance P. *Neurosci. Lett.* 12 (1979) S. 119-126
- Sinz, R. u. Isenberg, G.: Minutenrhythmische Spontandepolarisation des Ruhe-Membranpotentials von Skelettmuskelfasern. *Acta biol. med. germ.* 29 (1972) S. 247-257
- Skrabanek, P. u. Powell, D.: Substance P. In: *Annual Research Reviews*. Ed. D. F. Horrobin, Vol. 1 Edinburgh/Scotland 1977
- In: *Annual Research Reviews*. Ed. D. F. Horrobin, Vol. 1 Eden Press Inc. 1980
- Starr, M. S.: Investigation of possible interaction between Substance P and transmitter mechanisms in the substantia nigra and corpus striatum of the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 30 (1978) S. 359-363

- Tregear, G. W.; Niall, H. D.; Potts, J. T. jr. u. a.: Synthesis of Substance P. *Nature New Biol.* 232 (1971) S. 87-89
- Unger, T.; Rascher, W.; Schuster, C. u. a.: Central blood pressure effects of Substance P and Angiotensin II: Role of the sympathetic nervous system and vasopressin. *European Journal of Pharmacology* 71 (1981) S. 33-42
- Wachtel, E.; Schlegel, T.; Meyer, W. u. a.: Intra- und interindividuelle Variabilität des Schafes von Ratten unter Stress. 5. Gemeinschaftstagung der Gesellschaft für experimentelle Medizin, Berlin, November 1981
- Yanaihara, C.; Sato, H.; Yanaihara, N. u. a.: Distribution of Substance P-, somatostatin-, motilin-, and VIP-like immunoreactivities in porcine, human, canine, monkey and tupaia tissues (jap.). *Rinsho Kagaku Shimpojumu* 17 (1978) S. 21-26
- Anschriften der Verfasser:
- Prof. Dr. P. Oehme, Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Wirkstoffforschung, 1136 Berlin, Alfred-Kowalek-Str. 4 und Prof. Dr. K. Hecht, Humboldt-Universität zu Berlin, Bereich Medizin (Charité), Abt. Neuropathophysiologie, 1040 Berlin, Schumannstr. 20/21