

Alexander Semaan
Dr. med.

Wirkung von Nicotin auf die Wundheilung von Dünndarmanastomosen bei Ratten

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Holland-Cunz

Die Anastomoseninsuffizienz gilt heute noch als eine schwerwiegende Komplikation in der Chirurgie. Selbst bei guter chirurgischer Technik und einer ungestörten Wundheilung tritt diese Komplikation im Kindesalter bei ca. 7 % der Patienten auf und ist in diesem Alter mit einer erhöhten Mortalität verbunden.

In dieser Studie soll erstmals die Wirkung von Nicotin auf die Heilung von Ileumanastomosen von Ratten evaluiert werden. Hierzu wurde Nicotin systemisch in einer Dosis appliziert (6mg/kg/KG/Tag), die Plasmakonzentrationen hervorruft, die bei Rauchern gemessen werden können.

20 Sprague-Dawley-Ratten wurden unterteilt in zwei Versuchsgruppen (eine Nicotin- und eine Kontrollgruppe zu je 10 Tieren). Nach subkutaner Implantation einer osmotischen Pumpe zur kontinuierlichen Nicotinapplikation wurden diesen Tieren terminale End-zu-End Anastomosen am distalen Ileum angelegt. Aus jeder Versuchsgruppe wurden fünf Tiere am 3. und fünf Tiere am 10. postoperativen Tag getötet und die Anastomosen zur Auswertung entnommen.

Direkt nach Entnahme der Anastomosen wurde die Ausprägung von Adhäsionen in einem Punkteschema bewertet. Die Evaluation des Verlaufs der Wundheilung erfolgte dann einerseits durch die unmittelbar nach Entnahme der Anastomosen durchgeführte Messung der Burstingpressure und andererseits durch eine histologische Bewertung der Präparate. Dabei wurden von 2 unabhängigen Untersuchern sowohl allgemeine Wundheilungsparameter (Fibroblasten, Entzündungsreaktion, Nekrosen etc.) als auch immunhistologisch erfasste, spezifische Parameter der Angiogenese (Kapillaranzahl, VEGF, VEGF-Rezeptoren und Teilungsfraction) ausgewertet.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass am 10. postoperativen Tag eine signifikante Verringerung der Kapillaranzahl ($p < 0,05$) in der Nicotingrouppe zu messen war. Dies spricht für eine durch Nicotin verzögerte Neoangiogenese der Anastomosen im Ileum.

Auch die Expression des für die Neoangiogenese wichtigen Wachstumsfaktors VEGF und seines Rezeptors (VEGFR-1) war zu beiden Versuchszeitpunkten (Tag 3 und 10) in der Nicotingrouppe verringert, was die geringere Anzahl von Kapillaren in diesen Gruppen erklären kann und basierend auf den aktuellen Literaturdaten wahrscheinlich direkt durch die Wirkung von Nicotin auf den nicotinergen Acetylcholinrezeptor zurückzuführen ist.

Eine festgestellte Mehrexpression des VEGFR-2 erscheint auf den ersten Blick widersprüchlich, kann aber eventuell mit der kompensatorischen Hochregulation der Rezeptorexpression zur Sensitivitätserhöhung des mit Nicotin behandelten Gewebes auf das nur vermindert sezernierte VEGF erklärt werden.

Zu beiden Versuchszeitpunkten (Tag 3 und 10) zeigt sich eine vermehrte Tendenz zur Ausbildung von Adhäsionen in beiden Nicotingroupen. Grund dafür ist wahrscheinlich die gemessene ausgeprägte Entzündungsreaktion und eine vermehrte Ansammlung der Fibroblasten in anastomosennahen Gebieten, die diese verstärkte Adhäsionsbildung begünstigen.

Zudem konnte zu beiden Versuchszeitpunkten eine - im Gegensatz zur Kontrollgruppe - nicht signifikant verringerte Burstingpressure und eine verstärkte Nekrosebildung innerhalb der Nicotingroup gemessen werden. Diese Ergebnisse könnten ebenso klinischer Ausdruck der verzögerten Wundheilung sein.

In unserer Studie zeigte Nicotin an Ileumanastomosen bei Ratten bis zum 10. postoperativen Tag keine wundheilungsfördernde Wirkung.

In der aktuellen Literatur herrscht eine sehr inkonsistente Beurteilung der Wirkung von Nicotin auf die Wundheilung. Grund für diese teils gegensätzlichen Ergebnisse ist wahrscheinlich die Höhe der applizierten Nicotinkonzentration, die Applikationsart und v.a. auch das lokale Milieu in den unterschiedlichen Gewebearten. So scheint Nicotin gerade in pathologischen Wundheilungsverhältnissen eine fördernde Wirkung auf die Wundheilung zu besitzen, was allerdings unter physiologischen Bedingungen nicht reproduziert werden kann. Selbst innerhalb eines gesunden Magen-Darm-Traktes besitzt Nicotin bei gleicher Konzentration möglicherweise eine unterschiedliche Wirkung auf das Colon und das Ileum.

Nach unseren Untersuchungen ist die Gabe von systemisch appliziertem Nicotin perioperativ nicht zu empfehlen, da die Versuchsergebnisse zeigen, dass es zu einer Wundheilungsverzögerung und einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate durch Nicotin im Tiermodell kommen kann. Durch die geringe Anzahl an Versuchstieren ergibt sich jedoch nur ein erster Trend, welcher durch weitere Tierversuche bestätigt werden könnte.

Dabei könnten unsere Ergebnisse eine Grundlage liefern für weitere Versuche bezüglich der Wirkung von Nicotin auf den Magen-Darm-Trakt. In diesen könnte Nicotin auch unter pathologischen Wundheilungsverhältnissen und simultan in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes untersucht werden. Ebenso sollten in Versuchsreihen unterschiedliche Applikationsarten, Konzentrationen und Versuchszeiträume eruiert werden und im Rahmen der Gewebsaufarbeitung auch die Expression des nAChR gemessen werden.