

Christoph Pierre Martin Peter
Dr. med.

Einfluss von Serotoninrezeptor-Antagonisten auf Mastzellaktivität und postkapillare Plasmaextravasation im Mesenterium der Ratte bei Endotoxinämie –eine intravital-mikroskopische Studie-

Geboren am 25.01.1974 in Heidelberg
Reifeprüfung am 14.06.1993 in Darmstadt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003
Physikum am 07.09.1998 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Bruchsal und Genf
Staatsexamen am 29.04.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Prof. Dr. E. Martin

Die Sepsis gehört immer noch zu einem schwerwiegenden Krankheitsbild mit hohen gesamtwirtschaftlichen Kosten. Um dieses Syndrom besser therapieren zu können ist es wichtig die genauen pathophysiologischen Vorgänge zu kennen. Leider ist jedoch der genaue Pathomechanismus der Sepsis noch immer nicht vollständig geklärt. So wurde beispielsweise lange Zeit der entstehende Endothelschaden primär auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion zurückgeführt. Durch Inhibierung dieser Interaktion mit Fucoidin kann jedoch auch eine Plasmaextravasation aufgezeigt werden. Ebenfalls gibt es während der Sepsis eine hohe Mastzellaktivität, deren Unterbindung keinen Einfluss auf eine leukozytenunabhängige Plasmaextravasation hat, jedoch ist eine Beeinflussung der leukozytenabhängigen Plasmaextravasation denkbar. Durch Antagonisieren des bei Entzündungen auftretenden Serotonins mit dem 5-HT_{1/2/7}-Antagonisten Methysergid kann eine signifikante Reduktion der Plasmaextravasation und der Mastzellaktivität in einem leukozytenunabhängigen Endotoxinmodell erzielt werden. Aufgrund der unspezifischen Methysergidwirkung war es nun das Ziel, eine möglichst genaue Rezeptorspezifisierung vorzunehmen und daraus mögliche synergistische Effekte hinsichtlich innovativer Therapieansätze abzuleiten. Aufgrund der Rezeptorverteilung im peripheren Gewebe fokussierte die Untersuchung auf die Rezeptoren der Gruppen 5-HT₁ und 5-HT₂. Dazu wurden die Serotoninantagonisten Methysergid (5-HT_{1/2/7}), Cinanserin (5-HT₂) und Ketanserin (5-HT_{2A}) benutzt. Männliche Wistar-Ratten wurden in fünf Gruppen zu je zwölf Tieren randomisiert. Die Tiere der Kontrollgruppen erhielten in der NaCl-Gruppe nur physiologische Kochsalzlösung, die Tiere in der Fuco/LPS-Gruppe erhielten Fucoidin (25 mg/kg Körpergewicht) vor Laparotomie und LPS (2 mg/kg Körpergewicht/Stunde) als kontinuierliche Infusion nach der Ausgangsmessung. In den Therapiegruppen erhielten die Tiere ebenfalls Fucoidin und LPS in den oben genannten Dosierungen und zusätzlich jeweils einen der unterschiedlichen Serotoninrezeptor-Antagonisten: Methysergid (1 mg/kg Körpergewicht; Fuco/LPS/Methy-Gruppe), Cinanserin (5 mg/kg Körpergewicht; Fuco/LPS/Cinan-Gruppe) oder Ketanserin (1 mg/kg Körpergewicht; Fuco/LPS/Ketan-Gruppe). Nach Katheterisierung der A. carotis und der V. jugularis wurden die Tiere laparotomiert in Seitenlage auf eine spezielle Plexiglasbühne installiert und anschließend eine Dünndarmschlinge ausgelagert. Zu den Messzeitpunkten 0-Minuten, 60-Minuten und 120-Minuten wurde eine postkapillare Venole intravital mikroskopiert. Erfasst wurden folgende Parameter: der Venolendurchmesser, die Erythrozytengeschwindigkeit, der Volumenfluss, die Wandscherrate, die Anzahl der adherenten und rollenden Leukozyten, die Mastzellaktivität und die Plasmaextravasation.

Die Ergebnissen zeigen bei den mikro- wie auch bei den makrohämodynamischen Parametern zwischen den Therapie- und den Kontrollgruppen keine Unterschiede, die Einfluss auf die Plasmaextravasation haben könnten.

Nach Gabe von Fucoidin und unabhängig vom verwendeten Serotoninrezeptor-Antagonisten kann die Plasmaextravasation signifikant zur Fuco/LPS-Gruppe gesenkt werden. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit Serotoninantagonisten behandelten Tieren und den Tieren der NaCl-Gruppe.

Mit dem selektiven 5-HT_{2A} Antagonisten Ketanserin wird die Plasmaextravasation im gleichen Ausmaß gesenkt wie nach Gabe der 5-HT₂ (Cinanserin) und 5-HT_{1/2/7} (Methysergid) Antagonisten. Ebenfalls kann durch alle Antagonisten die Mastzellaktivität signifikant zur Fuco/LPS-Gruppe gesenkt werden.

Dies lässt den Schluss zu, dass während der frühen Endotoxinämie die Serotonin-bedingten Effekte hinsichtlich Mastzellaktivität und Plasmaextravasation über den 5-HT_{2A} Rezeptor vermittelt werden.

Es wäre nun denkbar, dass durch die Inhibierung der Mastzellaktivität über den 5-HT_{2A} Rezeptor gleichzeitig eine geringere Ausschüttung von Mediatoren aus Mastzellen erreicht wird. Somit würden die Mastzellen im Endotoxinmodell eine Mediatorrolle zwischen der leukozytenunabhängige und der leukozytenabhängigen Plasmaextravasation spielen. Die Folge wäre eine mögliche Reduzierung der Mastzell-bedingten Leukozyten-Endothel-Interaktion und folglich auch eine Verminderung des leukozytenabhängigen Endothelschadens durch Serotoninantagonismus.

Serotonin-bedingte Effekte in der Pathophysiologie der leukozytenunabhängige Plasmaextravasation bei früher Endotoxinämie können nicht durch eine Serotoninfreisetzung aus Mastzellen erklärt werden. Womöglich wird das Serotonin von Thrombozyten freigesetzt, deren Rolle bei Endotoxinämie bisher noch nicht vollständig geklärt ist.

Die synergistischen Effekte einer 5-HT_{2A} Rezeptorblockade im Hinblick auf leukozytenunabhängige Plasmaextravasation und Mastzellaktivität und darüber auch potentiell auf die leukozytenabhängige Plasmaextravasation, erhöhen die Bedeutung des Serotonins in der Pathophysiologie der Endothelschädigung während früher Endotoxinämie. Sie eröffnen damit einen möglichen neuen Therapieansatz in der Sepsisforschung.