

Henriette Franziska Klein
Dr. med.

Auswirkungen von Ketanserin und Physostigmin auf die Entstehung der Verbrennungskrankheit – Intravitalmikroskopische Untersuchung am Rattenmesenterium

Fach/Einrichtung: Plastische Chirurgie, Universität Heidelberg/ BG
Ludwigshafen

Doktorvater: Prof. Dr. med. Ulrich Kneser

Großflächige Verbrennungstraumata mit einer betroffenen Körperoberfläche von über 20% führen zu einer systemischen Entzündungsantwort mit der Ausbildung einer erhöhten Gefäßpermeabilität, der Ausbildung eines Verbrennungsödems, eines hypovolämischen Schocks sowie eines Multiorganversagens. Die Freisetzung verschiedener immunmodulierender Mediatoren wie $\text{TNF}\alpha$ -, verschiedener Interleukine und Serotonin führt über komplexe Kaskaden zu einem systemischen Endothelschaden. Bereits vier Stunden nach Verbrennungstrauma kann das „Verbrennungsplasma“ in gesunden Individuen ein systemisches Kapillarleck auslösen. Der Einfluss von Neutrophilen auf die Endothel-Intaktheit ist dabei bisher unklar.

Ziel dieser experimentellen, intravitalmikroskopischen Arbeit war es zwei verschiedene mediatorvermittelte Mechanismen und deren Rolle auf die Ausbildung eines Verbrennungsödems im Rahmen der Verbrennungskrankheit zu untersuchen.

Erstens wurde untersucht, inwiefern Ketanserin über einen spezifischen 5-HT_{2a} -Antagonismus die Ausbildung der durch Plasmatransfer induzierten Verbrennungskrankheit reduzieren oder sogar verhindern kann.

Ein weiterer Fokus lag auf dem sogenannten Cholinergic Anti-inflammatory Pathway. Hier wurde evaluiert, inwiefern dieser eine Rolle in der Verbrennungskrankheit spielt und ob Physostigmin als Cholinergikum über diesen möglichen Mechanismus die Ausbildung einer erhöhten Gefäßpermeabilität verhindert werden kann. Zusätzlich zur Gefäßpermeabilität mit konsekutiver Ödembildung wurde der Einfluss der genannten Interventionen (Applikation von Ketanserin und Physostigmin) auf die Leukozyten-Endothel-Interaktionen analysiert.

Das Versuchsmodell ermöglicht es, über eine Darmauslagerung mikrozirkulatorische Veränderungen des Mesenteriums der Ratte in der Frühphase der Verbrennung mikroskopisch zu beobachten.

Spendertiere, männliche Wistarratten, wurden einem Verbrennungstrauma durch kochendes Wasser (100°C Wasser, 12 Sekunden, 30% Körperoberfläche) ausgesetzt. Vier Stunden nach Trauma erfolgte die Euthanisierung und (Burn-)Plasmagewinnung für die Positivkontrolle. Analog hierzu erfolgt die Gewinnung von Shamburnplasma (37°C, 12 Sek., 30 % KOF) für die Negativkontrolle. Den Versuchstieren wurde das Burn- oder Shamburn-Plasma in einer 10%-Verdünnung jeweils kontinuierlich über den zweistündigen Versuchsaufbau infundiert. Die zwei Versuchsgruppen erhielten zusätzlich zum Burnplasma einen Bolus Ketanserin (1mg/kg KG), einem spezifischen Serotonin-Antagonisten, oder Physostigmin (70 µg/kg KG), einem Cholinergikum.

Die Plasmaextravasation und das Leukozyten-Endothelverhalten wurde intravitalmikroskopisch zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten $t = 0$ min, $t = 60$ min und $t = 120$ min beobachtet und bestimmt. Ebenso wurden regelmäßig makro- und mikrohämodynamische Messparameter bestimmt.

Die Anwendung von Physostigmin konnte eine signifikante Reduktion der Ausbildung eines Verbrennungsödems im Rahmen der Verbrennungskrankheit zeigen. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass der Cholinergic Anti-inflammatory Pathway eine Rolle im Verbrennungstrauma spielen kann.

Ebenso wurde nachgewiesen, dass ein 5HT_{2a}-Rezeptor-Antagonismus mit Ketanserin auch zu einer Reduktion der Plasmaextravasation nach Burnplasmatransfer führt. Der Einfluss der Leukozyten-Endothel-Interaktion ist hierbei weiterhin unklar.

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass eine Reduktion der systemischen Reaktion nach Verbrennungstrauma sowohl durch Ketanserin als auch Physostigmin erzielt werden kann. Im weiteren Verlauf muss nun eine weitere Validierung der Ergebnisse in realitätsnäheren Kontexten erfolgen mit der Frage nach Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse in den menschlichen Kontext.