

Elke Petri

Dr. med.

**Veränderung der Mikrozirkulation durch selektive Serotoninrezeptorblockade bei
experimenteller Endotoxinämie
-Eine intravitalmikroskopische Studie-**

Geboren am 03.04.1979 in Temeschburg

Staatsexamen am 08.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater. Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Walther

Auch heute noch spielen mikrozirkulatorische Veränderungen eine große Rolle in der Entwicklung der klinischen Manifestation der schweren Sepsis. Dabei trägt der Endothelschaden maßgeblich zur hohen Mortalität beim septischen Schock bei. Neuere Experimente mit dem GP IIb/IIIa Antagonisten Abciximab weisen auf einen großen Einfluss der Thrombozyten als Mediatoren endothelialer Dysfunktion während der Endotoxinämie hin. In verschiedenen experimentellen Modellen zeichnen sich die Thrombozyten als wichtige Bestandteile in der Sepsis aus.

Im Inflammationsgeschehen wie Thrombose, Ischämie und bei der Endotoxinämie setzen aktivierte Thrombozyten Serotonin frei. Serotonin wird durch enterochromaffine Zellen des Gastrointestinaltraktes synthetisiert und freigesetzt. Es wird von Endothelzellen und Thrombozyten aufgenommen, in welchen es in hohen Konzentrationen zu finden ist. Das freigesetzte Serotonin, welches mit seinen eigenen Rezeptoren auf den aktivierten Thrombozytenoberflächen interagiert ist für die Thrombozytenaggregation verantwortlich. Dabei steigert es das Ausmaß der Thrombozytenaggregation und die Freisetzung granulärer Thrombozytenprodukte und Arachidonsäuremetabolite, da die Konzentrationen der Agonisten ansonsten zu gering wären. Dies bewirkt weitere Thrombotytenaggregation und Serotoninfreisetzung.

Es gibt nur wenige Daten, die die Vorteile und Risiken der Veränderung der Mikrozirkulation durch Serotonin untersuchen. Deshalb haben wir die Effekte der Serotoninrezeptorantagonisten Methysergid (5-HT-1, 2, 7) und Ketanserin (5-HT-2A) auf mikrozirkulatorische Veränderungen in der Sepsis untersucht.

Bei männlichen Wistar Ratten wurde durch kontinuierliche Infusion von Endotoxinen eine Sepsis induziert. Die Tiere wurden in einen Pre- und Posttreatment-Block randomisiert. Tiere der LPS-Gruppe erhielten eine kontinuierliche Infusion von 2 mg/kg Körpergewicht pro Stunde in 0,9 % physiologischer Kochsalzlösung gelöstes LPS. Im Pretreatment erhielten die Behandlungsgruppen 10 Minuten vor der ersten Messung zusätzlich zur LPS-Infusion entweder 1 mg/kg Körpergewicht Methysergid oder 1 mg/kg Körpergewicht Ketanserin. Im Posttreatment wurde den Behandlungsgruppen 30 Minuten nach der ersten Messung zusätzlich zur LPS-Infusion entweder 1mg/kg Körpergewicht Methysergid oder 1mg/kg Körpergewicht Ketanserin verabreicht. Tiere der Kontrollgruppe erhielten eine 0,9 %ige volumenäquivalente Menge physiologischer Kochsalzlösung anstelle von Endotoxin. Die LPS-Gruppe diente als Vergleichsgruppe, die NaCl-Gruppe als Kontrollgruppe.

Nach Katheterisierung der A. carotis und der V. jugularis und Tracheotomie wurden die Tiere laparotomiert und auf einer speziellen Plexiglasbühne platziert. 30 Minuten vor der ersten Messung wurde eine Dünndarmschlinge ausgelagert. Zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten wurde eine vorher ausgewählte postkapilläre Venole intravital mikroskopiert.

Dabei wurden die Erythrozytengeschwindigkeit, die Wandscherrate, die Anzahl der adhären und rollenden Leukozyten und die Plasmaextravasation gemessen.

Die Ergebnisse der Hämodynamik zeigen zwischen den Therapie- und Kontrollgruppen keine Unterschiede. Insofern können Leukozytenadhärenz und Plasmaextravasation nicht davon beeinflusst worden sein. Sowohl durch Methysergid als auch durch Ketanserin konnten die Anzahl der adhären Leukozyten und die Plasmaextravasation im Pretreatment genauso wie im Posttreatment signifikant im Verhältnis zur LPS-Vergleichsgruppe gesenkt werden. Es bestanden keine Signifikanzen zwischen den Behandlungsgruppen und der NaCl-Kontrollgruppe.

Dies lässt darauf schließen, dass Thrombozyten, die grosse Mengen an gespeichertem Serotonin enthalten, eine nicht unbedeutende Rolle bei der Entstehung mikrozirkulatorischer Störungen in der Sepsis spielen. In der Sepsis aktivierte Thrombozyten interagieren mit Endothelzellen durch Zell-zu-Zell-Kontakte. Das nun aktivierte Endothel exprimiert einerseits vermehrt Adhäsionsmoleküle und ermöglicht so weiteren immunkompetenten Zellen die Adhäsion an die Gefäßwand, welches eine wesentliche Voraussetzung zur Transmigration und Chemotaxis zum Entzündungsort bildet. Andererseits bewirkt die Aktivierung des Endothels möglicherweise eine Kontraktion einzelner Zellen, die zur Bildung zwischenzellulärer Spalten führt und so die Transmigration erst ermöglicht.

Methysergid und Ketanserin scheinen diese Effekte über den 5-HT-2A Rezeptor zu hemmen. Möglicherweise spielt auch die Beeinflussung verschiedener Chemotaxine und Zytokine wie Il-1, Il-6 und TNF- α durch eine modifizierte Serotoninrezeptorwirkung eine Rolle.

Eine Beeinflussung der Thrombozytenaktivierung und -interaktion durch die Serotoninantagonisten Ketanserin und Methysergid führt zu einer Verringerung der Leukozytenadhärenz und der Plasmaextravasation und stellt damit eine neue, viel versprechende Therapiemöglichkeit zur Verbesserung der Mikrozirkulation in der Sepsis dar.

