

Nevin Yilmaz-Zeytin
Dr. med.

Einfluss von Serotonin-Rezeptor-Antagonisten und PAF-Rezeptor-Antagonisten auf Mastzellaktivität und postkapilläre Plasmaextravasation im Mesenterium der Ratte bei Endotoxinämie

Geboren am 15.04.1973 in Bayburt
Staatsexamen am 08.05.2001 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsach: Anaesthesiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Walther

In der Pathogenese des Multiorganversagens bei Sepsis kommt dem Endothelschaden mit nachfolgender Plasmaextravasation und konsekutivem interstitiellem Ödem eine herausragende Bedeutung zu. Neben einer Schädigung des Endothels aus einer Leukozyten-Endothel Interaktion heraus, findet auch eine leukozytenunabhängige Endothelschädigung statt. Der Intestinaltrakt nimmt dabei eine zentrale Stellung im Sepsisgeschehen ein. Durch Störung der Mikrozirkulation und nachfolgender Hypoxie des Gewebes kommt es zur Schädigung der Mukosabarriere und damit zur Translokation von Bakterien, was den septischen Verlauf aggraviert und zu einem Circulus vitiosus führt. Die Pathophysiologie und die Pathogenitätsfaktoren des leukozytenunabhängigen Endothelschadens sind nach wie vor ungeklärt.

Ziel dieser Arbeit war es, nach Inhibierung der Leukozytenadhärenz durch Fucoidin, die Bedeutung von Serotonin und Plättchen-Aktivierenden-Faktor auf die leukozytenunabhängige Endothelschädigung bei Endotoxinämie zu untersuchen.

Hierzu wurden 5 Gruppen zu jeweils 10 Tieren gebildet: Kontrollgruppe (NaCl-Infusion), Endotoxin-Gruppe, Endotoxin/Fucoidin-Gruppe, Endotoxin/Fucoidin/PAF-Antagonisten-Gruppe und Endotoxin/Fucoidin/5HT-Antagonisten-Gruppe. Nach kontinuierlicher Endotoxinapplikation zeigte sich in der Endotoxin/Fucoidin/PAF-Antagonisten-Gruppe und Endotoxin/Fucoidin/5HT-Antagonisten-Gruppe im Vergleich zur Endotoxin/Fucoidin-Gruppe eine signifikant niedrigere Plasmaextravasation. Die Wandscherrate zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, sodass die Unterschiede der Gefäßpermeabilität in keine Korrelation mit mikrovaskulären Veränderungen gestellt werden können.

Da Endotoxin ebenfalls ein potenter Mastzellaktivator ist, wurde mittels einer Färbemethode mit Ruthenium Red der Aktivierungsgrad der Mastzellen bestimmt. Durch den Serotonin-Antagonisten und den PAF-Antagonisten wurde die Mastzellaktivität signifikant zur Endotoxin/Fucoidin-Gruppe gesenkt. Der gleichsinnige Verlauf zwischen Plasmaextravasation und Mastzellaktivität lässt auf eine Rolle der mesenterialen Mastzellen in der Pathophysiologie des frühen Endothelschadens bei Endotoxinämie schließen.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die frühe leukozytenunabhängige Plasmaextravasation sowie die Mastzellaktivität durch den PAF-Antagonisten Ginkgolid B und den Serotonin-Antagonisten Methysergid signifikant reduziert werden. Dadurch wird eine Beteiligung von PAF und Serotonin an der leukozytenunabhängigen Endothelschädigung während Endotoxinämie belegt. Der genaue zu Grunde liegende Mechanismus ist aus den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht abzuleiten.