

2. Wissenschaftliche Fragestellung

Im Zentrum der ersten Untersuchungen stand die Fragestellung, inwieweit eine traumatisch-induzierte Mikrozirkulationsstörung die Basis für den progressiven und protrahierten Verlauf schwerer geschlossener Weichteilschäden darstellt. Darüberhinaus war die erstmalige *in-vivo*-Analyse der posttraumatischen Mikrozirkulationsveränderungen und Leukozytenaktivierung des Periostes und des umliegenden Skelettmuskels bei Fraktur mit schwerem Weichteilschaden ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Da diese mikrovaskulären und zellulären Veränderungen ursächlich für die Verzögerung der Frakturheilung sein könnten, war ferner die exakte Bestimmung des pathogenetischen Einflusses eines standardisierten schweren geschlossenen Weichteilschadens auf die Biomechanik der Frakturheilung Ziel dieser Untersuchungen.

Um eine Beantwortung dieser Fragestellung zu ermöglichen, sollte in den initialen Arbeiten erstmals ein Tiermodell zur isolierten standardisierten Erzeugung eines schweren Weichteilschadens etabliert werden, welches eine quantitative *in-vivo*-Analyse der Mikrozirkulation sowie nachfolgende histologische und biomechanische Untersuchungen erlaubt (123, 150).

Im Einzelnen sollten unter Anwendung des etablierten Modells folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Zeigen die Mikrozirkulationsstörungen des Skelettmuskels nach geschlossenem Weichteilschaden ein zum klinischen Verlauf zeitlich korrespondierendes Reaktionsmuster und lassen sie sich somit als pathogenetisches Korrelat zum progressiven und protrahierten klinischen Verlauf schwerer Weichteiltraumata identifizieren?
2. Welche Auswirkungen hat eine isolierte geschlossene Weichteilverletzung auf die mikrovaskuläre Perfusion des Periostes? Führt ein isoliertes Weichteiltrauma ohne zusätzliche Fraktur auch zu einer periostalen und damit ossären Durchblutungsstörung? Wie ist das zeitliche Reaktionsmuster bei der Manifestation periostaler

Perfusionsstörungen nach Weichteiltrauma und zeigt sich eine Korrelation zwischen periostaler Entzündungsreaktion und Ausmaß des Sekundärschadens im Muskel (Kompartimentdruckwerte)?

3. Welche mikrozirkulatorischen Störungen finden sich im Skelettmuskel und im Periost nach einfacher geschlossener Tibiaschaftfraktur? Finden sich prinzipielle Unterschiede zum mikrovaskulären Reaktionsmuster nach isoliertem Weichteilschaden? Gibt es Unterschiede in der frakturinduzierten mikrovaskulären Dysfunktion und Leukozytenadhärenz zwischen Periost und Skelettmuskel?
4. Zeigt die Kombination von geschlossener Weichteilverletzung und Fraktur eine zusätzliche Akzentuierung der nutritiven Perfusionsdefizite und leukozytären Entzündungsreaktion im Skelettmuskel und Periost im Vergleich zu isolierter Fraktur und Weichteilverletzung? Welchen Einfluss hat die Mikrozirkulationsstörung im Skelettmuskel nach geschlossener Weichteilschädigung auf die Biomechanik der Frakturheilung?

Vor dem pathophysiologischen Hintergrund, dass vergleichbare regionale und systemische Mikrozirkulationsstörungen der Skelettmuskulatur auch beim traumatisch-hämorrhagischen Schock und Ischämie-/Reperfusionssyndrom beobachtet wurden, sollten in weiteren Arbeiten therapeutische Ansätze zur Restitution der posttraumatischen mikrovaskulären Perfusionsstörungen weiter verfolgt werden. Im Einzelnen wurden neben einer Aufklärung von Wirkungsprinzipien die Effizienz und Therapieeffektivität verschiedener vasoaktiver und anti-inflammatorischer Substanzen beim traumatischen Weichteilschaden mit nachfolgenden Fragestellungen untersucht.

5. Lassen sich durch in der Primärtherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks als wirkungsvoll erwiesene hypertonen-hyperonkotische Lösungen (79, 81, 82, 188) frühzeitige Therapieeffekte im Sinne einer Protektion der posttraumatischen Mikrozirkulation im Skelettmuskel dokumentieren? Kommt es bei simultanem hämorrhagischen Schock zu einer Zunahme der traumatisch-induzierten mikrovaskulären Dysfunktion im Skelettmuskel und lässt sich diese effektiv mit hypertonen-hyperonkotischen Lösungen behandeln?
6. Führt die Behandlung mit dem Radikalfänger, Glutathionprecursor und NO-Donator S-Nitroso-N-Acetylcystein (3, 23, 58, 75, 128) zu einer Restitution der nach geschlossenem Weichteiltrauma gestörten nutritiven Perfusion und Endothelfunktion und damit zu einer Reduktion der Leukozytenadhärenz und des Sekundärschadens?
7. Wie ist die Expression der Cyclooxygenase (COX)–1 und –2 im traumatisierten Skelettmuskel, und lässt sich durch eine selektive COX-2-Inhibition und konsekutive Prostaglandinsynthesehemmung eine therapeutisch-relevante Verbesserung der mikrovaskulären Skelettmuskelperfusion und Leukozytenaktivierung erreichen?