

Fritz-Külz-Preis 2004

Vermittlung der Wirkungen der Allgemein- anästhetika Propofol und Etomidate durch eine Subpopulation von GABA_A-Rezeptoren

Rachel Jurd, Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California,
San Francisco

► Die Einführung von Allgemein-
anästhetika in die klinische Praxis war ein wichtiger
Meilenstein in der Geschichte der Medi-
zin, welcher der Chirurgie völlig neue Mög-
lichkeiten eröffnete. Trotz ihrer medizini-
schen Bedeutung und ihrem über 150-jähri-
gen Gebrauch ist ihr Wirkungsmechanismus
immer noch weitgehend unbekannt. Wäh-
rend lange angenommen wurde, dass Allge-
mein-
anästhetika primär eine unspezifische,
physiko-chemische Wirkung auf Nerven-
zellmembranen ausüben, konnte in jünge-
rer Zeit in rekombinanten Systemen gezeigt
werden, dass die Aktivität einer Reihe von
Ionenkanälen, insbesondere auch des
GABA_A-Rezeptors, durch klinisch relevan-
te Konzentrationen von Allgemein-
anästhetika moduliert wird. Aus *in vitro*-
Studien ist bekannt, dass Aminosäurereste in der zwei-
ten und dritten Transmembranregion der
GABA_A-Rezeptor- α - und β -Untereinheiten
für die Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren
durch Allgemein-
anästhetika wichtig sind. Um zu prüfen, ob die zentralnervös hem-
menden Wirkungen dieser Medikamente
von der Subpopulation der GABA_A-Rezep-
toren, welche die β 3-Untereinheit enthalten,

vermittelt werden, haben wir die Punktmu-
tation β 3(N265M), die *in vitro* eine Insensi-
tivität des α 2 β 3 γ 2-GABA_A-Rezeptors für die
intravenösen Anästhetika Propofol und Eto-
midat bewirkt, in die Keimbahn der Maus
eingeführt. Das Expressionsmuster der
GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten war in
den β 3(N265M)-Mäusen unverändert, eben-
so die motorische Aktivität und die Tempe-
raturempfindlichkeit. Die immobilisierende
Wirkung von Propofol und Etomidat (be-
stimmt als Verlust des Hinterpfoten-Reflexes)
war völlig aufgehoben, und die hypnotische
Wirkung (bestimmt als Verlust des
Righting-Reflexes) war deutlich verringert.
Das neurosteroidale Anästhetika-Gemisch
Alphaxalon/Alphadolon hingegen hatte in
 β 3(N265M)- und Wildtyp-Mäusen ver-
gleichbare hypnotische bzw. immobilisie-
rende Wirkungen, was die Spezifität der für
Propofol und Etomidat erhobenen Befunde
unterstreicht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die β 3-
enthaltenden GABA_A-Rezeptoren die im-
mobilisierenden und partiell auch die hypo-
tischen Wirkungen der klinisch verwen-
deten intravenösen Anästhetika Propofol

und Etomidat vermitteln. Dieser GABA_A-
Rezeptor-Subtyp wird in bestimmten neu-
ronalen Regelkreisen des Zentralnervensys-
tems exprimiert. Unsere Studie könnte da-
her zu einem besseren Verständnis der Rol-
le definierter zentralnervöser Strukturen
bzw. Hirnareale bei der Induktion einer All-
gemeinanästhesie beitragen.

Literatur

Jurd, R., Arras, M., Lambert, S., Drexler, B., Sieg-
wart, R., Crestani, F., Zaugg, M., Vogt, K.E., Led-
ermann, B., Antkowiak, B. & Rudolph, U. (2003)
General anesthetic actions *in vivo* strongly attenuated by
a point mutation in the GABA_A receptor β 3 subunit.
FASEB J. 17, 250–252.

Korrespondenzadresse:

Dr. Rachel Jurd
Ernest Gallo Clinic and Research Center
University of California
San Francisco
5858 Horton Street, Suite 200
Emeryville CA94608
rjurd@egrc.net



Rachel Jurd

Jahrgang 1977, Bache-
lor-Studium an der Aus-
tralian National Univer-
sity in Canberra, Australi-
en, wo sie mit der
„University Medal in
Biochemistry and Molecu-
lar Biology“ und dem
„Jane Elspeth Crawford
Prize“ für die beste natu-
rwissenschaftliche Absol-
ventin in 1997 ausge-
zeichnet wurde. Im Rah-
men ihrer Diplomarbeit
klonierte und charakte-
risierte sie zwei NMDA-
Rezeptor-Untereinhei-
ten der Fliege *Lucilia
cuprina*. Danach absol-
vierte sie das Internatio-
nale Ph.D.-Programm
des Zentrums für Neu-
rowissenschaften Zürich
(1999–2003). In ihrer
Dissertation am Institut
für Pharmakologie und
Toxikologie der Univer-
sität Zürich in der Ar-

beitsgruppe von Prof.
Uwe Rudolph identifizierte sie eine Subpopu-
lation von GABA_A-Re-
zeptoren, die für die
Vermittlung der
anästhetischen Wirkung
von Propofol und Eto-
midat essentiell ist. Ge-
genwärtig arbeitet sie,
unterstützt durch ein
Stipendium des Schwei-
zerischen Nationalfonds
zur Förderung der Wis-
senschaftlichen For-
schung, als Postdokto-
randin in der Arbeits-
gruppe von Prof. Dorit
Ron, Ernest Gallo Clinic
and Research Center,
University of California,
San Francisco, USA,
über NMDA-Rezeptor-
induzierte Mechanis-
men bei Drogenabhän-
gigkeit. Dr. Rachel Jurds
wissenschaftliche Inter-
essen liegen primär in
der Erforschung der
molekularen Aspekte
der Signaltransduktion
und der Funktion von
Neurotransmitter-Re-
zeptoren, insbesondere
NMDA- und GABA_A-
Rezeptoren.

