

Nach der Narkose: Weibliche Gehirne reagieren anders auf Ketamin

Während einer Ketamin-Narkose verstummen die Nervenzellen - beim Erwachen vernetzen sie sich neu. Forschende am Institute of Science and Technology Austria (ISTA) konnten erstmals nachweisen, dass Immunzellen im Gehirn bei diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielen - mit Unterschieden zwischen weiblichem und männlichem Gehirn. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift Science Advances veröffentlicht.

„Knacks“, der Knöchel ist verdreht, das Geräusch geht durch Mark und Bein. Schmerz durchzieht den Körper und beeinflusst jede Reaktion. Es ist kaum auszuhalten.

Die Notfallsanitäter:innen sind schnell an Ort und Stelle. Kurz wird beraten und entschieden: Die Patientin muss in die Notfallambulanz. Ketamin kommt zum Einsatz.

Im Gegensatz zu anderen Narkosemitteln macht Ketamin nicht nur bewusstlos, sondern wirkt sich auch auf die Schmerzempfindung und das Gedächtnis aus. Es dämpft die Kommunikation zwischen Nervenzellen, also genau jenes Netzwerk, welches nach der Anästhesie wieder zur normalen Funktion zurückkehren muss.

Wie genau der Erholungsprozess abläuft – und ob sich männliche und weibliche Gehirne darin unterscheiden – war bisher unklar.

Alessandro Venturino, Professorin Sandra Siebert sowie weitere Kolleg:innen vom Institute of Science and Technology Austria (ISTA) und Forschende vom Allen Institute in Seattle, USA haben nun erste Antworten.

Mikroglia - Hüterinnen und Kleber des Gehirns

Schon 2017 erkannte die Forschungsgruppe rund um Sandra Siebert, dass weibliche und männliche Mäuse unterschiedlich auf eine Ketamin-Narkose reagieren – genauer gesagt nämlich die Mikroglia im Gehirn.

Bei Mikroglia handelt es sich um spezielle Immunzellen im Gehirn, welche die Umgebung des Gehirns scannen und gegebenenfalls eine entzündungshemmende Reaktion einleiten. Dabei überwachen sie auch die Neuronen (Nervenzellen) und ihre Verbindungen – und gewährleisten somit eine optimale Gehirnfunktion.

Wenn das Gehirn wieder aufwacht

Mit einem „cranial window“ – einem operativ eingesetzten Fenster, das einen mikroskopischen Blick in das Gehirn der Mäuse ermöglicht – analysierte Venturino, wie sich Mikroglia und Neuronen während des Aufwachens nach einer Ketamin-Anästhesie verhalten. Dabei wurden beide Zellarten mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert und leuchteten anschließend unter dem Mikroskop.

Die Forschenden beobachteten die dynamischen Interaktionen der Mikroglia mit den Neuronen. Als sich die weiblichen Mäuse von der Narkose erholten, begannen die Mikroglia überraschenderweise,

längere Kontakte zu den Neuronen aufzubauen. Gleichzeitig begann die synaptische Umstrukturierung und Plastizität.

Bemerkenswerterweise war dieses Phänomen bei männlichen Mäusen nicht zu beobachten. Darüber hinaus fand auch bei Mäusen ohne Mikroglia kein solcher synaptischer Umbau statt, was darauf hindeutet, dass Mikroglia entscheidende Mediatoren dieser mit der Erholung verbundenen Plastizität sind.

„Das Spannende war, dass wir diese Plastizität, also die Eigenschaft des Gehirns, sich zu verändern und anzupassen bzw. in diesem Fall zu regenerieren, nur bei Weibchen beobachten konnten“, erklärt Venturino.

Doch wie so oft in der Forschung öffnet ein Projekt die Türen zu einem anderen. Die Erkenntnisse über die Reaktion der Mikroglia auf Ketamin haben Siegert und Venturino inzwischen dazu inspiriert, Syntropic Medical mitzugründen – ein Start-up im XISTA-Ökosystem des ISTA, das untersucht, wie flackerndes Licht mit einer Frequenz von 60 Hz solche neuronalen Netzwerke im Gehirn „aufweichen“ kann.

Positiver Stress führt zu Gehirnveränderungen

Trotz der vielen anderen Projekte, oder gerade deswegen, kehrten die Forschenden immer wieder zu ihrer Grundbeobachtung zurück.

„Ich war immer schon der Meinung, dass Frauen mehr Plastizität im Gehirn haben“, schmunzelt Siegert. „Es ließ mich und Alessandro einfach nicht locker, herauszufinden, warum das so ist.“

Weitere Experimente zeigten, dass die Plastizität auf Corticosteron zurückzuführen ist – eines der wichtigsten Stresshormone.

„Während der Erholung von der Narkose steigt der Corticosteron-Spiegel an, was bei weiblichen Mäusen spezifisch das Stressreaktions-Gen *Fkbp5* in den Mikroglia aktiviert. Dieses Gen kodiert für das Protein FKBP51, das der Zelle hilft, mit Stresssignalen umzugehen – und das offenbar die Mikroglia dazu veranlasst, mit Neuronen zu interagieren“, erklärt Venturino.

Um sicher zu sein, ob wirklich Corticosteron der Hauptgrund ist, entfernten die Forschenden die Nebennieren, jene endokrinen Drüsen, die das Hormon produzieren. Die Entfernungen führten dazu, dass der enge Kontakt zwischen den Mikroglia und den Neuronen nach dem Aufwachen verschwand.

„Diese Ergebnisse zeigten deutlich, dass das Corticosteron diese Reaktion bei weiblichen Mäusen auslöst“, erklärt Venturino.

Siegert ergänzt: „Sie unterstreichen auch, dass Stresshormone – entgegen ihrem schlechten Ruf – für bestimmte Prozesse im Gehirn wichtig sind.“

Evolutionäre Hypothese

Warum bei weiblichen Mäusen der Prozess anders ist als bei männlichen, lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt nur spekulieren. Es ist noch unklar, ob das männliche Gehirn einen ähnlichen Mechanismus nutzt, der lediglich verzögert abläuft, oder ob es eine andere Strategie verfolgt.

„Mikroglia erlauben eine schnelle Anpassung und höchstwahrscheinlich reagieren diese Zellen empfindlicher auf bestimmte Stress-Signale“, erklärt Siegert.

Von einem evolutionären Standpunkt könnte man davon ausgehen, dass Frauen tendenziell größere Anforderungen an soziale, emotionale, Multitasking-bezogene Anpassungsfähigkeit erlebt haben, zum Beispiel durch die Kinderpflege, Nahrungsbeschaffung oder soziale Koordination von Gruppen, so die Professorin. Das weibliche Gehirn musste daher schneller reagieren und sich anpassen.

„Das ist etwas Gutes“, meint Siegert. „Ist diese Plastizität aber zu stark und wiederholt sich häufig, steigt das Risiko, an Depressionen zu erkranken. Denn wir wissen auch, dass bei Frauen die Prävalenz für psychiatrische Erkrankungen höher ist als bei Männern.“

Frauen bekommen an Männern getestete Medikamente

Siegert führt weiter aus, dass sie und ihre Kolleg:innen während ihrer Literaturrecherche kaum Studien gefunden haben, bei denen Ketamin an Frauen getestet worden ist.

„Es gab nur eine Handvoll Fallstudien, die zeigten, dass Frauen nach einer Ketamin-Anästhesie häufiger unter Übelkeit und Erbrechen leiden.“

Angeichts der Tatsache, dass Ketamin auch als Antidepressivum eingesetzt wird, sei es umso wichtiger, dessen Wirkungsweise in den unterschiedlichen biologischen Geschlechtern zu verstehen.

„Es ist erstaunlich, wie selbstverständlich man vielerorts immer noch davon ausgeht, dass Männer und Frauen in ihren körperlichen Reaktionen ähnlich sind, obwohl das nicht der Fall ist“, betont Siegert.

Forschungsergebnisse wie diese sind ein Weg in die richtige Richtung: Sie machen deutlich, dass Medikamente bei Frauen und Männern unterschiedlich wirken und sind ein Appell, geschlechtsspezifische Unterschiede in zukünftigen Studien stärker zu berücksichtigen.

Projektförderung:

Dieses Projekt wurde durch das Institute of Science and Technology Austria (ISTA) und vom Allen Institute for Brain Science gefördert.

Information zu Tierversuchen:

Um grundlegende Prozesse etwa in den Bereichen Neurowissenschaften, Immunologie oder Genetik besser verstehen zu können, ist der Einsatz von Tieren in der Forschung unerlässlich. Keine anderen Methoden, wie zum Beispiel in-silico-Modelle, können als Alternative dienen. Die Tiere werden gemäß der strengen in Österreich geltenden gesetzlichen Richtlinien aufgezogen, gehalten und behandelt. Alle tierexperimentellen Verfahren sind durch das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung genehmigt.

Originalpublikation:

Venturino et al. 2026. Corticosterone-linked microglial activity underpins sexually dimorphic neuroplasticity after ketamine anesthesia. Science Advances. DOI: 10.1126/sciadv.adz6517
<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adz6517>

Weitere Informationen:

<https://ista.ac.at/en/research/siegert-group/> Research group „Microglia-Neuron Interaction“ at ISTA