

Aus dem medizinischen Zentrum für operative Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Bertalanffy
Institut für Theoretische Chirurgie
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. M. Rothmund
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Einfluss der Antibiotikaapplikation und ihre adversen
Effekte auf den perioperativen Verlauf sowie auf die
Frakturheilung bei Schwerverletzten nach
Osteosynthesen an langen Röhrenknochen
- Etablierung eines Tiermodells -**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Antonio Krüger
aus Offenbach

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am 06. Oktober 2005
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Maisch
Referent: PD. Dr. med. I. Celik
Koreferent: Prof. Dr. J. Seitz

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	ANTIBIOTIKA IN DER BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE CHIRURGISCHER INFEKTIONEN	6
1.1.1	<i>Historische Bedeutung von Antibiotika in der Behandlung und Prophylaxe unfallchirurgischer Infektionen.....</i>	<i>6</i>
1.1.2	<i>Wirkungsweisen unterschiedlicher Antibiotika</i>	<i>6</i>
1.2	DIE BEDEUTUNG PRÄOPERATIVER ANTIBIOTIKAGABE BEI UNFALLCHIRURGISCHEN OPERATIONEN	7
1.2.1	<i>Aktuelle klinische Situation.....</i>	<i>7</i>
1.2.2	<i>Bisherige prophylaktische Therapieansätze.....</i>	<i>7</i>
1.2.3	<i>Antibiotikaprophylaxe im traumatischen Schock.....</i>	<i>12</i>
1.2.4	<i>Cephalosporine und ihre adversen Effekte</i>	<i>13</i>
1.3	POLYTRAUMA UND SEINE AUSWIRKUNG AUF UNTERSCHIEDLICHE ORGANSYSTEME	17
1.3.1	<i>Historisches und Definition des Polytraumas.....</i>	<i>17</i>
1.3.2	<i>Score-Systeme zur Erfassung der klinischen Situation.....</i>	<i>17</i>
1.3.3	<i>ASA Klassifikation.....</i>	<i>18</i>
1.4	HÄMORRHAGISCHER SCHOCK	19
1.4.1	<i>Historisches und Definition des hämorrhagischen Schocks.....</i>	<i>19</i>
1.4.2	<i>Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks.....</i>	<i>19</i>
1.4.3	<i>Therapie des hämorrhagischen Schock</i>	<i>23</i>
1.4.4	<i>Tierexperimentelle Schockmodelle</i>	<i>28</i>
1.5	NARKOSEFORMEN.....	29
1.5.1	<i>Historisches und angewandte Narkosen im Tiermodell.....</i>	<i>29</i>
1.6	FRAKTURMODELLE AM TIER.....	30
1.6.1	<i>Verschiedene Tiermodelle zur Erforschung von Fraktur und Heilung....</i>	<i>30</i>
1.6.2	<i>Fraktur-Modelle an der Ratte</i>	<i>30</i>
1.6.3	<i>Anatomische Besonderheiten der Rattentibia</i>	<i>31</i>
1.6.4	<i>Frakturmodelle an der Rattentibia.....</i>	<i>32</i>
1.7	CMRT (KLINIK MODELLIERENDE RANDOMISIERTE STUDIEN) ALS WEITERENTWICKLUNG BISHERIGER TIERVERSUCHSKONZEPTE	32
1.7.1	<i>Direkter klinischer Bezug.....</i>	<i>32</i>
1.7.2	<i>Defizite verschiedener Tierversuchskonzepte.....</i>	<i>33</i>
1.7.3	<i>Modellierung des klinischen Szenarios.....</i>	<i>34</i>
1.8	FAZIT.....	36

2	ZIELE DER ARBEIT.....	37
3	MATERIAL UND METHODEN.....	38
3.1	STUDIENDESIGN	38
3.2	FALLZAHLBERECHNUNG.....	38
3.3	VERSUCHSTIERE:	39
3.4	VORBEREITUNG DER IMPLANTATE	40
3.5	VORVERSUCHE	40
3.5.1	<i>Standardisieren des OP-Verfahrens am Kadaver</i>	<i>40</i>
3.5.2	<i>OP-Technik am Kadaver.....</i>	<i>40</i>
3.5.3	<i>In-Vivo OP mit radiologischer Verlaufskontrolle</i>	<i>41</i>
3.5.4	<i>„Testlauf“ des Osteosyntheseverfahrens unter Versuchsbedingungen ...</i>	<i>42</i>
3.5.5	<i>Erreichen eines standardisierten Schocks.....</i>	<i>44</i>
3.5.6	<i>Reinfusion Perfusor vs. Bolus</i>	<i>45</i>
3.5.7	<i>Wahl des Narkoseverfahrens</i>	<i>48</i>
3.6	MATERIALIEN UND REAGENZEN	49
3.7	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	50
3.7.1	<i>Vorbereiten der Medikamente</i>	<i>50</i>
3.7.2	<i>Präoperative Versuchsphase:</i>	<i>52</i>
3.7.3	<i>Operative Versuchsphase</i>	<i>57</i>
3.7.4	<i>Postoperative Versuchsphase</i>	<i>58</i>
3.8	STATISTIK.....	58
4	ERGEBNISSE	59
4.1	ERGEBNISSE DER VORVERSUCHE.....	59
4.1.1	<i>Standardisierung des OP-Verfahrens am Kadaver</i>	<i>59</i>
4.1.2	<i>In-Vivo OP mit radiologischer Verlaufskontrolle</i>	<i>62</i>
4.1.3	<i>„Testlauf“ des Osteosyntheseverfahrens unter Versuchsbedingungen ...</i>	<i>64</i>
4.1.4	<i>Erreichen eines standardisierten hämorrhagischen Volumenmangels....</i>	<i>65</i>
4.1.5	<i>Reinfusion mit Perfusor vs. Bolus</i>	<i>67</i>
4.1.6	<i>Wahl des Narkoseverfahrens (Medikamente und optimale Dosierung) ..</i>	<i>71</i>
4.2	ERGEBNISSE DER DEFINITIVEN VERSUCHE	75
4.2.1	<i>Ergebnisse bei Antibiotikadosierung 10mg/kg Körpergewicht</i>	<i>75</i>
4.2.2	<i>Ergebnisse bei Antibiotikadosierung 15mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon, Rocephin^o bzw. 20mg/kg Körpergewicht Cefuroxim, Zinacef^o</i>	<i>79</i>
4.2.3	<i>Radiologische Ergebnisse</i>	<i>84</i>
4.2.4	<i>Komplikationen.....</i>	<i>87</i>

5	DISKUSSION	89
5.1	VALIDITÄT DES MODELLS ZUM WIRKUNGSNACHWEIS VON MEDIKAMENTEN AN EINER KLINIK-MODELLIERENDEN RANDOMISIERTEN TIERSTUDIE (CMRT) FÜR UNFALLCHIRURGISCHE FRAGESTELLUNGEN.....	90
5.1.1	<i>Frakturversorgung</i>	91
5.1.2	<i>Schock</i>	92
5.1.3	<i>Antibiotikaprophylaxe</i>	93
5.2	RESÜMEE.....	95
6	ZUSAMMENFASSUNG	96
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	98
8	ANHANG.....	112
8.1	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER.....	112
8.2	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	113
8.3	DANKSAGUNG	114

1 Einleitung

1.1 Antibiotika in der Behandlung und Prophylaxe chirurgischer Infektionen

1.1.1 Historische Bedeutung von Antibiotika in der Behandlung und Prophylaxe unfallchirurgischer Infektionen

Art und Dauer der Antibiotikagabe werden sowohl in der Allgemeinchirurgie als auch in der Unfallchirurgie zunehmend kontrovers diskutiert (51;69;83). Während die Notwendigkeit der Antibiotikagabe beim manifesten Weichteilinfekt begleitend zur radikalen chirurgischen Sanierung weitgehend akzeptiert ist, wenn auch über die Dosierung und die Dauer der Antibiotikagabe noch keine Einigkeit erzielt werden konnte, so existieren für die routinemäßige prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Osteosynthesen keine validen Studien, die eine Verbesserung des Outcomes belegen. Ebenso liegen keine aktuellen Studien vor, die Dauer und Dosierung der prophylaktischen Antibiotikagabe festlegen (49;58;62).

1.1.2 Wirkungsweisen unterschiedlicher Antibiotika

Unter Antibiotika versteht man eine Sammelbezeichnung von Stoffwechselprodukten bestimmter Schimmelpilzen, Streptomyzeten oder Bakterien sowie deren synthetische Derivate.

Nach ihrer Wirkung werden bakteriostatische (z.B. Tetrazykline, Sulfonamide, Chloramphenicol, Makrolide) und bakterizide (z.B. Penizilline, Cephalosporine, Polymyxine, Aminoglykoside) Antibiotika unterschieden.

Die Angriffspunkte der Antibiotika sind verschieden:

1. Hemmung der Zellwandsynthese (Mureinsynthese) z.B. Cephalosporine, Penizilline
2. Beeinflussung der Permeabilität der Zellmembran z.B. Colistin, Polymyxine
3. Hemmung der DNA- bzw. RNA-Synthese z.B. Nalidixinsäure
4. Hemmung der Proteinsynthese z.B. Aminoglykoside, Tetrazykline, Makrolide
5. Antimetabolitenwirkung z.B. Sulfonamide

1.2 Die Bedeutung präoperativer Antibiotikagabe bei unfallchirurgischen Operationen

1.2.1 Aktuelle klinische Situation

Der Nutzen bzw. die negativen Effekte routinemäßig zur Prophylaxe in der Unfallchirurgie eingesetzter Antibiotika werden zunehmend kontrovers diskutiert (51). Klinische Studien, die den Nutzen der Antibiotika hinsichtlich der Reduktion der Morbidität (Infektionen) belegen, sind größtenteils historisch und operieren mit Infektionsraten ohne Antibiotikaprophylaxe in den Vergleichsgruppen, die in den Zeiten moderner Antisepsis mit Laminar-Airflow-Operationssälen nicht mehr akzeptiert werden können ((25), (57)). Die Inzidenz orthopädischer Infektionen beträgt je nach Operation zwischen 6-40% (2;18). Aktuellere Studien berichten zwar von einer Reduktion der Infektionsraten, dieses aber auf einem sehr niedrigen Niveau. In keiner der aktuelleren Studien wird auf das Gesamt-Outcome und auf die allgemeine Wiederherstellung eingegangen (23;85). Ebenso existieren keine Untersuchungen an unfallchirurgischen Patienten, die sich mit den unerwünschten Wirkungen der Antibiotika beschäftigen, obwohl sich die Hinweise auf eine klinische Relevanz dieser Wirkungen mehren.

1.2.2 Bisherige prophylaktische Therapieansätze

Perioperative Antibiotikaprophylaxe:

Definition:

Kurzzeitige meist einmalige Gabe eines Antibiotikums kurz vor, bei Beginn oder spätestens während eines operativen Eingriffes. Ziel dieser Prophylaxe ist die Minderung der Rate postoperativer Wundinfektionen, verursacht durch bakterielle Erreger, die während der Operation in das Operationsgebiet gelangen, oder dort schon vorhanden sind.

Der Begriff der Antibiotika-Prophylaxe wird in der Literatur häufig fälschlicherweise gebraucht, wenn eigentlich eine Antibiotikatherapie bzw. Frühtherapie gemeint ist, für die andere Indikations- und Durchführungsregeln gelten.

Indikation zur perioperativen Antibiotikaphylaxe:

Die Korrelation intraoperativ nachgewiesener Keimzahlen mit postoperativen Wundinfektionsraten konnte in zahlreichen Studien belegt werden. (33-37).

Die klassische Wundklassifikation nach Cruse beschreibt vier verschiedene Grade der Kontamination. Die Kategorien „sauber“, „sauber-kontaminiert“, „kontaminiert“, und „schmutzig“ sind charakterisiert durch zunehmendes Erregervorkommen.

Es besteht eine klare Indikation zur perioperativen Antibiotikaphylaxe, gegebenenfalls zur Interventionstherapie in den Kategorien „kontaminiert“ und „verschmutzt“. Für die Kategorien „sauber“ und „sauber-kontaminiert“ wird eine perioperativen Antibiotikaphylaxe bei erhöhtem Infektionsrisiko empfohlen. Eine Indikation zur Prophylaxe besteht laut Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie bei mehr als 2 der unten genannten Risikofaktoren (siehe Tabelle 1).

Eine weitere Indikation besteht, wenn das Risiko einer Infektion zwar gering ist, eine Manifestation aber eine erhebliche Morbidität oder sogar Letalität in sich birgt. Dies betrifft z.B. Eingriffe an immunsupprimierten Patienten, Eingriffe mit Gefäß- oder Gelenkimplantaten.

Geschlossene Frakturen stellen derzeit keine Indikation zur Antibiotikaphylaxe dar. Bei der holländischen Traumastudie (Boxma et al. n=2195 Ceftriaxon vs. Placebo (23)) konnte jedoch gezeigt werden, dass die postoperative Wundinfektionsrate von oberflächlichen und tiefen Wundinfekten von 8,3% in der Placebogruppe auf 3,6% in der Ceftriaxongruppe (Rocephin®) gesenkt werden konnte. In dieser Studie wurden als weitere Risikofaktoren für eine postoperative Infektion aufgezeigt:

- Blasenkatheterisierung, insbesondere, wenn der Katheter über 24h liegt
- Patientenalter > 65 Jahre
- Operationsdauer > 2 Stunden
- Implantation einer Hüftprothese
- Eine oder mehrere Begleiterkrankungen

Zeitpunkt und Dauer der Antibiotikum-Gabe:

Burke (24) und Miles (93) zeigten, dass Wundinfektionen deutlich seltener auftreten, wenn das Antibiotikum vor dem Zeitpunkt der Kontamination appliziert wurde. Da das Antibiotikum zum Zeitpunkt der Operation in ausreichender Konzentration im Gewebe vorhanden sein muss, ist eine perioperative Gabe von entscheidender Bedeutung. In der klinischen Routine bietet sich der Zeitpunkt der Narkoseeinleitung, also 30 bis 60 Minuten vor „Schnitt“ an. Eine einmalige Gabe in Normdosierung (Maximaldosierung) reicht aus und ist einer mehrmaligen Gabe nicht unterlegen. Bei längeren Operationen (>2,5 h) sollte in Abhängigkeit der Halbwertszeit des Antibiotikums eine Repetitionsdosis gegeben werden.

Patienteneigene Risikofaktoren

Alter > 70 Jahre
Dialysepatient

Diabetes mellitus
Immuninkompetenz
Reduzierter AZ

Übergewicht
Mangelernährung
ASA > III
MRSA-Träger
Fieber/Schüttelfrost 1 Woche vor OP
Drogenabusus
Gelbsucht
Infektionen anderer Lokalisationen

Arterielle Mangel durchblutung
Periphere Ödeme
Lymphangitis
Neuropathie

Präoperative Risikofaktoren

Notfalloperation
> 22 Tage präoperativer
Krankenhausaufenthalt
Ungünstige Wahl des Antibiotikums
Zeitpunkt der AB-Gabe zu früh/spät
Klassische Wundklassifikation
Kontaminiert schmutzig
Hochrisiko-OP
Fremdkörperimplantation
Rasur nicht unmittelbar vor OP

Intraoperative Risikofaktoren

Unerfahrenes OP-Team
OP-Dauer > 2 Stunden + lange Anästhesie-
Dauer
Infizierter OP-Bereich
Kontaminierter OP-Bereich
Ausgedehnte Blutungen
Bluttransfusionen
Mehr als ein operativer Eingriff
Sauerstoffabfall
Unterkühlung

Postoperative Risikofaktoren

Drainagedauer > 3 Tage
Respiratorische Sepsis
Unterkühlung
Urinkatheter, ZVK

Tabelle 1:

Risikofaktoren für die Entstehung für perioperative Infektionen. Eine Indikation zur Prophylaxe besteht laut Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie bei mehr als 2 der genannten Risikofaktoren.

Antibiotika-Auswahl:

Grundlage für die Auswahl ist das zu erwartende Erregerspektrum. Dies ergibt sich aus normaler und pathologischer Besiedelung des OP-Gebietes und seiner unmittelbarer Umgebung. Cephalosporine der Gruppe 3 sollten nur bei speziellen individuellen Risiken oder bei Vorliegen nosokomialer Keimen eingesetzt werden. Halbwertszeiten und auch Kosten der Antibiotika sollten bei der Auswahl ebenfalls bedacht werden. Auch Wechsel der Antibiotikaregime sollten durchgeführt werden.

Routinemäßig eingesetzte Antibiotika in der Unfallchirurgie und Orthopädie:

Die generelle Antibiotikaprophylaxe ist abzulehnen, da sie in den meisten Fällen nicht gerechtfertigt ist (86). Gelenkersatzoperationen, Revisionseingriffe mit Implantation von Fremdmaterial, Osteosynthesen mit einer Infektionsvorgeschichte oder das Vorliegen von Risikofaktoren gelten als Indikationen für die prophylaktische Antibiotikagabe.

In der Unfallchirurgie und Orthopädie sind Staphylokokken die häufigsten Erreger. Die Antibiotika müssen das erwartete Keimspektrum abdecken (23;120). Die Halbwertszeiten sollten groß genug sein, um im Operationsgebiet ausreichend lange über eine minimal inhibitorische Konzentration (MIC) für Mikroorganismen, die eine Infektion auslösen können zu liegen (18;23). Weiterhin sollten die gewählten Antibiotika in der Lage sein, in ausreichender Menge in den Knochen zu penetrieren(120;121). Dies trifft vor allem für Cephalosporine aus der Basis- oder Übergangsguppe (Cephalosporine der 2. Generation) zu (18;60;86).

Bei Risikopatienten (hohes Alter, Stuhlinkontinenz, Langzeitharnableitung) müssen auch gramnegative Keime bedacht werden. Ein breites Spektrum ergibt sich abhängig von der Exposition nach Trauma und bei offenen Verletzungen.

Als Mittel der Wahl gelten:

- Aminopenicillin/ Beta-Lactamase-Inhibitor
- Cephalosporine Gruppe 1 oder 2 ± Metronidazol

1.2.3 Antibiotikaprophylaxe im traumatischen Schock

Eine besondere Rolle spielt die Antibiotikaprophylaxe im traumatischen Schock. Tierexperimentelle Studien berichten über eine erhöhte Infektionsrate nach Inokulation von Erregern gegenüber Kontrollgruppen (80). Zusätzlich wurde eine erhöhte Virulenz einer Staphylokokkeninfektion nach hypovolämischem Schock oder lokaler Gabe von Katecholaminen beobachtet (132). Die Bereitschaft, eine Infektion zu entwickeln, besteht vor allem in den ersten Tagen nach hämorrhagischem Schock und ist Inzidenz für ein geschwächtes Immunsystem. Livingston et al. (80) beschrieben eine Ineffektivität der Antibiotikaprophylaxe im hämorrhagischen Schock. Die verminderte Immunabwehr ist nicht in der Lage die, die nach Antibiotikatherapie verbleibenden Erreger zu eliminieren. In anderen Studien konnte man eine Verbesserung der Situation entweder durch gleichzeitige Gabe von Interferon- γ und TNF oder durch eine Erhöhung der Dosis und verlängerte Gabe von Cephalosporinen beobachten (81). Die Effektivität des Antibiotikums war bei kontinuierlicher Infusion der Dosis über einen längeren Zeitraum größer als bei einer intermittierenden Applikation (82). Die Dosis und Länge ist abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften und den Nebenwirkungen des zu verwendeten Antibiotikums sowie der Resistenzlage des Erregers (18). Dies erscheint umso wichtiger, je mehr die Immunabwehr geschwächt ist. Dickson et al. konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede in den Serumantibiotikakonzentrationen bei Tieren mit oder ohne hämorrhagischem Schock feststellen (42).

Klinische Studien brachten keinen Beweis für eine verlängerte Antibiotikagabe im hämorrhagischen Schock, bestätigten aber die Untersuchungen von Livingston et al., dass eine erhöhte Antibiotikadosis nötig sei (20).

1.2.4 Cephalosporine und ihre adversen Effekte

Erstmals wurden Antibiotika wie Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin oder Erythromycin in den vierziger und fünfziger Jahren eingesetzt. 1945 entdeckte Professor Giuseppe Brotzu den Pilz *Cephalosporium acremonium* in Kaglara, Sizilien. Er fand heraus, dass dieser Pilz das Wachstum sowohl gram-negativer als auch gram-positiver Organismen hemmt. Es war Professor Abraham aus Oxford, dem es gelang aus einer Kultur das Cephalosporin C zu isolieren, welches die Muttersubstanz aller Cephalosporine darstellt. Die pharmakologische Weiterentwicklung führte in den siebziger Jahren zur Gruppe der Cephalosporine.

Chemischer Aufbau:

Cephalosporine bestehen aus einer Verbindung aus einem Dihydrothiazin- und β -Lactam-Ring. Alle Cephalosporine besitzen ein Schwefel-Atom an Position 1 des Dihydrothiazin-Rings (Ausnahme:Moxalactam besitzt an dieser Stelle ein Sauerstoff-Atom)

Es handelt sich bei den Cephalosporinen um β -Laktamantibiotika, die die Synthese der Bakterienwand hemmen. Sie acetylieren eine der bakteriellen Transpeptidasen, die für die Synthese der Muraminsäure, einem zentralen Bestandteil der Bakterienwand, zuständig ist.

Die Cephalosporine werden in drei Generationen unterteilt

1.Generation:	2.Generation:	3.Generation:
Cefalotin	Cefamandol	Cefotaxim
Cefazolin	Cefuroxim	Ceftizoxim
Cefazedon	Cefotiam	Cefmenoxim
Cefapirin	Cefonicid	Ceftriaxon
	Ceforanid	

Die beispielhaft für die erste Generation aufgeführten Cephalosporine besitzen ein schmales Wirkungsspektrum. Sie zeigen gute Wirkung gegen gram-positive Bakterien, gegen gram-negative Bakterien sind sie weniger effektiv. Alle Medikamente dieser Generation sind β -Laktamase sensitiv.

Die Cephalosporine der zweiten Generation besitzen im Vergleich zu Substanzen der ersten Generation eine verbesserte Wirkung gegen gram-negative Keime, dadurch erklärt sich ihr erweitertes Wirkungsspektrum. Die Stoffe dieser Gruppe wirken nicht gegen *Pseudomonas* Spezies. Teilweise besteht bei den Substanzen dieser Generation Stabilität gegen β -Laktamasen. Beim Einsatz von Cephalosporinen der zweiten Generation besteht nach wie vor eine „Anaerobier-Lücke“, die aber durch die additive Gabe von beispielsweise Metronidazol geschlossen werden kann.

Cephalosporine der dritten Generation werden als Breitspektrum Cephalosporine bezeichnet. Ihre Aktivität gegenüber gram-positiven Bakterien ist geringer im Vergleich zu den Cephalosporinen der ersten Generation. Sie besitzen aber eine sehr gute Penetrationsfähigkeit durch die Bakterienzellwand und sind stabil gegenüber β -Laktamasen, so dass der Einsatz von β -Laktamaseinhibitoren entfällt.

INN	Handelsname	Gruppenmerkmal
Gruppe 1 Cefazolin	Elzogram [®] Gramaxin [®]	<ul style="list-style-type: none"> Wirksam gegen grampositive und teilweise gramnegative Bakterien Stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken Instabil gegenüber Beta-Laktamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 2 Cefuroxim Cefotiam Cefamandol	Zinacef [®] Spicef [®] Mandokef [®]	<ul style="list-style-type: none"> Gut, aber schwächer wirksam als Gruppe 1 gegen grampositive Bakterien Besser wirksam gegen gramnegative Bakterien als Gruppe 1 Stabil gegenüber Penicillinasen aus Staphylokokken Begrenzt stabil gegenüber Beta-Laktamasen gramnegativer Bakterien
Gruppe 3a Cefotaxim Ceftriaxon Ceftizoxim Cefmenoxim Cefodizim*	Claforan [®] Rocephin [®] Ceftix [®] Tacef [®] Opticef [®]	<ul style="list-style-type: none"> Deutlich besser wirksam als Gruppe 1 und 2 gegen gramnegative Bakterien Stabil gegenüber zahlreichen Beta-Laktamasen gramnegativer Bakterien Mikrobiologisch schwächere Aktivität gegen Staphylokokken
Gruppe 3b Ceftazidim Cefepim Cefpirom** Cefoprazon	Fortum [®] Maxipime [®] Cefrom [®] Cefobis [®]	<ul style="list-style-type: none"> Ähnliches antibakterielles Wirkungsspektrum wie Gruppe 3a Zusätzlich wirksam gegen Pseudomonas aeruginosa
Gruppe 4 Cefsulodin	Pseudocef [®]	<ul style="list-style-type: none"> Schmales antibakterielles Spektrum Therapeutisch relevant nur die Wirkung gegen Pseudomonas aeruginosa
Gruppe 5 Cefoxitin	Mefoxitin [®]	<ul style="list-style-type: none"> Wirksam gegen anaerobe Bakterien Stärker wirksam gegen gramnegative Bakterien als Gruppe 2, schwächer als Gruppe 3a/b Unzureichende Aktivität gegen Staphylokokken

* Geprüft im Wesentlichen bei unteren Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen sowie Gonorrhö

** In Deutschland nicht im Handel

Tabelle 2:

Gruppeneinteilung der parenteralen Cephalosporine (nach PEG-Empfehlungen, 1994)

Neben den antimikrobiellen Eigenschaften einer Substanz spielen physikochemischen, pharmakokinetische und pharmakodynamische Charakteristika eine entscheidende Rolle. Letztlich geht es um die Frage ob die Konzentration am Wirkungsort ausreichend ist, um die aufgrund von in-vitro-Ergebnissen mögliche Wirksamkeit auch in vivo erzielen zu können.

Bekannte Nebenwirkungen der Cephalosporine:

- Erhöhte Blutgerinnungsstörungen durch thiotetrazolhaltige Cephalosporine wie Cefamandol, Cefmenoxim und Cefoperazon. Diese Präparate verstärken den antikoagulatorischen Effekt von Cumarin-artigen Antikoagulanzen, Heparinen und Thrombozytenfunktionshemmern
- Alkoholintoleranz durch thiotetrazolhaltige Cephalosporine (s.o.). Auftreten eines „Antabus-Syndroms“ durch diese Derivate sowie durch Metronidazol, Nitrofurantoin und eventuell Chloramphenicol bei gleichzeitiger Alkoholzufuhr.
- Verstärkung der Nephrotoxizität von Zweitpharmaka z.B. von Aminoglykosiden: bei modernen Cephalosporinen bei nicht exzessiver Dosierung nicht zu erwarten.
- Veränderte Wirkungsstärke von Zweitpharmaka infolge von Cephalosporin-geschädigter Darmflora: davon sind unter anderem hormonelle Kontrazeptiva und Digitalisglykoside (nicht Digoxin!) betroffen.
- Erhöhte Krampfbereitschaft in Kombination mit Ganciclovir.

Die Reduktion der Antibiotikadosen konnte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, erhöhte Blutungsneigung und adverse Effekte auf das kardiovaskuläre und Immun-System vermindern (70). Eine Resistenzentwicklung konnte dennoch, auch wenn dies von einigen Autoren bestritten wurde (23;116), nicht verhindert werden (122).

1.3 Polytrauma und seine Auswirkung auf unterschiedliche Organsysteme

1.3.1 Historisches und Definition des Polytraumas

Definition:

Ein „Polytrauma“ ist eine schwere gleichzeitig entstandene Verletzung von mindestens zwei Körperregionen oder Organen bzw. Organsystemen, wobei entweder eine einzelne Verletzung oder aber die Kombination der Verletzungen vital bedrohlich sind.

Das vielfältige Verletzungsmuster des polytraumatisierten Patienten hat uniform verlaufende, den Organismus bedrohende pathophysiologische Reaktionen zur Folge.

Symptomatik des Polytraumas:

- Hämorrhagischer Schock
- Hypoxie und Hyperkapnie
- Respiratorisch-metabolische Azidose
- Anurie
- Koagulopathie
- Bewusstseinsstörung

1.3.2 Score-Systeme zur Erfassung der klinischen Situation

Score- oder Schweregradklassifikationssysteme sind Datenerfassungssysteme, die versuchen, den Zustand eines Patienten durch einen Zahlenwert zum Ausdruck zu bringen. Scoresysteme erfassen unterschiedlichste Parameter: Labordaten, physiologische Messwerte, Art und Umfang von Verletzungen oder Organfunktionsstörungen, anamnestische Daten, etc. Diese Parameter werden je nach Grad der Abweichung von Normwerten, Normalzuständen oder Invasivität und klinischer Bedeutung mit Punkten bewertet. Bei Erfassung mehrerer Parameter werden diese einzelnen Punkte zu einer Gesamtpunktzahl addiert und bilden dann einen Scorewert.

Ein Messwert für die Verletzungsschwere ist z.B. der Injury Severity Score der zur Erfassung der Verletzungsschwere von Verkehrsunfallopfern entwickelt wurde. Ein Score-Wert von > 15 spricht für eine schwere Verletzung.

1.3.3 ASA Klassifikation

Zur präoperativen Risikoabschätzung dient die von der ASA (American Society of Anesthesiologists) entwickelte Klassifikation (89).

ASA-Gruppe	Klinik des Patienten	Perioperative Letalität (nach Marx)
ASA I	- Keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens - ansonsten gesunder Patient	0,06%
ASA II	Leichte Allgemeinerkrankungen ohne Leistungseinschränkung	0,47%
ASA III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung	4,39%
ASA IV	Lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung	23,48%
ASA V	Morbunder Patient, der mit oder ohne Operation voraussichtlich 24h nicht überleben wird	50,77%

Tabelle 3:

Schema der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur Abschätzung des Narkoserisikos

1.4 Hämorrhagischer Schock

1.4.1 Historisches und Definition des hämorrhagischen Schocks

Der Begriff traumatischer Schock wurde vor rund 200 Jahren von Ledran und Latta eingeführt und beruhte auf Beobachtungen der vitalen Reaktionen. Damals nahm man an es bestehe weder eine Beziehung zwischen Hämorrhagie, Hypotension und Schock. Später vermutete man, der Zusammenhang liege in einer histaminähnlichen Substanz, die eine generalisierte Vasodilatation auslöse (56). 1930 zeigten Blalock et al. (22) dass das aus einer traumatisierten Extremität resultierende Schocksyndrom auf der Grundlage des Blutverlustes und der Hypotension beruhte. Die darauf basierende Therapie der Flüssigkeitssubstitution wurde an Verletzten angewendet und verbessert. Dennoch war die Mortalität beim hämorrhagischen Schock inakzeptabel hoch (56). Ab 1940 nahm die Zahl der Studien auf dem Gebiet der Hämorrhagie und Schockforschung stetig zu. 1945 beobachteten Frank et al. (44) in ihren tierexperimentellen Untersuchungen eine reversible Phase des Schocks, die durch rechtzeitiges Auffüllen des Organismus mit Blut behoben werden konnte, sowie eine irreversible Phase, in der therapeutische Maßnahmen nur noch vorübergehend Besserung erbrachten. Wiggers et al. (44;135) etablierten ein bis heute unter dem Namen Wiggers-Modell bekanntes Schockmodell an der Ratte, anhand dessen drei Phasen des Schocks definiert wurden:

1. Einfache hämorrhagische Hypotension: Blutverlust von 30-40% des gesamten Blutverlustes, von dem sich ein gesundes Tier auch ohne Therapie erholt.
2. Drohender Schock: Blutverlust >40% des gesamten Blutvolumens, dessen Folgen durch adäquate Volumensubstitution reversibel sind.
3. Irreversibler Schock: Hypotension (MAP=40mmHG) > 90 min, die auch durch Substitution des verlorenen Blutvolumens nicht reversibel ist.

1.4.2 Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks

Viele Studien beschäftigen sich mit den Auswirkungen des hämorrhagischen Schocks auf den Organismus bei Unfallopfern mit Weichteilverletzungen und Frakturen (39;40). Die zahlreichen pathophysiologischen Mechanismen setzen vor allem ein, wenn die Hypotension über 2 Stunden andauert.

Das verminderte Blutvolumen bewirkt eine Störung der Mikrozirkulation. Die unterschiedliche zeitliche Vasokonstriktion der prä- und postkapillaren Widerstandsgefäße bewirkt aufgrund der auftretenden Stase einen verminderten Rückfluß zum Herzen. Ein Blutdruckabfall ist die Folge. Die kompensatorisch einsetzende Tachykardie gewährleistet zunächst die Aufrechterhaltung eines adäquat zirkulierenden Blutvolumens. Eine grobe Einteilung des Schocks gelingt mit dem Schockindex, dem Quotienten aus Pulsfrequenz und systolischem Blutdruck. Ab einem Blutverlust von ca. 30% des eigenen Blutvolumens kommt es zur „Zentralisation“, einer Einschränkung der Durchblutung der Peripherie zugunsten lebenswichtiger Organe wie Herz, Lunge und zentrales Nervensystem. Nach 1-2 stündiger Hypovolämie entstehen erhebliche Schäden an den von der Zirkulation ausgeschlossenen Organen. Die Niere trägt durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems wesentlich zur Zentralisation bei. Die fortschreitende hypoxämische Schädigung führt im weiteren Verlauf zum Nierenversagen.

Die Hypoxie bewirkt in der Leber einen Wechsel vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel unter Anhäufung von Laktat. Die erhöhte Anreicherung von Toxinen kann von der Leber nicht mehr im ausreichenden Maß abgebaut werden (29).

Der traumatische Schock stört das Ventilations-Perfusions-Verhältnis der Lunge, so dass es zur respiratorischen Insuffizienz kommen kann. Diese wird durch rheologische Veränderungen des Blutes verstärkt. Die vermehrte Agglutination der Erythrozyten und Thrombozyten führt zu Thrombenbildung und anschließenden Gefäßverschlüssen. Diese disseminierte intravaskuläre Koagulation (DIC) kann eine gesteigerte Fibrinolyse zur Folge haben, die wiederum eine hämorrhagische Diathese bewirkt.

Der traumatische Schock bewirkt zahlreiche Veränderungen des Immunsystems die sowohl die zelluläre (neutrophile Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen) als auch humorale (Komplement, Interferon-gamma und beta) Immunität betreffen (139).

Die bakterielle Translokation beschreibt ein Übertreten von Bakterien aus dem Darm in benachbartes, normalerweise steriles Gewebe bzw. das Auftreten von Erregern in Regionen oder Zellen des menschlichen Körpers, in denen sie sonst nicht zu finden sind. Der Organismus verhindert dies durch eine physikalische und immunologische Barriere im Darm (40).

Im traumatischen Schock wird diese Barriere durch unterschiedliche Veränderungen in der Mukosaschicht geschädigt (102). Bakterien und Endotoxin gelangen somit entweder direkt über das Portalvenensystem in die Vena cava oder direkt über lymphatische

Ausbreitung in das Blutsystem (127). Die erste Translokation wurde von Koziol et al. (67) im Rattenmodell beschrieben und in einigen anderen Studien bestätigt (16;129). Fine et al. (43) bewiesen zum ersten mal eine Translokation in größeren Tieren. Die Diskussion über eine Translokation beim Menschen ist bis heute Fokus klinischer Studien. Reed et al. und Rush et al. (110;114) konnten eine bakterielle Translokation beim Menschen nachweisen, während Moore et al. (96) dies nicht gelang.

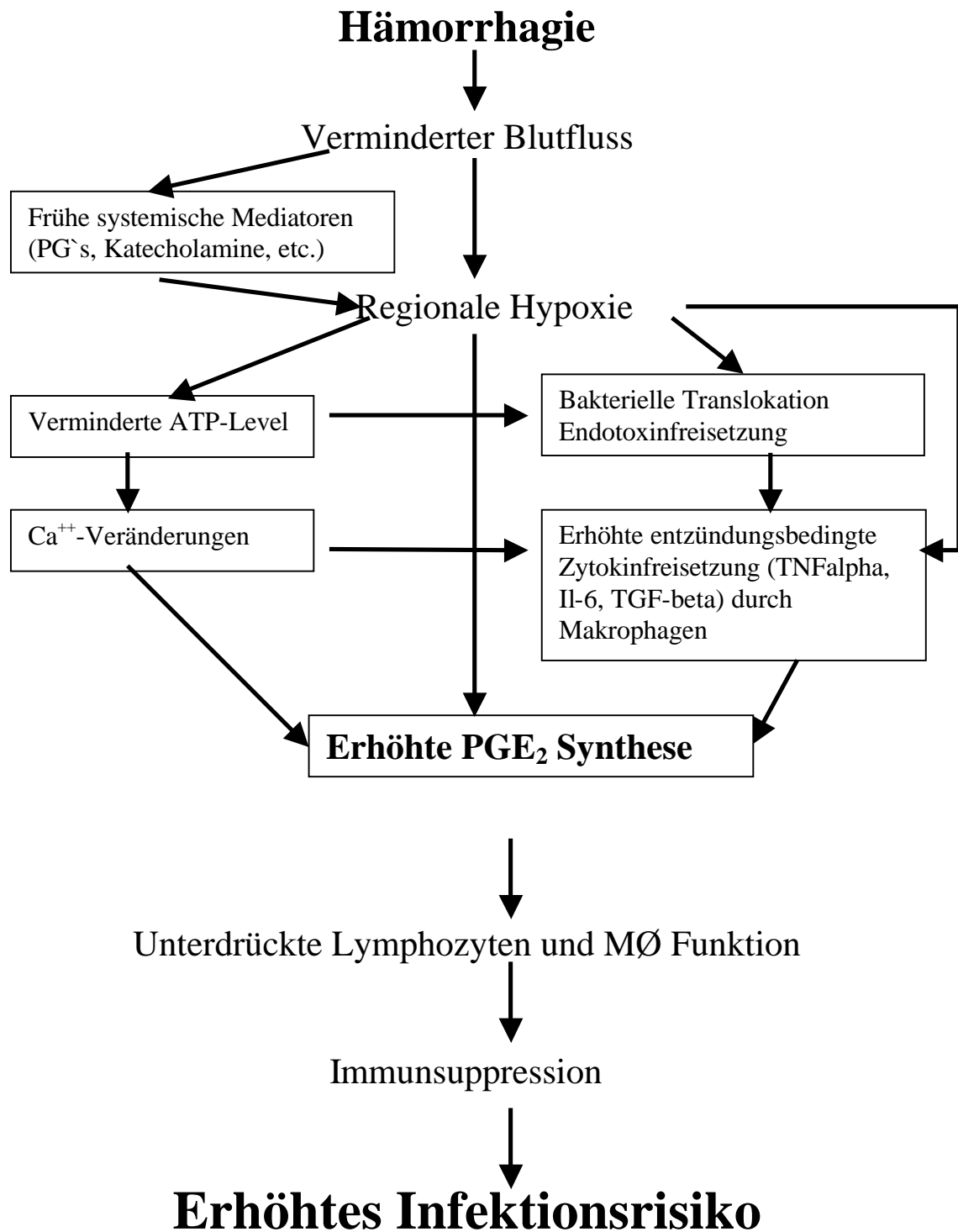


Abb. 1

Hypothese der Ereigniskaskade nach einem hämorrhagischen Schock, die zu Immunsuppression und erhöhtem Risiko einer Sepsis führt. PG`s = Prostaglandine; ATP = Adenosintriphosphat; TNF = Tumor Nekrose Faktor; Il. = Interleukin; TGF-beta = Transformer Wachstumsfaktor Typ beta; MØ = Makrophagen nach (29)

1.4.3 Therapie des hämorrhagischen Schock

Die frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen beim polytraumatisierten Patient ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung, da es nach ein bis drei Stunden der Zentralisation zu irreversiblen Schädigung oben genannter Organe kommt. Ziel ist es, die Verletzungsfolgen bzw. das Ingangkommen der Entzündungskaskade zu verhindern. Die derzeitige Therapie des traumatischen Schocks beinhaltet drei wichtige Elemente:

- Volumenersatz
- Maßnahmen zur Verbesserung des Gasaustausches
- Pharmakologische Kreislaufbehandlung

Die Volumensubstitution stellt beim traumatischen Schock den entscheidenden kausaltherapeutischen Schritt dar. Es kommt über eine Erhöhung des venösen Rückstroms zu einem Wideranstieg des Herzzeitvolumens und zu einer Unterbrechung der schockinduzierten sympathiko-adrenergen Stressreaktion (68).

Zur Volumentherapie stehen kristalloide (Vollelektrolytlösungen und 0,9 % NaCl-Lösungen) oder kolloidale Lösungen (Dextrane, Gelatine, Albumin und Hydroxyäthylstärke) zur Verfügung. Kristalloide Lösungen verteilen sich im Gegensatz zu kolloidalen Lösungen im gesamten Extrazellularraum und haben somit einen geringeren volumenwirksameren Anteil als kolloidale Lösungen. Bei einem Blutverlust bis zu einem Hämatokritwert von 30% hat es sich bewährt, die Volumensubstitution initial mit 1000 ml kolloidhaltiger Elektrolytlösungen oder Hydroxyäthylstärke sowie isotonischer Elektrolytlösung zu beginnen. Das Verhältnis zwischen Kristalloiden zu Kolloiden beträgt 2:1 (68). Die Substitution sollte möglichst prähospital begonnen und im Krankenhaus fortgesetzt werden. Bei Absinken des Hämatokrits unter 30% sollte neben der Applikation von kristalloiden und kolloidalen Lösungen eine Substitution von Sauerstoffträgern in Form von Vollblut oder besser mit Erythrozytenkonzentraten erfolgen. Die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) sollte frühzeitig erfolgen um ein weiteres Abfallen von Gerinnungsfaktoren zu vermeiden.

Die Menge des benötigten Volumenersatzes lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$\text{Verlust} = 1 - \frac{\text{Ht}_1 * \text{PC}_2}{\text{Ht}_2 * \text{PC}_1}$$

Wobei

- Ht_1 = mutmaßlicher Ausgangswert des Hämatokrit
- Ht_2 = gemessener Hämatokrit
- PC_1 = mutmaßlicher Ausgangswert des Plasmatokrits
- PC_2 = gemessener Plasmatokrit

In letzter Konsequenz sind jedoch der Puls, der ZVD und der Blutdruck ausschlaggebend für die Menge der Volumensubstitution. Hinweis für eine Restitution des Kreislaufes ist das Wiedereinsetzen der Diurese. In letzter Zeit bestehen Überlegungen zu einer so genannten "Small-Volume-Resuscitation". Dabei handelt es sich um eine Therapieform, die initial eine i.v. Bolusgabe einer stark hyperosmolaren (ca. 7,5 %) Kochsalzlösung in einer Dosis von 4ml/kg Körpergewicht mit gleichzeitiger Gabe eines künstlichen Kolloids vorsieht. In tierexperimentellen Studien konnte eine Normalisierung des Füllungsdrucks im Herzen und des Herzzeitvolumens mit einer Menge, die nur 1/10 des Volumenverlustes entsprach, nachgewiesen werden (68).

Zur Verbesserung des Gasaustausches sollte die Intubation des polytraumatisierten Patienten schon am Unfallort erfolgen, da es im traumatischen Schock frühzeitig zu einer Störung der globalen Sauerstoffversorgung kommt. Der Sauerstoffgehalt wird bei Sauerstoffpartialdrücken unter 100 mmHg über eine Erhöhung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins verbessert. Es ist nur wenig Sauerstoff physikalisch gelöst. Bei grenzwertiger Sauerstoffversorgung, wie z.B. im Schock, kann dagegen bei hohen Sauerstoffpartialdrücken die Menge an gelöstem Sauerstoff bedeutsam sein. Das wichtigste Ziel der künstlichen Beatmung ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung einer adäquaten Oxygenierung und Ventilation (140). Durch Anwendung der CPAP unter Spontanatmung oder PEEP-Beatmung nehmen die funktionelle Residualkapazität ab und die Gasaustauschfläche zu. Die Atelektasenbildung wird erschwert und der Rechts-Links-Shunt verringert. Dadurch kann einer progressiven Ateminsuffizienz rechtzeitig entgegengewirkt werden.

Im hämorrhagischen Schock ist das Ziel, eine Anhebung der Herzleistung und eine Verbesserung der Durchblutung der Peripherie zu erreichen. Die Erhöhung des

Blutdrucks lässt sich entweder durch Steigerung des Schlagvolumens oder des peripheren Widerstandes erreichen. Eingesetzt werden daher Medikamente die einerseits die β -Rezeptoren des Herzens und andererseits die alpha-Rezeptoren der Peripherie stimulieren. Wichtige Vertreter im klinischen Alltag sind Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin. Adrenalin hat eine sehr dosisabhängige Wirkung. In kleineren Dosen (ca. 0,01 mg/kg KG) unterstützt es vor allem die positiv inotrope Wirkung der beta-Rezeptoren am Herzen. In höheren Dosierungen stimulieren sie mehr die vasokonstriktorisches alpha-Rezeptoren in der Peripherie.

Im Schock ist bei der Verwendung von Katecholaminen jedoch zu bedenken, dass die Katecholaminspiegel durch die endogene sympathoadrenerge Stimulation schon sehr hoch sind.

Dopamin stimuliert ebenfalls, je nach Dosierung, entweder die beta-Rezeptoren des Herzens oder die alpha-Rezeptoren in der Peripherie. Zudem hat es noch eine ausgesprochene dilatative Wirkung auf Arterien des renalen, mesenterialen, zerebralen sowie koronaren Kreislaufs. Dobutamin wirkt selektiv auf das Herz. Es gilt als sehr positiv inotrop wirkende Substanz, bei der keine reflektorische Tachykardie ausgelöst wird.

Die Mortalitätsrate im traumatischen Schock liegt trotz modernster Intensivmedizin auch bei schnellstmöglicher Therapieeinleitung bei 20-50% (41;139). Adjuvante Therapien, die durch zusätzliche Gabe zu den herkömmlichen Maßnahmen eine Verbesserung in Mortalität und Morbidität bewirken sollen, sind in Erprobung.

In geringen Dosen reduzierte Polymyxin B, ein zyklisch kationisches Polypeptid mit antimikrobieller Wirkung, den Serumendotoxinspiegel. Weiterhin verbesserte es die Funktion der natürlichen Killer-Zellen, verhinderte eine bakterielle Translokation und senkte damit die Mortalität im traumatischen Schock (139).

Die Neuverteilung des zellulären Kalziums ist eine der wichtigsten Ursachen des Zelltodes im traumatischen Schock. Die Einführung verschiedener Kalziumkanal-Blocker sollte die Veränderung im Kalziumhaushalt verhindern (127). Die Gabe von Diltiazem normalisierte die unter hämorrhagischem Schock auftretende, verminderte Absorptionskapazität im Darm und hatte immunprotektive Wirkungen (131). In verschiedenen Tierversuchen hatte es die Überlebensrate verbessert und galt daher als nützliches adjuvantes Medikament (127).

Weitere Medikamente, die sich positiv auf die Immunsuppression nach traumatischem Schock auswirkten und damit die Überlebensrate erhöhten, wurden in

tierexperimentellen Studien untersucht. Chloroquin induzierte eine selektive Hemmung der Ausschüttung von TNF-alpha, Il-6 und PGE₂ durch Kupffer-Zellen. Die Reduzierung dieser Mediatoren verbesserte die Kapazität der Kupffer-Zellen, Antigene zu präsentieren und MHC Ia auszuschütten. Eine Vorbehandlung mit Anti-TNF Antikörper induzierte eine Verringerung des zirkulierenden TNF und erhöhte dadurch die Überlebenschance nach hämorrhagischem Schock (40).

Eine Verbesserung der Mortalitätsraten ergab sich auch bei der prophylaktischen Gabe eines Il-1 Rezeptorantagonisten (105).

Untersuchungen haben ergeben, dass die Volumensubstitution, weder den mikrovaskulären Blutfluss, noch das kardiale Auswurfvolumen, oder die hepatozelluläre oder renale Funktion verbessert.

Eine Vielzahl von adjuvanten Medikamenten zeigte in tierexperimentellen Studien eine Verbesserung der Überlebensraten. Der genaue Pathomechanismus ist bei einigen Medikamenten nicht bekannt und der Beweis über die Effektivität beim Menschen noch nicht erbracht worden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den letzten 15 Jahren durchgeführten klinischen Studien und deren Effektivität.

Autor	Verum	Placebo		Verum	
		N	Mortality	N	Mortality
Bone et al. (1987)	Methylprednisolon	190	25%	191	34%
VA Cooperative (1987)	Methylprednisolon	111	22%	112	21%
Ziegler et al. (1991)	HA-1A (Anti-LPS)	281	43%	262	39%
Greenmann et al. (1991) ‡	E-5 (Anti-LPS)	239	41%	247	40%
Dhainaut et al. (1994)	PAF-receptor antagonist	150	51%	132	42%
Fisher et al. (1994) §	Recombinant human Il-1 ra	302	34%	591	30%
Bone et al. (1995)	E-5 (Anti-LPS)	412	26%	418	28%
Abraham et al. (1995) §	Anti-TNF mAb	326	33%	655	30%
Cohen et al. (1996) §	Anti-TNF mAb	167	40%	386	37%
Fisher et al. (1996) §	TNF-R:Fc fusion proteins	33	30%	108	44%
Abraham et al. (1997) §	P55 TNF-R:Fc fusion proteins	140	39%	358	35%
Bernard et al. (1997)	Ibuprofen	231	40%	224	37%

Tabelle 4:

Übersicht der prospektiven, kontrollierten, randomisierten Doppel-Blind-Studien und der verwendeten Medikamente (41)

‡: Resultate deuten auf einen schädigenden Effekt durch das Medikament

§: Keine P-Werte angegeben

1.4.4 Tierexperimentelle Schockmodelle

Mehrere tierexperimentelle Schockmodelle wurden beschrieben, wobei sie stets einer der vier folgenden Varianten zuordenbar sind:

1. definiertes Druck oder „Wiggers-Modell“: das Tier wird bis zu einem definierten mittleren arteriellen Druck (MAP) ausgeblutet und bei diesem MAP für eine bestimmte Zeit gehalten.
2. definiertes Volumenmodell: Entnahme eines definierten Blutvolumens
3. unkontrolliertes Schockmodell: die Blutung wird chirurgisch nicht kontrolliert.
4. Kombination eines der unter 1.-3. genannten Modelle mit Trauma

Das erste Schock-Modell entwickelte Wiggers am Hund (135). Heparinisierten Hunden wurde über einen in der V. femoralis einliegenden Katheter Blut entzogen bis ein definierter MAP erreicht war. Dieses Modell wurde in den Folgejahren modifiziert.

Ayala et al. etablierten ein volumendefiniertes Modell in dem den Tieren 15% bzw. 30% des Blutvolumens entzogen wurde, eine Volumensubstitution erfolgte nicht (11).

Die unterschiedlich verwendeten Schockmodelle (41) sorgten für kontroverse Diskussionen über Auswirkung auf das Immunsystem und Therapie.

Unterschiedliche pathophysiologische Veränderungen werden sowohl durch Menge und Schnelligkeit der Blutentnahmen als auch durch das Substitutionsprotokoll ausgelöst (40). Eine langsamere Volumensubstitution über 60-120 Minuten führt eher zu einer Wiederherstellung des unterdrückten Immunsystems als Substitution in 30 Minuten. Zusätzlich wurde durch langsame Substitution das kardiale Auswurfvolumen und der hepatische Blutfluss erhöht (66).

Chaudry et al. etablierten ein Modell in dem die Tiere nicht heparinisiert und mit dem 4fachen des verlorenen Blutvolumens mit Ringerlaktatlösung substituiert wurden (28).

Um die klinische Situation der Hämorrhagie durch Trauma zu simulieren wurden die Tiere von Chaudry et al. laparotomiert oder es erfolgte eine zusätzliche Fraktur des Femurs (133)

In nur einer Studie wurde zusätzlich zum Trauma eine Antibiotikaprophylaxe verabreicht (91). In dieser Studie wird das pharmakologische Profil zweier verschiedener Antibiotika beschrieben, doch gibt es keine Studie, die die Effekte der Antibiotika bei diesem Procedere auf Immunsystem und Mortalität beschreiben.

1.5 Narkoseformen

1.5.1 Historisches und angewandte Narkosen im Tiermodell

Einen Überblick über die in Frakturmodellen der Rattentibia angewandten Narkoseformen bietet Tabelle 5 (siehe Appendix).

Die ersten Arbeiten wurden in der Mitte der 60er Jahre veröffentlicht. Verfahren der Wahl war bis Anfang der 80er Jahre die Äther-Inhalation (19;55;74-79;106;109;113;124;130) bzw. die intraperitoneale einmalige Gabe von Natrium-Pentobarbital (Nembutal[®]) in unterschiedlichen Dosierungen (48;63;64;71;126;137).

Ab Mitte der 80er Jahre wurden zunehmend Opiate verwendet. Diese wurden in Kombination mit Fluanisone-Citrat (95;101) mit Äther (5-7) bzw. Benzodiazepinen (59;61;65;87;88;100) verabreicht.

In einzelnen Fällen wurde Ketamin allein (3) oder in Kombination mit Benzodiazepinen (108) oder Rompun (103;112;119) verwendet.

Die Dosierung der Medikamente und deren Applikation (i.m./i.v./s.c.) war sehr unterschiedlich.

Die Applikation erfolgte meist in Form einer einmaligen Gabe. Eine der Schwere der Operation angepasste Analgesie erfolgte nur in einem Fall (61). Eine postoperative Analgesie war ebenfalls nicht üblich. Schratt et al. (119) mischten Ketamin/Xylazin in das Trinkwasser der Tiere. Kase et al. (61) analgesierte postoperativ mit 0,2mg/kg/KG Buprenorphin (Temgesic[®]).

Wir verwenden eine Kombination aus Fentanyl, die immunsuppressorische Wirkung des Fentanyls berücksichtigend, Droperidol als Neuroleptikum und Domitor. Dies geschieht aus praktischen Gesichtspunkten, da eine Beatmung der Ratten bei großen Fallzahlen nicht praktikabel ist, und unter der Verwendung der Kombination Fentanyl/ Droperidol ein ausreichender Atemantrieb verbleibt.

1.6 Frakturmodelle am Tier

1.6.1 Verschiedene Tiermodelle zur Erforschung von Fraktur und deren Heilung

An vielen Tieren wurden Frakturmodelle entwickelt. Unter anderem wurden Schafe, Hunde, Mäuse, Katzen und auch Primaten verwendet (99;123;125;134;136).

Für unsere Fragestellung wurden aus mehreren Gründen Ratten als Versuchstiere gewählt. Ratten werden in Frakturmodellen häufig genutzt und sind als Versuchstiere allgemein anerkannt. Ratten eignen sich besser als Mäuse für das gewählte Versuchsdesign, da größere Mengen Blut notwendig sind, um z.B. Cytokine daraus bestimmen zu können. Außerdem ist der operative Eingriff deutlich einfacher durchzuführen als bei den kleineren Mäusen. Eine andere Arbeitsgruppe des Instituts für Theoretische Chirurgie etablierte ein verwandtes Modell zur Erforschung der perioperativen Vorgänge bei der Peritonitis (84), das nicht auf diese speziell unfallchirurgische Fragestellung übertragbar ist, aber große Erfahrung beim Umgang mit Ratten mit sich brachte, von denen wir profitieren konnten.

1.6.2 Fraktur-Modelle an der Ratte

Manuelle Fraktur-Modelle der Rattentibia ohne interne oder externe Fixierung wurden schon sehr früh von einigen Autoren beschrieben (21;55;63;64;74-79;84;106;109;126;130;137).

Manuelle unfixierte Modelle zu Femur- und Radiusfrakturen (31) wurden etabliert. Frakturen der Fibula waren durch die intakte Tibia stabil (27;46;52;54). Auch Frakturen des Humerus (45) und der Rippen (53) wurden durchgeführt.

Frakturen und Osteosynthesen des Femurs und der Tibia wurden mehrfach publiziert. Frakturen der Tibia, der Fibula oder Tibiofibulare Frakturen werden am häufigsten verwendet und die frakturierte Seite gewöhnlich mit der gesunden verglichen. Im Vergleich zum Femur bietet die Tibia den Vorteil, daß sie ohne großen Weichteilschaden zu erreichen ist. Standardisierte Frakturen können so leicht manuell (46) oder durch 3-Punkt-Biegung mittels Guillotine, Zange usw. durchgeführt werden. Für die standardisierte geschlossene Tibiafraktur (103) sowie die Salter-Harris-Fraktur V wurden ebenfalls Modelle entwickelt (92).

1.6.3 Anatomische Besonderheiten der Rattentibia

Anatomie:

Der knöcherne Teil des Unterschenkels der Ratte besteht wie beim Menschen aus Tibia und Fibula. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die beiden Unterschenkelknochen im Regelfall keine knöcherne Verbindung haben, sind Fibula und Tibia der Ratte regelhaft distal verwachsen. Der Unterschenkel ist bei der Ratte länger als der Femur. Da die Ratte zur Fortbewegung vier Extremitäten nutzt, wird das Kniegelenk der Ratte nur selten maximal gestreckt.

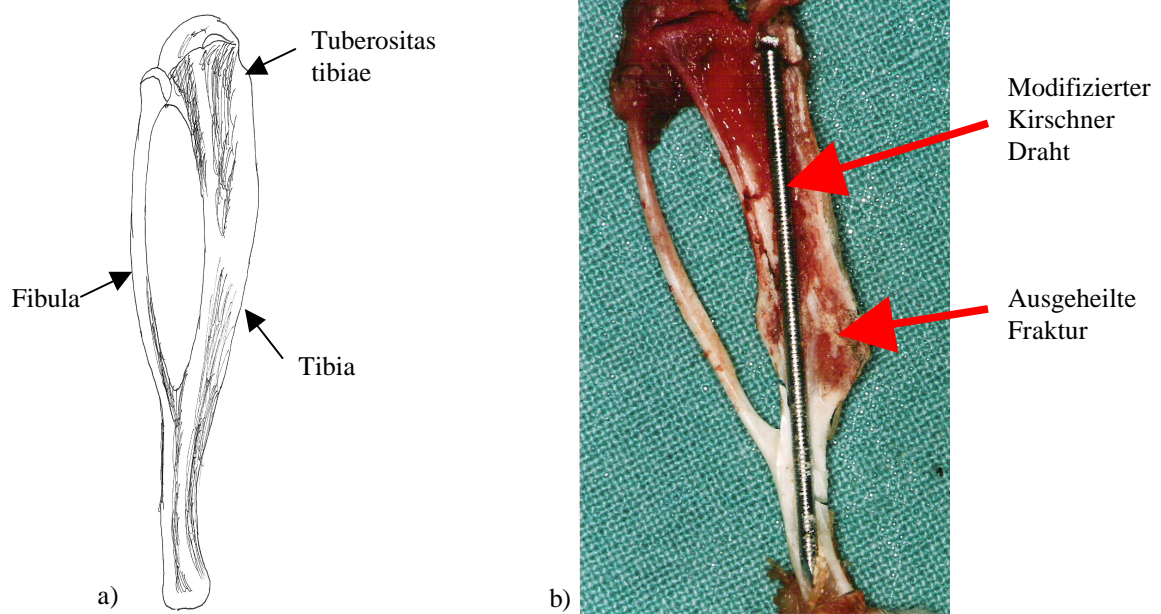


Abbildung 2:

- a) knöcherne Anatomie des Unterschenkels der Ratte
- b) Präparat 4 Wochen nach Versorgung der Tibiafraktur. Der als Marknagel modifizierte Kirschner-Draht überbrückt die ehemalige Frakturzone.

1.6.4 Frakturmodelle an der Rattentibia

Zahlreiche Versuche wurden an Ratten mit Fraktur der Tibia durchgeführt. Einen Überblick bietet Tabelle 13 im Anhang).

In den 60er und 70er Jahren wurden fast ausschließlich manuelle Frakturen erzeugt bei denen Fibula und Tibia gebrochen wurden. Über Reproduzierbarkeit und Frakturheilung wurden selten Aussagen getroffen.

Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre wurde mehr Wert auf reproduzierbare Frakturen gelegt.

Häufig wurde, um gleiche Ergebnisse zu erzielen, eine Osteotomie an definierter Stelle durchgeführt (38;47;94;95;101;104;113;119) oder mittels Säge oder Bohrer eine Sollbruchstelle geschaffen (9;10), an der die Tibia bei anschließender manueller Manipulation brach. Auch 3-Punkt-Biege Apparaturen in Form von Zangen oder Guillotinen wurden entwickelt.

Die ideale experimentelle Fraktur sollte einen standardisierten Typ, einen standardisierten Frakturlokalisierung (15) und einen standardisierten Weichteilschaden mit sich bringen.

Anfänglich wurden die Frakturen in den meisten Fällen nicht versorgt. Später wurden unterschiedliche Modelle zur Frakturversorgung entwickelt. Am häufigsten erfolgte die Marknagelung der Tibia. Diese erfolgte in den meisten Fällen durch Kirschnerdrähte oder Kanülenspitzen. In einem Fall wurden Knochenspäne verwendet. Die Marknagelung erfolgte ante- oder retrograd. In einigen Studien wurde der Markraum aufgebohrt. In einigen Fällen erfolgte der Bruch der Tibia, nachdem das Osteosynthesematerial eingebracht wurde.

1.7 CMRT (Klinik modellierende randomisierte Studien) als Weiterentwicklung bisheriger Tierversuchskonzepte

1.7.1 Direkter klinischer Bezug

Bei der retrospektiven Analyse bisheriger Tierstudien im Bereich der Sepsis und des Schocks zeigen sich immer wieder Diskrepanzen zwischen den zum Teil viel

versprechenden Ergebnissen der Tierstudien und den daraufhin initiierten klinischen Studien. Die Ursachen dafür sind vielfältig, neben den Unterschieden in der Physiologie und Pathophysiologie bei Mensch und Versuchstier ist ein weiterer hervorzuhebender Grund die Abweichung der Versuchsbedingungen von der klinischen Realität. Die oben beschriebenen Modelle beschreiben einzelne pathophysiologische Zusammenhänge, sind aber zu reduktionistisch um das Komplexe Szenario des polytraumatisierten Patienten zu simulieren.

Gerade bei einem Forschungsgebiet, das direkten Bezug zur Klinik hat, sollte somit die größtmögliche Nähe und damit Vergleichbarkeit zur klinischen Realität angestrebt werden. Dies schließt sowohl praktische Gesichtspunkte bei der Versuchsdurchführung als auch eine Studiendurchführung nach etablierten Standards der klinischen Forschung ein.

Zu den praktischen Gesichtspunkten, die bei der Konzeption des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung bedacht werden müssen, zählen neben den direkt auf die Pathophysiologie Einfluss nehmende Faktoren wie Art, Beschaffenheit und Applikationsmodus des pathogenen Agens, zeitlicher Ablauf von Medikamentengabe und Initialisierung des Pathomechanismus auch Faktoren im Umfeld, die eine indirekte Beeinflussung des Verlaufs bewirken können.

Hierzu zählt die Wahl eines geeigneten Anästhesieverfahrens genauso wie die Berücksichtigung von Volumenssubstitution oder die Applikation der Medikamente auf klinisch relevantem Weg.

1.7.2 Defizite verschiedener Tierversuchskonzepte

Deitch (41) analysierte die verschiedenen Tiermodelle, die in der Erforschung von Sepsis und Schock bislang Verwendung fanden. Komplexe Tiermodelle zur Erforschung unfallchirurgischer Fragestellung existieren unseres Erachtens nicht.

Dabei fand er in den meisten Modellen methodisch/ strukturelle Schwächen, die für die Entstehung von Diskrepanzen zwischen präklinischer und klinischer Forschung ursächlich sein können.

So beeinflusst die Art und Applikationsform des pathogenen Agens die Ausprägung der Sepsis oder Peritonitis ganz erheblich. Zu den Unzulänglichkeiten der verwendeten

Modelle zählen die Verwendung nicht-infektiöser Agenzien, wie Lipopolysacchariden (LPS), das Fehlen von Therapiemaßnahmen wie Flüssigkeitssubstitution und antibiotischer Behandlung, aber auch Verfahren der Initiierung von Sepsis, die die klinische Infektentstehung und Ausbreitung nur unzureichend widerspiegeln, so die intravenöse Gabe von Bakteriensuspensionen oder die Gabe einzelner, isolierter Bakterienstämme.

Die von Deitch (41) geäußerten Kritikpunkte an den bisherigen Tierversuchsmodellen sind sicherlich auf unfallchirurgische Szenarien übertragbar und bestätigen das von uns benutzte und im Hinblick auf eine möglichst nahe Klinikadaptation noch weiterentwickelte Tiermodell. Das in der Abteilung für Theoretische Chirurgie entwickelte Tiermodell (17;26) wurde im Hinblick auf unfallchirurgische Fragestellungen modifiziert. Es konnte gegenüber den bisher etablierten Tiermodellen sogar eine noch weitergehende Angleichung an die klinische Realität erreicht werden.

1.7.3 Modellierung des klinischen Szenarios

Die strengstmögliche Orientierung an klinischen Verhältnissen in Bezug auf das medizinische Procedere zeigt sich in der von uns gewählten Versuchsdurchführung an den hier näher aufgeführten Stichpunkten.

Die Wahl des Narkosemittels und Narkoseverfahrens unter Verwendung von Fentanyl berücksichtigt die immunsuppressorische Wirkung des Fentanyls, während die Kombination von Fentanyl und Droperidol als Neuroleptikum aus praktischen Gesichtspunkten heraus geschieht, da eine Beatmung der Ratten bei großen Fallzahlen nicht praktikabel ist, und unter der Verwendung der Kombination Fentanyl/Droperidol ein ausreichender Atemantrieb verbleibt.

Die initiale Gabe von intraperitoneal applizierter Narkoselösung mindert den auf die Tiere einwirkenden Stress, analog zur üblichen Prämedikation in der Anästhesie.

Erst in einem zweiten Schritt wird durch Anlage eines intravenösen Katheters ein Zugangsweg geschaffen, der für die Gabe der weiteren Medikamente genutzt wird, und dem üblichen Applikationsweg in der Klinik entspricht.

Die Gabe des Antibiotikums erfolgt einmalig präoperativ entsprechend den heute üblichen Single-Shot Antibiotika-Prophylaxen. Die Gabe einer Zweitdosis erfolgt nicht. Die Volumensubstitution erfolgt ebenfalls in enger Anlehnung an das klinische Szenario. Postoperativ wird eine Analgesie durchgeführt.

Die verwendeten Dosierungen und Medikamente sind direkt aus dem klinischen Alltag entwickelt um so eine Vergleichbarkeit zur Klinik zu gewährleisten und nicht durch Verwendung anderer Dosierungen eine Verzerrung zu erzielen.

Neben dieser strengstmöglichen Orientierung an der unfallchirurgischen Frakturversorgung kommt der Modellierung von klinischen Studien weitere Bedeutung zu. Als Risikofaktor wurde ein definierter Schock (MAP < 50mm/Hg) für unterschiedliche Zeiträume aufrechterhalten. Hierzu wurde über einen Katheter in der Arteria femoralis der Blutdruck online gemessen.

Zusammenfassend verbinden Klinik-modellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) vorklinische molekular bzw. pharmakologische Experimente mit klinischen Phase II/III Studien. Voraussetzung für die Realisierung solcher Studien ist das enge Zusammenarbeiten von Grundlagenforschern mit Ihren klinischen Kollegen. Dadurch kann die adäquate Übertragung der klinischen Situation auf das Tiermodell gewährleistet werden. Ein weiterer Unterschied zu den herkömmlichen Studientypen ist das Entwickeln, Dokumentieren und Analysieren von negativen Effekten bzw. von Ergebnissen, die keine Effekte zeigen. Somit können Fehler in späteren definitiven klinischen Studien vermieden werden. (17;26)

Kennzeichen bzw. Eigenschaften, die das klinische Szenario modellieren	Kennzeichen bzw. Eigenschaften der randomisierten Studie
<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität 20-40% 	<ul style="list-style-type: none"> • Studienpopulation Große Fallzahlen möglich!
<ul style="list-style-type: none"> • MAP < 50mmHg für 1 ½ Stunden 	<ul style="list-style-type: none"> • Fallzahlberechnung Stichprobenumfang nach Friedmann
<ul style="list-style-type: none"> • Verlauf des Versuchs identisch zum klinischen Verlauf 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung : Block Design
<ul style="list-style-type: none"> • Medikamentendosierung in üblicher klinischer Dosierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung
<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproduzierbarkeit
<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative Volumensubstitution 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkt Mortalität nach 20 Tagen
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotika Prophylaxe 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität als wahrer Endpunkt
<ul style="list-style-type: none"> • Operation (Osteosynthese der Tibia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Statistische Analyse
<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Analgesie 	
<ul style="list-style-type: none"> • Blutentnahmen 	

Tabelle 6:

Zusammenfassung der klinischen und Studien-Bedingungen in CMRT`s (clinical modelling randomized trials) bei der Ratte im unfallchirurgischen Szenario.

1.8 Fazit

Die veröffentlichten Studien vermitteln ein besseres Verständnis über die Immunmodulation im hämorrhagisch, traumatischem Schock. Die klinische Relevanz der untersuchten adjuvanten Therapien und der Antibiotikatherapie am Tiermodell ist fraglich. Insbesondere im Bereich der Antibiotikatherapie gibt es kontroverse Meinungen über adverse Effekte auf den Organismus. Diese adversen Effekte können einen Einfluß auf das perioperative Outcome haben. Es soll daher ein komplexes Tiermodell etabliert und verwendet werden, das die verschiedenen Aspekte der klinischen Therapie mit einbezieht bzw. modelliert. Mit Hilfe der „clinic modelling randomized trials“ (CMRT), bei denen Kliniker und Grundlagenforscher eng zusammenarbeiten, können neue Therapieansätze auf deren Wirkung und Nebenwirkungen effektiver am Tiermodell untersucht werden.

2 Ziele der Arbeit

Art und Dauer der Antibiotikagabe werden sowohl in der Allgemeinchirurgie als auch in der Unfallchirurgie zunehmend kontrovers diskutiert (51;69;84). Während die Notwendigkeit der Antibiotikagabe beim manifesten Weichteilinfekt begleitend zur radikalen chirurgischen Sanierung weitgehend akzeptiert ist, wenn auch über die Dosierung und die Dauer der Antibiotikagabe noch keine Einigkeit erzielt werden konnte, so existieren für die routinemäßige prophylaktische Gabe von Antibiotika bei Osteosynthesen keine validen Studien, die eine Verbesserung des Outcomes belegen. Ebenso liegen keine aktuellen Studien vor, die Dauer und Dosierung der prophylaktischen Antibiotikagabe festlegen (49;58;62).

Die vorliegende Dissertation bearbeitet im Umfeld von Frakturversorgung, Hypovolämie und perioperativen Verlauf unfallchirurgischer Infektionen die Frage des Einflusses einer perioperativen Antibiotikaprofylaxe in Klinik modellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT).

Ziele :

1. Etablierung eines Modells zur Erforschung unfallchirurgischer Fragestellungen.
2. Untersuchung zum Einfluß einer perioperativen Antibiotikaprofylaxe auf das Überleben bei Tibiafraktur und Volumenmangelschock in Klinik modellierenden, randomisierten Tierstudien (CMRT).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Das Studiendesign basiert auf einem etablierten Tiermodell mit postoperativer, peritonealer, polymikrobieller Kontamination und Infektion bei Ratten, welches hinsichtlich einer weitergehenden Anpassung an randomisierte klinische Studien weiterentwickelt und in Hinblick auf unfallchirurgische Fragestellungen modifiziert wurde. (17;26;84).

Die Studie wurde am Institut für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von PD Dr. med. I. Celik durchgeführt. Die für die Durchführung der Tierversuche notwendige Genehmigung wurde durch die zuständige Ethikkommission in Gießen erteilt.

Den definitiven Versuchen liegt ein einfacher Parallelversuch (Antibiotikaprophylaxe gegen physiologische Kochsalzlösung als Placebo) zu Grunde.

Zunächst erfolgte die Etablierung eines Frakturmodells mit konsekutiver praktikabler intramedullärer Versorgung sowie die Entwicklung eines Verfahrens um einen definitiven Volumenmangel (MAP < 50mm/Hg) zu erreichen. Anschließend wurden zunächst Vorversuchsreihen für eine definitive Studie durchgeführt, nachfolgend schloss sich entsprechend der Fallzahlberechnung eine definitive Studie an.

3.2 Fallzahlberechnung

Berechnung der Gruppengrößen für die geplanten Studien (Kalkulation des Stichprobenumfangs)

Zur Berechnung des Stichprobenumfangs wurde die folgende Formel nach Friedman verwendet (Friedman, L. M., "Fundamentals of Clinical Trials", 2nd Edition, PSG publishing Company INC., Littleton, Massachusetts, 1985):

$$N = \frac{(z_a \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_b \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Unter Berücksichtigung dieser Parameter ($2 \bullet = 0,05$, $\bullet = 0,4$, $\bullet = 0,2$) ergab sich für die zu testenden Versuchsbedingungen eine Gruppengröße von $n = 18$ Tieren.

Um die Aussagekraft zu erhöhen haben wir in den Versuchen eine Gruppengröße von 20 Tieren pro Gruppe verwendet.

3.3 Versuchstiere:

Für diesen Versuch werden männliche, ca. 200-250 g schwere Wistar-Ratten (Charles-River Sulzfeld) verwendet. Ratten wurden aus mehreren Gründen als Versuchstiere gewählt. Ratten werden in Frakturmodellen häufig genutzt. Ratten eignen sich besser als Mäuse für dieses Versuchsdesign, da größere Mengen Blut notwendig sind, um z.B.: Cytokine daraus zu bestimmen. Außerdem ist der operative Eingriff deutlich einfacher durchzuführen als bei den kleineren Mäusen. Eine andere Arbeitsgruppe des Instituts für Theoretische Chirurgie etablierte ein verwandtes Modell zur Erforschung der perioperativen Vorgänge bei der Peritonitis (84), das nicht auf diese speziell unfallchirurgische Fragestellung übertragbar ist, aber große Erfahrung beim Umgang mit Ratten mit sich brachte, von denen wir profitieren konnten. Es werden männliche Tiere verwandt, da aufgrund des weiblichen Zyklus mit individuellen Schwankungen zu rechnen ist, die das Versuchsergebnis nachhaltig beeinflussen könnten.

Der Frakturheilungsprozeß der Ratte zeigt die gleichen Schritte und morphologischen Aspekte wie die sekundäre Frakturheilung bei höheren Lebewesen - inklusive Knorpelbildung (8), was nicht beweist, daß die Schritte identisch sind. Die Architektur und Orientierung von Knochen-Kollagen der Nagetiere ist denen des Menschen ähnlich.

Die Tierhaltung erfolgt in Macrolonkäfigen unter Standardbedingungen mit 27°C Raumtemperatur, 55% relativer Luftfeuchtigkeit und einem künstlichen 12 Stunden Tag-Nacht-Rhythmus für mindestens 4 Tage präoperativ. Bis 12 Stunden vor der OP erhalten die Tiere eine Diät aus Altromin R1324 (Fa. Altromin GmbH, Lage) und Wasser ad libidum, bis zum OP-Zeitpunkt dann nur Wasser, postoperativ erhalten die Tiere wieder die ursprüngliche Diät.

3.4 Vorbereitung der Implantate

Als Standard-Implantat diente ein 1mm starker Kirschner-Draht. Dieser wurde auf den distalen 3 cm mit einem Gewinde (M1) versehen. Die Gesamtlänge betrug 7,5 cm. Nachdem die Kirschnerdrähte mit Gewinde versehen wurden, wurden sie gereinigt und autoklaviert.

3.5 Vorversuche

3.5.1 Standardisieren des OP-Verfahrens am Kadaver

An toten Ratten wurde zunächst die osteosynthetische Versorgung der Tibiafraktur etabliert. Hierbei wurden verschiedene Ansätze erprobt.

In einer Gruppe wurde die Rattentibia freipräpariert und mit einer Zange frakturiert. Anschließend erfolgte die Osteosynthese mittels Marknagel (modifizierter Kirschner-Draht).

In einer weiteren Gruppe wurde zunächst ein Kirschnerdraht in den Markraum der gesunden Tibia eingeführt und anschließend die Tibia um den liegenden Marknagel herum gebrochen.

Um einen Vergleich mit unversorgten Frakturen zu bekommen wurden einige Frakturen nicht versorgt, aber geröntgt. In den radiologischen Kontrollen der nach Marknagelung frakturierten Tibiae ließ sich immer die Fraktur nachweisen sowie eine achsgerechte Stellung nach Versorgung dokumentieren.

3.5.2 OP-Technik am Kadaver

Die Ratte wird in Rückenlage, den Kopf nach rechts zeigend gelagert. Mit Hilfe eines Leukosilk-Klebestreifens quer über den Brustkorb fixiert man die Ratte auf der Unterlage.

Das mit einer Pinzette angehobene Fell des linken Beines wird mit einer Schere medial von kurz über der Patella bis auf Höhe des Übergangs vom mittleren zum distalen Tibiadrittel prätibial eröffnet. Anschließend präpariert man vorsichtig, möglichst ohne Gefäße zu verletzen, die Vorderseite der Patella bzw. das Ligamentum patellae frei. Die

nun sichtbare Patellarsehne wird mit einem Skalpell längs in Faserrichtung 2-3mm bis auf die Tuberositas Tibiae gespalten.

Mit einem Butterfly (1,1 mm, weiß), der wie ein Pfriem verwendet wird, wird der Markraum hinter dem Ligamentum patellae eröffnet. Durch dieses Loch wird ein spezieller 7,5 cm langer Kirschnerdraht eingeführt und mit leichtem Druck in den Markraum vorgeschoben. Über den Kirschnerdraht wird eine Hülse geschoben, um die Weichteile vor Verletzungen beim Bohren zu schonen. An den Kirschnerdraht wird eine Bohrmaschine angeschlossen und anschließend der Draht in die distale Tibia getrieben. Durch die Dicke von 1mm ist der Draht so flexibel, dass er sich beim Bohren ohne großen Druck von selbst der Krümmung der Tibia anpasst.

Nach palpatorischer Lagekontrolle des Kirschnerdrahtes und klinischer Kontrolle der Beweglichkeit sowohl im Kniegelenk als auch im oberen Sprunggelenk, wird die Tibia im Übergang vom mittleren in das distale Drittel dargestellt. Die Tibia wird mit der Zange gefasst und um den Marknagel herum frakturiert. Es muss darauf geachtet werden, die Tibia nicht zu weit distal zu brechen, da sonst die Gefahr besteht distal der Vereinigung von Tibia und Fibula zu frakturieren. Die intakte Fibula ist für die Rotationsstabilität wichtig.

Während des Brechens erkennt man, ob sich der Kirschnerdraht im Markraum befindet oder ggf. versehentlich durch den Tibiaschaft gedrungen ist.

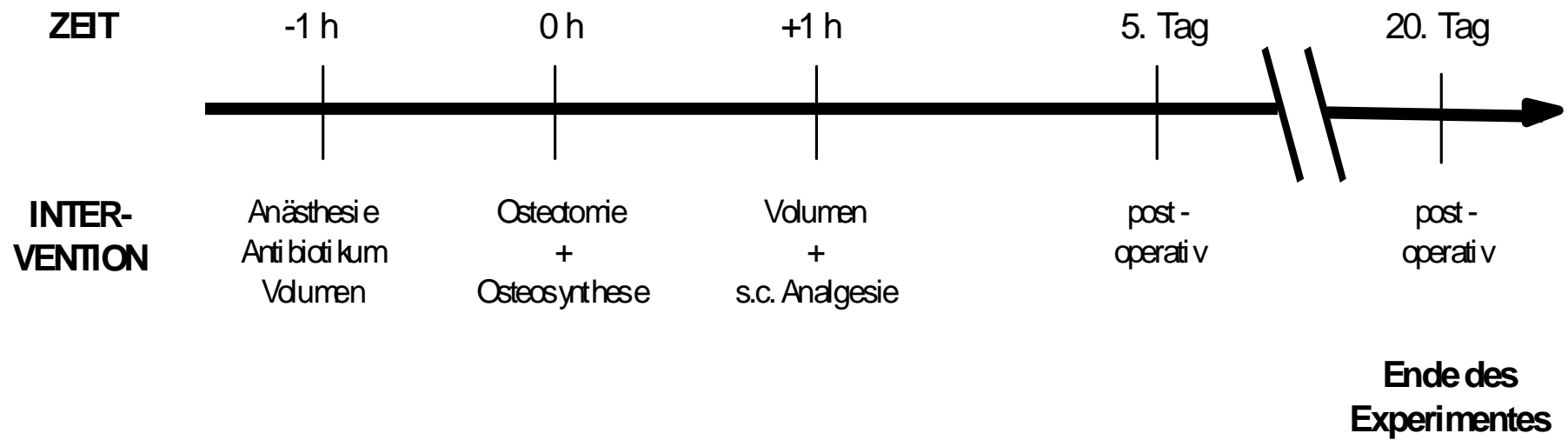
Anschließend wird der Kirschnerdraht so nah wie möglich am Tibia-Plateau abgeschnitten.

3.5.3 In-Vivo OP mit radiologischer Verlaufskontrolle

Nach Durchführung des OP-Verfahrens an toten Ratten wurden 5 Ratten narkotisiert und wie oben beschrieben operiert sowie deren radiologischer Heilungsverlauf dokumentiert.

3.5.4 „Testlauf“ des Osteosyntheseverfahrens unter Versuchsbedingungen

Unter realen Versuchsbedingungen wurde die Standard OP an gesunden Tieren getestet. Im Parallelversuch wurde Zinacef (Cefuroxim, Zinacef® 10mg/kg Körpergewicht) gegen Placebo (Ringer-Lösung) verwendet (siehe Schema 1).



Schema 1:
Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse

3.5.5 Erreichen eines standardisierten Schocks

3.5.5.1 Unterschiedliche Arten des Blutentzugs

3.5.5.1.1 Blutentnahme aus dem retrobulbären Gefäßplexus

Ein allgemein anerkanntes und durch den tierärztlichen Dienst empfohlenes Verfahren zur Blutentnahme bei Ratten ist die Blutentnahme aus dem retrobulbären Gefäßplexus. Hierzu punktierte man bei den bereits analgosedierten Ratten mit Hilfe einer Glaskapillare (Sterican Microlance 0,55*25 Nr. 17) den retrobulbären Gefäßplexus und lies das Blut passiv in 2ml Eppendorf-Cups abtropfen. Nach erfolgter Blutentnahme wurde die Kapillare entfernt.

Um die Auswirkung auf die Mortalität zu überprüfen wurden unterschiedliche Volumina (2 ml oder 4 ml Blut entnommen. Nach einer halben Stunde wurde über eine halbe Stunde das doppelte Volumen in Form von Ringer-Lösung reinfundiert.

3.5.5.1.2 Katheter Implantation in die Arteria femoralis

Nachdem die Mortalität in den Gruppen mit einem Blutentzug von 4 ml und einer Schock-Dauer von 30 Minuten sehr niedrig war, wurde ein neues Verfahren zur Blutentnahme entwickelt.

Katheter-Implantation und Schock:

Das mit einer Pinzette angehobene Fell des rechten Beines wird mit einer Schere median von kurz oberhalb der Patella bis zum M. obliquus externus abdominis oberhalb des Leistenbandes eröffnet. Anschließend präpariert man vorsichtig, ohne Gefäße zu verletzen, an der medialen Seite des Oberschenkels bis man das Leistenband und die Arteria femoralis freigelegt hat. Um den Nervus femoralis bei der Katheterimplantation nicht zu verletzen, löst man ihn vorsichtig von der Arterie. Danach umschlingt man die freigelegten Arteria und Vena femorales mit der Gefäßschlinge nahe ihrem Eintritt in die Fossa vasorum. Während nun gleichzeitig der Assistent das um die Gefäße geschlungene Gummiband anhebt, und so einen weiteren Blutfluss unterbindet, punktiert der Operateur

mit einem heparinisierten Arterienkatheter die Arterie und schiebt den Katheter bis in die Aorta abdominalis vor. Anschließend wird eine Ligatur um den Katheter und die Arterie vorgelegt und locker geknotet. Der Katheter wird mit Leukosilk fixiert. Eine angefeuchtete Kompresse wird in die Leiste gelegt und die Haut darüber mit einer Einzelkopfnahnt locker verschlossen.

An den Katheter schließt man nun das Druckabnehmersystem an. Nach mehrmaligem Spülen wird die untere Grenze auf 0 mm/Hg und die obere Grenze auf 150 mm/Hg geeicht. Der Physiological Pressure Transducer ist an einen Computer angeschlossen, der aus den eingehenden Signalen Herzfrequenz, mittleren arteriellen Druck (MAP), systolischen und diastolischen Druck errechnet und online aufzeichnet.

Man wartet 10 Minuten, bis sich die Ratte und deren Kreislauf stabilisiert haben. Die Ratte erhält 10 Minuten vor der Blutentnahme 0,05ml der Narkose-Lösung i.v.

Ca. 20 Minuten nach der Katheterimplantation beginnt man über den Katheter mit einer 5 ml Spritze ein 2,6 ml NaCl – Blut – Gemisch abzuziehen. Anschließend wird wieder 0,6 ml Ringer substituiert, da das Volumen von Entnahmestelle bis zur Katheterspitze („Totraum“) 0,6 ml beträgt. Nach 3 und 6 Minuten wird der Ratte erneut mit einer 2 ml Spritze nach oben beschriebener Vorgehensweise 1ml Blut entnommen (Insgesamt 4 ml). Jetzt beginnt die dokumentierte Schockzeit.

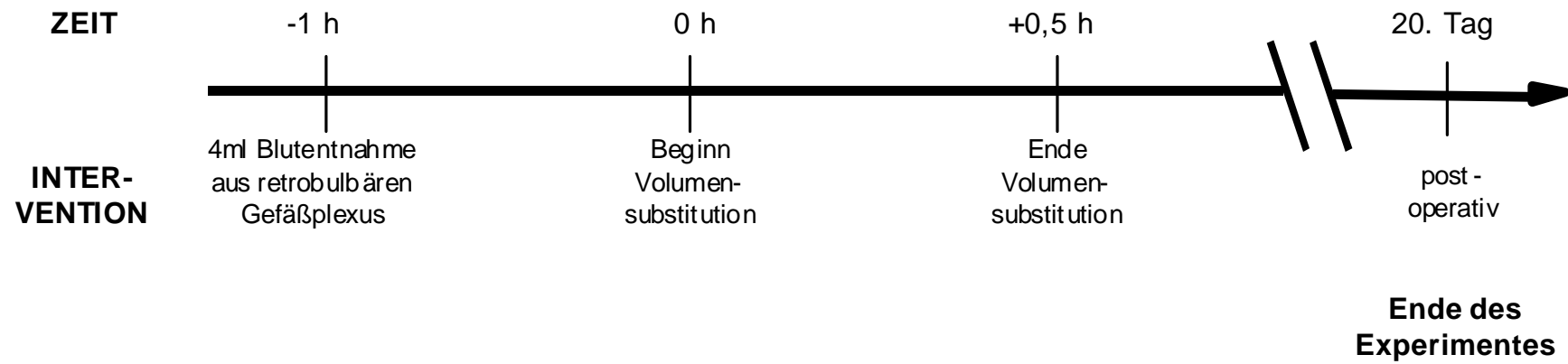
Insgesamt werden 20 ml/kg Körpergewicht entzogen. Nach einer halben Stunde wird das restliche Blut entzogen

Nach Ablauf der 1 ½ Stunden wird der Ratte die doppelte Menge des entzogenen Blutes in Form von Ringerlösung über eine halbe Stunde i.v. reinfundiert. Dies erfolgt in 2 ml Portionen über den Schwanzvenen-Katheter.

3.5.6 Reinfusion Perfusor vs. Bolus

Um die Praktikabilität einer kontinuierlichen Volumengabe zu überprüfen erfolgte bei 10 Tieren die Reinfusion der Ringerlösung mittels Perfusor, die andere Gruppe erhielt das Volumen in fraktionierten Boli. In beiden Fällen wurde über einen Schwanzvenenkatheter und über einen Zeitraum von 30 Minuten substituiert (Siehe Ablaufschema 2).

Um eine „Baseline“ für weitere Versuche zu erhalten, wurden Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten sowie MCV und MCH ermittelt.



Schema 2:
Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse

3.5.7 Wahl des Narkoseverfahrens

Bei dem Ansatz der CMRT's ist eine Übertragung der klinischen Verhältnisse der Humanmedizin auf das Tiermodell von entscheidender Bedeutung. Die Anästhesie wurde daher weitestgehend unter klinisch relevanten anästhesiologischen Methoden durchgeführt und mit Klinikern entwickelt.

Bei vorhergehenden Tiermodellen, bei denen Extremitäten frakturiert wurden, kamen sehr unterschiedliche Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen zur Anwendung (siehe Tabelle). Die Unterschiede in Konzentrationen lassen sich sowohl durch geringe Fallzahlen als auch durch unterschiedliche Gewichte erklären. Standards, soweit existent, in der Anästhesie können nicht allgemeingültig anerkannt werden.

Aus Erfahrungen von vorherigen Versuchen im Institut für Theoretische Chirurgie und aus der allgemeinen Praxis, verwendeten wir in Vorversuchen eine Kombination aus Fentanyl (0,025 mg/ml) und Dehydrobenzperidol (1,25 mg/ml), von denen jeweils 3 ml/kg Körpergewicht i.p., und anschließend nach Bedarf über den Schwanzvenenkatheter i.v. appliziert wurden. Die Kombination dieser beiden Substanzen hat bekannte supprimierende Wirkung sowohl auf das Immunsystem als auch auf das vegetative Nervensystem (84).

Unter dieser Narkose tolerierten die Ratten das Legen des Schwanzvenenkatheters, die Augenblutentnahme und die anderen Maßnahmen, wie z.B.: Antibiotikagabe gut. Der operative Eingriff ließ sich durch Nachinjektion von 0,1ml Narkoselösung problemlos bis zum Erweitern des Markraumes durchführen. Da die Fraktur der Tibia und die Osteosynthese schmerzhaft waren, wurde eine für die Ratte optimierte Narkose gesucht. Für diese Fragestellung wurde unter Aufsicht des zuständigen Veterinärs Dr.vet.med Schulz eine für diese Fragestellung optimierte Narkose entwickelt (siehe 4.1.6 Wahl des Narkoseverfahrens (Medikamente und optimale Dosierung)).

3.6 Materialien und Reagenzien

Ringer- Lösung DAB 7, 500ml Infusionsflaschen, Fa. Braun, Melsungen

Dehydrobenzperidol, 25mg/ 10ml Ampullen, Janssen GmbH, Neuss

Fentanyl, 0,5mg/ 10ml Ampullen, Janssen GmbH, Neuss

Tramundin® 100 Injektionslösung, Mundipharma

Zinacef® (Cefuroxim, Lilly) 250mg

Rocephin®, (Ceftriaxon, Roche) 500mg

Domitor, 1mg/ml / 10ml Ampulle, Pfizer, Karlsruhe

Antisedan, Pfizer 10 ml

Liquemin N 25000, Roche

Vicryl 3/0 SH Ethicon Nahtmaterial, Norderstedt

Sterican Microlance 0,55*25 Nr. 17

Venofix 0,5 *15 mm. ,Braun Melsungen

Butterfly 1,1mm. weiß, Braun Melsungen

Histoacryl Gewebekleber Braun Melsungen

Omnifix 1ml Spritzen, Braun Melsungen

Latex Handschuhe

Spritzen 1ml, 2ml

Falcon Tubes 50 ml.

Reaktionsgefäßständer (grau) für Falcon Tubes

Operationsbesteck:

Schere (klein/ groß)

Pinzette (anat. /chirurg.)

Nadelhalter

Zange zum Setzen der Fraktur

Zange zum Abschneiden des Kirschnerdrahtes

Bohrmaschine (im unteren Drehzahlbereich modifiziert)

Kirschnerdrähte: Sonderanfertigung: Länge = 7,5cm, Stärke = 1mm, 3cm Gewinde

M1 ab Spitze mit Markierung bei 3,2cm.

Leukosilk

Alufolie

Styroporplatten

3.7 Versuchsdurchführung

Zur eindeutigen Identifizierung werden die Ratten mit Ohrmarken versehen. Vom Vorabend der OP an bleiben die Ratten nüchtern, nachdem sie zuvor per Random den Versuchsgruppen zugeordnet wurden. Die Gruppengröße wird je nach Fragestellung festgelegt. Um die zu applizierende Medikamentenmenge zu bestimmen, werden die Ratten gewogen. Alle Daten werden auf einem Einzeltierprotokoll sowie einer Gruppenübersicht dokumentiert (siehe Einzeltierprotokoll, Seite 56).

Alle Materialien werden vorbereitet und auf Vollständigkeit überprüft.

3.7.1 Vorbereiten der Medikamente

Die angegebenen Dosierungen der Narkoselösung und der Volumensubstitution (2faches Volumen des Blutentzuges) sowie der Schmerzmedikation waren in allen aufgeführten definitiven Versuchsreihen gleich, lediglich die Dosierungen der Antibiotika wurde variiert.

Am Morgen des Versuchstages werden die benötigten Medikamente in den entsprechenden Konzentrationen vorbereitet. Die Herstellung der Gebrauchslösungen der Antibiotika erfolgte zur Vermeidung von Kontaminationen unter der Clean-Bench.

Narkoselösung:

Zur Herstellung der Narkoselösung mischt man jeweils eine 10 ml Ampulle Fentanyl (0,05 mg/ml) und Dehydrobenzperidol (2,5 mg/ml). Die Endkonzentration der Narkoselösung beträgt dann 0.025 mg Fentanyl/ml und 1,25 mg Droperidol/ml.

Von dieser Lösung appliziert man 3 ml/kg KG als Narkose i.p; zur i.p.-Injektion werden die o.a. Sterican Microlance Kanülen und die Omnifix 1ml-Spritzen verwendet, mit deren Hilfe die Dosierung auch kleinerer Volumina sicher gelingt.

Ceftriaxon (Rocephin®) 10 mg/kg/KG:

500mg Trockensubstanz werden unter der Clean-Bench in 5ml Aqua gelöst

⇒ Konz.: 100mg/ml.

Diese Lösung wird 1:30 mit Ringer verdünnt (**1,6 ml + 46,4 ml Ringer**) ⇒ 3,33 mg/ml
von dieser Lösung 3 ml/kg/KG applizieren ⇒ **10 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim**

Cefuroxim (Zinacef®) 10 mg/kg/KG:

250 mg Trockensubstanz werden unter der Clean-Bench in 5ml Aqua ad inj. gelöst

⇒ Konz.: 50 mg/ml.

Diese Lösung wird 1:15 mit Ringer verdünnt (**3,2 ml + 44,8 ml Ringer**) ⇒ 3,33 mg/ml

von dieser Lösung 3 ml/kg/KG applizieren ⇒ **10 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim**

Ceftriaxon (Rocephin®) 15 mg/kg/KG:

500 mg Trockensubstanz werden unter der Clean-Bench in 5ml Aqua ad inj. gelöst

⇒ Konz.: 100 mg/ml.

Diese Lösung wird 1: 20 mit Ringer verdünnt (**2,5 ml + 47,5 ml Ringer**) ⇒ 5,0 mg/ml

von dieser Lösung 3 ml/kg/KG applizieren ⇒ **15 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon**

Endvolumen = 50 ml

Cefuroxim (Zinacef®) 20 mg/kg/KG:

250 mg Trockensubstanz werden unter der Clean-Bench in 5ml Aqua ad inj. gelöst

⇒ Konz.: 50mg/ml.

Diese Lösung wird 1: 7,5 mit Ringer verdünnt (**4 ml + 26,0 ml Ringer**) ⇒ 6,66 mg/ml

von dieser Lösung 3 ml/kg/KG applizieren ⇒ **20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim**

Endvolumen = 30 ml

3.7.2 Präoperative Versuchsphase:

Von der oben beschriebenen Narkoselösung appliziert man 3 ml/kg KG als Narkose intraperitoneal (i.p.); zur i.p.-Injektion werden die o.a. Sterican Microlance[®] Kanülen und die Omnifix[®] 1 ml-Spritzen verwendet, mit deren Hilfe die Dosierung auch kleinerer Volumina sicher gelingt. Der Zeitpunkt der Injektion wird dokumentiert.

Nach Einsetzen der Narkosewirkung schafft man sich durch Punktion einer lateralen Schwanzvene einen Zugang. Den verwendeten Venofix[®] -Katheter fixiert man mit einem Tropfen Histoacryl[®] Gewebekleber an der Punktionsstelle.

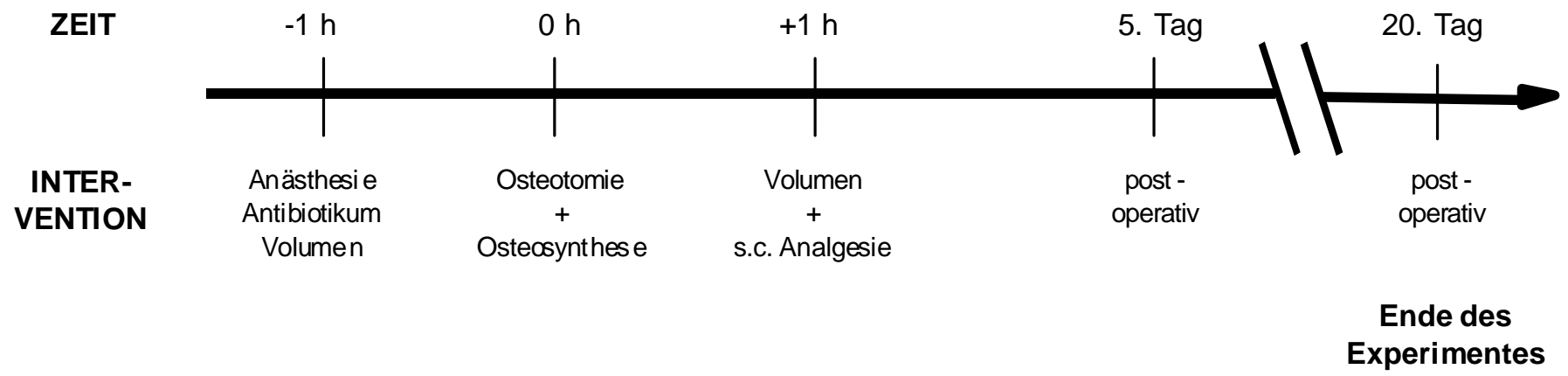
Die Versuchsgruppen erhalten eine Stunde vor dem Eingriff die individuell errechnete Menge an Antibiotikum und anschließend 1ml Ringerlösung als Volumengabe.

Um die Auswirkungen der Antibiotikatherapie bei unterschiedlich vorgeschädigten Ratten zu überprüfen, wurden grundsätzlich drei unterschiedliche Gruppen gebildet.

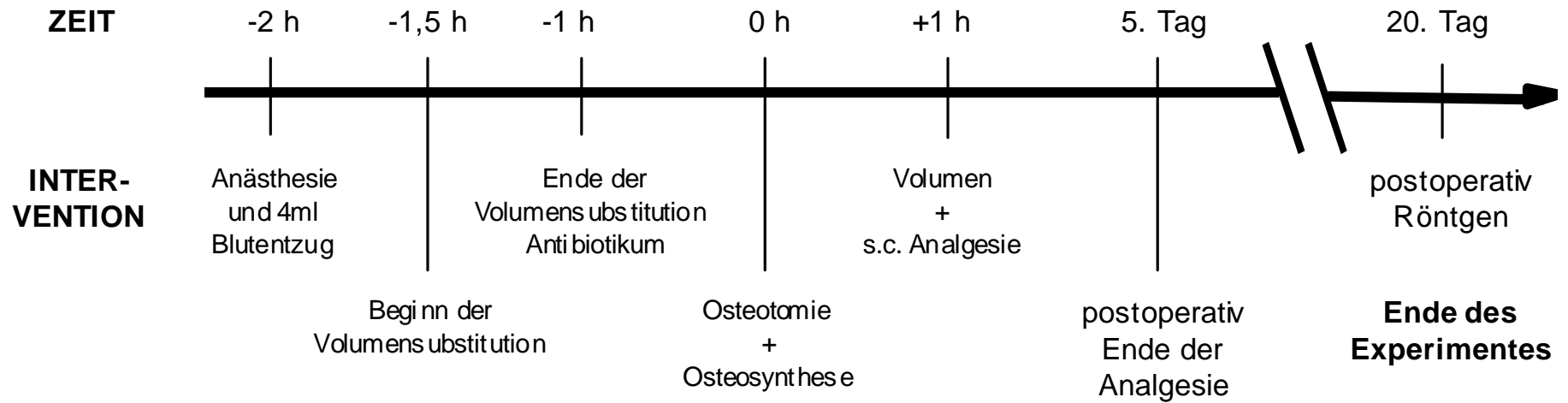
- **Gesunde Tiere ohne Blutentzug**

- **Tiere mit 4ml Blutentzug über den retrobulbären Augenplexus und Beginn der Volumensubstitution eine halbe Stunde nach Blutentzug**

- **Tiere mit einem Blutentzug von 20 ml/kg Körpergewicht über einen Katheter in der Arteria femoralis und dokumentiertem MAP<50 mm/Hg für 90 Minuten.**

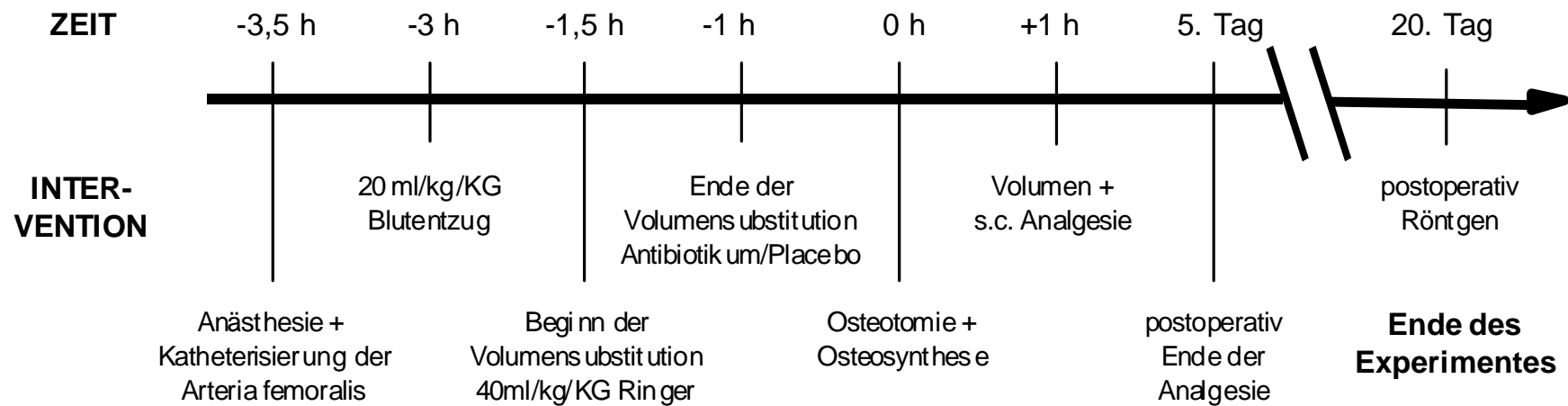


Schema 3:
Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse bei Tieren ohne Schock



Schema 4:

Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse bei Tieren mit 4ml Blutentzug über den retrobulbären Gefäßplexus und halbstündigem Schock.



Schema 5:

Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse bei Tieren mit 20ml/kg/KG Blutentzug über die Arteria femoralis und 1,5 Stunden Schock.

Datum:
 (Kürzel):
Trauma Tibiafraktur (Ratte)

Gruppe

Markierung:
 Gewicht:
 Nüchtern seit:

Operateur:
 Lieferdatum:

	Uhrzeit:	Bemerkungen:
Narkose		
nachgespritzt (0,1 ml/kg KG i.v.)		
Implantation A.femoralis (t = -3,5 h)		
1.Blutentnahme (t= -3h, 6min)		1 ml Blut + 80µl K-EDTA
2.Blutentnahme (t= -2,5h)		
Volumen- Substitution (t= -1,5h)		
AB-Gabe (t = -1 h)		1 ml Ringer vorab
OP (t = 0 h)		
Tramal-Gabe (t = +1 h)		100 µl + 1ml Ringer i.v.
TOD		Datum:
Bemerkungen		

Abbildung 3:
 Standardisierter Narkose und Operationsprotokollbogen für Einzeltiere

3.7.3 Operative Versuchsphase

Die ausreichend narkotisierte Ratte wird in Rückenlage, den Kopf nach rechts zeigend auf einer, mit Alufolie bezogenen, Styroporplatte gelagert. Mit Hilfe eines Leukosilk-Klebestreifens quer über den Brustkorb wird die Ratte auf der Unterlage fixiert (cave: Einschränkung der Atemexkursion).

Das mit einer Pinzette angehobene Fell des linken Beines wird dann mit einer Schere median von kurz über der Patella bis auf Höhe des Übergangs vom mittleren zum distalen Tibiadrittel prätibial eröffnet. Anschließend präpariert man vorsichtig, möglichst ohne Gefäße zu verletzen, die Vorderseite der Patella bzw. das Ligamentum Patellae frei. Die nun sichtbare Patellarsehne wird mit einem Skalpell längs in Faserrichtung 2-3mm bis auf das Tuberculum Tibiae gespalten.

Mit einem Butterfly (1,1mm, weiß), der wie ein Pfriem verwendet wird, wird das Tibia-Plateau durchstoßen und so der Markraum eröffnet. Durch dieses Loch wird ein spezieller 7,5 cm langer Kirschnerdraht eingeführt und mit leichtem Druck in den Markraum vorgeschoben. Über den Kirschnerdraht wird eine Hülse geschoben, um die Weichteile vor Verletzungen beim Bohren zu schonen. An den Kirschnerdraht wird eine Bohrmaschine angeschlossen und anschließend der Draht in die distale Tibia getrieben. Durch die Dicke von 1mm ist der Draht so flexibel, dass er sich beim Bohren ohne großen Druck von selbst der Krümmung der Tibia anpasst.

Nach palpatorischer Lagekontrolle des Kirschnerdrahtes und klinischer Kontrolle der Beweglichkeit sowohl im Kniegelenk (durch den Draht noch eingeschränkt) als auch im oberen Sprunggelenk, wird die Tibia im Bereich des mittleren Drittels dargestellt. Die Tibia wird mit der Zange gefasst und um den Kirschnerdraht herum frakturiert. Es muss darauf geachtet werden, die Tibia nicht zu weit distal zu brechen, da sonst die Gefahr besteht distal der Vereinigung von Tibia und Fibula zu frakturieren. Anschließend wird der Kirschnerdraht so nah wie möglich am Tibia-Plateau abgeschnitten. Die Beweglichkeit des Kniegelenks wird erneut geprüft.

Nach erneuter klinischer Kontrolle sowohl der Beweglichkeit der Gelenke als auch der Rotationsstabilität der Fraktur-Schienung, wird mit ausreichend vielen Einzelknopfnähten die Haut wieder verschlossen.

3.7.4 Postoperative Versuchsphase

Eine Stunde nach dem Eingriff erfolgt eine nochmalige i.v.-Gabe von einem Milliliter Ringerlösung als Volumensubstitution.

Nach beendetem i.v.-Programm löst man den Katheter von der Schwanzhaut und entfernt ihn. Zur postoperativen Analgesie injiziert man den Ratten 5mg (100µl) Tramundin® s.c, indem man die Nackenhaut mit zwei Fingern abhebt und in die sich bildende Hautfalte einsticht. Die durchgeführten Maßnahmen sind jeweils im Protokoll zu dokumentieren.

Während des gesamten Versuchs ist eine optische Kontrolle der Vitalfunktionen indiziert, um gegebenenfalls schnell reagieren zu können.

Nun schließt sich die postoperative Beobachtungsphase an, in der die Tiere zunächst für 12 Stunden stündlich, später in größeren Zeitabständen observiert werden und ggf. der Tod eines Tieres dokumentiert wird. Die Beobachtung endet nach 120 h. An diesem Endpunkt wird die Mortalität in den Versuchsgruppen verglichen.

Der zur Dokumentation des Versuchsablaufs am Einzeltier verwendete Protokollbogen ist in Abbildung 3 dargestellt.

3.8 Statistik

Die Daten der Studie wurden über das Statistikpaket SPSS auf einem Personalcomputer IBM-kompatibel (Pentium III) erfasst. Die deskriptive und schlussfolgernde Statistik erfolgte mit dem Programmpaket SPSS Version 10. Zur Schlussfolgernden Statistik wurden bei nominalen Daten der Chi²-Test für n-Gruppen bzw. 2 Gruppen verwendet. Für Gruppenvergleiche mit ordinalen Variablen wurden der Mann-Whitney-Test und der Kruskal-Wallis-Test als parameterfreie Verfahren verwendet. Bei Mittelwertsvergleichen innerhalb einer Gruppe kam der ANOVA-Test für Messwiederholungen zum Einsatz mit Bonferroni Korrektur als post hoc Test. Die Daten sind als Mittelwerte +/- Standardfehler dargestellt. Als signifikant wurden Werte mit $p < 0,05$ angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Vorversuche

4.1.1 Standardisierung des OP-Verfahrens am Kadaver

An toten Ratten wurde zunächst die osteosynthetische Versorgung der Tibiafraktur etabliert. Hierbei wurden verschiedene Ansätze erprobt.

In der ersten Gruppe wurde die Rattentibia freipräpariert und mit einer Zange frakturiert. Anschließend erfolgte die Osteosynthese mittels Marknagel (modifizierter Kirschner-Draht). Die Versorgung war interindividuell sehr unterschiedlich und sehr zeitaufwendig. Bei mehreren Ratten brach akzidentell die, für die Rotationsstabilität notwendige, Fibula. Praktikabler und wesentlich schneller durchzuführen war das Einführen des Kirschnerdrahtes in den Markraum der gesunden Tibia und anschließendes Brechen um den Marknagel herum. Hierbei brach nie die Fibula.

Um einen Vergleich mit unversorgten Frakturen zu bekommen wurden einige Frakturen nicht versorgt, aber geröntgt. In den radiologischen Kontrollen der nach Marknagelung frakturierten Tibiae ließ sich immer die Fraktur nachweisen sowie eine achsgerechte Stellung nach Versorgung dokumentieren.

Radiologische Ergebnisse der Kadaverversuche:

Nummer	Alter in Wochen	Tibia LI Länge in cm	Tibia Re Länge in cm	Draht Länge in cm	Ergebnisse im Bild
A 1	12	3,64	3,73	2,73	Nagel zu kurz ca. 5mm
A 2	12	3,64	3,64	2,82	Nagel zu kurz ca. 5mm
A 3	12	3,45	3,64	2,82	Nagel zu kurz ca. 6mm
A 4	12	3,73	3,73	3,27	OK zu kurz 2mm
A 5	12	3,73	3,73	3	OK keine Fraktur 2mm
B 6	12	3,73	3,82	2,73	Nagel zu kurz ca. 5mm
B 7	12	3,73	3,73	3,36	Fibula Fraktur OK
B 8	12	3,82	3,82	3,27	OK
B 9	12	3,64	3,64	3,64	Nagel zu lang/Fehllage
C 10	12	3,73	3,73	/	Fibulafraktur
C 11	12	3,73	3,73	/	OK
C 12	12	3,82	3,82	/	OK
C 13	12	3,73	3,73	/	OK
C 14	12	3,73	3,73	/	Keine Fraktur

Tabelle 7:

Übersicht über die Marknagellängen und radiologischen Ergebnisse bei den Kadaverversuchen

A: Marknagelung vor Fraktur, **B:** Marknagelung nach Fraktur, **C:** Nur Fraktur

Im Vergleich zwischen den Ratten der Gruppen A und C fielen Unterschiede zwischen den Frakturen auf. Bei allen Frakturen der Gruppe C war ein Keil herausgebrochen, die Frakturlinie verlief eher senkrecht zur Kortikalis. Bei den vorher osteosynthetisch versorgten Tieren verläuft die Fraktur eher im Sinne eines Spiralbruches. Bei einem Tier zeigte sich das Bild eines Trümmerbruches.

Bei den Ratten der Gruppe B gestaltete sich die Versorgung der Fraktur sehr schwierig. Die Ergebnisse zweier Tiere waren trotz allem befriedigend. Bei einem Tier war der Nagel zu kurz bei einem zu lang und befand sich nicht im Markraum des distalen Tibia-Fragments. Bei zwei Tieren brach die Fibula zusätzlich zur Tibia. Klinisch bestand eine Rotationsstabilität.

Die Versorgung der Tiere der Gruppe A verlief am einfachsten. Der Markraum wurde immer getroffen, die Fibula brach nie, klinisch bestand immer Rotationsstabilität. Im Röntgenbild fiel auf das bei einigen Tieren ein zu kurzer Nagel gewählt wurde. Der Zugang in den Markraum erschien sinnvoll. Im Röntgenbild scheinen die proximalen Enden der Nägel sehr weit in das Knie-Gelenk herein zu ragen. Klinisch bestand uneingeschränkte Beweglichkeit im Kniegelenk.

Die Messungen der Kirschner-Nägel und die Nachberechnung ergab eine **optimale Nagellänge von 3,31 cm** bei ca. 12 Wochen alten Ratten.

Optimales Implantat:

Durch Versuche mit unterschiedlichen Kirschner-Draht Kalibern, konnte eine optimale Dicke von 1mm gefunden werden. Um den in der Literatur häufig beschriebenen Dislokationen der Kirschner-Drähte entgegen zu wirken, wurden die Drähte auf 30mm Länge mit einem Gewinde (M1) versehen.

4.1.2 In-Vivo OP mit radiologischer Verlaufskontrolle

Nach Erprobung des OP-Verfahrens an toten Ratten wurden 5 Ratten narkotisiert und wie oben beschrieben operiert sowie deren radiologischer Heilungsverlauf dokumentiert. 3 Ratten wurden am 8., 14. und 21. postoperativem Tag sowie sieben Wochen nach Versorgung geröntgt. Bei 2 weiteren Ratten wurde lediglich eine Aufnahme 7 Wochen postoperativ durchgeführt. Die Bilder zeigten zu jedem Zeitpunkt eine korrekte Lage des Implantats. Die Frakturheilung erfolgt über eine deutliche Kallusbildung. 7 Wochen postoperativ zeigte sich eine gute Durchbauung, die ehemalige Fraktur war kaum noch zu erkennen. Im Bereich des Ligamentum Patellae kam es bei einer Ratte zu einer geringen Ossifikation.

Klinisch belasteten die Ratten nach einem Tag voll. Es erfolgte keine weitere Ruhigstellung. Nach dem zweiten postoperativen Tag war keine Schonhaltung mehr zu bemerken. Die Bewegungsumfänge im Bereich des Kniegelenkes waren bei der klinischen Untersuchung nach sieben Wochen seitengleich. Eine Krepitation oder Irritation durch das proximale Nagelende konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.



Abbildung 4:
Radiologischer Verlauf 9 Tage, 14 Tage, 21 Tage sowie 7 Wochen postoperativ

4.1.3 „Testlauf“ des Osteosyntheseverfahrens unter Versuchsbedingungen

Unter realen Versuchsbedingungen wurde die Standard OP an gesunden Tieren getestet. Im Parallelversuch wurde Cefuroxim (10mg/kg Körpergewicht) gegen Placebo verwendet.

Die Praktikabilität der Frakturversorgung stellt keine Problem dar. Die Osteotomien und Osteosynthesen an 20 Tieren konnten von zwei Operateuren in insgesamt 133 Minuten durchgeführt werden. Das Frakturieren der Tibia war für die Ratten schmerzhaft, so dass Fentanyl/Droperidol i.v. nachgespritzt werden musste. Hierdurch wurden einige Tiere atemdepressiv und verstarben. Bei der Obduktion der Tiere stellte sich die Marknagelung immer regelgerecht dar.

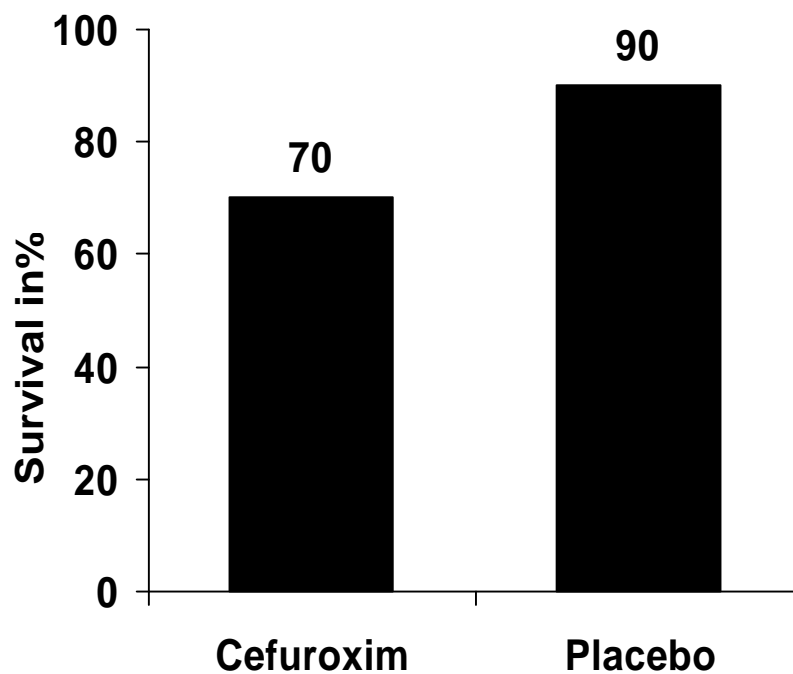


Abbildung 5:
Darstellung der Überlebensraten bei gesunden Tieren mit Osteosynthese Cefuroxim (10mg/kg/KG) gegen Placebo (Ringerlösung (n=10 Tiere))

4.1.4 Erreichen eines standardisierten hämorrhagischen Volumenmangels

4.1.4.1 Veränderung des Blutbildes nach 4ml Blutentzug

Bei unterschiedlichen Versuchen wurde den Ratten Blut entnommen und o.g. Parameter mit Coulter-Counter bestimmt.

Ohne Blutentzug (lediglich das zur Probenbestimmung wurde Blut abgenommen) sank der Hb von präoperativ 14,6 auf postoperative 13,3 g/dl. Der Hämatokrit sank von 41,7% auf 38,9 %.

30 Minuten nach 4ml Blutentzug und ohne Volumensubstitution sank der Hb von einem Ausgangswert von 13,1 auf 10,1 g/dl. Der Hämatokrit sank von 38,4 auf 28,3 %.

Proben vor und nach 4ml Blutentzug

Tier Nr.	Vorher				Tier Nr.	nach einer 1/2 Stunde			
	Ery *10 ⁶ / μ l	HB g/dl	HKT %	Leuko *10 ³ / μ l		Ery *10 ⁶ / μ l	HB g/dl	HKT %	Leuko *10 ³ / μ l
35	6,23	12,7	38,4	4,5	35	4,97	11,1	30,1	4,2
43	6,25	12,9	38,3	7	43	4,16	9,1	25,7	3,6
58	6,89	13,8	41	4,2	58	4,92	9,3	28,9	2,9
31	6,83	13,3	39,3	5,4	31	5,21	10,8	30,2	5,2
30	6,27	12,9	37,5	4,3	30	4,83	10,6	29	2,5
44	6,72	13,6	39,8	7,4	44	5,01	10,9	29,4	5,3
56	5,98	12,4	35,7	4,3	56	4,32	9,4	25,7	3,1
34	6,8	13,4	39,2	6,1	34	5,39	11,5	30,9	5,2
39	6,49	12,7	36,6	4,2	39	4,25	9,1	24,4	2,6
Mittelwert	6,5	13,1	38,4	5,3	Mittelwert	4,8	10,2	28,3	3,8

Tabelle 8:

Ergebnisse der Blutentnahmen vor und nach standardisierter Osteosynthese bei mit vier Millilitern Blutentzug vorgeschädigten Tieren.

Proben 1h vor und 1h nach OP ohne Blutentzug

Tier Nr.	vorher				Tier Nr.	nach einer Stunde			
	Ery *10 ⁶ / μ l	HB g/dl	HKT %	Leuko *10 ³ / μ l		Ery *10 ⁶ / μ l	HB g/dl	HKT %	Leuko *10 ³ / μ l
98	7,28	15,3	42,6	9,1					
47	6,54	13	37,9	7,2					
68	7,28	14,7	42,2	9,1					
51	7,22	15,1	41,1	11					
84	7,16	14,7	42,3	9,2					
66	7,76	14,8	42,6	8,3					
53	7,62	15,2	43	8					
58	7,89	15,7	44,3	7,5					
87	5,98	12	34,3	5,2					
55	6,9	14,8	42,9	8,5	55	5,85	12,5	36	5,7
61	7,01	15,1	43,6	8,7	61	6,49	13,8	40	6
46	6,43	13,7	39,7	7,3	46	6,52	14,2	40	5,5
45	6,79	14,4	41,8	8	45	6,72	14,3	42	8,4
89	7,43	14,8	42,5	7,1	89	6,32	12,4	37	4,9
95	6,77	14,3	39,4	5	95	6,7	13,7	40	5,1
73	6,73	13,8	39,3	5,9	73	6,51	13,2	38	4,7
85	6,8	14,6	41,7	5,6	85	6,6	13,8	41	4,9
91	6,35	13	36,7	5,6	91	6,34	12,9	37	6,3
50	7,26	15	43,3	6,5	50	6,29	13	38	4,8
59	6,96	14,1	40,8	9,6	59	6,69	13,3	39	7,4
60	6,32	13,2	37,4	9,4	60	5,69	11	34	4,9
29	7,07	14,1	41	7,3	29	6,58	13,2	39	5,8
49	6,64	14,4	41,5	8,8	49	6,84	14,7	43	9,8
92	7,07	14,3	40,9	8,9	92	6,3	12,5	37	5,9
88	7,2	14,1	39,6	7,4	88	6,41	12,4	35	6
82	6,65	13	37,4	7,4	82	6,52	12,8	37	6,9
87	6,79	14,3	39,5	5,2	87	6,27	12,7	37	4,7
74	7,74	15,3	43,9	4,8	74	7,38	14,4	43	5,1
69	8,01	15,5	48,6	6,1	69	7,41	14,6	43	8,1
57	7,98	15,6	47,7	8,1	57	5,23	10,4	30	5,4
90	8,09	15,5	47,2	8,6	90	7,37	14,2	42	5,1
40	7,24	15,4	41,7	9,3	40	6,85	14	39	8,3
76	7,83	16	44,8	6,5	76	7,51	14,7	44	5,8
95	7,83	15,4	43,4	6,4	95	7,45	14,4	41	4
60	8,01	15,9	44,1	9,1	60	7,47	14,1	41	5,5
36	6,73	13,9	40	10,2	36	6,47	13,2	39	9,5
Mittelwert	7,1	14,6	41,7	7,7	Mittelwert	6,6	13,3	38,9	6,1

Tabelle 9:

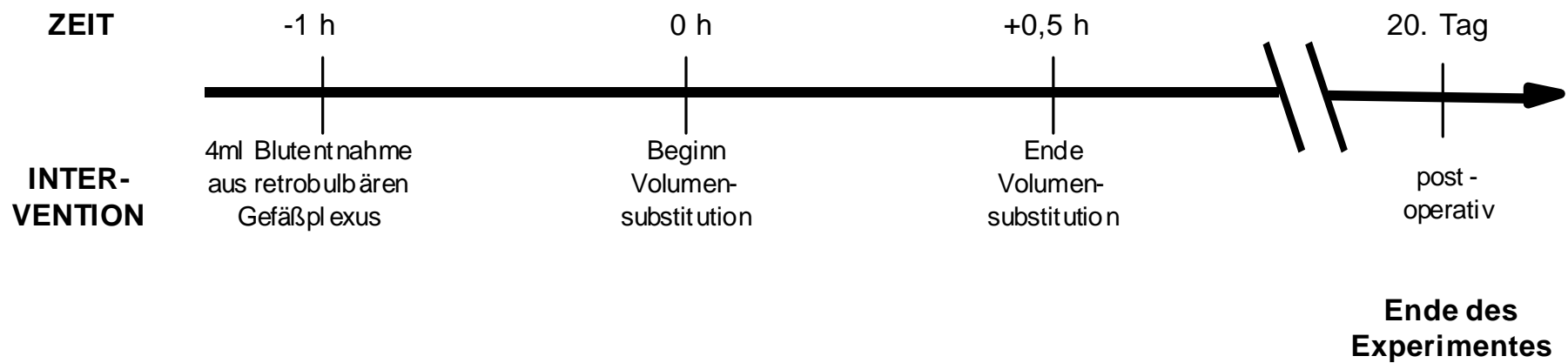
Ergebnisse der Blutentnahmen vor und nach standardisierter Osteosynthese bei gesunden Tieren

4.1.5 Reinfusion mit Perfusor vs. Bolus

Um die Praktikabilität einer kontinuierlichen Volumengabe zu überprüfen erfolgte bei 10 Tieren die Reinfusion der Ringerlösung mittels Perfusor, die andere Gruppe erhielt das Volumen in fraktionierten Boli. In beiden Fällen wurde über einen Schwanzvenenkatheter und über einen Zeitraum von 30 Minuten substituiert (siehe Ablaufschema 6).

Um eine „Baseline“ für weitere Versuche zu erhalten, wurden Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten sowie MCV und MCH ermittelt. Die Schwanzvenen-Katheter der Perfusor-Gruppe waren deutlich öfter aus dem Lumen disloziert. Häufige erneute Punktionen waren die Folge. Dies könnte daran liegen, dass bei paravasaler Lage der Drucksensor der Perfusoren zu unsensibel ist. Bei der klinischen Kontrolle war es sehr schwer die Gefäße zu finden. Bei der manuellen Applikation fällt die paravasale Lage schneller auf. Ein Tier aus der „Perfusor-Gruppe“ starb nach 68 Stunden.

Die Survivalraten zeigen keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 6).



Schema 6:
Darstellung des Versuchsablaufs auf der Zeitachse

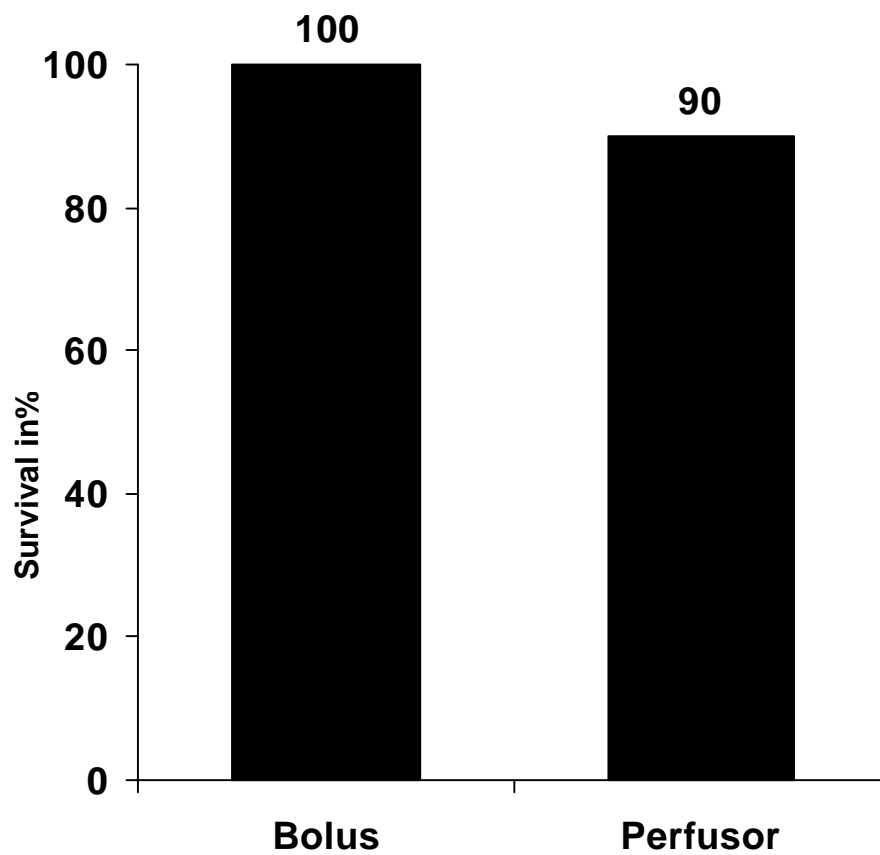


Abbildung 6:

Darstellung der Überlebensraten bei mit 4 ml Blutentzug geschädigten Tieren und Schocklänge 30 Minuten. Volumensubstitution über 30 Minuten mit 8ml Ringer Bolus gegen Perfusor

Augenblutentnahme (Normwerte) bei 4ml Blutentzug (n=20)

Tier.Nr:	Hb g/dl	HKT	Erythrozyten	MCV	MCH	Leukozyten	Thrombozyten
75	11,8	33,8	5,93	57	20	4,5	250
42	13,6	40,6	6,9	58,9	19,7	5,7	834
86	13,8	40,1	6,89	58,1	20	4,5	592
38	13,8	41,3	7,02	58,8	19,7	6	759
80	13,5	40,4	6,7	60,3	20,2	4,5	869
62	13,5	39,3	7,04	55,8	19,2	3,2	
99	13,7	41,6	6,71	61,9	20,5	7,4	696
64	12,9	40,5	6,71	60,3	19,3	6,71	
77	14,3	38,9	6,61	58,8	21,7	5,2	
63	13,4	38,5	7	55	19,1	4	983
52	11,3	33,9	5,58	60,8	20,3	6,9	276
81	8,4	33,2	5,65	58,8	14,9	1,8	337
79	14,6	40,6	7,17	56,6	20,4	7,8	808
72	13,5	37,6	6,8	55,3	19,8	5,2	
93	14,3	43,1	7,45	57,9	19,2	5	825
97	13,8	39,4	7,2	58,9	20,6	7,2	727
65	11,8	33,7	5,94	56,7	19,9	4,6	100
50	13,9	41,8	6,67	62,7	20,9	6,2	943
89	15,1	41,1	7,7	53,4	19,6	4,5	
100	15,4	45	7,75	58,1	19,9	7,8	926
Mittelwert	13,3	39,2	6,8	58,2	19,7	5,4	662

Tabelle 10:

Ergebnisse der Blutentnahmen bei nicht vorgeschädigten Tieren („Normwerte“)

(Hb = Hämoglobin, HKT = Hämatokrit)

4.1.6 Wahl des Narkoseverfahrens (Medikamente und optimale Dosierung)

In diesem Versuch sollten unterschiedliche Medikamente und Dosierungen getestet und das Schmerzempfinden und Reflex-Verhalten bei Ratten überprüft werden um eine optimale Analgosedierung zu erreichen. Dieser Versuch wurde unter Aufsicht des zuständigen Veterinärs Dr.vet.med Schulz durchgeführt.

Narkoselösungen:

1.Fentanyl/Dehydrobenzperidol:

-Dehydrobenzperidol, 2,5 mg/ml, 10ml Ampullen,

-Fentanyl, 0,05 mg/ml, 10 ml Ampullen, beides Janssen GmbH, Neuss

Zur Herstellung der Narkoselösung mischt man jeweils eine 10 ml Ampulle Fentanyl (0,05 mg/ml) und Dehydrobenzperidol (2,5 mg/ml). Die Endkonzentration der Narkoselösung beträgt dann 0.025 mg Fentanyl/ml und 1,25 mg Droperidol/ml.

Von dieser Lösung appliziert man 3 ml/kg KG als Narkose i.p;

Diese Narkose erhalten die Tiere 41, 39 und 44.

2.Ketamin/Rompun:

Ketamin, 50 mg/ml, 10 ml Stechampullen, Hexal

Rompun, 20 mg/ml, 10 ml Stechampullen, Bayer

Diese beiden Medikamente können in einer Spritze aufgezogen werden.

Drei Kombinationen wurden vorbereitet:

1. 100/5 mg/kg/KG Ketamin/Rompun (0,6/0,1 ml) für **Tier 45 i.p.**
2. 50/5 mg/kg/KG Ketamin/Rompun (0,3/0,1 ml) für **Tier 43 i.p.**
3. 100/5 mg/kg/KG Ketamin/Rompun (0,6/0,1 ml) für **Tier 38 i.m.**

3.Domitor:

1 mg/ml / 10 ml Ampulle, Pfitzer, Karlsruhe

Narkose-Plan:

Tier 44:

0,8 ml Fentanyl/Droperidol. Kurz vor OP-Beginn werden 0,1 ml der Narkose-Lösung nachgespritzt. **sehr schmerzhaft.**

Tier 38:

100/5mg Ketamin/Rompun i.m. **sehr schmerzhaft.**

Tier 39:

0,8ml Fentanyl/Droperidol, Kurz vor OP-Beginn werden 0,07ml Domitor(1mg/ml) nachgespritzt.

Keine Reaktion der Ratte bei Fraktur der Tibia.

Tier 41:

0,8 ml Fentanyl/Droperidol, Kurz vor OP-Beginn werden 0,07 ml Domitor (1 mg/ml) nachgespritzt.

Keine Reaktion der Ratte bei Fraktur der Tibia.

Tier 42:

0,7 ml (70 mg/kg/KG) Ketamin und 0,3 mg/kg/KG Domitor i.m.

Keine Reaktion der Ratte bei Fraktur der Tibia

Unterschiedliche Narkosen und Narkosetiefen

	nach 15 min			30 min			60 min			90 min		
Tiernummer	39	41	44	39	41	44	39	41	44	39	41	44
Muskeltonus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Palpebralrefl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Cornealrefl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Zwischenzehenrefl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Schwanzrefl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Abdominalrefl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Ohr-Pinsch-Refl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

	nach 15 min			30 min			60 min			90 min		
Tiernummer	38	43	45	38	43	45	38	43	45	38	43	45
Muskeltonus	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
Palpebralrefl.	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
Cornelrefl.	+	-	+	/-	/-	-	/-	+	-	+	+	+
Zwischenzehenrefl.	/-	/-	/-	/-	+	/-	/-	+	/-	+	+	+
Schwanzrefl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Abdominalrefl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Ohrpinschrefl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Tabelle 11:

Übersicht über die unterschiedlichen Reflexverhalten bzw. Narkosetiefen bei unterschiedlichen Narkosemitteln

Die Reflextestung nach 90 min erfolgte an allen Ratten nach der OP Die Ratte mit den Nr. 39 und 41 erhielten vor der OP die entsprechende Beide Ratten zeigten keine Reaktion beim Brechen der Tibia

Die Tiere mit der Ketamin/Rompun Narkose zeigten in der Aufwachphase deutliche Verhaltensauffälligkeiten und untypische Bewegungsmuster (Hoppeln, Katzenbuckel etc.) Die Domitor Narkose (200 µg/kg/KG) in Kombination mit Fentanyl-Droperidol erwies sich als am praktikabelsten.

Auf Grund dieses Ergebnisses führten wir die Narkose bei allen Versuchen wie folgt durch: Jeweils eine 10 ml Ampulle Fentanyl (0,05 mg/ml) und Dehydrobenzperidol (2,5 mg/ml) werden in einem Falcon-Tube unter der Clean-Bench gemischt.. Die Endkonzentration der Narkoselösung beträgt dann 0.025 mg Fentanyl/ml und 1,25 mg Droperidol/ml. Hiervon wird den Ratten 3ml kg/KG i.p. injiziert (0,075 mg Fentanyl kg/KG und 3,75 mg Droperidol kg/KG). Nach Bedarf erfolgen Nachinjektionen i.v.

Kurz vor der Operation erhalten die Ratten 0,1 ml der Fentanyl/Droperidol Narkose i.v. und 0,03 ml Domitor i.m. (120 µg/kg Körpergewicht).

Um das Auftreten von Schmerzen bei den Tieren nach Abklingen der Betäubung zu verhindern, erfolgt die regelmäßige subcutan-Gabe von Tramundin®, einem Opioid-Analgetikum, im 12-Stunden-Rhythmus. Tramadol ist das Standardanalgetikum in der postoperativen Schmerztherapie traumatologischer Patienten. Bei diesem Analgetikum werden toxische Nebenwirkungen bei der Ratte bei Langzeitbehandlung erst ab einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Nach Empfehlungen von Dr.vet.med. Schulz war eine Dosierung 10-15 mg/kg Körpergewicht bei s.c.-Aplikation ausreichend. Die Tiere erhielten 0,1 ml Tramundin® (5 mg) s.c. Diese Analgetikagabe erfolgte für 5 Tage postoperativ, ebenfalls analog zur klinischen Praxis beim Menschen.

4.2 Ergebnisse der definitiven Versuche

4.2.1 Ergebnisse bei Antibiotikadosierung 10 mg/kg Körpergewicht

4.2.1.1 Gesunde Tiere Cefuroxim gegen Placebo

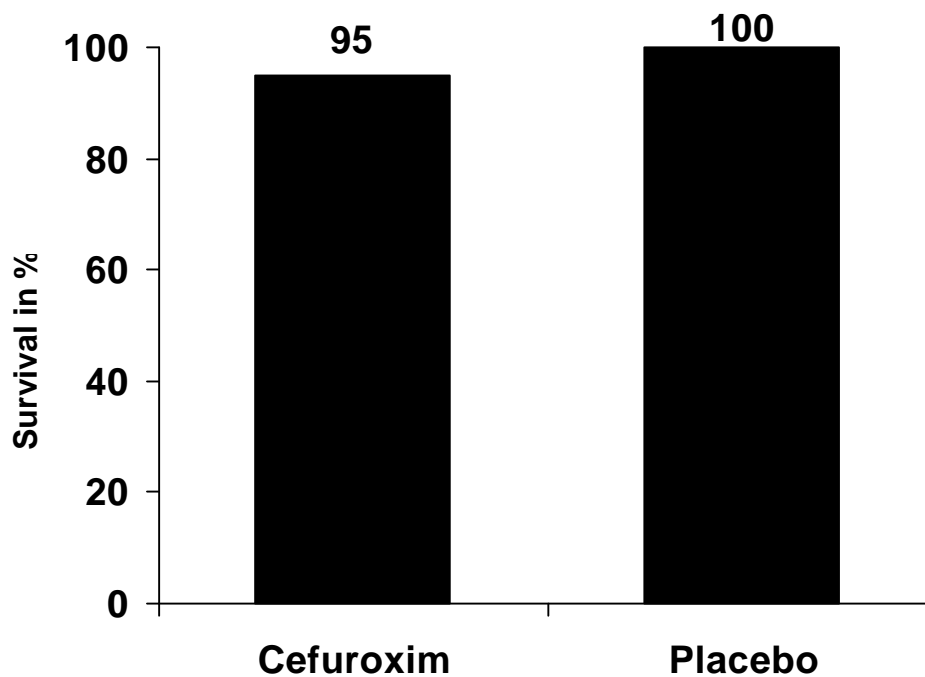


Abbildung 7:

Darstellung der Überlebensraten ohne Blutentzug mit 10 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %, n=20 Tiere

Die Frakturversorgung und Narkose verlief problemlos. Die Tiere ließen sich schmerzfrei operieren. Bei den Überlebensraten gibt es keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen.

4.2.1.2

Gesunde Tiere Rocephin gegen Placebo

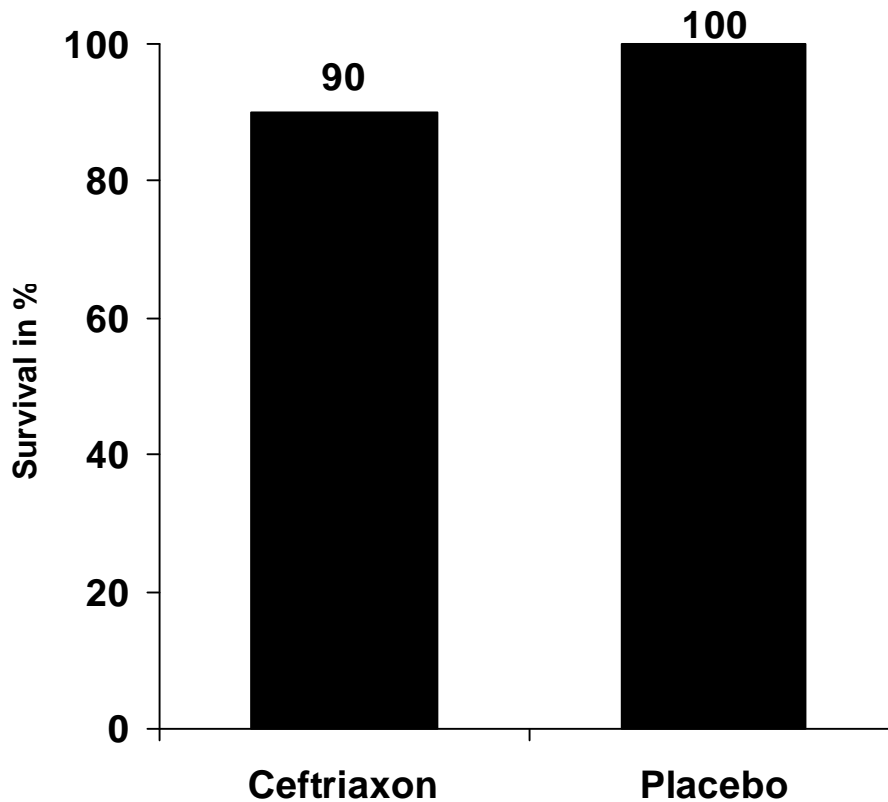
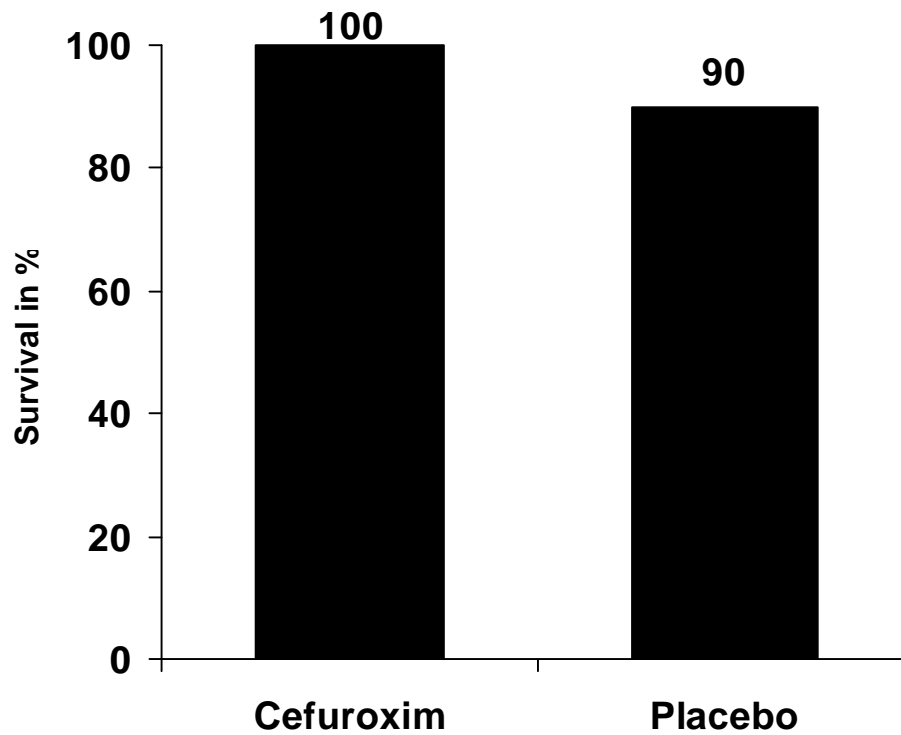


Abbildung 8:

Darstellung der Überlebensraten ohne Blutentzug und 10 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon versus Placebo (Ringerlösung) ; Survival in %; n=20 Tiere

Wie auch im Vorversuch verlief die Frakturversorgung und Narkose problemlos. Die Tiere ließen sich schmerzfrei operieren. Bei den Überlebensraten gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen.

**Abbildung 9:**

Darstellung der Überlebensraten mit 4ml Blutentzug und 10 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %; n=20 Tiere

Wie auch im Vorversuch verlief die Frakturversorgung und Narkose problemlos. Die Tiere ließen sich schmerzfrei operieren. Bei den Überlebensraten gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen

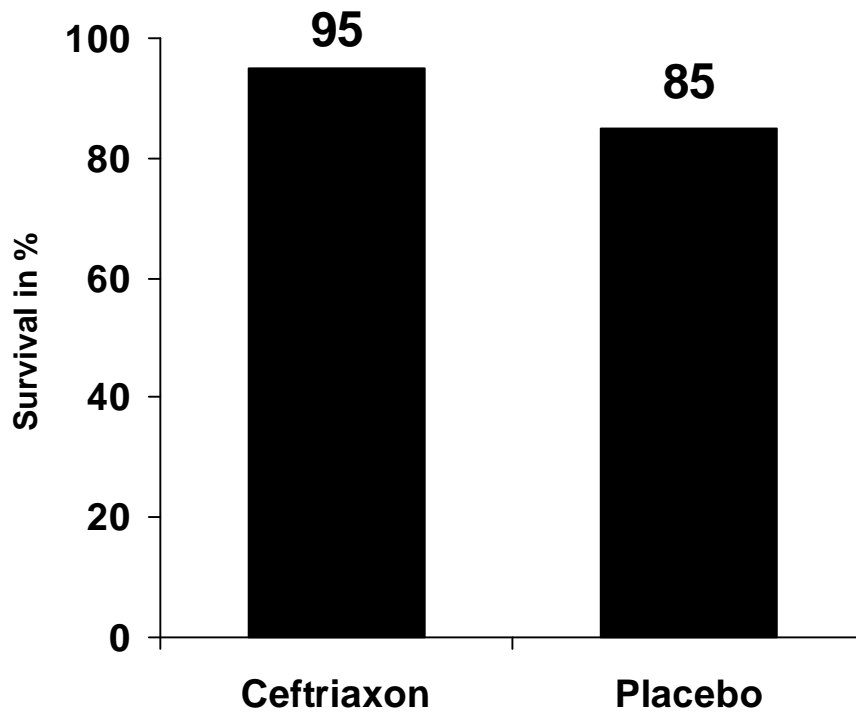


Abbildung 10:

Darstellung der Überlebensraten mit 4ml Blutentzug und 10 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %, n=20 Tiere

Wie auch im Vorversuch verlief die Frakturversorgung und Narkose problemlos. Die Tiere ließen sich schmerzfrei operieren. Bei den Überlebensraten gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen

4.2.1.5 Versuchszusammenfassung aller Versuche mit 10mg/kg Körpergewicht Antibiotikum gegen Placebo (je n = 20 Tiere)

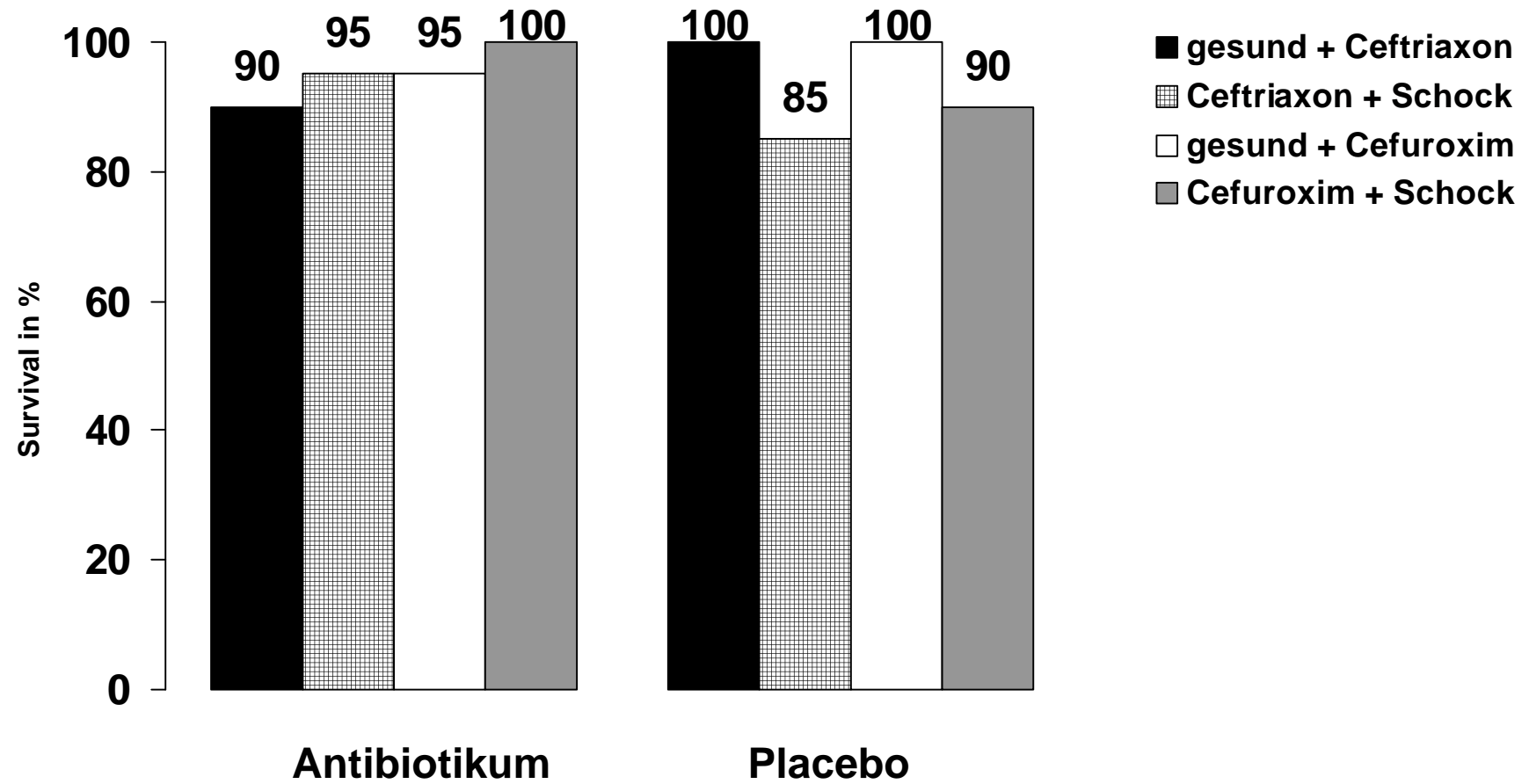


Abbildung 11:

Zusammenfassung der Versuche mit 10mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon bzw. Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %, n = jeweils 20 Tiere)

4.2.2 Ergebnisse bei Antibiotikadosierung 15 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon, Rocephin[®] bzw. 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim, Zinacef[®]

4.2.2.1 Gesunde Tiere sowie 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim, Zinacef[®]

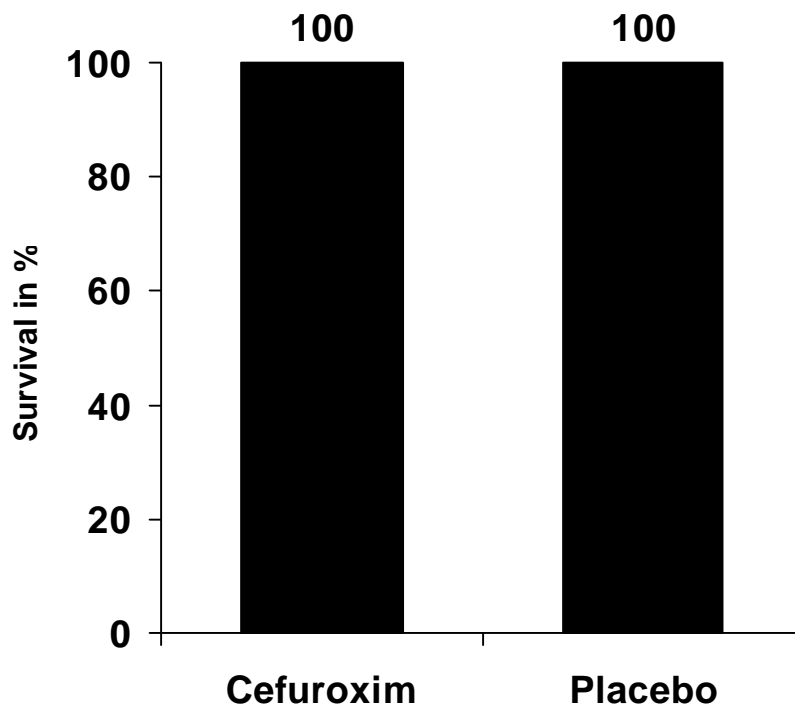


Abbildung 12:

Darstellung der Überlebensraten ohne Blutentzug im 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %, n=20 Tiere

Wie auch im Vorversuch verlief die Frakturversorgung und Narkose problemlos. Die Tiere ließen sich schmerzfrei operieren. Bei den Mortalitäten gibt es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen

Das Modell ist so etabliert, das bei 100% Überlebensrate in beiden Gruppen darauf verzichtet wird, 40 Tiere für einen Rocephin-Parallelversuch zu operieren.

4.2.2.2

20 ml Blutentzug/kg/Körpergewicht sowie 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim, Zinacef[®]

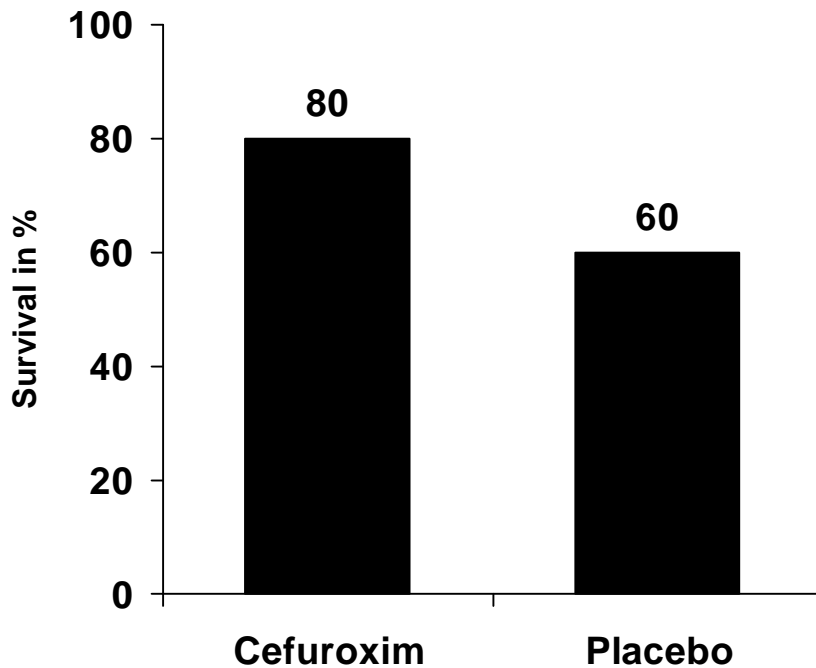


Abbildung 13:

Darstellung der Überlebensraten mit 20 ml/kg Körpergewicht Blutentzug über die A. femoralis sowie 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung) Survival in %, n=20 Tiere

Bei diesem Versuch mit durch hämorrhagischem Schock vorgeschädigten Tieren gab es klare, wenn auch nicht signifikante, Unterschiede bei den Mortalitäten zwischen der Antibiotika- (80% survival rate, 95 CI:56-84) und der Placebogruppe (60% survival rate, 95 CI:36-81 p> 0.05).

4.2.2.3

20 ml Blutentzug/kg/Körpergewicht sowie 15 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon, Rocephin^o

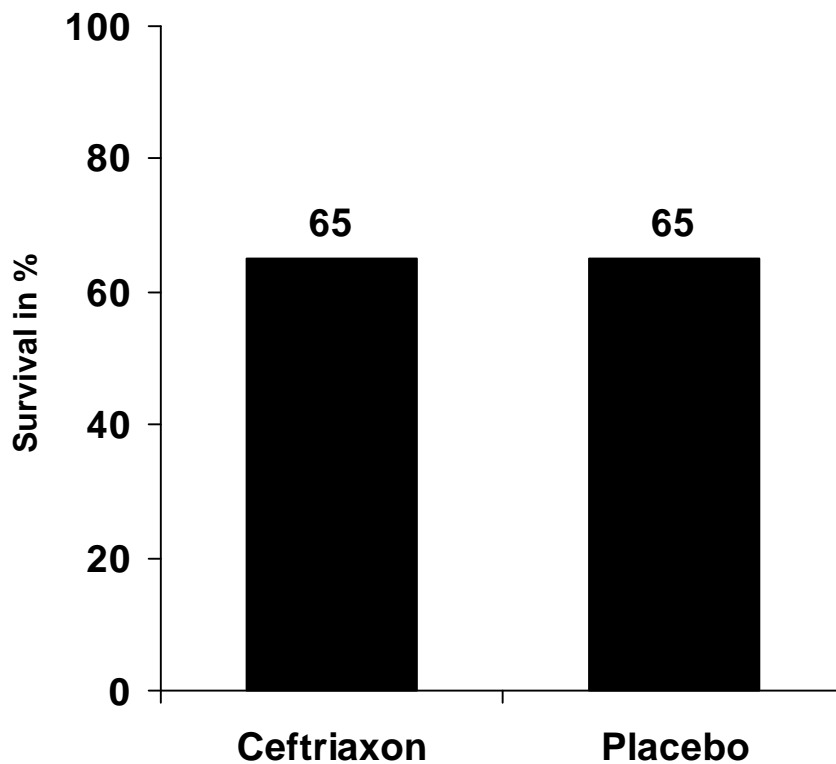


Abbildung 14:

Darstellung der Überlebensraten mit 20 ml/kg Körpergewicht Blutentzug über die A. femoralis sowie 15 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon versus Placebo (Ringerlösung); Survival in %, n=20 Tiere

Bei diesem Versuch mit durch hämorrhagischen Schock vorgeschädigten Tieren zeigte sich eine durchgängige Mortalität von 35%. Es gab keine Unterschiede in den Mortalitäten der beiden Gruppen.

4.2.2.4

Zusammenfassung aller Versuche mit 15 mg/kg Körpergewicht Rocephin bzw. 20 mg/kg Körpergewicht Zinacef versus Placebo

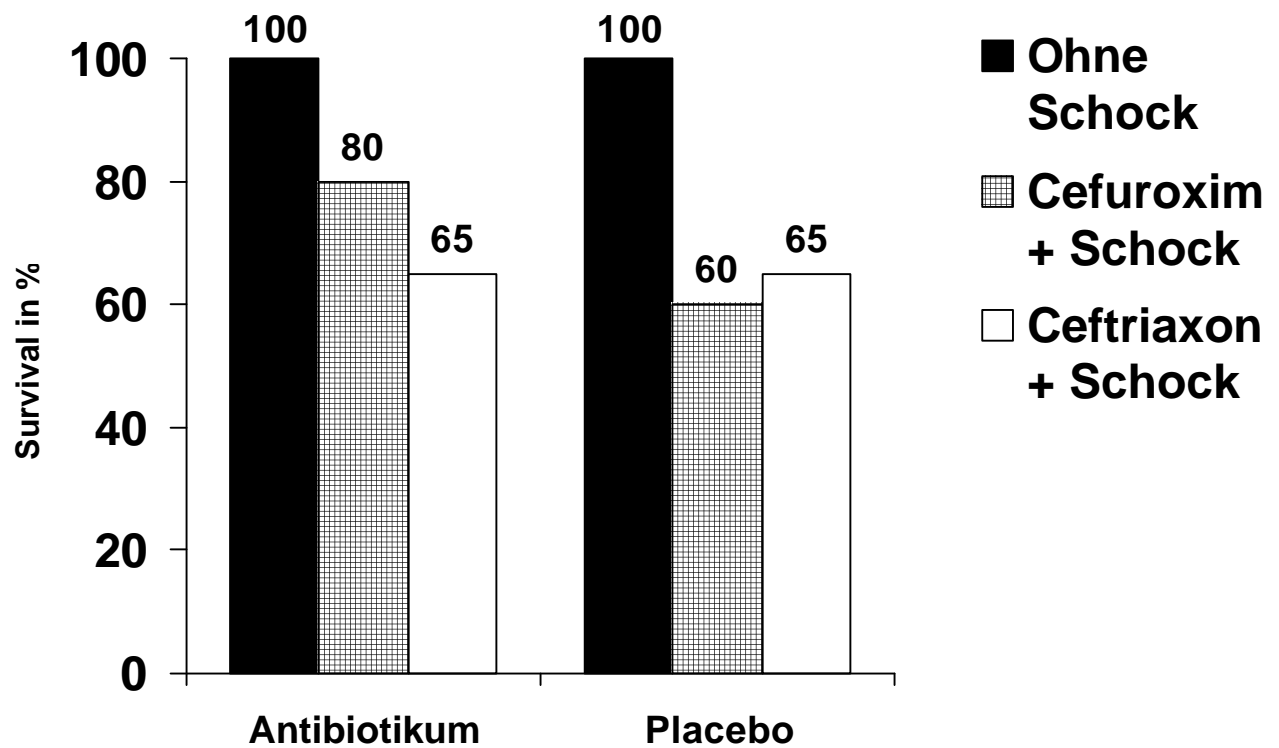


Abbildung 15:

Zusammenfassung der Versuche mit 15 mg/kg Körpergewicht Ceftriaxon bzw. 20 mg/kg Körpergewicht Cefuroxim versus Placebo (Ringerlösung)

Survival in %, n=jeweils 20 Tiere

4.2.3 Radiologische Ergebnisse

Insgesamt wurden in den Versuchen 296 Ratten operiert und mit Marknagel versorgt. Von diesen überlebten insgesamt 260. Bei drei größeren Versuchen, die reibungslos verliefen, wurde nur jede zweite Ratte geröntgt. Insgesamt wurden 229 Röntgenaufnahmen angefertigt (siehe Tabelle 12 im Anhang).

Bei 222 (96,9%) Ratten zeigte sich eine komplikationslose Frakturheilung, wobei alle Ratten klinisch unauffällig waren. Bei einer Ratte war der dislozierte Draht unter der Fußsohle zu tasten.

Radiologisch war der Marknagel in sieben Fällen (3,0%) disloziert. 2 mal war der Draht zu kurz und überbrückte die Fraktur nicht, 4 mal war der Marknagel nach distal disloziert und einmal aus der anterioren Tibiacortikalis herausgelaufen.

Eine zusätzliche, aber ausgeheilte Fibulafraktur fand sich bei 6 Ratten (2,62%).

Langzeitüberlebende:

14 Ratten wurden nach Osteosynthese für 6 Monate überwacht um die definitive Frakturheilung zu überprüfen. Nach 6 Monaten wurden die Tiere geopfert und radiologische Kontrollen beider Hinterbeine durchgeführt. Bei allen Tieren zeigte sich eine komplette Frakturheilung. Eine Pseudarthrose wurde bei keinem Tier beobachtet. Es traten weder Dislokationen noch Infekte auf. Bei einigen Tieren kam es zu „zugangsbedingten“ Ossifikationen im Bereich des Ligamentum patellae. Klinisch waren alle Tiere vollkommen unauffällig. Eine Länge von im Durchschnitt 3cm erwies sich als optimale Länge für das Implantat.

(siehe Tabelle 13)

Langzeitüberlebende 6 Monate post OP

Tier	Tibia li	Tibia re	Draht	Tibia li	Tibia re	Draht	Klinik
	Länge	Länge in Bild	Länge in Bild	Länge in cm	Länge in cm	Länge in cm	
A	3,4	3,4	2,4	4,4	4,4	3,1	Ausheilung
B	3,4	3,4	2,6	4,4	4,4	3,4	Ausheilung
C	3,6	3,6	2,5	4,7	4,7	3,2	Ausheilung
D	3,5	3,5	2,3	4,5	4,5	3,0	Ausheilung
E	3,5	3,5	2,1	4,5	4,5	2,7	Ausheilung
F	3,7	3,7	2,5	4,8	4,8	3,2	Ausheilung
G	3,4	3,4	2,3	4,4	4,4	3,0	Ausheilung
H	3,6	3,6	2,1	4,7	4,7	2,7	Ausheilung
I	3,7	3,7	2,1	4,8	4,8	2,7	Ausheilung
J	3,5	3,5	2,2	4,5	4,5	2,8	Ausheilung
K	3,5	3,5	2,3	4,5	4,5	3,0	Ausheilung
L	3,6	3,7	2,5	4,7	4,8	3,2	Ausheilung
M	3,4	3,5	2,1	4,4	4,5	2,7	Ausheilung
N	3,5	3,5	2,2	4,5	4,5	2,8	Ausheilung

Tabelle 13:

Übersicht über die radiologischen Ergebnisse bei Langzeitüberlebenden Tieren



Abbildung 16:

Radiologischer Verlauf 9 Tage, 14 Tage, 21 Tage sowie 7 Wochen postoperativ

Ausheilungsbild nach 6 Wochen (Nebenbefundlich zugangsbedingte Ossifikation des Ligamentum patellae)

4.2.4 Komplikationen

Bei einem Tier gelang es nicht, eine stabile Osteosynthese zu erzielen. Nachdem der Kirschnerdraht vermeintlich korrekt in den Markraum eingebohrt war, wurde die Tibia gebrochen. Das Bein war instabil und es gelang nicht die Fraktur mit Osteosynthese zu versorgen. Das Tier wurde aus ethischen Gründen getötet und anschließend geröntgt (Abbildung 17).



Abbildung 17:
Osteosyntheseversagen, Hinterbein in 2 Ebenen

Von 229 geröntgen Tieren war bei 7 Tieren der Kirschnerdraht disloziert. Fibulafrakturen fanden sich bei 6 Tieren. Diese radiologischen Komplikationen ließen sich klinisch nicht nachvollziehen. Die Tiere belasteten das frakturierte Bein ohne Schonhaltung.

Beispielhaft sind die Röntgenbilder von 2 Tieren mit disloziertem Draht.

(Abbildung 18)



Abbildung 18 A+B:

Osteosyntheseversagen, Hinterbein jeweils in 2 Ebenen:

A: Der Draht wurde zu tief gebohrt. Bei Bohren mit zu viel Druck folgt der Draht nicht passiv der Tibiakrümmung sondern perforiert die vordere Kortikalis. Als Folge der fehlerhaften Osteosynthese kam es zur zusätzlichen Fibulafraktur.

B: Hier wurde der Draht viel zu tief eingepflegt. Klinisch war das Bein postoperativ stabil. Im Verlauf kam es zur periosteosynthetischen Fraktur mit Längenverlust.

5 Diskussion

Die Auffassungen über den Einsatz einer perioperativen Antibiotikaphylaxe bei unfallchirurgischen Operationen gehen in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien weit auseinander (18;23;51). Bei zusätzlichen Risikofaktoren oder multimorbiden Patienten ist die Indikation zur Antibiotikaphylaxe noch umstrittener (20).

Bisherige Studien über den traumatischen Schock haben das Wissen um pathophysiologische Zusammenhänge und Auswirkungen des Schocks verbessert (28;56). Die Reduktion der Mortalitätsraten durch unterschiedliche Therapeutika konnte in klinischen Studien zumindest auf tierexperimenteller Ebene meist nicht bestätigt werden (41). Es existieren weder tierexperimentelle noch klinische Studien, die Auswirkungen einer Antibiotikaphylaxe auf die Mortalität im traumatischen Schock untersuchen. Bisher durchgeführte Studien haben nur einzelne Teilaspekte der klinischen Versorgung eines polytraumatisierten Patienten untersucht. Die verwendeten Tiermodelle haben die Interaktion unterschiedlicher klinischer Szenarios, wie unkontrollierter Blutverlust, Anästhesie, Art und Dauer der Volumensubstitution, Vorerkrankungen, Folgeoperationen, Antibiotikaphylaxe und postoperative Analgesie, nicht berücksichtigt.

Dies führte zur Entwicklung, des in dieser Arbeit beschriebenen Hämorrhagie-Fraktur-Modells. Die komplexe klinische Versorgung eines polytraumatisierten Patienten sollte darin berücksichtigt werden.

Das Modell der Klinik modellierenden randomisierten Studie (CMRT) soll nicht die klinische, prospektive, kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie ersetzen. Durch sie kann aber im Gegensatz zu herkömmlichen, präklinischen Studien ein höheres Maß an Komplexität erzielt werden. Dies erlaubt eher Rückschlüsse auf die Verwendung neuer Therapieformen im klinischen Alltag. Darauf basierende klinische Studien sind leichter planbar. Die Durchführung kostspieliger und zeitaufwendiger Untersuchungen könnte vermieden werden.

5.1 Validität des Modells zum Wirkungsnachweis von Medikamenten an einer Klinik-modellierenden randomisierten Tierstudie (CMRT) für unfallchirurgische Fragestellungen

Grundlage der Klinik-modellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) ist der Versuch der Umsetzung des klinischen Szenarios auf das Tierexperiment. Bei den bisher verwendeten Tierversuchen zur Untersuchung von Frakturen gibt es keine einheitliche Analgesie bzw. Anästhesie (siehe auch Tabelle 5 und darin aufgeführte Literatur). In Kooperation mit dem zuständigen Veterinärmediziner wurde nach Etablierung des Frakturverfahrens und der Osteosynthese eine optimale Anästhesie für die Versuchstiere gefunden. In den ersten Vorversuchen unter „realen“ Versuchsbedingungen zeigte sich, dass das Einbohren des Kirschnerdrahtes in die Rattentibia sehr schmerzhaft war. Aus diesem Grund wurde ein für diese Operation optimiertes Narkoseverfahren etabliert. Dieses Anästhesieverfahren konnte in allen Hauptversuchen erfolgreich übernommen werden.

Um die Anästhesie der Tiere, soweit möglich, analog zur klinischen Praxis beim Menschen durchzuführen, wurde ein Fentanyl-Droperidol Gemisch verwendet. Hierdurch wurden immun- und kardiodepressive Effekte, die diese Art der Anästhesie auf den Menschen bewirkt, auf das Tiermodell übertragen. Den Tieren wurde bedarfsweise das Anästhetikum i.v. nachinjiziert. Eine dauerhafte Anästhesie während des Versuches vermied eine zusätzliche Stresssituation der Tiere.

Die postoperativ regelhaft durchgeführte Analgesie sollte den postoperativen Streß und Schmerzen reduzieren.

Die einmalige präoperative Antibiotikaprophylaxe als Single-Shot richtete sich sowohl im Zeitpunkt der Applikation als auch in der Dosierung nach den heute üblichen klinischen Standard (18;50). Das zu erwartende Keimspektrum bei unfallchirurgischen Eingriffen wurde mit einem Cephalosporin der 2. bzw. 3. Generation abgedeckt (18;50).

Die Tibiafraktur wurde mit einer intramedullären Marknagelung versorgt und entsprach der zurzeit üblichen Frakturversorgung der Klinik. Aufgrund anatomischer und technischer Verhältnisse konnte die Fraktur erst im Anschluß an die Marknagelung erfolgen.

Die Tiere konnten am ersten postoperativem Tag die traumatisierte Extremität voll belasten.

Der hämorrhagische Schock sollte den Blutverlust bei verletzten Patienten (ASA 3/4) bzw. die klinische Situation bei multimorbiden älteren Patienten simulieren.

5.1.1 Frakturversorgung

Manuelle Fraktur-Modelle der Rattentibia ohne interne oder externe Fixierung wurden schon sehr früh von einigen Autoren beschrieben (21;55;63;64;74-79;84;106;109;126;130;137).

In den 60er und 70er Jahren wurden fast ausschließlich manuelle Frakturen erzeugt bei denen Fibula und Tibia gebrochen wurden. Über Reproduzierbarkeit und Frakturheilung wurden selten Aussagen getroffen. Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre wurde mehr Wert auf reproduzierbare Frakturen gelegt.

Häufig wurde, um gleiche Ergebnisse zu erzielen, eine Osteotomie an definierter Stelle durchgeführt (38;47;94;95;101;104;113;119) oder mittels Säge oder Bohrer eine Sollbruchstelle geschaffen (9;10), an der die Tibia bei anschließender manueller Manipulation brach. Auch 3-Punkt-Biege Apparaturen in Form von Zangen oder Guillotinen wurden entwickelt.

Die ideale experimentelle Fraktur sollte einen standardisierten Typ, einen standardisierten Frakturort (15) und einen standardisierten Weichteilschaden mit sich bringen.

Um ein der klinischen Praxis entsprechendes Verfahren zu verwenden, entschlossen wir uns für die Marknagelung der Tibia. In den Vorversuchen zeigte sich, dass ein Kirschner-Draht, der vorher auf 3cm Länge mit einem Gewinde versehen wurde ein optimales Implantat darstellte. Nachdem das OP-Verfahren an Kadavern erprobt wurde und in einigen Vorversuchen an lebenden Tieren eingesetzt wurde, lag die Operationszeit beim einzelnen Tier nie über fünf Minuten.

Das standardisierte OP-Verfahren, das radiologisch an 229 Tieren überprüft wurde zeigte bei nahezu allen Tieren identische Frakturen und Frakturversorgungen. Kein in der Literatur beschriebenes Verfahren verfügt über eine so große Fallzahl. Ein komplikationsloser Verlauf wurde bei 97% der geröntgen Tiere gesehen. Klinisch waren alle Ratten unauffällig. Bei lediglich einem Tier konnte man den Draht an der Fußsohle tasten. Das Tier benutzte das Bein lebhaft, zu einer Perforation kam es nicht.

Im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Komplikationsraten von bis zu 25% nur für die Osteosynthese (1;6;7;95;101) (siehe auch Tabelle 13) erscheint unser Modell den oben angeführten Ansprüchen zu genügen. Die in der Literatur angegebenen Infektionen konnten wir in keiner Gruppe beobachten.

Mit diesem OP-Verfahren steht eine praktikable Methode zur Verfügung, mit der in kurzer Zeit auch größere Tierzahlen versorgt werden können.

5.1.2 Schock

Der hämorrhagische Schock sollte den Blutverlust bei verletzten Patienten bzw. die klinische Situation bei multimorbiden älteren Patienten simulieren. Die Mortalitätsraten zwischen 20-40% belegen die Schädigung des Organismus. Zahlreiche Tierversuche beschreiben eine Mortalität von 0%, obwohl der MAP während der gesamten vorgegebenen Zeit zum Teil unter 50 mmHG lag (128;138). Grund dafür ist, dass in einigen Studien eine Volumensubstitution während des Schocks erfolgte, falls der Blutdruck unter den vorgegebenen MAP sank (30).

In anderen Studien wurden die Tiere nach dem Versuch getötet, sodass Aussagen über Mortalitäten nicht möglich sind.

Die Ergebnisse der Messwerte des Blutbildes sind eine Erklärung für die Schädigung der Tiere durch den hämorrhagischen Schock. Es kam zu einem signifikanten Abfall des Hämatokrits (prä-OP 38,4%; post-OP 28,3%) Hämoglobinwertes (prä-OP 13,1 g/dl; post-OP 10,2g/dl) und der Erythrozytenzahl (prä-OP $6,4 \cdot 10^6$ / μ l; post-OP $4,8 \cdot 10^6$ / μ l)

Die erhebliche Beeinträchtigung des zirkulierenden Blutvolumens erhöhte die Gefahr der Organschädigung. Auf die Bestimmung der Werte 24 Stunden nach Beendigung des Schocks wurde verzichtet. Es ist gelungen, durch ein volumendefiniertes Schockmodell eine definierte Vorschädigung der Tiere zu erreichen.

Die Volumensubstitution erfolgte über eine halbe Stunde mit der doppelten Menge Ringer-Lösung des Blutverlustes. Es wurde auf den Einsatz kolloidaler Lösungen und Blutprodukte verzichtet. Bei der Applikation von Kolloiden kommt es über die Erhöhung des intravasalen Volumens zu einer Steigerung des Sauerstoffangebotes an das Gewebe. Es besteht die Gefahr von Unverträglichkeitsreaktionen, die bis zum anaphylaktischen Schock führen können. Weitere Nebenwirkungen sind Gerinnungsveränderungen, Organfunktionsstörungen bei terminaler Niereninsuffizienz, sowie die Speicherung von Hydroxyethylstärke im Gewebe. Schierhout et al. haben bei Traumapatienten gezeigt, dass die Applikation kolloidaler Lösungen zu einer erhöhten Mortalität gegenüber kristalloiden Lösungen führte (117). Bluttransfusionen können das Risiko postoperativer Komplikationen erhöhen.

In dieser Studie sollten die Auswirkungen einer Antibiotikaprophylaxe auf die Mortalität im traumatischen Schock untersucht werden. Andere Faktoren wie z.B. Nebenwirkungen der Volumensubstitution sollten nur eine geringe bzw. keine Rolle spielen. In dieser Studie wurde die alleinige Gabe von Ringer-Lösung bevorzugt, da keine Unverträglichkeitsreaktionen bekannt sind und in klinischen Studien ein schützender Effekt gegenüber kolloidalen Lösungen nachgewiesen werden konnte (32;68).

5.1.3 Antibiotikaprophylaxe

Der Nutzen bzw. die negativen Effekte routinemäßig zur Prophylaxe in der Unfallchirurgie eingesetzter Antibiotika werden zunehmend kontrovers diskutiert (51). Klinische Studien, die den Nutzen der Antibiotika hinsichtlich der Reduktion der Morbidität (Infektionen) belegen, sind größtenteils historisch und operieren mit Infektionsraten ohne Antibiotikaprophylaxe in den Vergleichsgruppen, die in den Zeiten moderner Antisepsis mit Laminar-Airflow-Operationssälen nicht mehr akzeptiert werden können ((25), (57)). Die Inzidenz orthopädischer Infektionen beträgt je nach Operation zwischen 6-40% (2;18). Aktuellere Studien berichten zwar von einer Reduktion der Infektionsraten, dieses aber auf einem sehr niedrigen Niveau. In keiner der aktuelleren Studien wird auf das Gesamt-Outcome und auf die allgemeine Wiederherstellung eingegangen (23;85). Ebenso existieren keine Untersuchungen an unfallchirurgischen Patienten, die sich mit den unerwünschten Wirkungen der Antibiotika beschäftigen, obwohl sich die Hinweise auf eine klinische Relevanz dieser Wirkungen mehren.

Eine besondere Rolle spielt die Antibiotikaprophylaxe im traumatischen Schock. Tierexperimentelle Studien berichten über eine erhöhte Infektionsrate nach Inokulation von Erregern gegenüber Kontrollgruppen (80). Zusätzlich wurde eine erhöhte Virulenz einer Staphylokokkeninfektion nach hypovolämischem Schock oder lokaler Gabe von Katecholaminen beobachtet (132). Die Bereitschaft, eine Infektion zu entwickeln, besteht vor allem in den ersten Tagen nach hämorrhagischem Schock und ist Inzidenz für ein geschwächtes Immunsystem. Livingston et al. (80) beschrieben eine Ineffektivität der Antibiotikaprophylaxe im hämorrhagischen Schock. Die verminderte Immunabwehr ist nicht in der Lage die, die nach Antibiotikatherapie verbleibenden Erreger zu eliminieren. In anderen Studien konnte man eine Verbesserung der Situation entweder durch gleichzeitige Gabe von Interferon-• und TNF oder durch eine Erhöhung der Dosis und verlängerte Gabe von Cephalosporinen beobachten (81). Die Effektivität des

Antibiotikums war bei kontinuierlicher Infusion der Dosis über einen längeren Zeitraum größer als bei einer intermittierenden Applikation (82). Die Dosis und Länge ist abhängig von den pharmakologischen Eigenschaften und den Nebenwirkungen des zu verwendenden Antibiotikums sowie der Resistenzlage des Erregers (18). Dies erscheint umso wichtiger, je mehr die Immunabwehr geschwächt ist. Dickson et al. konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede in den Serumantibiotikakonzentrationen bei Tieren mit oder ohne hämorrhagischem Schock feststellen (42).

Klinische Studien brachten keinen Beweis für eine verlängerte Antibiotikagabe im hämorrhagischen Schock, bestätigten aber die Untersuchungen von Livingston et al., dass eine erhöhte Antibiotikadosis nötig sei (20).

In den Versuchsgruppen ohne Schock überlebten alle Tiere (100% Survival CI:83-100). Sowohl bei der unkomplizierten Fraktur als auch im traumatischen Schock bewirkte die Antibiotikaprophylaxe mit Ceftriaxon (Rocephin[®]) keinen Unterschied in den Mortalitäten.

Bei der Untersuchung von Cefuroxim konnten am Endpunkt Mortalität klare, wenn auch nicht signifikante Unterschiede, beobachtet werden (Cefuroxim-Gruppe 20%, Placebo-Gruppe 40%, n=20, p>0,05). Hier sind Versuche mit größeren Fallzahlen erforderlich um ggf. signifikante Ergebnisse zu erzielen.

5.2 Resümee

Es ist gelungen, ein tierexperimentelles Hämorrhagie-Trauma-Modell zu etablieren, das die komplexe klinische Versorgung eines polytraumatisierten Patienten wiedergibt. Es stellt eine Verknüpfung zwischen den klassischen Laborversuchen und klinischen Phase II/III Studien dar. Die Frakturversorgung mittels Marknagelung stellt ein in der Klinik angewandtes und im Tierversuch praktikables Verfahren dar.

Die Vor- und Hauptversuche haben gezeigt, dass ein Blutverlust von 0,02 ml/g Körpergewicht zu einer reproduzierbaren Mortalität von 20-40% führt.

Sowohl bei der unkomplizierten Fraktur als auch im traumatischen Schock bewirkte die Antibiotikaprophylaxe mit Ceftriaxon (Rocephin[®]) keinen Unterschied in den Mortalitäten.

Bei der Untersuchung von Cefuroxim konnten am Endpunkt Mortalität klare, wenn auch nicht signifikante Unterschiede, beobachtet werden (Cefuroxim-Gruppe 20%, Placebo-Gruppe 40%, n=20, p>0,05).

Dieses Modell hat gezeigt, dass es in der Lage ist, unfallchirurgische Fragestellungen, wie den Einfluß einer Antibiotikaprophylaxe auf die Mortalität zu beantworten. In weiteren Versuchen kann der Einfluß auf das Immunsystem untersucht werden. Auch andere Einflüsse wie eine zusätzliche Laparatomie, unterschiedliche Arten der Volumensubstitution oder Antihistaminikagaben können so effektiv abgeklärt werden.

6 Zusammenfassung

Die Auffassungen über den Einsatz einer perioperativen Antibiotikaphylaxe bei unfallchirurgischen Operationen gehen in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien weit auseinander. Bei zusätzlichen Risikofaktoren oder multimorbiden Patienten ist die Indikation zur Antibiotikaphylaxe noch umstrittener.

Bisherige Studien über den traumatischen Schock haben das Wissen um pathophysiologische Zusammenhänge und Auswirkungen des Schocks verbessert. Die Reduktion der Mortalitätsraten durch unterschiedliche Therapeutika konnte in klinischen Studien zumindest auf tierexperimenteller Ebene meist nicht bestätigt werden. Es existieren weder tierexperimentelle noch klinische Studien, die Auswirkungen einer Antibiotikaphylaxe auf die Mortalität im traumatischen Schock untersuchen. Bisher durchgeführte Studien haben nur einzelne Teilaspekte der klinischen Versorgung eines polytraumatisierten Patienten untersucht. Die verwendeten Tiermodelle haben die Interaktion unterschiedlicher klinischer Szenarios, wie unkontrollierter Blutverlust, Anästhesie, Art und Dauer der Volumensubstitution, Vorerkrankungen, Folgeoperationen, Antibiotikaphylaxe und postoperative Analgesie, nicht berücksichtigt.

Dies führte zur Entwicklung, des in dieser Arbeit beschriebenen Hämorrhagie-Fraktur-Modells. Die komplexe klinische Versorgung eines polytraumatisierten Patienten sollte darin berücksichtigt werden.

Klinik-modellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) verbinden präklinische molekulare bzw. pharmakologische Experimente mit klinischen Phase II/III Studien. Voraussetzung für die Realisierung solcher Studien ist das enge Zusammenarbeiten von Grundlagenforschern mit Ihren klinischen Kollegen. Dadurch kann die adäquate Übertragung der klinischen Situation auf das Tiermodell gewährleistet werden.

In Kooperation mit dem zuständigen Veterinärmediziner wurde nach Etablierung des Frakturverfahrens und der Osteosynthese eine optimale Anästhesie für die Versuchstiere gefunden. Dieses Anästhesieverfahren konnte in allen Hauptversuchen erfolgreich übernommen werden.

Die Tibiafraktur wurde mit einer intramedullären Marknagelung versorgt und entsprach der zurzeit üblichen Frakturversorgung der Klinik. Hierzu wurde ein für die Ratte geeignetes Implantat und eine OP-Technik etabliert, die zum einen in allen Versuchen

zeitnah durchgeführt werden konnte als auch in 230 dokumentierten Röntgenaufnahmen eine adäquate Osteosynthese darstellte.

Der hämorrhagische Schock sollte den Blutverlust bei verletzten Patienten bzw. die klinische Situation bei multimorbiden älteren Patienten (ASA 3/4) simulieren. Hierfür wurde ein Schockmodell entwickelt bei dem die Tiere über einen zuvor in die Arteria femoralis implantierten Katheter Blut entzogen bekamen um einen definierten MAP unter 50mmHg zu erhalten. Die Mortalität von circa 35% entsprach den in der Literatur angegebenen Werten.

Wichtigstes Ziel dieser Arbeit war die Etablierung eines Tiermodells zur Erforschung unfallchirurgischer Fragestellungen. Es ist gelungen ein Fraktur- bzw. Osteosynthesemodell, eine für das Tier optimierte Analgosedierung und ein Schockmodell mit titrierbaren Mortalitäten zu etablieren. Im Rahmen erster Versuche mit großer Fallzahl (n=20) zur Untersuchung von Cefuroxim und Rocephin auf Veränderungen des postoperativen Outcomes konnte das Modell verwendet werden.

Die einmalige präoperative Antibiotikaphylaxe als Single-Shot richtete sich sowohl im Zeitpunkt der Applikation als auch in der Dosierung nach dem heute üblichen klinischen Standard. Das zu erwartende Keimspektrum bei unfallchirurgischen Eingriffen wurde mit einem Cephalosporin der 2. bzw. 3. Generation abgedeckt.

In den Versuchsgruppen ohne Schock überlebten alle Tiere (100% Survival CI:83-100). Sowohl bei der unkomplizierten Fraktur als auch im traumatischen Schock bewirkte die Antibiotikaphylaxe mit Ceftriaxon (Rocephin[®]) keinen Unterschied in den Mortalitäten.

Bei der Untersuchung von Cefuroxim konnten am Endpunkt Mortalität klare, wenn auch nicht signifikante Unterschiede, beobachtet werden (Cefuroxim-Gruppe 20%, Placebo-Gruppe 40%, n=20, p>0,05).

Zusammenfassend verbinden klinik-modellierende randomisierte Tierstudien (CMRT) vorklinische molekulare bzw. pharmakologische Experimente mit klinischen Phase II/III Studien. Voraussetzung für die Realisierung solcher Studien ist das enge Zusammenarbeiten von Grundlagenforschern mit Ihren klinischen Kollegen. Dadurch kann die adäquate Übertragung der klinischen Situation auf das Tiermodell gewährleistet werden.

Das in dieser Arbeit dargestellte Fraktur-Hämorrhagie Modell hat sich als praktikables Modell zur Erforschung komplexer unfallchirurgischer Fragestellungen erwiesen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Ahmed AN, Islam KM, Rahman MF, Islam MS, Rabbani KS. Effect of electrical stimulation on the early phase of healing in induced fracture in rat tibiae. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1987; 13(2):69-79.
- (2) Allgower M, Durig M, Wolff G. Infection and trauma. *Surg Clin N Am* 1980; 60:133-144.
- (3) An Y, Friedman RJ, Parent T, Draughn RA. Production of a standard closed fracture in the rat tibia. *J Orthop Trauma* 1994; 8(2):111-115.
- (4) Andreshak JL, Rabin SI, Patwardhan AG, Wezeman FH. Tibial segmental defect repair: chondrogenesis and biomechanical strength modulated by basic fibroblast growth factor. *Anat Rec* 1997; 248(2):198-204.
- (5) Aro H, Eerola E, Aho AJ. Osteolysis after rigid fixation. The possible role of periosteal neural mechanoreceptors in bone remodeling. *Clin Orthop* 1982;(166):292-300.
- (6) Aro H, Eerola E, Aho AJ. Determination of callus quantity in 4-week-old fractures of the rat tibia. *J Orthop Res* 1985; 3(1):101-108.
- (7) Aro H, Eerola E, Aho AJ, Penttinen R. Healing of experimental fractures in the denervated limbs of the rat. *Clin Orthop* 1981;(155):211-217.
- (8) Aro HT, Wippermann BW, Hodgson SF, Chao EY. Internal remodeling of periosteal new bone during fracture healing. *J Orthop Res* 1990; 8(2):238-246.
- (9) Aronson J, Shen XC, Gao GG, Miller F, Quattlebaum T, Skinner RA et al. Sustained proliferation accompanies distraction osteogenesis in the rat. *J Orthop Res* 1997; 15(4):563-569.
- (10) Aronson J, Shen XC, Skinner RA, Hogue WR, Badger TM, Lumpkin CK, Jr. Rat model of distraction osteogenesis. *J Orthop Res* 1997; 15(2):221-226.

- (11) Ayala A, Perrin MM, Wagner MA, Chaudry IH. Enhanced susceptibility to sepsis after simple hemorrhage. Depression of Fc and C3b receptor-mediated phagocytosis. *Arch Surg* 1990; 125(1):70-74.
- (12) Bak B. Fracture healing and growth hormone. A biochemical study in the rat. *Dan Med Bull* 1993; 40(5):519-536.
- (13) Bak B, Andreassen TT. Reduced energy absorption of healed fracture in the rat. *Acta Orthop Scand* 1988; 59(5):548-551.
- (14) Bak B, Andreassen TT. The effect of aging on fracture healing in the rat. *Calcif Tissue Int* 1989; 45(5):292-297.
- (15) Bak B, Jensen KS. Standardization of tibial fractures in the rat. *Bone* 1992; 13(4):289-295.
- (16) Bark T, Katouli M, Ljungqvist O, Mollby R, Svenberg T. Bacterial translocation after non-lethal hemorrhage in the rat. *Circ Shock* 1993; 41(1):60-65.
- (17) Bauhofer A, et al. Cytokines and the abdominal surgeon. R.G.Landes Company, Austin Texas: Schein,M; Wise, L, 1998: 117-141.
- (18) Beck A, Kinzl L, Bischoff M. Antibiotikaprophylaxe und Therapie in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 1999; 102(12):955-966.
- (19) Benfer J, Struck H. Experimental studies on fracture healing. 3. Accelerated fracture healing through soluble heterologous collagen. *Arch Surg* 1973; 106(6):838-842.
- (20) Bergstein JM. The role of shock. *Eur J Surg* 1996; 576:16-18.
- (21) Blahos J, Babicky A, Porsova I, Kolar J. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on fracture healing and on general posttraumatic skeletal response in rats. *Endocrinol Exp* 1989; 23(4):287-294.
- (22) Blalock A. Experimental Shock: The cause of low blood pressure produced by muscle injury. *Arch Surg* 1930; 20:959-969.

- (23) Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996; 347(9009):1133-1137.
- (24) Burke JF. the effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *surgery* 1961; 50:161-168.
- (25) Burnett JW, Gustilo RB, Williams DN, Kind AC. Prophylactic antibiotics in hip fractures. A double-blind, prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62(3):457-462.
- (26) Celik I, et al. Clinic modelling randomised trials (CMRT`S) in animals as a new intermediate between biological experiments and randomised clinical trials: Application to histamine prophylaxis in anaesthesia and surgery. *Inflamm Res* 1998; 47:66-68.
- (27) Chakkalakal DA, Mashoof AA, Novak J, Strates BS, McGuire MH. Mineralization and pH relationships in healing skeletal defects grafted with demineralized bone matrix. *J Biomed Mater Res* 1994; 28(12):1439-1443.
- (28) Chaudry IH, Ayala A. Mechanism of increased susceptibility to infection following hemorrhage. *Am J Surg* 1993; 165(2A Suppl):59S-67S.
- (29) Chaudry IH, Ayala A. Mechanism of increased susceptibility to infection following hemorrhage. *Am J Surg* 1993; 165(2A Suppl):59S-67S.
- (30) Chaudry IH, Ayala A, Ertel W, Stephan RN. Hemorrhage and resuscitation: immunological aspects [editorial]. *Am J Physiol* 1990; 259(4 Pt 2):R663-R678.
- (31) Chiwata H. [Studies on the healing process of bone fracture, by means of histochemistry, microradiography and tetracycline labeling]. *Shigaku* 1969; 57(1):8-39.
- (32) Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systemic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-210.
- (33) Cruse P. Infection surveillance: identifying the problems and the high-risk patient. *South Med J* 1977; 70 Suppl 1:4-8.

- (34) Cruse P. Wound infection surveillance. *Rev Infect Dis* 1981; 3(4):734-737.
- (35) Cruse PJ. Incidence of wound infection on the surgical services. *Surg Clin North Am* 1975; 55(6):1269-1275.
- (36) Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973; 107(2):206-210.
- (37) Cruse PJ, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980; 60(1):27-40.
- (38) David R, Nissan M, Cohen I, Soudry M. Effect of low-power He-Ne laser on fracture healing in rats. *Lasers Surg Med* 1996; 19(4):458-464.
- (39) De Maria EJ, Dalton JM. *Cytokines in Trauma and Hemorrhage*. Landes Company, 1997.
- (40) De Maria EJ, Pellicane JV. *Cytokines in Trauma and Hemorrhage*. R.G. Landes Company, 1997.
- (41) Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: A review and lessons learned. *Shock* 1998; 9:1-11.
- (42) Dickson PL, DiPiro JT, Michael KA, Cheung RP, Hall EM. Effect of hemorrhagic shock on cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(3):389-392.
- (43) Fine J, Franf HA, Schneinburg F. The bacterial factor in traumatic shock. *Ann NY Acad Sci* 1952; 55:429-437.
- (44) Frank H, Seligman A, Fine J. Traumatic Shock. X. The treatment of hemorrhagic shock irreversible to replacement of blood volume deficiency. *J Clin Invest* 1945; 24:435-444.
- (45) Frankle M, Borrelli J. The effects of testosterone propionate and methenolone enanthate on the healing of humeral osteotomies in the Wistar rat. *J Invest Surg* 1990; 3(2):93-113.

- (46) Frymoyer JW, Pope MH. Fracture healing in the sciatically denervated rat. *J Trauma* 1977; 17(5):355-361.
- (47) Garces GL, Garcia Castellano JM, Nogales J. Longitudinal overgrowth of bone after osteotomy in young rats: influence of bone stability. *Calcif Tissue Int* 1997; 60(4):391-393.
- (48) Greiff J. A method for the production of an undisplaced reproducible tibial fracture in the rat. *Injury* 1978; 9(4):278-281.
- (49) Hansis M, Arens S. Pathophysiologie der postoperativen Infektentstehung an den Knochen und Weichteilen. *aktuelle Traumatologie* 1996; 26:183-191.
- (50) Hansis M, Arens S. Prophylaktische und therapeutische Anwendung von Antibiotika in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 1996; 99(5):316-322.
- (51) Hansis M, Arens S. Prophylaktische und therapeutische Anwendung von Antibiotika in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 1996; 99(5):316-322.
- (52) Harris BH, Powers J, Shaftan GW, Herbsman H. Vascular component of fracture healing in experimental diabetes. *Surg Forum* 1968; 19:450-451.
- (53) Hashimoto J, Yoshikawa H, Takaoka K, Shimizu N, Masuhara K, Tsuda T et al. Inhibitory effects of tumor necrosis factor alpha on fracture healing in rats. *Bone* 1989; 10(6):453-457.
- (54) Herbsman H, Asrani UF, Shaftan GW. An improved method for the evaluation of experimental fracture healing. *Surg Forum* 1966; 17:447-449.
- (55) Herrmann L. [Animal experimental studies of fracture healing with different methods of treatment] Tierexperimentelle Untersuchung zur Frakturheilung bei unterschiedlichen Behandlungsmodus. *Acta Biol Med Ger* 1968; 20(6):845-861.
- (56) Hess LH, Warner M, Okabe E. Hemorrhagic Shock. *Handbook of Shock and Trauma*. Raven Press, New York, 1983: 393-412.
- (57) Hierholzer S, Hierholzer G. [Antibiotic prophylaxis in accident surgery] Die Antibioticaprophylaxe in der Unfallchirurgie. *Chirurg* 1991; 62(12):861-865.

- (58) Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 1(8224):795-796.
- (59) Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta S, Paavolainen P, Gu XH, Terenghi G et al. Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide- immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience* 1993; 54(4):969-979.
- (60) Jones S, DiPiro JT, Nix DE, Bhatti NA. Cephalosporins for prophylaxis in orthopedic repair of femoral fractures. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:921-924.
- (61) Kase T, Skjeldal S, Nordsletten L, Reikeras O. Healing of tibial fractures is not impaired after acute hindlimb ischemia in rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117(4-5):273-276.
- (62) Kaufhold HW. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. *Hyg Med* 1994; 19:213-221.
- (63) Kernek CB, Perry A. Fracture healing in the rat tibia: open medullary pin versus closed medullary pin insertion. *Clin Orthop* 1981;(160):290-294.
- (64) Kernek CB, Wray JB. Cellular proliferation in the formation of fracture callus in the rat tibia. *Clin Orthop* 1973; 91:197-209.
- (65) Kirkeby OJ, Larsen TB, Nordsletten L, Skjeldal S, Ekeland A. Fracture weakens ipsilateral long bones: mechanical and metabolic changes after femoral or tibial injury in rats. *J Orthop Trauma* 1993; 7(4):343-347.
- (66) Knoferl MW, Angele MK, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Do different rates of fluid resuscitation adversely or beneficially influence immune responses after trauma-hemorrhage? *J Trauma* 1999; 46(1):23-33.
- (67) Koziol JM, Rush BF, Jr., Smith SM, Machiedo GW. Occurrence of bacteremia during and after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1988; 28(1):10-16.
- (68) Kreimeier U, Prückner S. Volumentherapie bei Hypovolämie und Schock. *Notfall und Rettungsmedizin* 1998; 1:119-129.

- (69) Kremer K, Müller E. Antibiotikaprophylaxe in der Traumatologie. Unfallheilkunde/Traumatologie 1979; 82:265-269.
- (70) Kuenneke M, Stinner B, Celik I, Lorenz W. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen : Cardiovascular adverse effects of antimicrobials in complex surgical cases. Eur J Surg 1996; Supl 576:24-28.
- (71) Kullmann L, Wouters HW. Längenwachstum der Tibia anlässlich eines Modellexperimentes der kongenitalen Unterschenkel-pseudarthrose. Arch Orthop Unfallchir 1975; 83(1):109-114.
- (72) Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK, Albright JA. Bone injury response. An animal model for testing theories of regulation. Clin Orthop 1996;(332):260-273.
- (73) Lane JM, Golembiewski G, Boskey AL, Posner AS. Comparative biochemical studies of the callus matrix in immobilized and non-immobilized fractures. Metab Bone Dis Relat Res 1982; 4(1):61-68.
- (74) Lindholm R, Lindholm S, Liukko P. Fracture healing and mast cells. I. The periosteal callus in rats. Acta Orthop Scand 1967; 38(2):115-122.
- (75) Lindholm R, Lindholm S, Liukko P. Mast cells and fracture repair. Ann Med Exp Biol Fenn 1967; 45(1):110-111.
- (76) Lindholm R, Lindholm S, Paasimäki J. Fracture healing and mast cells. 3. Action of combined growth hormone and thyrotropin. Acta Orthop Scand 1967; 38(2):129-132.
- (77) Lindholm R, Lindholm S, Rossi R. Histamine shock and fracture healing in rats, with special reference to the mast cell count in the periosteal callus. Ann Chir Gynaecol Fenn 1969; 58(2):180-182.
- (78) Lindholm S, Lindholm R, Liukko P. Fracture healing and mast cells. II. Influence of 17-hydroxy- corticosterone. Acta Orthop Scand 1967; 38(2):123-128.

- (79) Lindholm TS, Tornkvist H. Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the anti-inflammatory drug ibuprofen. An experimental study on adult rat with fracture. *Scand J Rheumatol* 1981; 10(1):38-42.
- (80) Livingston DH, Malangoni MA. An experimental study of susceptibility to infection after hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168(2):138-142.
- (81) Livingston DH, Malangoni MA. Increasing antibiotic dose decreases polymicrobial infection after hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(5):418-422.
- (82) Livingston DH, Wang MT. Continuous infusion of cefazolin is superior to intermittent dosing in decreasing infection after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1993; 165(2):203-207.
- (83) Lorenz W, Dick W, Junginger T, Ohmann C, Ennis M, Immich H et al. Induction of anesthesia and perioperative risk: influence of antihistamine H1 + H2-prophylaxis and volume substitution with Haemaccel-35 on cardiovascular and respiratory disturbances and histamine release. *Theor Surgery* 1988; 3:55-77.
- (84) Lorenz W, Reimund KP, Weitzel F, Celik I, Kurnatowski M, Schneider C et al. Granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis before operation protects against lethal consequences of postoperative peritonitis. *surgery* 1994; 116:925-934.
- (85) Lorenz W, Troidl W, Fingerhut A, Rothmund M. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen - the different ways to reach consensus. *Eur J Surg* 1996; suppl 576:5-8.
- (86) Mader JT, Cierny G3. The principles of the use of preventive antibiotics. *Clin Orthop* 1984;(190):75-82.
- (87) Madsen JE, Aune AK, Falch JA, Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta S et al. Neural involvement in post-traumatic osteopenia: an experimental study in the rat. *Bone* 1996; 18(5):411-416.

- (88) Madsen JE, Berg-Larsen T, Kirkeby OJ, Falch JA, Nordsletten L. No adverse effects of clodronate on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1998; 69(5):532-536.
- (89) Marx GF, Meteo CV, Orkin LR. Computer analysis of postanesthetic deaths. *Anesthesiology* 1973; 39:54.
- (90) Masuda T, Salvi GE, Offenbacher S, Felton DA, Cooper LF. Cell and matrix reactions at titanium implants in surgically prepared rat tibiae. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997; 12(4):472-485.
- (91) McKindley DS, Fabian TC, Boucher BA, Croce MA, Proctor KG. Antibiotic pharmacokinetics following fluid resuscitation from traumatic shock. *Arch Surg* 1995; 130(12):1321-1328.
- (92) Mendez AA, Bartal E, Grillot MB, Lin JJ. Compression (Salter-Harris Type V) physeal fracture: an experimental model in the rat. *J Pediatr Orthop* 1992; 12(1):29-37.
- (93) Miles AA, Miles EM, Burke JF. The value and duration of defense reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957; 38:79.
- (94) Molster A, Gjerdet NR, Raugstad TS, Hvidsten K, Alho A, Bang G. Effect of instability of experimental fracture healing. *Acta Orthop Scand* 1982; 53(4):521-526.
- (95) Molster AO, Gjerdet NR, Alho A, Bang G. Fracture healing after rigid intramedullary nailing in rats. *Acta Orthop Scand* 1983; 54(3):366-373.
- (96) Moore FA, Moore EE, Poggetti R. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991; 31:629-638.
- (97) Mosekilde L, Bak B. The effects of growth hormone on fracture healing in rats: a histological description. *Bone* 1993; 14(1):19-27.

- (98) Nielsen HM, Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT. Growth hormone promotes healing of tibial fractures in the rat. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(3):244-247.
- (99) Norden CW. Experimental osteomyelitis. I. A description of the model. *J Infect Dis* 1970; 122(5):410-418.
- (100) Nordsletten L, Madsen JE, Almaas R, Rootwelt T, Halse J, Kontinen YT et al. The neuronal regulation of fracture healing. Effects of sciatic nerve resection in rat tibia. *Acta Orthop Scand* 1994; 65(3):299-304.
- (101) Nyman MT, Gao T, Lindholm TC, Lindholm TS. Healing of a tibial double osteotomy is modified by clodronate administration. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996; 115(2):111-114.
- (102) O'Neill PJ. *Cytokines in Trauma and Hemorrhage*. R.G. Landes Company, 1997.
- (103) Otto TE, Patka P, Haarman HJ. Closed fracture healing: a rat model. *Eur Surg Res* 1995; 27(4):277-284.
- (104) Papatheofanis FJ, Ray RD. Experimental use of adhesives in the repair of transverse fractures of the rat and rabbit. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983; 10(4):247-265.
- (105) Pellicane JV, De Maria EJ, Abd-Elfattah A. Interleukin-1 receptor antagonist improves survival and preserves host susceptibility to sepsis following hemorrhagic shock. *surgery* 1993;278-284.
- (106) Penttinen R. Biochemical studies on fracture healing in the rat, with special reference to the oxygen supply. *Acta Chir Scand Suppl* 1972; 432:1-32.
- (107) Pollak D, Floman Y, Simkin A, Avinezer A, Freund HR. The effect of protein malnutrition and nutritional support on the mechanical properties of fracture healing in the injured rat. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10(6):564-567.
- (108) Probst A, Jansen H, Ladas A, Spiegel HU. Callus formation and fixation rigidity: a fracture model in rats. *J Orthop Res* 1999; 17(2):256-260.

- (109) Raekallio J, Kovacs M. Adenosine triphosphatase activity in the initial phase of fracture healing. A histochemical study on rats. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1969; 17(1):41-46.
- (110) Reed LL, Martin M, Manglano R, Newson B, Kocka F, Barrett J. Bacterial translocation following abdominal trauma in humans. *Circ Shock* 1994; 42(1):1-6.
- (111) Rissing JP, Buxton TB, Fisher J, Harris R, Shockley RK. Arachidonic acid facilitates experimental chronic osteomyelitis in rats. *Infect Immun* 1985; 49(1):141-144.
- (112) Rissing JP, Buxton TB, Weinstein RS, Shockley RK. Model of experimental chronic osteomyelitis in rats. *Infect Immun* 1985; 47(3):581-586.
- (113) Rumney TG, Wray JB. Role of the thyroid in fracture healing in the rat. *Surg Forum* 1965; 16:453-454.
- (114) Rush-BF J, Sori AJ, Murphy TF, Smith S, Flanagan-JJ J, Machiedo GW. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. The link between trauma and sepsis? *Ann Surg* 1988; 207(5):549-554.
- (115) Sarker AB, Nashimuddin AN, Islam KM, Rabbani KS, Rahman M, Mushin AU et al. Effect of PEMF on fresh fracture-healing in rat tibia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1993; 19(3):103-112.
- (116) Scharf W, Kauffler R, Kwasny O. Analyse der Infektionen nach operativen Eingriffen an Knochen, Gelenken, Banern und Sehnen. *Unfallchirurg* 1988; 91(3):118-123.
- (117) Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systemic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:961-964.
- (118) Schilling T, Muller M, Minne HW, Ziegler R. Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(2):160-166.

- (119) Schrott HE, Melde D, Albrecht J, Hipp R, Thermann H, Tscherne H. Der Einfluß der Splenektomie auf die Frakturheilung. Langenbecks Arch Chir 1997; Forumband 97:709-713.
- (120) Schulitz KP, Winkelmann W, Schoening B. The prophylactic use of antibiotics in alloarthroplasty of the hip joint for coxarthrosis. Arch Orthop Traum Surg 1980; 96:79-82.
- (121) Schurman DJ, Hirshman HP, Burton DS. Cephalothin and cefamandole penetration into bone, synovial fluid, and wound drainage fluid. J Bone Joint Surg Am 1980; 62(6):981-985.
- (122) Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, van Griensven M, Martin M, Regel G. Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. J Trauma 1998; 44(5):874-882.
- (123) Seifert G. Morphologic and biochemical aspects of experimental extraosseous tissue calcification. Clin Orthop 1970; 69:146-158.
- (124) Shtacher G, Firschein HE. Collagen and mineral kinetics in bone after fracture. Am J Physiol 1967; 213(4):863-866.
- (125) Sietsema WK. Animal models of cortical porosity. Bone 1995; 17(4 Suppl):297S-305S.
- (126) Simmons DJ, Cohen M. Postfracture linear bone growth in rats: a diurnal rhythm. Clin Orthop 1980;(149):240-248.
- (127) Singh G, Chaudry KI, Chudler LC, Chaudry IH. Depressed gut absorptive capacity early after trauma-hemorrhagic shock. Restoration with diltiazem treatment. Ann Surg 1991; 214(6):712-718.
- (128) Stephan RN, Kupper TS, Geha AS, Baue AE, Chaudry IH. Hemorrhage without tissue trauma produces immunosuppression and enhances susceptibility to sepsis. Arch Surg 1987; 122(1):62-68.

- (129) Sun Y, Hardaway RM, Williams CH. Comparison of bacterial translocation during traumatic shock and hemorrhagic shock in rats. *Int Surg* 1997; 82(2):134-136.
- (130) Tornkvist H, Lindholm TS. Effect of ibuprofen on mass and composition of fracture callus and bone. An experimental study on adult rat. *Scand J Rheumatol* 1980; 9(3):167-171.
- (131) Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. ATP-MgCl₂ restores depressed endothelial cell function after hemorrhagic shock and resuscitation. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2):H1390-H1396.
- (132) Weigelt JA, Haley RW, Seibert B. Factors which influence the risk of wound infection in trauma patients. *J Trauma* 1987; 27(7):774-781.
- (133) Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH. Severe depression of host immune functions following closed-bone fracture, soft tissue trauma and hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1998; 26(8):1372-1378.
- (134) Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM, Ayala A, Williams C, Chaudry IH. Immune function is more compromised after closed bone fracture and hemorrhagic shock than hemorrhage alone. *Arch Surg* 1996; 131(9):995-1000.
- (135) Wiggers C. *Physiology of Shock. The heart in Shock*. New York: Commonwealth press, 1950: 287-315.
- (136) Wolfe MW, Cook SD. Use of osteoinductive implants in the treatment of bone defects. *Med Prog Technol* 1994; 20(3-4):155-168.
- (137) Wray JB. Changes in liver composition following fracture of the tibia in the rat. *J Trauma* 1967; 7(6):811-817.
- (138) Xu YX, Ayala A, Chaudry IH. Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998; 44(2):335-341.
- (139) Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G. The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. *Inflamm Res* 1998; 47(5):201-210.

(140) Ziegenfuß T. Notfallmedizin. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1996.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Celik, Daume, Daut, Egbring, Emmons, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Gemsa, Geus, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Havemann, Hilgermann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kummer, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, Mannherz, Mennel, Moll, Oertel, Pfab, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Seifart, Seitz, Seyberth, Simon, Slenzka, Steiniger, Thomas, v.Wichert, Voigt, Wiegand

8.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Einfluss der Antibiotikaapplikation und ihre adversen Effekte auf den perioperativen Verlauf sowie auf die Frakturheilung bei Schwerverletzten nach Osteosynthesen an langen Röhrenknochen - Etablierung eines Tiermodells -

im Institut für Theoretische Chirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. med. W. Lorenz mit Unterstützung durch seine Mitarbeiter, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe, und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinen in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Junge A., Seitz S., Krueger A., Brueck E., Gotzen L., Lorenz W., Celik I.
Influence of antibiotic prophylaxis on mortality and perioperative histamine release in trauma: experiments with clinic modelling randomized trials in animals
Inflamm. Res.51, Supplement 1 (2002) S27-S28

Celik I., Junge A., Krueger A., Seitz S., Brueck E., Gotzen L., Lorenz W. (2000)
Influence of antibiotic prophylaxis on perioperative risk in traumatology with the new concept of clinic modelling randomised trials in animals
Br J Surg 2000, 87, 949

Junge A., Celik I., Krueger A., Seitz S., Gotzen L., Lorenz W. (1999)
Klinik-Modellierende randomisierte Studien (CMRT: Clinic modelling randomized trial) am Tier als neues Konzept in der Unfallchirurgie am Beispiel eines hämorrhagischen Schockmodells der Ratte zur Erforschung des perioperativen Risikos
Hefte zu Der Unfallchirurg (Hrsg. P. Hertel und K. H. Rehm) 275:89-90

8.3 Danksagung

Herrn Professor Dr. W. Lorenz, Direktor des Institutes für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg, danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die Möglichkeit in seinem Institut für Theoretische Chirurgie die zur Etablierung dieses Tiermodells notwendigen Tierversuche durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. L. Gotzen, Direktor der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps-Universität Marburg danke ich für die klinische Unterstützung, die in Zusammenhang mit dieser experimentellen Arbeit nötig war.

Herrn PD Dr. Ilhan Celik und Dr. Andreas Junge möchte ich für ihr Engagement und ihre oftmals geduldige Leitung danken. Auch danke ich ihnen für ihr Vertrauen bei der Durchführung der Versuche, die gute Betreuung und zahlreichen Anregungen bei der schriftlichen Niederlegung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern des Instituts für Theoretische Chirurgie insbesondere Herrn Sebastian Seitz, Frau Ingeborg Muttschall, Herrn Armin Demant und Herrn Dieter Künkel für deren tatkräftige Unterstützung im Labor und bei den Tierversuchen.

Tabelle 5:

Übersicht über die in unterschiedlichen Versuchen mit Tibiafrakturen verwendeten Narkoseformen.

Literaturliste	Tierart	Gewicht/Alter	Narkosemedikament	Applikationsform
(113)	90 Sprague-Dawley	?	Äther	Inhalation
(55)	140 Wistar-Ratten	206 ± 26g	Äther	Inhalation
(74)	weiße Ratten	120-145g	Äther	Inhalation
(75)	25 weiße Ratten	ø = 134,6g	Äther	Inhalation
(124)	Sprague-Dawley	230 ± 10g	Äther	Inhalation
(137)	60 Sprague-Dawley	ø = 300g	Pentobarbital	60mg/kg/KG i.p
(109)	Albino-Ratten	4 Monate	Äther	Inhalation
(77)	55 weiße Ratten	?	Äther	Inhalation
(106)	301 Wistar Ratten	134,6 ± 0,6g	Äther	Inhalation
(19)	280 Wistar-Ratten	300g	Äther	Inhalation
(64)	42 Sprague-Dawley	?	Sodium-Pento-Barbital	?
(71)	86 Wistar-Ratten	80g	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	?
(48)	42 Hooded Rats	185-353g	Sodium-Pentothal	60mg/kg/KG i.p
(126)	Wistar-Ratten	50-175g	Sodium-Pento-Barbital	30mg/kg/KG i.p
(130)	60 Sprague-Dawley	ø = 470g	Äther	Inhalation
(79)	59 Sprague-Dawley	ø = 471g	Äther	Inhalation
(63)	146 Sprague-Dawley	?	Pentobarbital	?
(7)	115 weiße Ratten	207 ± 17g	Fentanyl-Fluanisone-Citrat+ Äther	?
(5)	39 Wistar-Ratten	225 ± 23g	Fentanyl-Fluanisone-Citrat+ Äther	?
(73)	75 Sprague-Dawley	250g	Fluothan	Inhalation
(94)	10 Wistar-Ratten	300-350g	Äther	Inhalation
(95)	48 Wistar-Ratten	292-408g	Fentanyl-Fluanisone	0,15 ml s.c.
(6)	43 Wistar-Ratten	?	Fentanyl-Fluanisone-Citrat+ Äther	?
(111)	107 Sprague-Dawley	300-400g	Ketamin+Xylazinehydrochlorid	50mg+10mg i.v.
(107)	48 Sabra-Ratten	307 ± 16g	Barbiturate	?
(1)	24 Long-Evans-Ratten	160-315g	Äther	Inhalation
(13)	56 Wistar-Ratten	90 Tage	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p

Tabelle 5 (Fortsetzung):

Literaturliste	Tierart	Gewicht/Alter	Narkosemedikament	Applikationsform
(21)	80 Wistar-Ratten	3 Monate	Äther	Inhalation
(14)	56 Wistar-Ratten	2 Jahre/3Monate	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p
(98)	65 Wistar-Ratten	3 Monate/300g	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p
(119)	71 Lewis-Ratten	300 ± 50g	Ketamin/Xylazin	i.m./ postOP Trinkwasser
(92)	Sprague-Dawley	5 Wochen	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	50mg/kg/KG i.p
(15)	73 Wistar-Ratten	90 Tage	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p
(12)	Wistar-Ratten	90 Tage	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p
(65)	59 Wistar+Lewis	?	Fentanyl-Fluanisone + Dormicum	s.c.
(59)	16 Wistar-Ratten	300 ± 50g	Fentanyl-Fluanisone + Dormicum	1:3 verd. 2ml/kg/KG
(115)	80 Long-Evans Ratten	150-250g	Äther	Inhalation
(97)	64 Wistar-Ratten	3 Monate	Pentobarbital	50mg/kg/KG i.p
(100)	45 Wistar-Ratten	226-270g	Fentanyl-Fluanisone + Dormicum	s.c.
(3)	88 Sprague-Dawley	300-350g	Ketanest	44mg/kg/KG i.m.
(103)	24 Wistar-Ratten	250 ± 6g	Ketamin + Rompun	75 bzw. 8 mg/kg/KG i.m.
(101)	20 Albino-Ratten	290-380g	Fentanyl-Fluanisone	0,6 ml s.c.
(38)	62 Sprague-Dawley	225-300g	10% Chloralhydrat	400mg/kg/KG
(87)	45 Wistar-Ratten	226-270g	Fentanyl+Fluanisone+Dormicum	0,315+10+5mg/kg/KG s.c
(72)	Fischer-Ratten	8-10 Wo 200g	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	50mg/kg/KG i.p
(47)	105 ?	5 Wochen	Chloralhydrat	0,1ml/kg/KG i.p.
(9;10)	54/30 Sprague-Dawley	400-500g	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	50mg/kg/KG i.p
(4)	80 Wistar-Ratten	300-350g	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	50mg/kg/KG i.p
(90)	Wistar-Ratten	300-400g	Sodium-Pento-Barbital (Nembutal)	50mg/kg/KG i.p
(88)	35 Wistar-Ratten	313-381g	Fentanyl+Fluanisone+Dormicum	0,315+10+5mg/kg/KG s.c
(118)	?	180-200g	Äther	Inhalation
(61)	Wistar-Ratten	250-300g	Fentanyl+Fluanisone+Dormicum	0,115+5,75+2,875mg/kg/KG
(108)	16 Wistar-Ratten	290-310g	Ketamin+Diazepam	100+3mg/kg/KG postOP Tramal

Tabelle 13:

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Mølster et al. 1983	48 Wistar-Ratten 292-408 g	Fentanyl-Fluanisone 0,15 ml s.c	Tibia-Osteotomie mit Säge 4-5mm unterhalb Tuberositas Tibiae	offene Marknagelung; bis 1,4 mm aufbohren; Nagelung mit Nagel = ø 1,4 mm, Länge 3cm nach proximal durch vordere Tibia, dann zurück nach distal; distale 4-6mm der Fibula entfernen	35 Nägel in situ 9 Non-Unions 2 freie Rotation der Frag. 35 von 46 = 76,08%	schlecht reproduzierbare Osteosynthese
Nordsletten et al. 1994	45 Wistar-Ratten 226-270 g	Fentanyl-Fluanisone-Citrate + Midazolam s.c.	Tibia und Fibula Fraktur nach intramedullärer Schienung Die Hälfte der Tiere erhält eine Resektion des N. Ischiadicus	geschlossene Marknagelung; mit 18 G Kanüle unter Tub. Tib. aufbohren, darin einführen 21 G Kanüle und 25 G Mandrin; bis auf Mandrin alles etwas zurück ziehen; manuelle #; über Mandrin auffädeln, abschneiden; „Seldinger-Technik“;	3 Tote vor Narkose-Ende 9 ischämische Hautveränderungen 33 von 45 = 73,33 %	viele zu erklärende Hautveränderungen
Nyman et al. 1996	20 original Albino-Ratten 290-380g	Fentanyl-Fluanisone 0,6 ml s.c	Tibia-Osteotomie mit Säge; 5-6mm Block schneiden+devaskularisieren;	geschlossene Marknagelung bei Osteotomie 0,7mm Nagel durch Tuberositas Tibiae nach distal; Block aufgefädelt	Gruppe A= 2 Tot, 1 disloz. Gruppe B = 2 disloziert 15 von 20 = 75 %	
Rumney et al. 1965	90 Sprague-Dawley	Äther	Tibia-Osteotomie mit Säge; mittleres Tibia Drittel	Fixation mit kleinem intramedullärem K-Draht; Ratten wurden vorher teilweise Thyroidektomiert	kein Unterschied in der Frakturheilung ø Drop-Outs	
Hukkanen et al. 1993	16 Wistar-Ratten 350 ± 50 g	Fentanyl-Fluanisone+ Dormicum 1:3 verd. 2ml/kg KG	Tibia + Fibula # mit von Aro et al. (257) modifiz. 3-Punkt-Biegung nach vorrausgegangener Marknagelung	Hautschnitt lat. OS; Längsinzision durch das Lig.pat. bis auf Tuberculum; Markraum mit 0,8 Injektionsnadel an Tibiavorderkante aufbohren; 0,7 mm Nagel einführen; abschneiden; anschließende Frakturierung mit	Ratten mit Abweichung von mehr als 5 ° werden ausgeschlossen	
Aro et al. 1985	43 weibliche Wistar-Ratten Gewicht = ?	Fentanyl-Fluanisone-Citrate + Äther	Tibia + Fibula # mit von Greiff (170) modifiz. 3-Punkt-Biegung nach vorrausgegangener Marknagelung	Zugang bis zum Markraum wie (128); Draht 0,5 oder 0,6 mm einschrauben; 2. kürzerer Draht parallel zum proximalen „Verriegeln“; Manuelle # unterer Schaft; 0,5mm=flexible Fixation, 0,6mm=halbstarre Fixation	9 dislozierte Nägel 34 von 43 = 79,1 %	schlecht reproduzierbare Osteosynthese

Tabelle 13 (Fortsetzung) :

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Greiff et al. 1978	42 Hooded Rats ø 251 (185-353g)	Sodium-Pentothal 60 mg/kg/KG i.p.	Tibia + Fibula # mit 3-Punkt-Guillotine nach vorrausgegangener Marknagelung	1mm Loch med. vom Tub.tib bohren; leicht gebogener 0,8 mm Nagel per Hand eingeführt; abschneiden; mit Histoacryl verschließen; Setzen der Fraktur (manuell nicht möglich)	9 dislozierte Nägel 14 Nägel >5° verbogen	schlecht reproduzierbare Osteosynthese
Mølster et al. 1982	10 Wistar-Ratten 300-350g	Äther	Tibia-Osteotomie mit Säge 4-5mm unterhalb Tuberositas Tibiae Fibula manuell #	beidseitige Fraktur Vorgehen wie (97) nur zwei unterschiedliche 1,4 mm Nägel: links = 1. Nagel fest, Re.:2. Nagel flexibel in der Mitte	flexibel: bis auf einen Draht alle gebrochen sonst alle # geheilt	Flexible schneller als starre Fixation
Herrmann et al.1967	140 m. Wistar-Ratten 206 ± 26 g	Äther	manuelle # in Schaftmitte	Unterschiedliche Behandlungen in 4 Gruppen: 1=keine Behandlung; 2=reponieren und „Cast“; 3=Küntschner-Marknaglung; 4=Platte mit Cerclage	Physiologische Parameter z.B.:Eiweiß,Calzium und Knochenfestigkeit werden bestimmt	Stabilität vs. Biologische Belastung
Bak et al.1989	36 Alte (2Jahre) vs. 28 junge (3 Monate) m. Wistar-Ratten	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # 2mm über Tib-Fib-Synosthose mit 3-Punkt-Zange	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit 0,8mm Stahl-Nagel	<u>Alte</u> : 19 raus,10 gebroch. o. gebogener Nagel, 2disloziert, 4 Tumor, 1Parese, 2 Tod,= 47,2% <u>Jung</u> : 4 raus = 85,71%	Die Heilung ist nach 80 Tagen bei alten Ratten schlechter als bei jüngeren
Bak et al.1993	3 Monate alte w. Wistar-Ratten	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # 2-4mm über Tib-Fib-Synosthose mit 3-Punkt-Zange	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit größtem Nagel der paßt	Einwirkung von hSTH auf biomech. Stabilität Steigt bei Gabe von hSTH	
Hulth et al. 1990	Ratten ø 100g	?	re Tibia manuell # nach Marknagelung	dünner Draht wird unterhalb der Tub.Tib intramedullär eingebracht danach #	Beschreibung der Blutgefäße während Heilung	

Tabelle 13 (Fortsetzung) :

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Aro et al.1981	115 w Ratten ø 207± 17 g	Fentanyl-Fluanisone-Citrate + Äther	Tibia + Fibula # mit von Greiff (170) modifiz. 3-Punkt-Biegung nach vorrausgegangener Marknagelung	Zugang bis zum Markraum wie (128); Draht 0,5 einschrauben; Manuelle # unterer Schaft; 0,5mm=flexible Fixation; Fraktur und OP auf beiden Seiten	unterschiedliche Denervation; dann Fraktur-Heilung verzögert von 230 # nur 181 OK = 78,70%	
Kerneck et al. 1981	146 Sprague-Dawley Ratten	Pentobarbital ?	Tibia + Fibula werden per Hand 90° in die eine und dann 90° in die andere Richtung #	offene vs. geschlossene Marknagelung; entweder offen mit 20G-Kanüle oder geschlossen durch ungebohrtes Einbringen der 20G-Nadel durch Tub.Tib. (häufig schwierig)	offen 64/72= 88,88%; geschl. 69/74=93,24%	geschlossen besser bei milden nicht bei schweren #
Aro et al. 1982	39 Wistar-Ratten 225 ± 23g	Fentanyl-Fluanisone-Citrate + Äther	Tibia + Fibula # mit von Greiff (170) modifiz. 3-Punkt-Biegung nach vorrausgegangener Marknagelung	Zugang bis zum Markraum wie (128); Bohren des Schaftes 0,5-1mm; Draht 0,5 o. 0,8mm einschrauben; Manuelle # unterer Schaft; Fraktur und OP auf beiden Seiten flexibel = 0,5mm; starr = 0,8 mm	0,5=34# ; 25/34=73,53% 0,8=36# ; 29/36=80,56% 0,5: 8=disloziert, 0,8: 5 disloziert,	flexibel alle Fibulae #; starr= Fibulae nicht geheilt
David et al. 1996	62 Sprague-Dawley Ratten w. 225-300 g	10%iges Chloralhydrat 400mg/kg/KG	Tibia-Osteotomie beider Hinterbeine	antero medialer Zugang zur Tibia; Osteotomie mit anschließender offener Marknagelung mit intramedullärem K-Draht Cefazolin 200mg/kg/KG ip prae OP	rechte Tibia wird mit He-Ne-Laser behandelt	ø Unterschied in der Fraktur-Heilung
Otto et al. 1995	24 w. Wistar-Ratten 250±6g	Ketamin 75mg/kg/KG Rompun 8mg/kg/KG beides i.m.	geschlossene Fraktur mit 3-Punkt Zange 3 Gruppen; A= nur #; B= offene #; C= post geschlossener Nagelung	Knie freipräparieren; mit 1,1mm (19G) Kanüle den Markraum (Tub.Tib.) eröffnen; 2-3 flexible polylactic acid wires (ähnlich Nancy-Nägeln) 0,5*15-25mm einführen und dann #; Gruppe B wird offen frakturiert ohne Nägel	geschlossenes Modell zeigt keine Infektionen	

Tabelle 13 (Fortsetzung) :

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Madsen et al. 1996	45 m. Wistar-Ratten ø 253 (226-270g)	Fentanyl-Citrate 0,1575 mg/ml Fluanisone 5mg/ml Dormicum 2,5mg/ml 2ml/kg/KG s.c.	Tibia und Fibula Fraktur nach intramedullärer Schiendung Die Hälfte der Tiere erhält eine Resektion des N. Ischiadicus	geschlossene Marknagelung; mit 18 G Kanüle unter Tub. Tib. aufbohren, darin einführen 21 G Kanüle und 25 G Mandrin; bis auf Mandrin alles etwas zurück ziehen; manuelle #; über Mandrin auffädeln, abschneiden; „Seldinger-Technik“; Cast = Fuß in Extension + Knie 90°	Femur-Osteopenie nach Tibia # unterliegt dem Nerven-System; nach Neurektomie verlangsamt Knochen- Turnover nach Tibia- Fraktur	These: Frakturheilung unterliegt Nervensystem
Bak et al. 1992	73 90 Tage alte Wistar- Ratten	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # mit 3- Punkt-Zange auf vier unterschiedlichen Höhen der distalen Tibia	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit 0,73mm Nagel	Einige nicht quantifizierte Drop-outs; Fraktur- Höhe ist sehr wichtig für vergleichbare #- Heilung	Frakturen sollten immer auf selber Höhe sein
Papatheofanis et al. 1982	8 Sprague- Dawley Ratten 300- 400g	?	Osteotomie der Tibia mit Säge, Fibula wird nicht frakturiert	nach Osteotomie wird das Periost bis 1,5cm von der Fraktur entfernt; Blut und KM werden entfernt; Hämostase im Markraum durch Gaze; Trocknen; Ansäuern; Marknagelung mit 0,8*1,5cm Knochenspänen;	Kleben mit Alkyl 2- Cyanoacrylat zeigt gute Effekte; nach 21 Tagen Einbau des Knochens in den Kallus	
An et al. 1994	88 Sprague- Dawley Ratten 300- 350g	Ketanest 44mg/kg/KG i.m.	standard # mit 3- Punkt-Guillotine nach An nach bilateraler Marknaglung beider distaler Tibiae	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; Eröffnung des Markraumes mit 20G-Kanüle gleichzeitig aufbohren bis 5mm über OSG; geschl. Marknagelung mit 0,9mm K-Draht	Von 176 Tibiae hatten 158 eine reproduzierbare Fraktur alle gut geheilt.	
Schratt et al. 1990	71 Lewis- Ratten 300±50g	Ketamin/Xylazin i.m. post OP über Wasser Schmerzmittel	Quere Osteotomie der Tibia mittl. Schaftdrittel mit Säge	offene Osteosynthese; intramedulläre Schiendung mit Kanüle; nach Osteosynthese Splenektomie bei der Hälfte der Tiere	postoperative Ausfallsrate durch Instabilität oder Infekt in beiden Gruppen 6%	Splenektomie führt zur Verlangsamun g der Heilung

Tabelle 13 (Fortsetzung) :

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Pollak et al. 1986	48 m Sabra-Ratten 307±16g	Barbiturate	Quere Osteotomie der Tibia mittl. Schaftdrittel mit Säge	offene Marknagelung; bis 1,0 mm aufbohren; Nagelung mit Nagel = ø 0,9 mm, Länge 3cm nach proximal durch vordere Tibia, dann zurück nach distal; obligate Fibula # nicht versorgt; entfernen	4 Gruppen unterschiedlich ernährt; Unterschiede dann auch in der Fraktur-Heilung	
Aro et al. 1990	25 Zwei Monate alte Sprague-Dawley Ratten ø 226g SA 7g	?	bilaterale manuelle Tibia-Fraktur nach Marknagelung	geschlossene Marknagelung mit drei unterschiedlich langen 0,4mm Nägeln, die kurz unterhalb der Tub.Tib eingebracht werden	i.m. 25mg Oxytetracyclin am OP-Tag + wöchentlich	Beschreibung der Histologie
Mosekilde et al. 1993	64 3 Monate alte w. Wistar-Ratten	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # 2mm über Tib-Fib-Synosthose der re. Tibia mit 3-Punkt-Zange	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit 0,76mm K-Draht	2 Gruppen eine mit biochemisch hergestelltem humanem GH (bhGH)	initiale Stimulation der Kallus-Bildung
Andreshak et al. 1997	80 Wistar-Ratten 300-350g	Sodium-Pentobarbital (Nembutal®) 50mg/kg/KG	Tibia Knochendefekt	geschlossene Marknagelung durch Einbringen eines 0,73mm K-Drahtes unterhalb Tub.Tib.; Mit Rongeur Defekt Erzeugung Tibia-Diaphyse in der Mitte zw. Tub.Tib. und Tib-Fib-Syndesmose	unterschiedliche Knochen-Ersatzmaterialien	
Schratt et al. 1997	71 Lewis-Ratten 300±50g	Ketamin/Xylazin i.m.	Quere Osteotomie der Tibia mittl. Schaftdrittel mit Säge	offene Osteosynthese; intramedulläre Schienung mit Kanüle; nach Osteosynthese Splenektomie bei der Hälfte der Tiere	postoperative Ausfallsrate durch Instabilität oder Infekt in beiden Gruppen 6%	Splenektomie führt zur Verlangsamung der Heilung
Bak et al. 1988	56 90 Tage alte Wistar-Ratten 300 g	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # mit 3-Punkt-Zange auf Höhe der distalen Tibia	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit 0,8mm Nagel	23 ausgeschlossen. 7 Fraktur außerhalb, 9 Nagel gebogen, 2 Infekt, 2 Pseudarthrose,	33/56 = 58,9% Heilung nach 80 Tagen nicht abgeschlossen

Tabelle 13 (Fortsetzung) :

Übersicht über die bisher durchgeführten Tierversuche mit intramedullärer Schienung von Tibiafrakturen der Ratte

Autor	Tierart + Gewicht	Narkose	Fraktur	OP Verfahren in Kürze	Fragestellung / Drop-Outs	Ergebnis
Nielsen et al. 1991	65 3 Monate alte Wistar-Ratten 300 g	Pentobarbital 50mg/kg/KG i.p.	standard # mit 3-Punkt-Zange auf Höhe der distalen Tibia	1cm Incision über der Tibia; 1mm Loch 4 mm unter Tub.Tib und 2 mm medial; kein Aufbohren des Markraumes ; geschl. Marknagelung mit 0,79mm Nagel	b-hGH für 1,2 oder 3 Wochen, + Placebo	erhöht Stabilität,
Madsen et al. 1998	35 Wistar-Ratten 313-381 g	Fentanyl-Fluanisone-Citrate + Midazolam s.c.	Tibia und Fibula Fraktur nach intramedullärer Schienung mit spezieller Zange	geschlossene Marknagelung; mit 18 G Kanüle unter Tub. Tib. aufbohren, darin einführen 21 G Kanüle und 25 G Mandrin; bis auf Mandrin alles etwas zurück ziehen; manuelle #; über Mandrin auffädeln, abschneiden; „Seldinger-Technik“;	Streptomycin 75mg i.p. alle Tiere Clodronate in unterschiedlichen Dosen gegen Placebo	höherer Bone MineralContent + Bone Mineral Density bei Clodronate
Lane et al. 1982	75 Sprague-Dawley m 250 g	Fluothane		1cm Hautinzision über Tibia; stumpfe Präparation der Muskeln und des Periosts; 1/3 der Zirkumferenz mit Osteom aufsägen und manuell frakturieren; retrograde Marknagelung	Imobilisation vs. Nicht-immobilisation	
Kirkeby et al. 1993	59 Wistar + Lewis Ratten	Fentanyl/Fluanison on Midazolam		Alotransplantation von 9mm Tibia einer Toten Ratte in Lebende; anschließend Marknagelung;		
Ahmed et al.1987	24 Long-Evans-Ratten 160-315g	Diethyl-Ether	Ampicillin 30-40mg	Tibia-Schaft-# mit Osteom; intramedulläre K-Draht Osteosynthese 2 Gruppen unterschiedliche elektrische Stimulation	A=7gut/5schlecht B=alle 11 gut GUT=78,06%	
Probst et al.1999	16 Wistar-Ratten m. 290-310g	100mg/kg/KG Ketamine + 3mg/kg/KG Diazepam	Post Op 3 Tropfen 100mg/ml Tramal per os	Mittlerer Teil des Tibia-Plateaus freipräparieren; Med. wird der Markraum mit Bohrer eröffnet; Aufbohren mit 0,9mm Nadel;Flexible Kanüle außen 1,1mm innen 0,7 mm; Fixation des Beines und manuelle Fraktur	2 Gruppen starrer Stahl-Nagel vs. Polypropylen Beide Ø=0,7mm	

Tabelle 12: Übersicht über die radiologischen Ergebnisse aller Versuche

Versuchstag	Tiere	OK	disloziert	Lokalisation	Fibula #	Kallus gut	Klinik gut
	gesamt						
17.11.98	19	17	2	zu kurz	0	19	19
26.11.98	18	17	1	zu kurz/distal perf.	0	18	18
01.12.98	17	17	0		0	17	17
03.12.98	15	14	1	distal perforiert	0	14	15
16.12.98	20	20	0		0	20	20
17.12.98	18	18	0		0	18	18
25.01.99	10	10	0		0	10	10
27.01.99	10	9	0		1	10	10
04.02.99	8	8	0		1	8	8
17.08.99	6	6	0		0	6	6
25.08.99	8	8	0		1	8	8
26.08.99	7	6	1	ventral perforiert	1	7	7
01.09.99	7	7	0		0	7	7
02.09.99	20	19	1	distal perforiert	1	20	20
09.09.99	20	20	0		0	20	20
29.09.99	6	5	1	distal perforiert	0	6	5
13.10.99	5	5	0		0	5	5
20.10.99	9	8	0		1	9	9
03.11.99	6	6	0		0	6	6
Summe	229	222	7		6	229	228
%		96,9	3,06		2,62	100	99,6