

# 1. Einleitung

## 1.1 Fraktur und Weichteilschaden

Jede Fraktur führt neben einer Schädigung des Knochens auch immer zu einer Verletzung der umliegenden Weichteile. Das Ausmaß und die jeweilige Schwere der Weichteilschädigung besitzen dabei zentrale Bedeutung für das Frakturmanagement. Gerade die Prognose komplexer Extremitätenverletzungen wird maßgeblich durch die Weichteilschädigung bestimmt (6, 71, 96, 120, 134, 144).

Die diagnostische und therapeutische Problematik geschlossener Weichteilschäden liegt in der Unzugänglichkeit der unter der zwar geschädigten, aber noch geschlossenen Haut liegenden verletzten Weichteile. Dadurch ist die Beurteilung der Schwere und des Ausmaßes des Weichteilschadens sowohl unmittelbar nach dem Trauma als auch im weiteren klinischen Verlauf erschwert. Eine Einschätzung der Skelettmuskelvitalität ist allenfalls indirekt möglich. Dagegen steht bei offenen Weichteilschäden die Gefahr einer Kontamination der Wunde mit Infektion (167), möglichem Substanzverlust an Knochen und Weichteilen mit Deperiostierung der übrigen Fragmente im Vordergrund. Die Schwierigkeit bei der (präoperativen) Beurteilung des Schadensausmaßes kann jedoch auch bei offenen Weichteilschäden ein relevantes Problem darstellen.

Insgesamt liegt die Problematik geschlossener und offener Weichteilverletzungen in einem progressiven Untergang initial vitaler, der primären Kontusionszone angrenzender Skelettmuskelareale sowie im Fehlen biologischer, kausaltherapeutischer Versorgungskonzepte, die eine aktive Gewebsprotektion zum Ziel haben (34, 83, 97, 99, 178). Zur Erkennung und Bewertung der Verletzungsschwere müssen daher indirekte Zeichen wie Unfallmechanismus, Frakturtyp sowie klinische und röntgenologische Befunde herangezogen werden. Hierbei weisen ausgedehnte Dislokationen oder Trümmerzonen in Verbindung mit - bei offenen Verletzungen- röntgenologisch sichtbaren Veränderungen der Weichteile wie Fremdkörper- oder Lufteinsprengungen auf eine schwere Weichteilschädigung hin. Es können jedoch auch einfache Frakturen zu einem ausgeprägten Weichteilschaden führen (83, 98, 178).

Bisher beruhen die pathophysiologischen Erkenntnisse und Kriterien des therapeutischen Vorgehens beim Weichteilschaden vor allem auf den klinischen Arbeiten von Tscherne und Oestern (1983) (134, 178). Diese haben Kriterien und Grundregeln etabliert:

- 1) Jede Weichteilverletzung führt im geschädigten Gewebe zur Hypoxie.
- 2) Hypoxie und Azidose wirken begünstigend für die Entwicklung eines Endothelzellschadens. Es entwickelt sich ein Verlust der endothelialen Integrität mit transkapillärer Flüssigkeitsdysbalance und nachfolgender Permeabilitätsstörung.
- 3) Der Verlust der endothelialen Flüssigkeitsbarriere führt zur Entwicklung eines interstitiellen Ödems mit konsekutiver Erhöhung des intramuskulären Druckes und weiteren nutritiven und metabolischen Defiziten.
- 4) Bei Schwerverletzten mit einer allgemeinen, generalisierten Hypoxie und Azidose wird dieser Gewebsschaden in der Peripherie noch protrahiert.
- 5) Jede mechanische externe Einengung führt über weitere Erhöhungen des Gewebedruckes zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Stoffwechsellage im geschädigten Gewebe, d.h. zu einer erhöhten Infektionsbereitschaft und zu schlechteren Heilungsbedingungen.

Auf der Grundlage dieser Kriterien haben sich bisher folgende allgemeine Therapiekonzepte durchgesetzt:

A) Geschlossene Weichteilschäden werden zunächst durch nicht-invasive Methoden wie Immobilisation, lokale Kryotherapie ("crush-ice"), anti-inflammatorische Medikation und dynamische Kompression behandelt, wodurch einem weiterem Einbluten und Anschwellen der verletzten Muskulatur entgegengewirkt werden soll (13-16, 34, 83, 96).

B) Größere Hämatome und Myonekrosen erfordern offene chirurgische Ausräumung, um einer Infektion vorzubeugen (=radikales Debridement).

C) Prinzipiell ist für das therapeutische Management von Frakturen mit schwerem Weichteilschaden die Gesamtsituation des Patienten (Alter, Verletzungsschwere) und eine sorgfältige Analyse der einzelnen

Verletzungskomponenten wegweisend und eine unabdingbare Voraussetzung für ein minimales Komplikationsrisiko und geringsten operativen Aufwand. Die im Rahmen der präoperativen Planung zu klärenden Fragen hinsichtlich der Verfahrens- und Implantatwahl, des Timings (ein- oder mehrzeitiges Vorgehen, Verfahrenswechsel), des operativen Zuganges, der Repositionstechnik und evtl. der Notwendigkeit einer primären Spongiosaplastik sollten dabei nicht allein auf Grundlage des knöchernen Verletzungsmusters beantwortet werden (168). Vielmehr ist die Einbeziehung der lokalen Weichteilsituation eine essentielle Determinante für die Wahl der Therapie und somit von zentraler prognostischer Bedeutung (7, 122).

Bei diaphysären Frakturen mit schwerem Weichteilschaden von Tibia und Femur haben sich die primäre externe Fixation und in den letzten Jahren auch mit deutlichem Erfolg die Verriegelungsmarknagelung in gedeckter Technik als weichteilschonende Frakturversorgungskonzepte erwiesen. Bei vergleichbarer Infektrate wird die unaufgebohrte Marknagelung bei isolierten IIIB (50) offenen Frakturen (kein Polytrauma) im Vergleich zur primären Behandlung mit Fixateur externe sogar als überlegenes Verfahren angesehen und eingesetzt. Als Ursache hierfür werden die günstigere Kraftübertragung, die wenig invasive Implantationstechnik und das Erübrigen von Zweiteingriffen (Verfahrenswechsel) (32, 54, 60, 176) angesehen. Auch für gelenknahe und metaphysennahe Schaftfrakturen mit schwerem Weichteilschaden hat die Marknagelung eine Erweiterung der Indikation erfahren (7, 55, 83, 122).

In der letzten Zeit sind für die Versorgung von metaphysären und gelenknahen Problemfrakturen mit schwerem Weichteilschaden im Bereich des Femur und der Tibia auch extramedulläre Osteosynthesetechniken weiterentwickelt worden. So wird die Anwendung von winkelstabilen Implantaten, die perkutan eingebracht werden können und gewissermaßen als Fixateur interne konzipiert sind, als praktikable und weichteilschonende Behandlungsoption angesehen (149). Diese Implantate liegen dem Knochen nicht direkt auf, werden monokortikal verankert und sollen somit zu einer Schonung der periostalen mikrovaskulären Perfusion führen.

Bei Frakturen mit segmentalem Knochen- und/oder Weichteilverlust stellt die primäre Verkürzung mit nachfolgender Distraktionsbehandlung zur Wiederherstellung der ursprünglichen Knochenlänge ein valides

Behandlungsverfahren dar. Durch die primäre Resektion avitaler Fragmente aus Trümmerzonen und angrenzenden nekrotischen Weichteilarealen wird das Risiko einer Infektion reduziert und über die resultierende Verkürzung eine deutliche Entspannung der übrigen Weichteile erreicht. Im Rahmen der anschließenden Knochen- und Weichteildistraktion kann neben der Restitution der Extremitätenlänge auch eine Rekonstruktion der konsolidierten Weichteile mit Einsparung von andernfalls notwendigen plastischen Deckungsmaßnahmen (freier und gestielter Muskellappentransfer oder kombinierter Gewebstransfer) erzielt werden (122).

Besondere Gefahren bei geschlossenen Frakturen mit Weichteilschäden sind durch das Kompartmentsyndrom gegeben. Jedoch kann sich auch bei offenen Frakturen in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere ein Kompartmentsyndrom entwickeln, da die durch die Fraktur bedingte, meist nur lokale Eröffnung der Faszien und Kompartimente für eine suffiziente Dekompression völlig unzureichend ist.

Auslösende Ursache ist dabei eine Erhöhung des intramuskulären Druckes innerhalb eines geschlossenen osteofaszialen Raumes auf ein Niveau oberhalb eines kritischen mikrovaskulären Perfusionsdruckes (36, 61, 157). Wenn diese gewebedruckabhängigen mikrozirkulatorischen Störungen persistieren, kommt es aufgrund von Hypoxie zu schweren und irreversiblen neuromuskulären Dysfunktionen mit Muskelnekrosen und Axonotmesis. Entgegen früheren Ansichten konnte gezeigt werden, dass für die Ausbildung eines Kompartmentsyndromes anstelle eines konstanten Schwellenwertes (30 mmHg) das Verhältnis des mittleren systemischen Blutdruckes zum intramuskulären Kompartimentdruck ( $\Delta P$ , muskulärer Perfusionsdruck) entscheidend ist (36). So hat sich gezeigt, daß bei einem  $\Delta P$  von unter 40 mmHg bereits deutliche Dysregulationen in der nutritiven Perfusion, der Gewebeoxygenierung und im aeroben Zellmetabolismus auftreten. Bei drohendem oder manifestem Kompartmentsyndrom muss deswegen Ziel jeglichen therapeutischen Vorgehens eine sofortige Dekompression der Weichteile durch Dermatofasziotomie zur Revaskularisierung des Kapillarbettes sein (61, 77).

Insbesondere bei offenen Verletzungen erfordern große avitale Weichteilschäden (>3 cm), ausgedehnte Myonekrosen, Hämatome sowie marginal vitale Areale ein radikales Débridement (56) ohne Rücksicht auf Funktionsdefizite. Aufgrund der klinischen Beobachtung eines protrahierten Gewebeunterganges initial vitaler und

nicht unmittelbar vom Trauma betroffener Muskelabschnitte hat sich das Konzept der programmierten Revision im 24-Stunden-Rhythmus (second, third look etc.) zur Infektprophylaxe durchgesetzt (34, 83, 96, 97, 122, 191). Hierbei resultieren jedoch mitunter erhebliche Substanzverluste, die oftmals einen vorübergehenden Verschluss mit Kunsthaut und eine abschließende plastische Deckung mit Spalthaut oder freien bzw. lokalen myokutanen Lappen notwendig machen.

Obwohl nahezu alle modernen bildgebenden Verfahren qualitative Aussagen über den posttraumatischen geschlossenen Weichteilschaden erlauben (59, 136, 177, 179, 196), stehen klinisch brauchbare Testverfahren zur quantitativen Beurteilung des Schadensausmaßes bisher nicht zur Verfügung. Eindeutige diagnostische Kriterien (122), die eine sichere präoperative Unterscheidung zwischen reversibel (vital) und irreversibel (avital) geschädigten Weichteilen erlauben und damit differenzialtherapeutische und prognostische Folgeschlüsse zulassen, fehlen. Biologische Therapiekonzepte, die eine aktive Gewebsprotektion zum Ziel haben, stehen derzeit ebenfalls nicht zur Verfügung.

## **1.2 Pathophysiologie des geschlossenen Weichteilschadens**

Pathophysiologisch bleibt der traumatische Weichteilschaden in Abhängigkeit von individuellen Faktoren, vom Ausmaß und der Schwere der Begleitverletzungen, zunächst durch einsetzende Reparaturmechanismen lokal begrenzt und greift erst nach Überschreiten einer bestimmten Schwelle auf den Gesamtorganismus über (145). Hierbei können bei entsprechender Traumaschwere freigesetzte Entzündungsmediatoren verletzungsferne Strukturen und Organe ("remote organ failure") in einen generalisierten Entzündungsprozeß mehrerer Organsysteme einbeziehen (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) (160). Der dabei systemisch einsetzende immunologische Abwehrprozeß kann außer Kontrolle geraten, und die hochaktiven Abwehrkaskaden (Zellen des mononukleären Phagozytensystems, Komplement) schädigen Endothelien und Parenchymzellen. Es kommt zum Zusammenbruch der körpereigenen Abwehrmechanismen (Proteaseinhibitoren, Antioxidantien) und zum Zellschaden. Hierbei können sequentiell mehrere lebenswichtige Organsysteme reversibel und irreversibel involviert werden ("multiple organ dysfunction syndrome" - MODS) (49, 74, 145). Diese Reaktion des Organismus ist dabei keineswegs begrenzt auf schwerste

Weichteilschäden oder Frakturen. Das prolongierte Organversagen ist vielmehr Ausdruck einer generalisierten Immunantwort und Mikrozirkulationsstörung mit konsekutiver Ischämie als Endstrecke einer Kaskade zellulärer Veränderungen in Reaktion auf eine von außen einwirkende Noxe (49, 74, 145, 160, 195).

Pathomorphologisches Korrelat für den traumatischen Weichteilschaden ist die lokale Perfusionsstörung mit Ischämie, Hypoxie und den daraus resultierenden nutritiven und metabolischen Veränderungen. Neben einer unmittelbaren traumatischen Zerstörung von Gefäßen und Parenchym kommt es in Folge des Traumas zu weiteren prolongierten pathologischen Veränderungen der Mikrozirkulation.

Während diese Veränderungen am Skelettmuskel für das Ischämie-/Reperfusionssyndrom schon intensiv experimentell und klinisch untersucht, beschrieben und auch quantifiziert wurden (2, 19, 20, 57, 92, 113, 115, 138), fehlten bislang entsprechende mikrozirkulatorische Untersuchungsbefunde für die traumatische Weichteilschädigung. Dieses ist sicherlich teilweise Folge der Tatsache, dass ein valides und standardisiertes Tiermodell zum geschlossenen Weichteilschaden, welches eine *in-vivo*-Untersuchung der mikrovaskulären Durchblutungsstörungen und eine Analyse der therapeutischen Effektivität verschiedener Interventionen erlaubt, bisher nicht zur Verfügung stand.

Ischämiebedingte Schäden (Schock, Gefäßverletzungen) entwickeln sich hauptsächlich aufgrund eines akuten Energie- und Sauerstoffmangels mit konsekutiver zellulärer Azidose und Laktatakkumulation. In dessen Folge kommt es zum Verbrauch energiereicher Phosphate, die nach Desaminierung über Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure abgebaut werden. Grundlage für diesen Reaktionsablauf ist die Umwandlung von NAD-abhängiger Xanthindehydrogenase zu Xanthinoxidase. Letztere jedoch nutzt Sauerstoff als Elektronenakzeptor, wodurch Sauerstoffradikale wie Superoxidanionen ( $O_2^{\circ-}$ ) entstehen (107). Unter Verwendung dieser Superoxidanionen wird die angefallene Harnsäure durch Superoxiddismutase (SOD) zu Wasserstoffperoxid abgebaut, welches durch die Katalyse mit freiem Eisen in hochreaktive Hydroxyl-Radikale ( $OH^\circ$ ) umgewandelt wird (FENTON-Reaktion). Die Bildung dieses hochaggressiven Moleküls ist vermutlich das entscheidende Ereignis, durch welches die Lipidoxidation von Phospholipiden der Zellmembranen initiiert wird. Diese für alle Membranen

endothelialer und parenchymatöser Zellen deletären und destabilisierenden Mechanismen bilden die pathobiochemische Grundlage der endothelialen Dysfunktion und Permeabilitätsstörung.

Obwohl diese Prozesse auch in der Reperfusion ablaufen, ist die postischämische Phase vor allem durch eine starke Entzündungsreaktion mit massiver Zunahme der Leukozyten-Endothelzell-Interaktion sowie gleichzeitiger Abnahme der kapillären Perfusion gekennzeichnet (110, 113, 115). So kommt es nach längerer Ischämie trotz nachfolgender Reperfusion (hypovolämischer Schock und Resuscitation, Extremitäten-/Gefäßverletzung mit Replantation und Reanastomosierung) zu keiner adäquaten kapillären Perfusion ("no-reflow"-Phänomen). In dessen Folge entwickelt sich ein massives interstitielles Ödem mit Zunahme der mikrovaskulären Permeabilität, des Gefäßwiderstandes sowie des interstitiellen Druckes. Dieser Zusammenbruch der mikrovaskulären Perfusion ist mit Abnahme der Kapillardichte und mit zunehmender extraluminärer Kompression des Gefäßbettes (Kollaps der Kapillaren) vergesellschaftet. Gleichzeitig vermitteln entstehende freie Radikale die Freisetzung von chemotaktischen und proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 sowie eine Expression spezifischer Adhäsionsmoleküle auf Leukozyten und Endothelzellen (21, 48, 90, 91, 109). So wird innerhalb von Minuten P-Selectin auf der Plasmamembran von Thrombozyten und Endothelien exprimiert, um mit entsprechenden kohlenhydrat-/mucinähnlichen Liganden (Sialyl-Lewis X) auf aktivierten Leukozyten zu interagieren. Dies führt zu einer initialen Leukozyten-Endothelzell-Interaktion mit Akkumulation (Rolling) von Leukozyten am mikrovaskulären Endothel von vornehmlich postkapillären Venolen.

Im weiteren Verlauf kommt es dann zur Expression weiterer Zelladhäsionsmoleküle mit L-Selectin auf leukozytärer und E-Selectin auf korrespondierender endothelialer Seite. Die im Rahmen der fortschreitenden posttraumatischen Entzündungsreaktion ablaufenden Prozesse sind mit einer weiteren Aktivierung endothelialer Zellen und Expression neuer Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) verbunden. Parallel hierzu ändert sich auch das Expressionsmuster zellulärer Adhäsionsmoleküle auf der Leukozytenoberfläche, d.h. der  $\beta_2$ -Integrine (CD11/CD18 Komplex), welche korrespondierende Liganden für ICAM-1 darstellen. Hierdurch entwickelt sich eine feste Adhäsion zwischen Leukozyten und

Endothelzellen („sticking“). Gleichzeitig nimmt die Zahl der auf der Zelloberfläche exprimierten L-Selectine ab („shedding“).

Nach permanenter Adhärenz aktivierter Leukozyten (vornehmlich polymorphkernige neutrophile Granulozyten) kommt es zu einer Intensivierung des Endothel- und Parenchymzellschadens durch die Freisetzung toxischer Radikale („respiratory burst“) und proteolytischer Enzyme (Elastase).

Hauptort der Leukozyten-Endothelzell-Interaktion ist das Gefäßendothel postkapillärer Venolen. Jedoch ist auch eine Akkumulation und Adhärenz von Leukozyten im postischämischen Kapillarbett („leukocyte capillary plugging“), als ein am „no-reflow“-Phänomen beteiligter kausaler Faktor, beschrieben worden (57).

Die zentrale Bedeutung der Leukozyten-Endothelzell-Interaktion für die Entwicklung des Reperfusionsschadens ist heute unumstritten (2, 110, 114, 135). Die kausale Rolle der Leukozyten in der Pathogenese der postischämischen Reperfusionsschäden wird durch eine signifikante Reduktion zellulärer Dysfunktionen und Gewebeschäden in P-/L- Selectin oder P-Selectin/ICAM-1 defizienten Tieren (85-87, 126) sowie nach systemischer Granulozyten-Depletion unterstrichen (24, 76).

### **1.3 Interaktion von Periostverletzung, Weichteilschaden und Frakturheilung**

Das Periost beinhaltet den Hauptanteil der für die nutritive Perfusion und sensible Innervation des Knochens essentiellen mikrovaskulären und nervalen Strukturen. An der Grenze zwischen knöchernen und muskuloskelettalen Weichteilen liegend ist die Unversehrtheit dieses Gewebes somit eine elementare Voraussetzung für die strukturelle und funktionelle Integrität des Knochens. Um so mehr kommt dem Periost eine pathophysiologische Schlüsselrolle bei der Reaktion des Skeletts auf Verletzungen, Ischämie, Infektionen oder neoplastische Veränderungen zu. Insbesondere bei Frakturen induzieren die im Periost verlaufenden Blutgefäße die ersten zellulären Schritte in der Kaskade der Frakturheilung und Osteoneogenese (37, 140-142). Unterstrichen wird diese Tatsache durch klinische (39, 50-53) und experimentelle (5, 62) Untersuchungen, in denen gezeigt werden konnte, daß schwerste multifragmentäre und stark dislozierte sowie mit langstreckiger



Periostzerstörung einhergehende Frakturen eine signifikant reduzierte Heilungstendenz besitzen und deswegen häufig zu einer verzögerten oder fehlenden Heilung führen.

Bislang liegen jedoch weder experimentelle noch klinische Untersuchungen vor, welche die mikrovaskuläre Perfusionsveränderung und Leukozyten-Endothelzellinteraktion des Periostes bei einfachen und komplexen Frakturen mit ausgedehntem Weichteilschaden direkt in vivo analysieren und deren kausale Bedeutung für eine verzögerte Frakturheilung evaluieren. Gerade diese komplexen Verletzungen mit ausgeprägtem Weichteilschaden und kompromittierter Makro- und Mikrozirkulation stellen klinisch jedoch ausgesprochene Problemfälle dar. Dies wird durch die vergleichsweise verlängerten Heilungszeiten, das vermehrte Auftreten an Pseudarthrosen und Infekten sowie höhere Amputationsraten reflektiert (39, 51-53, 69).

Obgleich es eine Reihe von Untersuchungen gibt, welche an verschiedenen Spezies die Mikrozirkulation des gesunden kortikalen Knochens in vivo untersucht und zum Teil auch quantifiziert und visualisiert haben (94, 197), fehlen ähnliche Untersuchungen für das Periost. So ist es im Einzelnen unbekannt, wie und in welchem Ausmaß und Zeitraum eine Fraktur oder aber auch schon ein isolierter Weichteilschaden eine mikrovaskuläre Dysfunktion des Periostes verursacht. Ferner ist nicht bekannt, inwieweit eine Kombination von Fraktur und Weichteilschaden zu einer Potenzierung oder Akzentuierung der Mikrozirkulationsstörung führt.

Die praktische Bedeutung der bisher bekannten experimentellen Ergebnisse und ihre Implikation für die unfallchirurgische Praxis hat zur Prägung solcher Begriffe wie "biologische Osteosynthese", "no touch" der Frakturregion und "minimal-invasive Chirurgie" geführt (26, 44). In dieses Konzept gehören die minimale Freilegung der Frakturzone unter weitgehender Erhaltung der Vaskularität und Schonung des Periostes und die indirekte Reposition, in erster Linie aber ein neues biologisches Verständnis für den geschädigten Weichteilmantel (34, 83, 134).

Es ist bislang unklar, über welche Pathomechanismen und mit welcher zeitlichen Kinetik ein ausgeprägter Weichteilschaden die periostale Perfusion und letztendlich die Frakturheilung negativ beeinflusst. Obgleich eine traumatisch bedingte Minderperfusion der Weichteilschadens- und Frakturregion als grundlegender

Faktor angesehen wird, ist es bisher nicht geglückt, die pathophysiologischen Abläufe und Interaktionen zwischen den geschädigten Weichteilen einerseits und den knöchernen Verletzungen andererseits überzeugend darzustellen und in einen klaren kausalen Zusammenhang zu setzen. Vielmehr handelt es sich bei den bisherigen Aussagen um rein empirische Beobachtungen. Könnte man jedoch eine nähere Aufdeckung der verantwortlichen zellulären und vaskulären Pathomechanismen erreichen und damit diagnostische und therapeutische Angriffspunkte identifizieren, so ließen sich deutlichere Therapieerfolge wie geringere Morbidität mit schnellerer Heilung und kürzeren Immobilisations- sowie Liegezeiten, v. a. jedoch eine bessere Funktion erzielen.