

# Die Rolle von warmem Wasser und Erythropoetin in der Behandlung der sekundären Brandwundenprogression

Bewerbung für den CICATRIX - Studienpreis 2013 für innovative Forschungsprojekte zur  
Behandlung von Verbrennungen und deren Folgen

**Arbeitsgruppe:** Dr. med. Reto Wettstein<sup>1,3</sup>, Dr. med. Mickaël Tobalem<sup>1</sup>,  
Dr. med. Farid Rezaeian<sup>1,4</sup> und Prof. Dr. med. Yves Harder<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie  
Universitätskliniken Genf, Schweiz

<sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie  
Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

<sup>3</sup>Klinik für Plastische, Rekonstruktive, Ästhetische und Handchirurgie  
Universitätsspital Basel, Schweiz

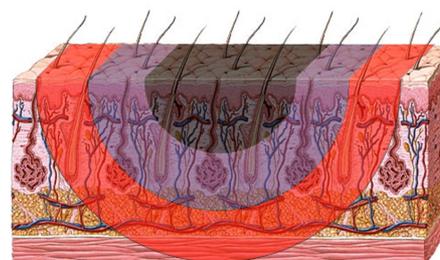
<sup>4</sup>Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Universitätsspital  
Zürich, Zürich, Switzerland

## Hintergrund:

Alleine in den Vereinigten Staaten von Amerika gibt es pro Jahr knapp 2 Millionen Verbrennungen, welche die Hospitalisation von 80000 Opfern nach sich ziehen, wovon 6500 zu Tode kommen<sup>1</sup>.

Bei Verbrennungen handelt es sich um komplexe Verletzungen, welche aufwendige und interdisziplinär geführte Behandlungen erfordern, insbesondere wenn es sich um großflächige Verbrennungen handelt, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machen. Die Verbrennungsverletzung *per se* und der dabei induzierte Gewebeschaden werden in drei Zonen nach Jackson aufgeteilt (*Abb. 1*).<sup>2</sup>

1. Zentrale Koagulationszone (Kernzone) mit irreversibel geschädigtem Gewebe, welches als direkte Folge des thermischen Schadens zur Nekrose (Absterben des Gewebes) führt. Das Ausmaß dieser Kernzone ist abhängig von Verbrennungsart, Temperatur, Kontaktfläche und Dauer der thermischen Einwirkung.
2. Umgebende, sogenannte Stase-Zone. In dieser Zone findet die sekundäre Brandwundenprogression statt.
3. Randzone mit gesteigerter Durchblutung und hoher metabolischer Aktivität, die sogenannte Hyperämie-Zone.



**Abb 1:** 3 Zonen nach Jackson:  
1. Zentrale Koagulationszone  
(Kernzone: grau); 2. Stase-Zone (lila);  
3. Hyperämie-Zone (rot)

Während die zentrale Koagulationszone irreversibel geschädigt ist, heilt die hyperämische Randzone ohne Spätschaden aus. In der Stase-Zone

findet jedoch die sekundäre Progression der Verbrennung - das sogenannte „Nachbrennen“ - statt. In anderen Worten wird bei ausbleibender oder verzögert begonnener Behandlung die Stasezone in die Kernzone rekrutiert. Diese Zone mit stagnierendem Blutfluss ist mit der Penumbra beim Herz- und Hirninfarkt<sup>3</sup> oder beim Gewebelappen<sup>4</sup> vergleichbar. Demzufolge sind Verbrennungen dynamische Verletzungen, welche in ihrer Oberflächen- und v.a. Tiefenausbreitung innerhalb der ersten 2-3 Tage zunehmen können. Die folgenschwerste Form ist dabei die sekundäre Progression einer primär oberflächlichen Brandwunde, welche unter konservativen Therapiemaßnahmen i.d.R. narbenarm bis vollkommen narbenfrei abheilen kann, in eine tiefe Brandwunde, die einer chirurgischen Therapie bedarf. Die chirurgische Therapie besteht normalerweise aus dem Entfernen des abgestorbenen Gewebes (Débridement), dem Vorbereiten des Wundgrunds (Wundkonditionierung) und schließlich einer Deckung des Gewebedefekts mittels Hauttransplantaten und/oder Hautersatzmaterialien, selten durch Lappenplastiken. Diese Therapie führt sehr oft zu einer Abheilung mit Narben- und Kontrakturbildung.

Eine ausgedehnte Narbenbildung kann zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Narbenhypertrophie („Narbenverdickung“) und Hautinstabilität führen, und stellen darüber hinaus auch unter dem Gesichtspunkt der Ästhetik starke psychische Belastungen für die betroffenen Patienten dar. Da diese Morbidität v.a. mit der Tiefe der Brandwunde korreliert, erachten wir die Verminderung oder bestenfalls Vermeidung der sekundären Brandwundenprogression als sehr wichtigen Teil der Behandlung von Verbrennungsoptern. Aus diesem Grund verfolgen wir experimentelle Ansätze, um eine Therapie zur Verminderung der sekundären Brandwundenprogression zu finden. Diese Ansätze sollen schließlich in den klinischen Alltag implementiert werden können, um die Behandlung von Verbrennungspatienten weiter zu optimieren. Wir möchten Ihnen dazu die Ergebnisse zweier Studien vorstellen.

### **1. Studie: Verminderung der sekundären Brandwundenprogression durch warmes Wasser:**

Das Ziel der ersten Studie war es, die Wirksamkeit einer lokalen Behandlung („Erst Hilfe-Maßnahme“) mit warmem Wasser auf die Verminderung der sekundären Brandwundenprogression zu untersuchen. Die lokale Kaltwasser-Behandlung nach thermischen Verletzungen gilt nach wie vor als Goldstandard zur Entfernung überschüssiger Wärme (Hitzedissipation), als Schmerzlinderung und zur Verringerung entzündlicher Prozesse im Bereich des Verbrennungsareals. Allerdings kann die Durchblutung in der kritischen Stase-Zone rund um den primären Verbrennungskern durch Kälte-induzierte Gefäßverengung signifikant beeinträchtigt werden, was die sekundäre Verbrennungsprogression verstärken kann (d.h. Rekrutierung der Stase-Zone in die Kernzone).

Mithilfe des so genannten „burn comb-model“ wurden per Metallstempel vier rechteckige Verbrennungsareale auf der Rückenhaut von betäubten und schmerzunempfindlich

gemachten Ratten induziert, welche von drei freien Zwischenräumen getrennt wurden. Die vier Areale wurden - falls unbehandelt - stets nekrotisch. Die Zwischenräume stellten die Stase-Zone dar, welche je nach Behandlungsregime mit den nekrotischen Kernzonen konfluieren konnten oder kaum eine Verbrennungsprogression zeigten.

In dieser Studie wurden 24 Ratten unmittelbar nach der Verbrennung entweder keiner Behandlung (Kontrollgruppe) oder einer lokalen Anwendung mit kaltem (17°C) oder warmem Wasser (37°C) für die Dauer von 20 Minuten unterzogen. In der Kontrollgruppe konnte ein konstantes Fortschreiten von oberflächlicher hin zu tief dermalen Verbrennung innerhalb der ersten 24 Stunden beobachtet werden. Sowohl warmes wie auch kaltes Wasser verzögerten das Fortschreiten der Verbrennungstiefe signifikant, d.h. der nach 24 Stunden erreichte Verbrennungsschaden in Kontrolltieren wurde nach lokaler Wasserbehandlung erst nach 4 Tagen erreicht. Zudem wurde die Zwischenraumnekrose (d.h. oberflächliche Ausdehnung der Nekrose) durch die Anwendung der Warmwasser-Behandlung signifikant reduziert. Die lokale Wärmeapplikation korrelierte mit einer verbesserten lokalen Durchblutung, welche zu einer erhöhten Überlebensrate des Gewebes führte.<sup>5</sup> Lokale Warmwasserapplikation zeigte gegenüber Kaltwasserapplikation eine höhere Wirksamkeit in der Verzögerung der sekundären Brandwundenprogression und eröffnete somit ein „therapeutisches Fenster“.

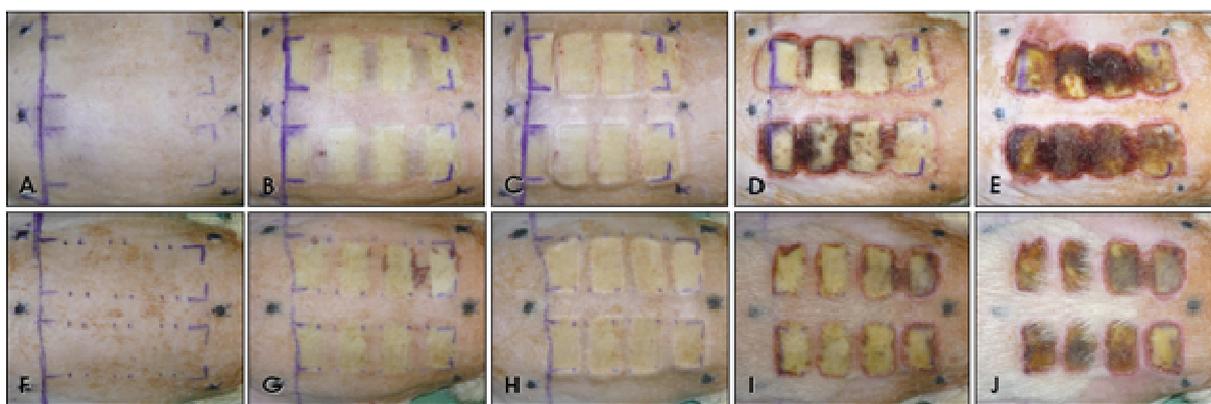
## **2. Studie: Verminderung der sekundären Brandwundenprogression durch Erythropoetin:**

In unserer zweiten Studie untersuchten wir die Wirksamkeit einer systemischen Gabe von dem hauptsächlich in der Niere gebildeten, körpereigenen Hormon Erythropoetin (EPO) auf die Verminderung der sekundären Brandwundenprogression. Frühere Experimente unserer Arbeitsgruppe konnten bereits protektive Effekte (verbessertes Gewebeüberleben) von systemischer EPO-Gabe in Konditionierungsversuchen an kritisch durchbluteten Arealen von Haut-Muskel-Lappen nachweisen, die auf verbesserter Mikrozirkulation (Blutfluss in kleinsten Blutgefäßen), Verminderung der Ischämie-induzierten Entzündung und Angiogenese (Neubildung von Gefäßen) beruhen.<sup>6-8</sup>

Für diese Studie wurde wiederum das eben beschriebene „burn comb-model“ verwendet. Im ersten Abschnitt der Studie untersuchten wir, ob EPO sich 1. überhaupt positiv auf die sekundäre Verbrennungsprogression auswirkt, und 2. ob eine Dosisabhängigkeit besteht.<sup>9</sup> Neben der unbehandelten Kontrollgruppe (lokale Kaltwasser-Behandlung über 20 Minuten diente in allen Gruppen als initiales Notfallmanagement) wurden zum einen 500IE/kg Körpergewicht (KG) EPO (EPO500) und zum anderen 2500IE/kg KG EPO (EPO2500) jeweils 45 Minuten nach Verbrennung systemisch verabreicht. Diese systemische Behandlung wurde 1x täglich über insgesamt 5 Tage fortgesetzt. Nur mit niedrig-dosiertem EPO500 war es möglich, die Ausbreitung der Nekrose in die Tiefe und an der Oberfläche aufzuhalten, was auf einer verbesserten Durchblutung der Stase-Zone basierte. Die signifikante Erhöhung des Hämatokrits (erhöhte „Dickflüssigkeit“ des Blutes) in der EPO2500

Gruppe bewirkte eine schlechtere Durchblutung des kritisch perfundierten Gewebes in der Stase-Zone und somit eine sekundäre Brandwundenprogression, die mit den nichtbehandelten Kontrolltieren vergleichbar war.

Im zweiten Abschnitt der EPO-Studie wollten wir den „idealen“ Zeitpunkt der EPO-Verabreichung nach Verbrennung evaluieren, bzw. prüfen, ob eine Zeitabhängigkeit von Verbrennungsverletzung und Verabreichungszeitpunkt von EPO besteht, um die sekundäre Brandwundenprogression zu reduzieren.<sup>10</sup> Die Tiere erhielten (nach initialer lokaler Kühlung) jeweils systemisch eine Gabe von 500IE/kg KG EPO entweder 45 Minuten (EPO45min) oder 6 Stunden (EPO6h) nach Verbrennung. Die EPO-Behandlung wurde auch hier über 5 Tage fortgesetzt. Die Kontrolltiere zeigten eine sekundäre Brandwundenprogression, die in der Tiefe zu einer allschichtigen Hautnekrose sowie an der Oberfläche zu einer Fusion der nicht verbrannten Zwischenräume führte (Abb. 2). Die sekundäre Brandwundenprogression konnte dabei nur in der EPO45min Gruppe signifikant reduziert, bzw. auf die mittlere Hautschicht beschränkt werden, was klinisch einer zweitgradig oberflächlichen Verbrennung entspricht. Des Weiteren konnte in der EPO45min Gruppe die oberflächliche Ausbreitung der Verletzung signifikant verringert werden (Abb. 2), was eine Folge der EPO-vermittelten, rascheren Wiederherstellung der Gewebedurchblutung auf normale Ausgangswerte vor Verbrennungsinduktion war. Die Verminderung der oberflächlichen und tiefen Verbrennungsprogression in der EPO45min Gruppe korrelierte mit einer signifikant verkürzten Heilungsdauer und reduzierten Kontrakturrate.



**Abb. 2:** Verbrennungsversuche in Kontrolltieren (A-E) und in behandelten Tieren (Kühlung & EPO500: F-J) zum Zeitpunkt vor Verbrennung (A, F), 30 Minuten (B, G) sowie 1 (C, H), 4 (D, I) und 7 (E, J) Tage nach Anbringen der lokalen Verbrennung mittels Stempel. Während in den Kontrolltieren die Zwischenräume zu einer großen Nekrose konfluieren (oberflächliche sekundäre Verbrennungsprogression), zeigen die EPO-behandelten Tiere kaum eine Fusion der zentralen Kernzonen.

**Zusammenfassung:** Die lokale Anwendung von warmem Wasser stellt eine wirkungsvolle Alternative oder Ergänzung zur standardmäßig angewandten Kaltwasserapplikation dar, die heute integraler Bestandteil des Notfallmanagements von lokalen Verbrennungen darstellt. Die Warmwasser-Behandlung kann die sekundäre Verbrennungsprogression um ca. 1-2 Tage hinauszögern, und somit ein „therapeutisches Fenster“ für andere Behandlungsansätze

ermöglichen, wie zum Beispiel die systemische EPO-Gabe. Sofern EPO innerhalb eines bestimmten Zeitfensters (<6 Std) und als Hämatokrit-irrelevante Dosis (500IE/kg KG) verabreicht wird, kann sowohl die Tiefen- wie auch die Oberflächenprogression der Verbrennung vermindert und somit eine tiefgradige Verbrennung mit all ihren Folgen verhindert werden.

**Ausblicke:** Die aktuellen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe beschäftigen sich hauptsächlich mit der Kombination dieser protektiven Maßnahmen (lokale Wärme und Kälte sowie EPO und nicht erythropoetische EPO-Moleküle systemisch und lokal). In Zukunft könnte ein Ansatz zur Behandlung lokaler thermischer Verletzungen wie folgt ablaufen: Initiale, lokale Kaltwasserapplikation zur Hitzedissipation, gefolgt von lokaler Warmwasser-Behandlung zur Wiederherstellung, respektive Aufrechterhaltung der Durchblutung in der kritischen Stase-Zone. Dadurch würde ein „therapeutisches Fenster“ geschaffen werden. Nach Eintreffen in der Arztpraxis oder im Krankenhaus kann durch die Gabe von EPO oder anderen Gewebe-protektiven Molekülen die sekundäre Verbrennungsprogression reduziert werden und somit die Morbidität, u.a. die Narbenbildung, reduziert werden.

#### **Referenzen:**

1. Singh V, et al. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 109-15.
2. Jackson DM. [The diagnosis of the depth of burning]. *Br J Surg* 1953; 40: 588-96.
3. Astrup J, et al. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-5.
4. Harder Y, et al. Evolution of ischemic tissue injury in a random pattern flap: a new mouse model using intravital microscopy. *J Surg Res* 2004; 121: 197-205.
- 5.\* [Tobalem M, et al. First-aid with warm water delays burn progression and increases skin survival. \*J Plast Reconstr Aesthet Surg\* 2013; 66: 260-266](#)
6. Rezaeian F, et al. Erythropoietin protects critically perfused flap tissue from necrosis. *Ann Surg* 2008; 248: 919-29
7. Harder Y, et al. Erythropoietin reduces necrosis in critically ischemic myocutaneous tissue by protecting nutritive perfusion in a dose-dependent manner. *Surgery* 2008; 145: 373-82.
8. Rezaeian F, et al. Erythropoietin-induced upregulation of endothelial nitric oxide synthase but not vascular endothelial growth factor prevents musculocutaneous tissue from ischemic damage. *Lab Invest* 2010; 90: 40-51.
- 9.\* [Tobalem M, et al. Secondary burn progression decreased by Erythropoietin. \*Crit Care Med\* 2013 Apr;41\(4\):963-71.](#)
- 10.\* [Tobalem M, et al. Erythropoietin in the prevention of experimental burn progression. \*Brit J Surg\* 2012; 99: 1295-303](#)

*Im Rahmen des SNF-Projektes 3200B0-108408 (Antragsteller Drs. Harder et Wettstein) entstandene Publikationen zum Thema Verhinderung der sekundären Verbrennungsprogression*