

Nikolaos-Ioannis Pizanis

Dr. med.

Mikrozirkulation nach extrakorporaler Zirkulation:

Modulation durch Dextran , Hydroxyäthylstärke und RescueFlow®

Geboren am 27.06.1973

Reifeprüfung am 24.05.1991 in Saarbrücken

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis WS 1999/2000

Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 14.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. Jakob

Einleitung: Die klinischen Komplikationen der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) sind die Folge einer systemischen Aktivierung von zellulären und humoralen Faktoren sowie einer Dysregulation der Mikrozirkulation. Um in vivo die Effekte der EKZ auf die Mikrozirkulation zu untersuchen wurde das Modell der Hamsterrückenkammer modifiziert und als Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion wurde im Anschluß an die EKZ eine erhöhte Leukozyten/Endothel Interaktion festgestellt.

Ziel der Studie: Zur Prophylaxe der schädlichen Auswirkungen der EKZ wurden in der vorgelegten Arbeit die Kolloide Dextran 60, Hydroxyethylstärke (HAES), eine hypersaline hyperonkotische Lösung (RescueFlow®) sowie eine doppelte Ringer-Menge (um die onkotische Potenz der Kolloide auszugleichen) gegenüber einer Ringer Kontrolle jeweils als Füllungslösung der Schlauchsysteme verwendet und miteinander verglichen.

Material und Methode: die Versuche wurden an wachen, zuvor in Narkose mit einer Rückenhautkammer und arteriellen/venösen Katheter ausgestatteten, syrischen Goldhamstern durchgeführt. Zur Durchführung der EKZ wurde Blut mittels einer Rollerpumpe über einen arteriellen und einen venösen Zugang für 30 Minuten durch ein Schlauchsystem geleitet. Die

Tiere wurden randomisiert einer der 5 Versuchsgruppen zugeteilt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Hämodynamik und intravitalmikroskopisch die Leukozyten/Endothel Interaktion sowie die Gewebepfusion beobachtet.

Ergebnisse: 1) Extrakorporale Zirkulation mit Ringer als Priming-Lösung führte zu einem signifikanten Anstieg an rollenden Leukozyten und adhärenen Leukozyten in postkapillären Venolen 2) Dextran konnte die Leukozytenaktivierung signifikant hemmen (rollenden Leukozyten und adhärenen Leukozyten) 3) Die Gruppe mit doppelter Ringer Menge konnte die *Roller* signifikant vermindern, zeigte allerdings auch bei den *Stickern* einen inhibitorischen Effekt 4) HAES und RescueFlow[®] zeigten keine protektive Wirkung 5) Mikrohemodynamische Parameter wie Erythrozytengeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser und funktionelle Kapillardichte waren in keiner der Gruppen signifikant verändert.

Diskussion: Die unterschiedlichen Effekte auf die Leukozyten/Endothel Interaktion bei gleichen kolloidosmotischen Druckwerten und Hämatokrit-Verhalten der Kolloide Dextran und HAES sowie der hypersalinen/-onkotischen RescueFlow[®] Lösung weisen auf einen zusätzlichen hämodilutionsunabhängigen Mechanismus von Dextran hin. 1) Wirkung als Radikalfänger: unter der verbreiteten Hypothese, daß Sauerstoff-Radikale eine Verstärkung der Expression von Adhäsionsmolekülen und daraufhin eine vermehrte Leukozyten/Endothel Interaktionen auslösen, kann die protektive Wirkung von Dextran 60 zum Teil auf die Inhibition von Radikalen zurückgeführt werden. 2) die Dextran-Moleküle können Adhäsionsmoleküle auf Leukozyten, Thrombozyten sowie Endothelzellen bedecken. Diese Eigenschaft unterdrückt die Leukozyten/Endothel Interaktion und kann ebenfalls die signifikante protektive Wirkung von Dextran 60 zumindest teilweise erklären. Die fehlende protektive Wirkung von HAES und RescueFlow[®] deutet außerdem auf zusätzliche/verschiedene Pathomechanismen bei der Entstehung systemischer Entzündungserscheinung nach EKZ hin, im Gegensatz zu Voruntersuchungen nach Ischämie/Reperfusion, bei der sich beide Lösungen bewährt haben. Interessanterweise zeigte auch die Gruppe mit doppelter Ringer Menge (zusätzliche Gabe von 1 ml Ringer) eine Inhibition der rollenden Leukozyten. Dafür gibt es zur Zeit keine Erklärung, zumal alle hämodynamischen Parameter nur physiologische Schwankungen zeigten.

Die bessere Wirksamkeit von Dextran 60 begründet sich vermutlich in der direkten Hemmung der Zelladhäsion sowie durch das Abfangen freier Sauerstoffradikale. Diese protektiven Effekte von Dextran weisen darauf hin, daß Dextran möglicherweise ein geeignetes Kolloid für den Einsatz bei Extrakorporaler Zirkulation ist.

Weiterführende Studien: 1) Untersuchungen zur gezielten Hämodilution auf 30% einerseits oder gezielter Aggregationshemmung andererseits und deren Auswirkung auf die Leukozyten/Endothel Interaktion sowie 2) arterielle Leukozyten/Endothel Wechselwirkungen und eventuelle Unterschiede im Vergleich zu den venösen Vorgängen sind weitere Schritte zur Erforschung der systemischen Veränderungen nach extrakorporalen Zirkulation.