

VHS 42 02896 / Online-Medium 55 00175**16 min****Zelle und Schmerz**
Einblick in die neuronale Plastizität

Manche Menschen leiden nach einer Amputation an einem so genannten Phantomschmerz. Wie kommt es dazu, dass das Nervensystem einen Schmerz in einem Körperteil anzeigt, der nicht mehr existiert? Detaillierte dreidimensionale Trickdarstellungen führen von den neurobiologischen Grundlagen der Schmerzverarbeitung über Neurotransmitter und Genexpression zur neuronalen Plastizität. Somit werden lehrplanzentrale Themen mit neuesten Forschungsergebnissen verknüpft.

Lernziele

Die Schüler vertiefen ihr Verständnis von den Vorgängen im Nervensystem; sie lernen Endorphine und GABA als Neurotransmitter kennen; sie erkennen, dass viele verschiedene Regulationsmechanismen die neuronale Weiterleitung von Information modifiziert; sie erfahren von möglichen Auswirkungen der neuronalen Plastizität; sie erfassen, dass eine Verbindung zwischen der Aktivität des Nervensystems und der Genaktivität besteht; sie gewinnen einen Einblick in Arbeitsmethoden der Forschung;

Zum Inhalt**Zu den Filmen:****Schmerzleitung**

Fachbegriffe: Aktionspotential, Thalamus, limbisches System, peripheres Nervensystem, zentrales Nervensystem, C-Faser, A δ -Faser, myelinisierte Faser, Interneuron, Rückenmarksneuron, Synapse, Rezeptor, Neurotransmitter, Endorphine, GABA

Der Film wirft die Frage nach den Ursachen für eine veränderte Schmerzempfindung auf. Ausgehend von den lebenswichtigen Aufgaben des Schmerzes verdeutlicht eine detaillierte Computergraphik, wie die Information eines sehr starken Reizes von der Peripherie aus über „C-Fasern“ und „A δ -Fasern“ und wichtiger Interneurone im Rückenmark auf das ZNS umgeschaltet wird. Die Wirkungsweise der Gruppe der „Endorphine“ und von „GABA“ wird angesprochen.

Lernfähigkeit von Neuronen

Fachbegriffe: Phantomschmerz, Rückenmarksneuron, Oszillograph, Aktionspotential, Thalamus, neuronale Plastizität

In einem Interview wird aus Patientensicht als Beispiel für einen chronischen Schmerz der Phantomschmerz dargestellt.

Anhand eines Experiments, in dem Rückenmarksneurone einer Ratte über eine längere Zeit gereizt werden, wird der Begriff der „neuronalen Plastizität“ eingeführt.

Zellbiologische Grundlagen

Fachbegriffe: neuronale Plastizität, Rückenmarksneuron, Neurotransmitter, L-Glutamat, Substanz P, Rezeptor, Depolarisation, Second Messenger, endoplasmatisches Retikulum, Immediate Early Genes (IEGs), messenger-RNA, Proteinbiosynthese, Ribosom

Die Umschaltstelle von peripheren auf zentrale Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks ist für das Verständnis der Schmerzchronifizierung sehr wichtig. Es werden die Vorgänge an einer Synapse aufgezeigt. Nachdem Neurotransmitter an die postsynaptische Membran gebunden haben, kommt es zur Depolarisation und in Folge zu einer Signalkaskade im Zellinneren. Über so genannte second messengers (sekundäre Botenstoffe) kann es, bei hoher Konzentration und nach längerer Zeit, unter anderem zu einer verstärkten Genexpression über IEG-abhängige Transkriptionsfaktoren kommen. Durch die gesteigerte Proteinbiosynthese werden mehr oder andere Ionenkanäle, mehr Rezeptoren, bzw. andere Rezeptor-Typen und auch Neurotransmitter produziert, was die Veränderung der Zelle zur Folge hat.

Schmerzprävention

Fachbegriffe: Opioide, Endorphine, Rückenmarksneuron, Aktionspotential, Rezeptor, Interneuron, autogenes Training,

In der Veränderung der Nervenzellen im Rückenmark liegt die Ursache für die Chronifizierung akuter Schmerzen. Dies zu verhindern ist eine zentrale Aufgabe der Schmerztherapie. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Schmerzprävention, die zum Teil gut kombiniert werden können.

Es wird abschließend noch einmal auf die lebenswichtigen Aufgaben von Schmerzen hingewiesen. Erst wenn Nervenzellen sich so verändert haben, dass der Schmerz chronisch ist, erfüllt dieser keine Schutzfunktion mehr und wird zu einer zermürenden Belastung für den Patienten.

Zusätzliche Information

Schmerz (Dolor)

Schmerz ist eine Sinnesempfindung, die normalerweise mit einem negativen Gefühlserlebnis verbunden ist. Als Signal, welches dem Körper zeigt, dass ihm durch einen Reiz Schaden droht oder drohen könnte, zwingt er Mensch (wie Tier) vorsichtig zu handeln, zu ruhen und Heilungsprozesse zu unterstützen. Bewusst wird uns ein Schmerz erst, wenn elektrische Impulse über entsprechende Neurone die Großhirnrinde erreicht haben. (Deshalb sind Ausdrücke wie „Schmerzreiz“, „Schmerzrezeptoren“ oder „Schmerzleitung“ eigentlich nicht korrekt. Sie werden der Einfachheit und Verständlichkeit halber trotzdem benutzt.)

Registriert werden Gewebe schädigende oder Gewebe bedrohende Reize (Noxen) von Nozizeptoren (freie Nervenendigungen von bipolaren, afferenten Nervenfasern), die eine so hohe Erregungsschwelle haben, dass sie nur durch sehr starke Reize aktiviert werden können. Die Zellkörper dieser Neurone liegen in Spinalganglien außerhalb des Rückenmarks. An der Leitung von Schmerzempfindung sind C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit ca. 1m/sec) und A δ -Fasern (Leitungsgeschwindigkeit ca. 20m/sec) beteiligt. A δ -Fasern sprechen auf starken Druck oder Hitze an. C-Fasern reagieren empfindlich auf chemische Reize, die bei einem Gewebeschaden auftreten, wobei H⁺- und K⁺- Ionen sowie die Gewebeshormone Histamin und Bradykinin eine Rolle spielen.

A δ - und C-Fasern schalten in der Hinterwurzel im Rückenmark auf ein Rückenmarksneuron um. Die Axone dieser Rückenmarksneurone kreuzen dabei noch auf gleicher Höhe auf die andere Seite des Rückenmarks und ziehen im sog. Vorderseitenstrang zum Gehirn. In diesem Strang werden zwei Anteile unterschieden: Der Tractus neospinothalamicus endet in Kern-

gebieten des Thalamus, wobei Letzterer Impulse in definierte Areale der Hinteren Zentralwindung der Großhirnrinde leitet. Sensible Empfindungen wie Schmerz, aber auch Temperatur und Berührungen werden „bewusst“. Über diese Bahn werden Reize als scharfer, eindeutig lokalisierbarer Schmerz empfunden. Vom Tractus palaeospinothalamicus innervierte Kerngebiete des Thalamus hingegen projizieren diffus auf die Hinteren Zentralwindung der Großhirnrinde. Über diese Bahn werden Reize geleitet, die zu Schmerzen von dumpfem, bohrendem, brennendem Charakter führen und die vom Individuum nicht eindeutig lokalisiert werden können.

Chronische Schmerzkrankheit

„Schmerzrezeptoren“ (Nozizeptoren) und die Rückenmarksneurone können ihre Empfindlichkeit erhöhen. Ein Fortbestehen dieser Funktionsänderung kann zur Chronifizierung von Schmerz führen.

Eine Verletzung peripherer Gewebe und Nerven führt zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit des umgebenden, gesunden Gewebes. Es schmerzen schon sonst nicht schmerzhaft Reize (Allodynie) und noxische Reize werden stärker empfunden (Hyperalgesie). Dieser Empfindungsänderung liegt neben einer verstärkten Ausschüttung von Gewebeshormonen eine gesteigerte Erregbarkeit der Rückenmarksneurone zu Grunde. Sie wird durch eine lang anhaltende, starke Reizung der Nozizeptoren ausgelöst. Durch Freisetzung der aktivierenden Transmitter L-Glutamat und Substanz P, welche an NMDA-Kanäle (N-Methyl-D-Aspartat) binden und die Zelle depolarisieren, wird ein intrazelluläres Signalsystem aktiviert. Proteinkinasen erhöhen z. B. die Kalzium-Leitfähigkeit der NMDA-Kanäle und Inositoltrisphosphat (IP₃) setzt Kalzium-Ionen aus intrazellulären Speichern frei. Die erhöhte Kalzium-Konzentration aktiviert die Genexpression und dadurch die Neusynthese von Proteinen. Diese Änderungen können nun über Tage anhalten. Auf Grund der zellulären und molekularen Änderungen zeigt das Neuron eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber aktivierenden Transmittern, eine Vergrößerung der Rezeptoranzahl sowie eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber niederschweligen Signalen. Diese Modifizierbarkeit und Plastizität neuronaler Übertragungsvorgänge sind ganz allgemein die Voraussetzungen für Lernen und Gedächtnis im ZNS. Meist geht die abnorme Empfindlichkeit spinaler Neurone nach Ausheilung der Verletzung zurück und Schmerz, Hyperalgesie und Allodynie verschwinden. In Einzelfällen hält die gesteigerte Empfindlichkeit spinaler nozizeptiver Neurone an. Wird der Schmerz nicht konsequent behandelt, kann sich diese Entwicklung im ZNS verselbständigen: Die Schmerzen bestehen ohne noch daran beteiligte periphere Mechanismen fort. Bei Operationen und Traumata ist es wichtig, das ZNS vor anhaltenden und heftigen Schmerzreizen zu schützen, um eine zentrale Sensibilisierung zu vermeiden.

Zentrale Hemmung von Schmerzen

Die Leitung von „Schmerzsignalen“ steht im ZNS unter besonderer Kontrolle und kann sogar vollständig unterbrochen werden. In lebensbedrohlichen Situationen können zum Beispiel Schmerzen selbst bei ausgedehnten Verletzungen fehlen. Die Hemmung nozizeptiver Rückenmarksneurone greift über verschiedene hemmende Systeme (Endorphin- und Endocannabinoidsystem, Neurosteroid, GABAerge/glycinerge Interneurone und monoaminerge, deszendierende Bahnsysteme) an und erfolgt entweder direkt oder über Interneurone. Körperfremde Opiate (z. B. Morphin) besetzen die Rezeptoren dieser Transmitter und können ebenfalls eine vollständige Analgesie (Schmerzunempfindlichkeit) bewirken. Sie sind die stärksten, zuverlässigsten und am schnellsten wirkenden Mittel, durch die in den meisten Fällen und bei entsprechender Indikation eine relative Schmerzfreiheit gewährleistet werden kann.

Die körpereigenen Antichronifizierungsfaktoren, welche verhindern, dass aus akuten Schmerzen chronische Schmerzzustände entstehen, sind seit längerer Zeit im Brennpunkt der Forschung. Im Experiment konnte gezeigt werden, dass körpereigene Stoffe wie Anandamid und 2-Arachidonylglycerol, die in limbischen Strukturen an bestimmte Rezeptoren binden, die auch auf Haschisch und Marihuana ansprechen, das Vergessen aversiver Reize (z. B. chronischer Schmerz) beeinflussen. Diese Extinktionsmechanismen stehen noch im Mittelpunkt der Forschung und könnten in Zukunft sehr wichtig bei der Therapie chronischer Schmerzen werden.

Schmerztherapie

Die Schmerzempfindung kann auf unterschiedlichen Wegen beeinflusst werden:

- Ausschalten der Schmerzursache
- Herabsetzen der Empfindlichkeit der Nozizeptoren:
 1. Antipyretische Analgetika (fiebersenkende Schmerzmittel): Paracetamol, Acetylsalicylsäure (Aspirin)
 2. Nichtsteroidale Antirheumatika (Entzündungshemmer)
 3. Lokalanästhetika: elektrische Erregungen in Nerven werden reversibel gehemmt
- Unterbrechung der Schmerzleitung (Lokalanästhetika)
- Unterdrückung der Umschaltung von Schmerzimpulsen im Rückenmark durch Opioide (=Analgetika vom Morphin-Typ). Der analgetische Effekt beruht auf
 1. einer Hemmung der Impulsumschaltung im Rückenmark (erregende Effekte auf das antinozizeptive System) und auf
 2. einer Abschwächung der Impulsausbreitung und einer Hemmung der Schmerzwahrnehmung im Gehirn.

Anwendung von Opioiden bei

1. akuten starken Schmerzen, wie bei Verletzungen (Unfällen), bei Herzinfarkt etc.
2. chronischen starken Schmerzen, vorwiegend bei Tumorpatienten, zunehmend auch bei nichtmalignen Patienten

Zum Einsatz des Films im Unterricht

„Zelle und Schmerz“ kann zur Wiederholung und als Ausblick am Ende der Einheit „Neurologie“ gezeigt werden. Günstig wäre es, wenn die Schüler auch schon einen Überblick über die Grundlagen der Genetik hätten.

Die vier Abschnitte des Videos bauen aufeinander auf und sollten in der vorgegebenen Reihenfolge gezeigt werden. Da der Inhalt sehr komplex ist, bietet es sich an, nach jedem Abschnitt auf die dargestellten Zusammenhänge einzugehen, Fragen zum Inhalt zu stellen bzw. die Fragen der Schüler zu beantworten. Diskutiert werden sollte z. B. auch, dass Begriffe wie „Schmerzreiz“, „Schmerzrezeptor“ oder „Schmerzleitung“ zwar sehr anschaulich, aber nicht korrekt sind. (Schmerz ist eine bewusste Sinneswahrnehmung, die erst entsteht, wenn die durch einen sehr starken Reiz ausgelösten elektrischen Impulse die Großhirnrinde erreicht haben.)

Um mit den Schülern den Inhalt des Filmes zu rekapitulieren, eignen sich folgende, detaillierte Fragen:

- 1.) Warum ist der „gesunde Schmerz“ absolut notwendig?
- 2.) Wo befinden sich die Zellkörper der primären afferenten Neurone und wo findet die Umschaltung auf das Rückenmarksneuron statt?
- 3.) Wo werden uns Schmerzreize „bewusst“?
- 4.) In welcher Struktur des ZNS wird die Schmerzwahrnehmung mit Gefühlen verknüpft?
- 5.) Lege dar, wie die Frequenz der vom Rückenmarksneuron weitergeleiteten Aktionspotentiale beeinflusst wird.

6.) Wann spricht man von neuronaler Plastizität?

7.) Durch eine erhöhte Genexpression im Kern der Nervenzelle kommt es zu einer vermehrten Proteinbiosynthese an den Ribosomen. Nenne drei Produkte, die dabei entstehen können.

Drei Aufgaben für den Nachhauseweg:

1.) Überlege dir, in welchen Bereichen deines Lebens deine Nervenzellen bestimmte Bewegungsabläufe so oft geübt haben, dass sie diese jetzt „wie von selbst“ ausführen (neuronale Plastizität).

2.) Es gibt Menschen mit einer angeborenen völligen Schmerzunempfindlichkeit (Analgesie). Überlege, welche Auswirkungen eine solche Schmerzunempfindlichkeit auf das Leben dieser Personen hat.

3.) Denke einmal darüber nach, ob in deiner Verwandtschaft oder im Bekanntenkreis jemand unter chronischen Schmerzen zu leiden hat. Falls er/sie damit einverstanden ist, erkundige dich nach seiner „Patientengeschichte“ und unterhaltet euch über seine Strategien und Erfolge mit dem Schmerz zu leben.

GLOSSAR

Aktionspotential A δ -Fasern	Kurze Veränderung des Membranpotentials einer erregbaren Zelle. Relativ schnell leitende ($\sim 20\text{m/s}$), relativ dicke (bis $3\mu\text{m}$), schwach myelinisierte Neuronen, die hellen, stechenden Schmerz vermitteln. Die Schmerzempfindung klingt schnell wieder ab; genaue Lokalisation des Schmerzes ist möglich.
C-Fasern	Langsam leitende ($\sim 1\text{m/s}$), nicht myelinisierte Neuronen, die dumpfen, tieferen Schmerz vermitteln.
Endorphine	Neuropeptide (Opioide), die u.a. die Schmerzempfindung dämpfen.
GABA	γ -amino-butyric acid. Hemmender Neurotransmitter im ZNS.
Glutamat	Erregender Neurotransmitter im ZNS.
IEG	Immediate Early Genes. Die Expression dieser Gene wird durch second messengers ausgelöst. Ihre m-RNA ist Minuten bis wenige Stunden nach einem entsprechenden Stimulus nachweisbar.
Interneurone	Hier „zwischengeschaltete“ Neurone. Andere Interneurone vermitteln zwischen sensorischem Input und motorischem Output.
Limbisches System	Funktionelles Zentrum im Gehirn für Emotionen und Gedächtnis.
Neuronale Plastizität	Anpassung der Leistungsfähigkeit von Neuronen an Erfordernisse bzw. Beanspruchung.
Neurotransmitter	Chemischer Überträgerstoff. Wird an der präsynaptischen Membran eines Axon-Endknoten in den synaptischen Spalt abgegeben und dockt an den Rezeptoren der postsynaptischen oder der präsynaptischen Membran an, wodurch entweder eine Potentialänderung ausgelöst, oder die Transmitterfreisetzung verändert wird.
Opioide	Körpereigene Neuropeptide mit schmerzhemmender Wirkung.
Rückenmarksneuron	Genauer „nozizeptives Rückenmarksneuron“. Das Axon leitet den Impuls im Rückenmarks bis zum Thalamus.
Second Messenger	Die auf der Zellmembran auftreffenden Informationen müssen in den Zellorganellen umgesetzt werden, dazu bedient sich die Zelle verschiedener intrazellulärer Botenstoffe, den so genannten „second messengers“.
Substanz P	Aminosäure, die zu den Neuromodulatoren gezählt wird. Sie löst nicht direkt, wie ein Neurotransmitter, eine Potentialänderung an der postsynaptischen Membran aus, sondern beeinflusst Dauer und Intensität der Wirkung von Neurotransmittern.
Synapse	Einheit aus Endigung des Axons, synaptischem Spalt und Signal empfangendem Bereich der nachfolgenden Zelle. Hier findet die Übertragung von Information von einer Nervenzelle auf eine andere (Nervenzelle statt.
Thalamus	Schaltstation, die den Zugriff zum Großhirn steuert. Teil des Zwischenhirns (Diencephalon).

Weitere Medien

4202522 Vom Gen zum Protein. VHS, 18min
4201858 Das Autonome Nervensystem. VHS, 18min
4201186 Netzwerk Gehirn. VHS, 21 min, sw+f,
6600530 Biologie 3 - Menschenkunde 2. CD-ROM

Herausgabe

FWU Institut für Film und Bild, 2003

Produktion

2K AV Produktionen GmbH, Frankfurt/Main

Buch

Klaus D. Heil

Regie

Robert Knickenberg

Trickdesign

Rainer Moeszcke

Fachberatung

Prof. Dr. med. W. Zieglgänsberger

Begleitkarte

Christian Bartsch

Bildnachweis

2K AV Produktionen

Pädagogische Referentin im FWU

Karin Lohwasser

Verleih durch Landes-, Kreis- und Stadtbildstellen/Medienzentren

Verkauf durch FWU Institut für Film und Bild, Grünwald

Nur Bildstellen/Medienzentren:
öV zulässig

© 2003

FWU Institut für Film und Bild
in Wissenschaft und Unterricht
gemeinnützige GmbH

Geiseltasteig

Bavariafilmplatz 3

D-82031 Grünwald

Telefon (089) 6497-1

Telefax (089) 6497-300

E-Mail info@fwu.de

vertrieb@fwu.de

Internet <http://www.fwu.de>