

Barbara Tröster

Dr. med.

Wirkungen von Antidepressiva auf Funktion und Viabilität von humanen neutrophilen Granulozyten und *Xenopus laevis*-Oozyten

Geboren am 12.10.1979 in Lichtenfels

Staatsexamen am 14.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Markus W. Hollmann

Trizyklische Antidepressiva werden häufig in der Therapie chronischer Schmerzen eingesetzt. Desweiteren wird ihre Verwendung als langanhaltende Lokalanästhetika getestet. Wegen der strukturellen Ähnlichkeiten zwischen trizyklischen Antidepressiva und Lokalanästhetika wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese beiden Substanzgruppen auf eine ähnliche Weise wirken. Daher testeten wir die Effekte der TCA Amitriptylin, Nortriptylin und Imipramin sowie für Vergleichszwecke auch die des nicht-trizyklischen Antidepressivums Fluoxetin auf die LPA-induzierte Rezeptoraktivierung in *Xenopus laevis*-Oozyten und auf Priming und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten. Weiterhin wurde untersucht, ob die Effekte, falls vorhanden, zeitabhängig sind.

In den Untersuchungen mit neutrophilen Granulozyten zeigte sich, dass bei Kurzzeitinkubation in niedrigen Konzentrationen von Nortriptylin, Amitriptylin und Fluoxetin (10^{-5} M) das Priming, jedoch nicht die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten inhibiert wurde. Imipramin (10^{-5} M) hatte weder auf das Priming noch auf die Aktivierung einen Effekt. Langzeitinkubation in niedrigen Konzentrationen aller Antidepressiva beeinflusste weder Priming noch Aktivierung. In höheren Konzentrationen übten jedoch alle vier getesteten Antidepressiva zytotoxische Effekte aus. Nahezu alle neutrophilen Granulozyten wurden durch Amitriptylin sowie Imipramin (beide bei 10^{-3} M) oder durch Nortriptylin sowie Fluoxetin (beide bei 10^{-4} M) getötet.

Die Untersuchungen mit den *Xenopus laevis*-Oozyten zeigten nach einer 30-minütigen Inkubation, dass niedrige Konzentrationen (10^{-7} - 10^{-5} M) der getesteten Antidepressiva keine Wirkung auf die Lysophosphatidsäure-induzierten Ströme haben. Nach Langzeitinkubation inhibierte nur Amitriptylin und Nortriptylin die Signalübertragung durch LPA (jeweils 58% der Kontrollantwort bei 10^{-7} M nach 240 Minuten). In niedrigen Konzentrationen wurde durch keines der Antidepressiva ein Membranschaden induziert. Jedoch induzierte Imipramin bei 10^{-3} M eine Schädigung bei 100% der Oozyten und Fluoxetin induzierte bei 10^{-4} M eine Schädigung von 71% der Oozyten. Amitriptylin sowie Nortriptylin hatten keinen Effekt.

Dies zeigt, dass Antidepressiva in Konzentrationen ähnlich denen, welche durch eine lokale Injektion erreicht werden, jedoch in deutlichem Unterschied zu den Lokalanästhetika, hochgradig toxisch gegenüber neutrophilen Granulozyten und *Xenopus laevis*-Oozyten sind. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien erzielt, worin nachgewiesen werden konnte, dass TCA nach lokaler Injektion toxische Wirkungen auf neuronale Strukturen ausüben. Diese Tatsachen zeigen, dass zum jetzigen Zeitpunkt der Einsatz von Antidepressiva als langanhaltende Lokalanästhetika von der klinischen Praxis noch weit entfernt ist.