

Sissi Xi Hu

Dr. med.

Die Wirkung von Methysergid, Cinanserin und CDP-Cholin auf die Frühphase der Verbrennungskrankheit am Rattenmesenterium

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Kremer

Verbrennungen, die mehr als 20% der Körperoberfläche betreffen, führen zum systemischen Schockzustand mit generalisierten Ödembildungen. Multiple Organschädigungen und Dysfunktionen können folgen.

Serotoninantagonisten und CDP-Cholin reduzierten in der Sepsisforschung die Ödementstehung. Aufgrund der ähnlichen Pathogenese wurden diese Stoffe auf eine vergleichbare Wirkung bei der Verbrennungskrankheit untersucht, dabei wurden vor allem die Plasmaextravasation und die Leukozyten-Endothel-Interaktionen analysiert.

Die Verbrennungskrankheit wird durch Burnplasmatransfer ausgelöst, wie bereits in Vorarbeiten etabliert wurde. Dazu wurden männlichen Wistar-Ratten ein Verbrühungstrauma, welches 30% ihrer Körperoberfläche einnahm, durch kochendes Wasser (100°C, 12 Sekunden) zugesetzt. Das Plasma wurde vier Stunden später nach der Euthanasie des Spendetiers gewonnen und als 10%ige Verdünnung der Positivkontroll- und den Versuchsgruppen infundiert. Die Tiere der Negativkontrollgruppe erhielten eine kontinuierliche Infusion mit Shamburnplasma (37°C, 30% Körperoberfläche, 12 Sekunden). Die Versuchsgruppen erhielten zusätzlich noch einen Bolus des jeweiligen Medikaments (Methysergid 1mg/kg Körpergewicht, Cinanserin 1mg/kg Körpergewicht, CDP-Cholin 100mg/kg Körpergewicht) vor der Laparotomie. Die Plasmaextravasation und die Leukozyten-Endothel-Interaktion wurden zu den Zeitpunkten T₀, T₆₀ und T₁₂₀ nach Beginn der kontinuierlichen Plasmatransfusion via Intravitalmikroskopie von Mesenterialvenolen erfasst. Zusätzlich wurden weitere makro- (mittlerer arterieller Druck, Herzfrequenz) und mikrohämodynamische (Flussgeschwindigkeit, Wandscherrate etc.) Parameter aufgenommen.

Der Burnplasma-Transfer löst eine signifikante Zunahme der Gefäßpermeabilität und der Leukozyten-Endothel-Interaktion im Vergleich zur Negativkontrollgruppe aus. Die intravenöse Gabe von Methysergid, Cinanserin und CDP-Cholin vor der Laparotomie bewirken eine signifikante Reduktion der Plasmaextravasation und der Leukozytenadhärenz, sodass diese Parameter in den Versuchsgruppen sich nicht von der Negativkontrolle unterscheiden.

Die Reduktion der Gefäßwandschädigung wird wahrscheinlich sowohl durch Leukozyten-abhängige als auch durch Leukozyten-unabhängige Mechanismen ausgelöst. Dabei scheinen die 5HT_{2A}-Rezeptoren in der Pathogenese der Verbrennungskrankheit eine wichtige Rolle zu spielen. Auch bei

CDP-Cholin bedarf es weiterer Untersuchungen der Wirkungsweise auf molekularer Ebene. Außerdem sollen dabei auch mögliche Nebenwirkungen aufgedeckt werden. Ein Posttreatmentmodell mit Beurteilung des Gesamtüberlebens kann eine klinische Wirksamkeit besser abbilden.

Mit dem Einsatz dieser Stoffe können neue therapeutische Ansatzpunkte geschaffen werden, die möglicherweise die Mortalitätsrate sowie die Aufenthaltsdauer betroffener Patienten auf der kostspieligen Intensivstation reduzieren können.