

Die unterschiedliche Freisetzung von GABA und Glyzin verändert deren Bedeutung für die spinale Hemmung durch Sevofluran in vitro

V.-S. Eckle · S. Hauser · B. Drexler ·
B. Antkowiak · C. Grasshoff

Sektion Experimentelle Anaesthesiologie,
Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin,
Eberhard-Karls-Universität, Tübingen

Korrespondenz:

Veit-Simon.Eckle@uni-tuebingen.de

Fragestellung

Volatile Anästhetika induzieren Immobilität durch eine Hemmung der Netzwerkaktivität im Vorderhorn des Rückenmarks [1]. Versuche an Ratten zeigten, dass diese Hemmung zu einem Teil über das glyzinerge Rezeptorsystem vermittelt wird, GABA_A-Rezeptoren jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen [2]. Andererseits moduliert Sevofluran spinale GABA_A- und Glyzin-Rezeptoren in vitro [3]. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in vivo und in vitro Versuchen. In der vorliegenden Studie wurde daher getestet, ob Effekte von Sevofluran auf die präsynaptische Freisetzung von GABA die postsynaptischen modulierenden Wirkungen auf GABA_A-Rezeptoren mit zunehmender Konzentration aufheben, während dies für das glyzinerge System nicht zutrifft.

Methodik

Organotypische spinale Kulturen wurden aus embryonalem Gewebe (E 14-15) von C57BL6

Mäusen gewonnen und für mindestens 10 Tage kultiviert. Die Organentnahme wurde dem zuständigen Regierungspräsidium angezeigt. Die Effekte von 0,5 MAC (0,175 mM) und 1,5 MAC (0,525 mM) Sevofluran auf spontane inhibitorische postsynaptische Ströme (IPSCs) im Vorderhorn des Rückenmarks wurde über Ganzzell-Patch-Clamp-Ableitungen quantifiziert. Pharmakologisch wurden die IPSCs isoliert (für GABAerge IPSCs: Strychnin (1 µM); für glyzinerge IPSCs: Bicucullin (100 µM)). Die auf die jeweiligen Kontrollgruppen normalisierten Ergebnisse sind als Mittelwerte ± S.E.M. dargestellt und mittels t-Test auf Signifikanz überprüft ($p < 0.05$ mit [*] markiert).

Ergebnisse

Die Abklingzeiten GABAerger und glyzinerger IPSCs wurden konzentrationsabhängig durch Sevofluran verlängert (Abb. 1A: GABA_A: 0,5 MAC: $144,3 \pm 11,1\%$, $n=8$; 1,5 MAC: $181,1 \pm 24\%$, $n=9$; Glyzin: 0,5 MAC: $134,5 \pm 10,1\%$, $n=6$; 1,5 MAC: $147,4 \pm 10,8\%$, $n=12$). Die Fläche der IPSCs (AUC) wurde als Maß des negativen Chlorid-Stroms berechnet (GABA_A: 0,5 MAC: $137,7 \pm 13,9\%$; 1,5 MAC: $134,9 \pm 15,7\%$; Glyzin: 0,5 MAC: $127,8 \pm 10,4\%$; 1,5 MAC: $159,6 \pm 16,4\%$). Die Frequenz der spontanen GABAergen IPSCs im ventralen Horn wurde durch die niedrige Sevofluran-Konzentration nicht beeinflusst, während 1,5 MAC Sevofluran zu einer signifikanten Frequenzabnahme führte (Abb. 1B: 0,5 MAC: $85,4 \pm 11,2\%$; 1,5 MAC: $23,6 \pm 5,6\%$). Bei den glyzinergeren IPSCs nahm die Frequenz bei 0,5 MAC leicht ab (Abb. 1B: $82,7 \pm 10,3\%$),

wohingegen bei 1,5 MAC Sevofluran die Frequenz konstant blieb (Abb. 1B: $101,6 \pm 21,5\%$). Aus der AUC und der Frequenz wurde für das GABAerge und das glyzinerge Rezeptorsystem die Sevofluran-vermittelte totale Hemmung ermittelt und normalisiert (GABA_A: 0,5 MAC: $1,32 \pm 0,2$; 1,5 MAC: $0,34 \pm 0,1$; Glyzin: 0,5 MAC: $1,1 \pm 0,2$; 1,5 MAC: $1,45 \pm 0,3$).

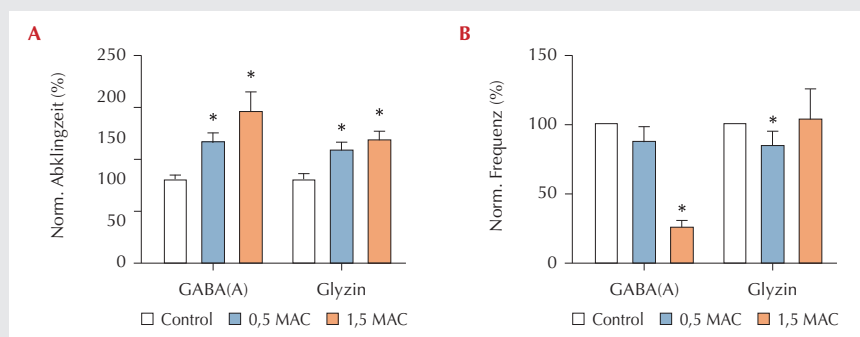
Interpretation

Sevofluran moduliert spinale GABA_A- und Glyzin-Rezeptoren. Die Bedeutung dieser Modulation für die Hemmung auf Netzwerkebene wird durch die präsynaptische Freisetzung des jeweiligen Neurotransmitters bestimmt. Die konzentrationsabhängig zunehmende Reduktion der präsynaptischen GABAergen Freisetzung durch Sevofluran reduziert dessen hemmenden Einfluss auf die Netzwerkaktivität im MAC-Bereich. Diese Beeinträchtigung wurde für Glyzin bei unbeeinflusster präsynaptischer Freisetzung nicht beobachtet. Somit lässt sich die eingeschränkte Bedeutung von GABA für die Hemmung der Netzwerkaktivität im Vorderhorn des Rückenmarks durch Effekte auf die präsynaptische Freisetzung erklären. Dieser Ansatz stärkt gleichzeitig die Bedeutung von Glyzin als molekulares Ziel für die Entwicklung neuer immobilisierender Substanzen. Medikamentös werden bei akut aufgetretenen Rückenschmerzen nicht-steroidale Anti-Rheumatika, Opioide oder Muskelrelaxantien eingesetzt. Selektive Glyzin-Rezeptor-Modulatoren könnten eine neue Medikamentenklasse mit muskelrelaxierender Eigenschaft sein, die im Gegensatz zu GABA_A-Rezeptor-Agonisten keine zentrale Sedierung bewirken und somit für den Patienten im Alltag mit keiner Leistungseinschränkung verbunden sind.

Literatur

1. Jinks S, Bravo M, Hayes S: Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* 2008;108:1016-24
2. Sonner J, Antognini J, Dutton R, Flood P, Gray A, Harris R, et al: Inhaled anesthetics and immobility: Mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718-40
3. Grasshoff C, Antkowiak B: Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology* 2004;101:1167-76.

Abbildung 1



Wirkung von Sevofluran (0,5 und 1,5 MAC) auf die Abklingzeiten der GABAergen und glyzinergeren IPSCs (A) und auf die Frequenz GABAerger und glyzinerger IPSCs (B).