

Katrin Wüppen

Dr. med.

Neuroprotektion durch Physostigmin? Rolle des Acetylcholinesteraseinhibitors während subchronischem Glucocorticoid-induziertem Stress im Tierexperiment

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktormutter: Prof. Dr. sc. hum. K. Plaschke

Das cholinerge Neurotransmittersystem und Glucocorticoid-induzierte Stressreaktionen beeinflussen kognitive Prozesse in gegensätzlicher Weise. Während eine pharmakologische Verstärkung der cholinergen Neurotransmission neuroprotektive Effekte hat, beeinträchtigen chronisch erhöhte Glucocorticoidlevel Lern- und Gedächtnisprozesse. Ob Glucocorticoid-Erhöhungen in einem subchronischen Zeitraum ebenfalls zu kognitiven Dysfunktionen führen, ist momentan noch unklar.

Einige Interaktionen zwischen der Stressachse und dem zentralen cholinergen System sind bekannt. Diese sind klinisch von Bedeutung zum Verständnis der Pathophysiologie des postoperativen Delirs und damit verbundener kognitiver Dysfunktionen. Dieses Krankheitsbild, welches sich zumeist in den ersten postoperativen Tagen entwickelt und eine erhöhte Mortalität, gesteigerte Kosten und vermehrte postoperative Komplikationen zur Folge hat, ist bislang nur unzureichend verstanden. Als ursächliche Faktoren werden neben Veränderungen in den dopaminergen Transmittersystemen ein zentraler Acetylcholinmangel, erhöhte Glucocorticoidspiegel und Inflammationsvorgänge diskutiert. Daher entwickelte sich die Fragestellung der vorliegenden Studie: Führt eine subchronische Glucocorticoid-Applikation im Tiermodell zu Störungen der räumlich-kognitiven Funktionen und inwieweit können durch repetitive Physostigmin-Injektionen schädigende Glucocorticoid-Effekte abgeschwächt werden?

Hierzu wurden Untersuchungen an 40 männlichen adulten Wistar-Ratten vorgenommen. Die gesamte Versuchsdauer umfasste neun Tage. Die Tiere waren randomisiert auf vier Versuchsgruppen à zehn Tiere aufgeteilt, die während einer

viertägigen Injektionsperiode folgende Injektionen erhielt: Gruppe I erhielt Placeboinjektionen (Vehikel), Gruppe II Corticosteron (15 mg/Tag), Gruppe III Physostigmin (13,6 µg/Tag) und Gruppe IV Corticosteron und Physostigmin. Zur Erfassung der räumlich-kognitiven Funktion der Tiere wurde das Morris Water Maze als psychometrisches Testverfahren eingesetzt. Die psychometrische Testung erfolgte zu zwei Zeitpunkten, vor und nach der subchronischen Injektionsperiode.

Aus den nach Ende des Behandlungszeitraumes gewonnenen Gewebe- und Plasma-Proben wurden folgende Untersuchungen vorgenommen: Mittels Radioimmunoassay wurde die Corticosteronkonzentration in Plasma, cerebralem Cortex und Hippocampus gemessen. Die Nebennieren wurden hinsichtlich ihres Gewichtes und ihrer Corticosteronkonzentration untersucht. Bezüglich des cerebralen Acetylcholinmetabolismus wurden im Hirngewebe mittels ELISA die Acetylcholinkonzentration sowie der Acetylcholinesterase-Gehalt gemessen. Des Weiteren erfolgte die Messung der Acetylcholinrezeptordichte. Auch TNF- α als inflammatorischer Parameter wurde in Plasma, Milz und Hirngewebe erfasst. Das Körpergewicht der Tiere wurde zu zwei Zeitpunkten bestimmt, vor Versuchsbeginn und nach Ende der Behandlungsperiode.

Die Auswertung der Studie zeigte folgende Resultate:

- Die mit Corticosteron behandelten Tiere zeigten eine geringere Gewichtszunahme im Versuchszeitraum, erhöhte Corticosteronkonzentrationen in Plasma und Hirngewebe sowie stark atrophische Nebennieren mit deutlich reduzierter Gewebekonzentration an Corticosteron. Das exogen zugeführte Corticosteron wirkte somit systemisch und supprimierte die endogene Produktion in einem funktionierenden Rückkopplungsmechanismus. In der psychometrischen Testung schlug sich die Glucocorticoid-Wirkung in räumlich-kognitiven Leistungsminderungen nieder. In der vorliegenden Studie konnte somit erstmalig gezeigt werden, dass eine Glucocorticoid-Applikation in einem subchronischen Zeitraum mit chronischen Stressepisoden vergleichbare, wenn auch abgeschwächte Wirkungen hervorruft.
- Im Gegensatz zu den schädigenden Effekten der Glucocorticoide zeigte die Physostigmin-Behandlung eine milde neuroprotektive Wirkung. Es konnte

erstmalig eine Induktion der Acetylcholinesterase in vivo durch eine erhöhte zentrale AcetylcholinKonzentration bei repetitiver Physostigmin-Applikation gezeigt werden. Die Veränderungen des zentralen Acetylcholinmetabolismus korrelierten mit einer Leistungssteigerung in der psychometrischen Testung.

- Die gleichzeitige Injektion von Corticosteron und Physostigmin führte tendenziell zu einer Abschwächung der schädigenden Glucocorticoid-Effekte auf die kognitive Funktion.

Diese Ergebnisse lassen folgende Schlussfolgerungen zu: Glucocorticoid-Erhöhungen können bei Ratten bereits innerhalb eines subchronischen Zeitraumes von wenigen Tagen zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führen. Für die klinisch festgestellte Korrelation zwischen postoperativ erhöhten Cortisolspiegeln und Delir-Risiko muss somit ein ursächlicher Zusammenhang als wahrscheinlich gewertet werden. Im Gegensatz dazu zeichnet Physostigmin sich durch eine milde neuroprotektive Wirkung bei repetitiver Injektion im Tierexperiment aus, kann aber den durch Glucocorticoiden hervorgerufenen kognitiven Dysfunktionen nicht vollständig entgegenwirken. Die zu Grunde liegenden Mechanismen sowie die klinische Wirkung von Physostigmin in der Behandlung postoperativer kognitiver Dysfunktionen im Rahmen eines Delirs sind momentan Gegenstand weiterer Studien.