Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Swiss Federal Institute of Technology Zurich

Institut für Verhaltenswissenschaft
Fachdidaktik Chemie

Vortrag zum Thema:	Somatostatin;
Thema der Doppelstunde:	Das Wirkungsprinzip eines Medikaments am Beispiel von Octreotid;
Fach:	Chemie (Biologie, Medizin);
Schultyp:	mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium;
Alter der Adressaten:	18-19 Jahre;
Voraussetzungen:	Gymnasium, unmittelbar vor Abitur/Matur;
Sprechdauer:	ca. 20 Minuten;

Autor:	Andreas Häne;
Betreuer:	Walter Christen-Marchal; Dr. Rita Oberholzer

Fassung vom: 30. September 2000

Die Lerntätigkeiten und Leistungen der Schüler in vorangegangenen Stunden

1. Auf welchen Elementen baut der Vortrag auf?

Die Doppelstunde und insbesondere der Vortrag basieren auf folgenden Elementen:

- Kenntnis der wichtigsten funktionellen Gruppen (Carboxyl-, Amid-, Amin-, Hydroxyl- und Thiolgruppen) und einiger natürlicher Vertreter, in denen sie auftreten;
- Kenntnis der Begriffe Eiweiss, Protein und Peptid;
- Einsicht in die 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren und ihre Symbole (Strukturkenntnisse sind nicht zwingend erforderlich);
- Grundverständnis vom Aufbau der Proteine; Begriff der Peptidbindung; Kurzschreibweise für Peptide;
- Vorstellung, was ein Hormon ist und welche Aufgabe es im Körper erfüllt.

2. Was haben die Schüler in den vergangenen Lektionen beim Lernen getan, und in welchem Kontext haben sie gelernt?

Doppelstunde

- Die Schüler haben während zwanzig Minuten der Lehrperson zugehört und zugesehen, wie sie an der Wandtafel wichtige funktionelle Gruppen repetiert oder neu eingeführt hat. Die Schüler haben dabei nicht nur erfahren, was für Eigenschaften diese funktionellen Gruppen besitzen (pK_a-Werte; Fähigkeit zur H-Brücken-Bildung; Redox-Eigenschaften), sondern auch, für welche Naturstoffe diese Gruppen charakteristisch sind.
- In einem praktischen Teil haben die Schüler in Zweiergruppen die zuvor vorgestellten Naturstoffe anhand einfacher Experimente näher kennengelernt. Die Schüler haben die Versuchsergebnisse protokolliert, ausgewertet und die Resultate anschliessend mit der Theorie verglichen. Übereinstimmungen und Unstimmigkeiten sind während 5 Minuten im Plenum diskutiert worden. Für den praktischen Teil wurden 60 Minuten veranschlagt.
- Für die letzten 10 Minuten sind die Schüler in Dreiergruppen aufgeteilt worden. Jede Gruppe hat einen Kartenstapel mit den besprochenen Naturstoffen und deren funktionellen Gruppen erhalten. Die Schüler haben sich mit Hilfe der Karten gegenseitig abgefragt, um ihr Wissen zu festigen.

Einzelne Unterrichtslektion

- Die Schüler haben während 25 Minuten verfolgt, wie die Lehrperson am Hellraumprojektor in das Gebiet der Proteine und Peptide eingeführt hat.
- Die Schüler haben anhand verschiedener Lehrer-Experimente erfahren, in was für Nahrungsmitteln alles Eiweisse versteckt sind (z. B. Milch, Gelatine; Biuret- und Xanthoproteinreaktion), und ferner, dass Eiweisse in der Regel eine dreidimensionale Struktur aufweisen, die man auf verschiedene Art zerstören kann (Denaturierung mit Schwermetallen [–> Giftwirkung], mit Säuren [–> Joghurt], mit Hitze [–> Fieber]). Dauer: eine Viertelstunde.

- Die Schüler haben eine Liste der zwanzig proteinogenen Aminosäuren erhalten. Sie sind von der Lehrperson angewiesen worden, als Hausaufgabe die Struktur aller Aminosäuren nachzuschlagen und aufzuzeichen. Zudem sollten sie die Aminosäuren anhand ihrer Seitenketten nach chemischen Gesichtspunkten (von den Schülern frei wählbar) gruppieren.

Einzelne Unterrichtslektion

- Jeder Schüler hat als Ergebnis seiner Hausaufgabe eine der zwanzig Aminosäuren an die Wandtafel gezeichnet. Die Schüler haben im Plenum diskutiert, wie sie persönlich die Aminosäuren gruppiert haben und auf welche Kriterien sie dabei geachtet haben. Zeitbedarf: Eine Viertelstunde.
- Die Schüler sind vom Lehrer am Hellraumprojektor in die Kurzschreibweise für Aminosäuren (Dreibuchstabencode) und Peptide eingeführt worden (ca. 10 Minuten). Sie haben anschliessend ein Aufgabenblatt erhalten, wo sie die (Primär-)Struktur von Peptiden in die Kurzschreibweise übersetzt haben und umgekehrt. Dauer: 10 Minuten.
- In den letzten 10 Minuten sind die Schüler von der Lehrperson am Hellraumprojektor über Struktur und Aufbau von Peptid- und Proteohormonen informiert worden. Die ganze Klasse hat versucht, anhand ihrer Kenntnisse aus dem Biologieunterricht (s. u.) eine griffige Definition für Hormone herauszuarbeiten.

Im Biologieunterricht

- Der Vortrag ist so in den Semesterablauf eingeplant worden, dass im Biologieunterricht Hormone in irgendeiner Form (z. B. in der Menschenkunde, Aufklärung) behandelt oder in ihren Grundzügen schon erklärt worden sind.
- Ebenfalls behandelt worden sind im Biologieunterricht gewisse Bereiche der Neurobiologie wie z. B. die Funktion des Gehirns oder der Aufbau des Nervensystems.

Kurztest (je nach Belieben der Lehrperson)

Die Lehrperson hat mit einem Kurztest überprüft, ob die Klasse die behandelten Begriffe verstanden hat. Der Test ist im Klassenverbund korrigiert worden, um aufgetretene Unklarheiten an Ort und Stelle zu beseitigen. Dauer: 20-25 Minuten.

3. Welche Fertigkeiten, Einstellungen und Kenntnisse beherrschen 80 bis 90 Prozent der Schüler?

- Die Schüler kennen die allgemeinen Formeln für die behandelten funktionellen Gruppen und können sich unter ihnen etwas vorstellen (Verbindung zu den behandelten Naturstoffen).
- Die Schüler können zwischen Protein und Peptid unterscheiden und kennen deren Definitionen.
- Den Schülern ist die Kurzschreibweise der Aminosäuren geläufig sowie deren Einsatz zur Beschreibung der (Primär-)Struktur von Peptidketten.
- Die Schüler haben eine Grundvorstellung davon, was ein Hormon ist und was es im Körper bewirkt.
- Die Schüler sind mit folgenden Begriffen aus der Neurobiologie vertraut: Hypothalamus, Hirnanhangdrüse, vegetatives Nervensystem, Releasing-Hormon.

Lerntätigkeiten bis zum Beginn des Vortrages

1. Informierender Unterrichtseinstieg

1.1. Mündliche Ausführungen

(Dauer der mündlichen Ausführungen: ca. 3 Minuten.)

- Der Begriff ”Eiweiss” ist für Sie mittlerweile nicht mehr neu. Sie wissen, dass Eiweisse in der Milch stecken oder auch im Fleisch. Aber haben Sie sich schon einmal Gedanken darüber gemacht, was die Eiweisse in den Pflanzen, in den Tieren, ja in uns selber alles bewerkstelligen? Nun, die Eiweisse sind wahre Alleskönner: Sie machen unsere Haare flexibel, aber nicht elastisch wie ein Gummiband; sie helfen im Magen, die Nahrung zu verdauen; sie sorgen dafür, dass der Sauerstoff in unserem Körper zu den Muskeln gelangt; ja, und schliesslich halten sie auch unsere Immunabwehr auf Trab; oder sie helfen mit, dass das Gehirn seine Botschaften an die Organe aussenden kann.
  Heute wollen wir uns mit einem speziellen Eiweissstoff beschäftigen: dem Somatostatin. Es verhindert, dass wir zu gross geraten, und hat sogar im körpereigenen Zuckerhaushalt seine Finger im Spiel. Somatostatin wird deshalb auch als Medikament eingesetzt.
- Nach dieser Doppelstunde werden Sie drei Erkrankungen kennen, die mit einer Störung des Wachstums zusammenhängen. Sie können ferner mit eigenen Worten beschreiben, welche Vorgänge im Körper uns wachsen lassen. Aber auch, wie unser Körper den Zuckerhaushalt organisiert, wird Ihnen nicht mehr unbekannt sein. Von der chemischen Seite her werden Sie die Kräfte kennen, die unseren Körper eigene und fremde Stoffe identifizieren lassen.
- Ich persönlich finde es wichtig, dass Sie am Beispiel Somatostatin zweierlei Dinge sehen: Zum einen, wie stark miteinander vernetzt die Teile unseres Körpers sind. Zum anderen, dass ein Medikament nicht nur am erwünschten Ort wirkt, sondern häufig auch ein eingespieltes System aus den Angeln heben kann.

- Ich werde zunächst einige einführende Bemerkungen zum Vortrag über Somatostatin machen und dann mit dem Vortrag beginnen. In einer Gruppenarbeit, die wir anschliessend in der Klasse besprechen, werden Sie den Vortragsinhalt nochmals aufarbeiten. Am Schluss werde ich erörtern, wie ein Medikament designt wird und warum es wirkt.

- Zu verstehen, wie wir funktionieren, habe ich schon früher ausserordentlich spannend gefunden. Die Vielfalt der Eiweisse jedenfalls hat mir einen faszinierenden, wenn auch nicht immer einfachen Einblick in das Wunder unseres Körpers gegeben. Ich hoffe, diese Doppelstunde kann bei Ihnen ebenso einen Eindruck der Faszination hinterlassen!

1.2. Wandtafelanschrift/Folie für Hellraumprojektor

Im Anhang findet sich eine Vorlage für eine Wandtafelanschrift resp. eine Kopiervorlage für eine Transparentfolie (Folie U1).

2. Einführung

(Dauer der Einführung: ca. 4 Minuten; Folie U2; Glossar verteilen)

Aufbauend auf der letzten Unterrichtslektion (Definition des Hormons): Behandlung der vier Hormontypen (freie Rede der Lehrperson; am Hellraumprojektor) [1]:

- Peptid- und Proteinhormone: Eiweissstoffe, die nur der Stoffwechselsteuerung dienen. Bsp.: Oxytocin und Adiuretin. Aus den beiden Hormonen lässt sich ersehen, wie wichtig die Reihenfolge der Aminosäuren (Primärstruktur) für ein Peptid ist: Beide bestehen aus neun Aminosäuren, wovon sieben identisch sind. Im Körper besitzen diese Hormone jedoch völlig verschiedene Aufgaben: So regt Oxytocin die Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur an und löst somit Wehen aus. Es wird deshalb auch zur Einleitung von Geburten verwendet. Adiuretin dagegen steuert den Wasserhaushalt des Körpers, indem es die auszuscheidende Urinmenge beeinflusst [2].
- Aminhormone: leiten sich von der Aminosäure Phenylalanin ab. Zu den Aminhormonen gehören die Hormone der Schilddrüse, z. B. Thyroxin. Die Schilddrüsenhormone enthalten alle Iod. Wenn die Iodzufuhr des Körpers unzureichend ist, kann die Schilddrüse ihre Aufgabe nicht mehr richtig wahrnehmen. In der Folge vergrössert sie sich, was man als Kropfbildung bezeichnet. Da Mitteleuropa ein iodarmes Gebiet ist, sind früher entsprechend viele Fälle von Kropf aufgetreten. Heute ist der Kropf kaum mehr ein Problem, da das Speisesalz iodiert wird [3]. – Ebenfalls ein Aminhormon ist das Adrenalin. Adrenalin wird in Stressituationen ausgeschüttet, in denen wir körperliche Höchstleistungen zu erbringen haben. Es bewirkt eine verbesserte ”Brennstoffversorgung” der Muskulatur [4].

- Steroidhormone: zu ihnen gehören die Geschlechtshormone Testosteron und Östradiol. Ein Steroidhormon ist auch das Kortikosteron, das in der Nebennierenrinde gebildet wird. Es ist eng verwandt mit Kortison, das als Mittel gegen Rheumatismus und verschiedene Hautkrankheiten eingesetzt wird [5]. Die Steroidhormone leiten sich alle vom Cholesterin ab, aus dem sie im Körper entstehen [6].
- Eicosanoide: Derivate der Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure bestehend aus 20 C-Atomen. Die Eicosanoide sind Signalmoleküle. Vom Gewebe aus, in dem sie entstehen, wandern sie meist nicht sehr weit und entfalten ihre Wirkung nahe der Stelle, wo sie freigesetzt werden [1].

3. Advance Organiser zum Vortrag

(Dauer des Advance Organisers: ca. 2 Minuten; Folie 5)

Sie haben jetzt die vier verschiedenen Hormontypen kennengelernt. Im folgenden Vortrag werden die Proteo- und Peptidhormone im Vordergrund stehen, wovon eines besonders: das Somatostatin. Wie so vieles wird auch das Hormonsystem vom Gehirn aus gesteuert. Der hirneigene Chef für den Hormonbereich ist der Hypothalamus: das ist ein Gebiet im Zwischenhirn. Der Hypothalamus empfängt Reize von aussen sowie Rückmeldungen vom Körper. Er verarbeitet nun die Eingänge und gibt entsprechende Befehle an die Ausgänge. Der Hypothalamus benutzt dazu zwei Wege:

- Auf der einen Seite steht das Nervensystem. Es leitet die Befehle z. B. zur Bauchspeicheldrüse. Dort wird das Hormon Somatostatin ausgeschüttet und beeinflusst indirekt den körpereigenen Zuckerhaushalt.
- Der zweite Weg, den der Hypothalamus zur Befehlsübermittlung benutzt, ist der Hormonweg: Es sendet sog. *Releasing-Hormone* aus. Ein solches *Releasing-Hormon* ist – schon wieder – das Somatostatin. Das Somatostatin wandert in die Hirnanhangdrüse, die gleich unter dem Hypothalamus liegt. Dort veranlasst das Somatostatin, dass weniger Wachstumshormon ausgeschüttet wird. Das Wachstumshormon ist das Hormon, das uns wachsen lässt. Es kann aber auch Krankheiten auslösen, wenn es in zu grossen oder zu kleinen Mengen auftritt. Darum muss seine Menge mit Hilfe des Somatostatins genau dosiert werden.

Sie sehen also: Das Somatostatin hat an mehreren Orten seine Finger im Spiel: Wird das Somatostatin in der Bauspeicheldrüse ausgeschüttet, nimmt es Einfluss auf unseren Zuckerhaushalt. Wird das Somatostatin dagegen im Hypothalamus ausgeschüttet, hemmt es das Wachstumshormon. Im Vortrag werden Sie zweierlei Dinge erfahren: Einerseits werden Sie sehen, wie und warum wir wachsen. Andererseits bekommen Sie einen Einblick darein, wie unser Körper die Zuckermenge im Blut steuert. Beides interessante Gebiete, und ich lade Sie nun ein, mir auf diese Reise durch den Körper zu folgen.

Vortrag: Das Peptidhormon Somatostatin

1. Einleitung

Wenn Sie so durch die Strassen gehen, begegnen Ihnen Menschen, wie sie unterschiedlicher nicht sein können: Grosse und kleiner gebaute, solche mit langen Armen, mit kurzen Beinen andere. Und vielleicht haben Sie sich einmal folgende Frage gestellt: Was ist der Grund dafür, dass sich die einen mit einer Körpergrösse von zwei Metern herumschlagen müssen, während andere im Kino kaum über den Kopf des Vormanns hinausschauen können?
Nun, der Grund für unsere unterschiedlichen Körpermasse hat einen Namen: er heisst Wachstumshormon. Wie Sie aus der vergangenen Stunde wissen, sind Hormone chemische Boten, welche die Aktivität verschiedener Zellen im Körper koordinieren [7]. Und das Wachstumshormon – wie könnte es anders sein – kurbelt alle Vorgänge im Gewebe, in den Muskeln, in den Knochen und im Stoffwechsel an, die mit dem Wachstum zu tun haben.
Damit wir aber nicht zu Riesen oder Zwergen werden, muss unser Körper die Ausschüttung des Wachstumshormons genau kontrollieren. Der Körper verwendet dazu unter anderem das Hormon Somatostatin, das die Ausschüttung des Wachstumshormons hemmt [8]. Ich möchte am Beispiel des Somatostatins zeigen, wie vielfältig und diffizil die Wechselwirkungen in unserem Körper sind. Deshalb werde ich im folgenden Somatostatin kurz vorstellen.

2. Somatostatin

Als Somatostatine bezeichnet man heute eine Gruppe von kurzen Eiweissketten, die alle aus demselben Vorläufer-Hormon stammen. Die häufigste Form ist ein Peptid, das aus 14 Aminosäuren besteht (*Folie 1*, Sprechpause) [9]. Betrachten Sie nun die Struktur dieses Somatostatins näher: Zwölf der Aminosäuren sind in einer geschlossenen Kette (einem Zyklus) angeordnet. Die verbleibenden zwei Aminosäuren bleiben gewissermassen als Anhängsel ausserhalb der Kette vor. Das Kettenglied, das die Kette schliesst, ist übrigens eine Disulfidbrücke. Diese Schwefel-Schwefel-Brücke zwischen zwei Cysteinen kommt auch an anderen Orten vor und bestimmt z. B. die Form unserer Haare (*Folie 2*, Sprechpause):

- Das Keratin der Haare wird durch unzählige Disulfidbrücken in Form gehalten. Stellen Sie sich einmal vor, Sie wollten sich beim Coiffeur eine Dauerwelle legen lassen. Dazu müssen zunächst einmal die Disulfidbrücken aufgebrochen werden. Dann wird das Haar in eine neue Form gebracht. Zum Schluss werden die Disulfidbrücken wiederhergestellt und damit die Dauerwelle fixiert (Sprechpause).

Sie sehen also: Die Disulfidbrücke ist ein wichtiges Element, um die Struktur von Eiweissen festzulegen. Beim Somatostatin hat sie den Zweck, die vier Aminosäuren Phenylalanin und Tryptophan sowie Lysin und Threonin in gegenseitige räumliche Nähe zu bringen. Die Anordnung dieser vier Aminosäuren ist übrigens von besonderer Bedeutung: Sie ermöglicht nämlich das

Andocken des Somatostatins an verschiedene Somatostatinrezeptoren. Diese Rezeptoren lösen dann ihrerseits verschiedene Reaktionen im Körper aus [9].
Welch breite Palette an Reaktionen durch Somatostatin ausgelöst wird [10], entnehmen Sie am besten dieser Folie (*Folie 3*, Sprechpause):

- Wie Sie sehen, hemmt Somatostatin
  - die Ausschüttung des Wachstumshormons; später gehen wir noch detailliert hierauf ein. Weiter hemmt es
  - die Ausschüttung der Hormone Insulin und Glukagon, die beide im Zuckerhaushalt unseres Körpers eine wichtige Rolle spielen; auch dazu erfahren Sie im Verlauf des Vortrages mehr. Somatostatin hemmt ferner
  - die Kontraktion der Gallenblase sowie
  - das Zusammenballen der Thrombozyten; Thrombozyten sind Zellen in unserem Blut, die für die Blutgerinnung mitverantwortlich sind. Wenn Thrombozyten im Gehirn verklumpen, besteht die Gefahr eines Hirnschlages. Hier kann Somatostatin also vorbeugend eingreifen.
- Weiter wirkt Somatostatin als Neuromodulator. D. h., es kann nicht nur auf *eine* Nervenzelle wirken, sondern vermag ganze Gruppen von Nervenzellen gleichzeitig zu beeinflussen. So empfinden Schwerverletzte unmittelbar nach dem Unfall keine Schmerzen. Dies führt man auf die Wirkung bestimmter Neuromodulatoren zurück, die der Körper ausschüttet [11].
- Zuguterletzt spielt Somatostatin auch eine Rolle bei der Wachstumshemmung von Tumoren.

Wenn Sie sich diese Liste anschauen, wird klar, wie weitgefächert die Wirkungen des Somatostatins sind. Wir können eigentlich nur erahnen, welche Auswirkungen ein Zuviel oder Zuwenig dieses Hormons in unserem Körper hat.
Zwei Bereiche, wo das Somatostatin seine Finger im Spiel hat, habe ich angedeutet: das Wachstum und der körpereigene Zuckerhaushalt. Um die Wirkungen des Hormons Somatostatin und seine Wechselbeziehungen zu verstehen, müssen wir uns zunächst mit dem Hormonsystem beschäftigen.

2.1. Das Hormonsystem

Wenden wir uns zunächst der hierarchischen Struktur des Hormonsystems zu (*Folie 4*). Im Zentrum der hormonellen Steuerung steht der Hypothalamus – das ist der untere Abschnitt des Zwischenhirns und hat ungefähr die Grösse einer Pflaume. Der Hypothalamus ist dafür verantwortlich, dass die inneren Bedingungen des Körpers konstant gehalten werden. Dabei wirkt er als Schaltstelle zwischen Nervensystem und Hormonsystem. Der Hypothalamus regelt beispielsweise die Körpertemperatur, den Wasserhaushalt der Niere, den Hunger und den Schlaf, die Atmung oder auch den Sexualtrieb. Alle diese Funktionen werden massgeblich durch Hormone beeinflusst [12].
Der Hypothalamus ist also gewissermassen der Chef der Hormonsteuerung. Den Befehl zur Hormonproduktion gibt der Hypothalamus über sog. *Releasing-Hormone* weiter an die Hirnanhangdrüse. Die kirschkerngrosse Hirnanhangdrüse liegt unmittelbar unter dem Hypothalamus und ist gewissermassen die Steuerzentrale des Hormonsystems [13].

(*Folie 5*, Sprechpause) Die Hirnanhangdrüse wird als wichtigste Hormondrüse des Organismus angesehen [13]. Warum das? Nun, die Hirnanhangdrüse wirkt auf zwei Arten: einerseits indirekt, andererseits direkt:

- *Indirekt*, indem sie sog. Steuerungshormone freisetzt. Mit Hilfe dieser Steuerungshormone reguliert die Hirnanhangdrüse andere Hormondrüsen im Körper. Genau darin nun liegt die Wichtigkeit der Hirnanhangdrüse. Auf diese Art regt sie nämlich die Tätigkeit der Schilddrüse an oder die der Nebennierenrinde und selbst die Tätigkeit der Keimdrüsen.
- Die Hirnanhangdrüse kann auch Hormone produzieren, die ihre Wirkung *direkt* ausüben. Darunter ist das Prolactin, das bei stillenden Frauen die Milchsekretion fördert, und – für uns wichtig – das Wachstumshormon [14].

2.2. Das Wachstumshormon

Die Hirnanhangdrüse ist also Produktionsstätte für das Wachstumshormon. Sie werden es kaum glauben: Früher mussten 50‘000 Schafshirne verarbeitet werden, um nur ein einziges Gramm Wachstumshormon zu gewinnen [15]. Heute geht es bedeutend einfacher: Das Wachstumshormon kann gentechnisch hergestellt werden [8,15].
Das Wachstumshormon ist ein Protein und bewirkt nicht nur das Wachstum des Skelettsystems, sondern aller Organe im Organismus. Zuviel wie auch zuwenig Wachstumshormon führt zu Erkrankungen, die ich im folgenden betrachten möchte:

- Die Körpergrösse, die Sie und ich theoretisch erreichen können, wird im wesentlichen vererbt. Aus verschiedenen, teils ungeklärten Gründen kann nun im Körper ein Mangel an Wachstumshormon auftreten. Bei Kindern führt dies zu verlangsamtem Grössenwachstum oder gar zu Wachstumsstillstand. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Zwergwuchs. Durch den therapeutischen Einsatz von Wachstumshormon aber kann man heute kleinwüchsigen Kindern zu normalem Wachstum verhelfen [8,15,16].
- Doch auch das Gegenteil ist möglich: Wenn die Hirnanhangdrüse während der Entwicklungsjahre zuviel Wachstumshormon ausschüttet, kommt es zum Riesenwuchs des ganzen Körpers. Man nennt dies auch Gigantismus [14,16].
- Ganz andere Folgen zeigen sich, wenn eine Überproduktion von Wachstumshormon erst *nach* der Pubertät auftritt. Dannzumal sind die Wachstumszonen der Knochen bereits geschlossen, und ein Längenwachstum ist ausgeschlossen (*Folie 6*). In diesem Fall nimmt die Grösse der Knochen allerdings an deren Enden oder ”Spitzen” zu. Das Krankheitsbild der *Akro*megalie zeigt bei Erwachsenen darum eine Vergrösserung der Körper*spitzen* wie der Nase, der Hände, der Lippen usf., wie Sie anhand dieser Bilder sofort erkennen können. Die übermässige Absonderung von Wachstumshormon findet sich häufig bei gutartigen Geschwulsten der Hirnanhangdrüse [8,14,16,17].

Wenn Sie frühmorgens ihre Milch trinken, werden Sie wohl kaum an Wachstumshormone denken. Dementsprechend umstritten ist denn auch der Einsatz von Wachstumshormonen in der Landwirtschaft. Allerdings wird nicht menschliches Hormon eingesetzt, sondern dasjenige von Rindern. Gentechnisch hergestelltes Wachstumshormon wird dem Futter von Rindern beigemischt mit dem Ziel, die Milchleistung und den Fleischansatz zu steigern. Nach Ansicht der amerikanischen Gesundheitsbehörden beinhaltet dies keinerlei Risiko für den Konsumenten. Ob Sie vielleicht auch dieser Ansicht sind? Nun, die Verwendung von leistungssteigerndem

Wachstumshormon ist in den USA jedenfalls erlaubt. Dies hat zu handelspolitischen Differenzen mit der europäischen Union geführt. Ausschlaggebend ist dabei, dass das Wachstumshormon in die Milch gelangt und die Zusammensetzung der Milch verändern kann. Das rindereigene Wachstumshormon scheint am Menschen jedoch keine Wirkung zu entfalten [8,15].

Chemisch gesehen besteht das Wachstumshormon aus 191 Aminosäuren. Es kommt im Vorderlappen der Hirnanhangdrüse in ungewöhnlich grosser Menge vor (*Folie 7*). Um die Menge an Wachstumshormon zu steuern, die von der Hirnanhangdrüse freigesetzt wird, schüttet der Hypothalamus zwei *Releasing-Hormone* aus:

- Der fördernde Faktor heisst Somatoliberin, während
- Somatostatin den bereits erwähnten hemmenden Faktor darstellt [8] (Sprechpause).

Wenn das Wachstumshormon einmal in die Blutbahn abgegeben ist, wird es an verschiedene Orte im Körper transportiert. Genauso wie ein Schlüssel ein passendes Schloss aufschliessen kann, vermag das Wachstumshormon an verschiedene Rezeptoren im Körper zu binden. Die Rezeptoren finden sich in zahlreichen Geweben wie der Leber, bei Muskelzellen, im Fettgewebe und auch im Hirn. Je nach Zelltyp lösen die Rezeptoren nun verschiedene Reaktionen aus: Sie bewirken u. a.

- den Aufbau von Eiweissstoffen,
- den Transport von Aminosäuren, ferner
- die Anregung der Zellteilung sowie
- den Abbau von Körperfett zur Energieversorgung.

Wesentliche Wirkungen beim Körperwachstum werden allerdings nicht direkt durch das Wachstumshormon hervorgerufen. Statt dessen werden in der Leber sog. Somatomedine gebildet. Sie wirken im Knorpel, im Muskel und im Fettgewebe [10,18].

Was aber ist nun dafür verantwortlich, dass die Hirnanhangdrüse Wachstumshormon freisetzt? Nun, für die Ausschüttung des Wachstumshormons sind verschiedene Faktoren massgebend (*Folie 8*, Sprechpause). Normalerweise wird das Wachstumshormon nachts im Tiefschlaf ausgeschieden. Am Tage dagegen ist die Konzentration im Blut fast immer sehr niedrig und richtet sich zur Hauptsache nach dem Zuckerstoffwechsel. Wenn Sie hungrig sind oder sich körperlich betätigen, sind Ihre Zuckerreserven schnell erschöpft. Der sinkende Blutzuckerspiegel bewirkt, dass Wachstumshormon freigesetzt wird. Durch den nun eintretenden Fettabbau steigt der Blutzuckerspiegel wieder an, und die Energieversorgung ist sichergestellt.
Genau die umgekehrte Wirkung zeigen Angst oder Stress: sie führen zu einem raschen Abfallen des Wachstumshormonpegels [10,18].

Wechseln wir jetzt aber zurück zum Körperwachstum. Auch Ihnen ist sicher der teils beachtliche Wachstumsschub während Ihrer Pubertät aufgefallen. Bleibt allein folgende Frage: Was löst diesen Schub aus?
(*Folie 9*) Wie bereits erwähnt, wird vor allem nachts viel Wachstumshormon ins Blut abgegeben. Am Tage dagegen ist die Wachstumshormonkonzentration im Blut gering. Dieser Tag-Nacht-Rhythmus erfährt nun eine folgenreiche Veränderung während der Pubertät. Dann nämlich erreicht die nächtliche Wachstumshormonausschüttung ihren Hochpunkt (*Folie 10*). Vor allem bei verzögerter Pubertät oder aber bei Erkrankung der Keimdrüsen werden unzureichende

Wachstumshormon-Anstiege beobachtet. Durch die Gabe von Testosteron bei Jungen und von Östrogenen bei Mädchen gelang es nun, die Wachstumshormonausschüttung zu normalisieren. Offenbar wird also durch Sexualhormone die Ausschüttung an Wachstumshormon erhöht: So erklärt sich das beträchtliche Wachstum während der Pubertät [18].

Sie erinnern sich (*Folie 3*): Die Freisetzung des Wachstumshormons wird durch das *Releasing-Hormon* Somatostatin gehemmt. Warum aber hemmt Somatostatin in der Bauchspeicheldrüse auch zwei völlig andere Hormone, nämlich Insulin und Glukagon? Immerhin treten sowohl Insulin als auch Glukagon im Zuckerhaushalt auf und haben an sich nichts mit dem Wachstum am Hut. Oder etwa doch?

2.3. Der Zuckerhaushalt

Machen wir einen kleinen Ausflug auf die Langerhansschen Inseln. Nun, diese Inseln liegen nicht etwa in der Südsee, sondern in der Bauchspeicheldrüse und sind in Wirklichkeit inselartig verteilte Zellgruppen. 1921 gelang es, aus den Langerhansschen Inseln das sog. Insulin zu isolieren. Insulin ist ein Peptidhormon und besteht aus zwei Ketten; diese sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden.
Die Langerhansschen Inseln besitzen vier Zelltypen (*Folie 11*, Sprechpause): α-, β-, δ- und PP-Zellen. Hier sind für uns nur die ersten drei Zelltypen wichtig: In den β-Zellen wird Insulin gebildet, während die α-Zellen Glukagon produzieren. Glukagon ist ebenfalls ein Peptidhormon und wirkt als natürlicher Gegenspieler des Insulins. In den δ-Zellen schliesslich wird das bereits bekannte Hormon Somatostatin gebildet: Es hemmt die Ausscheidung sowohl von Insulin als auch von Glukagon [19].

Sicherlich haben Sie schon davon gehört, dass sich Diabetiker Insulin spritzen müssen. Was aber tut Insulin in unserem Körper eigentlich? Nun, kurz gesagt sorgt Insulin dafür, dass der Zucker aus dem Blut verschwindet – einerseits wird er für die Energiegewinnung in den Körperzellen abgezweigt, andererseits als Reserve in Form von Glykogen gespeichert.

Glukagon als Gegenspieler des Insulins wirkt vornehmlich in Leber- und Fettzellen. Es macht genau das Gegenteil von Insulin: Es fördert nämlich die Rückbildung von Zucker aus dem Zuckerspeicher Glykogen und gibt den Zucker wieder ans Blut ab [20].

In Folie 12 sehen Sie den ganzen Sachverhalt nochmals dargestellt. Dabei ist der Blutzuckerspiegel die Regelgrösse, die von mehreren Faktoren beeinflusst wird: Wenn wir essen, steigt die Zuckerkonzentration im Blut an. Bewegung dagegen verringert die Zuckermenge. Dass die Zuckerkonzentration immer etwa gleichbleibt, dafür sorgen Insulin und Glukagon. Insulin, indem es Zucker aus dem Blut entfernt, und Glukagon, indem es die körpereigenen Zuckerspeicher entleert und den Zucker ins Blut abgibt.

Kommen wir zurück zu den Diabetikern. Wenn die Bauchspeicheldrüse zuwenig Insulin bildet, entsteht die Zuckerkrankheit, auch Diabetes mellitus genannt. Diabetes ist also das Resultat von

Insulinmangel. Sie können sich denken, was nun passiert: Da wegen des Insulinmangels der Zucker nur noch ungenügend aus dem Blut entfernt wird, steigt der Blutzuckerspiegel an. In der Folge ist die Niere nicht mehr in der Lage, den gesamten im Blut enthaltenen Zucker zurückzuhalten. Es wird nun Zucker im Harn ausgeschieden, der jetzt natürlich süss schmeckt (daher kommt auch die Bezeichnung ”mellitus”). Daneben kommt es zu einer Beeinträchtigung des Fettstoffwechsels: anstelle von Zucker werden jetzt Fette und Eiweisse abgebaut. Deren Abbauprodukte führen zu einer gefährlichen Übersäuerung des Blutes. Tiefgreifende Stoffwechselschäden sind die Konsequenz. Insulinzufuhr vermag die Krankheitserscheinungen für die Dauer der Insulinwirkung zu beseitigen [21]. Deshalb müssen sich Diabetiker nach dem Essen Insulin spritzen, damit der Blutzuckerspiegel sinken kann.

Doch das ist nicht alles: Neben den Effekten auf den Kohlenhydratstoffwechsel besitzt Insulin auch eine stark anabolische, d. h. aufbauende Wirkung – ganz ähnlich wie das Wachstumshormon. So stimuliert Insulin die Eiweissynthese und die Zellteilung. Es wird Sie nun nicht weiter erstaunen, dass Insulin eine grosse strukturelle Ähnlichkeit mit Somatomedinen aufweist. Sie erinnern sich: Das Wachstumshormon wirkt auch auf dem Umweg über Somatomedine. Dieser Umstand erklärt, warum erhöhte Insulinwerte gewisse Wachstumserscheinungen auslösen können. Dennoch: Die Rolle von Insulin bei der Kontrolle von gewöhnlichem Wachstum bleibt vorläufig ungeklärt [22].

(*Folie 13*, Sprechpause) Sie wissen: Somatostatin hemmt das Wachstum. Also bleibt eine Frage: Warum eigentlich hemmt Somatostatin nicht nur Insulin, das ja wachstumsfördernd wirkt, sondern gleichzeitig auch seinen Gegenspieler, das Glukagon?
Nun, Somatostatin soll nur die *anabolische* Wirkung des Insulins hemmen. Damit der Einfluss des Somatostatins auf den *Zuckerstoffwechsel* möglichst gering ausfällt, muss konsequenterweise neben dem Insulin auch sein Gegenspieler Glukagon gehemmt werden. Das ist zumindest ein Erklärungsversuch.

Wissenssicherung und Verarbeitung des Vortrages durch die Schüler; Lerntätigkeiten nach dem Vortrag

1. Übersicht über den weiteren Unterrichtsablauf

- Vertiefung des Vortragsinhaltes durch eine Gruppenarbeit. Das Resultat dieser Gruppenarbeit wird anschliessend im Plenum mit Schülern und Lehrperson diskutiert. Falls nötig, macht die Lehrperson dazu Anmerkungen oder bringt Erweiterungen an.
- Die Schüler kennen Somatostatin und seine Rolle im Körper. Somatostatin selber wird als Medikament gegen Erkrankungen wie Blutungen von Geschwüren, bei Darmfisteln oder bei Überproduktion von Wachstumshormon eingesetzt. Der Nachteil liegt in der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin im Körper. Deshalb werden vermehrt Analoga von Somatostatin in der Therapie eingesetzt. An dieser Stelle stellt die Lehrperson das Medikament Octreotid vor.
- Enzyme zerlegen Eiweisse mehr oder weniger rasch. Deshalb lernen die Schüler Tricks kennen, die bei der Entwicklung von Peptiden für erhöhte Stabilität sorgen sollen. Dies erläutert die Lehrperson am Beispiel von Octreotid.
- Damit das Medikament Octreotid wirken kann, enthält es bestimmte Strukturelemente des Somatostatins. Die Lehrperson erklärt die Wechselwirkungen zwischen Substrat und Rezeptor anhand von Octreotid und stellt allgemeine Kriterien für die Substraterkennung auf.

2. Gruppenarbeit

Als Anschluss an den Vortrag erachte ich eine Wissenssicherung für wünschenswert, da der weitere Unterrichtsverlauf auf dem Vortrag aufbaut.
Falls noch nicht bekannt, erklärt die Lehrerperson den Schülern zunächst, wie man Begriffskarten zeichnet (Dauer: 2 Minuten). Anschliessend gibt die Lehrperson den Ablauf der Gruppenarbeit bekannt (entsprechende Übersicht an der Wandtafel oder am Hellraumprojektor; Folie U3; Dauer: 2 Minuten):

- Je nach Schülerzahl werden drei bis vier Sechser- oder Siebnergruppen (A, B, C, evtl. D) gebildet. Dabei achtet die Lehrperson darauf, dass die Gruppen leistungsmässig etwa gleich stark sind. Alternativ legt die Lehrperson die Gruppenzusammensetzung schon im voraus fest (Dauer: 1 Minute).
- Jede Sechser- oder Siebnergruppe wird in zwei Untergruppen geteilt (A1 und A2, B1 und B2 usf.).
- Jede Gruppe erhält ein Thema, das sie mit dem Zeichnen von Begriffskarten abhandeln muss (Dauer: 8 Minuten):
  - Alle 1er-Gruppen behandeln das Thema ”Somatostatin und das Wachstumshormon”.
  - Alle 2er-Gruppen beschäftigen sich mit dem Thema ”Somatostatin und das Hormon Insulin”

  Damit alle Gruppenmitglieder gleichermassen zum Zug kommen, wird in der Untergruppe die Begriffskarte reihum von allen Schülern um einen Begriff erweitert. Die Gruppen sind dabei in der Ausgestaltung der Begriffskarten frei. Als Minimalanforderung muss eine Begriffskarte acht Begriffe umfassen.

- Die zwei Untergruppen einer Sechser- resp. Siebnergruppe (A, B, C, evtl. D) kommen zusammen. Jede Untergruppe erklärt der anderen ihre Begriffkarte – dabei sollen auch Korrekturen oder Erweiterungen vorgenommen werden (Dauer: 2 x 2 Minuten). Anschliessend vereinigen die zwei Untergruppen die zwei Begriffskarten zu einer (Transparentfolien verwenden). Als Bindeglied tritt der Begriff "Somatostatin" auf (Dauer: 5 Minuten).
- Jede Gruppe bestimmt einen Sprecher. Per Los wird entschieden, welcher Gruppensprecher (A, B, C, evtl. D) die Begriffskarte seiner Gruppe am Hellraumprojektor dem Plenum vorstellt. Danach werden im Plenum Erweiterungen oder Änderungsvorschläge diskutiert (5-7 Minuten).

3. Vorgehen und Informationen für den weiteren Unterrichtsverlauf

3.1. Unterrichtsverlauf nach der Gruppenarbeit

Der Unterricht nach der Gruppenarbeit, wie ich ihn hier vorstelle, ist ein Vorschlag – er kann je nach Belieben von der Lehrperson gekürzt oder ausgebaut werden. Der Unterrichtsaufbau basiert auf den Informationen, die in Abschnitt 3.2. abgedruckt sind. Kopiermaterial findet sich im Anhang.

Weiterer Unterrichtsverlauf (i. d. R. freie Rede der Lehrperson, abgestützt auf Folien; detailliertere Erklärungen an der Wandtafel):

- Übergang vom Somatostatin zum Octreotid (Folie U4; Dauer: 10 Minuten):
  - Instabilität des Somatostatins gegenüber Peptidasen;
  - drei Tricks, um die Peptidasen ins Leere laufen zu lassen (Ersatz von Aminosäuren: a) durch deren D-Enantiomeres, b) durch eine homologe β-Aminosäure [vgl. Abschnitt über Marstatin], c) durch eine chemisch von einer Aminosäure verschiedene Einheit).
- Wie wurde vorgegangen, um herauszufinden, welche Aminosäureeinheiten für die Rezeptorbindung des Somatostatins entscheidend sind (–> Ersatz durch Alanin)? (Dauer: 2 Minuten)
- Design des Octreotids und Vergleich mit den Eigenschaften von Somatostatin (Stabilität gegenüber Peptidasen; biologische Aktivität; Eliminationsrate) –> Octreotid als Medikament ist besser geeignet als der Einsatz von künstlichem Somatostatin. (Dauer: 5 Minuten)
- Welche zwischenmolekularen Wechselwirkungen lassen Octreotid (resp. Somatostatin) an die Somatostatinrezeptoren binden?
  - Vorschläge der Schüler gemäss ihrem Wissensstand über zwischenmolekulare Wechselwirkungen (H-Brücken; Van-der-Waals-Kräfte; Coulomb-Wechselwirkungen). (Dauer: 5 Minuten)
  - Repetition und/oder Verfeinerung bekannter sowie Einführung noch unbekannter zwischenmolekularer Wechselwirkungen (an der Wandtafel; Dauer: je nach Umfang 10-20 Minuten):

- H-Brücken; einfache ionische H-Brücken; mehrfache ionische H-Brücken (H-Brücke von einem H-Brücken-Donor zu mehreren H-Brücken-Akzeptoren; evtl. mit Dreipunktgeometrie);
- Dipol-Dipol-WW; Dipol-induzierter-Dipol-WW; Ion-Dipol-WW; Ion-induzierter-Dipol-WW;
- Van-der-Waals-Kräfte;
- hydrophobe Kräfte (hydrophobe Taschen!); π-π-Stapel-WW grösserer Aromatensysteme; edge-to-face-WW von kleinen Aromaten wie Benzol;
- Ion-π-System-WW (positive Ladungszentren können durch elektronenreiche aromatische Ringe stabilisiert werden).

3.2. Informationen für die Lehrperson

Im folgenden sind für die Lehrperson Informationen über das Somatostatinanalogon Octreotid und andere Somatostatinanaloga angeführt. Die Lehrperson ist frei zu entscheiden, was und wieviel sie den Schülern vortragen möchte. Ein Vorschlag für den Unterrichtsverlauf nach dem Vortrag ist in Kapitel 3.1. angeführt. Im Anhang sind auf jeden Fall alle nötigen Kopiervorlagen für diesen Abschnitt enthalten.

Somatostatin-Agonisten

Somatostatin besitzt eine breite Palette an biologischen Wirkungen, die vor allem inhibitorischen Charakter haben. Dies macht es zu einem idealen Kanditaten für die Behandlung so verschiedener Krankheiten wie Akromegalie, endokriner Tumoren, pankreatischer Fisteln oder Blutungen des Magen-Darm-Traktes.

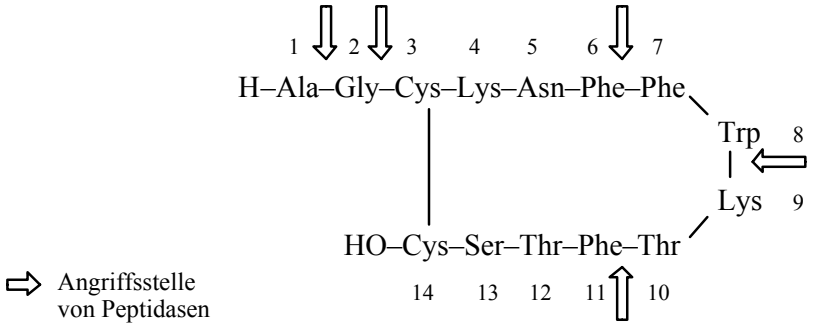
Trotz all dieser Behandlungsmöglichkeiten ist Somatostatin weit davon entfernt, ein ideales Medikament zu sein. Der Grund dafür: Somatostatin weist eine Halbwertszeit von nur knapp vier Minuten auf, was eine kontinuierliche intravenöse Infusion nötig macht. Aus diesem Grund wurden verschiedene Analoga des Somatostatins synthetisiert.

Das Ziel war ein Peptid,
• das gleiche oder gar höhere biologische Aktivität als das Somatostatin aufweist,
• das im Körper stabil gegenüber Abbau durch Peptidasen und Proteasen ist und
• das eine lange Wirkungsdauer besitzt.
Das von Sandoz entwickelte Octreotid oder Sandostatin® erfüllt all diese Zielsetzungen und soll im folgenden näher besprochen werden [23].

a) Octreotid – das Somatostatin-Analogon

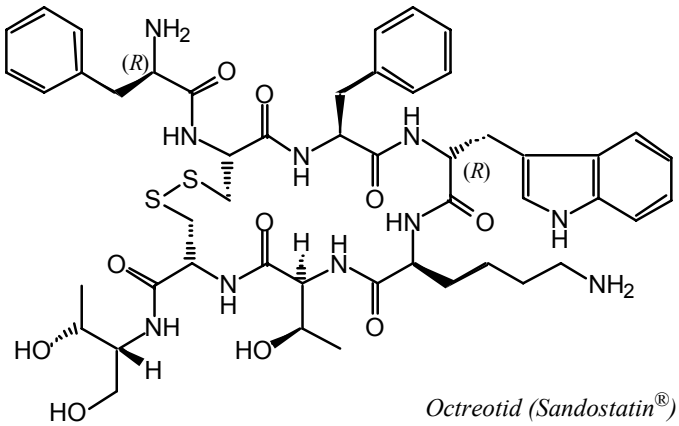
Somatostatin weist fünf Stellen auf, an denen Peptidasen bevorzugt angreifen (*Abb. 1*) [23]. Ein üblicher Trick, um dem enzymatischen Abbau entgegenzuwirken, ist der Ersatz einer entsprechenden L–Aminosäure durch deren D–Enantiomeres. Der Ersatz von Trp^8 führte aber nicht nur zu einer erhöhten Stabilität gegenüber Abbau, sondern zusätzlich zu verstärkter Hemmung der Wachstumshormonsekretion. Weitere wichtige Information über Somatostatin brachte der systematische Ersatz aller Aminosäuren durch das neutrale, unfunktionelle Alanin. Die totale Inaktivität von Analoga mit Alanin in den Positionen 7, 8, 9 oder 10 zeigte, dass die entsprechenden Aminosäuren (Phe^7, Trp^8, Lys^9, Thr^{10}) für die biologische Aktivität und somit die Rezeptorbindung des Somatostatins unabdingbar sind. Der Ausgangspunkt bei der Suche geeigneter Somatostatin-Analoga war denn auch die Tetrapeptideinheit Phe^7-Trp^8-Lys^9-Thr^{10}, die, ergänzt um je ein Cystein an N- und C-Terminus, durch eine Disulfidbrücke zusammengehalten wurde. Leider war das erhaltene Hexapeptid biologisch beinahe inaktiv; durch Hinzufügen von je einer Aminosäure an beiden Seiten des Peptids konnte die Aktivität allerdings dramatisch gesteigert werden.

Abb. 1:



Octreotid (*Abb. 2*) zeigt verglichen mit nativem Somatostatin eine bemerkenswerte Stabilität gegenüber Peptidasen: So war nach 20 Stunden noch mehr als 90 % der biologischen Aktivität von Octreotid vorhanden, wenn man es mit Leberhomogenat versetzte – im Gegensatz dazu war das natürliche Somatostatin nach weniger als 1 Stunde fast vollständig zerstört.

Abb. 2:



Octreotid (Sandostatin®)

Die biologischen Aktivitäten von Octreotid entsprechen im grossen und ganzen denen von Somatostatin. Darüber hinaus inhibiert Octreotid die Wachstumshormonausschüttung 70mal stärker als Somatostatin, während die glucose-induzierte Insulinsekretion gegenüber Somatostatin nur um den Faktor 3 höher war. Diese Selektivität zugunsten der Wachstumshormonsekretion ist äusserst wichtig und wünschenswert. Ferner ist auch die Eliminationsrate von Octreotid im Vergleich mit Somatostatin 17mal kleiner – dies ermöglicht einmalige subkutane Injektionen von Octreotid und macht die kontinuierliche intravenöse Infusion von Somatostatin überflüssig. Octreotid ist zudem gut verträglich, es hat keine Kontraindikationen und zeigt bislang keine Wechselwirkung mit anderen Medikamenten [23].

b) Andere Somatostatin-Agonisten (Folie U5)

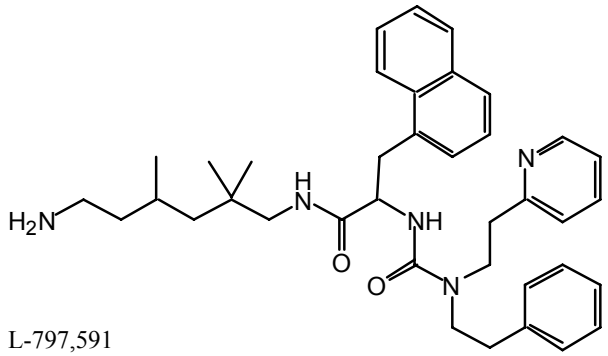
Es sind viele peptidische Somatostatin-Agonisten synthetisiert worden, wobei alle die Tetrapeptideinheit Phe^{7}-Trp^{8}-Lys^{9}-Thr^{10} gemeinsam haben. Ein paar davon sind in *Abb. 3* abgebildet [23].

Abb. 3:

H–Cys–Phe–Phe–D-Trp	H–Asu–Phe–Phe–D-Trp	H–Pro–Phe–D-Trp
| |	| |	⋮ |
HO–Cys–Phe–Thr–Lys	GABA–Phe–Thr–Lys	H–Phe–Thr–Lys
"Oktapeptid Salk"	"Oktapeptid Ciba-Geigy"	"Hexapeptid MSD"

Für jeden der bislang bekannten fünf Somatostatin-Rezeptoren sst1-5 wurden allerdings auch nicht-peptidische Agonisten synthetisiert [24]. Auf diese Art gelang es zu zeigen, dass der sst2-Rezeptor für die Inhibition der Glukagonausschüttung verantwortlich ist und der sst5-Rezeptor für die Hemmung der Insulinausscheidung. In *Abb. 4* ist ein Beispiel für ein nicht-peptidisches, sst-Rezeptor-selektives Somatostatin-Analogon abgebildet [24].

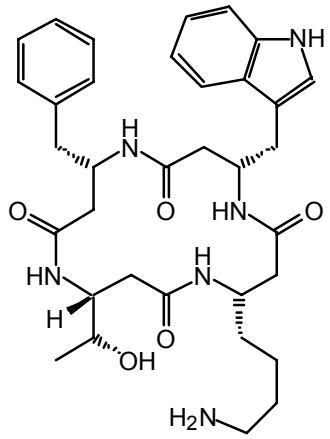
Abb. 4:



L-797,591

Eine neue Grundstruktur für Somatostatin-Agonisten bringt der Einsatz von β-Peptiden. So zeigt das in *Abb. 5* abgebildete Cyclo-β-Tetrapeptid *Marstatin* eine klare Affinität zu den fünf menschlichen Somatostatin-Rezeptoren hsst1-5; die zur Verdrängung notwendige Konzentration liegt allerdings im mikromolaren Bereich und nicht im nanomolaren Bereich wie bei Somatostatin und Octreotid. Dieses Resultat zeigt aber, dass ein kleines β-Peptid ein natürliches Peptidhormon imitieren und biologische Aktivität aufweisen kann. Die Stabilität von β-Peptiden gegenüber Peptidasen lässt zudem die Möglichkeit oraler Aufnahme solcher Peptid-Mimetika näherrücken [25].

Abb. 5:



Marstatin

Literaturverzeichnis

[1] A. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, "Prinzipien der Biochemie", 2. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford, 1994, S. 854.
[2] H. Köchle, "Elementare Biochemie", Verlag Sauerländer AG, Aarau, 1986, S. 14.
[3] W. Schröter, K.-H. Lautenschläger, H. Bibrack, "Chemie: Fakten und Gesetze", 13. Auflage, Buch- und ZeitVerlagsgesellschaft mbH, Köln, 1985, S. 243.
[4] H. Köchle, "Elementare Biochemie", Verlag Sauerländer AG, Aarau, 1986, S. 111.
[5] I. Adam, H. Engesser, B. Gechter, B. Hartmann, J. Herkert, K. Lange, F. Liebisch, M. Münter, R. Ohlig, H. Pfersdorff, O. Reger, M. Schulze, K. D. Solf, E. Volte, E. Zimmer, "Das Neue Duden-Lexikon", 2., aktualisierte Neuauflage, Dudenverlag, Mannheim, Wien, Zürich, 1989, Band 5, S. 2133.
[6] H. Köchle, "Elementare Biochemie", Verlag Sauerländer AG, Aarau, 1986, S. 109.
[7] L. Stryer, ""Biochemie"", völlig neu bearbeitete Auflage, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, Heidelberg, 1990, S. 1011.
[8] J. Falke, M. Regitz, "Römpp-Lexikon Chemie", 10., völlig überarbeitete Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 4144.
[9] C. Scarpignato, ""Octreotide: From basic science to clinical medicine" in Prog. Basic Clin. Pharmacol.", Vol. 10, Karger, Basel, 1996, S. 54-72.
[10] H.-H. Wellhörner, "Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie", Springer-Verlag, Berlin, 1990, S. 153.
[11] H. Bayrhuber, U. Kull, U. Bässler, A. Danzer, "Linder Biologie", 20., neubearbeitete Auflage, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung, 1989, S. 216.
[12] H. Bayrhuber, U. Kull, U. Bässler, A. Danzer, "Linder Biologie", 20., neubearbeitete Auflage, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung, 1989, S. 248.
[13] A. Faller, "Der Körper des Menschen", 11. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1988, S. 295.
[14] H. Bayrhuber, U. Kull, U. Bässler, A. Danzer, "Linder Biologie", 20., neubearbeitete Auflage, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung, 1989, S. 268.
[15] H. Borchart, "Manipulation an Genen und Zellen", 2. Auflage, Fachmed, St. Gallen, Stuttgart, 1988, S. 62.
[16] K. Pollak, "Knaurs grosses Gesundheitslexikon", Droemersche Verlagsanstalt, München, 1987, S. 609.
[17] K. Pollak, "Knaurs grosses Gesundheitslexikon", Droemersche Verlagsanstalt, München, 1987, S. 20.
[18] L. Thomas, "Labor und Diagnose", Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992, S. 1337-1348.
[19] A. Faller, "Der Körper des Menschen", 11. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1988, S. 305.
[20] H.-H. Wellhörner, "Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie", Springer-Verlag, Berlin, 1990, S. 156.
[21] H. Bayrhuber, U. Kull, U. Bässler, A. Danzer, "Linder Biologie", 20., neubearbeitete Auflage, J. B. Metzlersche Verlagsbuchhandlung, 1989, S. 267.

[22] K. Isselbacher, E. Braunwald, J. Wilson, J. Martin, A. Fauci, D. Kasper, "Harrison's principles of internal medicine", 13th edition, MacGraw-Hill Inc., New York, San Francisco, Auckland, Hamburg, London, Madrid, Paris, Sydney, Tokyo, 1994, S. 1919.
[23] C. Alemán, J. J. Navas, S. Muñoz-Guerra, *Biopolymers* **1997**, *41*, 721.
[24] H. W. Siesler, *Polymer* **1974**, *15*, 146.
[25] J. L. Matthews, K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3331.

Anhang

Folien zum Vortrag

Inhalt

Folien für den Unterricht vor und nach dem Vortrag

- U1: Informierender Unterrichtseinstieg.
- U2: Die vier Hormontypen.
- U3: Organisation der Gruppenarbeit.
- U4: Vom Somatostatin zum Octreotid.
- U5: Weitere Somatostatin-Agonisten.

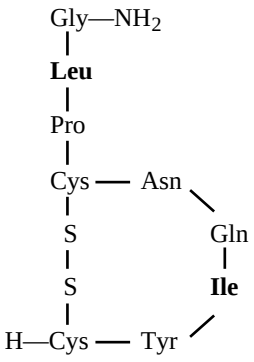
Folien für den Vortrag

- 01: Die Struktur des Somatostatins.
- 02: Dauerwellen: fester Halt und Form durch Disulfidbrücken.
- 03: Die Funktionen des Somatostatins.
- 04: Querschnitt durch das menschliche Gehirn.
- 05: Das Hormonsystem.
- 06: Das Krankheitsbild der Akromegalie.
- 07: Wirkungen des Wachstumshormons.
- 08: Äussere Einflüsse auf die Wachstumshormonausschüttung.
- 09: Das Wachstumshormon im Tag/Nacht-Rhythmus.
- 10: Das Wachstumshormon in der Pubertät.
- 11: Die vier Zelltypen der Langerhansschen Inseln.
- 12: Der Zuckerhaushalt.
- 13: Die Rolle des Somatostatins im Zuckerstoffwechsel.

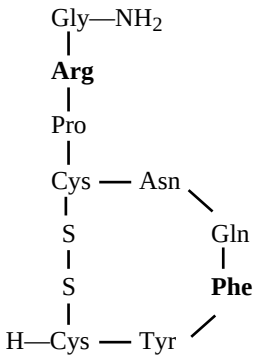
Siehe noch Glossar

Die vier Hormontypen

1) Peptid- und Proteinhormone

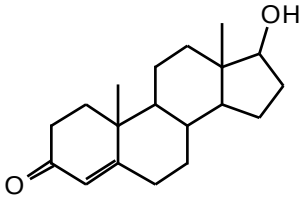


Oxytocin

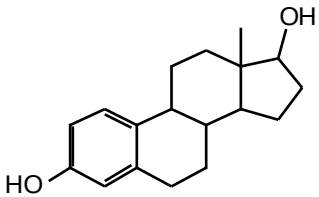


Adiuretin

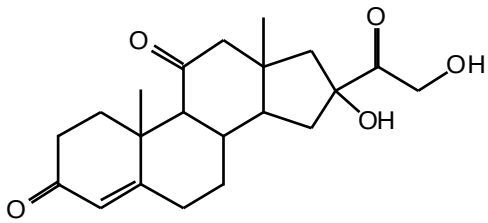
3) Steroidhormone



Testosteron

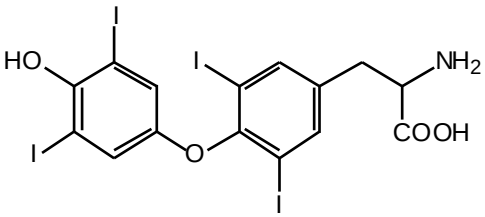


Östradiol

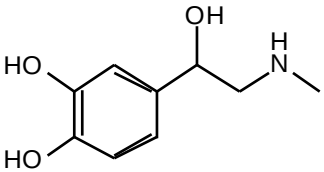


Kortikosteron

2) Aminhormone

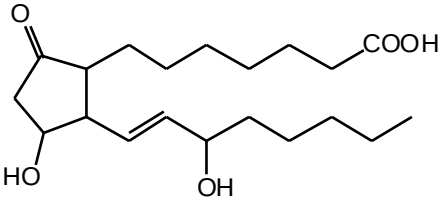


Thyroxin



Adrenalin

4) Eicosanoide



Prostaglandin

(U2)

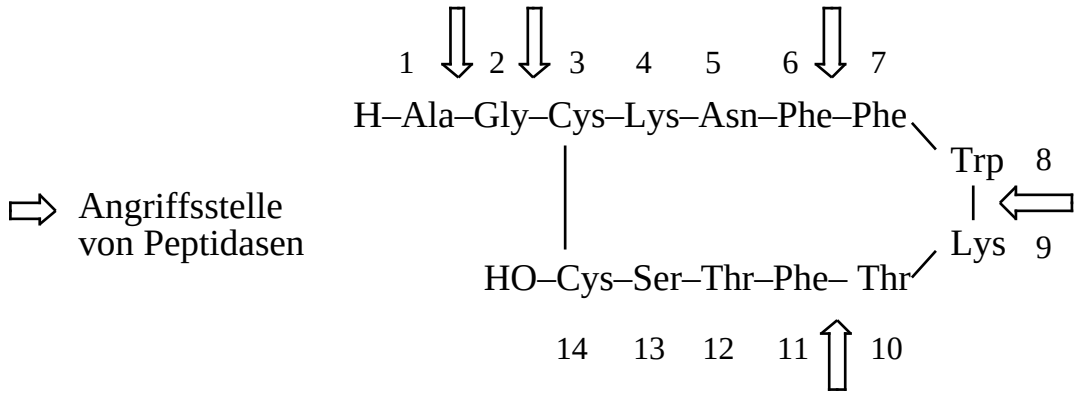
Organisation der Gruppenarbeit

Das ist zu tun …	Zeit:
1. Bildung von 3 bis 4 Sechser- oder Siebnergruppen (A, B, C, evtl. D.)	1'
2. Unterteilung jeder Gruppe in zwei Untergruppen (A1und A2, B1 und B2, usf.).	
3. Bildung von Begriffskarten in den Untergruppen:	8'
• Themen: – 1er-Gruppen: Somatostatin und das Wachstumshormon; – 2er-Gruppen: Somatostatin und das Hormon Insulin.	
• Vorgehen: Alle Gruppenmitglieder kommen zum Zug: Die Begriffskarte wird in der Untergruppe reihum von jedem Schüler um einen Begriff erweitert.	
• Anforderungen an die Begriffskarte: – Sie umfasst mindestens 8 Begriffe; – Die Ausgestaltung ist jeder Gruppe freigestellt.	
4. Die zwei Subgruppen einer Sechser- resp. Siebnergruppe (A, B, C, evtl. D) kommen zusammen:	
• Jede Subgruppe erklärt der anderen ihre Begriffskarte; dabei können Korrekturen und Erweiterungen vorgenommen werden.	2x2 '
• Die Subgruppen vereinigen ihre zwei Begriffskarten zu einer. Das Bindeglied ist "Somatostatin".	5 '
5. Jede Gruppe (A, B, C, D) bestimmt einen Sprecher.	
6. Eine Gruppe wird ausgelost. Deren Sprecher erklärt der Klasse die Begriffskarte seiner Gruppe.	2 '
7. Die Klasse diskutiert zusammen Erweiterungen, Änderungen und Variationen für die Begriffskarte.	3-5 '

(U3)

Vom Somatostatin zum Octreotid

1. Wo ist die Achillesferse von Somatostatin?



Was kann man tun?
Ersatz einer Aminosäure durch: a) eine **D**-Aminosäure;
b) eine β-Aminosäure;
c) eine andere chemische Einheit.

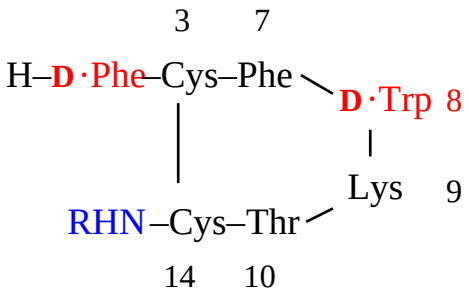
---

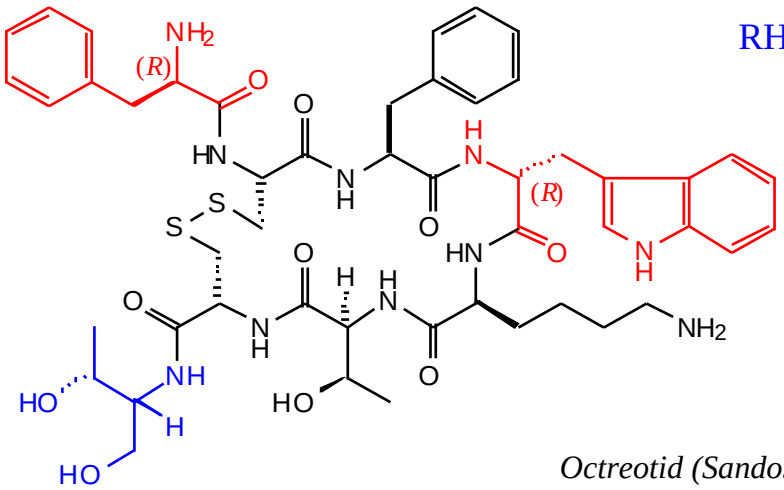
2. Welche Aminosäuren sind für die Wirkung von Somatostatin wichtig?

Phenylalanin (7), Tryptophan (8), Lysin (9), Threonin (10)

---

3. Octreotid ist geboren!





Octreotid (Sandostatin ®)

(U4)

Weitere Somatostatin-Agonisten

Peptidisch:

H–Pro–Phe–D-Trp
⋮ |
H–Phe–Thr–Lys

Hexapeptid "MSD"

Oktapeptid "Ciba-Geigy"

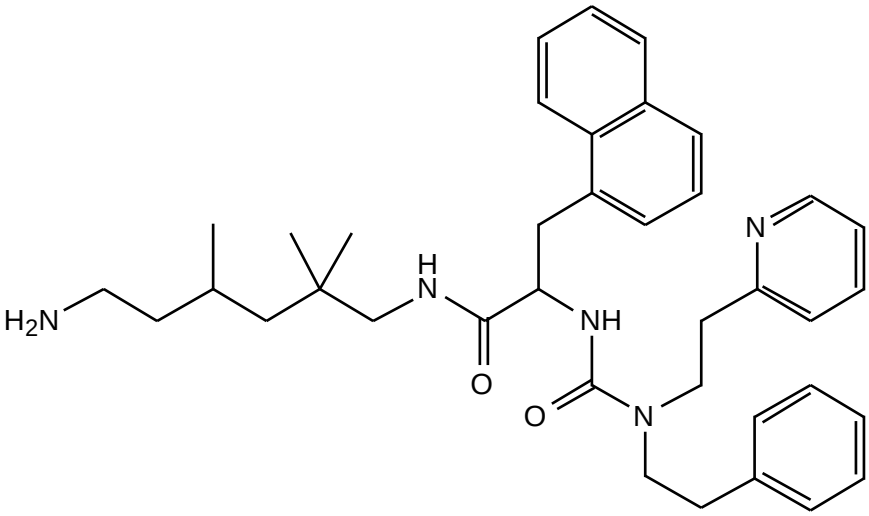
H–Asu–Phe–Phe–D-Trp
| |
GABA–Phe–Thr–Lys

Oktapeptid "Salk"

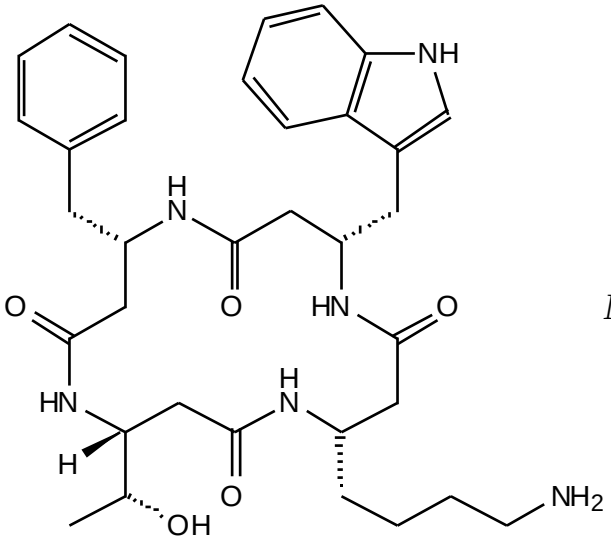
H–Cys–Phe–Phe–D-Trp
| |
HO–Cys–Phe–Thr–Lys

Nichtpeptidisch:

L-797,591



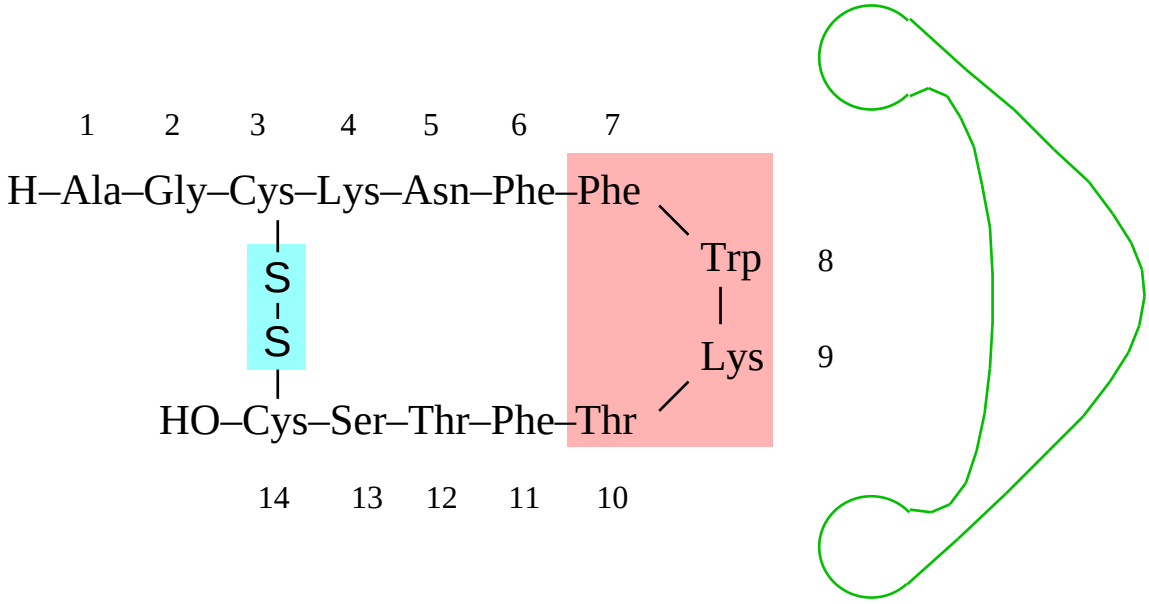
β-Peptidisch:



Marstatin

(U5)

Die Struktur des Somatostatins



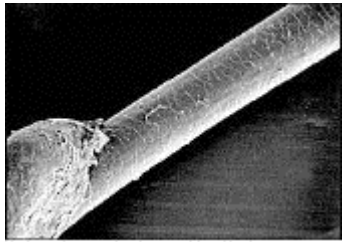
Legende

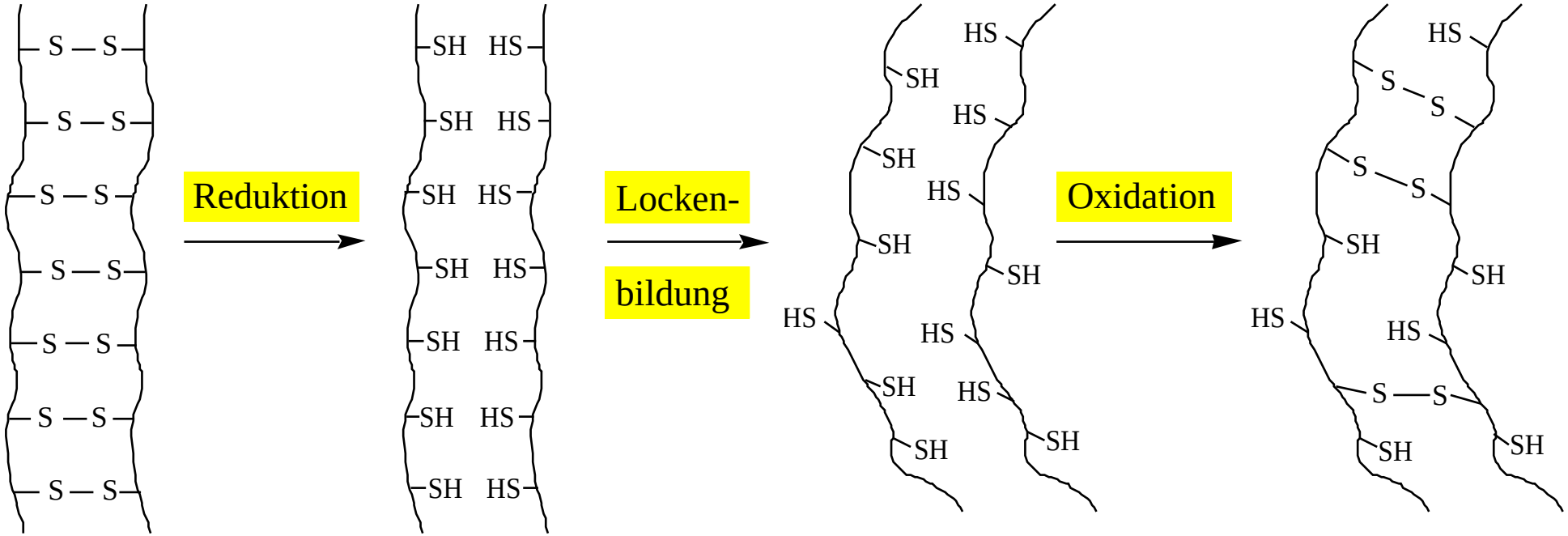
- Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinen: wichtiges strukturbildendes Element in Proteinen
- Phenylalanin, Tryptophan, Lysin und Threonin sind für die Bindung des Somatostatins an einen Somatostatin-Rezeptor entscheidend
- Somatostatin-Rezeptor

(1)

Dauerwellen: fester Halt und Form durch Disulfidbrücken

Haare weisen einen hohen Schwefelgehalt auf. In Form von Disulfidbrücken sorgt der Schwefel für Festigkeit und Form der Haare. Um die Haare dauerhaft in eine andere Form zu bringen, muss man die Disulfidbrücken zunächst aufbrechen. Nach der Formgebung werden neue Disulfidbrücken gebildet.





(2)

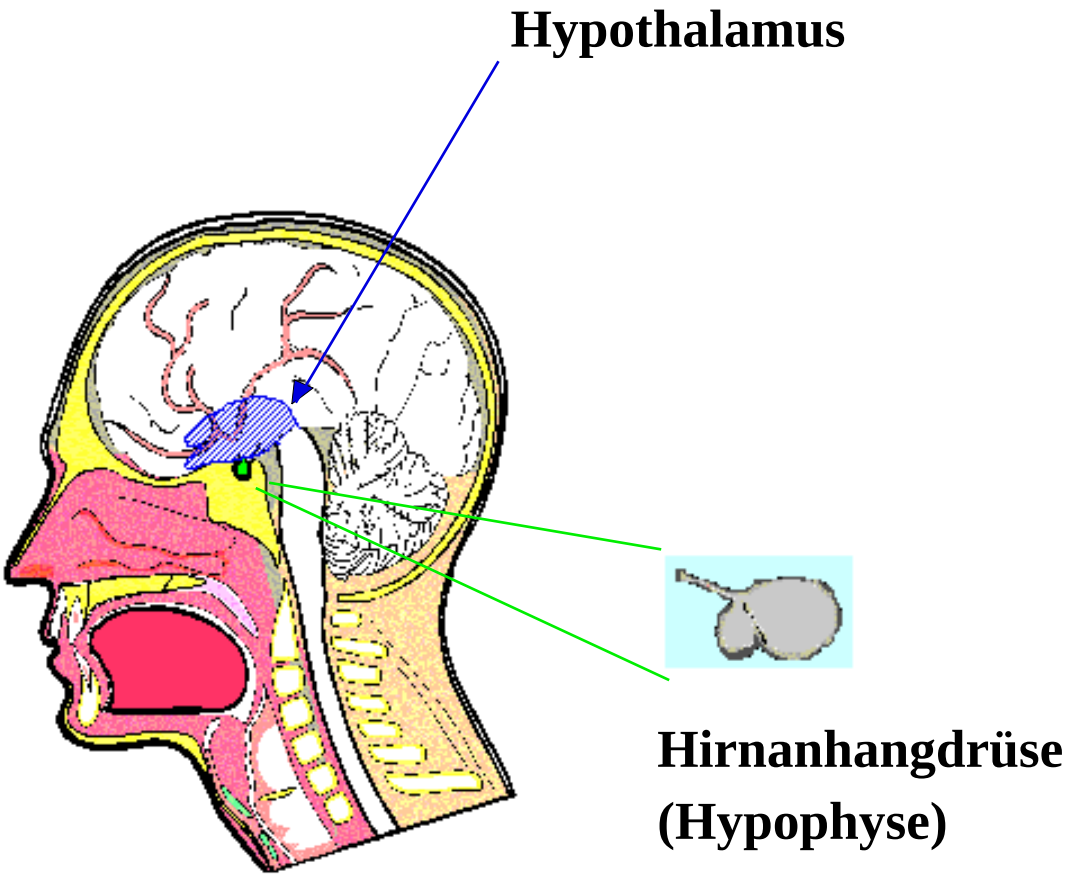
Die Funktionen des Somatostatins

- Somatostatin hemmt
  - die Ausschüttung des Wachstumshormons,
  - die Ausschüttung der Hormone Insulin und Glukagon,
  - die Ausscheidungsvorgänge von Magen und Bauchspeicheldrüse,
  - die Kontraktion der Gallenblase sowie
  - das Zusammenballen der Thrombozyten.

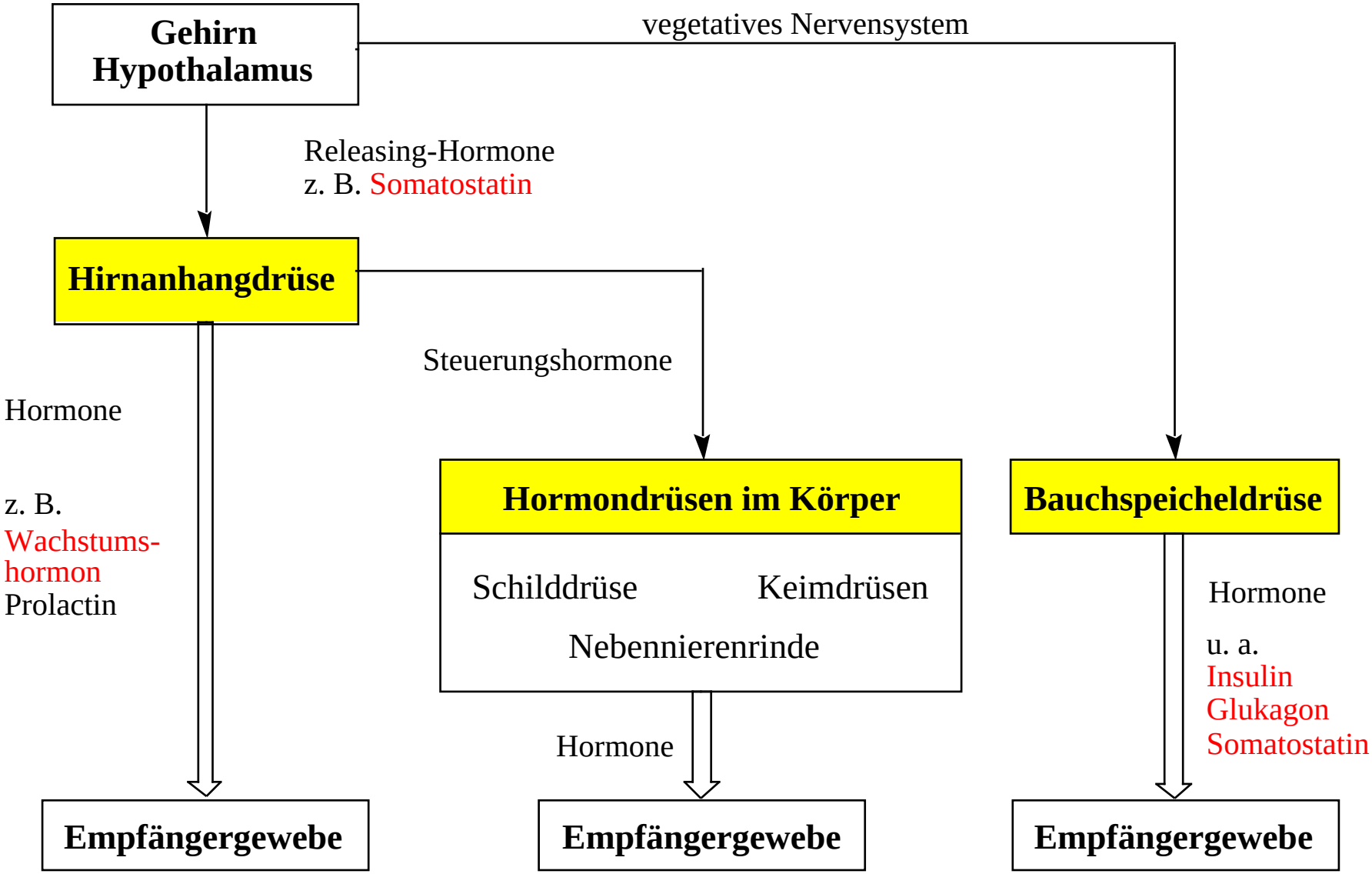
- Somatostatin wirkt als Neuromodulator (gewisse Neuromodulatoren sind z. B. wichtig bei der Schmerzunterdrückung).

- Somatostatin kann das Wachstum von Tumoren hemmen.

Querschnitt durch das menschliche Gehirn



Das Hormonsystem



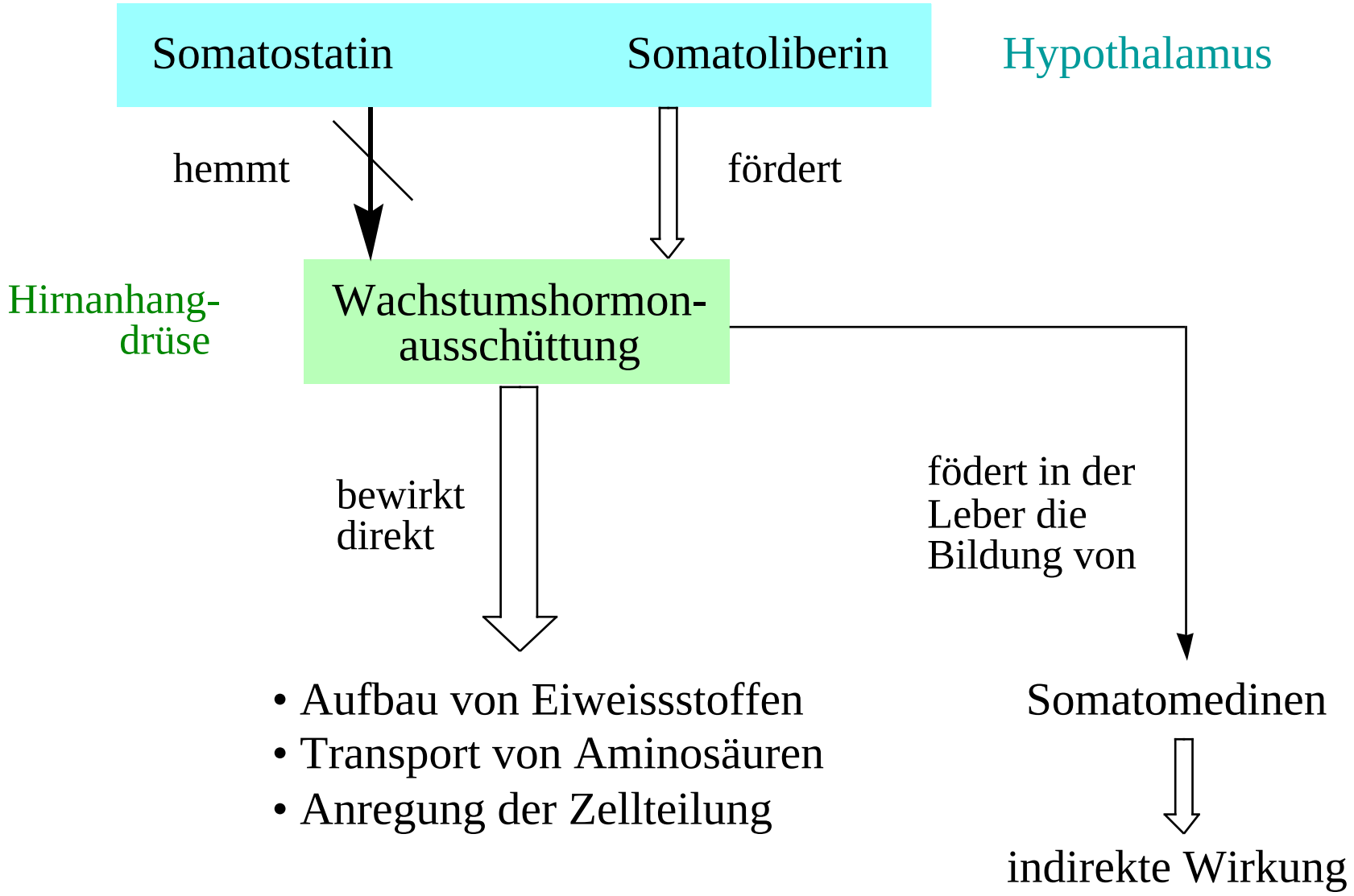
Das Krankheitsbild der Akromegalie

Krankhafte Vergrösserung (gr. mega = gross) der Körperspitzen (gr. akros = spitz):

- **stark vergrösserte Nase und Lippen**

- **die Hände eines Akromegaliepatienten im Vergleich mit einer normal grossen Hand (Mitte)**

Das Wachstumshormon



Das Wachstumshormon

- Tiefschlaf
- Hunger, körperliche Anstrengung
  (–> Unterzuckerung des Blutes)
- Geschlechtshormone (Pubertät!)
- z. B. Amphetamine

- Stress
- Angst
- z. B. Morphium

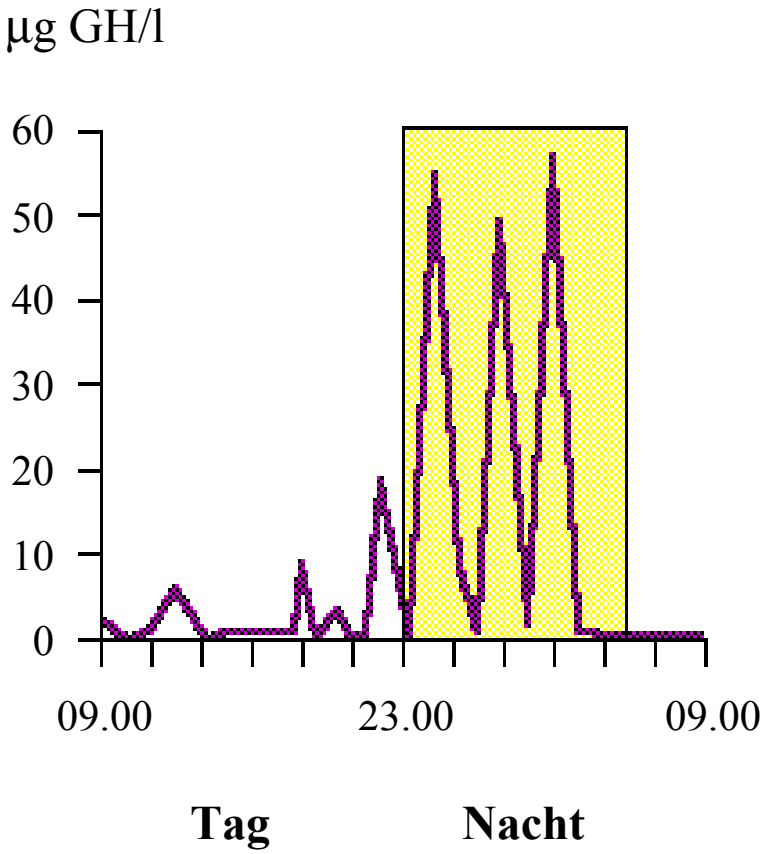
fördern

hemmen

Ausschüttung von
Wachstumshormon
in der Hirnanhangdrüse

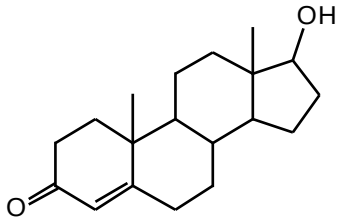
Das Wachstumshormon im Tag/Nacht-Rhythmus

Wachstumshormonausschüttung im Tagesverlauf:

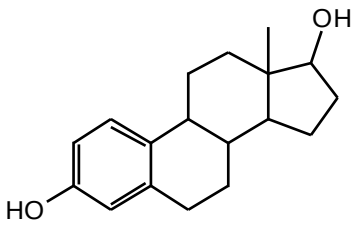


(9)

Das Wachstumshormon in der Pubertät …



Testosteron

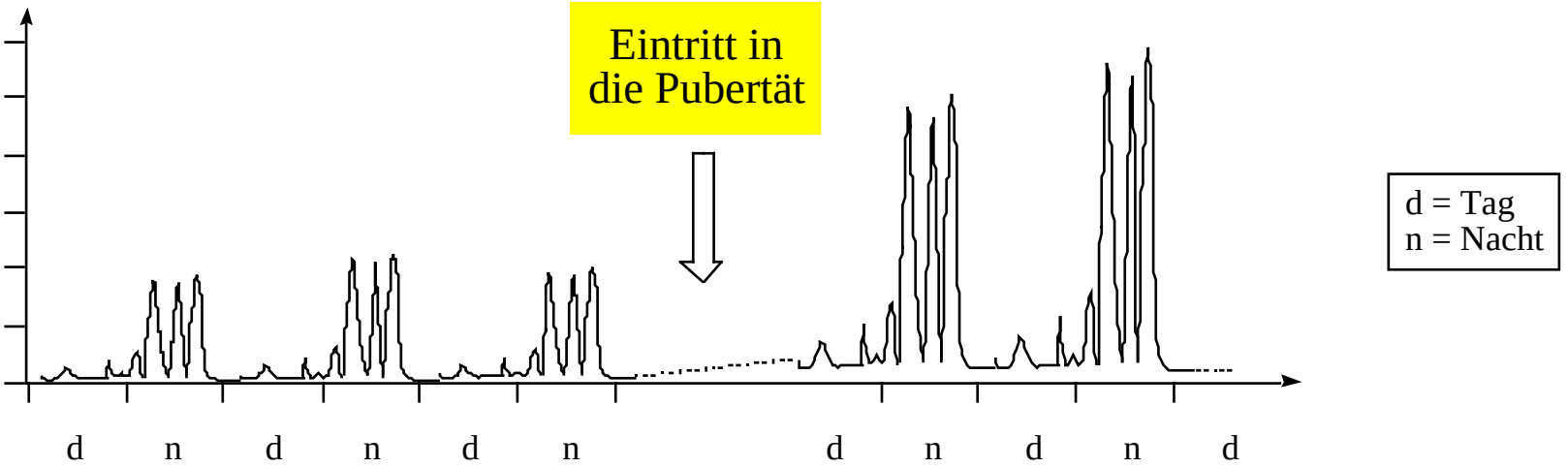


Östradiol

Die Geschlechtshormone verschieben die Ausschüttung von Wachstumshormon zu höheren Werten.

⇩

Beim Eintritt in die Pubertät wird in der Nacht vermehrt Wachstumshormon ausgeschüttet.

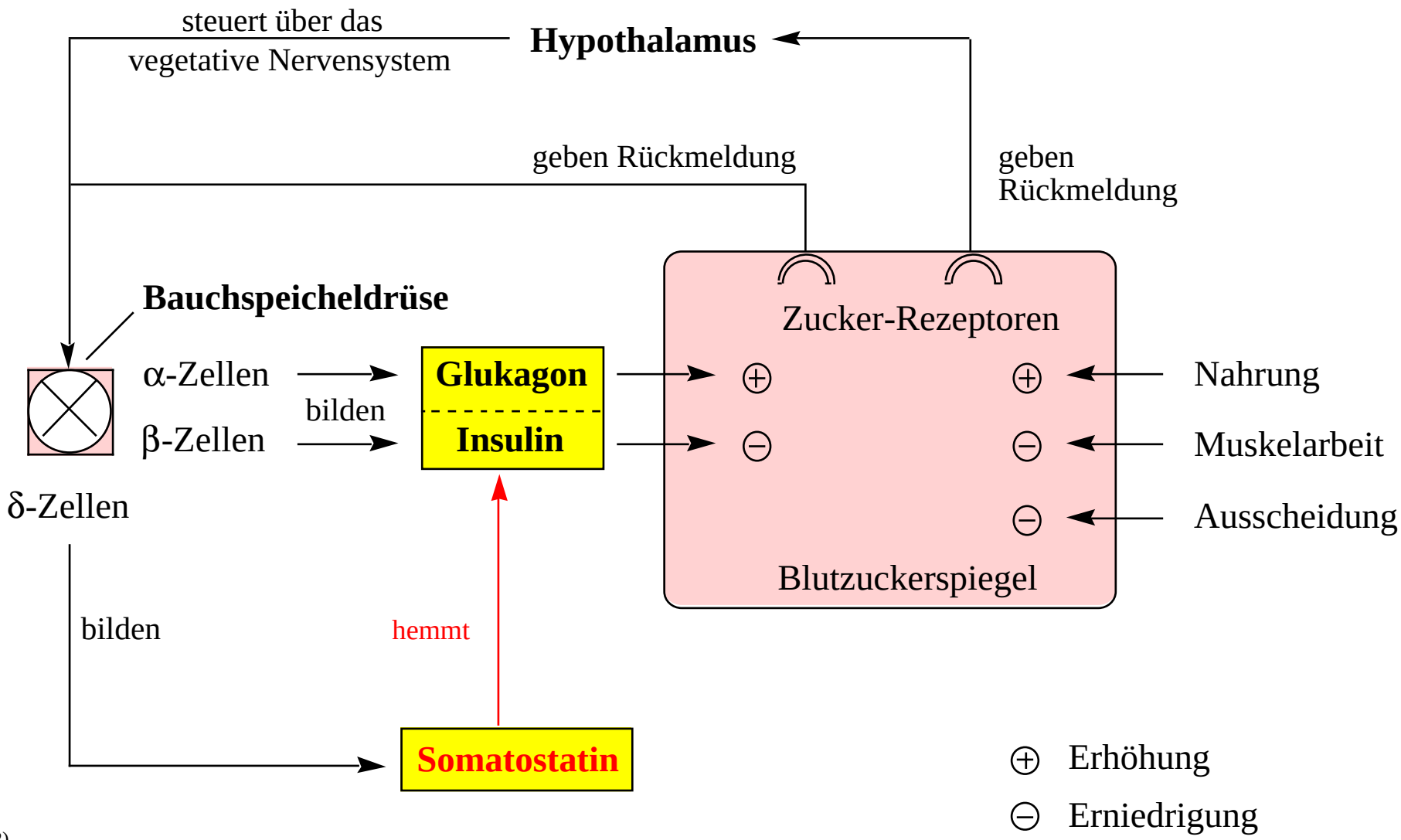


Der Zuckerhaushalt

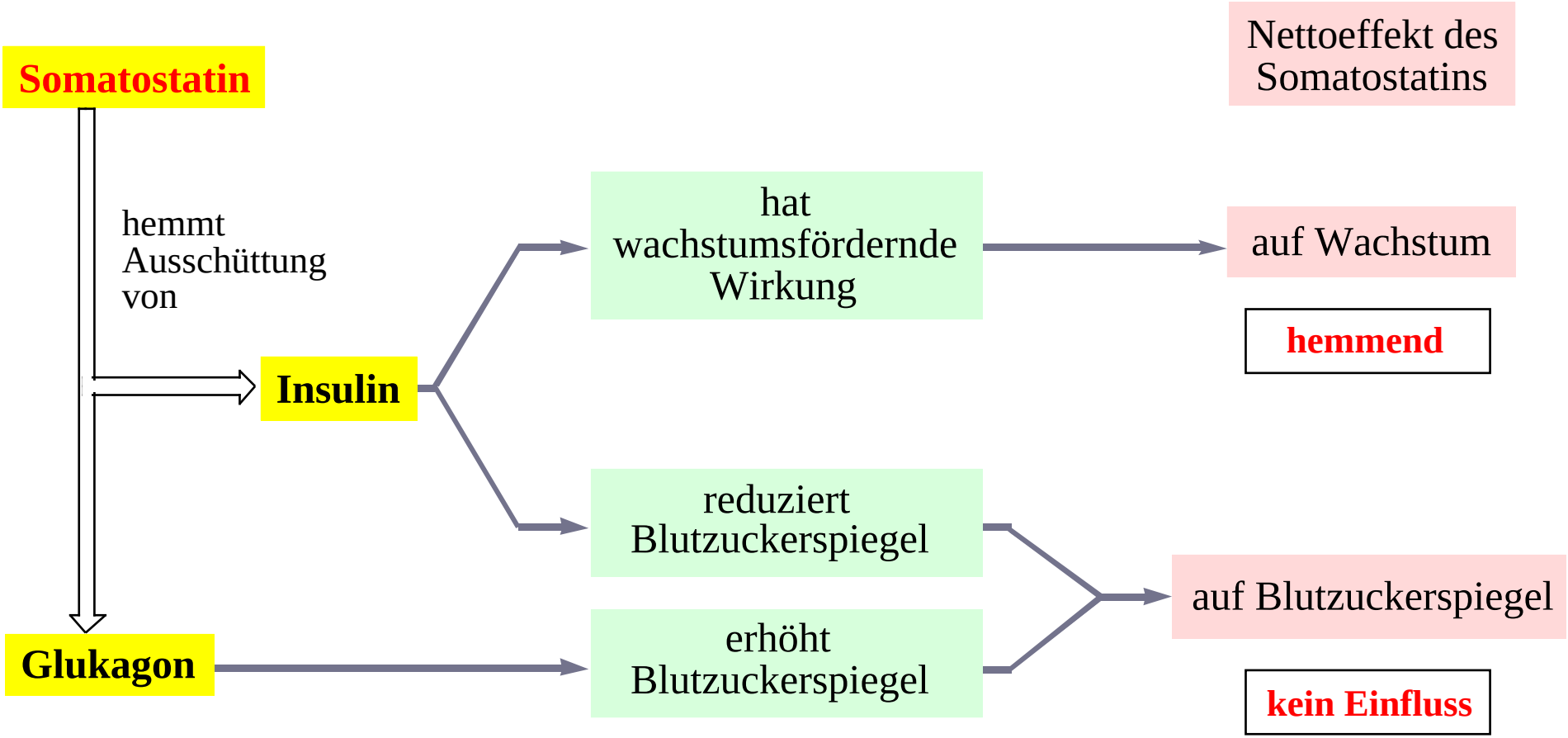
Die vier Zelltypen der Langerhansschen Inseln (in der Bauchspeicheldrüse = Pankreas):

Zelltyp	Ausschüttung von	Bemerkung
α-Zellen	Glukagon	Glukagon bildet Zucker aus Glykogen und *gibt den Zucker ins Blut ab*.
β-Zellen	Insulin	Insulin *entnimmt dem Blut Zucker* und führt ihn der Verwertung zu (Energiegewinnung, Speicherung).
δ-Zellen	Somatostatin	Somatostatin hemmt die Ausscheidung der zucker-regulierenden Hormone Insulin und Glukagon.
PP-Zellen	Pankreas-Polypeptid	Das Pankreas-Polypeptid entsteht während der Verdauung.

Der Zuckerhaushalt



Die Rolle des Somatostatins im Zuckerstoffwechsel



Glossar

α-Zellen ..... Zelltyp in den *Langerhansschen Inseln*. Produzieren das Hormon *Glukagon*, das besonders für den Zuckerhaushalt wichtig ist.

Akromegalie ..... (gr. akros = spitz; mega = gross). Krankheitsbild, das bei übermässiger *Wachstumshormon*ausschüttung im Erwachsenenalter auftritt. Behandlung mit dem wachstumshormonhemmenden *Somatostatin* oder dem künstlich hergestellten Octreotid.

β-Zellen ..... Zelltyp in den *Langerhansschen Inseln*. Produzieren das Hormon *Insulin*, das im Zuckerhaushalt und auch bei Wachstumsprozessen eine wichtige Rolle spielt.

δ-Zellen ..... Zelltyp in den *Langerhansschen Inseln*. Produzieren das Hormon *Somatostatin*, das die für den Zuckerhaushalt verantwortlichen Hormone *Insulin* und *Glukagon* hemmt.

Diabetes mellitus ..... Zuckerkrankheit. Erbliche Stoffwechselerkrankung, die auf einem Mangel an *Insulin* beruht. In der Folge kommt es zu einem Anstieg der Zuckerkonzentration im Blut (lat. mellitus = mit Honig gesüsst).

Disulfidbrücke ..... Schwefel-Schwefel-Bindung. Wichtig für die Strukturbildung und somit für die Eigenschaften vieler Eiweissstoffe, z. B. das *Keratin* der Haare.

Gigantismus ..... (gr. gigas = Riese). Riesenwuchs, der bei übermässiger *Wachstumshormon*ausschüttung im Kindesalter auftritt.

Glukagon ..... Glukagon wird in den *α-Zellen* der Bauchspeicheldrüse gebildet und kontrolliert den Zuckerhaushalt: Es erhöht den Blutzuckerspiegel, indem es den körpereigenen Zuckerspeicher *Glykogen* (in der Leber) in Zucker umwandelt und den Zucker ins Blut abgibt. Gegenspieler des *Insulins*.

Glykogen ..... (gr. glykys = süss; gr. gennan = erzeugen). Speichersubstanz, die in der Leber aus Zucker gebildet wird. *Glukagon* setzt bei Bedarf aus Glykogen Zucker frei und gibt den Zucker ins Blut ab.

Hirnanhangdrüse ..... Drüse unmittelbar unter dem *Hypothalamus*, von wo sie durch sog. *Releasing-Hormone* angesteuert wird. Zentrale Steuerung aller Hormondrüsen im Körper.

Hormone..... (gr. horman = antreiben). Wirkstoffe, die von einer Drüse erzeugt und an das Blut abgegeben werden. Diese Wirkstoffe beeinflussen andere Organe. Beispiele sind das *Wachstumshormon*, *Insulin* und *Glukagon*.

Hypothalamus..... (gr. hypo = unter; thalamos = Gemach, Raum). Teil des Zwischenhirns. Schaltstelle zwischen Nervensystem und Hormonsystem. Regelt beispielsweise die Körpertemperatur, Hunger und Schlaf oder auch die Atmung. Dem Hypothalamus direkt untergeordnet ist die *Hirnanhangdrüse*.

Insulin..... Insulin wird in den β-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und kontrolliert den Zuckerhaushalt: Es transportiert den Zucker im Blut in die Muskel- und Fettzellen, wo er der Energiegewinnung dient. Ferner regt Insulin die Bildung von *Glykogen* (ein körpereigener Zuckerspeicher) aus Blutzucker an. Gegenspieler des *Glukagons*.

Keimdrüsen..... Geschlechtsdrüsen (Hoden resp. Eierstöcke). Produzieren einerseits Geschlechtszellen (Spermien resp. Eizellen) und andererseits Sexualhormone.

Keratine..... (gr. keras = Horn). Komplizierte Gerüsteiweissstoffe, die am Aufbau von Haaren, Federn, Schuppen wie auch der Haut massgeblich beteiligt sind.

Langerhanssche Inseln..... Zellgruppen in der Bauchspeicheldrüse. Produzieren die Hormone *Insulin* (*β-Zellen*), *Glukagon* (*α-Zellen*), *Somatostatin* (*δ-Zellen*) und das *Pankreas-Polypeptid* (*PP-Zellen*).

Neuromodulator ..... (gr. neuron = Sehne, Nerv; lat. modulari = abmessen, beeinflussen). Wirkt gleichzeitig auf mehrere Gruppen von Nervenzellen. So schüttet der Körper gewisse Neuromodulatoren aus, um die Schmerzempfindung zu unterdrücken.

Östrogene ..... Sexualhormone, die zur Hauptsache im weiblichen Körper gebildet werden. Wichtige Vertreter sind Östradiol, Östron und Östriol.

Pankreas-Polypeptid ..... (gr. pan = ganz; gr. kreas = Fleisch; Pankreas = Bauchspeicheldrüse). Das Pankreas-Polypeptid wird in den *PP-Zellen* der *Langerhansschen Inseln* gebildet.

PP-Zellen ..... Zelltyp in den *Langerhansschen Inseln*. Produzieren das *Pankreas-Polypeptid*.

Releasing-Hormon..... (engl. release = freigeben, auslösen; gr. horman = antreiben). Der *Hypothalamus* schüttet Releasing-Hormone (z. B. das *Somatostatin*) aus, die direkt zur darunterliegenden *Hirnanhangdrüse* gelangen. Dort veranlassen sie die Zellen der Hirnanhangdrüse zur Freisetzung ihrer *Hormone*.

Rezeptoren ..... (lat. recipere = empfangen, aufnehmen). Rezeptoren liegen innerhalb der Zelle oder ausserhalb an der Zellmembran. Ihre Aufgabe ist es, Reize weiterzuleiten. Reizüberträger sind die *Hormone*, die an den Rezeptor andocken (binden). Der Rezeptor löst dann in der Zelle eine Reaktion aus.

Somatoliberin..... (gr. soma = Körper; lat. liberare = freilassen). *Hormon* des *Hypothalamus*. Setzt in der *Hirnanhangdrüse* das *Wachstumshormon* frei.

Somatomedine..... (gr. soma = Körper; lat. medius = der mittlere, vermittelnd). *Hormone*, die unter der Einwirkung des *Wachstumshormons* in der Leber gebildet werden. Ähnliche Wirkungen wie die des Wachstumshormons.

Somatostatin ..... (gr. soma = Körper; gr. statos = stehend, eingestellt). *Hormon* des *Hypothalamus*. Vermindert die Freisetzung des *Wachstumshormons* aus der *Hirnanhangdrüse*.

Steuerungshormon ..... *Hormone* der *Hirnanhangdrüse*. Steuern andere Hormondrüsen im Körper an.

Testosteron ..... (lat. testes = Hoden). Männliches Geschlechtshormon.

Thrombozyten..... (gr. thrombos = Klumpen, Gerinnsel; gr. kytos = Zelle). Blutplättchen: Zellen im Blut, die für die Blutgerinnung mitverantwortlich sind. An Wunden ballen sie sich zusammen – der dadurch gebildete Pfropf kann zu einem vorläufigen Wundverschluss führen.

Vegetatives Nervensystem ..... Steuert die Funktion der inneren Organe und ist normalerweise durch den Willen nicht beeinflussbar.

Wachstumshormon ..... Ein Protein. Beeinflusst und regelt nicht nur das Wachstum des Skelettsystems, sondern aller Organe im Organismus.