

Ann-Katrin Müller

Dr. med.

**Intraoperativer Effekt von Physostigmin auf Interleukin-1 β und den Acetylcholinmetabolismus nach Operation und Anästhesie –
Verlaufsuntersuchung im Tierexperiment**

Fach/ Einrichtung: Anästhesiologie

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

Hintergrund: Chirurgische Eingriffe rufen eine systemische inflammatorische Antwort des Organismus hervor, infolge derer sich durch ein komplexes Wechselspiel proinflammatorischer Zytokine, amplifizierender Interaktionen der Gerinnungs-, Komplement- und Entzündungskaskade eine überschießende Immunreaktion entwickeln kann. Zugleich beeinflussen sie das zentrale cholinerge Neurotransmittersystems und können durch Imbalancen des Acetylcholinmetabolismus zur Genese postoperativer, deliranter Bewusstseinsstörungen und kognitiver Dysfunktionen beitragen. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Neuroimmunologie zeigen, dass das Immunsystem eng mit dem Nervensystem verbunden ist. Einen wichtigen Teil der bidirektionalen, neuro-immunen Kommunikation stellt der cholinerge antiinflammatorische Signalweg dar. Als efferenter Arm des inflammatorischen Reflexes, durch welchen das autonome Nervensystem die Anwesenheit inflammatorischer Stimuli und peripherer Zytokinfreisetzung detektiert, kann er über den cholinergen Transmitter Acetylcholin die Transkription inflammatorischer Zytokine inhibieren und so überschießende, inflammatorische Antworten regulieren. Physostigmin greift als reversibler Acetylcholinesterasehemmer peripher wie zentral in den Acetylcholinmetabolismus ein.

Fragestellungen: Aufgrund dieser aufgezeigten Zusammenhänge entwickelten sich die Fragestellungen der vorliegenden Beobachtungsstudie:

- Inwieweit moduliert Physostigmin den Acetylcholin-Metabolismus und das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1 β im Rahmen chirurgischer Interventionen und wie stellt sich dieser Effekt im intraoperativen Zeitverlauf dar?

- Hat eine intraoperative Gabe von Physostigmin positive, (neuro-)protektive Auswirkungen?

Methodik: Hierzu wurden Untersuchungen an 100 männlichen adulten Wistar-Ratten vorgenommen. Die Tiere wurden randomisiert vier Versuchsgruppen (n= 20) sowie zwei Kontrollgruppen (n= 10) zugewiesen, welche je zur Hälfte bis 15 min nach Physostigmin/ Placebo- oder bis 120 min nach Physostigmin/ Placebo- Applikation intraoperativ unter volatiler Sevofluran-Anästhesie untersucht wurden:

1. Schein- Operation + Placebo
2. Schein- Operation + Physostigmin (0,04 mg/kg Körpergewicht)
3. Leberteilresektion + Placebo
4. Leberteilresektion + Physostigmin

Kontrollgruppe 1: Anästhesie + Placebo

Kontrollgruppe 2: Anästhesie + Physostigmin

Die 5 min vor sowie 5 min, 15 min, 30 min und 120 min nach Physostigmin/ Placebo- Applikation gewonnenen Plasma- und Gehirnproben wurden mittels photometrischer und ELISA-Verfahren auf die Zielp Parameter Interleukin-1 β im Plasma und Cortex, Acetylcholinesterase-Aktivität im Blut und Cortex und Acetylcholin-Konzentration im Hippocampus untersucht.

Ergebnisse: Sowohl eine Leberteilresektion als auch eine Schein-Operation induzierten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit alleiniger Anästhesie einen zeitabhängigen Anstieg der Interleukin-1 β -Konzentration im Plasma. Im Gehirn stieg die Interleukin-1 β -Konzentration um das doppelte nach chirurgischer Intervention. Die Blut-Acetylcholinesterase-Aktivität war nach einer Operation transient erniedrigt. Im Gehirn zeigte sich die Acetylcholinesterase- Aktivität nur nach Leberteilresektion erhöht und folglich die Acetylcholin-Konzentration erniedrigt. Eine Physostigmin-Applikation erreichte eine signifikante Reduktion der Interleukin-1 β -Konzentration, insbesondere nach chirurgischer Intervention und zum Zeitpunkt 120 min nach Applikation. Physostigmin erzielt ebenso eine Minderung der Acetylcholinesterase-Aktivität; besonders deutlich wird dieser Effekt zeitnah nach Physostigmin-Applikation und infolge einer chirurgischen Intervention. Die zerebrale Konzentration des Neurotransmitters Acetylcholin wird durch Physostigmin gesteigert, insbesondere 15 min nach Physostigmin-Gabe und

Leberteilresektion.

Schlussfolgerung: Physostigmin wirkt nach vorausgegangener, chirurgischer Intervention trotz seiner kurzen Halbwertszeit auch bis 120 min nach Applikation antiinflammatorisch. Durch seine rasche, procholinerge Wirkung beeinflusst es bereits kurz nach seiner Applikation den Acetylcholin-Metabolismus und wirkt damit auch neuroprotektiv. Diese protektiven Ergebnisse weisen auf eine therapeutische Option bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, hin. Jedoch werden in weiteren experimentellen Studien der postoperative Effekt nach Erwachen sowie die funktionelle Relevanz untersucht werden müssen, um eine Empfehlung für eine intraoperative Gabe von Physostigmin auszusprechen.