

PO-4.1.11 Promethazin (Atosil®) steigert die Glutamataufnahme in Gliazellen - Mögliche Bedeutung für die Schmerztherapie

V. V. Binder, K. J. Föhr, O. Adolph, M. Georgieff
Universitätsklinikum Ulm

Hintergrund:

Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Wirbeltiere. Die Entfernung des Transmitters aus dem synaptischen Spalt durch Glutamattransporter spielt eine entscheidende Rolle im Rahmen der glutamatergen Neurotransmission. Da synaptisch freigesetztes Glutamat nicht durch Abbau inaktiviert wird, muss es durch effektive Transportsysteme aus dem Extrazellulärraum entfernt werden. Die für die Aufnahme bedeutendsten Transporter, EAAT1 (GLAST) und EAAT2 (GLT-1) werden vorwiegend in astroglialen Zellen exprimiert.

Material und Methoden:

Wir untersuchten die Wirkung des Phentiazinderivats Promethazin (Atosil®) an nativen Gliazellen des Rattencortex mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik. Eine Zustimmung der lokalen Tierversuchskommission lag vor.

Ergebnisse:

Promethazin steigert in klinisch relevanten Dosierungen die Glutamataufnahme innerhalb weniger Sekunden um mehr als 50%. Bei konstantem K_m -Wert ist die durch PKA vermittelte Wirkung auf GLT-1 und GLAST vollständig reversibel. Versuche mit Cytochalasin B, einem Aktinpolymeraseinhibitor, legen die Vermutung nahe, dass die Steigerung der Glutamataufnahme über eine kurzfristig gesteigerte Oberflächenexpression von Glutamattransportern erreicht wird.

Schlussfolgerungen:

Sowohl NMDAR-Antagonisten als auch Promethazin selbst senken bei präoperativer Gabe den postoperativen Bedarf an Opioiden. Gut vorstellbar ist, dass der hier beschriebene Effekt der gesteigerten Glutamataufnahme zur analgetischen Wirkung von Promethazin durch eine Interaktion mit der glutamatergen Signaltransduktion beiträgt. Im Rahmen eines multimodalen Konzeptes könnten Promethazin oder Substanzen mit vergleichbarer Wirkung auf diese Weise Sicherheit und Qualität der Schmerztherapie weiter verbessern. Weitere experimentelle und klinische Studien sind dadurch motiviert.