

Aus der
Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte,
Handchirurgiezentrum
der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil - Universitätsklinik -
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Steinau

Qualitative und quantitative Analyse des Proteinverlustes im Wundsekret
humaner Brandwunden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Hamid Joneidi Jafari
aus Teheran (Iran)
2006

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Lehnhardt
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Hußmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.04.2007

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	4
1. Einleitung.....	5
2. Fragestellung der Arbeit.....	7
3. Material und Methoden	8
3.1. Patientenkollektiv	8
3.2. Kammerdesign.....	11
3.3. Probengewinnung	13
3.3.1. Gewinnung des Wundsekrets	13
3.3.2. Gewinnung der Serumproben	13
3.4. Probenanalyse	13
3.4.1. Analyse des Wundsekrets.....	14
3.4.2. Analyse der Serumproben	14
3.5. Berechnungsgrundlagen	15
4. Ergebnisse.....	17
4.1. Ergebnisse der Messungen	17
4.1.1. Gesamtprotein	18
4.1.2. Albumin	20
4.1.3. Immunglobuline.....	22
4.2. Entzündungsparameter.....	25
5. Diskussion.....	27
5.1. Pathophysiologie der Verbrennung	27
5.1.1. Pathophysiologie des Verbrennungsödems.....	29
5.1.2. Ursachen des Proteinverlustes	31
5.3. Therapie schwerer Verbrennungen.....	33
5.4. Eigene Ergebnisse	37
6. Zusammenfassung	40
7. Literaturverzeichnis	42
8. Danksagung	53
9. Lebenslauf	55

Verzeichnis der Abkürzungen

ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
bzw.	Beziehungsweise
CL	Capillary Leak
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CRP	C-Reaktives-Protein
DIC	Disseminated Intravasal Coagulation, Disseminierte Intravasale Gerinnung
GP	Gesamt Protein
h	Stunde
HE	Hämotoxylin-Eosin
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
Igs	Immunglobuline
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOD	Kolloidosmotischer Druck
KOF	Körperoberfläche
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Multiorganversagen
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm
p	P-Wert
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
vKOF	Verbrannte Körperoberfläche
vs.	Versus

1. Einleitung

Brandverletzungen von mehr als 15 – 20% der Körperoberfläche (KOF) stellen für Patienten regelhaft eine potentiell lebensbedrohliche Situation dar [1]. Dabei stehen neben der großflächigen Zerstörung der Haut mit resultierendem Verlust des Schutzes gegenüber der Umwelt, Störungen verschiedener physiologischer Regulationsmechanismen des Körpers im Vordergrund [2, 3]. Die bei Schwerbrandverletzten auftretenden Regulationsstörungen betreffen u. a. den Flüssigkeitshaushalt, das Herz-Kreislaufsystem und die Immunabwehr, wobei die Systeme interagieren und sich Dysregulationen weitgehend gegenseitig beeinflussen [4-6].

Die zu beobachtenden Reaktionen können zum systemic inflammatory response syndrome (SIRS) führen. Dies kann Mikrozirkulationsstörungen, Hypermetabolismus mit resultierender kataboler Stoffwechsellaage und Gewebshypoxie mit der Gefahr eines Multiorganversagens (MODS) zur Folge haben [7-9]. Obwohl die Ursachen dieser Reaktionskaskaden noch nicht vollständig bekannt sind, wird das durch Verbrennungen entstehende Capillary Leak (CL) als eine der maßgeblich ursächlichen Fehlregulationen angesehen [8, 10, 11].

Das bei brandverletzten Patienten auftretende CL ist eine durch humorale Mechanismen hervorgerufene Permeabilitätssteigerung des Gefäßsystems, deren Mechanismen zu einem Protein- und Volumenshift ins Interstitium, mit Folgen für das Gefäß-, Herz-Kreislauf- und Immunsystem führen [12, 13]. Der dabei einbegriffene Verlust an Immunglobulinen wird für die immundefiziente Lage der brandverletzten Patienten mitverantwortlich gemacht [14]. Das hervorgerufene Volumenshifting ins Interstitium führt zu einer Blutviskositätssteigerung mit resultierender Belastung für das Herz-Kreislaufsystem [15]. Der Proteinverlust stellt dabei einen wichtigen Antrieb für den Volumenverlust aus dem Gefäßsystem dar [8, 16].

Der intravasale Volumenverlust bestimmt maßgeblich die nachfolgende Kreislaufdepression des Patienten. Es resultieren eine zunehmende Kreislaufzentralisierung mit anschließender Gewebshypoxie, des weiteren

Ischämien, Organopathien und ein erhöhtes Risiko lokaler und systemischer Infektionen [1].

Trotz der großen Bedeutung des Proteinhaushaltes sowohl für die immunologische als auch für die kardiovaskuläre Situation Schwerbrandverletzter, sind diese komplexen Prozesse noch immer unzureichend verstanden [14, 17, 18].

Bisherige Studien beschreiben v.a. den intravasalen Proteingehalt Brandverletzter oder den Proteingehalt von Brandblasen [19-23]. Ergebnisse von Messungen aus Brandblasen sind jedoch kaum reproduzierbar und somit nicht repräsentativ, da exakte Informationen über die exsudierende Wundfläche und den Exsudationszeitraum fehlen. Bisher stehen keine quantitativen Daten über den Proteingehalt im Wundsekret Brandverletzter aus standardisierten, reproduzierbaren Modellen zur Verfügung.

2. Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Etablierung eines Modells, mit dem der bei schwerbrandverletzten Patienten vorliegende Proteinverlust qualifiziert und quantifiziert werden kann.

Hierfür soll das über eine definierte Brandwunde exsudierte Wundsekret in definierten Zeitintervallen gesammelt und auf den Gehalt an Gesamtprotein (GP), Albumin und die Immunglobuline (Igs) A, E, G und M untersucht werden. Die vorgefundenen Proteinfractionen werden dabei quantitativ bestimmt.

Durch zeitgleiche, vergleichende Messungen im Blutserum, soll geklärt werden, inwieweit der Proteinverlust über die Brandwundenoberfläche den Serumproteingehalt nachweislich beeinflusst.

Die Proteine werden sowohl im Wundsekret als auch im Serum im Verlauf bestimmt. Dabei werden sowohl Proteinkonzentrationen bestimmt, als auch eine quantitative Bestimmung der absoluten Proteinmengen der jeweiligen Proben durchgeführt.

Folgende Fragestellungen sollen dabei beantwortet werden:

1. Lässt sich ein Wundkammermodell bei menschlichen Brandwunden applizieren, das eine Erfassung des Wundsekretes in einer definierten Wundgröße erlaubt und somit reproduzierbare Daten liefert?
2. Lässt sich im Wundsekret humaner Brandwunden der qualitative und quantitative Nachweis verschiedener Proteinfractionen erbringen und somit der Proteinverlust über die Wunde darstellen?
3. Sind die im Wundsekret erhobenen Daten mit denen im Serum korrelierbar?

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Erfassungszeitraum: 01.03.2002 bis 01.03.2003

Einschlusskriterien:

Alle Brandverletzten, die sich im angegebenen Zeitraum auf der Intensivstation für Schwerbrandverletzte der Klinik für Plastische Chirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil in Bochum in Behandlung befanden und deren persönliche schriftliche Einverständniserklärung oder die eines legitimierten Vertreters vorlag, sind unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen worden.

Als Einschlusskriterien wurde eine verbrannte Körperoberfläche (vKOF) von 15 – 80 % und ein Alter von 18 – 70 Jahren definiert.

Ausschlusskriterien waren schwere Allgemeinerkrankungen (Niereninsuffizienz, Leberzirrhose Child B und C, symptomatische KHK, Herzinsuffizienz ab Stadium NYHA II, konsumierende, maligne Erkrankungen), Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis B/C), Herzrhythmusstörungen Lown-Klassifikation III A&B, Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus.

Entsprechend der Ausschlusskriterien waren keine schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen in unserem Patientenkollektiv nachweisbar. Der bei allen Patienten durchgeführte Ausschluss eines Inhalationstraumas erfolgte via Bronchoskopie. Es wurden innerhalb der ersten 48h nach Trauma bei keinem der Patienten Katecholamine verabreicht. Operative Abtragungen der verbrannten Haut wurden ab dem dritten Tag nach dem

Verbrennungseignis durch tangentielle oder epifasziale Exzisionen durchgeführt. Notwendige Escharatomien oder Fasziotomien erfolgte sofort.

Die bei den Patienten durchgeführte Volumensubstitution wurde anhand der Baxter-Formel berechnet (4ml Ringer pro kg KG pro % vKOF). Es wurden 50% des errechneten Volumens innerhalb der ersten 8h posttrauma verabreicht und die weiteren 50% in den darauf folgenden 16h. Die Rehydrierung wurde innerhalb der ersten 24h ausschließlich mit kristalloiden Flüssigkeiten (Ringerlaktatlösung) durchgeführt.

Alle Verbrennungswunden wurden mit Flammazine® (Silbersulfadiazin Salbe) und einem nicht okklusiven Verband behandelt. Ausgespart wurde ausschließlich der Bereich der Wundkammern.

Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von jedem Patienten bzw. seinem juristisch legitimierten Vertreter eingeholt (Abbildung 1).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum genehmigt (Registriernummer 1516).

BG-Kliniken Bergmannsheil • Universitätsklinik • Klinik für Plastische Chirurgie u. Schwerbrandverletzte • Handchirurgiezentrum • Operatives Referenzzentrum für Gliedmassentumoren • Postfach 10 02 50 • 44702 Bochum	 Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil Universitätsklinik  Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte Handchirurgie-Zentrum Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.U. Steinau Telefon: 0234/3020 Durchwahl: 0234/3026841 Telefax: 0234/302-6379
	Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 44789 Bochum
	Datum:

Einverständniserklärung

Studie Proteinverlust im Wundsekret von Brandverletzten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wie Sie wissen, wird an Universitätskliniken, so auch hier, intensiv geforscht, um dem Patienten die bestmögliche Therapie garantieren zu können.

An unserer Klinik beschäftigen wir uns unter anderem mit der Erforschung des Proteinverlustes bei Schwerbrandverletzten.

Im Rahmen der Verbrennungsreaktion führt die Sekretion von Flüssigkeiten und Serumproteinen über die Verbrennungswunden, und über einem in diesem Zusammenhang entstehendes Kapillarleck, zu einem allgemeinen Mangelzustand, der Therapeutisch auszugleichen ist. Das dabei entstehende Wundexsudat würden wir gerne zur Bestimmung von Proteinkonzentrationen gewinnen.

Hierzu verwenden wir ein geschlossenes Kammer-System, welches auf die Wunde aufgeklebt wird. Hieraus wird in regelmäßigen Abständen (in den ersten 48 Std. alle 8 Stunden) die Wundflüssigkeit abgezogen und analysiert.

Zusätzlich müssen wir Ihnen Zeitgleich mit der Wundsekretsammlung 10ml Blut aus einer Vene entnehmen. Dieses Blut wird i. d. R. aus einem Venenverweilkatheter entnommen.

Der Verlauf der Wundheilung wird tägliche Fotodokumentiert.

Die Wundheilung wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt. Für Sie entstehen keinerlei Schmerzen oder Unannehmlichkeiten.

Ihr Einverständnis kann jederzeit widerrufen werden. Für Ihre Behandlung bei uns entstehen Ihnen selbstverständlich keinerlei Nachteile. Sollten Sie an der Untersuchung nicht teilnehmen wollen, so entstehen Ihnen hierdurch ebenfalls keinerlei Nachteile.

Es werden keinerlei Substanzen, welche die Wundheilung beeinflussen könnten, verabreicht.

Unterschrift

Patient:

Arzt:

Abbildung 1: Von jedem Patienten oder rechtlich legitimiertem Vertreter unterzeichnete Einverständniserklärung.

3.2. Kammerdesign

Das Wundsekret wurde in einem modifizierten Kammersystem in Anlehnung der Brigham Woundchamber, die die Arbeitsgruppe um Elof Eriksson 1992 etablierte, gesammelt [24].

Jeweils 2 selbstklebende Vinylkammern (TMED, Inc. Columbia, TN 38401) wurden dabei auf einer Silikonplatte fixiert (Abbildung 2).

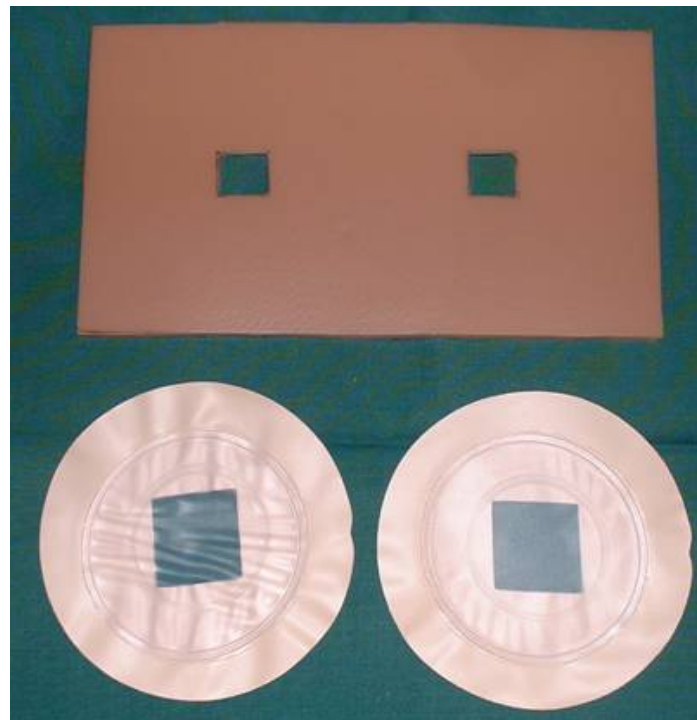


Abbildung 2: Wundkammermodell. Oben: Silikonplatte mit 2 Öffnungen von je 1,5 x 1,5cm (2,25cm²). Unten: Wundkammern. Diese werden auf die Öffnungen der Silikonplatte geklebt.

Die Silikonplatte mit einer Größe von 14 x 9cm hat 2 Einlassungen von je 1,5x1,5cm Größe, entsprechend einer Fläche von je 2,25cm². Nach Reinigung und Desinfektion des entsprechenden Hautareals wurde die Platte mit Gewebekleber (Histoacryl® (Enbucrilat), Braun Medical AG, CH-6020 Emmenbrücke) auf dem antero-lateralen Oberschenkel auf 2° verbrannter

Haut fixiert. Die Vinylkammern wurden auf die Einlassungen in der Platte geklebt, sodass sich das Wundsekret in den vorgegebenen 8h auf definierter Wundfläche ($2,25\text{cm}^2$) in den Kammern sammelte (Abbildung 3).

2,5ml isotone Natrium-Chlorid (NaCl 0.9%) Lösung wurde nach Anbringung des Kammersystems und nach jeder Entnahme in jede Wundkammer injiziert.

Jeder Patient erhielt eine Kontrollwundkammer auf unverwundeter Haut. Die Kammern wurden umgehend nach stationärer Aufnahme des Patienten appliziert. Der Zeitraum zwischen Trauma und Studienbeginn betrug in allen Fällen <3 Stunden. Die Kammern wurden nach 48h entfernt. Der Beobachtungszeitraum war aus therapeutischen Gründen limitiert, da in der darauf folgenden Zeit, bedingt durch Nekrektomien eine weitere Persistenz der Kammern auf den Wunden nicht möglich war.

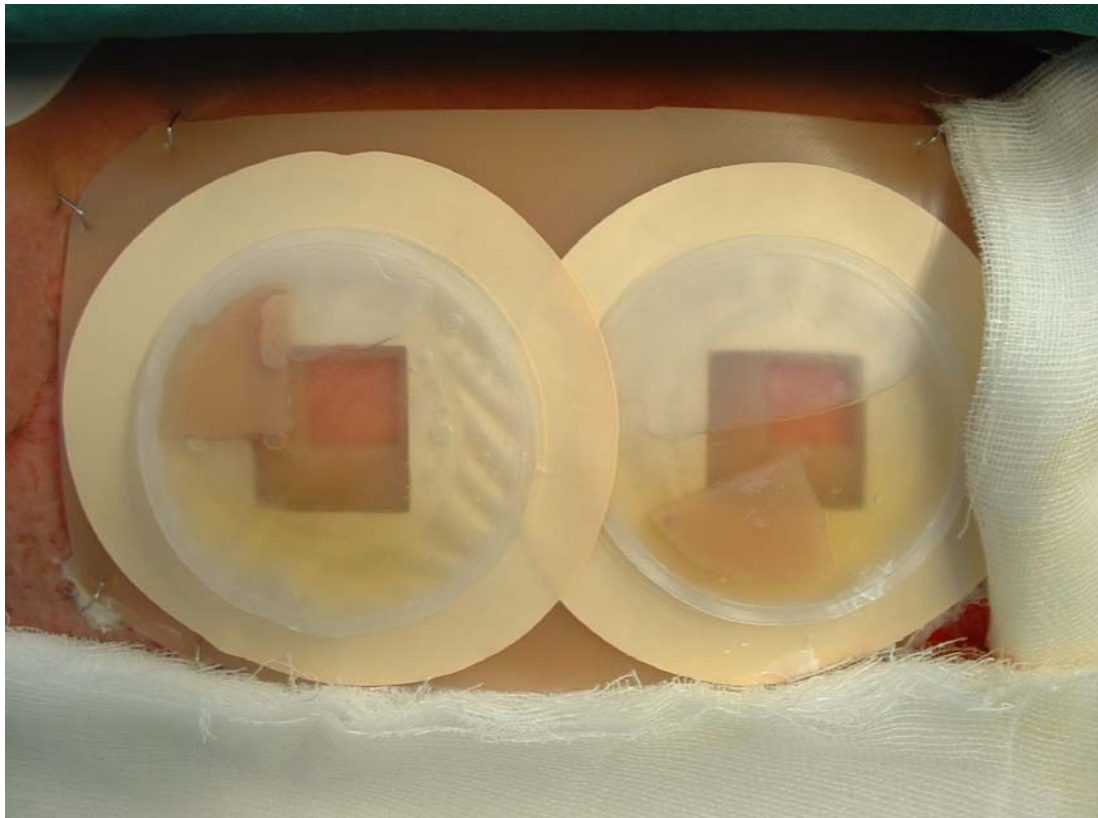


Abbildung 3: Wundkammern nach 8h. Die leichte Verfärbung zeigt die Proteinkumulation.

3.3. Probengewinnung

3.3.1. Gewinnung des Wundsekrets

Das im Kammersystem akkumulierte Wundsekret wurde im Intervall von 8h, über einen Gesamtzeitraum von 48h, durch Punktion der Kammeroberfläche mit einer 10ml Spritze und einer 20 Gauge Nadel abpunktiert. Die Proben wurden dann umgehend bei 2000xg über 9 min bei 4°C zentrifugiert um zelluläre und gelöste Bestandteile aufzutrennen. Anschließend wurde eine Volumenbestimmung des resultierenden reinen Wundsekrets durchgeführt. Daraufhin wurde der Überstand in 0,5ml Aliquots aufgeteilt. Um die Denaturierung der Proteine beim Konservierungsvorgang möglichst gering zu halten, wurden die Proben in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend bei -82°C gelagert. [25, 26].

3.3.2. Gewinnung der Serumproben

Zeitgleich zu jeder Kammerleerung wurden jedem Patienten mit einem Serumröhrchen (10ml Serum Monovette® Braun© AG, Frankfurt) 10ml Blut aus einem arteriellen Verweilkatheter entnommen. Die Serumproben wurden äquivalent zum Wundsekret behandelt, aufgearbeitet und nach Schockgefrierung ebenfalls bei -82°C gelagert.

3.4. Probenanalyse

Alle laborchemischen Untersuchungen wurden im Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Labormedizin der Berufsgenossenschaftlichen

Kliniken Bergmannsheil Bochum, Ruhr-Universität Bochum (Univ.-Prof. Dr. med. M. Krieg) durchgeführt.

Die Qualitätssicherung wurde strikt nach den Richtlinien der Deutschen Industrie Norm: Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (DIN 58936 Teil 1, 1989) durchgeführt.

3.4.1. Analyse des Wundsekrets

Folgende Parameter wurden im Wundsekret bestimmt:

- Gesamtprotein (GP)
- Albumin
- Immunglobuline A, E, G und M

Der GP-Gehalt wurde mit der Pyragalloi-Rot Methode bestimmt (CX-9, Beckmann Coulter, Inc.).

Der Albumingehalt wurde nephelometrisch gemessen (Image Immunchemistsystem, Beckmann Coulter, Inc.).

Ebenso wurden die Immunglobuline A, G und M nephelometrisch gemessen (Image Immunchemistsystem, Beckmann Coulter, Inc.), während der IgE-Gehalt immunologisch mit Hilfe eines Immunassays bestimmt wurde (Unicap, Pharmacia Diagnostics).

3.4.2. Analyse der Serumproben

Folgende Parameter wurden im Serum bestimmt:

- Gesamtprotein (GP)
- Albumin
- Immunglobuline A, E, G und M

Der GP-Gehalt wurde anhand der Biuret-Methode bestimmt. In automatisierter Art wurde dabei mit Hilfe von LX-System, Beckmann Coulter, Inc., der GP-Gehalt photometrisch bestimmt [27].

Der Albumingehalt der Proben wurde mittels der Bromcresolpurpur-Methode gemessen (Synchron LX-System, Beckmann Coulter, Inc.).

Die Immunglobuline A, G und M wurden analog zur Bestimmung im Wundsekret nephelometrisch nachgewiesen (Image Immunchemsystem, Beckmann Coulter, Inc.). Die Bestimmung des IgE wurde mit Hilfe eines Immunassays durchgeführt (Unicap, Pharmacia Diagnostics).

3.5. Berechnungsgrundlagen

Die aus den Messungen resultierenden Ergebnisse ergaben Konzentrationsangaben der jeweiligen Proteine. Da eine standardisierte Wundfläche vorlag, ergab sich die Möglichkeit der quantitativen Mengenbestimmung.

Um aus den Konzentrationsangaben einen quantitativen Wert zu erheben, wurde das Volumen der jeweiligen Probe herangezogen. Dieses wurde bei jeder Entnahme nach Zentrifugierung bestimmt und registriert. Zur Quantifizierung wurde die gemessene Konzentration mit dem entsprechenden Kammervolumen multipliziert. Es resultierte die Menge an Proteinen in mg die in 8h in einer Kammer, entsprechend einer Wundfläche von $2,25\text{cm}^2$, gesammelt wurde.

Die entsprechenden Ergebnisse pro cm^2 sind im klinischen Alltag nicht gebräuchlich. Gängig ist die Angabe der verbrannten Körperoberfläche (vKOF) in Prozent der gesamten Körperoberfläche (KOF). Daher wurde der gemessene Wert pro Kammer in eine prozentuale Angabe umgerechnet. Dazu wurde für jeden Patienten anhand der DuBois Formel die persönliche KOF in cm^2 bestimmt.

Diese von den Gebrüdern DuBois entwickelte Gleichung wird im Rahmen von Chemotherapien angewandt und stellt eine präzise Methode zur Berechnung der Körperoberfläche dar [28]. Sie gilt sowohl im

physiologischen Bereich, als auch in einem weiten Spektrum pathologisch erhöhter und erniedrigter Körpergewichte und -längen, wie es im vorliegenden Patientengut teilweise der Fall war, als valide und reliabel (Tabelle 1) [29].

Tabelle 1: DuBois Formel. Die KOF berechnet sich aus Körpergewicht, Körpergröße und einer DuBois-Konstante. Die Formel errechnet den KOF in m². Durch Multiplikation mit dem Faktor 10000 errechnet sich die KOF in cm²

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = \text{Gewicht}^{0,425} \text{ [kg]} \times \text{Größe}^{0,725} \text{ [cm]} \times 0,0071 \text{ [m}^2\text{/kg} \times \text{cm]}$$

Die Proteinmenge pro Kammer wurde unter Berücksichtigung des Anteils der Kammeroberfläche (2,25cm²) an der gesamten KOF, auf die Proteinmenge auf 10% vKOF umgerechnet.

Um die nun quantitativen Werte der Proteine im Wundsekret mit den Proteinkonzentrationen im Serum vergleichen zu können, wurden die Serumkonzentrationen anhand des absoluten Serumvolumens in quantitative Werte umgerechnet. Mit Hilfe der Retzlaff-Gleichung wurde hierfür das Plasmavolumen bestimmt [30]. Diese Gleichung wird standardisiert zur Berechnung des Plasmavolumens bei anstehenden Plasma-Austauschtherapien angewandt und berücksichtigt die Körpergröße, das Körpergewicht und den Hämatokrit des Patienten [31, 32].

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Messungen

Im angegebenen Zeitraum wurden 11 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Sie wiesen eine vKOF von 16 – 68% ($32,36 \pm 18,19\%$) auf. Das Alter des Patientenkollektivs variierte zwischen 38 und 63 Jahren ($48,55 \pm 6,43$ Jahre) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Darstellung des Patientenkollektivs mit Alter, Geschlecht, ABSI (Abbreviated burn severity index), KOF (Gesamtkörperoberfläche) in cm^2 und vKOF (verbrannte Körperoberfläche) in Prozent und cm^2 .

Patient	Alter	Geschlecht	ABSI	KOF	vKOF	
				[cm^2]=100%	[%]	[cm^2]
1	53	m	7	19836,45	18	3570,56
2	50	m	7	20126,63	20	4025,33
3	54	m	12	19331,88	66	12759,04
4	38	m	5	18929,85	18	3407,37
5	45	m	6	17456,46	16	2793,03
6	46	m	5	20537,57	20	4107,51
7	50	m	12	18325,66	33	6047,47
8	49	m	12	19124,99	68	13004,99
9	43	m	7	22408,55	20	4481,71
10	43	m	6	20019,54	42	8408,21
11	63	m	10	19069,24	35	6674,23
Ø	48,55	-	8,09	19560,62	32,36	6298,13
SD	6,43	-	2,68	1224,98	18,19	3473,64

Sowohl im Wundsekret als auch im Serum konnten die gemessenen Proteine in allen Proben nachgewiesen werden. Der Verlauf der Konzentrationen im Serum war dabei mit den gefundenen Konzentrationen im Wundsekret korrelierbar.

Durchschnittlich fanden sich 3.26 ± 1.19 ml Wundsekret pro Wundkammer bei einer range von 2.8 – 6.0 ml pro Kammer.

4.1.1. Gesamtprotein

In den Wundkammern wurden im Mittel 0.62 ± 0.25 g/dl Gesamtprotein (GP) in 8h gemessen. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Kammervolumens entspricht dies einer durchschnittlichen Proteinmenge von $0,019 \pm 0.01$ g pro Kammer. Auf einer 2° Verbrennung mit 10% vKOF entspricht das einer durchschnittlichen Proteinmenge von 16.6 ± 8.9 g innerhalb von 8h, bzw. 99.6g in den ersten 48h posttrauma. Der Verlauf der Gesamtproteinkonzentration im Wundsekret stellte sich eingipfelig dar (Abbildung 4). Die nach 8h gemessene Proteinmenge von 14.3 ± 6.2 g auf 10% vKOF stieg nach 32h auf den höchsten gemessenen Wert von 20.7 ± 6.5 g und fiel anschließend auf den niedrigsten Wert von 12.1 ± 3.2 g nach 40h. Zum letzten Messzeitpunkt zeigte sich nochmals ein leichter Anstieg auf 15.5 ± 4.2 g (Abbildung 4).

Die Proteinkonzentration im Serum betrug durchschnittlich 3.6 ± 0.7 g/dl. Im Gegensatz zu den Schwankungen im Wundsekret ergaben sich annähernd konstante Gesamtprotein-Werte im zirkulierenden Serumvolumen. Initial lag der Gesamtprotein-Wert bei 104.7 ± 3.0 g auf 10% vKOF (Abbildung 5). Der Spitzenwert von 108.7 ± 16.2 g wurde nach 40h gemessen. Zur 48h Messung war eine leicht fallende Tendenz mit dem Tiefstwert von $87,5 \pm 5$ g festzustellen. Es befand sich somit in den ersten 2 Tagen posttrauma eine durchschnittliche Proteinmenge von 101.6 ± 22.6 g, entsprechende einer GP-Konzentration von $3,6 \pm 0,7$ g/dl, im zirkulierenden Serumvolumen eines Patienten.

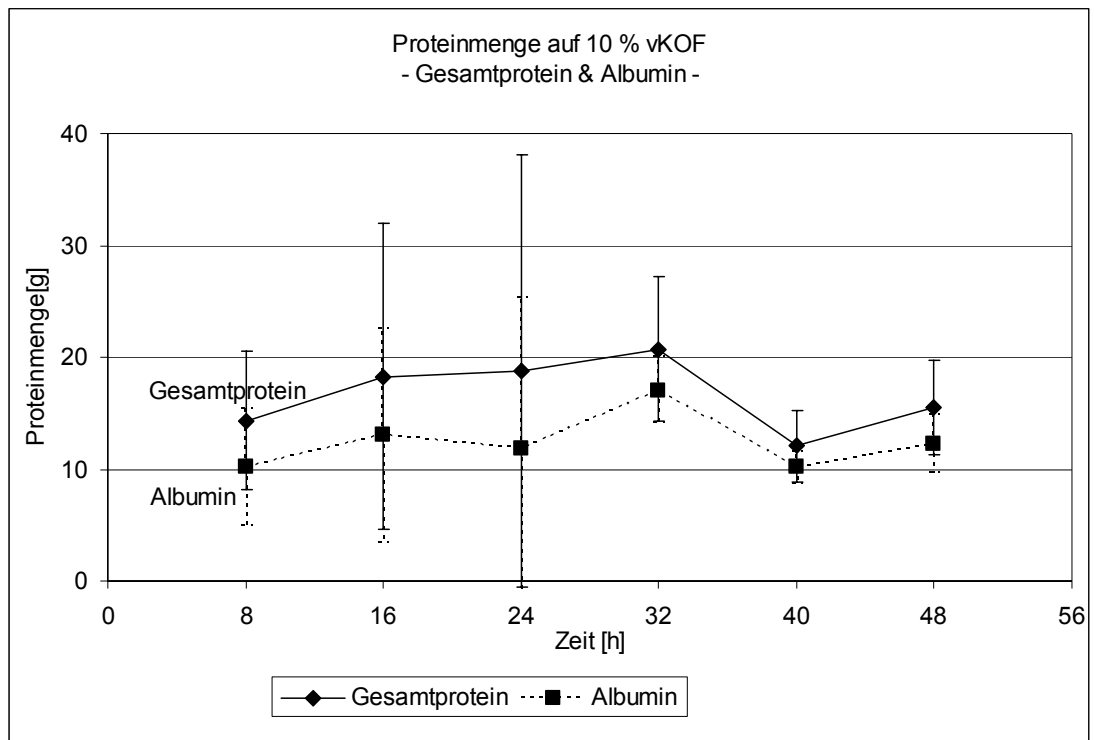


Abbildung 4: Gesamtprotein- und Albuminmenge im Wundsekret von 10% vKOF.

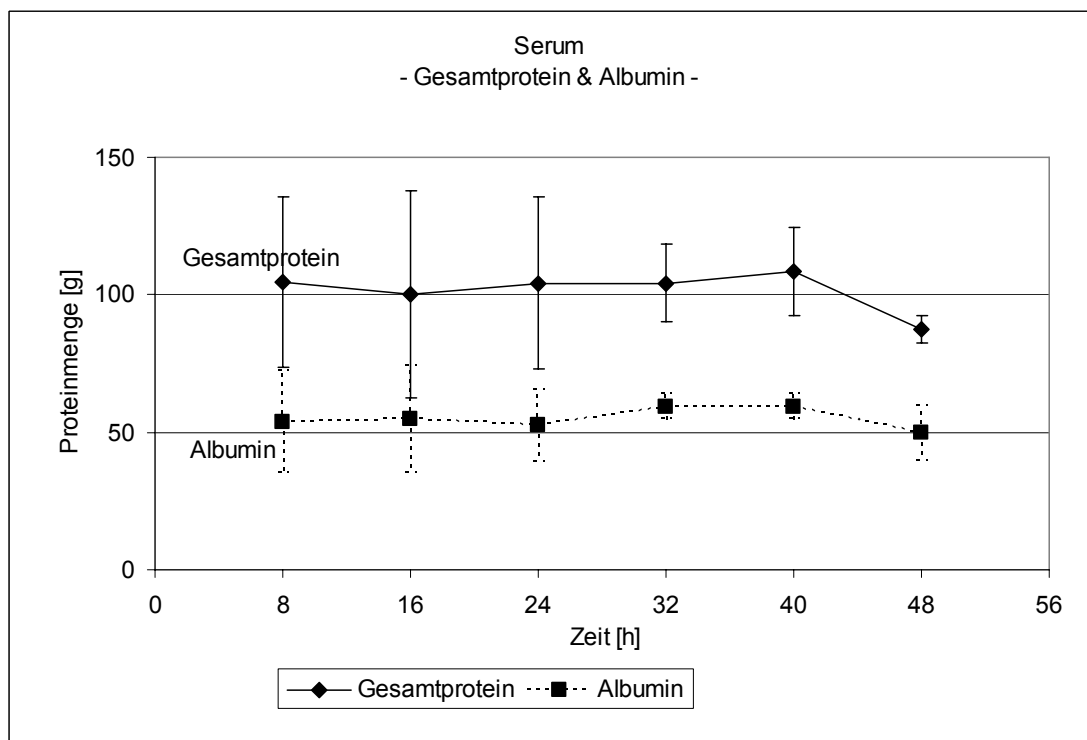


Abbildung 5: Gesamtproteinmenge und Albuminmenge im zirkulierenden Blutserum.

Die Proteinrate, als Quotienten aus Proteingehalt im Wundsekret und Proteingehalt im Serum, stellt ein Maß für den Übertritt der Proteine aus dem Serum ins Wundsekret dar (Abbildung 7). Mit einer geringen Fluktuation von 0.3 blieb die Proteinrate über den gesamten Verlauf der Messungen annähernd konstant (σ 0.17). Sie zeigt damit eine über den Messzeitraum kontinuierliche Penetration der Proteine aus dem Serum ins Wundsekret.

4.1.2. Albumin

Die in den Kammern gemessene durchschnittliche Albuminkonzentration betrug $0.47 \pm 0.17 \text{ g/dl}$, mit einem durchschnittlichen Anteil am GP von 0.78 ± 0.1 (Albuminfraktion) (Abbildung 6). In den Wundkammern wurde ein durchschnittlicher Albumingehalt von $0.014 \text{ g} \pm 0.007 \text{ g}$ gemessen. Auf 10% vKOF hochgerechnet entspricht das einer durchschnittlichen Albuminmenge von $12.4 \pm 5.9 \text{ g}$ in 8h (Abbildung 4). Im gesamten Messzeitraum entspricht das 74.3 g Albumin auf 10% vKOF. Der gemessene Wert von $10.2 \pm 5.2 \text{ g}$ nach 8h auf 10% vKOF stieg nach 32h auf den Höchstwert $17,0 \pm 2,9 \text{ g}$. Analog den Werten beim Gesamtprotein, zeigt sich auch hier ein nach 40h ($10.2 \pm 1.5 \text{ g}$) sinkender, und nach 48h ($12.2 \pm 2.6 \text{ g}$) leicht ansteigender Verlauf. Auffällig ist das im Vergleich zum GP geringere Absinken des Albumins im Wundsekret nach 40h. Dies spiegelt sich auch in der Albuminfraktion des Wundsekrets wieder, welche von 0.65 ± 0.15 nach 24h und auf 0.86 ± 0.13 nach 32h anstieg (Abbildung 6). Im selben Zeitraum blieb die Albuminfraktion im Serum nahezu unverändert bei durchschnittlich $0.55 \pm 0,07$.

Die im Serum gemessene durchschnittliche Albuminkonzentration betrug $1.97 \pm 0.44 \text{ g/dl}$ mit einer Albuminfraktion von 0.55 ± 0.07 (Abbildung 6). Die initiale Albuminmenge von $53.8 \pm 18.7 \text{ g}$ im Serum, stieg nach 40h auf $59.5 \pm 4.5 \text{ g}$ und erreichte nach 48h den Tiefstwert von $50.31 \pm 10.04 \text{ g}$ (Abbildung 5). Durchschnittlich waren $55,0 \pm 11,7 \text{ g}$ Albumin im Serum der Probanden nachweisbar.

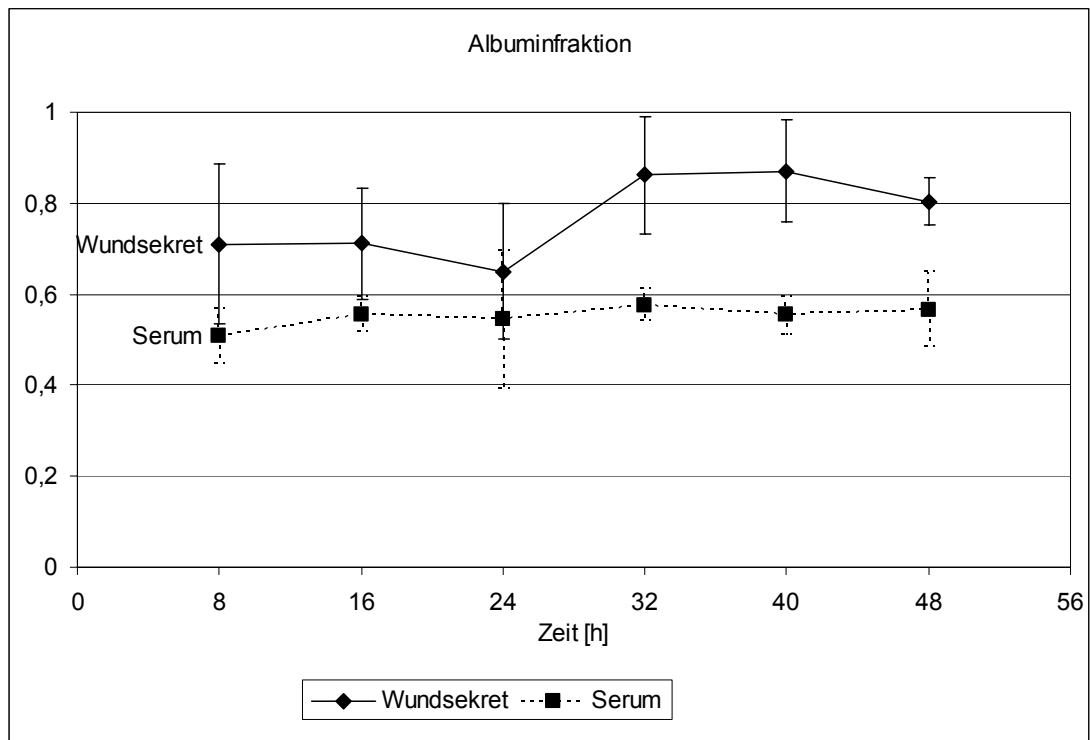


Abbildung 6: Albuminfraction. Anteil des Albumins am Gesamtprotein – im Wundsekret und im Serum.

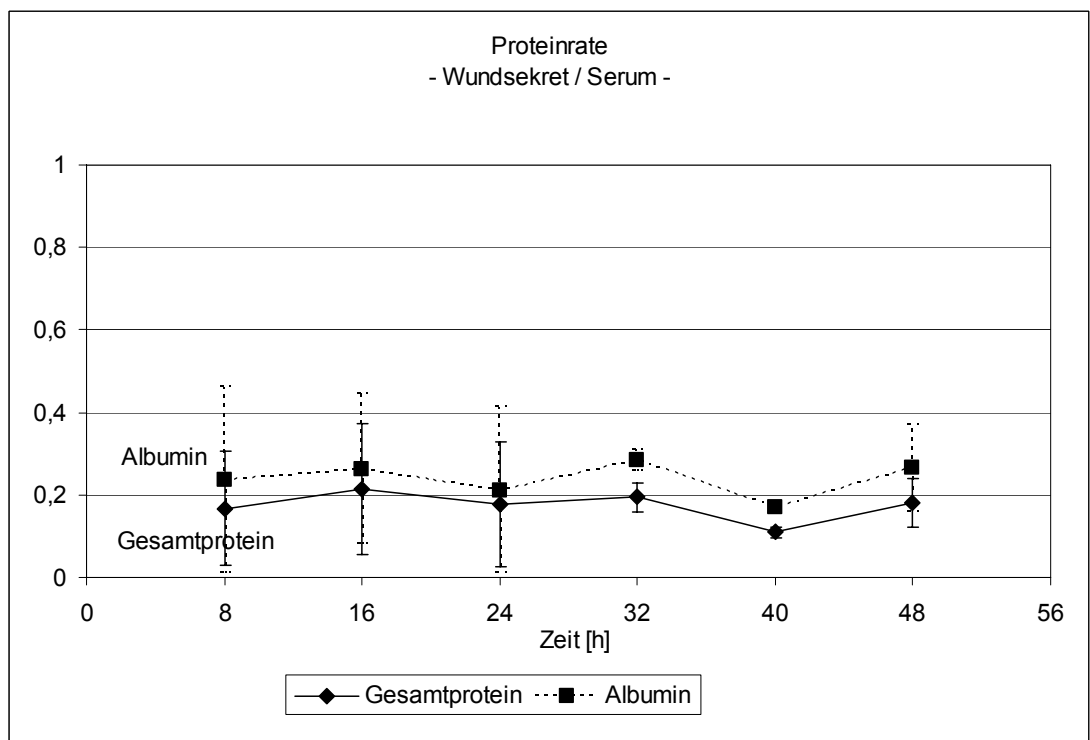


Abbildung 7: Proteinrate. Quotient aus Wundsekret zu Serum – jeweils von Albumin und Gesamtprotein.

Die Albuminrate als Maß für den Übertritt des Albumins aus dem Serum ins Wundsekret, als Quotienten aus Albumingehalt im Wundsekret zu Albumingehalt im Serum, schwankte im Verlauf um 0.24 ± 0.04 (Abbildung 7). Sie ist damit im Mittel um 0.07 höher als die Gesamtproteinrate.

4.1.3. Immunglobuline

Die gemessenen Immunglobuline (Igs) zeigten sowohl in den absoluten Werten, als auch in den Verläufen deutliche Unterschiede.

Die höchsten Immunglobulinkonzentrationen fanden sich für IgG, sowohl im Serum (8h: $623.6 \pm 189.4 \text{ mg/dl}$) als auch im Wundsekret (16h: $133.4 \pm 66.6 \text{ mg/dl}$).

Für 10% vKOF errechnet sich innerhalb von 8h ein Verlust von $2.7 \pm 1.8 \text{ g}$ IgG, $0.6 \pm 0.4 \text{ g}$ IgA, $0.5 \pm 0.8 \text{ g}$ IgE und $0.2 \pm 0.1 \text{ g}$ IgM (Abbildung 8). Für eine Wundfläche von 10% vKOF bedeutet dies in 48h einen Proteinverlust von 16.5g IgG, 3.7g IgA, 3.3g IgE und 0.9g IgM an.

Der IgG-Wert von $2.6 \pm 1.4 \text{ g}$ nach 8h auf 10% vKOF, stieg auf den Höchstwert von $3.6 \pm 2.9 \text{ g}$ nach 16h (Abbildung 8). Anschließend zeigten sich fallende Werte bis zur Messung nach 40h ($1.4 \pm 0.6 \text{ g}$). Vergleichbar zum GP- und Albuminverlauf, zeigte sich nach 48h ein leichter Anstieg auf $2.3 \pm 0.9 \text{ g}$.

IgA, IgE und IgM wiesen ähnliche Verläufe auf, es zeigten sich hier aber insgesamt niedrigere Werte mit kleineren Amplituden (Abbildung 8).

Die niedrigsten Werte aller gemessenen Proteinfractionen wies IgM auf (Abbildung 8). Der Initialwert lag bei $0.14 \pm 0.07 \text{ g}$. Der Höchstwert war nach 16h zu finden ($0.28 \pm 0.22 \text{ g}$), der Tiefstwert nach 40h ($0.08 \pm 0.01 \text{ g}$) und ein Anstieg auf $0.15 \pm 0.05 \text{ g}$ nach 48h.

IgA zeigte nach 8h einen Wert von $0.80 \pm 0.58 \text{ g}$, einen Höchstwert von $0.87 \pm 1.03 \text{ g}$ nach 16h, einen Tiefstwert von $0.26 \pm 0.03 \text{ g}$ nach 40h und einen Anstieg auf $0.47 \pm 0.15 \text{ g}$ nach 48h (Abbildung 8).

Das im Wundsekret gemessene IgE zeigte einen vergleichbaren Verlauf. Der 8h Wert lag bei $0.32 \pm 0.59\text{g}$ (Abbildung 8). Nach 16h zeigte sich ein Anstieg auf den Höchstwert ($1.61 \pm 2.96\text{g}$). Nach 40h sank der Wert auf $0.09 \pm 0.02\text{g}$ und stieg nach 48h wieder an ($0.20 \pm 0.04\text{g}$).

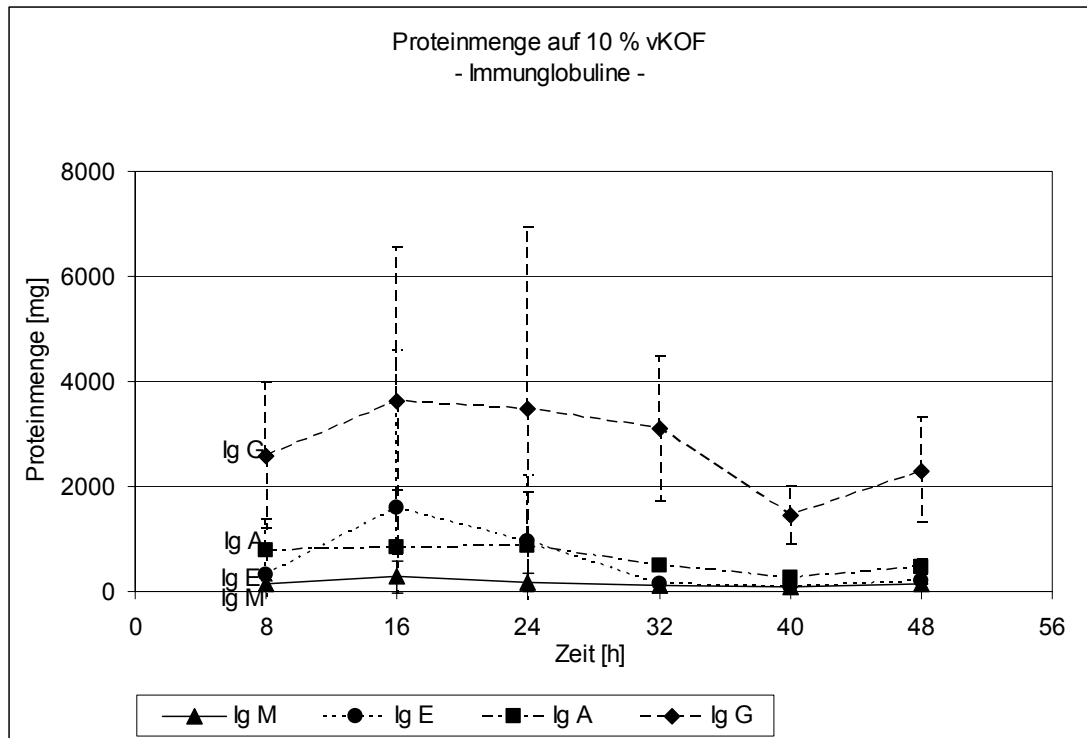


Abbildung 8: Immunglobuline auf 10% vKOF. Proteinmengen von IgA, IgE, IgG und IgM.

Im Serum zeigten alle Immunglobuline fallende Konzentrationen innerhalb der ersten 32h (Abbildung 9). Ausgehend vom Höchstwerte nach 8h wiesen alle immunglobuline bis zur 32h fallende Werte auf. Während bei IgA, IgE und IgM nach 40h und 48h stagnierende Werte festzustellen waren, zeigten sich für IgG über den gesamten Beobachtungszeitraum sinkende Konzentrationen.

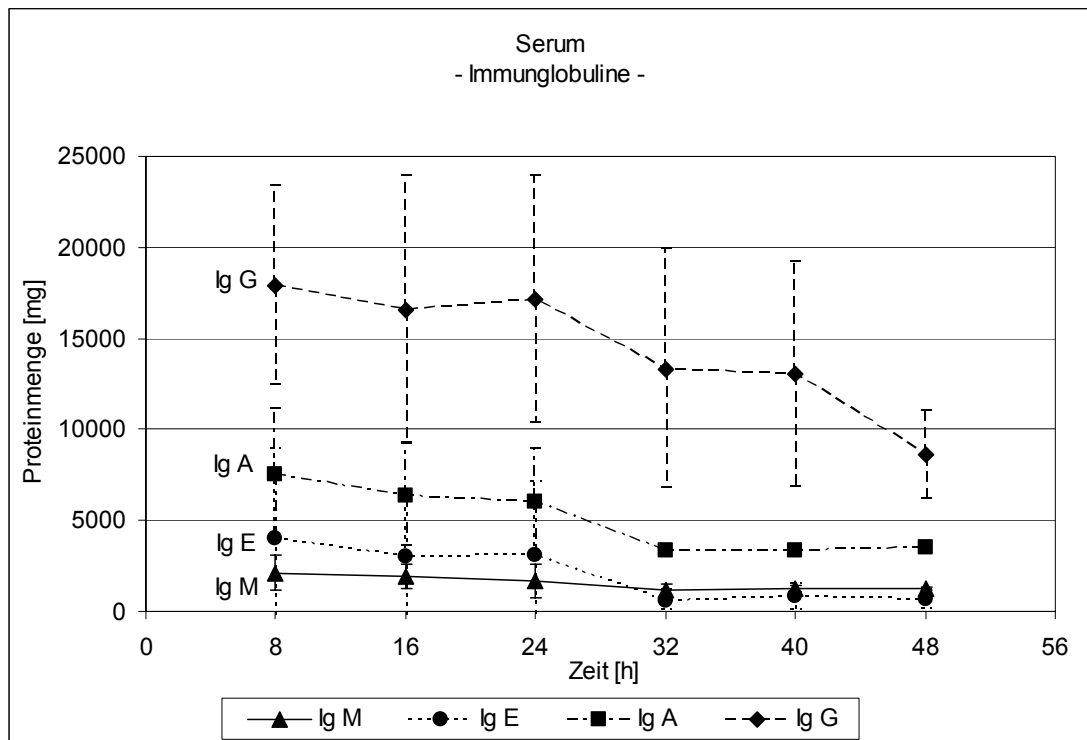


Abbildung 9: Immunglobuline im Serum. Proteinmengen von IgA, IgE, IgG und IgM

Der höchste IgG-Wert im Serum wurde nach 8h gemessen (17.9 ± 5.5 g). Die Werte sanken bis zur letzten Messung nach 48h auf 8.6 ± 2.4 g.

Der IgA-Wert nach 8h (7.6 ± 3.5 g) sank auf 3.4 ± 0.1 g nach 32h ab und zeigte dann nur geringe Schwankungen bis zur 48h Messung (3.5 ± 0.2 g).

Nach 8h wurde IgM mit 2.1 ± 1.0 g gemessen und fiel anschließend auf 1.2 ± 0.4 g nach 32h, mit anschließend nur geringen Schwankungen.

Messungen von IgE zeigten nach 8h 4.1 ± 4.9 g. Anschließend sanken die Werte auf 0.6 ± 0.5 g nach 32h.

Die Immunglobulinrate entspricht dem Quotienten aus Immunglobulinen im Wundsekret zu den Immunglobulinen im Serum und stellt ein Maß für den Übertritt der Immunglobuline aus dem Serum ins Wundsekret dar. Anhand der Immunglobulinraten sieht man dass die Konzentrationsschwankungen im Serum ähnlich denen im Wundsekret verlaufen (Abbildung 10). Sie befanden sich im Mittel bei 0.39 ± 0.29 (IgE), 0.21 ± 0.10 (IgG), 0.13 ± 0.07 (IgA) und 0.10 ± 0.05 (IgM). Mit Ausnahme des IgE wiesen alle Immunglobulinraten stabile Verläufe auf. Einzig IgE zeigte deutliche Schwankungen.

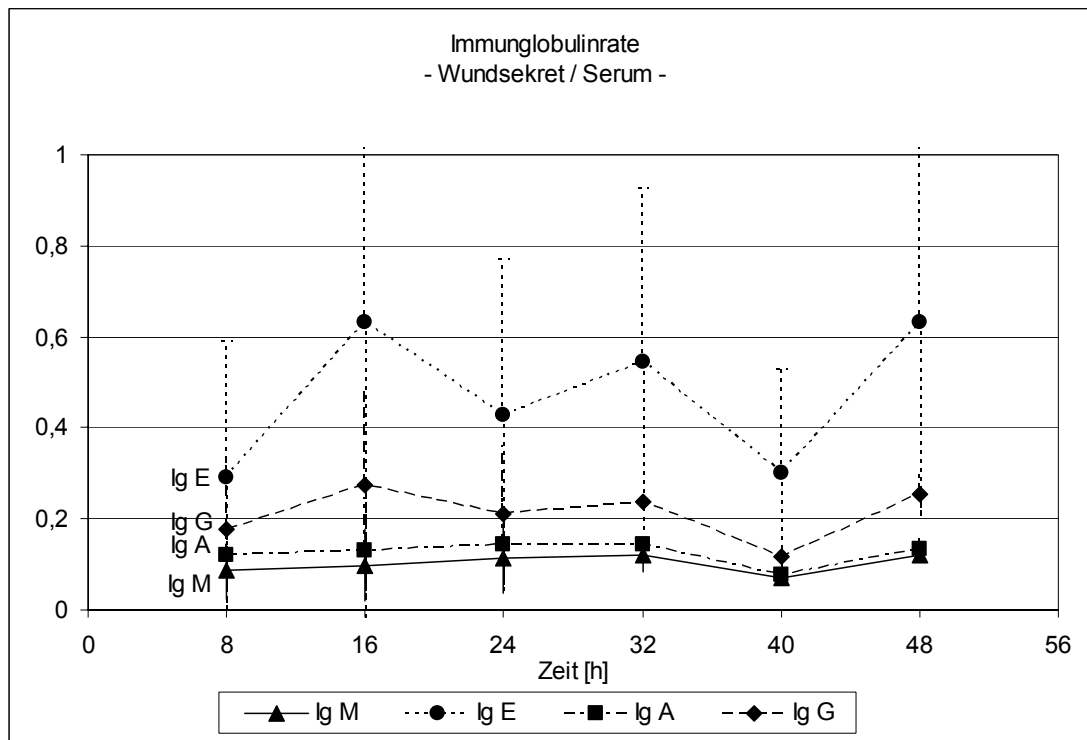


Abbildung 10: Immunglobulinrate. Quotient aus Wundsekret-Immunglobulin und Serum-Immunglobulin.

4.2. Entzündungsparameter

In 3 der 11 Patienten waren die Werte des C-Reaktiven-Proteins (CRP) in den ersten 16h posttrauma erhöht (8h $\bar{x}$: $3.2 \pm 4.5 \text{ g/dl}$) (Abbildung 11).

Die übrigen 8 Patienten wiesen initial ein nicht erhöhtes CRP auf ($<0.6 \text{ g/dl}$). Nach 24 Stunden zeigten sich bis zum Ende der Messungen ansteigende Werte. Der höchste Wert wurde mit $19 \pm 2.9 \text{ g/dl}$ zum letzten Messzeitpunkt erreicht (Abbildung 11).

Der Verlauf der Leukozytenkonzentrationen entwickelte sich dem CRP gegensinnig. Es zeigten sich innerhalb den ersten 8h die höchsten Werte mit anschließend fallenden Konzentrationen bis zur 48h (Abbildung 11).

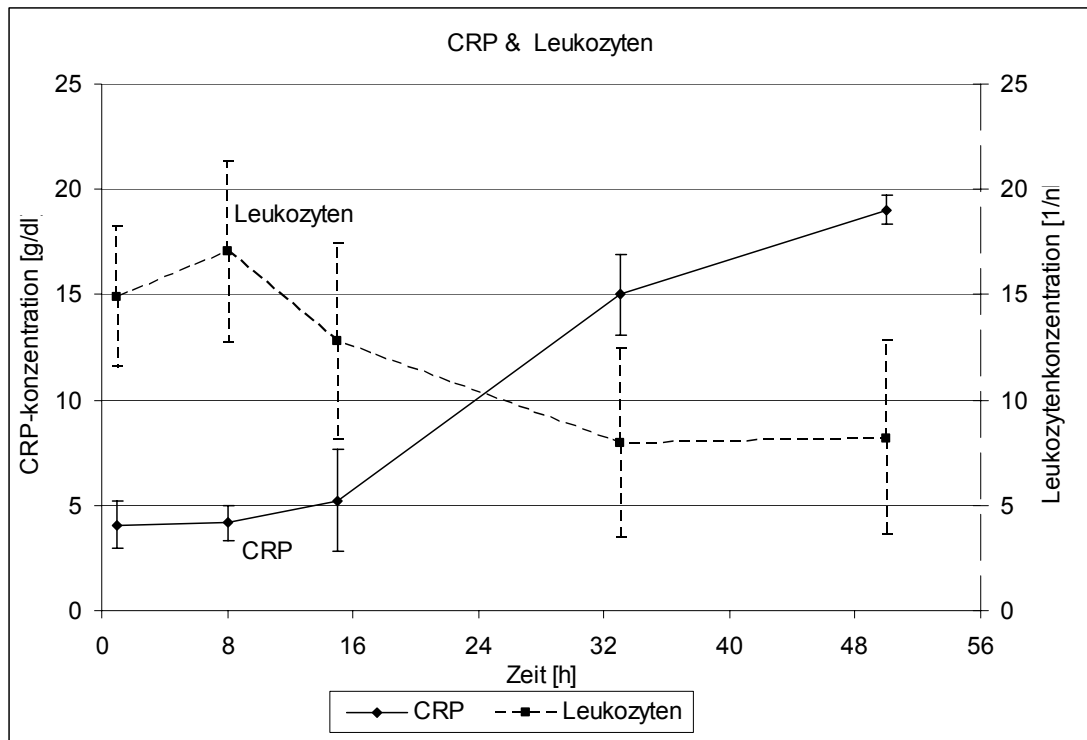


Abbildung 11: CRP- und Leukozytenkonzentrationen der 11 Patienten.

5. Diskussion

5.1. Pathophysiologie der Verbrennung

Höhergradige Hautverbrennungen von mehr als 20% der Körperoberfläche stellen schwerwiegende Verletzungen dar, die zu lebensgefährlichen Situationen führen können [12].

Im Verlauf der akuten und subakuten posttraumatischen Phase entstehen in Verbrennungswunden sich rasch entwickelnde Ödeme, akute Entzündungsreaktionen, eine Gerinnungsaktivierung sowie Elektrolytungleichgewichte [6, 13]. Diese initial noch lokal begrenzten Reaktionen werden unter Beteiligung von zellulären und humoralen Mechanismen innerhalb kurzer Zeit auf den gesamten Organismus übertragen [9]. Daraus entstehende systemische Reaktionen führen neben einem capillary leak (CL) zum Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Die Folgen sind ein Hypermetabolismus mit Stoffwechselkatabolismus, eine gestörte Mikrozirkulation und Gewebehypoxie mit der potenziellen Folge eines Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) [1, 8, 9, 33-36].

Die Immunschwächung polytraumatisierter und schwerbrandverletzter Patienten, mit der Folge eines kritischen Abwehrzustandes und gesteigerter Gefahr der Entwicklung von Infektionen und einer Sepsis, geht sowohl auf Funktionseinschränkungen zellulärer als auch humoraler Immunkomponenten zurück [37, 38]. Humorale Serumbestandteile wie Igs, Opsonine, Proteaseinhibitoren, Chemokine und weitere Faktoren sind in geminderten Konzentrationen nachzuweisen. Funktionseinschränkungen zellulärer Immuneinheiten, wie z.B. die Aktivierungsreduktion neutrophiler Granulozyten und Makrophagen sind ebenso festzustellen wie eine Reduktion der Leukozytenpopulation. [39-44]. Die exakten Mechanismen sind nicht

vollständig verstanden. Alle bisher durchgeführten Massnahmen der Gegenregulation zeigten bisher leider nur geringe Erfolge.

Das entstehende Gewebeödem hat eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der Verbrennungskrankheit. Ursache der Ödementwicklung sind die im Zusammenhang mit dem Capillary leak (CL) auftretenden Veränderungen physikalischer Kräfte, die den Flüssigkeitsaustausch über die Kapillare bestimmen. Diese Veränderungen betreffen die Gefäßpermeabilität, sowie den intravasalen als auch den interstitiellen hydrostatischen und kolloidosmotischen Druck (KOD) [4, 45]. In der Initialphase der Verbrennung führt das CL zu einem intravasalen Volumenverlust, welcher ohne therapeutische Intervention rasch zu einem potenziell lebensbedrohlichen hypovolämischen Schock führen kann [46, 47]. Die Veränderungen, vor allem die durch das Ödem hervorgerufene Kompression, führen zu einer Sauerstoff- und Nährstoffunterversorgung im bereits minderperfundierte traumatisierten Gewebe und können zu einer dem Kompartmentsyndrom entsprechenden Situation führen [47, 48]. Die Generalisation des Ödems kann des Weiteren zu einem Lungenödem führen, welches aufgrund der Volumenregulationsstörung und des CL nur schwer therapierbar ist. Letztlich wird durch das Ödem die aufgrund der fehlenden Barrierefunktion der Haut bestehende Infektionsgefahr verstärkt [13, 49].

Die Veränderungen der physikalischen Kräfte, die zur Ödementwicklung beitragen, sind anfangs auf lokale und im weiteren Verlauf auf generalisierte Inflamationsprozesse zurückzuführen [6, 47]. Der durch den Gewebsschaden hervorgerufene Entzündungsreiz führt über verschiedene Kaskaden und unter Einbeziehung verschiedener Mediatoren zu einer lokalen Permeabilitätssteigerung und der Bildung von teils toxischen Metaboliten, freien Radikalen und Oxidantien, welche sich im gesamten Organismus verteilen und zu Schäden führen [35, 50]. Bei umfangreicher Schädigung der Organe kann daraus letztlich ein MODS mit tödlicher Folge resultieren [1, 12-14].

5.1.1. Pathophysiologie des Verbrennungsödems

Das durch Entzündungsreaktionen hervorgerufene Ödem im geschädigten Gewebe ist bei geringgradigen Verletzungen ein sinnvoller physiologischer Prozess um immunologische Substanzen ins Interstitium zu bringen, sowie Bakterien und Zelldebris aus dem Interstitium abtransportieren zu können. Diese Vorteile werden von den bei Schwerbrandverletzten vorzufindenden Nachteilen deutlich überwogen.

Der Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit findet regelhaft teils über das Lymphsystem und teils über das kapilläre bzw. venöse Gefäßsystem statt [8, 51].

Unter physiologischen Umständen transportiert das Lymphsystem den Protein- und Flüssigkeitsüberschuss, der nicht vom Gefäßsystem resorbiert wird aus dem Interstitium ab. Dabei werden regulär nur ca. 10% der transportierten Flüssigkeit vom Lymphsystem übernommen, 90% werden durch Rediffusion zurück in das Gefäßsystem überführt; der Proteinabtransport ist jedoch fast ausschließlich auf die lymphatischen Mechanismen angewiesen [8, 51, 52]. Der Lymphfluss kann sich bei Erhöhung der Lymphwandgefäßspannung und des interstitiellen hydrostatischen Drucks auf das 10–50-fache erhöhen [12, 53, 54]. Der hierdurch geschaffene Mehrtransport freiliegender Proteine erreicht jedoch schnell seine Grenzen und kann die bei Schwerbrandverletzten vorliegende Ödem-Problematik nicht regulieren [10, 11]. Der Hauptanteil des Ödems muss daher vom vaskulären System bewältigt werden. Der transvaskuläre Volumenfluss wird dabei von sechs Faktoren bestimmt, welche in der Starling-Landis-Gleichung zusammengefasst werden. Diese erstmals 1896 von E.H. Starling beschriebene und 1963 von E.M. Landis bestätigte Formel, berechnet den über die Gefäße stattfindenden Flüssigkeitsaustausch in beide Richtungen anhand von zwei Konstanten, dem Filtrationskoeffizienten und dem osmotischen Reflektionskoeffizienten, sowie vier Variablen, den kolloidosmotischen und hydrostatischen Drücken jeweils im Interstitium und Intravasal (Tabelle 3) [55-58].

Tabelle 3: Starling-Landis-Gleichung. Berechnet den transvaskulären Volumenfluß (I_v) anhand des kapillären Filtrationskoeffizienten (K_f), der Differenz des hydrostatischen Druckes der Kapillaren (P_c) und des Interstitiums (P_{if}), sowie dem Osmotischen Reflektionskoeffizient (σ) und der Differenz von kolloidosmotischem Druck des Plasmas (O_p) zum kolloidosmotischen Druck des Interstitiums (O_{if}).

$$I_v = K_f ((P_c - P_{if}) - \sigma (O_p - O_{if}))$$

Der Filtrationskoeffizient (K_f) bezeichnet die Filtrationsrate in ml pro Minute pro mmHg Druckdifferenz und 100 g Gewebe. Er wird bestimmt durch die Eigenschaften der Kapillaren. Er ist abhängig von der organspezifischen Kapillargeometrie, der Qualität der Perfusion, der perfundierten Kapillarfläche und der beteiligten Porenzahl. Indirekt ist K_f ein Maß für die Permeabilität von Wasser und kleinmolekularen Substanzen. Vergrößert sich diese Gewebskonstante, steigt somit in erster Linie der Wasser- und Elektrolytfluss ins Interstitium, wie es bei thermisch geschädigtem Gewebe vorzufinden ist [16, 55].

Der osmotische Reflexionskoeffizient (σ), auch Staverman-Koeffizient genannt, ist ein Index für die Proteinpermeabilität der Kapillarwand und unterscheidet sich wesentlich vom Filtrationskoeffizienten. Bei völliger Impermeabilität ist σ gleich 1, bei einer völlig freien Permeabilität für Proteine entlang der Kapillarmembran gleich 0. In der verbrannten Haut reduziert sich σ als Folge der Kapillarschädigung ($\sigma < 1$). Somit können auch großmolekulare Proteine (z. B. Immunglobuline, Fibrinogen) in das Interstitium der verbrannten Haut abwandern [8, 57, 59].

Die Osmolarität des Plasmas wird durch ihre Bestandteile festgelegt. Da die Proteine die Einzelgruppe mit der größten osmotischen Kraft darstellen, wird der osmotische Druck auch als kolloidosmotischer Druck (KOD) bezeichnet. Der KOD des Plasmas (O_p) reduziert sich rasch durch die ausgeprägten Eiweißverluste sowohl in der Verbrennungswunde als auch in nicht geschädigtem Gewebe. Die reduzierte Barrierefunktion des Endothels führt

zu einem Proteinshift ins Interstitium, sodass der Plasma-KOD innerhalb von Stunden auf ca. 50% des Ursprungswertes absinkt [10, 11]. Die weitere Reduktion ist dann Folge eines kolloidfreien, kristalloiden Flüssigkeitsersatzes [49]. Der KOD des Interstitiums entspricht normalerweise mit 10 bis 15 mmHg etwa der Hälfte des Plasma-KOD [8].

Der hydrostatische Druck (P_c) in den Kapillaren steigt im verbrannten Gewebe infolge venöser Vasokonstriktion deutlich an. In nicht-verbrannter Haut hingegen sinkt er infolge der arteriölen Vasokonstriktion (Anstieg des peripheren Widerstandes). Während der interstitielle hydrostatische Druck (P_i) normalerweise bei -1 bis -2 mmHg liegt, fällt er bei Verbrennung auf extrem negative Werte von -20 bis -40 mmHg ab [8, 60]. Ursache dieses stark negativen Drucks und der damit verbundenen Sogwirkung in das Interstitium, ist die Denaturierung der interstitiellen Kollagenmatrix mit Veränderung ihrer Compliance.

Es resultiert in thermisch geschädigtem Gewebe somit eine Verschiebung aller Variablen zu Gunsten der Extravasation. Wie anhand der Formel ersichtlich wird, hat die Senkung der Plasmaproteine auf mehrere Variablen direkten und indirekten Einfluss und stellt somit einen der wichtigsten Faktoren in der Pathophysiologie des Verbrennungsödems dar.

5.1.2. Ursachen des Proteinverlustes

Zur Eruierung der Ursachen des Proteinverlustes muss zwischen thermisch geschädigtem und ungeschädigtem Gewebe unterschieden werden.

Im Verbrennungsareal führen verschiedene Mechanismen zum Proteinverlust und zum interstitiellen Ödem. Die interstitiellen Proteine unterziehen sich hier einer Denaturierung mit Aufspaltung und anschließender Auslösung aus dem Gewebsverband [61]. Die somit deutlich erhöhte Zahl interstitieller Proteine resultiert in einer Steigerung des KOD im

Gewebe [15]. Des Weiteren folgt auf den mechanischen Stress eine lokale Zerstörung der Gefäßwände. Stressinduzierte Chemokine und die endotheliale Schwellung führen zu einer Vergrößerung der Interzellularspalten mit resultierender Reduktion der Filtrationsfunktion [11, 62]. Der intravasale hydrostatische Druck nimmt aufgrund humoraler Fehlregulationen zu, während der interstielle hydrostatische Druck weiter abnimmt. Wie anhand der Starling-Landis-Gleichung zu sehen ist, resultieren hier alle Mechanismen in einer Zunahme des interstitiellen Volumens.

Weitere Ursache des Proteinverlustes ist das auftretende CL [1, 63]. Es ist charakterisiert durch erhöhte Gefäßpermeabilität mit gesteigerter Protein- und Flüssigkeitsextravasation. Das CL tritt bei polytraumatisierten Patienten, bei Schwerbrandverletzten, in septischen Zuständen, als auch bei anderen schwerwiegenden physischen Schockzuständen auf [8]., Das auftretende CL zeigt innerhalb von 12 – 24 h posttrauma sein Maximum und reduziert sich bis zum Ende des zweiten Tages nach der Verbrennung komplett [6, 10]. Ursächlich für die Permeabilitätssteigerung ist eine Vergrößerung endothelialer Interzellularspalten [8]. Dabei führen die durch direkte mechanische Schädigung des Gewebes hervorgerufenen lokalen Entzündungsreaktionen zu einer chemotaktischen Aktivierung neutrophiler Granulozyten, welche mit der Ausschüttung von Proteasen, Sauerstoffradikalen und weiteren toxischen Molekülen reagieren [64-66]. Dies provoziert eine Kontraktion des Endothels und bringt Veränderungen der Proteoglykane in der Kapillar- und Basalmembran mit sich [10, 67]. Die dadurch hervorgerufene Permeabilitätssteigerung resultiert in einem weiteren Austritt von Flüssigkeit, Elektrolyten, sowie klein-, mittel- und großmolekularen Proteinen wie Wachstumsfaktoren, Albumin und Immunglobulinen [68]. Die exakten Mechanismen der Permeabilitätssteigerung konnten bislang nicht vollständig entschlüsselt werden, jedoch weiß man, dass sie durch inflammatorische Mediatoren, v.a. Histamin, Bradikinin, Prostaglandinen (PGE2 / PGI2), Thromboxanen (Thromoxan A2), TNF- α , IL-1, Platelet activating Faktor (PAF), VEGF und weiteren Faktoren ausgelöst und aufrechterhalten wird [35, 69-74].

Im thermisch ungeschädigten Gewebe führt die systemische Ausschüttung von Zytokinen zu systemischen Reaktionen, mit der Folge eines generalisierten CL. Das hier vorzufindende Ödem ist jedoch proteinärmer. Dies, und die Tatsache, dass sich dieses Ödem nach Normalisieren des Plasma-KOD wieder reduziert, weist darauf hin, dass es sich hierbei um ein hauptsächlich auf dem intravasalen Proteinmangel basierenden Flüssigkeitsverlust handelt.

5.3. Therapie schwerer Verbrennungen

Die Therapie schwerer Verbrennungen stellt heute unverändert eine große interdisziplinäre Herausforderung dar. Die pathophysiologischen Veränderungen erfordern ein rasches und frühzeitiges therapeutisches Eingreifen auf verschiedenen Ebenen. Therapieschemata beinhalten prompte Volumensubstitutionen, Infektionskontrolle inklusive der Vermeidung septischer Zustände, zeitige Nekrektomien mit konsekutiver Defektdeckung und Wundinfektionstherapie, als auch klassische intensivmedizinische Betreuung mit Intervention in Metabolismus, Ventilation und Herz-Kreislaufstabilität [49, 75, 76].

Die Kreislaufstabilisierung durch Kompensation des Volumenmangels steht in den ersten 24 Stunden nach schweren Verbrennungstraumen im Vordergrund der Therapie [46, 47, 77]. Dabei sollte bei Verbrennungen von >20% KOF eine intravenöse Volumensubstitution schnellstmöglich, idealerweise bereits durch den erstbehandelnden Notarzt eingeleitet werden [1, 78, 79].

Zur Bestimmung des erforderlichen Flüssigkeitsvolumens stehen eine Reihe verschiedener Berechnungsmodelle zur Verfügung. Die Formeln unterscheiden sich zum einen in der Menge und zum anderen in der Zusammensetzung der zu verabreichenden Flüssigkeit. Grundsätzlich kann man dabei zwischen kollidalen und kristalloiden Volumenersatzmitteln unterscheiden [80].

Isotone Ringerlaktatlösungen werden hypertonen Elektrolytlösungen zunehmend vorgezogen [81]. Die Befürworter hypertoner Lösungen kritisieren hierbei die Problematik einer Volumenübersorgung mit der Folge enormer Ödeme bei Rehydrierung mit isotonen Lösungen [82]. Die Anwender isotoner Lösungen beanstanden die zu weit reichende Elektrolytverschiebung, die bei ausreichender Hydratation mit hypertonen Lösungen eintritt [83].

Bei den kolloidalen Lösungen werden Albumine, Gelatinepräparate, Dextrane und Hydroxyäthyl-Stärke(HES)–Lösungen unterschieden. Obwohl verschiedene Studien Vor- und Nachteile dieser Substanzen beschreiben, gibt es bisher keine nachhaltigen Hinweise für die Überlegenheit eines Präparates [49, 81, 84-91]. Auch der vor einigen Jahren im Rahmen von Metaanalysen geäußerte Verdacht einer mortalitätssteigernden Wirkung von Albuminsubstitutionen bei Intensivpatienten ließ sich nicht bestätigen [80, 92-97].

Kolloidale Lösungen werden unter der Vorstellung eingesetzt, dass sie den KOD im Plasma erhöhen, damit kreislaufstabilisierend und der Ödembildung entgegen wirken. Kritisch bewertet werden sie bei Schwerbrandverletzten v.a. beim Einsatz innerhalb der ersten 24h posttrauma, da das in diesem Zeitraum auftretende CL zu deutlichen Verlusten der infundierten Kolloide ins Interstitium führen kann [98]. Aktuell werden innerhalb der ersten 24h hauptsächlich reine Elektrolytlösungen verabreicht, während nach 24h kolloidale Lösungen empfohlen werden, um der Ödembildung in nicht thermisch geschädigten Gewebe entgegenzuwirken [46, 79]. In dieser zweiten Phase der Volumentherapie soll die Ödembildung unter der Vorstellung der Erhöhung des intravasalen KOD reduziert werden. Das bereits bestehende Ödem kann dadurch jedoch nicht schneller mobilisiert werden [99]. Im verbrannten Gewebe führt aus bisher nicht geklärter Ursache die Infusion kolloidaler Lösungen auch nach 24h nicht zu einer Reduktion der Ödembildung [100].

Zur Volumenbestimmung hat sich international zunehmend die Parkland-Formel etabliert. Danach werden innerhalb der ersten 24h nach dem Trauma 4ml Ringerlaktatlösung pro Kilogramm Körpergewicht und % vKOF i.v. zugeführt (Tabelle 4) [101]. Entsprechend der Modifikation nach Baxter wird die Hälfte des zu infundierenden Volumens in den ersten 8h verabreicht und die zweite Hälfte in den darauf folgenden 16h [102]. Die sich daraus ergebenden, mit teilweise über 30 Liter enormen Flüssigkeitsmengen, können zu umfangreichen, generalisierten Ödemen mit der Gefahr von Gewebshypoxien, Kompartmentsyndromen und Lungenödem führen, weshalb ein kontinuierliches Monitoring der Patienten unabdingbar ist [83, 103].

Tabelle 4.: Gängige Volumenersatzformeln. Unterscheidung nach rein Kristalloiden und Kolloidal-Kristalloiden Mischsubstitutionen.

Formel	Kristalloide Lösung	Kolloidale Lösung	Glucose Lösung
Evans Formel	<i>NaCl</i> 1ml / kg KG / %vKOF	<i>Albumin</i> 1ml / kg KG / vKOF	<i>Glucose 5%</i> 2000 ml
Brooke Formel	<i>Ringer</i> 1,5ml / kg KG / %vKOF	<i>Albumin</i> 0,5ml / kg KG / %vKOF	<i>Glucose 5%</i> 2000 ml
Parkland Formel	<i>Ringer</i> 4ml / kg KG / %vKOF	Ø	Ø
Modifizierte Brooke Formel	<i>Ringer</i> 2ml / kg KG / %vKOF	Ø	Ø

Weitere Berechnungsgrundlagen bieten u. a. die Brooke-Formel, die Evans-Regel oder die modifizierte Brooke-Formel (Tabelle 4). Diese Formeln unterscheiden sich in ihren Substitutionsvolumina und bieten teilweise rein kristalloide oder kolloidal-kristalloide Mischlösungen an [1, 104, 105]. Da ein eindeutiger Nachweis der Überlegenheit einer der Formeln bisher nicht erbracht werden konnte, werden die Formeln entsprechend jeweiliger Erfahrungswerte in verschiedenen Ländern parallel angewandt [86-88, 106]. Die Volumensubstitutionstherapie bleibt trotz umfangreicher Studien und verschiedener Thesen über Volumenformeln und Substitutionsmitteln eine für jeden Patienten individuell zu bestimmende, den jeweiligen Umständen entsprechende und anzupassende Therapieform.

Die Therapie der bei brandverletzten Patienten vorliegenden Immundefizienz gestaltet sich auch heute noch schwierig. Zwar ist die Reduktion von Serumimmunglobulinen und weiterer humoraler Abwehrbestandteile bei Schwerbrandverletzten beschrieben, exakte Mechanismen die die Entwicklung der resultierenden Immunschwäche erklären, konnten jedoch bisher noch nicht dargestellt werden [17, 18, 20]. Die Ursachen der reduzierten Igs-Serumkonzentrationen sind demnach ebenso wenig bekannt wie deren Konzentrationen im Wundmilieu.

Neuere Untersuchungen zeichnen einen positiven Effekt von Hochdosis Immunglobulinsubstitutionen bei polytraumatisierten Patienten ab [107, 108]. Eine solche Überprüfung der Wirksamkeit von Immunglobulingaben bei Schwerbrandverletzten steht bisher aus.

Bei septischen Patienten führt rekombinantes humanes aktiviertes Protein-C (rhAPC) (Xigris®) in verschiedenen Studien zu einer verbesserten Prognose. Die Wirksamkeit von rhAPC wird von mehreren Autoren bei schwerer Sepsis als gesichert dargestellt [109, 110]. Die Bedeutung bei septischen Zuständen Schwerbrandverletzter ist bisher unklar. Das hohe Nebenwirkungsprofil und die noch nicht überschaubare ökonomische Tragweite führen zu der derzeit kritischen Einstellung gegenüber der rhAPC-Therapie [111, 112].

5.4. Eigene Ergebnisse

Die in dieser Arbeit dargestellte Methodik bietet erstmals eine standardisierte, quantitative und reproduzierbare Möglichkeit das über die Verbrennungswunde exsudierte Wundsekret und ihre Inhaltstoffe zu konservieren und zu analysieren. Untersucht wurde das Wundsekret von 11 Patienten mit 2° Verbrennungen von 18 – 68% KO_F, um einen Einblick in die Dynamik und den Progress des Proteinverlusts über thermisch geschädigter Haut zu erhalten.

Im Vergleich zu physiologischen Werten zeigten die Messungen deutlich niedrigere Serumkonzentrationen an Gesamtprotein, Albumin, IgG und IgM. Die verminderten Konzentrationen lassen sich durch die bereits beschriebenen Ursachen der Proteinleckage erklären. Entsprechend unserer Messergebnisse scheint der Proteinverlust im Wundsekret der Brandfläche maßgeblich daran beteiligt. Es zeigte sich auf 10% vKO_F, 2° thermisch geschädigter Haut ein Proteinverlust von durchschnittlich 16.9 g innerhalb von 8h. Der Proteingehalt im Wundsekret entspricht damit im Mittel 16% des zu den Messzeitpunkten berechneten Serumproteingehalts. Der in den Kammern gemessene Höchstwert von 20,7 g Gesamtprotein war zu Beginn des 2. Tages nachweisbar. Die Proteinkonzentrationen auf Wundebene waren bis zum Abschluss der Messungen nach 48h konstant hoch. Die auch am 2. Tag posttrauma zu messenden Konzentrationen von Proteinen und Immunglobulinen im Wundmilieu weisen darauf hin, dass auch nach Abschluss des Capillary Leak, die Gefäßbarriere in lokal thermisch geschädigter Haut noch nicht vollständig intakt ist. Dies erklärt die in vorangegangenen Studien dargestellten Aussagen, dass die nach 24h infundierten kollidalen Lösungen der Ödembildung im nicht thermisch geschädigten Gewebe entgegenwirken, im verbrannten Gewebe jedoch kaum einen Einfluss auf die Ödemreduktion haben [2, 100].

Es lassen sich noch weitere dynamische Prozesse in der Permeabilität der Kapillaren feststellen. Die im Wundsekret nach 32h ansteigende Albuminfraktion, bei nahezu unveränderter Albuminfraktion im Serum und

nahezu unveränderter Albuminrate, spricht für eine Änderung der Kapillarpermeabilität nach 24h. Anscheinend findet eine über 48h nahezu konstante Diffusion für Albumin statt, während die Diffusion anderer Proteine nach 24h limitiert wird. Da Albumin das geringste Molekulargewicht und die kleinste Größe unter den gemessenen Proteinen aufweist, könnte das für eine erleichterte Extravasation mitverantwortlich sein.

Die Berechnungen zeigen, dass das gesamte im Gefäßsystem zirkulierende Gesamtprotein innerhalb von 24h auf einer Wundfläche von 20,07% vKOF verloren geht. Somit lässt sich, ohne Berücksichtigung der weiteren im Körper stattfindenden Proteinverluste, allein durch 20% vKOF die zunehmende, vom Patienten nicht kompensierbare Hypoproteinämie hinreichend erklären.

Der Verlust an Immunglobulinen ist für die Infektanfälligkeit der Patienten mitverantwortlich. In der vorliegenden Arbeit wurde eine verminderte Immunglobulinkonzentration im Serum nachgewiesen. Während IgA, IgE und IgM am 2. Tag posttrauma stagnierende Werte vorwiesen, zeigte sich für IgG eine über den gesamten Messzeitraum fallende Immunglobulinkonzentration. Derartige generalisierte Immunglobulinverluste bei Schwerbrandverletzten sind zwar bereits früher in der Literatur beschrieben, ein prolongierter, selektiver IgG-Verlust konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden [18]. Die niedrigen Konzentrationen können zum einen auf den Verlust auf Wundebene zurückgeführt werden, die hier im Wundsekret gemessenen Mengen scheinen jedoch nicht ausreichend, um die fallenden Serum IgG-Werte hinreichend zu erklären. Die in der Abwehrreaktion begriffenen, aktivierten Leukozyten würden unter physiologischen Umständen weiterhin Immunglobuline produzieren, welche die in die Wunde kummulierten Mengen ausgleichen müssten. Wahrscheinlicher ist, dass die bei Verbrennungen sinkende Leukozytenpopulation und der Verlust der Immunglobuline auf anderen Ebenen für den Mangel größere Relevanz hat.

Im Wundsekret waren zu allen Messzeitpunkten hohe Konzentrationen an Immunglobulinen nachweisbar. Dies zeigt, dass sowohl mittelgroße Proteine

wie das IgG (160.000 Dalton), als auch großmolekulare Blutbestandteile wie das IgM (900.000 Dalton), während der posttraumatischen Exsudationsphase aus dem Gefäßsystem austreten können. Die potentiell biologische Funktion der hohen Immunglobulinkonzentrationen im Wundsekret ist bisher nicht beschrieben. Im Vergleich zu Immunglobulinen mit kleinerem Molekulargewicht sind die deutlich niedrigere IgM-Konzentration im Wundsekret sowie die niedrigste IgM-rate auffällig. Dies könnte ein Hinweis auf eine vergleichsweise schlechte Permeation großmolekularer Proteine wie IgM sein.

Die initial auffällig hohen IgE-Konzentrationen im Serum und Wundsekret sind bereits in früheren Studien beschrieben worden [113]. Die Gründe für diese hohen IgE-Werte bei Schwerbrandverletzten sind bisher nicht bekannt. In unserem Patientenkollektiv war keine der klassischen Hauptursachen einer gesteigerten IgE Sekretion nachweisbar (Atopie, Allergie, Parasitose). Die im weiteren Verlauf deutlich fallenden IgE-Werte im Serum können wegen der biologischen Halbwertszeit von 2-7 Tagen nicht auf einen physiologischen Abbau zurückgeführt werden. Vielmehr scheint der systemische Verlust dafür zuständig zu sein.

Die deutlichen Immunglobulinverluste auf Wundebene und die sinkenden Konzentrationen im Serum bringen die Frage der Sinnhaftigkeit einer Substitution von Immunglobulinen auf. Die Verminderung von Infektraten polytraumatisierter Patienten durch hochdosierte i.v. Immunglobulinsubstitutionen zeigen erste Erfolge in der Immunglobulintherapie [107]. Substitutionen bei schweren Verbrennungen sind bisher nur auf lokaler Ebene, bzw. im Tiermodell durchgeführt worden [114-116]. Bei Schwerbrandverletzten liegen bisher keine Daten über die Wirksamkeit der Substitution von Immunglobulinen vor. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die medikamentöse Substitution von Immunglobulinen Vorteile für schwerbrandverletzte Patienten bieten kann.

6. Zusammenfassung

Höhergradige Verbrennungen von mehr als 20% der Körperoberfläche (KOF) führen über SIRS und Capillary Leak zu hohen Volumen- und Proteinverlusten. Das nachfolgende Volumenshifting aus den Gefäßen ins Interstitium resultiert in Hypovolämie, erhöhtem Infektionsrisiko, Gerinnungsstörungen und kardiovaskulärer Belastung. Über das Ausmaß des Verlustes, sowie die immunologische Differenzierung dieser Proteine ist bei Brandverletzungen, insbesondere auf lokaler Ebene (Brandwunde), nur wenig bekannt. Aus diesem Grund haben wir eine vergleichende Untersuchung über den quantitativen und qualitativen Proteingehalt im Brandwundenexsudat und im Serum durchgeführt.

Bei 11 Patienten mit 2°-Verbrennungen von 18 bis 68% KOF wurden direkt nach stationärer Aufnahme die Brandwunden anteilig mit einer Silikonplatte und Vinylwundkammern bedeckt, welche eine definierte Wundfläche von $2,25\text{cm}^2$ pro Kammer einschlossen. Die Wundkammern wurden mit 2,5 ml NaCl gefüllt. Das Wundsekret wurde in 8-h Intervallen über 2 Tage gesammelt. Zeitgleich wurden Serumproben entnommen. Alle Proben wurden zentrifugiert, schockgefroren und bei -82° Celsius gelagert. Der Gesamtproteingehalt, Albumin, die Immunglobuline A, E, G und M wurden gemessen.

Die Ergebnisse zeigen:

1. Das genutzte Kammermodell ist zum quantitativen- und qualitativen Nachweis von Proteinbestandteilen aus humanen Brandwundsekreten aus einer definierten Wundgröße geeignet.
2. Zu allen Messzeitpunkten waren die bestimmten Proteinfractionen in hohen Konzentrationen im Brandwundenexsudat Schwerbrandverletzter nachweisbar.

3. Die Serumproteinkonzentrationen lagen bei den untersuchten Patienten unter den physiologischen Werten; somit konnte in allen Fällen eine deutliche Serum-hypoproteinämie nachgewiesen werden.
4. Die Berechnungen zeigen, dass über eine Wundfläche von 20% 2° verbrannter Haut innerhalb von ca. 24h das gesamte Serumprotein exsudiert wird. Die gemessenen hohen Gesamtprotein- und Albuminkonzentrationen im Wundsekret sind erst nach 40h posttrauma langsam rückläufig.
5. Die bestimmten Proteinkonzentrationen im Wundsekret korrelieren mit den Proteinkonzentrationen im Serum bis zu 48h posttrauma.
6. Die höchsten Immunglobulinwerte im Serum wurden zum ersten Messzeitpunkt nach 8h gefunden.
7. Für IgA, E und M blieben diese Konzentrationen ab der 3. Messung posttrauma im Wundsekret konstant, während IgG über den gesamten Beobachtungszeitraum im Wundsekret und Serum fallende Werte vorwies.
8. Die niedrige initiale Serumkonzentration und die kontinuierlich fallende Wundsekret- und Serumkonzentration des IgG über den gesamten Beobachtungszeitraum, könnte für die lokale und systemische Infektanfälligkeit der Patienten mitverantwortlich sein.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Herndon, D. N. and Spies, M. (2001). Modern burn care. *Semin Pediatr Surg* **10**, (1). 28-31
- [2] Demling, R. H., Kramer, G. and Harms, B. (1984). Role of thermal injury-induced hypoproteinemia on fluid flux and protein permeability in burned and nonburned tissue. *Surgery* **95**, (2). 136-44
- [3] Kim, G. H., Oh, K. H., Yoon, J. W., Koo, J. W., Kim, H. J., Chae, D. W., Noh, J. W., Kim, J. H. and Park, Y. K. (2003). Impact of burn size and initial serum albumin level on acute renal failure occurring in major burn. *Am J Nephrol* **23**, (1). 55-60
- [4] Arturson, G. and Jonsson, C. E. (1979). Transcapillary transport after thermal injury. *Scand J Plast Reconstr Surg* **13**, (1). 29-38
- [5] Heughan, C., Ninikoski, J. and Hunt, T. K. (1972). Effect of excessive infusion of saline solution on tissue oxygen transport. *Surg Gynecol Obstet* **135**, (2). 257-60
- [6] Sheridan, R. L. (2002). Burns. *Crit Care Med* **30**, (11 Suppl). S500-14
- [7] Barret, J. P. and Gomez, P. A. (2005). Disseminated intravascular coagulation: a rare entity in burn injury. *Burns* **31**, (3). 354-7
- [8] Fishel, R. S., Are, C. and Barbul, A. (2003). Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med* **31**, (8 Suppl). S502-11
- [9] Schlag, G., Redl, H. and Hallstrom, S. (1991). The cell in shock: the origin of multiple organ failure. *Resuscitation* **21**, (2-3). 137-80
- [10] Webb, A. R. (2000). Capillary leak. Pathogenesis and treatment. *Minerva Anesthesiol* **66**, (5). 255-63
- [11] Marx, G. (2003). Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Eur J Anaesthesiol* **20**, (6). 429-42
- [12] Gosling, P. (1998). The cellular, immune, and metabolic response to trauma. *Crit Rev Clin Lab Sci* **35**, (1). 59-112
- [13] Harris, B. H. and Gelfand, J. A. (1995). The immune response to trauma. *Semin Pediatr Surg* **4**, (2). 77-82
- [14] Heideman, M. and Bengtsson, A. (1992). The immunologic response to thermal injury. *World J Surg* **16**, (1). 53-6

- [15] Arturson, G. (1979). Microvascular permeability to macromolecules in thermal injury. *Acta Physiol Scand Suppl* **463**, 111-22
- [16] Hu, X., Adamson, R. H., Liu, B., Curry, F. E. and Weinbaum, S. (2000). Starling forces that oppose filtration after tissue oncotic pressure is increased. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**, (4). H1724-36
- [17] Deitch, E. A. and Emmett, M. (1986). Early protein alteration in blister fluid and serum associated with burn injury. *J Trauma* **26**, (1). 34-9
- [18] Bariar, L. M., Bal, A., Hasan, A. and Sharma, V. (1996). Serum levels of immunoglobulins in thermal burns. *J Indian Med Assoc* **94**, (4). 133-4
- [19] Deitch, E. A. and Smith, B. J. (1983). The effect of blister fluid from thermally injured patients on normal lymphocyte transformation. *J Trauma* **23**, (2). 106-10
- [20] Heggors, J. P., Ko, F., Robson, M. C., Heggors, R. and Craft, K. E. (1980). Evaluation of burn blister fluid. *Plast Reconstr Surg* **65**, (6). 798-804
- [21] Uchinuma, E., Koganei, Y., Shioya, N. and Yoshizato, K. (1988). Biological evaluation of burn blister fluid. *Ann Plast Surg* **20**, (3). 225-30
- [22] Clarke, H. G. and Freeman, T. (1968). Quantitative immunoelectrophoresis of human serum proteins. *Clin Sci* **35**, (2). 403-13
- [23] Dehne, M. G., Sablotzki, A., Hoffmann, A., Muhling, J., Dietrich, F. E. and Hempelmann, G. (2002). Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* **28**, (6). 535-42
- [24] Breuing, K., Eriksson, E., Liu, P. and Miller, D. R. (1992). Healing of partial thickness porcine skin wounds in a liquid environment. *J Surg Res* **52**, (1). 50-8
- [25] Shafer, A. W. (1975). Use of blood and blood components. *South Med J* **68**, (5). 631-4

- [26] Valeri, C. R. (1975). Blood components in the treatment of acute blood loss: use of freeze-preserved red cells, platelets, and plasma proteins. *Anesth Analg* **54**, (1). 1-14
- [27] Schwartz, J. E. and Durham, B. C. (1979). Evaluation of three methods of protein analysis for serum and heart homogenates. *Ann Clin Lab Sci* **9**, (2). 139-43
- [28] Kouno, T., Katsumata, N., Mukai, H., Ando, M. and Watanabe, T. (2003). Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **33**, (6). 309-13
- [29] Wang, Y., Moss, J. and Thisted, R. (1992). Predictors of body surface area. *J Clin Anesth* **4**, (1). 4-10
- [30] Sprenger, K. B., Huber, K., Kratz, W. and Henze, E. (1987). Nomograms for the prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. *J Clin Apheresis* **3**, (3). 185-90
- [31] Buffaloe, G. W. and Heineken, F. G. (1983). Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. *Transfusion* **23**, (4). 355-7
- [32] Pearson, T. C., Guthrie, D. L., Simpson, J., Chinn, S., Barosi, G., Ferrant, A., Lewis, S. M. and Najean, Y. (1995). Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* **89**, (4). 748-56
- [33] Kinney, J. M., Duke, J. H., Jr., Long, C. L. and Gump, F. E. (1970). Tissue fuel and weight loss after injury. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* **4**, 65-72
- [34] Yu, Y. M., Tompkins, R. G., Ryan, C. M. and Young, V. R. (1999). The metabolic basis of the increase of the increase in energy expenditure in severely burned patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **23**, (3). 160-8
- [35] Youn, Y. K., LaLonde, C. and Demling, R. (1992). The role of mediators in the response to thermal injury. *World J Surg* **16**, (1). 30-6

- [36] Peck, M. D., Kessler, M., Cairns, B. A., Chang, Y. H., Ivanova, A. and Schooler, W. (2004). Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* **57**, (6). 1143-9
- [37] Church, D., Elsayed, S., Reid, O., Winston, B. and Lindsay, R. (2006). Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* **19**, (2). 403-34
- [38] Ward, P. A. (2005). Immunosuppression after trauma. *Crit Care Med* **33**, (6). 1453-4
- [39] Hansbrough, J. F. and Gadd, M. A. (1989). Temporal analysis of murine lymphocyte subpopulations by monoclonal antibodies and dual-color flow cytometry after burn and nonburn injury. *Surgery* **106**, (1). 69-80
- [40] Burleson, D. G., Mason, A. D., Jr. and Pruitt, B. A., Jr. (1988). Lymphoid subpopulation changes after thermal injury and thermal injury with infection in an experimental model. *Ann Surg* **207**, (2). 208-12
- [41] Bjerknes, R., Vindenes, H. and Laerum, O. D. (1990). Altered neutrophil functions in patients with large burns. *Blood Cells* **16**, (1). 127-41; discussion 142-3
- [42] Hasslen, S. R., Nelson, R. D., Kishimoto, T. K., Warren, W. E., Ahrenholz, D. H. and Solem, L. D. (1991). Down-regulation of homing receptors: a mechanism for impaired recruitment of human phagocytes in sepsis. *J Trauma* **31**, (5). 645-51; discussion 651-2
- [43] Bjerknes, R., Vindenes, H., Pitkanen, J., Ninnemann, J., Laerum, O. D. and Abyholm, F. (1989). Altered polymorphonuclear neutrophilic granulocyte functions in patients with large burns. *J Trauma* **29**, (6). 847-55
- [44] Ono, Y., Kunii, O., Kobayashi, K. and Kanegasaki, S. (1993). Evaluation of opsonophagocytic dysfunctions in severely burned patients by luminol-dependent chemiluminescence. *Microbiol Immunol* **37**, (7). 563-71
- [45] Harms, B. A., Bodai, B. I., Kramer, G. C. and Demling, R. H. (1982). Microvascular fluid and protein flux in pulmonary and systemic circulations after thermal injury. *Microvasc Res* **23**, (1). 77-86

- [46] Demling, R. H. (1987). Fluid replacement in burned patients. *Surg Clin North Am* **67**, (1). 15-30
- [47] Demling, R. H. (2005). The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* **26**, (3). 207-27
- [48] Remensnyder, J. P. (1972). Topography of tissue oxygen tension changes in acute burn edema. *Arch Surg* **105**, (3). 477-82
- [49] Nguyen, T. T., Gilpin, D. A., Meyer, N. A. and Herndon, D. N. (1996). Current treatment of severely burned patients. *Ann Surg* **223**, (1). 14-25
- [50] LaLonde, C., Nayak, U., Hennigan, J. and Demling, R. (1996). Antioxidants prevent the cellular deficit produced in response to burn injury. *J Burn Care Rehabil* **17**, (5). 379-83
- [51] Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2000). The microcirculation and the lymphatic system: Capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow. *Textbook of Medical Physiology*. A. C. Guyton and J. E. Hall. WB Saunders Company Philadelphia. 162–174
- [52] Nicoll, P. A. and Taylor, A. E. (1977). Lymph formation and flow. *Annu Rev Physiol* **39**, 73-95
- [53] Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2000). The microcirculation and the lymphatic system: Capillary fluid exchange, interstitial fluid, and lymph flow. *Textbook of Medical Physiology*. A. C. Guyton and J. E. Hall. WB Saunders Company Philadelphia. 264–278
- [54] Adair, T. H. and Guyton, A. C. (1985). Modification of lymph by lymph nodes. III. Effect of increased lymph hydrostatic pressure. *Am J Physiol* **249**, (4 Pt 2). H777-82
- [55] Michel, C. C. (1997). Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol* **82**, (1). 1-30
- [56] Starling, E. (1896). On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol (Lond)* **19**, 312-326
- [57] Landis, E. M. and Pappenheimer, J. R. (1963). Exchange of substances through the capillary walls. *Handbook of Physiology*. Am. Physiol. Soc. Washington, DC. chapt. 29, p. 961–1034

- [58] Watenpaugh, D. E. and Gaffney, F. A. (1998). Measurement of net whole-body transcapillary fluid transport and effective vascular compliance in humans. *J Trauma* **45**, (6). 1062-8
- [59] Landis, E. M. and Hortenstine, J. C. (1950). Functional significance of venous blood pressure. *Physiol Rev* **30**, (1). 1-32
- [60] Heltne, J. K., Husby, P., Koller, M. E. and Lund, T. (1998). Sampling of interstitial fluid and measurement of colloid osmotic pressure (COPi) in pigs: evaluation of the wick method. *Lab Anim* **32**, (4). 439-45
- [61] Despa, F., Orgill, D. P., Neuwalder, J. and Lee, R. C. (2005). The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns* **31**, (5). 568-77
- [62] Ali, M. H. and Schumacker, P. T. (2002). Endothelial responses to mechanical stress: where is the mechanosensor? *Crit Care Med* **30**, (5 Suppl). S198-206
- [63] Stief, T. W. (2005). Capillary leak syndrome caused by cytostatics. *Ann Hematol* **84**, (7). 484
- [64] Norman, M. U. and Kubes, P. (2005). Therapeutic intervention in inflammatory diseases: a time and place for anti-adhesion therapy. *Microcirculation* **12**, (1). 91-8
- [65] Gautam, N., Olofsson, A. M., Herwald, H., Iversen, L. F., Lundgren-Akerlund, E., Hedqvist, P., Arfors, K. E., Flodgaard, H. and Lindbom, L. (2001). Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med* **7**, (10). 1123-7
- [66] Ley, K. (2001). Plugging the leaks. *Nat Med* **7**, (10). 1105-6
- [67] Harlan, J. M. and Winn, R. K. (2002). Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Crit Care Med* **30**, (5 Suppl). S214-9
- [68] Matsushita, S., Chuang, V. T., Kanazawa, M., Tanase, S., Kawai, K., Maruyama, T., Suenaga, A. and Otagiri, M. (2006). Recombinant human serum albumin dimer has high blood circulation activity and low vascular permeability in comparison with native human serum albumin. *Pharm Res* **23**, (5). 882-91

- [69] Papp, A., Harma, M., Harvima, R., Lahtinen, T., Uusaro, A. and Alhava, E. (2005). Microdialysis for detection of dynamic changes in tissue histamine levels in experimental thermal injury. *Burns* **31**, (4). 476-81
- [70] Nooteboom, A., Van Der Linden, C. J. and Hendriks, T. (2002). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mediate endothelial permeability induced by lipopolysaccharide-stimulated whole blood. *Crit Care Med* **30**, (9). 2063-8
- [71] Hugli, T. E. (1986). Biochemistry and biology of anaphylatoxins. *Complement* **3**, (3). 111-27
- [72] Radke, A., Mottaghy, K., Goldmann, C., Khorram-Sefat, R., Kovacs, B., Janssen, A., Klosterhalfen, B., Hafemann, B., Pallua, N. and Kirschfink, M. (2000). C1 inhibitor prevents capillary leakage after thermal trauma. *Crit Care Med* **28**, (9). 3224-32
- [73] Bates, D. O., Hillman, N. J., Williams, B., Neal, C. R. and Pocock, T. M. (2002). Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat* **200**, (6). 581-97
- [74] Infanger, M., Schmidt, O., Kossmehl, P., Grad, S., Ertel, W. and Grimm, D. (2004). Vascular endothelial growth factor serum level is strongly enhanced after burn injury and correlated with local and general tissue edema. *Burns* **30**, (4). 305-11
- [75] Atiyeh, B. S., Gunn, S. W. and Hayek, S. N. (2005). State of the art in burn treatment. *World J Surg* **29**, (2). 131-48
- [76] Muller, M. J. and Herndon, D. N. (1994). The challenge of burns. *Lancet* **343**, (8891). 216-20
- [77] Germann, G. and Steinau, H. U. (1993). [Current aspects of burn treatment]. *Zentralbl Chir* **118**, (5). 290-302
- [78] Baxter, C. R. (1978). Problems and complications of burn shock resuscitation. *Surg Clin North Am* **58**, (6). 1313-22
- [79] Pallua, N. and von Bulow, S. (2006). [Methods of burn treatment. Part I: general aspects]. *Chirurg* **77**, (1). 81-92; quiz 93-4
- [80] Alderson, P., Schierhout, G., Roberts, I. and Bunn, F. (2000). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* (2). CD000567

- [81] Schortgen, F., Deye, N. and Brochard, L. (2004). Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* **30**, (12). 2222-9
- [82] Horton, J. W., White, D. J. and Baxter, C. R. (1990). Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. *Ann Surg* **211**, (3). 301-11
- [83] Pruitt, B. A., Jr. (2000). Does hypertonic burn resuscitation make a difference? *Crit Care Med* **28**, (1). 277-8
- [84] Du, G. B., Slater, H. and Goldfarb, I. W. (1991). Influences of different resuscitation regimens on acute early weight gain in extensively burned patients. *Burns* **17**, (2). 147-50
- [85] Dieterich, H. J. (2003). Recent developments in European colloid solutions. *J Trauma* **54**, (5 Suppl). S26-30
- [86] Hasibeder, W. R. (2002). Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make a difference. *Intensive Care Med* **28**, (5). 532-4
- [87] Rackow, E. C., Falk, J. L., Fein, I. A., Siegel, J. S., Packman, M. I., Haupt, M. T., Kaufman, B. S. and Putnam, D. (1983). Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* **11**, (11). 839-50
- [88] Amanullah, S. and Venkataraman, R. (2004). Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *Crit Care* **8**, (6). E2
- [89] Choi, P. T., Yip, G., Quinonez, L. G. and Cook, D. J. (1999). Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* **27**, (1). 200-10
- [90] Pruitt, B. A. (1979). Fluid resuscitation of the extensively burned patients. *Ann Chir Plast* **24**, (3). 268-72
- [91] Victorino, G. P., Newton, C. R. and Curran, B. (2003). The impact of albumin on hydraulic permeability: comparison of isotonic and hypertonic solutions. *Shock* **20**, (2). 171-5

- [92] Reviewers, C. I. G. A. (1998). Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *Bmj* **317**, (7153). 235-40
- [93] Alderson, P., Bunn, F., Lefebvre, C., Li, W. P., Li, L., Roberts, I. and Schierhout, G. (2004). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* (4). CD001208
- [94] Bunn, F., Lefebvre, C., Li Wan Po, A., Li, L., Roberts, I. and Schierhout, G. (2000). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Albumin Reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* (2). CD001208
- [95] Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J. and Norton, R. (2004). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* **350**, (22). 2247-56
- [96] Wilkes, M. M. and Navickis, R. J. (2001). Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* **135**, (3). 149-64
- [97] Vincent, J. L., Navickis, R. J. and Wilkes, M. M. (2004). Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* **32**, (10). 2029-38
- [98] Kramer, G. C., Gunther, R. A., Nerlich, M. L., Zweifach, S. S. and Demling, R. H. (1982). Effect of dextran-70 on increased microvascular fluid and protein flux after thermal injury. *Circ Shock* **9**, (5). 529-41
- [99] Zdolsek, H. J., Lisander, B., Jones, A. W. and Sjoberg, F. (2001). Albumin supplementation during the first week after a burn does not mobilise tissue oedema in humans. *Intensive Care Med* **27**, (5). 844-52
- [100] Demling, R. H., Kramer, G. C., Gunther, R. and Nerlich, M. (1984). Effect of nonprotein colloid on postburn edema formation in soft tissues and lung. *Surgery* **95**, (5). 593-602
- [101] Cartotto, R. C., Innes, M., Musgrave, M. A., Gomez, M. and Cooper, A. B. (2002). How well does the Parkland formula estimate actual fluid resuscitation volumes? *J Burn Care Rehabil* **23**, (4). 258-65

- [102] Baxter, C. (1979). Fluid resuscitation, burn percentage, and physiologic age. *J Trauma* **19**, (11 Suppl). 864-5
- [103] Pruitt, B. A., Jr. (2000). Protection from excessive resuscitation: "pushing the pendulum back". *J Trauma* **49**, (3). 567-8
- [104] Murison, M. S., Laitung, J. K. and Pigott, R. W. (1991). Effectiveness of burns resuscitation using two different formulae. *Burns* **17**, (6). 484-9
- [105] Muir, I. (1981). The use of the Mount Vernon formula in the treatment of burn shock. *Intensive Care Med* **7**, (2). 49-53
- [106] Shirani, K. Z., Vaughan, G. M., Mason, A. D., Jr. and Pruitt, B. A., Jr. (1996). Update on current therapeutic approaches in burns. *Shock* **5**, (1). 4-16
- [107] Douzinas, E. E., Pitaridis, M. T., Louris, G., Andrianakis, I., Katsouyanni, K., Karpaliotis, D., Economidou, J., Syfras, D. and Roussos, C. (2000). Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins. *Crit Care Med* **28**, (1). 8-15
- [108] Neely, A. N. and Holder, I. A. (1992). Effects of immunoglobulin G and low-dose amphotericin B on *Candida albicans* infections in burned mice. *Antimicrob Agents Chemother* **36**, (3). 643-6
- [109] Siegel, J. P. (2002). Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* **347**, (13). 1030-4
- [110] Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., LaRosa, S. P., Dhainaut, J. F., Lopez-Rodriguez, A., Steingrub, J. S., Garber, G. E., Helterbrand, J. D., Ely, E. W. and Fisher, C. J., Jr. (2001). Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **344**, (10). 699-709
- [111] Green, C., Dinnes, J., Takeda, A., Shepherd, J., Hartwell, D., Cave, C., Payne, E. and Cuthbertson, B. H. (2005). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* **9**, (11). 1-126, iii-iv
- [112] Mann, H. J. (2002). Recombinant human activated protein C in severe sepsis. *Am J Health Syst Pharm* **59 Suppl 1**, S19-23

- [113] Polacek, V., Jira, M., Fara, M., Strejcek, J. and Konigova, R. (1987). Immunoglobulin E (IgE) in patients with severe burns. *Burns Incl Therm Inj* **13**, (6). 458-61
- [114] Dijkstra, H. M., Apperloo-Renkema, H. Z., Manson, W. L., van der Waaij, D. and Klasen, H. J. (1994). The role of systemic antibodies against intestinal *Escherichia coli* in the prevention of bacterial translocation of *Escherichia coli* in a burn model in mice. *J Trauma* **36**, (4). 482-5
- [115] Felts, A. G., Giridhar, G., Grainger, D. W. and Slunt, J. B. (1999). Efficacy of locally delivered polyclonal immunoglobulin against *Pseudomonas aeruginosa* infection in a murine burn wound model. *Burns* **25**, (5). 415-23
- [116] Felts, A. G., Grainger, D. W. and Slunt, J. B. (2000). Locally delivered antibodies combined with systemic antibiotics confer synergistic protection against antibiotic-resistant burn wound infection. *J Trauma* **49**, (5). 873-8

8. Danksagung

Bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. H. U. Steinau, Direktor der Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte, Handchirurgiezentrum, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, möchte ich mich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Lehnhardt, Oberarzt der Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte, Handchirurgiezentrum, BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, danke ich für die immerwährende und umfassende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Für die allzeit kompetente, freundliche und geduldige Beratung bleib ich ihm verbunden.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stachon aus dem Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin der BG-Kliniken Bergmannsheil, (Prof. Dr. med. M. Krieg), danke ich für die Unterstützung bei der Probenmessung und –bearbeitung.

Herrn Tim Holland-Letz aus der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie an der Ruhr-Universität Bochum (Leiter: Univ. Prof. Dr. rer. nat. H. J. Trampisch), danke ich für die statistische Beratung.

Der Firma BIOTEST-Pharma, Dreieich danke ich für die finanzielle Unterstützung zur Umsetzung des Projektes.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern Shahrokh und Fatemeh Joneidi-Jafari und meiner Freundin Verena Mählich bedanken, die mich in allen Belangen stets verständnisvoll unterstützt haben. Ohne sie wären sowohl mein Studium als auch diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht unter:

M. Lehnhardt, H. Joneidi Jafari, D. Drücke, L. Steinsträsser, H.U. Steinau, W. Klatte, R. Schwake, H.H. Homann. (2005). A qualitative and quantitative analysis of protein loss in human burn wounds. *Burns* **31**, (2). 159–167

9. Lebenslauf

Name: Joneidi Jafari
Vorname: Hamid
Geburtsdatum: 23.05.1978
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulische Ausbildung

1984 – 1988 Gertrudisgrundschule Vorstadtstraße, Bochum-Wattenscheid
1988 – 1997 Märkisches Gymnasium, Bochum-Wattenscheid
26.05.1997 Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife
07.1997 – 07.1998 Zivildienst in der Zentralen Notfallaufnahme der BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum

Akademische Ausbildung

seit 01.10.1999 Studium der Humanmedizin an der Universität-Gesamthochschule Essen
15.09.2001 Zeugnis über die Ärztliche Vorprüfung (Universität-GH Essen)
28.09.2002 Zeugnis über den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Universität-GH Essen)
22.09.2004 Zeugnis über den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Universität Duisburg-Essen)
18.10.2004 – 19.09.2005 Praktisches Jahr (Ruhr-Universität Bochum)
Tertial Chirurgie Chirurgische Universitäts- und Poliklinik, BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum (Prof. Dr. med. G. Muhr)
Tertial Innere Medizin Medizinische Klinik, Abteilung für Gastroenterologie, Klinik für Kardiologie, BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum (Prof. Dr. med. Klein)
Tertial Plast. Chir. Klinik für Plastische Chirurgie, BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum (Prof. Dr. med. H.U. Steinau)
09.11.2005 Zeugnis über den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Ruhr-Universität-Bochum)
01.12.2005 – Anstellung als Assistenzarzt, Chirurgische Universitäts- und Poliklinik, BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum (Prof. Dr. med. G. Muhr)