

6. Zusammenfassung

Das Multi- Organ- Versagen stellt eine der häufigsten Todesursachen bei der intensivmedizinischen Versorgung polytraumatisierter Patienten dar. Es ist klinisch durch ein gleichzeitiges oder aufeinanderfolgendes Organversagen von Lunge, Leber, Niere und Herz gekennzeichnet. Zum besseren Verständnis der pathogenetischen und pathophysiologischen Abläufe, sowie zur Erprobung neuer therapeutischer Ansätze ist die Entwicklung eines Tiermodells, welches vor allem der klinischen Situation des polytraumatisierten Patienten entspricht, wünschenswert.

Zur Erstellung eines derartigen Tiermodells und dessen Überprüfung anhand von patho- histologischen Untersuchungen standen 31 Merino- Schafe (25- 30 kg KGW) zur Verfügung, von denen 21 die Gruppe 1 und 8 die Gruppe 2 bildeten. Zwei Kontrolltiere blieben unbehandelt und dienten zum Vergleich für die pathohistologischen Untersuchungen. In beiden Versuchsgruppen wurde an Tag 0 eine initiale, durch Blutentzug hervorgerufene zweistündige hämodynamische Hypotension (arterieller Mitteldruck < 50 mmHg) mit der Durchführung einer geschlossenen Femurmarknagelung nach standardisierter AO- Technik kombiniert. An den folgenden 5 Tagen wurde ausschließlich bei den Tieren der Gruppe 1 zweimal täglich E- coli- Endotoxin und autologes Zymosan- aktiviertes Plasma intravenös appliziert. Beide Gruppen wurden anschließend über 5 weitere Tage beobachtet, um festzustellen, ob sich Einschränkungen von Organfunktionen zurückbildeten, weiterbestanden oder sich verstärkten. 15 Tiere verstarben vor Versuchsende. Am 10. Versuchstag erfolgte in tiefer Narkose eine Perfusionsfixation der Tiere mit anschließender Sektion und Probenentnahme für die lichtmikroskopische Untersuchung. Zwei Kontrolltiere blieben unbehandelt und dienten zum Vergleich für die patho- histologischen Untersuchungen.

Klinisch wurde ab Tag 6 eine stark reduzierte Lungenfunktion anhand eines sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, eines ansteigenden pulmonal- vaskulären Widerstandes und einer steigenden Anzahl von Granulozyten in der Broncho- alveolären Lavage (BAL), die an den Tagen 0, 6 und 10 vorgenommen wurde, festgestellt. Das Verhältnis des Albumingehaltes in der BAL zu dem im Plasma stieg an. Ein ansteigendes Herz- Zeit- Volumen und ein abfallender systemisch- vaskulärer Widerstand repräsentierten klinisch die Beeinflussung von Herzfunktion und Hämodynamik. Die abfallende Kreatinin- Clearance

dokumentierte eine zunehmende Funktionseinschränkung der Niere. Eine Erhöhung der SDH- Aktivität im Plasma und ansteigende Bilirubinwerte spiegelten klinisch den vorliegenden Leberschaden wider. Die nachgewiesene fortschreitende, sich verselbständigende Verschlechterung der Organfunktion in der Spätphase des Versuchs scheint die Situation des polytraumatisierten Patienten modellhaft zu repräsentieren.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung wurden in den Nieren der Versuchstiere ausgedehnte Infarkte mit ausgeprägten entzündlichen Reaktionen nachgewiesen, welche für die in den anderen Organen vorliegenden Veränderungen mitbestimmend gewesen sein könnten. In der Lunge dominierten verbreiterte Alveolarsepten, eine trotz der Perfusionfixation vorliegende Leukozytostase sowie wandhaftende Thromben in den großen Lungengefäßen bei 4 von 9 Tieren der Gruppe 1 und 5 von 5 Tieren der Gruppe 2. In der Leber wurden irregulär über die Läppchen verteilte Einzelzellnekrosen und zentralvenennahe Nekrosen mit Zellinfiltrationen nachgewiesen. Eine zentrolobuläre degenerative Leberzellschädigung lag vor. Zwei Schafe zeigten im Dünndarm, bzw. im Colon ascendens Darmwandinfarkte. Im Herzen und im ZNS, sowie in Nebennieren und Schilddrüsen wurden histologisch keine spezifischen Veränderungen nachgewiesen.

Die irreversiblen, im Rahmen der experimentell ausgelösten hämodynamischen Krisen entstandenen ausgedehnten Niereninfarkte stellen einen wesentlichen Unterschied zu den in anderen Tiermodellen und in Autopsiestudien am Menschen beschriebenen Alterationen dar. Sie können eventuell auch auf den Verzicht auf eine Heparinisierung der Tiere während des Versuchsverlaufs zurückgeführt werden. Die Nierenalterationen beeinflussen das pathogenetische Geschehen derart, daß im vorliegenden Versuchsaufbau aus pathologisch-anatomischer Sicht ein für das Erscheinungsbild beim Menschen repräsentatives Modell zum Multi- Organ- Versagen nur bedingt vorliegt, so daß Änderungen der Versuchskonstellation diskutiert werden sollten.

7. Summary

Ruth Vaske

Comparative clinical and histo- pathological investigations of the development of a sheep model of multiple organ failure.

Multiple organ failure (MOF) is one of the most severe and often lethal complications of polytraumatized patients in the intensive care unit (I.C.U.). Clinically it is characterized by a simultaneous or sequential organ failure of the lung, liver, kidney and heart. To elucidate the pathogenesis and pathophysiology of this syndrome and to investigate new therapeutical approaches the development of a reproducible animal model which imitates the specific clinical situation of multiple trauma patients is important.

For the development and validation of a large animal model 31 Merino sheep (25-30 kg BW) were used. The animals were divided into group 1 (21 animals) and group 2 (8 animals). Two animals were used as controls.

At day 0 a combination of two damaging mechanisms - hemodynamic hypotension for two hours (arterial pressure < 50 mmHg) and intramedullary nailing of the right femur according to the standardized AO- technique - was performed in both groups. During the following five days group 1 received 0,75 μ g/kg BW Escherichia- coli- endotoxin and 20 ml zymosan- activated autologous plasma intravenously twice daily. For another five days both groups were observed to determine whether the organ functions recovered, persisted or even became worse. 15 sheep died before the completion of the study. At day 10, the 16 remaining sheep were deeply anesthetized, perfusion- fixed with formalin and necropsied. Tissue examples were collected for light microscopic examination. Clinically, the deteriorating lung function was indicated by a decreasing arterial oxygen pressure, an increasing pulmonary vascular resistance and an increase of the granulocyte count in the broncho- alveolar lavage, which was performed at days 0, 6 and 10. The albumin ratio in the lavage fluid was increased. A raising cardiac output and a declining systemic vascular resistance reflect the influence on heart function and hemodynamics. Kidney and liver function were impaired as shown by decreasing levels of the creatinine- clearance and an increase of bilirubin and SDH- activity in the blood plasma. The results indicate

progressively deteriorating organ functions in the late phase of the study which in clinical aspects seems to represent the situation of humans in the I.C.U..

The light microscopical examination showed large infarcts with severe inflammatory reactions in the kidneys of the sheep. These may have contributed to the alterations found in the other organs. In the lungs thickened alveolar walls were found as well as an accumulation of leucocytes in the capillaries and thrombus formation in the large vessels of 4 animals belonging to group 1 and all animals of group 2. In the liver irregularly distributed single cell necrosis of hepatocytes and irregular lobular necrosis with cellular infiltration dominated. There was centrilobular degeneration of hepatocytes. Two sheep had infarcts in the wall of the small intestine and the colon ascendens.

The irreversible, expanding infarcts of the kidneys probably caused by the experimentally induced hemodynamic crisis represent an important difference to alterations found in other animal models and autopsy studies of humans. They may have been caused by the lack of heparinisation of the sheep. As the alterations in the kidneys have an important influence on the pathogenesis of the alterations in the other organs, the comparison of the submitted animal model with the human situation is limited. Changes of the experimental design have to be taken under consideration.