

Viktoria Elisabeth Margarethe Mertin

Dr. med.

Charakterisierung des kardialen Phänotyps nach schweren thermischen Verletzungen in der Ratte

Funktionelle und molekulare Untersuchungen

Fach/ Einrichtung: Chirurgie

Doktorvater: Privatdozent Dr. med. Gabriel Hundeshagen, MMS

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden die kardialen Langzeitfolgen eines schweren thermischen Traumas im Rattenmodell untersucht. Diesen liegen Untersuchungen zugrunde, die systolische und diastolische kardiale Funktionseinschränkungen im Langzeitverlauf nach einem stattgehabten Verbrennungstrauma im Kindesalter beschreiben. Es wurde ein Rattenmodell verwendet, in dem die Sham- und Burn-Versuchstiere eine 60 % ihrer Körperoberfläche betreffende drittgradige (Sham)-Verbrühung erhielten. Im Versuchsverlauf wurden die Tiere täglich gewogen und engmaschig auf Schmerzen und abnormes Verhalten untersucht. Die Tiere wurden in drei Versuchsgruppen eingeteilt und nach 3, 7 und 30 Tagen euthanasiert. Vor der Euthanasie und Organentnahme wurden bei den Tieren der 30-Tage-Gruppe echokardiographisch systolische und diastolische Funktionsparameter sowie die anatomischen Strukturen des Herzens untersucht.

Es zeigte sich bei den verbrühten Tieren 7 und 30 Tage nach Traumainduktion ein vermindertes Körpergewicht, sowie im Vergleich zu den Kontrolltieren verminderte Gewichte von Herz, Leber und Skelettmuskeln. Von besonderem Interesse war das bei den 7-Tage und 30-Tage-Tieren signifikant verminderte Herzgewicht. In der Echokardiographie zeigte sich eine verminderte Größe kardialer Strukturen wie der Ventrikelwände und ein vermindertes linksventrikuläres Gewicht sowie ein reduziertes Schlagvolumen. Zusätzlich wurden systolische und diastolische Funktionseinschränkungen mit einer Reduktion des globalen longitudinalen Strains, der isovolumetrischen Relaxationszeit und der Mitralklappendezelerationszeit bei erhaltener Ejektionsfraktion nachgewiesen. Die erhöhte Herzfrequenz scheint das verminderte Schlagvolumen zu kompensieren, sodass insgesamt eine kompensierte

kardiale Situation vorlag. Auch scheint die kardiale Geometrie erhalten, da sich kein Nachweis einer Dilatation oder Hypertrophie ergab.

Um die Ursachen dieses Phänomens zu eruieren, wurden Elemente der kardialen Proteinsynthese und des Remodelings untersucht. Dabei zeigte sich eine verstärkte Einlagerung von kollagenen Fasern im linken Ventrikel und erhöhte mRNA-Konzentrationen von Kollagen 1. Außerdem wurde eine verminderte Größe der Kardiomyozyten beobachtet. Zudem scheinen inflammatorische Prozesse und Umbauprozesse der extrazellulären Matrix an den kardialen Funktionseinschränkungen beteiligt, was sich in der erhöhten Expression von Matrix-Metalloproteinase 9 und Interzellulärem Adhäsionsmolekül 1 zeigte. Mechanistisch zeigten einige Elemente des Akt-mTOR-RPS6-Signalwegs deutliche Alterationen. Die verminderte Phosphorylierung von Akt und des Mammalian Targets of Rapamycin, sowie des 4E-Bindenden Proteins deuten auf eine veränderte Proteintranslation und möglicherweise auf eine reduzierte Syntheserate hin.

Die Zusammenschau dieser Ergebnisse ermöglicht es, den kardialen Phänotyp nach schwerem thermischem Trauma genauer zu definieren. Es ergibt sich ein Mischbild aus systolischen und diastolischen funktionellen Einschränkungen, welche zum Teil durch Umbau- und Abbauprozesse sowie Änderungen der Proteinsynthese erklärt werden können. Zudem zeigten sich systemische Änderungen, zum Beispiel des Körpergewichts, die die Auswirkungen des Verbrennungstraumas auf den gesamten Organismus unterstreichen.

Insgesamt stellt diese Studie erstmals den kardialen Phänotyp nach einem 60 %igen Verbrühungstrauma im Rattenmodell im zeitlichen Verlauf von 3, 7 und 30 Tagen nach Traumainduktion dar und bietet Potential für weitere experimentelle und klinische Arbeiten.