

Kortikale GABA-A-Rezeptoren mit $\alpha 1$ -Untereinheit sind wichtige Zielstrukturen für Hypnotika in Phasen hoher Netzwerkaktivität

B. Drexler¹, E. Neumann¹, U. Rudolph² und B. Antkowiak¹

¹ Sektion Experimentelle Anaesthesiologie, Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

² Laboratory of Genetic Neuropharmacology, McLean Hospital, Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Belmont MA 02478, USA

Fragestellung

Starke Stimuli, die während einer Allgemeinanästhesie auf den Patienten einwirken, aktivieren das Gehirn und erhöhen das Risiko intraoperativer Wachheit [1,2]. Dieses Risiko könnte durch Pharmaka vermindert werden, welche die Aktivität kortikaler Neurone insbesondere in Phasen hochschießender Erregung zu begrenzen vermögen. Die vorliegende Studie untersucht die Frage, ob das Hypnotikum Zolpidem diese Eigenschaften besitzt. Zolpidem unterscheidet sich von anderen klinisch gebräuchlichen Hypnotika durch eine Selektivität für eine Untergruppe von GABA-A-Rezeptoren.

Methodik

Gewebeschnitte aus dem Neokortex von Mäusen (postnataler Tag 2-4) des Wildtyps und der Zolpidem-insensitiven Mausmutante GABAAR $\alpha 1$ (H101R) wurden kultiviert [3]. Das nach zwei Wochen weitestgehend ausgereifte neuronale Netzwerk zeigte spontane elektrische Aktivität. Ein typisches Merkmal dieser Aktivität sind transiente Phasen hochschießender Erregung, in denen gruppierte Aktionspotenziale (Bursts) auftreten. Diese wurden mittels extrazellulärer Elektroden registriert. Die Aktivitätsphasen wurden isoliert und in 5-Millisekunden breite Zeitabschnitte (Bins) unterteilt. Die Zahl der Aktionspotenziale pro Bin wurde unter Kontrollbedingungen und nach der Applikation von Zolpidem ermittelt. Als statistisches Maß wurde die Effektstärke (Hedges' d) mit 95 %-Konfidenzintervall berechnet.

Ergebnisse

Die in Gewebekulturen des Wildtyps und der $\alpha 1$ (H101R) Mutante registrierten Aktivitätsmuster und Feuerraten zeigten vor der Anwendung von Zolpidem keine Unterschiede. In Kulturen des Wildtyps induzierte Zolpidem (1,5 - 3 μ M) eine statistisch signifikante Hemmung der Feuerrate innerhalb der ersten 30ms eines Bursts von Aktionspotenzialen (n = 10/17). Zu diesem Zeitpunkt erreichte die neuronale Aktivität ihr Maximum. Ein vergleichbarer Effekt von Zolpidem war in Kulturen der $\alpha 1$ (H101R) Mutante nicht nachweisbar (n = 9/22).

Interpretation

In neokortikalen Netzwerken herrscht zu Beginn eines Burst von Aktionspotenzialen eine ausgesprochen hohe Aktivität. Zu diesem

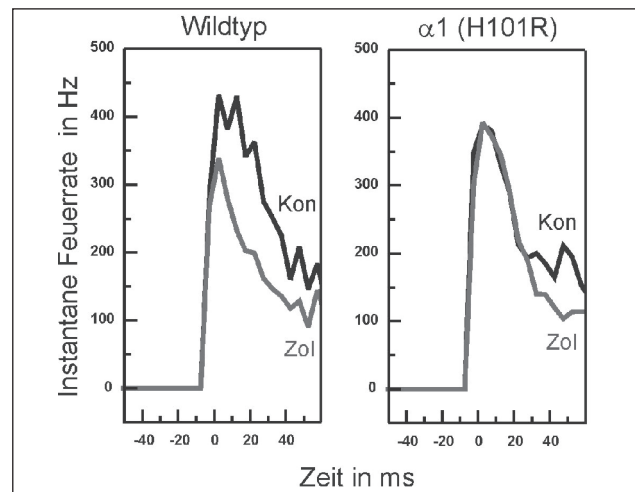


Abb. 1: GABA-A Rezeptoren mit $\alpha 1$ -Untereinheit kontrollieren die neuronale Aktivität in Phasen hochschießender Netzwerkaktivität.

Dargestellt sind gemittelte Phasen hochschießender Netzwerkaktivität (Burst von Aktionspotenzialen) als instantane Feuerrate für Ableitungen in kortikalen Gewebekulturen des Wildtyps (links) und der $\alpha 1$ (H101R) Mutante (rechts). Die schwarze Linie repräsentiert den Aktivitätsverlauf unter Kontrollbedingungen, die graue in Anwesenheit von 1,5 μ M Zolpidem. Man erkennt, dass im Wildtyp bereits zu Beginn der Aktivitätsphase die Netzwerkaktivität durch Zolpidem gehemmt wird, wohingegen in der $\alpha 1$ (H101R) Mutante diese Hemmung erst mit zeitlicher Verzögerung auftritt.

Zeitpunkt entfaltete Zolpidem in Gewebekulturen des Wildtyps seine maximale Wirkung. Da Zolpidem in der $\alpha 1$ (H101R) Mutante keinen oder lediglich einen zeitlich verzögerten (nach Beginn eines Bursts) Effekt zeigte, wird geschlussfolgert, dass in Phasen hoher neuronaler Aktivität hauptsächlich GABA-A-Rezeptoren mit $\alpha 1$ -Untereinheit die Erregung kortikaler Neurone begrenzen. In der klinischen Anästhesie können Phasen hoher neuronaler Aktivität insbesondere durch externe Stimuli induziert werden und eine Aufwachreaktion des Patienten hervorrufen. Der Einsatz $\alpha 1$ -selektiver Pharmaka könnte deshalb zur Reduzierung des Risikos intraoperativer Wachheit beitragen.

Literatur

1. Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 2000;92:559-566.
2. Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1991;8:89-107.
3. Crestani F, Martin JR, Mohler H, Rudolph U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br.J.Pharmacol.* 2000; 131: 1251-4.

Korrespondenzadresse: berthold.drexler@uni-tuebingen.de