Christian Fastner
Dr. med.

Die Wirkung von intravenösem Esketamin auf die alveoläre Flüssigkeitsresorption im Rattenmodell

Fach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Marc M. Berger

Die strenge Regulation des die Alveolen bedeckenden dünnen Flüssigkeitsfilms ist Voraussetzung für einen adäquaten Gasaustausch über die Blut-Luft-Schranke. Ein septischer Lungenschaden im Sinne eines Akuten Atemnotsyndroms stört diese empfindliche Flüssigkeitshomöostase. In früheren Arbeiten war gezeigt worden, dass der Wirkstoff Esketamin, welcher in der Intensivmedizin zur Analgosedierung kritisch kranker septischer Patienten häufig angewandt wird, bei trachealer Gabe die Flüssigkeitsresorption aus den Alveolen (engl. alveolar fluid clearance, AFC) kompromittiert. Nicht erbracht wurde bisher der Nachweis, ob auch die dem klinischen Einsatz entsprechende intravenöse (i. v.) Gabe des Wirkstoffs die AFC vermindert. Es wurde daher im Rattenmodell die Wirkung einer 6-stündigen i. v. Esketamininfusion (20 mg/kgKG als Bolus, gefolgt von 20 mg/kgKG/Std.) auf die Resorptionsleistung der Rattenlunge über 60 Min., auch unter der Bedingung eines septischen Lungenschadens, untersucht. Hierunter konnten relevante Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs erreicht werden. Die Anwendbarkeit des Modells wurde mittels erneuter trachealer Applikation (75 µg/ml) nachgewiesen. Die Bestimmung humoraler Entzündungsmarker (Interleukin-6 und Cytokine-induced neutrophil chemoattractant 3) in Plasma und bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit diente dem Nachweis der systemischen Entzündungsreaktion nach Injektion von Lipopolysaccharid (LPS, 7 mg/kgKG). Mittels photometrischer Messung wurde das Bindungsverhalten von Esketamin an Surfactantmoleküle untersucht. Zudem wurde die Wirkung einer 6-stündigen Esketamineinwirkung (75 µg/ml) auf aufgereinigte Typ-II-Alveolarzellen, auch nach LPS-Exposition (1 mg/ml), hinsichtlich der transalveolären Ionenströme untersucht. Die AFC lag im Rattenmodell bei Kontrolltieren nach 6 Std. bei 27±5 % und wurde durch die Esketamininfusion nicht herabgesetzt. Unter der Bedingung eines septischen Lungenschadens reduzierte sich die AFC von 27±5 % auf 16±6 % ($p<0,01$), im Rahmen der trachealen Applikation von Esketamin auf 18±9 % ($p<0,05$). Eine Esketamininfusion hatte auch bei Vorliegen eines akuten Lungenschadens keinen signifikanten Effekt auf die AFC. Nach 15-minütiger Inkubation von Esketamin mit Surfactant und Krebs-Puffer erzeugten in der aufsteigenden Reihe erst Konzentrationen > 50 µg/ml einen Anstieg der photometrischen Absorption. Im Zellmodell konnte nach Esketamineinwirkung eine Reduktion des Kurz-

schlussstroms um 36 % gegenüber unbehandelten Kontrollzellen gesehen werden, die durch eine Verminderung des durch Amilorid inhibierbaren Natriumtransports getragen wurde. In der vorliegenden Arbeit konnte somit keine signifikante Wirkung des Wirkstoffs Esketamin auf die AFC im Rattenmodell nach i. v. Gabe gesehen werden. Eine direkte alveolär-apikale Exposition der Zellen gegenüber dem Wirkstoff führte auch im beschriebenen Modell zu einer Reduktion der AFC auf Grundlage einer Verminderung des transepithelialen Natriumstroms. Dieser Unterschied könnte an einer Bindung des lipophilen Wirkstoffs an Surfactantmoleküle nach systemischer Applikation liegen.