

Marie Dorothée Abé
Dr. med.

Auswirkungen einer Transfusion von Verbrennungsplasma auf die mesenteriale
Mikrozirkulation im Modell der Wistar-Ratte

Geboren am 05.11.1981 in Mannheim
Staatsexamen am 11.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. C. Heitmann

In der Bundesrepublik Deutschland werden etwa 1500 Schwerverbrannte jährlich behandelt. Ihr Überleben hängt wesentlich von dem Ausmaß ihrer Verbrennung ab. Ursache dieses Phänomens ist die Verbrennungskrankheit, die sich bei Verbrennungen von mehr als 20 Prozent der Körperoberfläche entwickelt. Sie ist gezeichnet durch systemischen Schock mit generalisiertem Ödem und Dysfunktionen verschiedener Organsysteme. Diese generalisierte Immunreaktion wird von verschiedenen Mediatoren hervorgerufen, wobei immunmodulative Zytokine als vorherrschend angenommen werden. Diese immunologisch bedingten Reaktionen werden schon im frühen Verlauf der Verbrennungskrankheit sichtbar und setzen ihrerseits wiederum verschiedene andere Systeme des Körpers in Gang, wie die Gerinnung, die Immunabwehr, die Leukozyten- und die Thrombozytenaktivierung. Die überschießenden Reaktionen der genannten Systeme greifen viele Organsysteme an, unter anderem das Herz, die Lunge, die Nieren, die Leber, den Magen-Darm-Trakt und die Muskulatur. Ziel dieser experimentellen Studie war die Entwicklung eines Versuchsmodells, das allein durch den Transfer von Verbrennungsplasma in gesunden Ratten die Verbrennungskrankheit hervorruft, um zusätzliche Faktoren wie Schmerz und vegetative Reaktionen zu minimieren und die mediatorvermittelten Effekte in den Mittelpunkt zu stellen. Männliche syngene Wistar-Ratten erhielten eine drittgradige Verbrühung von 30% KOF in Barbituratnarkose und nach Euthanasierung 4h posttraumatisch wurde das Plasma gewonnen. Dieses wurde den Versuchstieren in unterschiedlicher Verdünnung (100%, 10% und 1% in Kochsalzlösung) über 2h infundiert. Positivkontrolltiere erhielten eine identische Verbrühung und wurden direkt nach 4h untersucht. Als Negativkontrolle dienten Tiere, die eine sogenannte Sham-Verbrennung erlitten (Verbrühung mit 37°C Wasser). Die anschließende Untersuchung erfolgte fluoreszenzmikroskopisch an postkapillären Venolen des ausgelagerten Ratten-Mesenteriums auf eine gesteigerte Plasmaextravasation von fluoreszenzmarkiertem Albumin sowie auf die Leukozytenaktivierung (lockere und feste Adhärenz am Endothel). Zusätzlich wurden zur Validierung der Versuche mikro- und makrohämodynamische Parameter untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalyse und Bonferroni-Korrektur zur Untersuchung der Unterschiede zwischen Gruppen. Innerhalb der Gruppen erfolgte ein T-Test. Veränderungen wurden als signifikant ab einem P-Wert < 0.05 bewertet.

6. Zusammenfassung 68 Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich makro- und mikrohämodynamischer Parameter. Die Verbrennungsplasma-Gruppen (100%, 10% und 1% in Kochsalzlösung und die Positiv-Kontroll-Gruppe zeigten eine signifikante Erhöhung der Plasmaextravasation, im Gegensatz zur Negativ-Kontrolle, die keine signifikanten Veränderungen aufwies. Die Unterschiede zwischen der Positiv-Kontroll-Gruppe und den Verbrennungsplasma-Gruppen zeigten keine Signifikanz, wo hingegen die Veränderungen dieser Gruppen sich signifikant von denen der Negativ-Kontroll-Gruppe unterschieden. Die rollenden Leukozyten zeigten in allen Versuchsgruppen keine signifikanten Veränderungen. Die Anzahl der adhärennten Leukozyten dagegen stieg in allen Gruppen, mit Ausnahme der

Negativ-Kontroll-Gruppe, signifikant an. Das Ausmaß dieses Anstiegs war hinsichtlich der Verdünnungen dosisabhängig. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass vier Stunden nach einer thermischen Verletzung bereits genügend Mediatoren gebildet wurden, um mit Hilfe einer Plasmaübertragung eine Verbrennungskrankheit in gesunden Ratten hervorzurufen, selbst mit auf nur 1% verdünntem Plasma. Das verbrannte Gewebe scheint daher zu diesem Zeitpunkt nicht länger verantwortlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Verbrennungskrankheit zu sein. Die thermische Verletzung dagegen ist obligatorisch für deren Entwicklung, da die Infusion von Nicht- Verbrennungsplasma keinen Anstieg der Gewebspermeabilität hervorruft. Leukozyten werden ebenso durch die thermische Verletzung wie durch das Verbrennungsplasma aktiviert. Die Rolle der Leukozyten-Endothel-Interaktion für die Entstehung der Gefäßpermeabilität bleibt allerdings unklar und bedarf weiterer Untersuchung.