

Rebecca Rulof
Dr. med.

Neuroinflammation und Physostigmin: Psychometrische Untersuchungen an Ratten nach Leberteileresektion

Fach: Anaesthesiologie

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

Hintergrund und Fragestellung: Infolge von chirurgischen Eingriffen unter Narkose kann es zu einem postoperativen Delir kommen. Ätiologische Faktoren dieser Erkrankung sind vermutlich u. a. eine verminderte cholinerge Neurotransmission sowie Neuroinflammation infolge des Operationstraumas. Der indirekt parasymphomimetisch wirksame Cholinesteraseinhibitor Physostigmin erhöht durch reversible Hemmung der Acetylcholinesterase die synaptische Konzentration von Acetylcholin und wird daher aktuell bereits zur Therapie des zentralen anticholinergen Syndroms eingesetzt. Auch bei Sepsis, Stress oder nach chirurgischen Eingriffen konnten experimentell neuroprotektive und antiinflammatorische Wirkungen des Cholinesteraseinhibitors festgestellt werden. Die vorliegende Arbeit untersucht, welche Auswirkungen eine Leberteileresektion als typischer operativer Eingriff ohne organspezifische Veränderungen auf die Kognition sowie Explorationsverhalten und Lokomotion in einem Tiermodell an Ratten nimmt und wie diese durch eine einmalige intraoperative Gabe von Physostigmin beeinflusst werden können. Dieser Eingriff verursachte in vorangegangenen Experimenten eine Neuroinflammation, die durch Physostigmin abgemildert wurde, der funktionelle Aspekt dieser Beobachtung ist jedoch bisher unklar.

Methodik: Untersucht wurden dazu 35 männliche Wistar-HAN-Ratten: Die Kontrollgruppe (Gruppe I) bestand aus 10 Tieren und wurde ausschließlich einer 30-minütigen Sevofluran-Narkose unterzogen; bei den Gruppen II und III wurde unter Sevofluran-Narkose eine Leberteileresektion durchgeführt, wobei Gruppe III einmalig intraoperativ Physostigmin intravenös erhielt, Gruppe II Natriumchlorid-Lösung als Placebo. Es erfolgte eine intraoperative Blutabnahme zur Durchführung laborchemischer Untersuchungen. Vor der Intervention wurden die Tiere für fünf Tage mit konstanter sichtbarer und unsichtbarer Plattform im Morris Water Maze trainiert sowie im Hole Board untersucht; 180 Minuten und 24 Stunden postoperativ wurden erneut psychometrische Untersuchungen in Morris Water Maze und Hole Board durchgeführt. Nach der letzten psychometrischen Testung wurde den Tieren unter Narkose erneut Blut abgenommen; anschließend wurden sie getötet und ihr

Hippocampus entnommen. Es wurden die Acetylcholin-Konzentration im Hippocampusgewebe sowie die Corticosteronkonzentration im Blutplasma zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

Ergebnisse: Gezeigt werden konnten dabei

- präoperativ die Trainierbarkeit der Ratten im Morris Water Maze,
- eine transiente Minderung der spontanen Lokomotion und des Explorationsverhalten im Hole Board 180 Minuten nach Leberteilresektion, welche nicht von Physostigmin beeinflusst wurde,
- keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen bezüglich der postoperativen Gedächtnisleistung im Morris Water Maze,
- keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen bezüglich der Acetylcholin-Konzentration im Hippocampus,
- eine gegenüber dem präoperativen Training signifikant erhöhte postoperative Schwimmgeschwindigkeit bis 24 Stunden nach alleiniger Leberteilresektion, aber nur bis 180 Minuten postoperativ nach intraoperativer Physostigmingabe,
- eine signifikante positive Korrelation der Schwimmgeschwindigkeit im Probe Trial mit der Corticosteronkonzentration im Blut 24 Stunden postoperativ, sowie
- ein signifikanter postoperativer Anstieg der intraplasmatischen Corticosteronkonzentration nach Leberteilresektion, der durch Physostigmin gegenüber Placebo signifikant verringert wurde.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind mit vorherigen Erkenntnissen zum cholinergen antiinflammatorischen Reflex und der neuroprotektiven Wirkung von Physostigmin vereinbar. Die psychometrischen Methoden zeigten indes eine transiente Auswirkung der Operation auf Verhalten und Aktivität, nicht aber auf die Gedächtnisleistung der Tiere; demzufolge konnte auch kein Einfluss von Physostigmin auf eventuelle postoperative kognitive Veränderungen gezeigt werden. Weitergehende Experimente zu den kognitiven Auswirkungen von Narkose und Operation sowie der Gabe von Physostigmin z. B. anhand des Object Recognition Memory- und/oder Object Location Memory-Tests sind daher von Interesse. Es kann auf Grundlage des vorliegenden Tierexperimentes keine Aussage darüber getroffen werden, ob Physostigmin zur Prophylaxe von postoperativem Delir oder postoperativer kognitiver Dysfunktion zum Einsatz kommen kann.