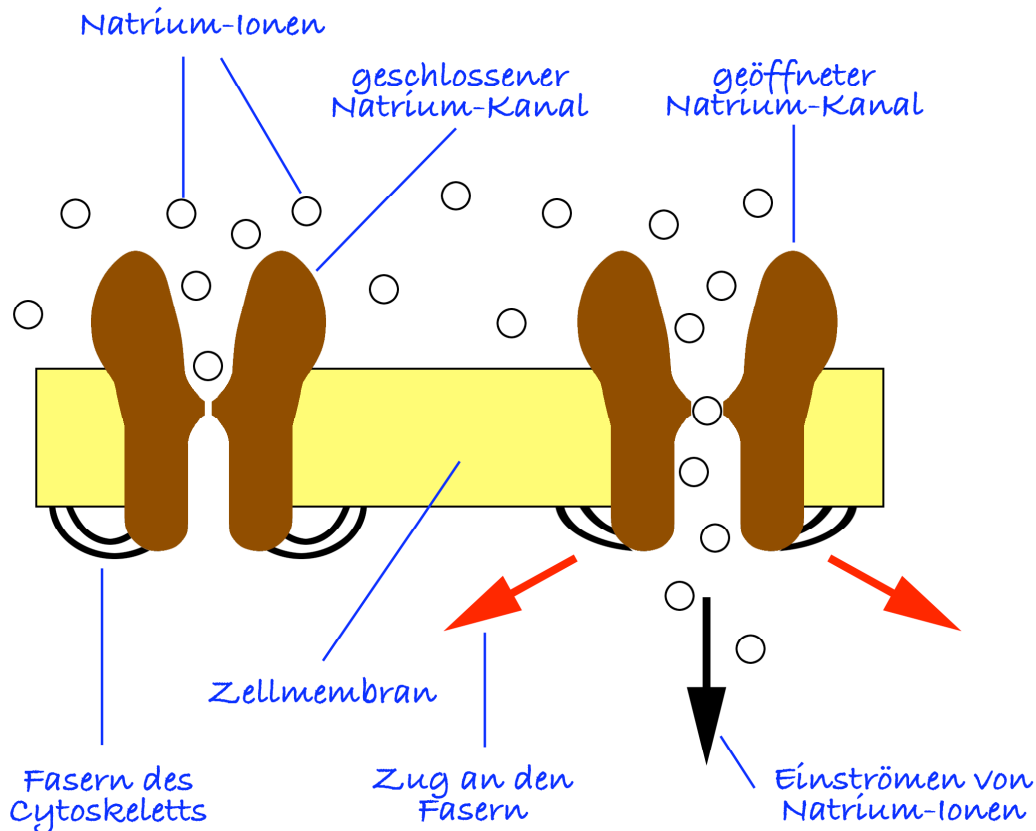


Transduktion bei den Nozizeptoren

Aufgabe 1

Beschriften Sie die Abbildung mit folgenden Begriffen: *Fasern des Cytoskletts - Zellmembran - Natrium-Ionen - Einströmen von Natrium-Ionen, geschlossener Natrium-Kanal, geöffneter Natrium-Kanal, Zug an den Fasern.*



Aufgabe 2

Erläutern Sie mithilfe der Abbildung den Transduktionprozess, mit dem Nozizeptoren **starke mechanische Reize** in ein Rezeptorpotenzial umsetzen.

Mechanische Reize bewirken einen Zug an den Fasern des Cytoskletts. Dadurch werden die Untereinheiten der Natriumkanäle regelrecht auseinander gezogen, so dass Natriumionen in die Nervenzelle einströmen können. Dies führt zu einer Depolarisierung der Membran (Rezeptorpotenzial) und eventuell zu Aktionspotenzialen.

Am Ausgangspunkt starten

Prostaglandine spielen eine zentrale Rolle bei der Schmerzübertragung. Informieren Sie sich im Artikel auf der Seite 46, Spalten 1 und 2 über die Rolle der Prostaglandine und über COX-2-Hemmstoffe.

Weitere Informationen zum Thema "Prostaglandine" und "Cyclooxygenasehemmer":

Prostaglandine werden aus der **Arachidonsäure** hergestellt, das zuständige Enzym ist die Cyclooxygenase. Von diesem Enzym gibt es zwei *Isoformen*, die ähnlich aufgebaut sind, aber unterschiedliche Wirkungen haben, nämlich **COX-1** und **COX-2**. Die Arachidonsäure wird von dem Enzym **Phospholipase A** aus bestimmten **Phospholipiden** der Zellmembran hergestellt.

Die von COX-1 hergestellten **Prostaglandine** fördern die Bildung von Schutzsubstanzen für die Magenschleimhaut und für die Schleimhäute der Nieren, während die von COX-2 hergestellten Prostaglandine den Schwellenwert für die Aktivierung der Nozizeptoren senken, so dass diese empfindlicher für noxische Reize werden.

Prostaglandine können durch andere Enzyme weiterverarbeitet werden. Durch die **Thromboxan-Synthase** entstehen **Thromboxane**. Diese Verbindungen fördern die Aggregation der Blutplättchen und helfen somit bei dem Verschließen von Wunden. Die **Prostacyclin-Synthase** stellt **Prostacycline** her. Verbindungen aus dieser Gruppe hemmen die Aggregation von Blutplättchen und wirken somit den Thromboxanen entgegen (Antagonisten). Unter normalen Bedingungen herrscht ein empfindliches Gleichgewicht zwischen der Thromboxan-Wirkung und der Prostacyclin-Wirkung. Wird die Prostaglandin-Synthese durch Hemmstoffe gegen COX-2 vermindert, so wird dieses Gleichgewicht gestört, und die Thromboxane erhalten ein deutliches Übergewicht.

Unter normalen Bedingungen ist von den Cyclooxygenasen die COX-1-Isoform in geringem Maße aktiv, während COX-2 völlig inaktiv ist. Bei Verletzungen oder Entzündungen werden beide Isoformen aktiviert.

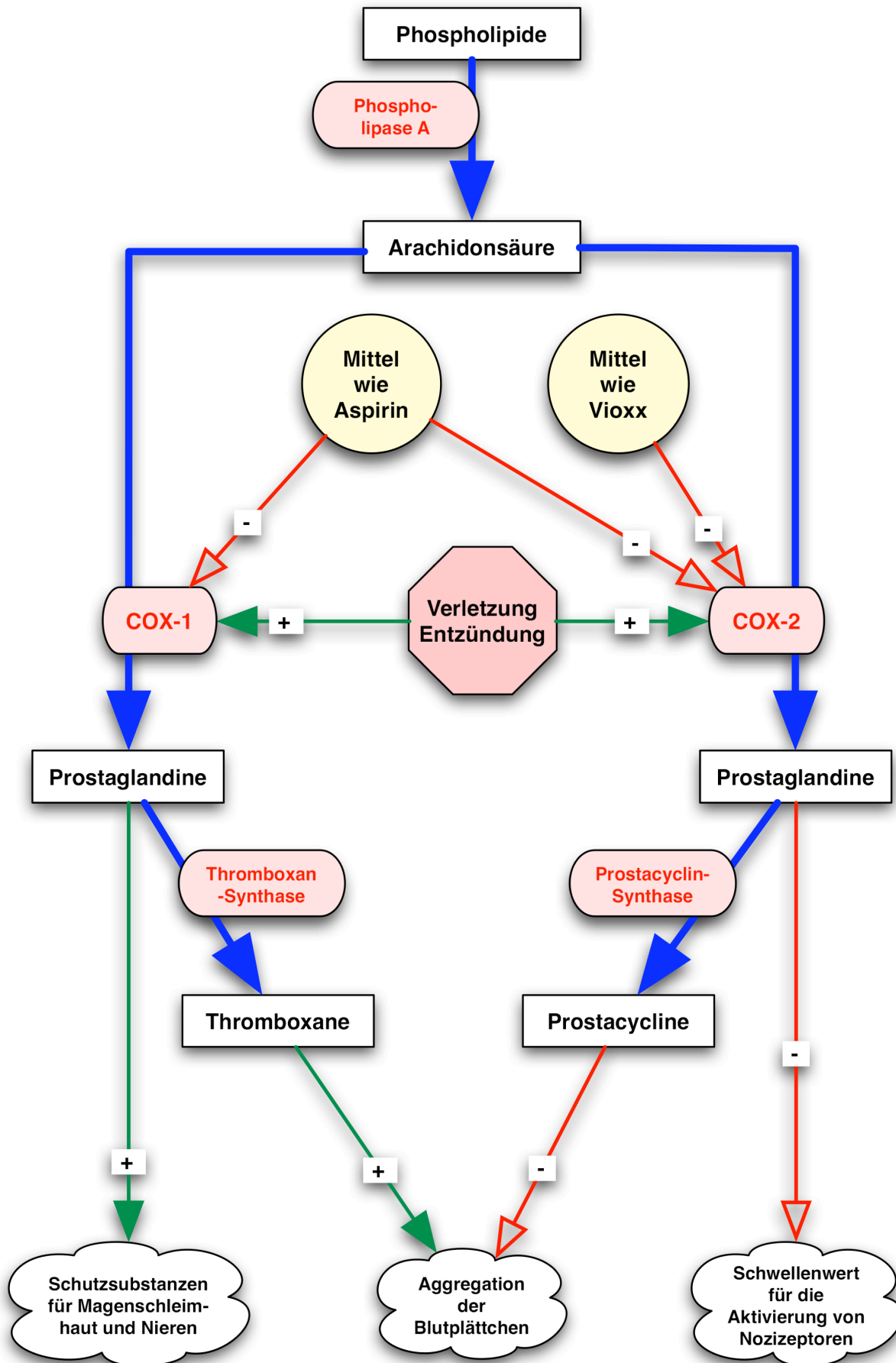
Klassische Cyclooxygenasehemmer wie Aspirin hemmen beide Isoformen gleichermaßen. Moderne Cyclooxygenasehemmer wie Vioxx hemmen nur die Isoform COX-2.

Quellen: Lexikon der Biologie, Spektrum-Verlag und "How does a painkiller harm the heart?", Nature 441, 262.

Aufgabe 1

Ergänzen Sie das Schema auf der nächsten Seite

- um die Enzyme (Kästchen mit abgerundeten Ecken)
- um die verschiedenen chemischen Verbindungen (rechteckige Kästchen)
- um Plus- und Minus-Symbole an den dünnen Pfeilen. Wie bei einem Pfeildiagramm üblich steht ein Plus-Symbol für eine gleichsinnige Wirkung ("je mehr, desto mehr" bzw. "je weniger, desto weniger") und ein Minus-Symbol für eine gegensinnige Wirkung ("je mehr, desto weniger" bzw. "je weniger, desto mehr").



Aufgabe 2

Erläutern Sie, wieso Mittel wie Aspirin und Vioxx Schmerzen lindern können.

Aspirin hemmt die COX-Enzyme, und zwar sowohl COX-1 wie auch COX-2. Die COX-Enzyme bewirken die Synthese von Prostaglandinen. Da Prostaglandine u.a. den Schwellenwert für die Aktivierung der Nozizeptoren absenken, also zu einer erhöhten Schmerzempfindung führen, ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese gleichbedeutend mit einer Hemmung des Schmerzempfindens.

Aufgabe 3

Aspirin hat unangenehme Nebenwirkungen wie Magenschmerzen, Durchfall oder Magengeschwüre. Erklären Sie, wieso es dazu kommen kann.

Aspirin hemmt sowohl COX-1 wie auch COX-2. Die von COX-1 produzierten Prostaglandine haben jedoch eine nützliche Funktion, sie schützen die Magenschleimhaut und die Nieren. Werden jetzt durch die Wirkung von Aspirin weniger dieser nützlichen Prostaglandine erzeugt, so kann es zu den erwähnten Nebenwirkungen kommen.

Aufgabe 4

Medikamente wie Aspirin werden nicht nur als Schmerzmittel eingesetzt, sondern auch als Blutgerinnungshemmer. Erklären Sie diese Wirkung.

Durch die Hemmung von COX-1 werden weniger Prostaglandine und somit auch weniger Thromboxane gebildet, welche die Aggregation der Blutplättchen fördern. Mittel wie Aspirin verhindern also diesen Effekt. Eine indirekte Förderung der Blutgerinnung über den COX-2-Weg (Wegfall der Hemmung durch die Prostacycline) wäre zwar theoretisch möglich, normalerweise ist COX-2 aber inaktiv, so dass dieser Weg so gut wie keine Rolle spielt.

Aufgabe 5

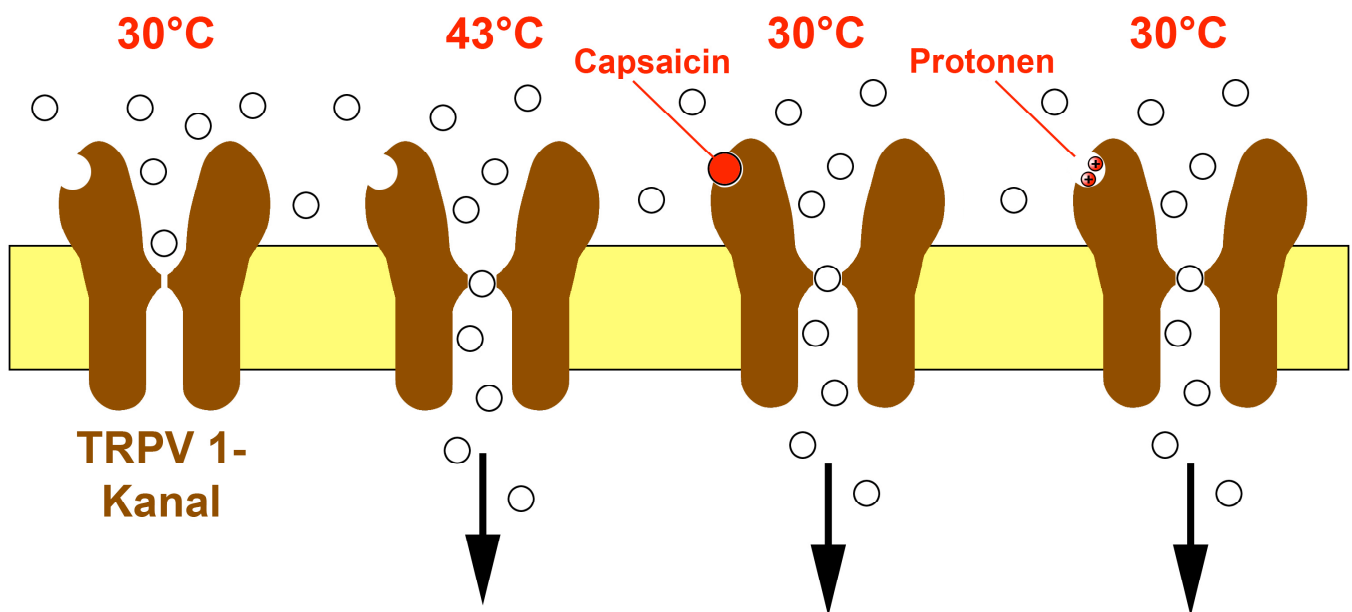
Medikamente wie Vioxx haben einerseits nicht die unangenehmen Nebenwirkungen von Stoffen wie Aspirin, andererseits erhöhen sie das Risiko für Herzinfarkt und Hirnschlag. Erklären Sie diese Zusammenhänge!

Mittel wie Vioxx hemmen nur den COX-2-Weg; die "positiven" COX-1-Prostaglandine, die beispielsweise Schutzsubstanzen für die Magenschleimhaut herstellen, werden nicht gehemmt.

Das erhöhte Risiko für Herzinfarkt und Gehirnschlag erklärt sich folgendermaßen: Die über den COX-2-Weg hergestellten Prostacycline verhindern eine zu starke Aggregation der Blutplättchen. Wird die Synthese dieser Prostacycline nun durch Medikamente wie Vioxx gehemmt, so überwiegt der Einfluss der Thromboxane des COX-1-Wegs, was verstärkt zu Blutgerinnungen führt, die ihrerseits Herzinfarkt und Hirnschlag zur Folge haben können.

Scharf, sauer, heiß

Lesen Sie zunächst die dritte Spalte der Seite 46 des Spektrum-Artikels und den ersten Abschnitt auf Seite 47. Betrachten Sie dann die folgende Abbildung. Sie zeigt Ergebnisse von Untersuchungen eines bestimmten Kationen-Kanals der Nozizeptoren, der Natrium- und Calcium-Ionen durchlässt.



TRPV 1: ein Natrium/Calcium-Ionen-Kanal; **Capsaicin:** Eine Verbindung, die u.a. in der Chili-Schote vorkommt; ein sehr starkes Gewürz.

Aufgabe 1

Durch welche Reize können die TRPV 1 - Kanäle aktiviert werden?

Der TRPV 1 - Kanal kann durch Temperaturen ab 43°C aktiviert werden, also durch Hitzereize. Weiterhin ist eine Aktivierung durch die Substanz Capsaicin möglich, und schließlich kann der Kanal auch durch Säuren, konkreter durch die von Säuren abgegebenen Protonen aktiviert werden.

Aufgabe 2

Erläutern Sie, wieso Chili, Pfeffer und ähnliche Gewürze zu einer schmerzhaften Hitzeempfindung auf der Zunge führen:

Der TRPV 1 - Kanal wird normalerweise durch Hitzereize aktiviert. Eine Aktivierung des Kanals wird daher vom Gehirn als "Hitze" interpretiert. Wird der Kanal nun durch Capsaicin geöffnet, so empfindet das Gehirn ebenfalls "Hitze". Capsaicin ist in hoher Konzentration in Chili, Pfeffer und ähnlichen Gewürzen enthalten.

Aufgabe 3

Prostaglandine, die zum Beispiel bei Entzündungen ausgeschüttet werden, können den Temperaturschwellenwert des Capsaicin-Rezeptors von 43°C auf 30°C herabsetzen. Erläutern Sie, welche Folgen das für das entzündete Organ hat.

Der Temperaturschwellenwert des Capsaicin-Rezeptors liegt normalerweise deutlich über der Hauttemperatur. Durch die Herabsetzung des Schwellenwertes werden die Nozizeptoren des entzündeten Organs bereits durch die normale Hauttemperatur erregt, so dass ein Dauerschmerz die Folge ist.

Aufgabe 4

Welche Hypothesen werden diesem Teil des Spektrum-Artikels (S. 46, 3. Spalte bis S. 47, 1. Abschnitt) bezüglich der Wirkung von Capsaicin haltigen Medikamenten aufgestellt?

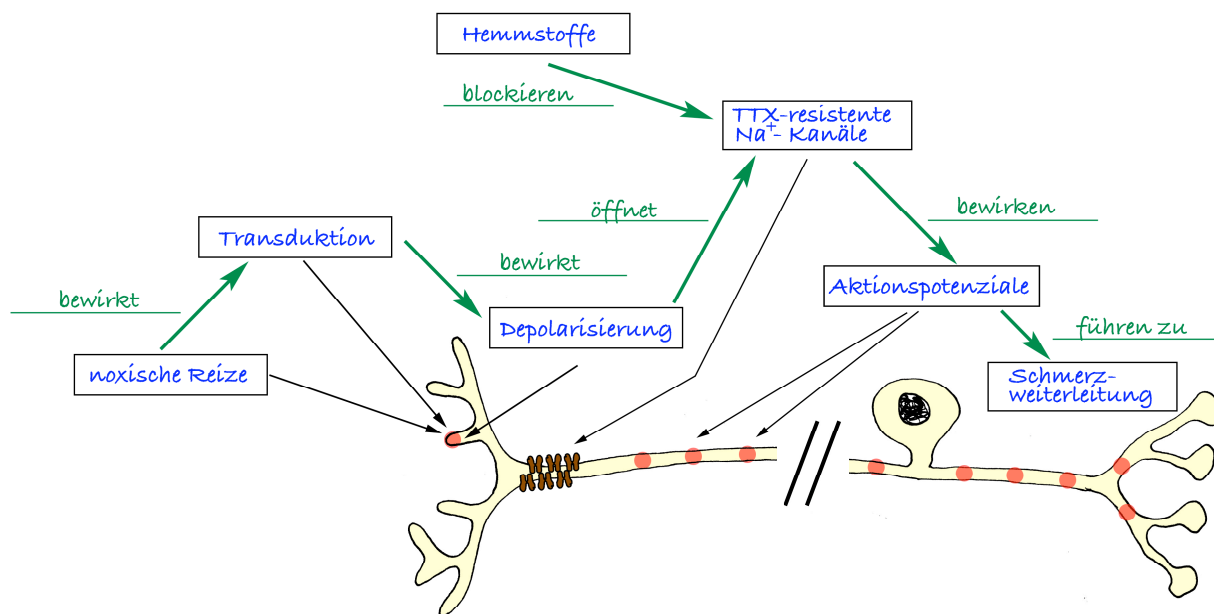
An sich sollten Medikamente, die Capsaicin enthalten, zu einer Schmerzempfindung führen, da Capsaicin die entsprechenden Rezeptoren der Nozizeptoren aktiviert. Man hat aber herausgefunden, dass solche Medikamente die Schmerzempfindung herabsetzen. Wahrscheinlich werden die Rezeptoren mit der Zeit unempfindlich gegen die Substanz, oder die Rezeptoren werden so stark gereizt, dass schließlich keine Neurotransmitter mehr zur Verfügung stehen.

Andere Kanäle blockieren

Lesen Sie zunächst die Seite 47 des Spektrum-Artikels sowie den ersten Absatz auf Seite 48.

Aufgabe 1

Tragen Sie die fehlenden Begriffe in die folgende Abbildung eines Nozizeptors ein:



In die Kästchen müssen folgende Begriffe eingetragen werden: *Aktionspotenziale*, *Depolarisierung*, *Hemmstoffe*, *noxische Reize*, *Schmerzweiterleitung*, *Transduktion*, *TTX-resistente Na⁺-Kanäle*.

Die grünen Pfeile symbolisieren Wirkungen. Zusammen mit den Begriffen in den Kästchen bilden die grünen Pfeile eine Kausalkette, die erklärt, wie es von der Reizung des Nozizeptors zur Schmerzweiterleitung kommt. Die grünen Pfeile sollten mit Begriffen wie "bewirkt", "führt zu" oder auch "öffnet" oder "blockiert" beschriftet werden.

Aufgabe 2

Erläutern Sie mithilfe der obigen Abbildung, welche Rolle elektrisch gesteuerte Na⁺-Kanäle bei der Weiterleitung von Schmerzen spielen.

Noxische Reize bewirken eine Depolarisierung der freien Nervenendigungen der Nozizeptoren. Diese Depolarisierung bewirkt ein Öffnen elektrisch gesteuerter Na⁺-Kanäle. Durch das massive Einströmen von Natrium-Ionen entstehen schließlich Aktionspotenziale, die zu einer Schmerzweiterleitung führen.

Aufgabe 2

Wieso ist es so schwierig, Hemmstoffe zu entwickeln, die die Schmerzweiterleitung durch Blockierung der Na^+ -Kanäle blockieren? Erläutern Sie!

Jede Nervenzelle besitzt elektrisch gesteuerte Natrium-Kanäle. Ein Hemmstoff, der alle Na^+ -Kanäle des Körper blockiert, würde somit zum Tode führen, da keine Nervenzelle mehr Aktionspotenziale produzieren könnte. Ein Hemmstoff, der nur die Weiterleitung von Schmerzen unterdrückt, dürfte also nur Na^+ -Kanäle blockieren, die in den Axonen von Nozizeptoren vorkommen, nicht aber in anderen Nervenzellen.

Aufgabe 3

Angenommen, es wäre gelungen, mithilfe eines Schmerzmittels den Rezeptor für Bradykinin in den Nozizeptoren auszuschalten. Beurteilen Sie, ob dies ein großer Fortschritt bei der Bekämpfung von Schmerzen wäre.

Das wäre kein großer Fortschritt. Zwar würden die so behandelten Nozizeptoren nicht mehr auf den Schmerz auslösenden Stoff Bradykinin ansprechen, aber die Membran der Nozizeptoren enthält ja auch andere Rezeptor-Moleküle, zum Beispiel für Prostaglandine oder Capsaicin. Solche Substanzen wie auch Hitze und Protonen könnten weiterhin Schmerzen auslösen. Auch gegen mechanische noxische Reize wäre ein solcher Wirkstoff keine Hilfe.

Das Rückenmark im Visier

Lesen Sie zunächst die beiden letzten Absätze der Seite 47 ("Einmal angenommen...") und den ersten Absatz der Seite 48.

Aufgabe 1

Beschreiben Sie das Problem, das in diesem Teil des Artikels angesprochen wird:

Nozizeptoren besitzen in ihrer Membran Rezeptoren für viele verschiedene chemische Stoffe. Würde man einen dieser Rezeptortypen durch ein Medikament blockieren, so könnten die anderen Rezeptortypen immer noch für eine Schmerzempfindung sorgen.

Wie sähe eine einfache Lösungsmöglichkeit für dieses Problem aus?

Man setzt nicht nur einen Hemmstoff ein, sondern einen ganzen Cocktail von Hemmstoffen, so dass viele Rezeptortypen gleichzeitig blockiert sind.

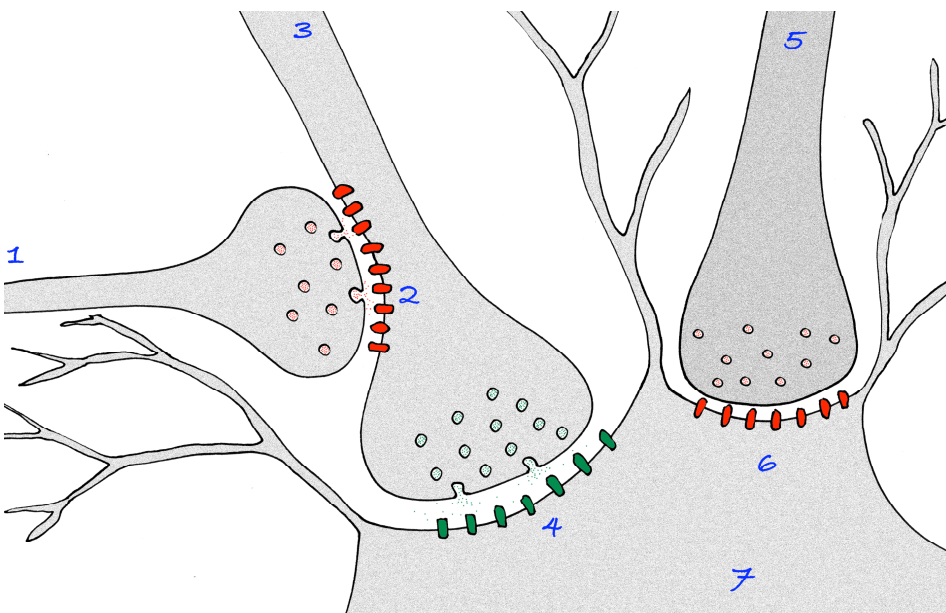
Aufgabe 2

Auf der Seite 48 wird eine alternative Lösungsmöglichkeit für dieses Problem angesprochen, und zwar:

Man setzt Hemmstoffe ein, die die synaptische Übertragung des Schmerzsignals blockieren.

Aufgabe 3

Opiate können die Schmerzübertragung entweder **präsynaptisch** oder **postsynaptisch** hemmen.



a) Ordnen Sie zunächst den Ziffern 1 bis 7 die fünf Begriffe zu: Axon der Schmerz hemmenden Nervenzelle, Opiat-Rezeptoren, Axon der Schmerz übertragenden Nervenzelle, Zellkörper der Schmerz weiterleitenden Nervenzelle, Glutamat-Rezeptoren (die Schmerzweiterleitung soll hier durch den Neurotransmitter Glutamat erfolgen).

Ziffer	Begriff
1	Axon der Schmerz hemmenden Nervenzelle
2	Opiat-Rezeptoren
3	Axon der Schmerz übertragenden Nervenzelle
4	Glutamat-Rezeptoren
5	Axon der Schmerz hemmenden Nervenzelle
6	Opiat-Rezeptoren
7	Zellkörper der Schmerz weiterleitenden Nervenzelle

b) Erläutern Sie dann mithilfe der Abbildung und der Fachbegriffe den Unterschied zwischen prä- und postsynaptischer Hemmung:

präsynaptische Hemmung:

Die Synapse zwischen Schmerz übertragender Nervenzelle (3) und der Schmerz weiterleitenden Zelle (7) wird im präsynaptischen Bereich durch Opiate gehemmt, die von der Schmerz hemmenden Zelle (1) ausgeschüttet werden. Die Opiat-Rezeptoren im präsynaptischen Teil von (3) sorgen dafür, dass keine Neurotransmitter ausgeschüttet werden.

postsynaptische Hemmung:

Die Synapse zwischen Schmerz hemmender Nervenzelle (5) und der Schmerz weiterleitenden Zelle (7) wird im postsynaptischen Bereich durch Opiate gehemmt, die von der Schmerz hemmenden Zelle (5) ausgeschüttet werden. Die Opiat-Rezeptoren (6) sorgen dafür, dass die Wirkung der Glutamat-Rezeptoren (4) kompensiert wird.

Aufgabe 4

Welche Nachteile haben Opiate grundsätzlich?

Opiat-Rezeptoren befinden sich überall, nicht nur in Schmerzzellen. Dies führt zu einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen. Außerdem machen Opiate unter bestimmten Umständen süchtig.

Aufgabe 5

a) Lesen Sie in Ihrem Biologie-Buch nach, wie eine normale chemische Synapse funktioniert. Erläutern Sie dann allgemein, welche Rolle Calciumkanäle (Ca²⁺-Kanäle) bei der synaptischen Übertragung haben.

Calciumkanäle im präsynaptischen Bereich sind elektrisch gesteuert. Erreicht ein Aktionspotenzial das synaptische Endknöpfchen, so öffnen sich die Calciumkanäle, und Calcium-Ionen diffundieren in das Endknöpfchen. Dort sind sie dann dafür verantwortlich für das Verschmelzen der synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran. In Folge dieser Membranfusion werden die Neurotransmitter, die in den Vesikeln eingeschlossen waren, in den synaptischen Spalt freigesetzt.

b) Erläutern Sie, wieso man sich von Wirkstoffen, die Calciumkanäle blockieren, Erfolge bei der Schmerzbekämpfung verspricht. Gehen Sie auch auf mögliche Nachteile dieser Wirkstoffe ein und entwickeln Sie eine Möglichkeit, mit der man diese Nachteile umgehen kann.

Schmerzbekämpfung kann dadurch erfolgen, dass man die Ausschüttung von Neurotransmittern an der Synapse zwischen Nozizeptor und Schmerz weiterleitender Nervenzelle blockiert. Wenn ein Medikament die Calciumkanäle der präsynaptischen Membran blockiert, kommt es erst gar nicht zur Ausschüttung von Neurotransmittern.

Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass Calciumkanäle allgegenwärtig sind, und dass sich das Medikament daher nicht nur auf die Schmerzübertragung hemmend auswirken würde. Eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen wäre die Folge.

Umgehen könnte man dieses Problem, wenn man Calciumkanäle finden würde, die nur in Nozizeptoren oder in den an der Schmerzübertragung beteiligten Nervenzellen vorkommen. Eine gezielte Blockade dieser Calciumkanäle würde nur die Schmerzübertragung hemmen.