

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. H. Bertalanffy)

des Fachbereichs Medizin der
Philipps – Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg



**Modell zum Rückenmarkstrauma des Kaninchens
mittels einer mechanisch definierten Läsion**

(Eine anatomische, pathophysiologische und histologische Studie)

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
in dem Fachbereich Medizin der
Philipps – Universität Marburg

vorgelegt von
Michael Gardyan
aus Kassel

Kassel 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps – Universität Marburg

am: 30.08.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Betreuer der Arbeit: Ø

Referent / Referentin: Prof. Dr. med. U. Sure

Korreferent / Korreferentin: Prof. Dr. med. Pagenstecher

To whom it concerns

Gewidmet meiner Mutter Frau Gisela Gardyan und meiner Lebensgefährtin
Frau Kirsti Persch.

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
1. Einleitung	1 – 16
1.1 Allgemeines	1 – 4
1.2 Historisches	4 – 9
1.2.1 Moderne Aspekte	5 – 7
1.2.2 Diagnostik	7 – 8
1.2.3 Therapie	8 – 9
1.3 Pathophysiologie	9 – 14
1.3.1 Blutung und Nekrose	11 – 12
1.3.2 Resorption	12 – 13
1.3.3 Narbenbildung	13 – 14
1.4 Experimentelle Modelle	14 – 16
2. Zielsetzung	17 – 19
3. Fragestellungen	20
4. Material und Methoden	21 – 31
4.1 Tierexperimentelles Modell	21 – 26
4.1.1 Versuchstiere	21
4.1.2 Narkoseführung	21 – 23
4.1.3 Modellbeschreibung	23 – 25
4.1.4 Biomechanik	26
4.2 Versuchsgruppen	26 – 28
4.2.1 Gruppeneinteilung	27
4.2.2 Aufgezeichnete Messdaten	27 – 28
4.3 Versuchsende und Organentnahme	28
4.4 Histologie	28 – 30
4.4.1 Paraffineinbettung	28 – 29
4.4.2 Anfertigung der Mikrotomschnitte	29
4.4.3 Färbung und Einbettung der Schnitte	29
4.4.4 Feingewebliche Auswertung	29 – 30
4.5 Statistik	31

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
5. Ergebnisse	32 – 53
5.1 Allgemeine Vorbemerkungen	32 – 33
5.2 Beschreibung und Beobachtungen	33 – 39
5.2.1 Physiologische Messgrößen	33 – 34
5.2.1.1 Blutdruck und MAD	34 – 37
Gruppe 1	35
Gruppe 2	36
Gruppe 3	37
5.2.1.2 Atemfrequenz	38 – 39
Gruppen 1 bis 3	38 – 39
5.2.2 Narkoseführung	39 – 40
Gruppen 1 bis 3	40
5.3 Histologische Begutachtung	41 – 49
5.3.1 Allgemeines	41 – 43
5.3.2 Gruppenergebnisse	44 – 47
Gruppe 1	44
Gruppe 2	45 – 46
Gruppe 3	46 – 47
5.3.3 Statistische Analyse	47 – 49
5.4 Mechanische Ergebnisse	50 – 53
Versuchsverlauf	50 – 52
Federkonstanten	52
5.4.1 Beschreibung der mechanischen Ergebnisse	52 – 53
5.5 Physiologische Parameter / Histologische Abbildungen	53
6. Diskussion	54 – 74
6.1 Accelerationstrauma - Definition und Beschreibung	54
6.2 Notwendigkeit des Accelerationstrauma - Modells	55 – 58
6.2.1 Biomechanik	55 – 58
6.3 Zusammenfassende Beschreibung der vorhandenen Modelle	58 – 59
6.3.1 Kritische Würdigung der experimentellen Modelle	59 – 60
6.4 Unfälle und Verletzungsmuster in der Realität	61 – 62

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
6.5 Ergebniswürdigung	63 – 71
6.5.1 Allgemeines	63 – 65
6.5.2 Physiologische Kriterien	66 – 67
Blutdruck und MAD	66
Atemfrequenz	66 – 67
Narkoseführung	67
6.5.3 Morphologische Kriterien	68 – 71
6.6 Validation des vorgestellten Modells	71 – 73
6.7 Abschluss – Betrachtung	74
7. Zusammenfassung	75 – 76
8. Fazit und Ausblick	77 – 78
9. Anhang	79 – 100
9.1 Abbildungen der histologischen Präparate	79 – 87
9.1.1 Übersichtspräparat	79
9.1.2 Kontusionsblutung nach 15, 60, 180 Minuten	80 – 81
9.1.3 Erythrodiapedese nach 15 und 180 Minuten	81 – 82
9.1.4 α - Motoneuron – Veränderungen nach 15, 60, 180 Minuten	82 – 84
9.1.5 Aufweitungen nach 15, 60, 180 Minuten	85 – 87
9.2 / 3 Statistik	88 – 97
9.2 Histologie	88 – 92
9.2.1 Kontusionsblutung	88 – 89
9.2.2 Erythrodiapedese	89
9.2.3 Pyknosen(anzahl)	90
9.2.4 Artefakte	91
9.2.5 Gewebeveränderungen	91 – 92
9.3 Physiologie	93 – 97
9.3.1 Blutdruck systolisch	93
9.3.2 Blutdruck diastolisch	94
9.3.3 Mittelarterieller Druck (MAD)	95

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
9.3.4 Narkoseführung (Nembutal ®)	96
9.3.5 Atemfrequenz	97
9.4 Tabellen und Graphiken	98
9.4.1 Tabellen	98
9.4.2 Graphiken	98
9.5 Abkürzungsverzeichnis	99 – 100
10. Literaturverzeichnis	101 – 123
12. Verzeichnis der akademischen Lehrer	
13. Danksagung	

Einleitung

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Die *Querschnittlähmung* stellt auch heutzutage ein schwieriges Krankheitsbild mit ernsten Folgen für die Patienten und erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem dar. Zumal zurzeit noch keine kausale Therapie für dieses Krankheitsbild bekannt ist, auch wenn durch die Forschung viele zugrunde liegende Mechanismen aufgedeckt wurden. ^(81, 139)

Die zunehmende Technisierung und Risikobereitschaft in der heutigen Zeit haben zu einer quantitativen Zunahme der traumatischen Rückenmarksverletzungen innerhalb der letzten Jahrzehnte geführt. ^(124, 132)

Die *traumatische Querschnittlähmung* als einheitlicher Begriff ist definiert als vollständige oder teilweise Schädigung des Rückenmarks durch Frakturen, Luxationen, Schleudertraumata, Kontusion und andere Mechanismen. ⁽¹⁵²⁾

Sie äußert sich zuerst im *spinalen Schock*, später mit abgestufter Schädigung der sensomotorischen Bahnen, vegetativen Symptomen und Lähmungen. ^(79, 135) Im spinalen Schock kommt es unterhalb der Läsion zu einer kompletten, schlaffen Parese mit Reflexverlust, Inkontinenz und vegetativen Fehlfunktionen, durch autonome Nervenblockade, wie zum Beispiel Hypotonus, Bradykardie, Thrombosen, Ulzera, Darmatonie, sowie zu Störungen der Temperaturregulation. Dieser Zustand kann Tage bis Wochen dauern. ⁽³⁵⁾

Die neurologischen „*Ausfallserscheinungen*“ verteilen sich wie folgt:

43% inkomplette Lähmungen, 21% komplette Querschnittlähmungen, 18% Nervenwurzelschädigungen, 12% Brown - Sèquard - Syndrom, 3% HWS - Syndrome und 3% sonstige Ausfälle. ^(72, 73)

Insgesamt sind 50% aller Querschnittlähmungen komplett, wobei innerhalb der ersten Stunden besonders die sensomotorischen Qualitäten betroffen sind und meist schwere Begleitverletzungen mit autonomen Störungen im Rahmen eines Polytraumas auftreten. ^(20, 81)

Einleitung

Die *Symptomatik* einer kompletten Lähmung besteht auch in Stuhl- und Harninkontinenz und vegetativen Dysfunktionen. Hierbei führen meist innerhalb des ersten Jahres respiratorische Komplikationen zum Tode. In den folgenden Jahren sind es dann kardiale, septische, renale und suizidale Ursachen. Die Letalität beträgt dank moderner, multidisziplinärer Therapie heutzutage nur noch zwei bis zehn Prozent. Dies stellt im Vergleich zu 98% zur Zeit des Zweiten Weltkrieges einen enormen Fortschritt dar. ^(48, 49, 97, 117)

Durch das Rückenmarkstrauma entsteht in der Folgezeit eine Reihe von *Komplikationen*, die hauptsächlich aus Pneumonie, Ileus, Dekubitus, Embolien und Kontrakturen bestehen. Eine weitere Verschlechterung der Querschnittslähmung tritt in 1,84 % der Fälle auf. ^(35, 55, 112)

Die *Häufigkeit* von Verletzungen der Wirbelsäule mit folgender Paraplegie oder Tetraplegie schwankt von 10 bis 50 Betroffenen pro einer Millionen Einwohner. Wobei die Anzahl der Verletzung seit 1980 von rund 1000 auf 1500 im Jahr 2000 anstieg. ^(20, 132)

Betroffen sind zu $\frac{2}{3}$ Jugendliche im Alter zwischen 20 und 30 Jahren, wobei der Anteil von Männern 70 bis 81 Prozent beträgt. Es ist jedoch ein Trend zu älteren Jahrgängen, parallel zur demographischen Entwicklung, zu beobachten, die von einer traumatischen Querschnittslähmung betroffen sind. ^(32, 121)

Die *Ursachen* einer Querschnittslähmung waren Mitte der neunziger Jahre zu 45% Verkehrsunfälle, 25% Arbeitsunfälle, 18% Gewalttaten, 10%, Sport- und Badeunfälle und 2% nicht traumatische Ursachen. Hierbei fand eine zunehmende Verschiebung zu Sport- / Freizeitunfällen auf 25% im Jahr 2000 statt. ^(37, 132)

Insgesamt ist festzustellen, dass eine partielle Besserung mit Auftreten der Anal- und Bulbus - Cavernosusreflexe innerhalb von 48 Stunden auftreten sollte, um eine günstige Prognose zu stellen. Außerdem beeinflussen eine große Anzahl weiterer Faktoren wie beispielsweise das Verletzungsmuster, die Konstitution des Körpers und die klinischen Möglichkeiten das Outcome des Patienten. ⁽⁷⁰⁾ Es zeigt sich zuerst eine Verbesserung der motorischen Qualitäten, dann der sensiblen Eigenschaften und zuletzt eine Normalisierung der vegetativen Dysfunktionen. ^(63, 114)

Einleitung

Bei inkompletten Querschnittslähmungen kommt es in 60% der Fälle zu einer funktionellen Erholung, so dass der Betroffene wieder ein geregeltes Leben führen kann. ^(115, 148 – 151)

Um die Rückenmarksverletzungen für die Klinik und die entstehenden Symptome klassifizieren zu können, wurden verschiedene *Definitionen* ^(12, 34, 134) eingeführt:

So wurde zum Beispiel die Schädigung im Rückenmark nach dem Mechanismus der Gewalteinwirkung eingeteilt. ⁽⁹⁰⁾ Die Verletzungsmuster reichen von Prellungen bis hin zur vollständigen Durchtrennung des Rückenmarks. Es entstehen funktionelle oder anatomische Schäden, die reversibel oder irreversibel sind. Diese Einteilung hat sich aufgrund der zu unspezifischen Auslegung nicht durchgesetzt.

Die Querschnittslähmung wurde auch als ein aus der Schädigung des Rückenmarksquerschnitts resultierender Ausfall motorischer, sensibler und vegetativer Bahnen gewertet. Für andere Autoren bedeutet sie einen Funktionsausfall im Sinne der Vermittlung zwischen ZNS und PNS, der entweder komplett oder inkomplett ist. Diese Definitionen sind ebenfalls zu allgemein und daher nicht mehr gebräuchlich.

In der Definition der Traumatologie teilt man die Verletzungen des Rückenmarks grundsätzlich in offene und gedeckte Verletzungen ein. Den Bezugspunkt setzt man auf die Beteiligung der Knochenstruktur der Wirbelsäule und der Dura spinalis. ⁽¹³⁷⁾ Diese Einteilung wurde in Bezug auf den Verletzungsmechanismus später weiter modifiziert. ⁽⁸²⁾ Diese Definition wird in vielen Kliniken zur Beurteilung des Patienten und seiner Klassifizierung verwendet.

Heute werden die Verletzungen des Rückenmarks allgemein nach den morphologischen, pathophysiologischen Veränderungen eingeteilt in *Commotio*, *Contusio*, und *Compressio spinalis*. Die offene Verletzung des Rückenmarks, mit Eröffnung der Dura, wird als „*Rückenmarkswunde*“ bezeichnet. ⁽¹³⁹⁾

Diese Einteilung ist die am weitesten verbreitete.

Einleitung

Weitere Klassifikationen werden immer wieder angegeben, um diesem komplexen Krankheitsbild gerecht zu werden.⁽³⁸⁾ Jedoch fanden sie keinen Eingang in die klinische Routine, da diese entweder zu eng definiert, unvollständig oder zu theoretisch waren.

1.2 Historisches^(16, 52)

Die Querschnittlähmung wurde schon sehr früh erkannt und zuerst symptomatisch beschrieben. So erwähnte das Edwin - Smith - Papyrus 2500 v. Chr. als Erstes die Querschnittlähmung als „... Krankheit, die keiner Behandlung zugänglich ist.“ Diese Aussage war für die Ärzte bis ins Mittelalter gültig.⁽⁶⁾

400 v. Chr. beschrieb Hippokrates die wesentlichen Symptome und Komplikationen der Paraplegie. Galen wies 150 v. Chr. nach, dass eine Unterbrechung des Rückenmarks zur kompletten Lähmung führt. Er legte ein segmentales Schema für das Rückenmark fest, welches letztendlich bis heute seine Gültigkeit beibehalten hat.

Die häufigsten Komplikationen nach einem Rückenmarktrauma sind Druckgeschwüre, Urogenitalstörungen, Thrombembolien, Störungen des Magen - Darm - Traktes und der Blase, Ateminsuffizienz, vegetative Dysregulationen, Frakturen und spastische Sensationen.⁽¹¹³⁾ Diese werden bis heute meist symptomatisch behandelt. Damit ist das Gebiet der Bemühungen um Fortschritte in der ärztlichen Heilkunst, in den Jahrhunderten nach Galen, die symptomatische Therapie der Querschnittslähmung betreffend, gut umschrieben.

In Jahre 1753 studierte Geraud in Frankreich die Folgen der Lähmung bei einem Patienten, der von einer Musketenkugel im dritten Lendenwirbelkörper getroffen wurde und eine Paraplegie mit Blasenlähmung entwickelt hatte. Ein Hinweis auf die Entwicklung von Therapieansätzen der Querschnittslähmung fand sich in den Ausführungen von Par (1786), der die geschlossene Reposition der Wirbelsäule bei traumatischen Ereignissen empfahl.

Die erste operative Versorgung mittels Laminektomie wurde 1814 von Cline entwickelt. Hierbei wird der Knochen über der geschädigten Region entfernt,

Einleitung

um eine Entlastung des anschwellenden Rückenmarks zu bewirken, und die Verschlechterung der Lähmung zu begrenzen. Schmaus definiert 1890 *die Commotio spinalis als: „... Störung der Funktion des Rückenmarks durch stumpfe Gewalt, die indirekt herbeigeführt wird, ohne dass anatomisch nachweisliche Schäden auftreten.“*

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts gelangen große Fortschritte in der Behandlung von Komplikationen und Folgeerkrankungen. Crushfield (1920) behandelte querschnittgelähmte Patienten mit dem von ihm erfundenem Extensionssystem, welches die die Urform des heute verwendeten Fixateurs ist. Dieses und später entwickelte Geräte dienen der Stabilisierung der Wirbelsäule. ⁽⁴²⁾

Wichtige Erfahrungen über die klinische Symptomatik wurden in und nach der Zeit des Ersten Weltkrieges durch Schussverletzungen gewonnen. Marburg berichtete 1936 über den Verlauf der *Commotio spinalis*, dass sie in der Regel innerhalb von 48 bis 72 Stunden reversibel sei. Die Rückbildung erfolgt in zeitlicher Reihenfolge mit der Rückkehr von Sensibilität, Reflexen und Motorik nach spätestens elf Tagen. Sie hängt mit einer kurzzeitigen Veränderung der Blutversorgung im Sinne einer Ischämie zusammen. Auch Stich- und Minenverletzungen, die zu Querschnittlähmungen führten, gaben entscheidende Anstöße zur Umschreibung des Ursache - Wirkungskomplexes.

1.2.1 Moderne Aspekte

Die moderne *Rehabilitation* begann 1945 mit der Eröffnung eines Zentrums für Querschnittgelähmte in England durch L. Guttman. ⁽⁷⁴⁾ Dank der intensiven Rehabilitationsbemühungen um die Begleiterkrankungen sank die Komplikationsrate nach einer traumatischen Querschnittlähmung seither ab. Parallel stieg die Lebenserwartung der Patienten seit dem Zweiten Weltkrieg stetig an. ⁽⁵⁹⁾

Die Langzeitprobleme sind Blasen- beziehungsweise Darmentleerungsstörungen, Ulzera, Thrombembolien, Spastiken, Para - artikuläre Ossifikationen (PAO), chronische Schmerzen und Impotenz. ⁽³⁵⁾

Die Blasenkontrolle mit vermehrter Infektrate wird mit Medikamenten und Prothesen versorgt. Die Stuhlentleerungsstörungen werden durch gezieltes

Einleitung

Darmtraining und Medikamente, mit dem Ziel einer regelmäßigen Entleerung, therapiert. Die Ulzera behandelt man durch regelmäßige Lagerung und Hautpflege. Embolische Komplikationen werden mit blutverdünnenden Medikamenten prophylaktisch behandelt. ⁽²⁷⁾

Die spastischen Erscheinungen können durch Wirkstoffe wie Baclofen kontrolliert werden. Im Gegensatz hierzu ist die PAO nach wie vor schwer therapierbar. Bis auf chirurgische Möglichkeiten existiert keine verlässliche Therapieform. ⁽¹⁵⁾

Bei den offenen Verletzungen des Rückenmarks besteht das Risiko des sekundären Infektes. Eine Perforation der Dura entsteht aufgrund der anatomisch geschützten Lage erst bei erheblicher Gewalteinwirkung, wobei das Halsmark aufgrund der relativen, anatomischen Flexibilität und Instabilität dafür am empfindlichsten ist. ⁽⁴⁰⁾

Die chronische *Schmerzsymptomatik*, die bei circa 70% aller Patienten im Zeitraum von Wochen bis Monaten nach einer Querschnittlähmung auftritt, gilt bislang als schwierig behandelbar. ⁽¹⁵⁶⁾

Die hypothetischen Grundmechanismen der Schmerzentstehung sind hierbei:

Neurochemische Veränderungen von Rezeptoren und deren Botenstoffen, Verlust von spinalen, beziehungsweise supraspinalen Hemmungen, Freisetzung von Stoffen aus untergegangenen Zellen und ischämische Vorgänge am Rückenmark selbst. ^(8, 18, 68, 101, 105)

Somit gibt es noch keine definitive Erklärung für den zentralen Schmerz. Erfolgversprechende Therapieversuche bei Tieren wurden mit Baclofen, N - methyl - D - aspartate (NMDA), Clonidine, zyklischen Antidepressiva, Lidocain oder Morphin durchgeführt. In der Klinik werden intrathekale Pumpensysteme bevorzugt, die zum Beispiel Baclofen oder Morphin nach Bedarf abgeben. Eine andere Möglichkeit besteht aufgrund von chirurgischen Maßnahmen zur Unterbindung der Schmerzleitung oder die Behandlung nach dem Stufenschema der WHO.

Einleitung

In der langfristigen Behandlung des Rückenmarkstraumas nimmt die *Physiotherapie und Ergotherapie* eine zentrale Rolle ein, um den Patienten wieder in den Alltag einzugliedern. Wichtig ist zudem eine *psychologische Begleitung*, da die veränderte Lebenslage die Betroffenen in eine tiefe Sinnkrise stürzt. ⁽¹³⁹⁾ Eine Wiederherstellung der Motorik ist kaum möglich. ^(128, 129) Bei Schädigungen im thoracolumbalen Übergang kommt es häufig zu inkompletten Lähmungen mit Störung des Lage- und Vibrationssinnes. Häufig ist bei Schädigung in diesem Bereich auch das autonome Nervensystem betroffen, was zu einer schweren allgemeinen Blutdruckdysregulation führt. Somit beschränkt sich die Therapie immer noch auf Rehabilitation und Behandlung der entstehenden Komplikationen. ^(61, 144) Die multidisziplinäre Versorgung von diesen Traumata gilt heute als Therapie der Wahl. ^(11, 44, 75)

1.2.2 Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt anhand der jeweiligen klinischen Möglichkeiten des Akutversorgers. Nach der Primärversorgung steht die operative Indikationsstellung, das Rückenmarkstrauma betreffend, im Vordergrund. ⁽¹²⁾ Ein notwendiger Eingriff zur Entlastung, beziehungsweise Stabilisierung der Wirbelsäule, muss innerhalb der ersten Stunden erfolgen, um eine frühzeitige Mobilisation des Patienten zu ermöglichen und um die Komplikationsrate zu minimieren. Diese Entlastung der Wirbelsäule bei Frakturen und eine medikamentöse Intervention werden in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert. ^(1, 40, 54, 58, 67, 89, 108, 145)

Die genannte Vorgehensweise ermöglicht heutzutage eine weitgehend zufriedenstellende Behandlung der Folgen einer Querschnittlähmung. ⁽⁴³⁾ Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in einer Klinik beträgt 170 Tage. Diese Liegedauer ist durch die multidisziplinäre Therapie stark beeinflusst. ^(37, 98, 100)

Die gedeckten Traumata der Wirbelsäule können entsprechend den *Verletzungsmechanismen* wie folgt eingeteilt werden. Ein Schema, welches zurzeit als das klinisch bedeutsamste angesehen wird:

Einleitung

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) Flexionstrauma2) Rotationstrauma3) Torsionstrauma4) Kompressionstrauma5) Kombiniertes Trauma |
|---|

Tabelle 1.1: Einteilung der Rückenmarkstraumata

Diese Klassifikation hat den Vorteil, dass sie die entsprechenden Ursachen, durch die ein Rückenmarkstrauma entsteht, gut abbildet. Es gibt jedoch weitere Einteilungen, die simultan benutzt werden. ⁽¹³⁹⁾ Hier sind exemplarisch die von Holdsworth (1963), Leyendecker und Schirmer (1985) oder nach Francel und ASIA zu nennen. ^(39, 60)

Diese Einteilungen sind symptomorientiert, in Bezug auf motorische und sensible Qualitäten, und bieten eine gute Einschätzung der Prognose des Patienten. Sie sind aber aufgrund der individuellen Symptomatik der Querschnittlähmung schwer miteinander vergleichbar. Daher hat sich heutzutage die Einteilung nach pathomorphologischen Kriterien (Commotio, Contusio, und Compressio spinalis) durchgesetzt, um die zugrunde liegenden Mechanismen der Querschnittlähmung zu berücksichtigen.

1.2.3 Therapie

Aus experimentellen Studien ergeben sich verschiedene medikamentöse **Therapieansätze**. Das klinisch erfolgreichste Konzept ergibt sich durch den Einsatz von Glucokorticoiden (30 mg/kg KGW intravenös innerhalb der ersten drei bis acht Stunden und 5,5 mg/kg KGW über 24 Stunden). ⁽¹²⁰⁾

Außerdem gibt es Therapieversuche mit NMDA - Antagonisten, Opiat - Rezeptor - Antagonisten, Calcium - Antagonisten, GM1 - Ganglioside sowie physikalischen Methoden wie Kühlung des verletzten Rückenmarks. Das Outcome und die Wirkung dieser Präparate werden in der Literatur jedoch kontro-

Einleitung

vers bewertet. Sie haben sich im klinischen Alltag kaum durchgesetzt, da sich die Ergebnisse der Studien auf Tierexperimente beziehen. ^(3, 17, 41, 56, 64, 69, 91, 127)

Das National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS 1997) empfiehlt für die klinische Therapie den Einsatz von Glucocorticoiden (hier speziell Methylprednisolon), welche die Schwellung, Entzündungsreaktion und Lipidperoxidation mit Freisetzung freier Radikale unterdrücken sollen. ⁽⁸⁰⁾

In den NASCIS - Studien wurde festgestellt, dass nur hohe Dosen eine Wirkung erzielen können, wobei es auch zu erheblichen Nebenwirkungen kommen kann. Kann mit der Therapie frühzeitig (nach drei bis sechs Stunden) begonnen werden, wird als Therapiedauer ein Zeitraum von 24 Stunden empfohlen, sonst ein Zeitraum von 48 Stunden. ^(9, 21 - 25) Somit bestehen nur wenig klinisch gesicherte, medikamentöse Therapiemöglichkeiten. Die neusten Versuche konzentrieren sich auf den Bereich der neuroregenerativen Ansätze. ^(28, 118, 119, 134, 137)

1.3 Pathophysiologie

Die *Contusio spinalis* geht mit zeitabhängigen, biochemischen und pathologischen Veränderungen einher, die aber nicht mit der Schwere des Traumas korrelieren müssen. Sie weist sehr unterschiedliche, morphologische Ausprägungen auf. ^(31, 45, 86, 89, 122, 123, 125, 130)

Das auslösende Trauma und die entstehende, mechanische Gewalt auf das Rückenmark, welche die weiteren morphologischen Veränderungen bewirkt, werden als „*primary injury*“ bezeichnet. ^(57, 83)

Nach Auslösung eines Kompressionstraumas kommt es, im Rahmen der sekundären Reaktion, innerhalb der ersten sechs Stunden (mit einem Maximum nach 24 Stunden), bedingt durch Rhexisblutung, Gefäßveränderungen und Ödembildung, zu einer Querschnittsschwellung des Gewebes, verbunden mit einem Anstieg des Zelltugors. ^(146, 154) Die Axone schwellen an, fragmentieren und demyelinisieren. Es kommt in den Zellkernen zu einer zunehmend auftretenden Karyorrhesis. Die Veränderungen in den Zellen führen nach einigen Tagen bis Wochen zum Zelltod aufgrund von biochemischen Kaskaden.

Einleitung

Schwerpunkt der apoptotischen Zellen ist die Randzone des Traumas in der grauen und weißen Substanz. Dieser sekundäre Zelluntergang verhindert eine weitere Schädigung des Gewebes durch den Austritt von Proteasen aus den nekrotischen Zellen. ⁽⁶³⁾ Die entstehende sekundäre Nekrose dehnt sich nach distal und proximal aus und erscheint makroskopisch als Stiftnekrose. Klinisch äußern sich diese Schädigungen in fluktuierenden Paresen und Sensibilitätsverlust im gleichen Zeitraum. ^(62, 88)

Es kommt im ersten Stadium der Kontusion zum Einwandern von Entzündungszellen in das Hinterhorn, im Sinne einer symptomatischen Entzündung, sowie zum Blutaustritt aus den betroffenen Gefäßen. Außerdem lässt sich keine Perfusion in den Gefäßen des Rückenmarks nachweisen, was zur Entwicklung einer Ischämie des Rückenmarkgewebes führt. ⁽¹⁴²⁾ Es folgt eine Resorption des untergegangenen Gewebes. Außerdem kann es zur Remyelinisierung verbliebener, funktionsfähiger Axone kommen. Die entstehende Narbenbildung an der Kontusionsstelle stellt ein großes Problem für die Wiederherstellung der Rückenmarksfunktion dar. Der Reparationsvorgang kann drei Wochen bis zwei Jahre dauern, jedoch werden auch Einzelfälle beschrieben, in denen nach Jahrzehnten noch Verbesserungen der Querschnittlähmung auftraten. ^(36, 116)

Die **verschiedenen Stadien** verlaufen im Einzelnen als:

1.	Blutung und Nekrose
2.	Resorption und Organisation
3.	Narbenbildung

Tabelle 1.2: Stadien der Rückenmarkskontusion

Einleitung

1.3.1 Blutung und Nekrose

Die Contusio spinalis („*crush injury*“) ist eine morphologische Diagnose, wobei es hier im Gegensatz zur Contusio cranialis nur den Stoß- beziehungsweise Prellungsherd gibt. Die spinale Kontusion beinhaltet eine Quetschung oder Zerrung des Rückenmarks durch das Trauma im Sinne einer mechanischen Reizung des Gewebes. Direkt nach der Gewalteinwirkung kommt es zur Kontaktnekrose. Es zeigen sich nach circa 15 Minuten kleine Rhexisblutungen in der grauen Substanz. ⁽⁵⁾ Es entwickelt sich innerhalb von zwei Stunden eine hämorrhagische Nekrose, die makroskopisch stoffförmig erscheint. ^(51, 65) Eine Ursache dieser Nekrose ist eine Unterbrechung der Perfusion im geschädigten Rückenmark im Zeitraum von vier bis 48 Stunden. ^(15, 53, 84, 99, 103, 131, 133) Die Hämorrhagie breitet sich einige Millimeter nach cranial und kaudal aus. Diese wurde als „*Hämatomyelie*“ bezeichnet, und ist vier bis fünf Tage posttraumatisch nachweisbar. ⁽¹⁰⁹⁾ Die zugrunde liegende Ischämie entwickelt sich schon nach 15 Minuten bis zu ihrem Maximum nach 24 bis 48 Stunden und dehnt sich um einige Segmente nach beiden Seiten aus. Anschließend kommt es zum Untergang von Nisslsubstanz und Zellkernen. ⁽⁶⁶⁾ Mikroskopische Untersuchungen zeigen sekundäre Veränderungen im Sinne einer Wallerschen Degeneration der aufsteigenden Bahnen in der weißen Substanz nach einer Beschädigung des Axons durch nekrotische Vorgänge. Die folgende Möglichkeit der Regeneration ist abhängig von Faktoren wie Durchblutung, Zellschaden, Narbenbildung und Ausmaß von Ischämie und Nekrose. ^(96, 159)

Die entstehende, traumatische Erweichung des Rückenmarks, wird als „*Myelomalazie*“ bezeichnet. Sie geht mit feinvakuoligen Hohlräumen, Zellpyknosen und Markscheidenzerfall und Verflüssigung des Gewebes einher. ⁽¹⁴⁰⁾ Durch mechanische Zerrungen an den Hinter- und Vorderwurzeln kommt es zur Einwanderung von polymorphkernigen Leukozyten. Diese Reaktion auf das Trauma wird als Ausdruck einer akuten, symptomatischen Entzündung gewertet. Innerhalb der ersten Stunden nach einem Trauma versucht der Organismus auf diese Weise eine Wundheilung am geschädigten Gewebe zu erreichen. Es werden außerdem Cytokine und Radikale freigesetzt, die das Ausmaß der sekundären Schädigung beeinflussen und somit die Regeneration

Einleitung

der Nervenzellen hemmen. Die entstehende Ischämie und Nekrose breitet sich aufgrund dieser Entzündungsreaktion aus. ^(8, 19, 47, 67, 80, 101)

Im Rahmen der weiteren Zellschädigung („*secondary injury*“) wird die Mediatorsubstanz Bradykinin für die Entstehung weiterer Entzündungen, mit der Folge einer ausgeprägten Ischämie auch der umgebenden Segmente, verantwortlich gemacht. ⁽⁶⁹⁾

Innerhalb des Rückenmarkkanals entsteht in der Umgebung des Traumas ein perifokales, eiweißreiches Ödem, welches sich im weiteren Verlauf des Krankheitsbildes ausbreitet und als „*traumatische Erweichung*“ bezeichnet wird. ⁽⁷⁷⁾ Es entwickelt sich im Laufe von einigen Tagen und führt zu einer makroskopisch sichtbaren Schwellung, die innerhalb von sieben Tagen nicht mehr nachweisbar ist. Die Ausdehnung ist unabhängig von der Stärke der Gewaltwirkung. Es kommt zu Veränderungen in den Gefäßen, zu Störungen der Elektrolytbalance, biochemischen Verschiebungen des Energiestoffwechsels (durch Veränderungen der Aktivität von $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPase}$, Arachidonsäurezyklus, der exzitatorischen Neurotransmitter sowie vermehrtes Auftreten freier Radikale). Die Leukozyten verschwinden beim Übergang zum zweiten Stadium, also nach dem Abklingen der Entzündung.

1.3.2 Resorption und Organisation

Nach dem Verschwinden der Leukozyten beim Abklingen der Entzündungserrscheinungen ist das zweite Stadium gekennzeichnet durch eine *Kolliquationsnekrose* mit Einwanderung von Fettkörnchenzellen, die sich von Blutmonozyten ableiten. Man nennt dieses Stadium daher auch „*Körnchenzellstadium*“. Diese Zellen resorbieren das nekrotische Gewebe, und es kommt zur Erweichung. Die noch vorhandenen Blutungen werden phagozytiert. In dieser Phase kommt es zur Proliferation des Gefäßbindegewebes. Die Resorption und Organisation der Nekrose beginnt nach zwei bis drei Tagen, ausgehend von einer Wucherungszone am Rand. Die Regeneration der Gefäße geht von der grauen Substanz aus. Die Autolyse erfolgt primär durch die direkte Schädigung der Zellmembranen und erst anschließend durch einen Austritt lysosomaler Enzyme. Als Zeichen der sekundären, fibrösen Degeneration

Einleitung

kommt es zu einem Calciumeinstrom in die graue Substanz mit nachfolgendem Zelltod. Dieser Zelltod findet hauptsächlich in den Gliazellen und Oligodendrozyten statt. Dadurch wird verhindert, dass diese Zellen zytotoxische Substanzen beziehungsweise freie Radikale abgeben. Die Resorption durch Phagozyten wird durch diese Kaskaden stark beeinflusst. Je mehr nekrotische Zellen und schädliche Substanzen vorhanden sind, desto schlechter sind die Aussichten für eine ausreichende Regeneration des traumatisierten Gewebes.⁽¹⁵⁹⁾

Ab dem zweiten Tag nach der Schädigung findet der Abtransport des verflüssigten Materials statt. Diese Degeneration führt zur Atrophie des Gewebes. Sie ist Ausdruck der beginnenden Reparation und Bildung neuer mesenchymaler Strukturen.

1.3.3 Narbenbildung

Zum Abschluss des traumatischen Geschehens bilden sich *Kollagennarben*, die entstandene Höhlen umschließen. Daraus kann die „*posttraumatische Syringomyelie*“ entstehen. Sie entsteht vermutlich durch entzündliche beziehungsweise ischämische Prozesse. Diese Hohlräume sind mit Liquor und extrazellulärer Flüssigkeit gefüllt.⁽⁹⁶⁾ Zusätzlich zu diesen Stadien ergeben sich Begleitbefunde wie axonale Veränderungen in der weißen Substanz und Strangdegenerationen.

Die Mikroglia proliferation beginnt am zweiten bis zwölften Tag nach dem Trauma. Es entstehen bindegewebige Narbenfelder mit starkem Substanzverlust.⁽⁷⁸⁾ Im Zentrum der Schädigung entstehen somit vollständige Nekrosen. Es gibt jedoch auch Randbezirke, vor allem kranial und kaudal des Kontusionsbezirkes, die Gewebe enthalten, welches sich regenerieren kann. Es kommt in diesem Bereich zur Aussprossung von funktionsfähigem Nervengewebe. Hier bilden sich unvollständige Nekrosen im Sinne einer Glianarbe aus, mit mesodermagliösen Zellstrukturen. Am Übergang vom geschädigten zum gesunden Gewebe kommt es also zu der sogenannten „*reinen Parenchymnekrose*“. Hier gibt es im Randbezirk der Kontusion noch Nervenzellen, die funktionstüchtiges Nervengewebe ausbilden können. Die Schwere der Narbenbildung ist abhängig vom Grad der Entmarkung der

Einleitung

betroffenen Segmente und bestimmt die Ausprägung der Lähmungserscheinungen. ⁽⁸⁷⁾

1.4 Experimentelle Modelle ^(7, 32, 51, 138)

Die Möglichkeiten der experimentellen Erzeugung eines Rückenmarkstraumas lassen sich in drei verschiedene Kategorien einteilen, welche sich nach Schlageinwirkung an der geschlossenen oder offenen Wirbelsäule, der Ausübung von Kompressionen auf das freigelegte Rückenmark und nach der Erzeugung ischämischer Zustände durch Unterbrechung der Blutzufuhr einteilen lassen. ^(7, 50, 94)

Die experimentellen Untersuchungen zum Rückenmarkstrauma gehen auf Schmaus, Jakob und Ferraro (1890) zurück. Sie erzeugten an vertikal aufgehängten Kaninchen mittels Schlägen auf Holzplatten, die auf der Wirbelsäule befestigt waren, Verletzungen und fanden degenerative Veränderungen. Watson unternahm 1891 Fallversuche mit Hunden. Er konnte die Befunde von Schmaus nicht bestätigen. 1897 und 1898 untersuchten Kirchgässer und Scagliosi Rückenmarkstraumata an Kaninchen. Sie fanden Degenerationen in der weißen Substanz, aber im Bereich der Vorderhornzellen keine Blutungen. De Lutzenberger beschrieb 1898 Degenerationen in den anterolateralen weißen Strangarealen nach mechanischer Gewalteinwirkung auf die Wirbelsäule bei Meerschweinchen. Spiller untersuchte 1899 eine Katze, die in einer Tür eingeklemmt worden war und beschrieb einige Degenerationen im Bereich des Vorder- und Seitenstranges bei dem Tier. Stcherbak erzeugte 1907 durch Vibrationen Nekrosen der grauen Substanz.

Bei diesen Modellen wurde kein Versuch unternommen, die einwirkenden, physikalischen Kräfte zu messen, so dass kein Maß für die Intensität der Gewalt vorliegt. Außerdem lieferten diese Modelle nur Einzelbefunde, die nicht vergleichbar waren, da die Beschreibung der Befunde, die Färbemethoden und Nomenklaturen nicht adäquat verwendet wurden. Die weiteren Modelle wurden zunehmend standardisiert. Sie lieferten daher Ergebnisse, die besser vergleichbar waren.

Einleitung

Zum ersten Mal wurde ein Schlagtrauma auf das offene Rückenmark mittels Fallrohr 1911 von Allen, Freeman und Wright entwickelt. 1917 und 1919 berichteten Mairet und Durante über Blutungen im Kaninchenrückenmark, welche Explosionen ausgesetzt worden waren.

Ayer injizierte 1919 Paraffin und komprimierte so das Rückenmark. Er fand entzündliche Veränderungen in den feingeweblichen Präparaten. Nach Schlageinwirkung auf die Brustwirbelsäule von Tieren beschrieb Roussy 1920 Markfaser-Veränderungen am Rückenmark. Durch Kompression per Fingerdruck erzeugte McVeigh (1923) eine *Contusio spinalis*. Die extradurale Ballonkompression von Tarlov (1957) war eine weitere Variante der experimentellen, standardisierten Modelle zur Erzeugung einer Kontusion. Hierbei erzeugte er eine variable Druckkompression, die eine Schädigung des Rückenmarks bewirkte, die zum Teil reversibel war.

Die oben aufgeführten Modelle waren bereits standardisierter, jedoch waren sie nicht valide und gleichmäßig reproduzierbar. Sie lieferten viele morphologische Einzelbefunde, da die gesetzten Schäden nicht gleichmäßig verteilt waren. Des Weiteren kam es zu einer direkten Kontusion im freigelegten Rückenmark, was die klinische Umsetzung auf den Menschen erschwerte. Somit wurden andere Methoden gesucht, um eine Querschnittlähmung zu erzeugen und zu untersuchen.

Die Abklemmung der Aorta ist ein weiteres gebräuchliches Mittel, um eine Ischämie eines Rückenmarksegmentes zu erzeugen (Rexed, Van Harreveld und Carta 1982), wobei die variable Versorgung des Rückenmarks beachtet werden muss. Kawata führte 1993 Clipversuche direkt am Rückenmark von Tieren durch und beschrieb 15 Minuten posttraumatisch eine hämorrhagische Blutung in der grauen Substanz. Ein perivaskulärer Leukozytenwall entstand nach 30 Minuten. Eine Nekrose und ein Ödem ließen sich nach drei Stunden nachweisen. Somit gab es eine Phase der Schwellung und Hämorrhagie nach einer bis maximal 24 Stunden. Danach erfolgte eine zweite Phase der Erbleichung und Erweiterung der weißen Substanz.

Einleitung

Diese Versuche waren standardisiert, reliabel, kosteneffizient und gut reproduzierbar. Allerdings ist die Versorgung des Rückenmarks sehr unterschiedlich, was die Aussagekraft dieser Modelle einschränkt.

Des Weiteren wurden neuere Techniken, wie zum Beispiel Lasertechnologie benutzt, um das Rückenmark zu schädigen. Hierbei wurde mittels eines Argon - Lasers und Erythrosin B eine photochemische Reaktion erzeugt. Es entstand ein Gefäßverschluss, wodurch sich in der grauen Substanz eine posttraumatische Syringomyelie beziehungsweise Nekrose ausbildete, welche histologisch ausgewertet wurden. Außerdem wurden verschiedene neurologische Tests an den Versuchsratten vorgenommen. ⁽³⁴⁾

Dieses Modell steht exemplarisch für einen Mechanismus, der für die reale Unfallsituation nicht relevant ist. Es wird auch nur ein Teilaspekt der traumatischen Rückenmarksläsion berücksichtigt.

Somit zeigt sich, dass es eine große Anzahl von verschiedenen Modellen gibt, um eine Querschnittlähmung zu erzeugen, die jeweils ihre Vor- und Nachteile haben. Doch besteht weiterhin der Bedarf dieses Gebiet zu erforschen, da noch keine ursächliche Hilfe für dieses Patientenkollektiv existiert.

Zielsetzung

2. Zielsetzung

Die Letalität des Rückenmarktraumas beträgt dank moderner, multidisziplinärer Therapie heutzutage, nur noch fünf bis zehn Prozent mit einer 10 Jahres Überlebensrate von circa 90%.^(48, 97, 100, 117) Trotzdem ist eine Schädigung des Rückenmarks immer noch ein ernstes Problem, dessen Mechanismen und klinische Therapie nicht sicher geklärt sind. Zum Zeitpunkt der klinischen Intervention ist es schon zu schweren Veränderungen am Rückenmark gekommen.^(43, 59, 61)

Ziel der weiteren Behandlung ist eine Minimierung der neurologischen Defizite, um die Prognose des Patienten zu verbessern.^(36, 49, 139, 153)

Es ließ sich nachweisen, dass ein Plateau der Symptomatik nach sechs bis zwölf Monaten auftritt. Die weitere Entwicklung des Outcomes der Patienten wird in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich bewertet.^(108, 147 – 150) Zumal es auch in zwei bis zehn Prozent zu einer Verschlechterung der Querschnittslähmung innerhalb der ersten sieben Tage kommt, abhängig von der Schwere des Traumas, ohne dass ein histologisches Korrelat sicher zu evaluieren ist.^(40, 49, 112) Über die Erstversorgung besteht ein Konsens, jedoch nicht über die weiterführende Therapie.^(125, 135, 143)

Daher ist eine frühe Intervention im Rahmen einer multidisziplinären Behandlung mit Stabilisation, Medikamenten und chirurgischer Intervention, die jedoch ebenfalls Komplikationen induzieren kann, zurzeit der anerkannte Goldstandard.

Ebenso kann aus dem individuellen Krankheitsverlauf die spezielle Diagnostik und Rehabilitation geplant werden. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus kann durch eine adäquate, multidisziplinäre Erstversorgung erheblich verkürzt werden.^(67, 71, 85, 86, 121)

Die Auswirkungen der sekundären Spätfolgen werden noch kontrovers diskutiert, da es keine sicheren Hinweise beim Menschen hierfür gibt.⁽⁸⁸⁾ Die meisten klinischen Studien bezogen sich auf die Wirkung der Glukocorticoide und Naloxon®, die ein positives Outcome zeigten.^(9, 17, 20 - 26) Die klinische

Zielsetzung

Umsetzung ist aber aufgrund der Dosis und Nebenwirkungsrate noch umstritten. Zumal bisher nur ein geringes Patientenkollektiv behandelt wurde und nicht jeder tierexperimentelle Ansatz umsetzbar ist.

Die Patienten, bei denen eine sekundäre Verschlechterung auftritt, sind ein Kollektiv für eine gezielte medikamentöse Therapie. Andere Studien befassen sich mit Medikamentenkombinationen, die sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielten. Hier besteht ein weiterer Ansatz für zukünftige Forschungen. ^(40, 41, 64)

Außerdem müssen weitere Pathomechanismen der Rückenmarkskontusion gefunden werden, um dem Betroffenen optimal helfen zu können. Hierbei stehen sich operative und konservative Therapien mit unterschiedlichem Erfolg in verschiedenen Studien gegenüber. ^(1, 6, 26, 27, 44)

Auch wenn es einige tierexperimentelle Ansätze zur Therapie der Querschnittslähmung gibt, ist eine wirksame Umsetzung beim Menschen bisher erfolglos. ^(85, 91) Experimentelle Therapien waren bisher noch nicht Erfolg versprechend, sondern nur die Behandlung der sekundären Folgeschäden. ⁽¹¹³⁾ Dies hängt unter anderem mit den kontrollierten Versuchsbedingungen, den simulierten Komplikationen, der Selektion der Patienten, und der Diskrepanz zwischen Mensch - Tier - Modell zusammen. Hier werden weitere Untersuchungen notwendig sein. ⁽¹³⁹⁾

Ein experimentelles Modell, das der Realität des ursächlichen Traumas nahe kommt, das alle Phasen dieses lokalen Unfallvorganges von der Biomechanik des Anpralls der Wirbelsäule bis zu den verzögert auftretenden Schädigungsphasen erfasst und das reproduzierbar sowohl die Darstellung der pathologischen Mechanismen auch aus der Erprobung medikamentöser oder integrativer Ansätze erlaubt, existiert bisher noch nicht.

Aus diesen Überlegungen entstand diese Arbeit über das Rückenmarkstrauma des Kaninchens mittels einer mechanisch definierten Läsion.

Zielsetzung

In dieser Arbeit wurde eine Versuchsanordnung, basierend auf den Modellen von Allen und Marmorou, entwickelt und getestet, die ein Kontusionstrauma am Rückenmark des Kaninchens erzeugt.

Mittels dieses Modells sollte es möglich sein, alle Anforderungen bezüglich Biomechanik, Pathophysiologie, Histologie und auch Wirtschaftlichkeit zu erfüllen.

Die Umstände und Auswirkungen der Kontusion sollten realitätsnah nachvollzogen werden, um herauszufinden, ob sich dieses Vorgehen für weitere Versuchsreihen und zur Erprobung von Therapieformen eignet.

Ziel dieser Studie war es, vor dem Hintergrund der enormen Auswirkungen einer Querschnittlähmung, ein neues Falltrauma – Modell zu erproben, die histologischen und pathophysiologischen Auswirkungen zu beobachten und zu analysieren.

Zum Einsatz kam ein Fallrohrsystem, welches mit einem 500 g Metallgewicht bestückt wurde und aus zwei Metern Höhe auf einen Metallstempel traf. Dieser Stempel war mittels Palacos® - Zement auf die intakte Wirbelsäule am thorakolumbalen Übergang aufgebracht worden.

Nach einer vordefinierten posttraumatischen Beobachtungszeit wurde das kontusionierte Rückenmark entnommen und histologisch aufgearbeitet.

Die gemessenen Werte wurden aufgezeichnet und ausgewertet.

3. Fragestellung

Die Verfeinerung der experimentellen Modelle zum Rückenmarkstrauma ist ein wichtiges Ziel für das wissenschaftliche Verständnis des pathophysiologischen Ablaufes einer traumatisch bedingten Querschnittserkrankung. Insbesondere für die Entwicklung, Erprobung und Absicherung neuer Therapieformen dieses Krankheitsbildes. Es erscheint eine Methode sinnvoll, mit welcher es gelingt, eine punktuelle Krafteinwirkung auf die knöchernen Wirbelsäule ohne Fraktur-schaden standardisiert und reproduzierbar zu erzeugen.

Die wichtigsten bisherigen Modelle des Schlagtraumas basieren auf der Durchführung von Allen aus dem Jahre 1911. Diese bisherigen Schlag- beziehungsweise Stoßmodelle treffen das freigelegte Rückenmark unter Ausschaltung der knöchernen Wirbelsäule. Die Beschleunigungsvorgänge der knöchernen Wirbelsäule und die Rückenmarksschädigung durch die ablaufenden Mechanismen im knöchernen Spinalkanal der Wirbelsäule werden somit nicht berücksichtigt. Auch kann die Schutzfunktion der Wirbelknochen und des umgebenden Gewebes nicht in ein solches Modell integriert werden. Hierdurch wird die Übertragbarkeit des Unfallgeschehens vom Experiment auf den Menschen nicht ausreichend berücksichtigt. Diese mechanischen Umstände beim Unfallgeschehen sind jedoch von fundamentaler Bedeutung für die Entstehung der ablaufenden Prozesse und simulieren den Unfallvorgang von der Biomechanik bis zu der Analyse der Schädigung des Rückenmarks am ehesten.

In dieser Arbeit werden die physiologischen und histologischen Veränderungen innerhalb eines Zeitraumes bis 180 Minuten beurteilt, da in dieser Zeit viele wichtige pathophysiologische Prozesse am Rückenmark ablaufen, die zum größten Teil bereits bekannt sind. Daher können die bekannten histologischen Veränderungen als Vergleich zu diesem Modell dienen.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Etablierung eines geeigneten Modells als Grundlage für weitere Versuche und die Beurteilung der späteren pathophysiologischen Veränderungen in einem längerfristigen Verlauf durch die reproduzierbaren Schädigungen.

4. Material und Methoden

4.1 Tierexperimentelles Modell

Die Durchführung der nachfolgend beschriebenen Tierexperimente erfolgte im Rahmen der Tierversuchsgenehmigung „TS 95/799“ durch die Bezirksregierung Hannover.

4.1.1 Versuchstiere

Für die Untersuchungen des verwendeten Modells, welches ein vordefiniertes 500 Gramm schweres Metall – Gewicht aus einer Höhe von zwei Metern auf die intakte, geschlossene Wirbelsäule am thoracolumbalen Übergang fallen lässt und daher die physikalischen und biomechanischen Gegebenheiten eines traumatischen Unfalls berücksichtigt, wurden europäische Wildkaninchen (Bastard) beiderlei Geschlechts mit Herkunft aus dem Zentralen Tierlabor der Medizinischen Hochschule Hannover verwendet. Die Kaninchen waren zum Versuchszeitpunkt zwischen ein und zwei Jahren alt und diese hatten vor Versuchsbeginn freien Zugang zu Futter und Wasser. Das Gewicht betrug zum Zeitpunkt der Versuche durchschnittlich 3500 Gramm, mit einer Abweichung von 690 Gramm. Die Verteilung der 31 Tiere in die einzelnen Versuchsgruppen erfolgte streng randomisiert. Somit ergab sich die unter Punkt 4.2 beschriebene Verteilung der Versuchstiere in die einzelnen Versuchsgruppen.

4.1.2 Narkoseführung

Nembutal® (Pentobarbital - Natrium, 60 mg/ml, Fa. WDT eG, Hannover) ist ein gängiges Narkosemittel für Versuchstiere. Es wirkt sedativ, hypnotisch und antikonvulsiv mit kurzer Wirkdauer und langer Abklingquote. Es wirkt nicht analgetisch und bedarf einer weiteren Substanz.

Zur Analgesie wurde Ketamin® (Ketamin - Hydrochlorid, 115 mg/ml, Fa. WDT eG, Hannover) verwendet. Es wirkt dämpfend auf das thalamocortikale System. Die Substanz erhöht die GABA - Wirkung im zentralen Nervensystem und

Material und Methoden

blockiert die peripheren Monoamine. Es verstärkt die zerebrale Perfusion und den Sauerstoffverbrauch. Ketamin® stimuliert das Herz - Kreislauf - System, beeinflusst die Blutgase nicht, und die Reflexe bleiben erhalten. Allerdings kommt es zu einer Zunahme der Schleimsekretion. Die Wirkung tritt nach 30 bis 90 Sekunden ein und hält für mindestens eine Stunde an.

Basierend auf den Erfahrungen des Zentralen Tierlaboratoriums der MHH wurde folgendes *Narkoseschema* verwendet:

Die Prämedikation erfolgte mit 1,5 ml Ketamin® (zehn mg/ml) intramuskulär. Danach wurde eine Bolusgabe von Nembutal® acht bis zwölf mg/kg KGW verabreicht, wobei die Originallösung zur besseren Steuerbarkeit der resultierenden geringen Volumenmengen mit physiologischer Natriumchlorid - Lösung auf 10% (v/v) verdünnt wurde. Die Applikation erfolgte über die Anlage eines venösen Zuganges am Ohr des Tieres. 15 Minuten nach dieser Bolusgabe begann eine perfusorgesteuerte Dauerinjektion des zu diesem Zeitpunkt auf 50% (v/v) verdünnten Narkosemittels, wobei die Steuerung der Perfusorgeschwindigkeit nach Parametern wie Kornealreflex, Muskeltonus und physiologischen Parametern, die registriert wurden, erfolgte. Die physiologischen Daten wurden für den Ergebnisteil statistisch ausgewertet.

Eine Minute vor dem Trauma erhielten die Tiere einen zusätzlichen Bolus mit einer Perfusoreinstellung von 40 ml/h über 60 Sekunden. Hierdurch wurde eine ausreichende Narkosetiefe für das Kontusionstrauma geschaffen. Die Tiere zeigten somit keine zusätzlichen Bewegungen oder Reaktionen, die die Ausprägung des Traumas beeinflussten. Außerdem kam es zu keiner vitalen Gefährdung der Kaninchen.

Anschließend erfolgte die Steuerung der Narkose bis zum Versuchsende wieder wie oben geschildert. Neben Nembutal® erhielten die Tiere der Gruppe 3 (180 Minuten) zur Analgesie pauschal alle 60 Minuten eine intramuskuläre Ketamin® - Injektion von einem Milliliter pro Tier.

Die suffiziente Spontanatmung wurde überwacht und mit nasaler Gabe von Sauerstoff unterstützt. Die Thermoregulation wurde mit einer Infrarot - Wärme-

Material und Methoden

lampe gewährleistet, damit die Tiere nicht auskühlten. Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und konstant bei 37 bis 38° Celsius gehalten.

Zum Versuchsende wurde bei allen Tieren die Narkosedosis durch eine Verdreifachung der Perfusionsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 60 Sekunden erhöht, um die anschließende, exzitationslose Tötung durch eine intrakardiale Applikation von T61® schonender zu gestalten.

4.1.3 Modellbeschreibung

Die physikalischen Grundlagen der durchgeführten Versuche zum Rückenmarkstrauma am Kaninchen, beziehen sich auf das 1994 von Marmarou entwickelte Modell zum Schädel - Hirn - Trauma an Ratten. Das Fallgewicht ist vorne abgerundet, um einen punktförmigen Aufprall zu gewährleisten. Nach dem Aufprall schnell das Gewicht wieder nach oben. In diesem Moment wird die gesamte Versuchsanordnung über die Drehgelenke zur Seite gedreht und somit ein Wiederaufprall auf das Versuchstier vermieden. Zur Berechnung der entstehenden Kräfte wird auf die Tabelle 4.1 verwiesen. Die Eckdaten wie Gewicht des Impacts, Fallhöhe, Monitoring und Versuchsablauf waren durch den Ethikantrag und das Studienprotokoll vorgegeben.

Der *Situs des Versuchsaufbaues* war wie folgt:

Am narkotisierten Kaninchen erfolgte eine Rasur der Rücken- und Leistenregion beidseits, für einen intravenösen und intraarteriellen Zugang. Die Anlage eines i. a. Zuganges in die linke Arteria femoralis fand in Rückenlage für ein intraoperatives Blutdruckscreening statt. Der Messkatheder wurde in Schlaufen gelegt und mittels einer Muskel-, Hautnaht und einem Pflasterstreifen um den linken Hinterlauf gesichert. Der i. v. – Zugang in der rechten Leiste war notwendig, um eine Blutentnahme und eine Applikation von Medikamenten zu gewährleisten. Während der gesamten Versuchsdauer wurde die Körpertemperatur durch eine rektale Sonde gemessen und die Temperatur bei 37° Celsius per Infrarot - Wärmelampe aufrechterhalten. Die Rippenansätze an der Wirbelsäule wurden beim narkotisierten in Bauchlage befindlichen Kaninchen getastet, um einen Wirbelkörper höher eine farbige Markierung zu setzen. Zusätzlich erfolgte

Material und Methoden

eine weitere farbige Markierung vier Zentimeter höher und tiefer, um eine definierte Strecke für die Rückenmarksentnahme nach Abschluss des Versuchs zu erhalten. Nun wurde die Wirbelsäule von Brustwirbelkörper neun bis Lendenwirbelkörper eins, also am thoracolumbalen Übergang, dargestellt. Dann fand die Freipräparation der Wirbelkörper am thoracolumbalen Übergang von der Muskulatur statt, um den Bereich für die Fixation eines Metallstempels ausreichend darzustellen. Danach erfolgte die Vorbereitung des Palacosknochenzements in einem gesonderten Gefäß. Nun wurde der Metallstempel (Sonderanfertigung der Zentralen Forschungswerkstatt der Medizinischen Hochschule Hannover) an der Innenseite mit dem vorbereiteten Knochenzement bestrichen und auf den freipräparierten Bereich der geschlossenen Wirbelsäule für zehn Minuten fest aufgedrückt. Die Ableitung der entstandenen Wärme wurde mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt, um einen Hitzeschaden des Rückenmarks zu vermeiden.

Es erfolgte die Umlagerung des Tieres auf den Versuchsblock in Bauchlage, bei erhaltener Stabilität der Wirbelsäule und Schonung der Zugänge, die abgekoppelt wurden. Nun wurde über ein Plastikrohr von zwei Metern Höhe ein 500 Gramm schweres Metallgewicht auf die Mitte des Metallstempels fallen gelassen. Auf diese Weise entstand ein adäquates Kontusionstrauma, ohne dass eine Wirbelkörperfraktur auftrat. Anfängliche röntgenologische Kontrollen der Wirbelsäule zeigten keine knöchernen Verletzungen. Das Kaninchen wurde nun, unter Schonung des Rückenmarks, zurück auf den Operationstisch verbracht und an den Blutdruckmonitor beziehungsweise Perfusor angeschlossen. Danach erfolgte die Beobachtung der Versuchstiere unter Narkose gemäß den vorher festgelegten Zeitintervallen. Hierbei wurden alle fünf Minuten die Vitalparameter registriert und später ausgewertet, wobei die Auswertung für jedes einzelne Tier erfolgte. Anschließend fand eine Gruppenauswertung unterteilt nach der posttraumatischen Beobachtungszeit statt. Die Auswertungen dieser Gruppenanalyse finden sich im Ergebnisteil.

Zum Schluss erfolgte die Tötung durch einen Bolus von T61® und anschließender Entblutung, um das Rückenmark zu entnehmen und histologisch aufzuarbeiten.

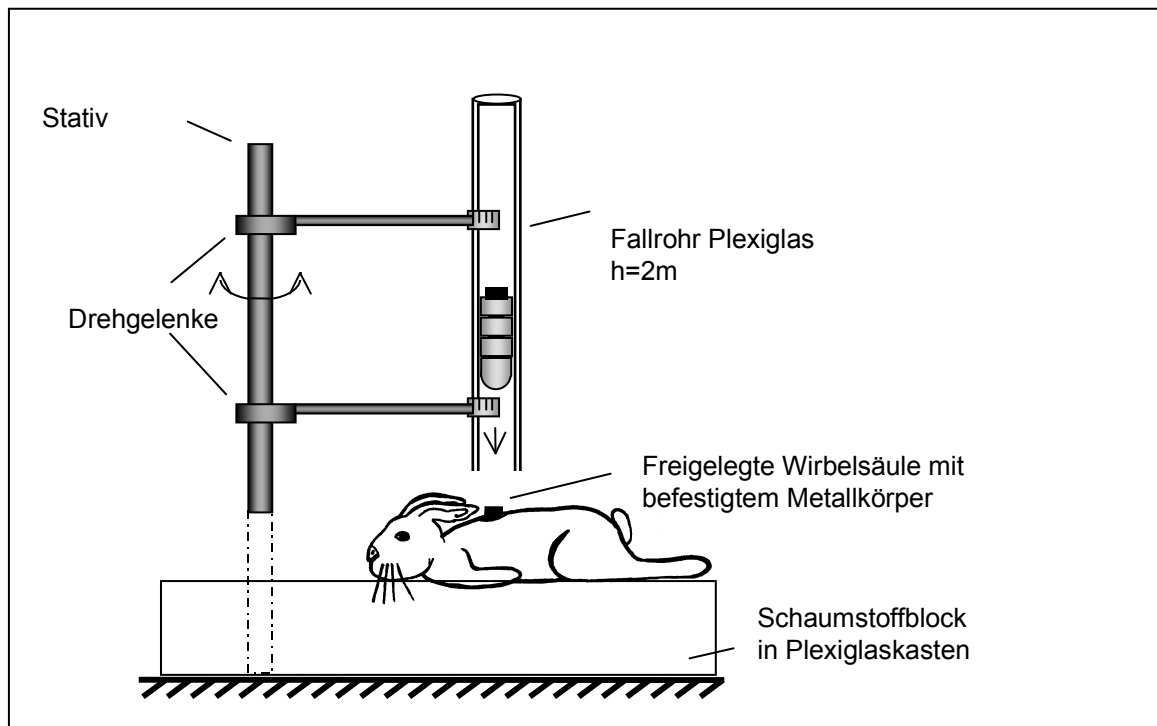


Abbildung 4.1:

Skizze des verwendeten Fallgestells

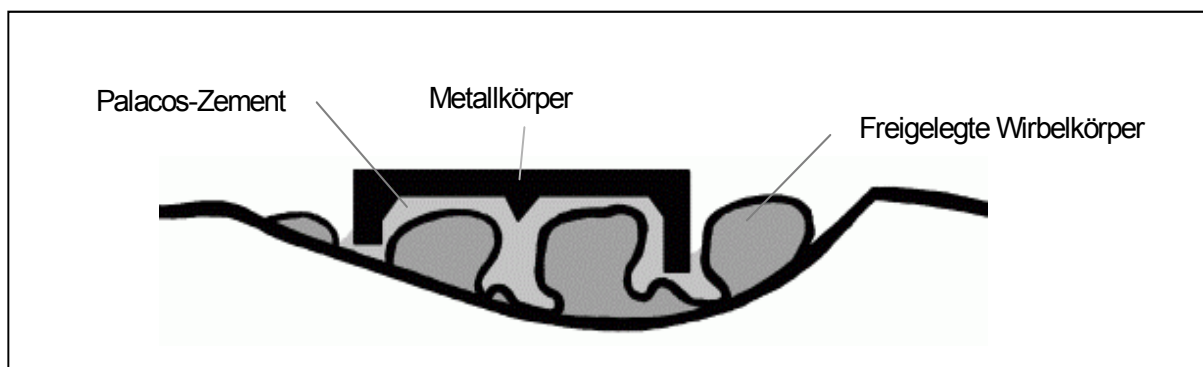


Abbildung 4.2:

Schematische Darstellung des eröffneten Situs: Auf den freigelegten Wirbelkörpern wird mittels Palacos® - Zement ein Metallkörper kraftschlüssig aufgebracht.

Material und Methoden

4.1.4 Biomechanik ⁽¹⁰⁹⁾

Es wurde folgende biomechanische Formel, die sich aus den Versuchen von Marmarou 1994 am Modell des Schädel – Hirn - Traumas ableiten lässt, verwendet:

$$m_1 \ddot{x}_1 + B_1 (\dot{x}_1 - \dot{x}_2) + K_1 (x_1 - x_2) = 0$$
$$m_2 \ddot{x}_2 + B_2 \dot{x}_2 + B_1 (\dot{x}_2 - \dot{x}_1) + K_2 x_2 + K_1 (x_1 - x_2) = 0$$

m_1 = Masse des Fallgewichtes, Stempels, Wirbelsäule	x_1 = Position der Oberfläche der Wirbelsäule
m_2 = Masse des Schaumstoffes	x_2 = Position der Unterfläche des Kaninchens
K_1 = Federkonstante der Wirbelsäule	B_1 = mechanische Impedanz des Kaninchens
K_2 = Federkonstante des Schaumstoffes	B_2 = mechanische Impedanz des Schaumstoffes

Tabelle 4.1: Biomechanische Formel nach Marmarou

Außerdem wurde ein einfaches Federmodell entwickelt, um die beobachteten Phänomene während der durchgeführten Versuchsreihen berechnen zu können. Hierzu wird auf den Ergebnisteil Punkt 5.4 verwiesen.

4.2 Versuchsgruppen

Operiert wurde jeweils zu den gleichen Tageszeiten nach zufälliger Verteilung der Versuchstiere. Die physiologischen Daten der Bastard - Kaninchen wurden aufgezeichnet und möglichst konstant gehalten. Es kam während des Versuchablaufes zu keinen technischen Störungen, so dass alle gemessenen Parameter regelmäßig kontrolliert werden konnten.

Material und Methoden

4.2.1 Gruppeneinteilung

Die nach dem gleichen Versuchsprotokoll behandelten Tiere wurden, untergliedert nach Dauer der posttraumatischen Beobachtungszeit, in drei Gruppen eingeteilt.

Gruppe	Posttraumatische Beobachtungszeit	Anzahl der Tiere
Gruppe I	15 min.	11
Gruppe II	60 min.	10
Gruppe III	180 min.	10

Tabelle 4.2: Gruppeneinteilung der Versuche

4.2.2 Aufgezeichnete Messdaten

Nachdem ein kontinuierliches Monitoring erfolgte, wurden verschiedene Protokolle angefertigt, um den Versuchsablauf zu dokumentieren und zu verfolgen:

Messgröße	Abstand zwischen zwei Messpunkten
<u>Arterieller Blutdruck</u> System Hellige I19, Hellige, Freiburg Druckaufnehmer Peter van Berg, München	5 min.
<u>Atemfrequenz</u> Manuelle Auszählung über 60 Sekunden	5 min.
<u>Körpertemperatur (rektal)</u> System Hellige I19, Hellige, Freiburg	5 min.
<u>Narkoseführung</u> Manuelles Monitoring der Perfusorgeschwindigkeit (Nembutal®) bzw. der Ketamindosierung	5 min.

Tabelle 4.3:

Parametermonitoring

Material und Methoden

Die Messdaten wurden in einer Standardtabellenkalkulation (Excel, Microsoft, München) erfasst. Es erfolgte zuerst eine Auswertung der Daten - Blutdruck, Atemfrequenz und Narkoseführung für jedes einzelne Tier mit der Bildung von Mittelwerten und danach eine Zusammenfassung der Einzelauswertungen der Gruppen 1 bis 3. Die gebildeten Gruppen - Datenwerte wurden statistisch, zeitlich und graphisch ausgewertet, um eine Aussage über die signifikanten Veränderungen und Zusammenhänge innerhalb einer Versuchsgruppe treffen zu können. Die entsprechenden Auswertungen sind dem Ergebnisteil und Anhang zu entnehmen.

4.3 Versuchsende und Organentnahme

Zum Versuchsende erhielten die Tiere einen einminütigen Narkosebolus von 40 ml/h (\cong 15 mg Pentobarbital - Natrium) und anschließend eine körpergewichtsspezifische Dosis T61® (Hoechst, Darmstadt), um den Exitus herbeizuführen. Zusätzlich erfolgte eine Entblutung über die Halsschlagader. Das Präparationsgebiet wurde um jeweils vier Zentimeter anhand der Markierungen nach kranial und kaudal erweitert und anschließend eine Laminektomie durchgeführt, damit das Rückenmark ohne weitere Traumatisierung entnommen werden konnte.

Bereits jetzt erfolgte eine Dokumentation der makroskopischen Veränderungen an der Wirbelsäule und dem Rückenmark. Das Gewebe wurde für 48 Stunden in 4% Formalin in PBS, pH 7,4 fixiert (Sigma - Aldrich, Deisenhofen).

4.4 Histologie

4.4.1 Paraffineinbettung

Nach Fixierung des Gewebes für die histologische Auswertung erfolgte eine Unterteilung des Rückenmarkes von thorakal nach lumbal in acht Segmente (bezeichnet mit *a* bis *g*). Die Präparate wurden für die Paraffineinbettung in

Material und Methoden

einem automatischen Entwässerungsvorgang (Shandon, Hamburg) entwässert und als Ganzes in einen Paraffinblock eingegossen.

4.4.2 Anfertigung der Mikrotomschnitte

Die Mikrotomschnitte wurden auf einem Schlittenmikrotom der Firma Leica, Hamburg im Standardverfahren hergestellt. Die Schichtdicke betrug 8 µm. Um die Haftung der Schnitte auf dem Objektträger zu gewährleisten, wurden diese zuvor mit einer dünnen Schicht aus Poly - L - Lysin (0,1% w/v in wässriger Lösung, Sigma - Aldrich, Deisenhofen) überzogen und anschließend bei 70° Celsius für drei Tage im Brutschrank getrocknet.

4.4.3 Färbung und Einbettung der Schnitte

Nach dem Aufziehen der Schnitte auf den Objektträger wurden diese für zwei Stunden bei 37° Celsius getrocknet. Anschließend erfolgte eine zehnmünütige Entparaffinierung in Xylol. Nach einer absteigenden Alkoholreihe wurde eine fünfzehnminütige Inkubation in Tris - Pufferlösung durchgeführt, die Schnitte mit Aqua dest. gespült und über einen Färbeautomaten (Shandon, Hamburg) Standard - HE gefärbt.

4.4.4 Feingewebliche Auswertung

Die Präparate wurden mit einem Lichtmikroskop (Dialux, Leica, Hamburg) betrachtet und nach pathologischen Veränderungen ausgewertet. Diese Kriterien wurden mit der Abteilung Neuropathologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Professor Dr. med. M. Walther) abgesprochen, um eine Aussage über die Schwere und den Verlauf der histologischen Veränderungen treffen zu können. Die Kriterien der feingeweblichen Auswertung waren Kontusionsblutung (K), Erythrodiapedese (E), Pyknosenanzahl (P), Aufweitungen der Fasersysteme (A), Veränderungen des Zentralkanals (Z), Risse in der grauen Substanz (R), Traumazone (T), Querrisse (Q) und Artefakte (Ar).

Material und Methoden

Die Beurteilungskriterien waren:

Kriterium	Abkürzung
Kontusionsblutungen	(K)
Erythrodiapedese	(E)
Pyknosen der α - Motoneurone	(P)
Aufweitungen innerhalb der einzelnen Fasersysteme	A (Vs, Ss, Hs)
Artefakte	(Ar)
Besonderheiten wie:	
- Traumazone	(T)
- Zerreiungen in der grauen Substanz	(Z)

Tabelle 4.4: Histologische Bewertungskriterien

Pro Versuchstier wurden jeweils acht Segmente (bezeichnet mit a, b, c..., g), histologisch aufgearbeitet und nach Standard - HE - Färbung beurteilt. Der in der histologischen Aufarbeitung verwendete Rückenmarksstrang von acht Zentimetern (\pm vier Zentimeter von der Aufprallstelle am thoracolumbalen Übergang) zeigte in den caudalen beziehungsweise cranialen ersten zwei Zentimetern keine morphologischen Hinweise auf einen traumatischen Prozess innerhalb des beobachteten posttraumatischen Zeitraumes von 180 Minuten. In den nachfolgenden Ergebnisschilderungen beschränkten sich die Aussagen somit auf den Bereich von \pm zwei Zentimeter um die Aufprallstelle herum (Segmente c, d, e). Die Befunde in diesem Bereich wurden zu einer Aussage über eine Gruppe zusammengefasst, da sich in den vorliegenden Schnitten, innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen, identische Ausprägungen der morphologischen Kontusionsmerkmale zeigten, die im zeitlichen Verlauf entsprechend dargestellte Veränderungen aufwiesen.

Material und Methoden

4.5 Statistik

Die statistische Auswertung übernahm freundlicherweise von der biometrischen Abteilung der Universitätsklinik RWTH Aachen (Direktor: Professor Dr. Dr. med. K. Spitzer). Es wurden die pathophysiologischen und histologischen Parameter mit Hilfe des Fisher`s - Exact – Tests und des t – Tests bewertet.

Die Auswertung ist im Anhang aufgeführt (s. Anhang 9.2 und 9.3).

Ergebnisse

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Im Rahmen des Studienprotokolles zu dieser Rückenmarkstrauma – Studie waren die Eckpunkte wie Fallgewicht, Fallhöhe, Versuchsablauf, Zeitintervalle für die statistischen Auswertungen und Stempelform vorgegeben. Es wurde somit ein Kontusionstrauma am Rückenmark bei geschlossener Wirbelsäule ohne Fraktur erzeugt. Das Procedere und die Grundlagen der durchgeführten Versuchsreihen richteten sich nach dem Fallmodell von Allen 1911 und Marmarou 1994. Die optimalen Voraussetzungen für die Versuche in Bezug auf den Schaumstoff und die Lage des Tieres gehen auf Tator 1977 und Black 1986 zurück.

Diese Bedingungen wurden in dem hier vorgestellten Experiment hinreichend erfüllt.

Bei allen Tieren entwickelten sich entsprechend beschriebene Veränderungen mit einem schweren, adäquaten Kontusionstrauma. Nach dem zeitlichen und morphologischen Schema des Versuchsablaufes (posttraumatische Beobachtungszeit: 15, 60 und 180 Minuten) wurden in den Ergebnissen zuerst die physiologischen Daten bewertet. Danach erfolgte eine statistische Analyse der einzelnen Tiere und Auswertungen der Gruppe 1 bis 3 (siehe Anhang 9.2 und 9.3). Die hier beschriebenen Aussagen beziehen sich auf die Ergebnisse der Gruppenstatistiken. Das Monitoring der Vitalparameter erfolgte kontinuierlich und die Ablesung der Werte gemäß der Vorgaben aus Tabelle 4.3. Eine statistische Auswertung ist erst ab 180 Minuten aussagekräftig, jedoch lassen sich auch in den anderen Versuchsgruppen Tendenzen erkennen und bewerten. In den Gruppen 1 und 2 diente die Auswertung zur Darstellung der Stabilität der Vitalparameter und zu deren Dokumentation. Es sollten keine Epiphänomene, wie beispielsweise unkontrollierter Blutdruck- beziehungsweise Atemfrequenzabfall entstehen, die eine Verstärkung der Ischämie im Rückenmark erzeugten.

Ergebnisse

Die gemessenen Vitalparameter weichen von den Literaturwerten ab, weil diese unter Narkose gemessen wurden. Es besteht allerdings eine erhebliche Varianz in den Angaben der Normalwerte von Kaninchen, weil sie unter verschiedenen Voraussetzungen erhoben wurden. ^(31, 77, 103)

Die Einteilung der Gruppen erfolgte nach den in der Literatur beschriebenen zeitlichen Veränderungen, um die histologischen und physiologischen Veränderungen anhand dieses neuen Modells nachvollziehen zu können. ⁽⁵⁸⁾

Die Versuchsvorbereitung benötigte unterschiedliche Zeiträume. Daher wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen, ein willkürlicher Zeitpunkt des Beginns der ausgewerteten Messwerte von 15 Minuten vor dem Trauma benutzt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Tiere ausreichend tief sediert. Ebenso ergaben sich stabile Werte in Bezug auf Atemfrequenz, Blutdruck und MAD, was eine grundlegende Bedingung für ein adäquates Kontusionstrauma darstellte.

Nach der schonenden Entnahme der Präparate begann sofort die histologische Auswertung, mit einer Beurteilung des Rückenmarksquerschnitts. Nach der Fixierung und Färbung der Rückenmarkssegmente wurden die Schnitte nach der Tabelle 4.4 gesichtet und ausgewertet.

5.2 Beschreibung der Beobachtungen

5.2.1 Physiologische Daten

Die Daten der Tiere wurden zuerst einzeln dokumentiert und analysiert. Danach erfolgte eine Gruppenauswertung, die im Folgenden als Basis für den Ergebnisteil Verwendung fand. Der Traumazeitpunkt wurde als Bezugswert genommen und die entsprechenden Abweichung im zeitlichen Verlauf statistisch ausgewertet, um eine Aussage treffen zu können, ob die Abweichungen der Vitalparameter nach dem Trauma signifikant beziehungsweise durch die Acceleration bedingt waren. Die ermittelten Signifikanzen zeigten eine signifikante Abweichung der Werte gemäß Anhang 9.3 innerhalb der ersten fünf bis 15 Minuten.

Ergebnisse

Die pathophysiologischen Veränderungen der Versuchsreihen lassen sich derart zusammenfassen, dass es in Gruppe 1 bei der Atemfrequenz einen Anstieg vor und einen Abfall der gemessenen Werte nach dem Trauma gab. Der Blutdruck und MAD fielen zuerst ab und stiegen nach der Kontusion leicht an. (Abb. 5.1, 5.2, 5.11, 5.12)

In der Gruppe 2 fiel die Atemfrequenz zum Trauma hin ab und stieg danach wieder an. Die Blutdruckwerte und der MAD zeigten ähnliche Veränderungen wie in Gruppe 1. (Abb. 5.3, 5.4, 5.13, 5.14)

Es wurde beobachtet, dass es in den Gruppen 1 und 2 zu einem gegensinnigen Verhalten von Atmung und Blutdruck kam.

In der Gruppe 3 blieb die Atemfrequenz während des Beobachtungszeitraumes von 180 Minuten annähernd konstant. Der Blutdruck verhielt sich wie in Gruppe 1. (Abb. 5.5, 5.6, 5.15, 5.16)

5.2.1.1 Blutdruck

Der normale Blutdruck des Kaninchens (diese und alle weiteren Angaben sind bezogen auf Tiere mit einem mittleren KGW von 2,5 kg) beträgt 110/80 mmHg, bei einem MAD von 95 mmHg. Der MAD wurde zur Kontrolle der Kreislaufstabilität während der Versuchsdurchführung verwendet. Die unten beschriebenen Veränderungen und Werte, die erwähnt werden, beziehen sich auf den MAD. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigten gleichsinnige Veränderungen, aus diesem Grund wurde auf eine detaillierte Beschreibung dieser Werte verzichtet. Die Blutdruckwerte sind graphisch belegt. Wie beschrieben handelt es sich um Aussagen zu der gesamten Gruppe. Die Werte der einzelnen Versuchstiere waren gleichartig zu dem Ergebnis der gesamten Gruppe. Es zeigte sich in der statistischen Gruppenanalyse, dass der systolische Blutdruck und der MAD im zeitlichen Verlauf um das Trauma eine signifikante Schwankung aufwiesen. Dies deutet auf ein adäquates Trauma mit entsprechender autonomer Dysregulation hin. Eine Schwankung durch die Narkose oder eine instabile Vitalsituation war nicht nachweisbar.

Ergebnisse

Gruppe 1 (15 Minuten)

In der Aufzeichnungsphase, 15 Minuten vor dem Trauma, fiel der MAD von zunächst 98 mmHg auf 81 mmHg konstant ab. Innerhalb von fünf Minuten nach dem Trauma stieg er leicht auf 88 mmHg an. In den verbleibenden 15 Versuchsminuten fiel der MAD auf 66 mmHg ab. (Abb. 5.1 und Abb. 5.2)

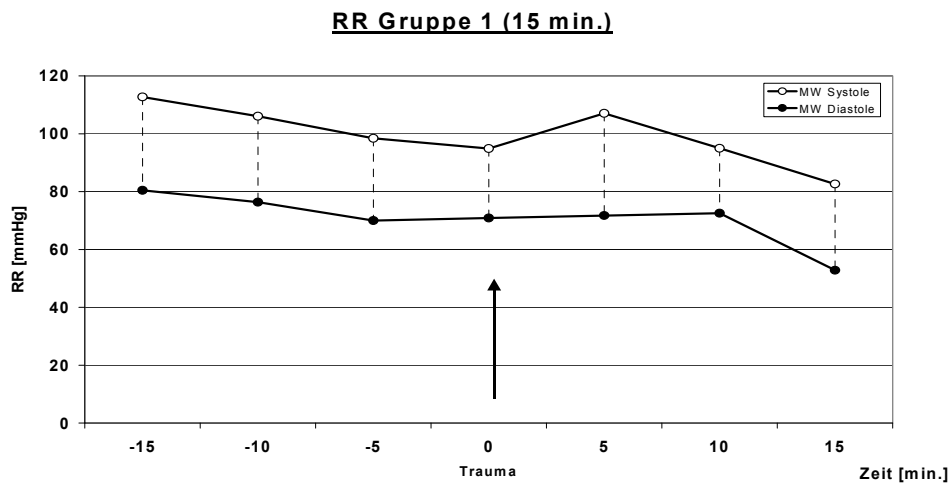


Abbildung 5.1:
Spannweitendiagramm RR Gruppe 1 (N = 11)

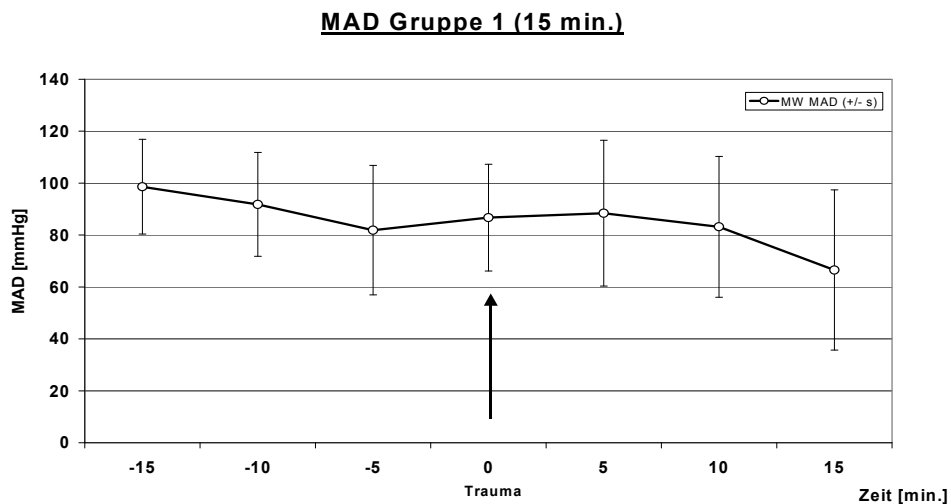


Abbildung 5.2:
Verlauf des MAD in Gruppe 1 (N = 11)

Ergebnisse

Gruppe 2 (60 Minuten)

In der Aufzeichnungsphase, 15 Minuten vor dem Trauma, sank der MAD von zunächst 108 mmHg auf 89 mmHg ab. Dieser Wert blieb über 20 Minuten posttraumatisch konstant. Im Zeitraum von 25 bis 40 Minuten ergaben die Messungen MAD - Werte von circa 80 mmHg. Danach stieg der Wert nach 50 Minuten nochmals auf etwa 85 mmHg an, um zum Ende der Versuche auf Werte unterhalb von 50 mmHg zu fallen. (Abb. 5.3 und 5.4)

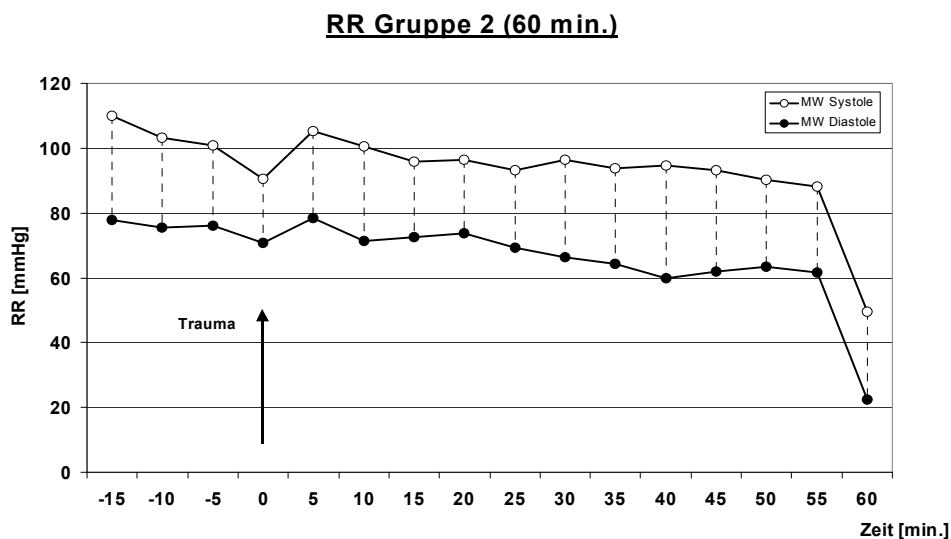


Abbildung 5.3:
Spannweitendiagramm RR Gruppe 2 (N = 10)

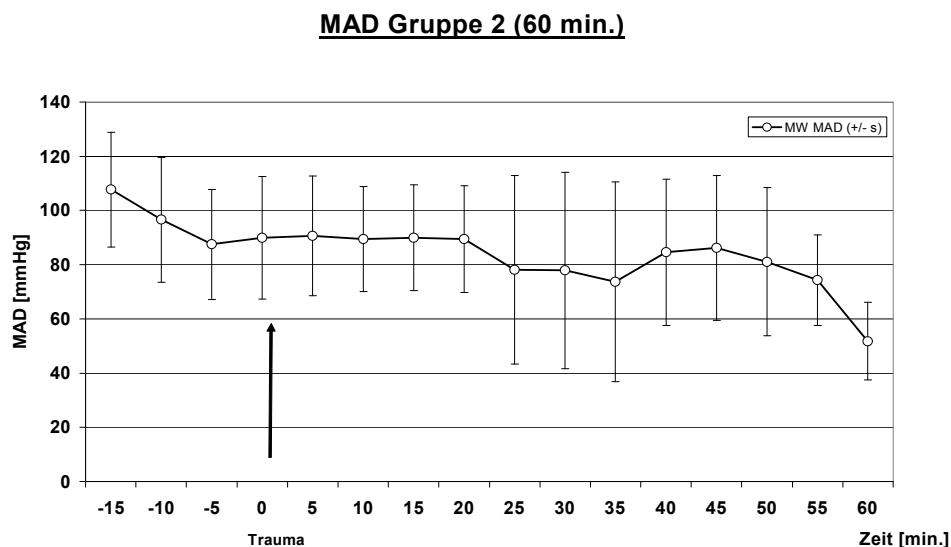


Abbildung 5.4:
Verlauf des MAD in Gruppe 2 (N = 10)

Ergebnisse

Gruppe 3 (180 Minuten)

In der Aufzeichnungsphase, 15 Minuten vor dem Trauma, fiel der MAD von zunächst 91 mmHg auf 81 mmHg ab. Dieser Wert sank nach dem Trauma weiterhin kontinuierlich bis auf 63 mmHg ab, stieg bis zum Zeitpunkt 45 Minuten auf Werte zwischen 70 und 80 mmHg an und blieb über die nächsten zwei Versuchsstunden innerhalb dieses Bereiches. In den letzten 20 Versuchsminuten reduzierte sich der MAD dann kontinuierlich bis auf Werte von unter 40 mmHg. (Abb. 5.5 und 5.6)

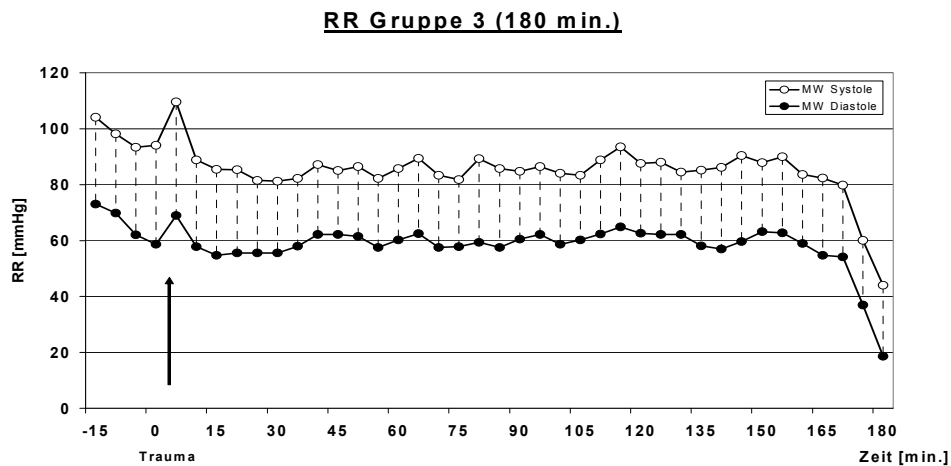


Abbildung 5.5:
Spannweitendiagramm RR Gruppe 3 (N = 10)

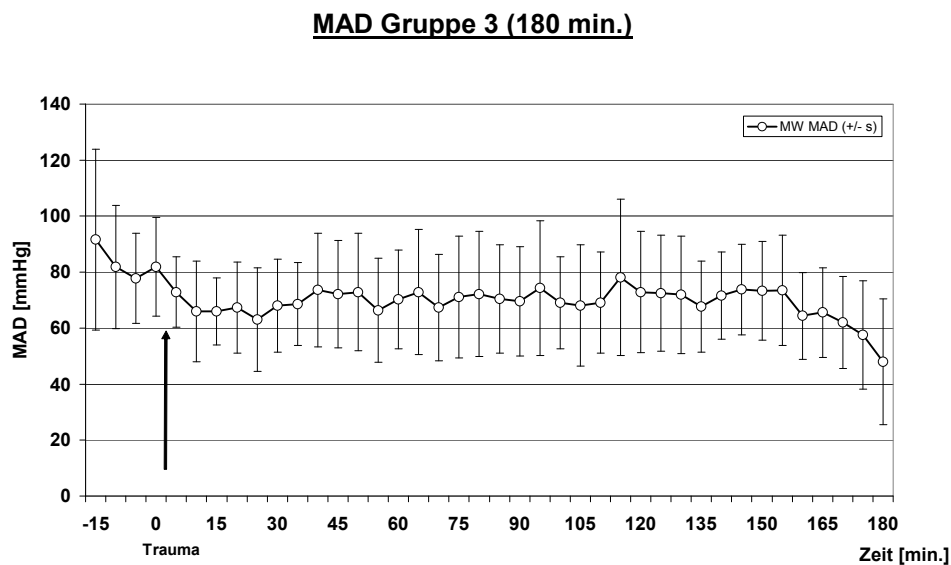


Abbildung 5.6:
Verlauf des MAD in Gruppe 3 (N = 10)

Ergebnisse

5.2.1.2 Atemfrequenzen

Die Atemfrequenz des Kaninchens in Ruhe wird in der Literatur mit 35 bis 60 Atemzügen pro Minute angegeben. Aus Gründen der Narkoseüberwachung wurde die Atemfrequenz aufgezeichnet. Die statistische Auswertung bei stabiler, vitaler Einstellung begann willkürlich 15 Minuten vor dem Trauma. Die dargestellten Ergebnisse waren wiederum Gruppenwerte, um den Trend der durchgeführten Versuche kumulativ darzustellen. Außerdem wurden die Grafiken der Atemfrequenz und Narkoseführung nebeneinander gestellt, da aus dieser Vorgehensweise eine bessere Korrelation der Auswirkung der Narkose auf die Atmung der Versuchsobjekte ersichtlich war.

Gruppe 1 (15 Minuten)

In der Aufzeichnungsphase, 15 Minuten vor dem Trauma, lag die Atemfrequenz konstant zwischen 30 und 35 Atemzügen pro Minute. Dieser Wert fiel nach dem Trauma auf 20 Atemzüge pro Minute ab und nach einer leichten Erholung sank der Wert wieder auf 20 Atemzüge pro Minute. (Abb. 5.7)

Gruppe 2 (60 Minuten)

In der Aufzeichnungsphase, 15 Minuten vor dem Trauma, war die Atemfrequenz nicht konstant. Der Grund für diese Schwankungen blieb unklar, da die Versuchsbedingungen nicht von denen der Gruppe 1 und 3 abwichen. Sie begann mit 36 Atemzügen pro Minute und hatte zum Traumazeitpunkt den Wert 28 pro Minute erreicht. Dieser konstante Abfall setzte sich bis 15 Minuten nach dem Trauma fort und betrug zu diesem Zeitpunkt 25 Atemzüge pro Minute. In den nächsten 15 Minuten erreichte die Atemfrequenz wieder Bereiche des Ausgangswertes in der Größenordnung von 32 Atemzügen pro Minute und blieb bis 45 Minuten nach dem Trauma konstant. Ab diesem Zeitpunkt fiel die Frequenz auf 25 Atemzüge pro Minute ab. (Abb. 5.8)

Ergebnisse

Gruppe 3 (180 Minuten)

Die Tiere dieser Versuchsgruppe zeigten eine nahezu konstante Atemfrequenz von 34 bis 36 Atemzügen pro Minute über einen sehr langen Zeitraum von 15 Minuten vor dem Trauma bis zu 150 Minuten nach dem Aufprallereignis. Erst zu diesem Zeitpunkt nahm die Atemfrequenz kontinuierlich in einem geringen Ausmaß auf 32 Atemzüge pro Minute ab. (Abb. 5.9)

5.2.2 Narkoseführung

Bei der Narkoseführung zeigte sich keine signifikante Veränderung in Bezug auf den Bedarf vor und nach dem Trauma, weil jedes Versuchstier individuell auf die Narkoseführung reagierte. Wobei posttraumatisch innerhalb der ersten 15 Minuten tendenziell ein hoher Bedarf, nach 60 Minuten eine Abnahme und nach 180 Minuten wiederum ein Anstieg des Dosisbedarfes zu verzeichnen war. Dies erschien als Umverteilungs- und Schmerzreaktion im Laufe der Versuche. Außerdem wurde zum Ende des Versuchszeitraumes bewusst die Nembutal® - Dosis erhöht, um die folgende Tötung der Kaninchen mit T61® und Entblutung schonender zu gestalten.

Alle Gruppen (15, 60 und 180 Minuten)

Die konkreten Verläufe sind aus den drei nachstehenden Graphen ersichtlich. (Abb. 5.10, 5.11, 5.12) Wie unter Material und Methoden beschrieben, begann die Narkoseführung bereits im ZTL der MHH mit einer Vorgabe von Nembutal® von durchschnittlich zehn Milliliter. Danach wurde eine kontinuierliche perfusorgesteuerte, bedarfsgerechte Narkose anhand der Vitalparameter durchgeführt. Die parametergeführte Narkosesteuerung erforderte eine durchschnittlich Perfusionsgeschwindigkeit von durchschnittlich zwei Milliliter pro Stunde. Die dargestellten Grafiken begannen ebenfalls 15 Minuten vor dem Trauma unter stabiler Einstellung der Versuchsobjekte. Mit dem Anstieg der Nembutal® - Dosis sank die Atemfrequenz der Versuchstiere proportional ab. Dieses Ergebnis ist anhand der Abbildungen 5.7 bis 5.14 nachzuvollziehen.

Ergebnisse

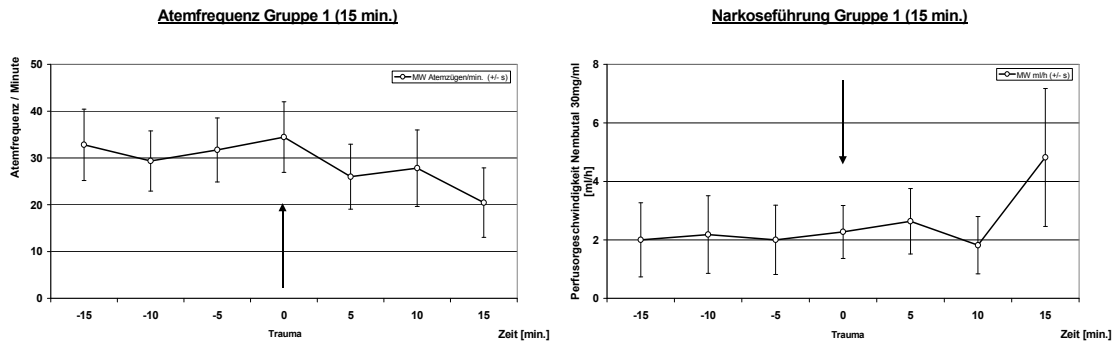


Abbildung 5.7 / 5.10:

Verlauf von Atemfrequenz (links) und Narkosemittelführung (rechts) in Gruppe 1 (N = 11)

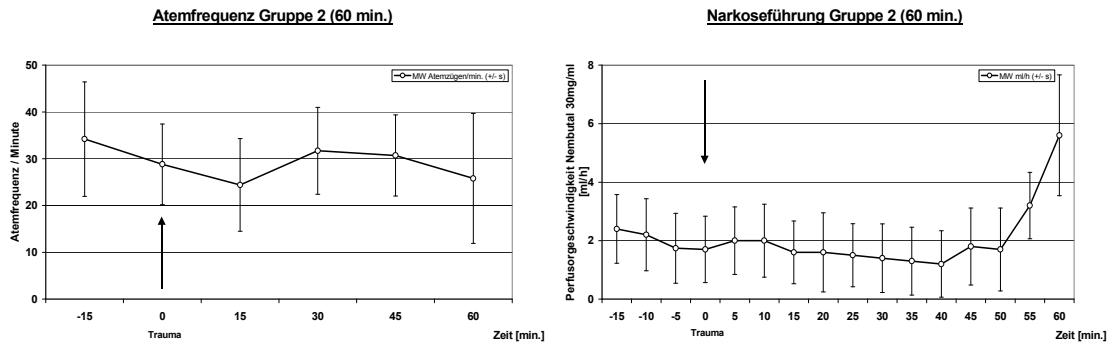


Abbildung 5.8 / 5.11:

Verlauf von Atemfrequenz (links) und Narkosemittelführung (rechts) in Gruppe 2 (N = 10)

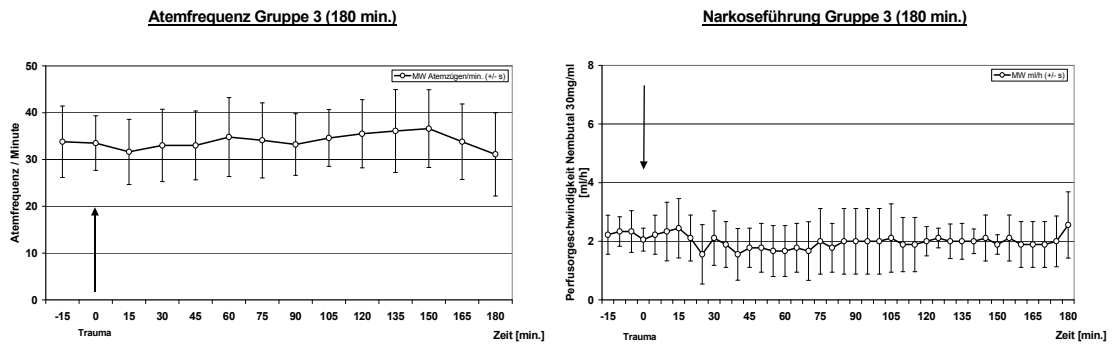


Abbildung 5.9 / 5.12:

Verlauf von Atemfrequenz (links) und Narkosemittelführung (rechts) in Gruppe 3 (N = 10)

5.3 Histologische Begutachtung

5.3.1 Allgemeines

Obwohl sich in jeder Versuchsgruppe histologische, kontusionsbedingte Veränderungen mit Kontusionsblutung, Erythrodiapedese, Aufweitungen innerhalb der Fasersysteme und Pyknosen entwickelten, unterlagen diese einer erheblichen Schwankung in Form und Ausprägung, auch innerhalb einer Versuchsgruppe.

Makroskopisch waren die Bänder in der Wirbelsäule teilweise gerissen. Es gab Blut im Spinalkanal, Lacerationen des Rückenmarkes und Muskelhämatome ohne Frakturschaden. Dies war wahrscheinlich durch das Trauma oder die Entnahme bedingt. Eine makroskopische Zunahme des Rückenmarksquerschnittes war bei allen Tieren nach einer Stunde nachweisbar. Jedoch war die Höhlenbildung innerhalb der Fasersysteme nicht eindeutig zu lokalisieren. Die Aufquellung des dorsalen Anteils des Rückenmarkes war jedoch deutlich ausgeprägt.

Wie bereits im Methodenteil erwähnt, zeigten sich in den caudalen beziehungsweise cranialen ersten zwei Zentimeter keine morphologischen Hinweise auf einen traumatischen Prozess, innerhalb des beobachteten posttraumatischen Zeitraumes von 180 Minuten. In den Ergebnisschilderungen beschränkten sich die Aussagen somit auf den Bereich von \pm zwei Zentimeter um die Aufprallstelle (Segmente c, d, e). Die Befunde in diesem Bereich wurden zu einer Aussage über eine Gruppe zusammengefasst, da sich in den vorliegenden Schnitten, innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen, identische Ausprägungen der morphologischen Kontusionsmerkmale zeigten, die im zeitlichen Verlauf entsprechend dargestellte Veränderungen aufwiesen.

Die Reihenfolge der beobachteten Schädigungen während der Versuche begann nach 15 Minuten mit Schwerpunkt im Hinterstrang. Nach 60 Minuten zeig-

Ergebnisse

te sich eine beginnende Schädigung im Seitenstrang. Diese Gewebeveränderungen verstärkten sich zunehmend bis 180 Minuten nach dem Trauma.

Es ließen sich verschiedene histologische Abläufe dokumentieren:

Nach 15 Minuten bildeten die Kontusionsblutungen zuerst kleine punktförmige Hämorrhagien, und es wanderten Erythrozyten in die graue Substanz ein. Ausgeprägte Kontusionsblutungen ließen sich insbesondere in den Gruppen 1 und 2 nachweisen. Diese deutlichen Hämorrhagien konfluieren zunehmend innerhalb von 60 Minuten. Nach 180 Minuten nahm die Ausprägung der Kontusionsblutungen ab.

Die Ausprägung der Schädigung der Fasersysteme konzentrierte sich auf den Hinterstrang, von dem das Trauma ausging. Es ließ sich hier ein eindeutiger Bezug und eine Abnahme des Traumatisierungsgrades hin zum Vorderstrang nachweisen. Es konnten auch Hohlräume in verschiedenen Fasersystemen hauptsächlich im Hinterstrang - Bereich nachgewiesen werden.

Das Trauma bewirkte ein Zusammenfallen des Zentralkanals mit Ablösung des Ependyms in allen Gruppen. Aus diesem Grund wurde das beschriebene Merkmal dokumentiert, da es für die entstehenden pathophysiologischen Reaktionen, im Sinne eines traumatischen Ödems, eine entscheidende Bedeutung zu haben schien. Es unterstützte die Aufquellung des Gewebes durch Austritt von Flüssigkeit.

Nach drei Stunden zeigte sich ein Maximum an Pyknosen mit verkleinerten Nervenzellen.

Es war in einzelnen Schnittpräparaten eine Ansammlung von perivaskulären Granulozyten erkennbar. Dieses Phänomen konnte bereits nach 60 Minuten beobachtet werden.

Bei der Auswertung wurden, wie in der Literatur üblich, Piaeinrisse, Kammbildung und Verdopplungen als Artefakte gewertet, die in dieser Studie bei durchschnittlich 25% lagen. Die beschriebenen histologischen Veränderungen hatten keine enge Korrelation zu den Veränderungen der physiologischen Parameter.

Ergebnisse

Im Einzelnen zeigten sich folgende Veränderungen während der Versuchsreihen:

Die Einteilung der histologischen Veränderungen erfolgte anhand einiger ausgewählter Kriterien, die lichtmikroskopisch nachweisbar waren und in der Literatur eingehend beschrieben wurden. ⁽⁵⁸⁾

Diese sind Kontusionsblutung, Erythrodiapedese, Anzahl der nachgewiesenen Pyknosen, Aufweitungen in der weißen Substanz bezogen auf einzelne Fasersysteme, Artefakte und Zerreiung innerhalb der grauen Substanz, sowie Veränderungen des Zentralkanals. Das Merkmal Veränderung des Zentralkanals wurde gewählt, da erkennbar war, dass in allen Präparaten das Ependym zerrissen war. Dies begünstigte die Aufquellung des Rückenmarks durch den Übertritt von Liquor in das umgebende Gewebe.

Die vorher genannten Kriterien dienten zur Qualifizierung des adäquaten Kontusionstraumas, welches im zeitlichen Verlauf nicht schwerer wurde, sondern von Beginn der mechanischen Kompression an entsprechend ausgeprägt war. Um eine Verlaufsanalyse und einen Vergleich innerhalb der Gruppen 1 bis 3 und der morphologischen Parameter durchführen zu können, wurde in Absprache mit der Neuropathologie der MHH eine weitere Unterteilung der histologischen Kriterien vorgenommen. Die Klassifikation des Ausmaßes und Verlaufes der Schädigung wurde mit einer Graduierung von I bis III eingeteilt (I: leichte, II: mittelschwere und III: starke Ausprägung des entsprechenden Merkmals). Hierdurch wurde eine Möglichkeit geschaffen, die zeitlichen Entwicklungen des schweren Kontusionstraumas zu dokumentieren und statistisch auszuwerten. Somit ist auch ein Vergleich mit späteren Versuchen möglich. In Bezug auf die Pyknosen handelte es sich um die Anzahl der Veränderungen zu verschiedenen Zeitpunkten und *nicht* um eine qualitative Bewertung, da Pyknosen nicht weiter in Schweregrade unterteilt werden.

Ergebnisse

5.3.2 Gruppenergebnisse

Gruppe 1 (15 Minuten)

In der ersten Gruppe, bestehend aus elf Tieren, fanden sich in 73% (8 Tiere) der Fälle leichte und in 27% (3 Tiere) der Fälle mittelschwere Kontusionsblutungen. 64% (7 Tiere) der Fälle zeigten leichte und 36% (4 Tiere) mittelschwere Erythrodiapedesen. Bei 55% (6 Tiere) der Fälle fanden sich leichte und bei 45% (4 Tiere) mittlere Pyknosenanzahlen mit Verdichtung und Randständigkeit der Kerne. Histologische Aufweitungen gab es in 55% (6 Tiere) der Fälle im Bereich des Vorderstrangs, in 64% (7 Tiere) der Fälle im Seitenstrang und bei allen Tieren (100%) im Bereich des Hinterstranges. In 18% (2 Tiere) der Fälle gab es einen Kollaps des Zentralkanals und in 45% (5 Tiere) einen Riss quer durch die graue Substanz des Rückenmarksegmentes ohne Hinweis auf ein Artefakt. Diese waren in 36% (4 Tiere) der histologischen Präparate nachweisbar. (Tab. 5.1, Abb. 5.17)

	Grad	K	E	P	Vs	Ss	Hs	Ar	Besonderheiten
Gruppe 1	1	8	7	6	6	7	11	4	Zr = 5
N=11	2	3	4	5	0	0	0	0	Z = 2
	3	0	0	0	0	0	0	0	

Tabelle 5.1: Auftreten der erfassten morphologischen Merkmale (Anzahl Tiere 11) in den Präparaten der Gruppe 1

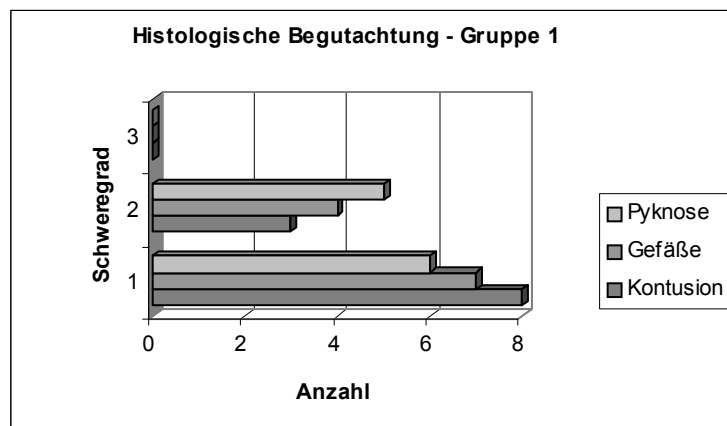


Abbildung 5.13:
Histologische Veränderungen in Gruppe 1

Ergebnisse

Gruppe 2 (60 Minuten)

In dieser Gruppe mit zehn Kaninchen traten Kontusionsblutungen zu 40% (4 Kaninchen) in leichter Form und zu 30% (3 Kaninchen) in mittlerer Ausprägung auf. Erythrodiapedesen zeigten 70% (7 Kaninchen) der Fälle in leichter und 20% (2 Kaninchen) in mittlerer Stärke im Bereich der Arteria spinalis anterior. In Bezug auf die Anzahl der Pyknosen wiesen 30% (3 Kaninchen) eine leichte, 60% (6 Kaninchen) eine mittlere und 10% (1 Kaninchen) eine schwere Ausprägung dieses Merkmales auf. Im Bereich der Strangsysteme fanden sich leichte Höhlenbildungen im Vorderstrang bei 20% (2 Kaninchen), im Seitenstrang bei 50% (5 Kaninchen) und im Hinterstrang bei 60% (6 Kaninchen) der Tiere. 30% (3 Kaninchen) der Fälle zeigten einen Kollaps des Zentralkanals. Bei 70% (7 Kaninchen) der Fälle wurde ein Querriss durch die graue Substanz protokolliert. Artificielle Veränderungen durch die histologische Aufarbeitungsprozedur fanden sich bei 30% (3 Kaninchen) der Präparate. In dieser Phase ließ sich das Einwandern von leukozytären Entzündungszellen in die graue Substanz des Hinterhorns zeigen. Damit einhergehend gab es eine Zunahme der pyknotischen Zellen im Vorderhorn. (Tab. 5.2, Abb. 5.14)

	Grad	K	E	P	Vs	Ss	Hs	Ar	Besonderheiten
Gruppe 2	1	4	7	3	2	5	6	3	Zr = 7
N=10	2	3	2	6	0	0	0	0	Z = 3
	3	0	0	1	0	0	0	0	

Tabelle 5.2: Auftreten der erfassten morphologischen Merkmale (Anzahl Tiere 10) in den Präparaten der Gruppe 2

Ergebnisse

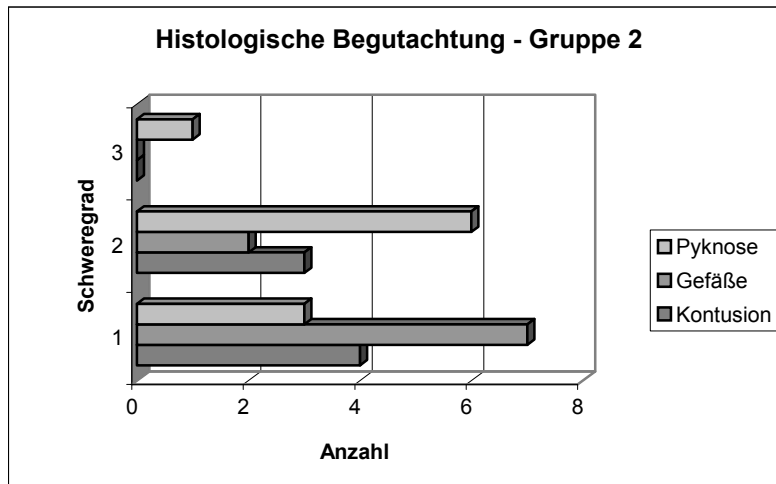


Abbildung 5.14:

Histologische Veränderungen in Gruppe 2

Gruppe 3 (180 Minuten)

Diese Gruppe umfasst 10 Tiere, wovon 30% (3 Tiere) leichte Kontusionsblutungen zeigten. 40% (4 Tiere) wiesen leichte und 10% (1 Tier) mittlere Erythrodiapedesen auf. Eine mittelgradig ausgebildete Anzahl von Pyknosen fanden sich bei 40% (4 Tiere), schwere bei 60% (6 Tiere). Zur Höhlenbildung kam es bei 50% (5 Tiere) der Fälle im Vorderstrang, zu 60% (6 Tiere) im Seitenstrang und zu 10% (1 Tier) im Hinterstrang. Die Artefaktrate lag bei 40% (4 Tiere). Zu einem Zusammenfallen des Zentralkanals kam es in 30% (3 Tiere) und zu einem Querriss in 40% (4 Tiere) der Fälle. (Tab. 5.4, Abb. 5.19)

	Grad	K	E	P	Vs	Ss	Hs	Ar	Besonderheiten
Gruppe 3	1	3	4	0	5	6	10	4	Zr = 4
N=10	2	0	1	4	0	0	0	0	Z = 3
	3	0	0	6	0	0	0	0	

Tabelle 5.3: Auftreten der erfassten morphologischen Merkmale (Anzahl Tiere 10) in den Präparaten der Gruppe 3

Ergebnisse

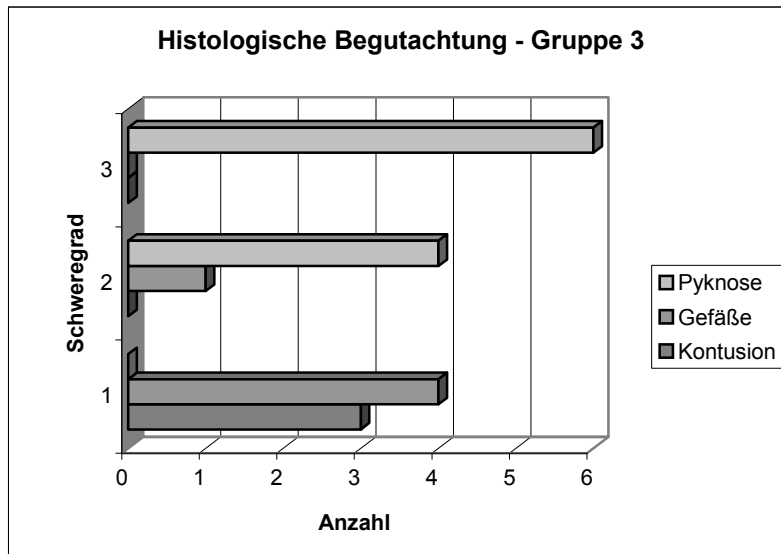


Abbildung 5.15:

Histologische Veränderungen in Gruppe 3

5.3.3 Statistische Analyse

Es wurde ein *statistischer Vergleich* dieser Ergebnisse bei den unterschiedlichen Versuchszeiträumen durchgeführt. Bezogen auf die Gruppengröße wurden die Berechnungen mit dem Kontingenztest und dem "Fischer's - Exact - Test" durchgeführt. In diesem statistischen Gruppenvergleich ergab sich eine Signifikanz über den zeitlichen Verlauf nur bei den Pyknosen der α - Motoneurone (in der nachfolgenden Tabelle als Pyknosen aufgeführt) und den Veränderungen im Hinterhorn, so dass anzunehmen ist, dass das erzeugte Trauma in dieser Studie nicht mit dem Anpralltrauma von Allen (1914) vergleichbar ist und die Wirbelsäule Energie abfängt. Es kam zu einer geringen Anzahl von histopathologischen, signifikanten Veränderungen.

Ergebnisse

Statistisch ergaben sich folgende Zusammenhänge:

Kriterium	Kontingenztest*	Fischer's Exact - Test **
Kontusionsblutungen	0,347	0,139
Erythrodiapedese	0,245	0,436
Veränderungen im Vorderhorn	0,295	0,282
Veränderungen im Seitenhorn	0,116	0,901
Veränderungen im Hinterhorn	0,487	0,013
Leichte Pyknosen	0,443	0,023
Mittelgradige Pyknosen	0,164	0,740
Schwere Pyknosen	0,530	0,0018
Artefakte	0,085	1,000

Tabelle 5.4:

Legende: * Signifikanz ab $< 0,01$; **Signifikanz ab $p < 0,01$

Ergebnisse

Bei den aufgezeichneten Kriterien gab es gemäß obiger Tabelle keine signifikanten Veränderungen im beobachteten frühen posttraumatischen Zeitraum von 180 Minuten. Eine Ausnahme fand sich lediglich im Bereich des Kontusionssortes durch das Gewicht. Es zeigte sich eine Zunahme der Gewebeerstörung und der Ausprägung der Zellpyknosen im Zeitverlauf. (Abb. 5.16 und 5.17).

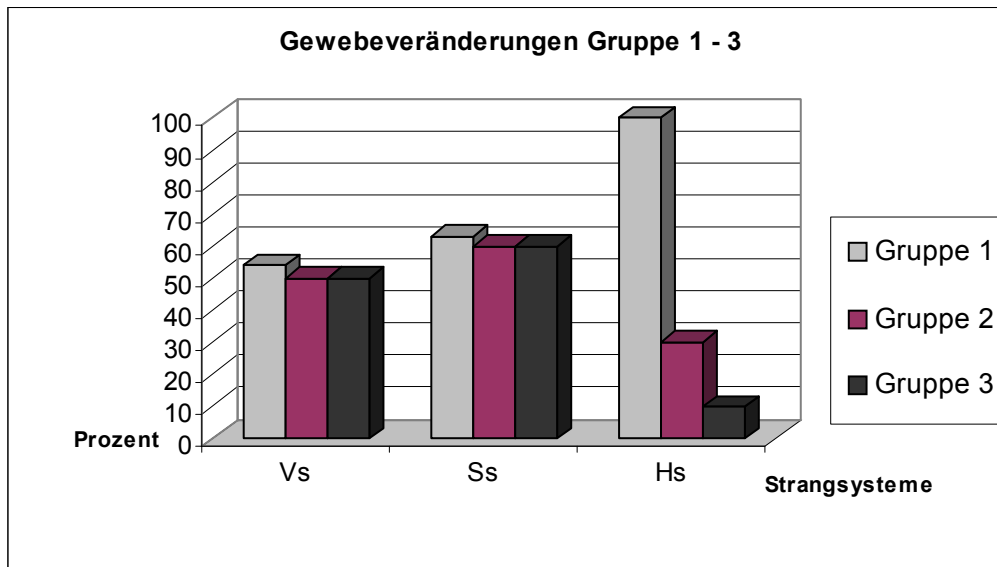


Abbildung 5.16:
Histologische Veränderungen in allen drei Gruppen

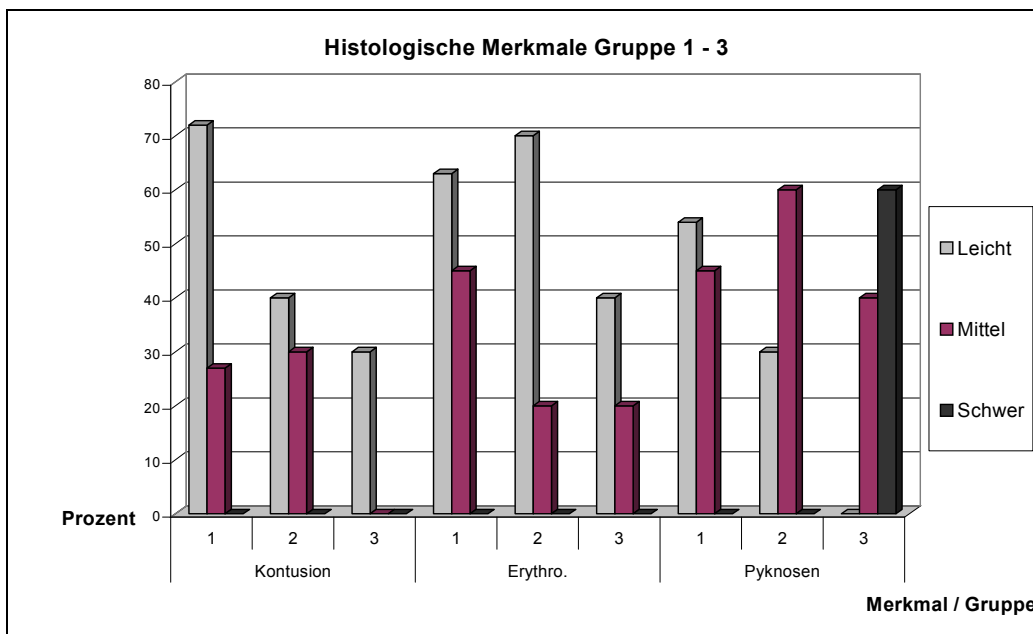


Abbildung 5.17:
Veränderungen histologischer Merkmale in allen drei Gruppen

Ergebnisse

5.4 Mechanische Ergebnisse

Versuchsverlauf

In den ersten Versuchen wurde folgendes Schwingungsverhalten festgestellt:

- Impuls drückt den Stempel / Kaninchen um ca. 2 cm in den Schaumstoff hinein.
- Der Stempel hebt sich nach dem Aufprall um etwa 1 cm über die Ruhestellung des Tieres.
- Der Stempel wird nach dem Aufprall abgefangen und trifft das Tier nicht noch einmal.

Tabelle 5.5: Mechanik I

Hieraus entwickelten wir ein einfaches Feder - Modell des Kaninchens und definierten folgende Variablen:

m_1 (Fallgewicht) = 500 g
g (Erdbeschleunigung) = $9,81\text{m/s}^2$
m_2 (Masse des Stempels)=50 g
h_1 (Höhe des Plexiglasrohres) = 2 m
v_1 (Anprallgeschwindigkeit) = 6.26 m/s
v_2 (Geschwindigkeit Fallgewicht / Wirbelsäule am Ende der Kontaktzeit) = 5.69 m/s
D_1 (Federkonstante der Wirbelsäule) = 364.78 N/m
D_2 (Federkonstante des Schaumstoffes (Auflagefläche ca. $30 \cdot 15 \text{ cm}^2$)) = 748.46 N/m
D_{ges} (Gesamtfederkonstante) = 245.25 N/m
T_c (Trauma – Kontaktzeit) = 100 ms
Δs (Lageveränderung des Tieres) = 2 cm
h_2 (erreicht Höhe des Fallgewichts am Ende des Schwingvorgangs) = 1 cm
a (mittlere Beschleunigung der Wirbelsäule während des Aufpralls) = 56.9 m/s^2
ΔE (insgesamt aufgenommene Energie) = 8.87 J
p (insgesamt entstehende Impulskraft) = 3.13 Ns

Tabelle 5.6: Mechanik II

(Dieser Beschreibungsansatz wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Physik I der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Friedrich Kremer) entwickelt.)

Ergebnisse

Hieraus ergeben sich folgende, gesetzmäßige Überlegungen zur Energie- und Impulserhaltung:

A) Situation vor dem Experiment:

$$E_{\text{mech}} = m_1 g h_1$$

$$p = 0$$

B) Situation vor dem Aufprall:

$$E_{\text{mech}} = \frac{m_1}{2} v_1^2 = m_1 g h_1$$

so dass $v_1 = \sqrt{2gh_1}$

$$p = m_1 v_1 = m_1 \sqrt{2gh_1}$$

C) Situation nach dem Aufprall:

$$p = (m_1 + m_2) v_2 = m_1 \sqrt{2gh_1} \quad \text{so dass}$$

$$v_2 = \frac{m_1}{m_1 + m_2} \sqrt{2gh_1}$$

Resultierende Beschleunigung der Wirbelsäule

$$a = \frac{v_2 - 0}{t_c} = \frac{m_1}{t_c (m_1 + m_2)} \sqrt{2gh_1}$$

D) Situation am Ende des Experiments:

$$E_{\text{mech}} = m_1 g h_2$$

Also ist die insgesamt vom System (Kaninchen + Schaumstoff) aufgenommene Energie

$$\Delta E = \frac{m_1 + m_2}{2} v_2^2 - m_1 g h_2 = m_1 g \left(\frac{m_1}{m_1 + m_2} h_1 - h_2 \right)$$

Ergebnisse

Federkonstanten

Nun wurden die Verbiegungskräfte im Sinne einer elastischen Feder, die auf die Wirbelsäule des Kaninchens wirkten, beschrieben:

A) Für das System, bestehend aus *Kaninchen und Schaumstoff*, ergab sich die Formel

$$D_{ges} = \frac{2m_1 g h_2}{\Delta s^2}$$

B) Für die *Wirbelsäule* ergab sich

$$D_1 = \frac{D_2 D_{ges}}{D_2 - D_{ges}}$$

Aus diesen Formeln ließen sich das biomechanische Verhalten dieser Versuche und die entstehenden Kräfte berechnen. Die grundlegende Biomechanik wurde schon von Marmarou beobachtet und berechnet. Dies ist unter Punkt 2.1 beschrieben. ⁽¹¹⁰⁾

5.4.1 Beschreibung der mechanischen Ergebnisse

Zu Beginn des Versuches befand sich das System in Ruhe, daher waren alle Kräfte ausgeglichen und somit 0.

Danach wurde ein Gewicht von 500 Gramm aus zwei Metern Höhe auf den Stempel fallengelassen. Aufgrund der einwirkenden Erdbeschleunigung ($9,81\text{m/s}^2$) und der Fallhöhe entstand eine erste Geschwindigkeit beim Aufprall des Gewichtes von 6,26 m/s, die auf den Stempel und die Wirbelsäule weitergeleitet wurde. Dadurch wurde das Kaninchen circa zwei Zentimeter in den Schaumstoff hineingedrückt. Diese Beobachtung wurde während der Versuche gemacht. Am Ende der Bewegung hatte die beschleunigte Wirbelsäule noch eine Geschwindigkeit von 5,69 m/s, die von dem Fallgewicht ausgehend an dem Stempel auftrat.

Ergebnisse

Die Beschleunigung der Wirbelsäule betrug $56,9 \text{ m/s}^2$. Hier floss die Endgeschwindigkeit des Systems ($5,69 \text{ m/s}$), die Erdbeschleunigung ($9,81 \text{ m/s}^2$), Fallhöhe und Kontaktzeit (100 ms) beim Anprall mit ein.

Der übertragende Impuls, der das System zum Schwingen bringt, betrug $3,13 \text{ Ns}$. Die Impulsänderung in diesem geschlossenen System betrug per definitionem 0. Die Einflussgrößen waren die Anprallgeschwindigkeit ($6,26 \text{ m/s}$) und die Masse des Fallgewichtes (500 g).

Die von der Wirbelsäule und Schaumstoff aufgenommene Energie, in diesem System, wurde mit $8,87 \text{ J}$ berechnet. Diese Energie wurde durch den Anprall des Gewichtes von 500 g aus zwei Metern Höhe erzeugt. Die mechanische Energie der einzelnen Komponenten betrug $4,9 \text{ J}$. Es wurden die Masse des Fallgewichtes (500 g), die Erdbeschleunigung ($9,81 \text{ m/s}^2$) und die Fallhöhe (2 m) berücksichtigt.

Die gesamte Federkraft des Systems betrug $245,25 \text{ N/m}$. Dabei hatte der Schaumstoff eine Konstante von $748,46 \text{ N/m}$ und die Wirbelsäule $364,78 \text{ N/m}$. Dies bedeutete, dass der Schaumstoff sehr wenig Kraft aufnahm und keine zusätzlichen Schwingungen insbesondere an der Wirbelsäule induzierte. Außerdem wurde auf diese Weise durch den harten Schaumstoff gewährleistet, dass dieser keinen großen Einfluss auf die Auswirkungen des Traumas hatte, indem er Energie absorbierte und damit die einwirkende Energie reduzierte.

Nach dem Versuch kehrte das System in seinen Ruhezustand zurück, und die Kräfte waren wieder ausgeglichen bei 0.

5.5 Physiologische Parameter und histologische Abbildungen

Die entsprechenden Abbildungen zu den Versuchen und die Fotos der histologischen Präparate sind dem Anhang zu entnehmen.

9.1	Übersicht Rückenmark in Paraffin
9.2 – 9.4	Kontusionsblutungen
9.5 – 9.6	Erythrodiapedese
9.7 – 9.11	α – Motoneuron – Veränderungen
9.12 – 9.17	Aufweitungen der Fasersysteme

6. Diskussion

6.1 Accelerationstrauma – Definition und Beschreibung der Auswahlkriterien

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung eines experimentellen Rückenmarkstraumas durch eine mechanisch definierte Beschleunigung auf die geschlossene Wirbelsäule eines Kaninchens zur Erzeugung einer Kontusion ohne Frakturschaden mit den im Ergebnisteil beschriebenen Veränderungen. Anschließend wurden verschiedene, standardisierte Messungen und Auswertungen der physiologischen und histologischen Veränderungen vorgenommen. Das Modell muss konstant, reliabel, reproduzierbar und realitätsnah sein. ^(7, 139) Es bestehen zwar große Unterschiede von einer Spezies zur anderen im Vorhandensein von Wirbelsäulenknöcheln, Gefäßversorgung und Muskelmasse, doch der Aufbau und die Funktion des Rückenmarks ist beim Kaninchen und Menschen sehr ähnlich. Daher ist es ein akzeptables Objekt für Studien zum Rückenmarkstrauma. ⁽⁹⁴⁾ Es entstanden die in der Literatur beschriebenen Veränderungen wie Kontusionsblutungen, Erythrodiapedese, Aufweitungen der Fasersysteme und Veränderungen an den α – Motoneuronen, die Zeichen eines adäquaten Traumas sind. ^(5, 52, 88, 95, 160) Der primäre Anprall führte zur initialen mechanischen Quetschung des Rückenmarkes mit dem ersten Kontusionsschaden an dem Aufprallort im Rückenmark. Im Gegensatz zum Schädel – Hirn – Trauma fand sich kein contre – coup – Herd. Es folgten die sekundären Schäden wie Gefäßschaden, Ödembildung, Hypoxie, Ischämie und axonale Schäden an den α - Motoneuronen. ⁽⁹⁵⁾ Es können umfangreiche Serien und klinische Studien vorgenommen werden. Die Einfachheit der Handhabung macht diese Tiere, neben der Vergleichbarkeit der Ergebnisse, zu einem praktikablen Versuchstier. Es ist möglich, nach dem Versuch das Rückenmark schonend zu entnehmen und sofortige postmortale Untersuchungen durchzuführen. ^(10, 31, 77, 103)

6.2 Notwendigkeit des Accelerationstrauma - Modells

6.2.1 Biomechanik

Die Notwendigkeit der Verwendung tierexperimenteller Modelle zum Rückenmarkstrauma ist Ende des vergangenen Jahrhunderts erkannt worden. ^(40, 51) In den Anfängen bestanden die Modelle, soweit man hier schon von einem Modell reden darf, in der Ausübung eines Schlages mit einem harten Gegenstand auf die Wirbelsäule eines frei gehaltenen Tieres. ^(78, 151)

Die Experimentatoren verfeinerten die Versuchsanordnungen im weiteren geschichtlichen Verlauf stets in der Bemühung, die pathophysiologischen Veränderungen im Rückenmark bei der Entstehung einer Querschnittlähmung zu beschreiben. ^(7, 8, 32) Mit der Vielzahl der bislang entwickelten Versuche konnten bereits grundlegende Kenntnisse über die Entstehung der traumatischen Rückenmarksveränderungen gewonnen werden. Das Vorgehen für die Grundlagenforschung erforderte immer feinere und klar umschriebene Kontusionsbedingungen bis hin zur Verletzung des freigelegten Rückenmarkes. ^(5, 6)

Diese Ergebnisse sicherten den heutigen Kenntnisstand.

Aus neurochirurgischer und klinisch - therapeutischer Sichtweise fehlt es bislang jedoch an einem Tiermodell, welches die Feinheiten und Unzulänglichkeiten der bisherigen Modelle umgeht, um an ihrer Stelle der Entstehung eines Accelerationstraumas besondere Beachtung zufließen zu lassen. ^(45, 94)

Der „definierteste“ Unfallumstand ist sicherlich die direkte, punktuelle Schlagwirkung auf die Wirbelsäule, wie sie etwa nach einem tätlichen Angriff mit einem Schlaginstrument, einem Motorradunfall oder einem Fall aus großer Höhe auf den Rücken eintritt. ⁽¹¹⁾ Der Hauptschaden wird durch den Hauptvektor gesetzt, der senkrecht zum Rückenmark auftreffen sollte. ⁽¹⁵¹⁾ Der Körper des Betroffenen erfährt, unter Berücksichtigung des Satzes der Impuls- und Energieerhaltung, eine Gesamtbeschleunigung mit einem über die Körpermaße verteilten Gradienten, der seinen Ausgangspunkt an der Aufschlagstelle hat.

Diskussion

Ist der Auftreffpunkt an der Wirbelsäule lokalisiert, ergibt sich für diese das größte Beschleunigungsmoment. Diese Kraffteinwirkung wird federmechanisch vom umliegenden Gewebe aufgefangen. Eine Beschleunigung der knöchernen Wirbelsäule wird hierbei vermindert, findet jedoch statt. Die Verhältnisse innerhalb der Wirbelsäule, mit dem darin in einem Flüssigkeitsmantel verlaufenden Rückenmark, sind während der Beschleunigungsvorgänge weitgehend unbekannt, insbesondere die Kräfteverteilung betreffend. Es ist davon auszugehen, dass die Wirbelsäule in Schlagrichtung beschleunigt auf das zunächst noch ruhende Rückenmark trifft, welches dadurch seinerseits eine Beschleunigung erfährt. ^(30, 123, 124)

Der Abfang der Impuls- und Energiekräfte durch das die Wirbelsäule umgebende Gewebe und die ihre artifiziell herbeigeführte Überdehnung führen zur Abnahme der Beschleunigungswerte bis in den negativen Bereich, somit zu einer Bewegungsumkehr. Das noch in Schlagrichtung beschleunigte Rückenmark trifft sodann auf die zurückschnellende Wirbelsäule und erfährt einen weiteren Schlagimpuls. Dieser Vorgang wiederholt sich bis zum Abklingen der Schwingung mehrmals. Das Rückenmark erfährt somit ein multiples Schlaggeschehen, wobei die druckverteilende Rolle bei der Übertragung des Stoßimpulses durch den Liquor spinalis weitgehend unbekannt ist. In dieser Arbeit wurde ein einfaches Federmodell entwickelt, um die entstehenden Kräfte zu berechnen (Ergebnisse: Punkt 5.4).

Aus diesen Berechnungen ist zu schließen, dass die Wirbelsäule mit einer niedrigen Federkonstante flexibel ist und Energie, die durch ein Trauma entsteht, aufnehmen kann. Somit werden die Auswirkungen am Rückenmark durch die Beschleunigung vermindert. Als Unterlage sollte ein Stoff mit hoher Federkonstante gewählt werden, der die aufgenommene Energie nicht weiter reduziert, damit ein adäquates Accelerationstrauma erzeugt werden kann. Des Weiteren bewirken die Knochen eine Verminderung der Geschwindigkeit und Beschleunigung, mit der das Rückenmark in Schwingung versetzt wird. Dies mindert vermutlich die histologischen und pathophysiologischen Folgeschäden. Außerdem kann man aus den Berechnungen schließen, dass ein harter Gegenstand über der Wirbelsäule den Anprall mindert, wie es bei Protektoren aus Plastik in der Lederbekleidung von Motorradfahrern praktiziert wird.

Diskussion

Eine Methode, um die Anprallgeschwindigkeit eines Körperteiles zu verringern, ist beispielsweise der Airbag in Kraftfahrzeugen. ^(7, 123, 140)

Allerdings stellt das entwickelte Modell nur eine einfache Möglichkeit dar, um die entstehenden Kräfte unter unterschiedlichen Bedingungen zu berechnen, da sich beispielsweise die einzelnen Energien die auf die Wirbelsäule und den Schaumstoff wirken, nicht nachvollziehen lassen. Außerdem wird nicht berücksichtigt, dass die Knochen, die Muskelmasse und die Physiologie jedes einzelnen Menschen unterschiedlich beziehungsweise altersabhängig sind. Dieses Federmodell liefert lediglich Ansatzpunkte, um Möglichkeiten zu finden, einen Menschen vor den Folgen einer Querschnittlähmung zu schützen, beziehungsweise diese zu reduzieren. Man könnte beispielsweise die Anprallgeschwindigkeit verringern, die übertragenen Impulse oder die Federkraft der Wirbelsäule verändern.

Für die Kräfte die auf die Wirbelsäule einwirken, sind die Fallhöhe, die Masse, die Geschwindigkeit und die Beschleunigung von entscheidender Bedeutung, um die Auswirkungen eines Accelerationstraumas biomechanisch betrachten zu können. ^(4, 5, 110)

In anderen Studien ist die biomechanische Komponente eines Kontusionstraumas beim Schädel - Hirn - Trauma betrachtet und berechnet worden, was als Grundlage für weitere Versuche in dieser Studie dienen kann. ⁽¹⁰⁹⁾

Panjabi hat 1998 ausführliche, biomechanische Studien durchgeführt, die die oben genannten Ausführungen bestätigen. ⁽¹²⁴⁾ Ausgehend von dieser im Grunde einfach zu beschreibenden Unfallsituation, lässt sich das Verhalten des Rückenmarkes auf viele, nicht so eindeutig zu definierende Unfallsituationen, mit jedoch ähnlichen Beschleunigungsmustern, übertragen. Hier sind die Beschleunigungseinwirkungen auf den Körper des Betroffenen jedweder Art einzuschließen, wie sie bei Verkehrs- oder Arbeitsunfällen und mechanischer Gewalt anderer Ätiologie entstehen können. ^(2, 35, 53, 116)

Die biomechanischen Überlegungen finden in einem Modell mit eröffnetem Wirbelkanal keine Berücksichtigung. Das von Marmarou (1994) entwickelte Modell zum Beschleunigungstrauma am Schädel erschien für die vorliegende

Diskussion

Fragestellung am besten geeignet, was die geforderte Übertragung an der Wirbelsäule in einer Unfallsituation betrifft. ^(109, 110)

Es lassen sich aus den gewonnenen Ergebnissen der Mechanik in dieser Arbeit zwar die an der Wirbelsäule und dem Rückenmark auftretenden Kräfte im Rahmen der Kontusion nachvollziehen, doch müsste zur vollständigen Berechnung der Kräfteverhältnisse eine lineare Differentialgleichung 1. Ordnung erstellt werden. Dies war allerdings nicht Fragestellung dieser Arbeit, daher wurden vereinfachte Gleichungen im Sinne von Energiebilanzen erstellt, die die auftretenden Veränderungen während der Versuche gut beschreiben. Es konnte somit auch gezeigt werden, dass dieses Modell ein adäquates Kontusionstrauma erzeugt, auch wenn es nicht möglich ist, im Detail zu rekonstruieren, an welchem Ort wie viel Energie absorbiert wird. Hierzu müsste in Folgestudien zusätzlich eine Videoanalyse der Traumaereignisse erfolgen und die gewonnenen Aufzeichnungen in die o. g. Differentialgleichung einfließen. Weitere Schwachpunkte bei der Handhabung eines Schlagtrauma - Modelles waren der Einschlagswinkel des Gewichtes, die Winkelposition des Metallstempels, die Nullposition des Auftreffpunktes, die Rigidität der Versuchsobjekte und die Reaktionen auf die Narkoseführung, was dazu beigetragen haben wird, dass es zu unterschiedlichen Ausprägungen der histologischen und pathophysiologischen Messwerte kam. Zwar fand ein standardisierter Ablauf der Versuche statt, um diese Punkte möglichst konstant zu halten, so dass die Eckdaten gleich blieben, jedoch sind bei jedem Versuchstier unterschiedliche Voraussetzungen bezüglich der Anatomie und Physiologie auffindbar.

6.3 Zusammenfassende Beschreibung der vorhandenen Modelle

Es gibt eine große Anzahl von experimentellen Modellen zum Rückenmarkstrauma und seinen Auswirkungen. Viele dieser Versuche zeigten ähnliche Veränderungen am Rückenmark mit unterschiedlicher zeitlicher Entwicklung. ⁽⁷⁾ Bisher ergab sich aber kein durchgreifender klinischer Erfolg für die Therapie der traumatischen Querschnittlähmung und seiner pathophysiologischen, beziehungsweise pathobiochemischen Mechanismen.

Diskussion

(12, 14, 127, 128, 143) Neuste Forschungsschwerpunkte ergeben sich im Bereich Neuroregeneration und Überbrückungsversuche des traumatisch durchtrennten Rückenmarks. (28, 89, 118, 134, 136, 137)

Es wurden durch die zuvor beschriebenen Modelle wichtige Ergebnisse zur zeitlichen Entwicklung und Pathophysiologie des Rückenmarkstraumas gewonnen. (3, 5, 45)

Alle bisherigen Modelle erzeugten somit eine definierte Schädigung des Rückenmarks, wobei es jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen kam, da die Versuchsplanung, die Trauma – Mechanismen, die Biomechanik, die Standardisierung, die Reproduzierbarkeit und die Effektivität unterschiedlich waren. (94, 121, 139)

Ein neue Ära von Versuchen ergab sich durch das Herabfallen eines Gewichtes bekannter Masse und Oberfläche aus einer bestimmten Höhe in einer reibungsarmen Röhre auf das freigelegte Rückenmark. Das am meisten genutzte Modell ist das Falltrauma von Allen aus dem Jahr 1911. (6) Ähnliche Modelle wurden beschrieben, die Druck auf das Rückenmark mittels verschiedener Instrumente ausübten. (18, 124) Andere Druckformen, zum Beispiel Finger und medizinische Instrumente sind unzuverlässig, da sie nicht exakt reproduzierbar sind. Der Vorteil der Ballonkompression ist eine gute Standardisierbarkeit, wobei die Schädigung über eine Kompression der Arteria spinalis anterior mittels einer Dosis - Wirkungs - Kurve geschieht. (51, 52, 140, 141)

Diese standardisierten Versuche machten viele Grundlagen des Rückenmarkstraumas sichtbar.

6.3.1 Kritische Würdigung der experimentellen Modelle

Die Ergebnisse des Tiermodells sind nur bedingt auf den Menschen übertragbar, da die Unfälle in der Realität mit verschiedenen, unkontrollierten Begleitmechanismen einhergehen. Im Tiermodell wird meist ein gesundes Tier als Beobachtungsobjekt genommen. In keinem Modell wurde der relevante Einfluss der umgebenden Knochen und stabilisierenden Muskulatur berücksichtigt. Der Schutz der Knochen erzeugt eine variable Symptomatik und die Lage des

Diskussion

Rückenmarks im engen Spinalkanal hat erhebliche Auswirkungen. ⁽⁸⁹⁾ Die Bedingungen und Unfallhergänge weichen beim Menschen häufig erheblich voneinander ab. ^(44, 106, 125)

Die Modelle der Vergangenheit, insbesondere das Modell von Allen (1911), Schmaus (1890), Roussy et al. (1920) waren nicht exakt reproduzierbar und erfolgten direkt auf das offene Rückenmark. Ältere Versuchsanordnungen lieferten Einzelbeobachtungen. Die ersten Modelle erfolgten ohne Kraft - Messung, unterschiedliche Bewertungen, Färbungen und Nomenklaturen. Hierbei wurde der Auftreffpunkt des Traumas nicht berücksichtigt. Außerdem berücksichtigte dieses Modell nicht die Fernwirkungen durch die Fortpflanzung der Druckwelle. Es wurde auch nicht beachtet, dass die Wirbelsäule kinetische Energie absorbierte. Andere Modelle, wie Clipversuche, sind nicht reliabel, da unter anderem die Gefäßversorgung des Rückenmarks sehr variabel ist, und diese auch nicht berücksichtigt wurde. ^(65, 131, 145) Weitere Versuche beinhalteten neben der Schädigung am Rückenmark, weitere Komponenten, die nicht absehbar waren. Sie lieferten jedoch basale Erkenntnisse über die Mechanismen der Querschnittlähmung. ^(32, 34, 95)

Es ist bei all diesen Versuchen zu unterscheiden zwischen statischen und dynamischen Fallversuchen. Es gab wichtige Einblicke in die zugrunde liegenden Vorgänge bei der traumatischen Rückenmarksläsion. Ein Äquivalent ist beim Menschen bekannt, wie es zum Beispiel bei einem Schlag auf die Wirbelsäule mit einem Gegenstand auftritt. Viele der dargestellten Versuche lieferten Kontusionen mit minimalen Abweichungen, die gut beschrieben wurden. ^(116, 146)

Somit zeigte es sich, dass es zwar viele Modelle gibt, doch das Optimum noch nicht gefunden wurde. Dieses Modell vermag durch die klinischen Gegebenheiten, zumal sich die Inzidenz der Querschnittlähmung nicht signifikant verändert hat, neue Therapieansätze zu erreichen. ^(19, 32, 45)

6.4 Unfälle und Verletzungsmuster in der Realität

Die gedeckten Traumata, die im klinischen Alltag eine überragende Rolle spielen, werden im Bereich der Wirbelsäule durch folgende Verletzungsmechanismen klassifiziert. Diese Einteilungen beinhalten eine Vielzahl von Faktoren, die die Anwendung in der Praxis erschweren. Hier hat sich im klinischen Alltag die Einteilung nach Leyendecker 1985 durchgesetzt, da sie den Verletzungsmechanismus und die entstehende Symptomatik gut widerspiegelt:

- 1) Flexionstrauma
- 2) Rotationstrauma
- 3) Torsionstrauma
- 4) Kompressionstrauma
- 5) Kombiniertes Trauma

Die gebräuchlichste pathophysiologische Klassifikation in der Klinik und die damit zusammenhängenden histologischen Veränderungen bestehen aus:

- 1) Commotio spinalis
- 2) Contusio spinalis
- 3) Compressio spinalis
- 4) offene „Rückenmarkswunde

Die zahlreichen, weiteren beschriebenen Klassifikationen in der Literatur sind nicht so relevant, da sie entweder die Mechanismen der traumatischen Rückenmarksläsion nicht widerspiegeln, oder sich auf neurologische Scores beziehen, wobei der Patient individuell bewertet wird. Dadurch wird eine allgemeine Aussage zu den Folgen eines Accelerationstraumas nicht möglich, und es kann kein Vergleich innerhalb einer Versuchsreihe vorgenommen werden. (2, 39, 61, 82)

In dieser Arbeit wurde nach der o. g. Einteilung ein *Kompressionstrauma* erzeugt und die Auswirkungen der *Contusio spinalis* mittels Erfassung der Vitalparameter und der histologischen Korrelate nach schonender Entnahme des Rückenmarkes aufgezeichnet und analysiert.

Diskussion

Die klinischen Ausfallserscheinungen richten sich nach der Höhe des betroffenen Segmentes, welche sich nach dem Stadium des spinalen Schocks demarkieren. ⁽⁷⁹⁾ Es folgt im Verlauf zuerst eine Störung der Mikrozirkulation mit unterschiedlichen Lähmungsmustern. ^(131, 151, 158) Danach findet eine unkontrollierte, metabolische Reaktion statt. ^(47, 86, 100, 118) Diese führt zu einem Ausfall motorischer, sensibler und vegetativer Bahnen mit den spezifischen Funktionsausfällen. ^(73, 115) Hierbei führt die mechanische Einwirkung auf das Rückenmark, gleich welcher Ätiologie, zu ähnlichen Effekten. ⁽¹³⁴⁾ Dieses Korrelat am thorakolumbalen Übergang zeigte sich durch zuerst auftretende punktförmige Kontusionsblutungen, die im zeitlichen Verlauf konfluieren. Die Abnahme der Blutungen nach 180 Minuten findet kein Korrelat in der Literatur und könnte ein Ausdruck der Schutzwirkung durch die knöcherne Wirbelsäule sein.

Es ergibt sich keine enge Korrelation zwischen dem Trauma und der zeitlichen Abfolge der histologischen und physiologischen Veränderungen. Dies hängt mit den Begleitfaktoren wie der Weite des Spinalkanals, epiduralen Blutungen, Reaktion des autonomen Nervensystems und der Stabilität der Wirbelsäule zusammen. ⁽²⁹⁾ So wurde ebenfalls beobachtet, dass ein bestimmtes Gewicht, der sogenannte Hyperimpact, welches auf das freigelegte Rückenmark trifft, weniger Schaden erzeugt, als erwartet wurde. ^(4, 121)

Diese fehlende Korrelation ließ sich auch in dieser Studie nachweisen.

Verschiedene Faktoren korrelieren mit dem mechanischen Trauma (Kompression, Impact, Distraction, Laceration, Blutversorgung, Scherung,...) und den entstehenden morphologischen Veränderungen. Dies konnte von verschiedenen Autoren beobachtet werden. ^(65, 81, 98, 123, 143, 144)

Ebenso ist der Kneifzangen - Mechanismus im Rahmen des Traumas und das Vorspringen der Ligamenta beziehungsweise deren Dehnung sowie deren Wirkung auf das Rückenmark schwer abzuschätzen. Dies hängt unter anderem mit der individuellen Rigidität, der muskulären Grundspannung und den umgebenden Faktoren bei einem Trauma zusammen. Daher entwickelt sich die spezielle Symptomatik, die von Patient zu Patient differiert. ^(128, 140, 156) Die Druckwirkung der Begleitphänomene spielt in der Literatur im Vergleich zum Schädel - Hirn - Trauma eine untergeordnete Rolle.

Diskussion

6.5 Ergebniswürdigung

6.5.1 Allgemeines

Die alleinige Rückenmarkskontusion beinhaltet drei Stadien. Diese sind Hämorrhagie / Nekrose, Resorption / Organisation und Narbenbildung durch die lokale mechanische Gewalteinwirkung und folgende Kontusion. ^(8, 65, 78, 88, 102)

Die histologischen und pathophysiologischen Aufarbeitungen dieser Trauma - Studie fanden innerhalb eines Zeitraumes von maximal drei Stunden statt. Sie berücksichtigen damit das erste Stadium der traumatischen Rückenmarksverletzung.

Eine Annäherung an klinische und pathophysiologische Verhältnisse sollten bei einem tierexperimentellen Accelerationstrauma - Modell soweit wie möglich erreicht werden. In der Studie wurden einige pathomorphologische Phänomene beachtet: ^(4, 53, 121, 122)

1. Das Accelerationstrauma erzeugte eine möglichst schwere Kontusion ohne Fraktur um die nötigen histologischen Veränderungen zu bewirken.
2. Impact und Ablauf waren konstant, da diese Faktoren hohen Einfluss auf die Ergebnisse der Versuche haben, und die Entwicklung der Standardisierung beeinflussen.
3. Die Entnahme und Verarbeitung erfolgte möglichst zügig und schonend, um Artefakte und andere Schädigungen zu vermeiden.
4. Das Rückenmark sollte so wenig wie möglich zusätzlichen mechanischen Reizen ausgesetzt sein.
5. Die Versuchsanordnung und -objekte sollten nach Bedingungen und Eckdaten möglichst gleich bleibend sein.
6. Die Versuchsvorrichtung, die Lage des Kaninchens und der Ablauf der Versuchsreihen sollten möglichst konstant sein.

Diskussion

7. Der Kraftvektor und die Stoßzeit sind die primären Größen bei der Kontusion, die sich mit den Ergebnissen der Mechanik berechnen lassen.
8. Die relative Bewegung zweier Elemente führt zu den bekannten Verletzungen wie sie auch beim Schädel – Hirn – Trauma auftreten, so dass sich auch Traumafolgen an der Ventralseite des Rückenmarkes dokumentieren ließen.
9. Hierbei zeigt das Rückenmark geringe Toleranzwerte, begründet in der anatomischen Umgebung, mit einem hohen Anteil an irreversibeln Schäden, die im histologischen Teil dieser Studie ausgewertet wurden.
10. Der Anprall des Gewichtes auf die geschlossene Wirbelsäule erzeugte einen ausreichenden Kraftvektor, um Hämorrhagien und Pyknosen zu erzeugen.
11. Der verwendete Schaumstoff lässt der Kraftübertragung und den Schwingungsphänomenen genug Freiraum, um die traumatischen Folgeschäden zu induzieren.

Bei unseren Versuchen beobachteten wir einige Besonderheiten in Bezug auf die Einflussgrößen der vorgestellten Arbeit:

1. Die Tiere wiesen unterschiedliche Körpergewichte und individuelle Merkmale auf. Daher waren die Reaktionen auf die Narkoseführung interindividuell, was die Auswertung diffizil gestaltete. Es wäre daher zu überlegen, ob andere Versuchsobjekte für weitere Versuchsreihen nötig sind.
2. In unserer Studie wurde nur eine kleine Anzahl von Tieren ausgewertet, daher sind die Aussagen im Ergebnisteil als Tendenz zu werten. Sie bedürfen einer Verifizierung durch weitere Versuche an einem statistisch größeren Kollektiv von Tieren.
3. Der Metallstempel, der das Trauma punktuell auf die Wirbelsäule fortleitete, war nicht individuell auf das jeweilige Tier abgestimmt,

Diskussion

wodurch sich unterschiedliche biomechanische Reaktionen auf das herabfallende Gewicht zeigten. Hier sollte eine entsprechende Modifikation dieses Objektes vorgenommen werden.

4. Die Körpertemperatur konnte bei einigen Tieren nicht über den gesamten Versuchszeitraum konstant im Bereich von 37 - 38° Celsius gehalten werden, so dass eine Wärmelampe eingesetzt werden musste. Dieser Faktor könnte einen Einfluss auf physiologische Parameter und histologische Veränderungen haben.
5. Die Kaninchen hatten teilweise pulmonale Infekte mit Niesen, schleimigem Auswurf und Konvulsionen. Wir führten eine zusätzliche Oxygenierung sowie Absaugung durch.
6. Die Versuchstiere sind bezüglich ihrer Vitalparameter nicht sicher einzuschätzen, da es keine verlässlichen Angaben über Normwerte gibt, was sich auch in den unterschiedlichen Reaktionen auf die Narkose zeigte.
7. 60% der Versuchstiere zeigten Faszikulationen bis 20 Minuten nach dem Trauma. Diese begannen zuerst paravertebral und breiteten sich bis zu den Hinterläufen aus. Dies deutete auf ein unterschiedliches Ansprechen auf das Trauma hin. Die Faszikulationen zeigten, dass ein adäquates Accelerationstrauma induziert wurde.
8. Der Einfluss des Knochenzementes und seine Wärmeentwicklung könnten die Versuchsergebnisse verändern, doch ist hierzu in der Literatur nichts bekannt. Um dies zu unterdrücken, wurde eine entsprechende Kühlung mittels Kochsalzlösung vorgenommen.
9. Nembutal® führt zu Veränderungen des Säure - Base - Haushaltes, was die auftretenden, histologischen Ergebnisse beeinflussen könnte. Außerdem gibt es keine sicheren Angaben zur Dosierung bei Kaninchen.
10. Das kardiotoxische T61® führte zu zusätzlichen Zuckungen, die das Traumakorrelat verändern könnten. Daher wäre eine andere Art, die Versuche zu beenden, zu erwägen.

Diskussion

6.5.2 Physiologische Ergebnisse

Blutdruck und MAD: Die Veränderungen von Blutdruck und MAD in Gruppe 1 können als ein Ausdruck der Aktivierung des autonomen Nervensystems und eines Verlustes der Autoregulation durch den Anprall des Gewichtes auf die Wirbelsäule interpretiert werden. In verschiedenen Studien wurde nach der Kontusion des Rückenmarks ein kurzfristiger, systemischer Blutdruckanstieg beobachtet. ^(16, 99, 122)

Die Phänomene in den Gruppen 2 und 3 sind durch den entstehenden, spinalen Schock, Blutumverteilung und Sauerstoffsättigung zu erklären. Außerdem findet wahrscheinlich eine Änderung des Tonus der Gefäßmuskulatur statt. In den bisherigen Studien zeigte sich eine längerfristige Blutdruckdepression. ⁽¹⁴¹⁾ Hier besteht ein Bedarf für weitere Untersuchungen.

Allerdings wurde zum Ende der Versuche die Narkose vertieft, daher sind die daraus entstehenden Phänomene nicht sicher von der oben genannten Reaktion zu trennen. Hierzu müssten in weiteren Studien gesonderte Aufzeichnungen der Herzfrequenz, eine Erstellung von Blutgasanalysen und die Ermittlung des Abgöwer – Index erfolgen.

Da beschrieben wurde, dass Nembutal® ebenfalls Auswirkungen auf die Vitalparameter und das Säure – Basen – Gleichgewicht hat, indem es zu einer Absenkung des Blutdruckes beziehungsweise der Atmung führt und eine Azidose erzeugt, sollte eine andere Narkosesubstanz verwendet werden, die diese Nachteile nicht beinhaltet. ^(31,77)

Atemfrequenz: In den Gruppen 1 und 2 war ein Abfall der Atemfrequenz nachweisbar. Der Grund lag vermutlich an einer Erhöhung des Muskeltonus am thoracolumbalen Übergang, von dem das Aufpralltrauma ausging. Eine weitere Erklärung ist eine stattfindende Reaktion des autonomen Nervensystems. Bezugnehmend auf den Traumazeitpunkt findet sich innerhalb der ersten Minuten eine signifikante Abweichung der Werte bis hin zu Apnoephasen. Ähnliche

Diskussion

Phänomene beobachtet Marmarou et al. beim experimentell erzeugten Schädel – Hirn – Trauma.

Bei den Tieren der Gruppe 3 war die Atemfrequenz relativ konstant. Lediglich ab 150 Minuten nach dem Trauma sank sie ab, da die Narkosedosis erhöht wurde. Dies deutet auf eine stabile Vitallage und eine gute Narkoseführung der Kaninchen hin.

Narkoseführung: Zuerst fand bei den Versuchstieren ein schmerzbedingter Anstieg des Narkosebedarfes statt. Außerdem wurde eine Minute vor dem Kontusionstrauma die Dosis erhöht, um eine tiefe Sedierung der Versuchstiere zu erreichen. Danach kommt es zur Umverteilung der Narkosesubstanz vom Blut in das Gewebe und die Muskulatur. Hierbei wiesen wir einen Anstieg des Dosisbedarfes nach. Des Weiteren können aufgrund von systemischen Dysregulationen und weiteren Umverteilungsreaktionen im Gewebe, Steigerungen der Dosis zustande gekommen sein. Zuletzt wurde die Nembutal® - Dosis bewusst erhöht, um die Tötung der Tiere schonender zu gestalten. Es zeigte sich, dass zwischen der Atemfrequenz und der Nembutal® - Dosis ein direkter Zusammenhang bestand. Mit einer Erhöhung der Narkosedosis fiel die Atmung ab und umgekehrt, daher sind die signifikanten Abfälle der Atemfrequenz zum Ende der Versuche zu erklären, da hier bewusst die Narkosetiefe erhöht wurde.

Diskussion

6.5.3 Morphologische Kriterien

Durch diese Studie ist es möglich, ein Accelerationstrauma ohne knöcherner Verletzung des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes, aber mit deutlicher Verletzung und Kontusion des Rückenmarkes, zu erzeugen. Der Knochenmantel reduziert die auftreffende Schlagwirkung und induziert dafür Kontusionsprozesse, in Abhängigkeit von der jeweiligen Traumaart, ohne direkte Korrelation zum Impact. ^(121, 122) Aufgrund der unterschiedlichen Fasersysteme des Rückenmarks, im Vergleich zum Gehirn, werden andere Strukturen mit individueller Symptomatik betroffen.

Es folgen die bekannten drei Stadien der Kontusion mit Rhexisblutung, Resorption und Narbenbildung. ⁽⁵⁷⁾

Am Ort des Impacts, zeigte sich eine zentrale, hämorrhagische Nekrose. Die Kontusionsblutungen bildeten kleine Hämorrhagien aufgrund von Rhexis beziehungsweise Extravasation aus den kleinen Gefäßen, Erweichungen und Sludge - Phänomenen durch venöse Stase nach 15 Minuten. ^(52, 84, 133, 146) Diese gehen vermutlich mit einem reversiblen Funktionsausfall einher. Das Auftreten von Rhexisblutungen in der grauen Substanz nach 15 Minuten wurde schon Anfang des vorherigen Jahrhunderts beobachtet. Dieses Phänomen deutet auf ein adäquates Trauma hin. ^(5, 6)

Eindeutige Kontusionsblutungen ließen sich in den Gruppen 1 und 2 nachweisen. Nach 15 bis 30 Minuten wanderten Erythrozyten in die graue Substanz ein. ⁽¹⁴³⁾ Nach einer Stunde zeigten sich deutliche Hämorrhagien, die danach konfluieren, was sich auch in dieser Studie zeigte. ⁽⁸⁵⁾

Der Verlust der Autoregulation bewirkt einen reduzierten Blutfluss und eine venöse Stase. Die damit verbundene Nährstoffminderung und Laktatazidose fördert den Zelluntergang. Dieses Korrelat eines reduzierten Blutflusses ließ sich ebenfalls in dieser Arbeit dokumentieren. ⁽¹⁴²⁾

Das Gefäßendothel schwillt an. ^(87, 88) Dieses Phänomen konnte nicht nachgewiesen werden.

Diskussion

Allerdings zeigte sich eine Extravasion von Erythrozyten aus den Gefäßen, was auf eine Permeabilitätssteigerung des Gefäßendothels deutet, welche im Rahmen der Entzündungskaskade nach einem Trauma auftritt. Diese Reaktionen bewirken eine Aufweichung des Gewebes und die Induktion einer Ischämie. ⁽⁷⁹⁾

Auch die ersten Auswirkungen der entstandenen Ischämie ließen sich in Form von Hohlräumen in verschiedenen Fasersystemen, insbesondere im Hinterstrang, nachweisen. Von diesem Ort erfolgte die stärkste Auswirkung durch das Anprall - Trauma. Die Fortsetzung der Ischämie auf den Vorder- und Seitenstrang - Bereich im Sinne von Stiftnekrosen war nach so kurzer Zeit noch nicht deutlich nachzuweisen. Allerdings zeigte sich keine eindeutige Signifikanz und Lokalisation, da das Rückenmark individuell aus einem Anastomosennetz der Arteria spinalis anterior und posterior versorgt wird. ^(67, 99, 102, 147)

Das Trauma bewirkte ein Zusammenfallen des Zentralkanals mit Ablösung des Ependyms. Hierdurch wird eine Ausbreitung von Gewebeflüssigkeit und zytotoxischen Stoffen begünstigt. ^(18, 69, 80, 101, 105) Die Veränderungen des Ependyms im Bereich der Traumazone konnte in dieser Arbeit ebenfalls beobachtet werden.

Nach drei Stunden fragmentieren die Axone. Die Nervenzellen sind verkleinert und bilden zunehmend pyknotische Veränderungen im traumatisierten Gewebe aus. Dies lässt sich aus der hohen Sauerstoffempfindlichkeit der α - Motoneurone erklären. Außerdem kommt es zur Freisetzung verschiedener neurotoxischer Substanzen und einer Störung der Natrium - Kalium - Calcium - Pumpe. ^(8, 66, 104, 141) Diese Zunahme der Pyknosenanzahl fand sich auch in dieser Studie. Parallel dazu nahmen die Kontusionsblutungen ab.

Erste nekrotische Erscheinungen entwickeln sich nach einigen Stunden. ⁽⁸⁷⁾ Im Zeitraum von drei bis vier Stunden zeigt sich ein vasogenes Ödem in der weißen Substanz, welches zur sogenannten Erbleichung durch schlechtere Anfärbbarkeit der Zellen führt. Diesem Mechanismus liegt die Hemmung der Lipidperoxidation zugrunde. Dieses führt zur Entwicklung einer Entzündungsreaktion, Ödembildung und Ischämie. Die zunehmende Ausdehnung des traumatisierten Gewebes nach dem Trauma weist auf einen Einstrom von ödematöser Flüssigkeit hin. Hierbei erscheint die graue Substanz empfindlicher gegenüber

Diskussion

mechanischer Gewalteinwirkung zu sein als die weiße, da sie empfindlicher gegenüber Änderungen des Sauerstoffpartialdruckes ist. Ein perifokales Ödem entsteht nach zwei Tagen mit Granulozyteninfiltration. ^(57, 78, 84, 95, 147, 160) Dieses Phänomen zeigte sich bereits nach drei Stunden, was möglicherweise auf die unmittelbar nach dem Trauma einsetzende Entzündungsreaktion im Sinne einer adaptiven Immunreaktion zurückzuführen war.

Eine Leukozyteninfiltration wurde in den histologischen Präparaten in der Gruppe 1 und 3 nachgewiesen. In der Gruppe 3 zeigte sich bereits eine Abnahme der Kontusionsblutungen, die nun (nach 180 Minuten) kaum noch nachweisbar waren. Die Blutansammlungen in und um die Gefäße waren im Vergleich zu den anderen Gruppen im Wesentlichen konstant, doch deutet die intravasale Verteilung auf eine Stase beziehungsweise einen Vasospasmus in den versorgenden Gefäßen des Rückenmarkes hin.

Die Aufquellung des dorsalen Anteils des Rückenmarkes durch ödematöse Flüssigkeit war deutlich ausgeprägt, so dass die entstehenden Paresen in diesem Stadium ausgeprägt auftreten dürften. Dafür ließ sich nun eine Zunahme der Gewebeischämie anhand der Pyknosen in den α - Motoneuronen nachweisen. Die Anzahl der Pyknosen nahm auffallend zu. Die entstehenden Pyknosen mit Karyorrhesis werden im Verlauf von Tagen zu Nekrorestiften in den Hinterstrangarealen. ^(16, 99, 102)

Die Ausprägung der Schädigung der Fasersysteme konzentrierte sich auf den Hinterstrang, von dem das Trauma ausging. Es ließ sich ein eindeutiger Bezug und eine Abnahme des Traumatisierungsgrades hin zum Vorderstrang nachweisen. Es fand eine Zunahme der Pyknosen und eine Umverteilung der Aufweitung zugunsten des Seitenstranges statt.

Danach kam es zu ischämischen Veränderungen mit einer zentralen Nekrose. Hierbei war zu trennen zwischen den primären Schädigungen und den sekundären Auswirkungen, die sehr genau beschrieben wurden. ^(16, 54, 86, 133, 142, 143)

Diese Folgen beeinflussen wesentlich die Symptomatik der Querschnittlähmung. Die ischämischen Veränderungen zeigen sich erst innerhalb von vier bis maximal 24 Stunden mit Ausbreitungen nach proximal und distal. Nach einigen Tagen wird das traumatisierte Gewebe resorbiert. Es entsteht eine

Diskussion

Wucherungszone mit Gefäßbindegewebe und Auflockerungen. Danach folgt eine Verflüssigung des nekrotischen Gewebes, ein bindegewebiger Umbau mit beginnender Degeneration. Nach einigen Tagen bis Wochen bilden sich längsgerichtete Narben und Höhlen mit Degeneration, die zur Querschnittlähmung sowie deren Verschlechterung führen. Zur Entstehung der Syringomyelie gibt es verschiedene Hypothesen in der Literatur. Die posttraumatische Syrinx entsteht durch Entzündungsreaktionen an der Arachnoidea, entstehende Druckgradienten zwischen ödematösem Gewebe und Zentralkanal und Folgen der ischämisch - nekrotischen Veränderungen. (78, 96, 118) Somit liegen diese Vorgänge außerhalb des Beobachtungszeitraumes der durchgeführten Versuche. In der Studie wurde regelhaft eine Konturunterbrechung des Zentralkanals beobachtet, was die Syrinxbildung unterstützen könnte.

Die beschriebenen, histologischen Veränderungen hatten keine enge Korrelation zu den Veränderungen der pathophysiologischen Parameter.

6.6 Validation des vorgestellten Modells

Aufgrund der oben genannten Fallmodelle von Allen und Marmarou wurden die optimalen Voraussetzungen und die Parameter laut Studienprotokoll für die Versuche festgesetzt. Der 90° Hauptvektor, der auf die geschlossene Wirbelsäule traf, setzte den Hauptschaden im Rückenmark. (94) Dieser Vorgang ließ sich durch die Entwicklung eines einfachen Federmodells zur Berechnung der entstehenden Kräfte nachvollziehen.

Die beobachteten Faszikulationen der Kaninchen deuteten darauf hin, dass ein adäquates Trauma stattgefunden hat. Die makroskopischen Veränderungen an der Wirbelsäule können durch die Kontusion oder Entnahme bedingt sein.

Bei allen Tieren entwickelten sich die im Ergebnisteil entsprechend beschriebenen Veränderungen. Diese Veränderungen wurden bereits ausführlich in Ihrem zeitlichen Verlauf beschrieben. (57, 87, 139) Die relevanten Veränderungen beginnen nach einigen Minuten bis circa vier Stunden in der grauen Substanz,

Diskussion

daher wurde dieser Versuchszeitraum gewählt. Sie sind zu diesem Zeitpunkt in den Routineschnitten, insbesondere in der HE - Färbung nachweisbar. Dies hängt mit der Reaktion der Durchblutung im Rückenmark zusammen, die unterschiedlich sensibel auf Noxen jeglicher Art reagiert. ^(80, 101, 125)

Die makroskopische Zunahme des Rückenmarksquerschnittes bei allen Tieren nach einer Stunde deutete auf eine Ausdehnung des traumatisierten Gewebes durch ödematöse Flüssigkeit hin. Jedoch war die Höhlenbildung innerhalb der Fasersysteme der weißen Substanz nicht eindeutig zu lokalisieren. Somit befand sich das Gewebe in einer Umbauphase. Es entwickelte sich ein ischämisch - nekrotischer Gewebeschaden. Es ist zu vermuten, dass sich nach der anatomischen Lage der Fasersysteme schon sehr früh eine Verminderung des Lage-, Bewegungs- und des Vibrationssinnes sowie anderer Raumsinne entwickelt. Auch das Schmerz- und Temperaturempfinden wird vermehrt betroffen sein. ^(78, 95, 157)

Die Veränderungen der physiologischen Parameter können als Aktivierung des autonomen Nervensystems durch den Anprall des Fallgewichtes und der entstandenen Kontusion interpretiert werden. Es ist zu vermuten, dass es im Rahmen des spinalen Schocks zur Umverteilung von Sauerstoff und Blut kommt. Das Trauma kann eine Dysregulation der Atmung aufgrund von Muskelverspannungen am thoracolumbalen Übergang bewirken. ^(116, 146, 155)

Der Narkoseverlauf wurde folgendermaßen beurteilt. Zuerst muss es zu einer Anreicherung der Substanz im Gewebe kommen, die unter anderem vom Fettgehalt des Kaninchens abhängig ist. Hierdurch ist auch zu erklären, dass einige Tiere mit niedrigem Gewicht passagere Ateminsuffizienzen bei Änderung der Narkose zeigten. Vor und kurz nach dem Trauma war eine höhere Dosis nötig, um die Schmerzreaktion günstig zu beeinflussen. Danach kann es zu einer Umverteilung des Narkosemittels in den Kompartimenten des Körpers kommen, so dass der Bedarf konstant blieb. ^(78, 125)

Diskussion

Einige Probleme bei der Bewertung der Ergebnisse, die vorhanden waren und auch in der Literatur diskutiert wurden, gab es unter anderem bei der Gefäßarchitektur, dem strukturellen und biomechanischen Verhalten des Rückenmarkes, welches noch wenig erforscht ist. ^(122, 127, 146) Jedoch finden sich auch hier Unterschiede zwischen den Spezies, insbesondere in Bezug auf die Hämodynamik, die ein wichtiger Mechanismus bei der entstehenden Schädigung ist. Die Spekulationen in der Literatur über die Entstehung unterschiedlicher Pathomechanismen des Rückenmarkstraumas konnten somit zum Teil erklärt werden. ^(28, 32, 40, 133)

Es wurden in dieser Arbeit spezielle Veränderungen des Rückenmarkes im traumatisierten Gebiet induziert und histologisch nachgewiesen. Der Wert der Ödemausdehnung und Infiltration von Leukozyten im ersten Stadium der Rückenmarkskontusion beweist die Auswirkungen von Mediatorsubstanzen wie beispielsweise Bradykinin, die das Trauma in Richtung einer initialen entzündlichen Reaktion beeinflussen. Im Einzelnen sollten hier weitere Versuche zur Erfassung dieser biochemischen Vorgänge durchgeführt werden. ^(68, 105, 118)

Die hier gewählte Versuchsanordnung demonstriert die Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit des erzeugten Kontusionstraumas. Die vorgestellten Ergebnisse zeigten eindeutig, dass die biomechanischen Gegebenheiten des Accelerationstraumas mit einer Querschnittlähmung ohne Wirbelsäulenfraktur in jedem Versuch mit unterschiedlicher Ausprägung gelungen sind. Die Fallzahl erlaubt keine sichere, valide, allgemeingültige Aussage. Diese bildet letztendlich eine eindeutige Tendenz für größere Versuchsreihen ab.

Diskussion

6.7 Abschluss – Betrachtung

Mit dem Modell, welches aus einer definierten Höhe ein gleichbleibendes Gewicht auf die geschlossene Wirbelsäule am thoracolumbalen Übergang fallen lässt, bietet sich die Möglichkeit die Biochemie, Pathologie, Physiologie, Biomechanik und Neuroregeneration der traumatischen Rückenmarkskontusion zu untersuchen. Es können auf der Basis der vorgelegten Arbeit weitere Studien zur Verbesserung der Mikrozirkulation, Verminderung metabolischer Reaktionen, Membranprozesse und Nervenregeneration am Rückenmark untersucht werden, um eine Verbesserung der entstehenden Querschnittssymptomatik zu erreichen. Anhand dieser Studie lassen sich auch Vergleiche über die Veränderungen am Rückenmark zu vorhergehenden Versuchsaufbauten gut beurteilen. ^(32, 62)

Es ist möglich, unter kontrollierten Bedingungen Medikamente, Elektrophysiologie, Biomechanik, Therapieansätze und Schädigungsmechanismen weiter zu erforschen. Aufgrund der Tatsache, dass experimentelle Therapien bisher noch nicht Erfolg versprechend waren und eine erhebliche Diskrepanz zwischen Tier - Mensch - Modell entsteht, sind weitere Studien notwendig, um wirksamere Therapien, neuroregenerative Ansätze und Transplantate zu testen. ^(90, 118, 134)

Die Patienten, welche bei einer Rückenmarkskontusion eine sekundäre Verschlechterung erleiden, werden die Zielgruppe sein, bei der aufgrund eines schlüssigen Versuchsmodells eine gezielte medikamentöse Therapie sinnvoll ist. Durch dieses Modell ist eine Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen dieser Verschlechterung möglich geworden.

Deshalb erschien es wichtig ein Modell zu entwickeln, dass die Umstände des Traumas möglichst realitätsnah simuliert, um weitere Studien zu beginnen, die diesem Patientenkollektiv aufgrund dieser Grundlagenforschung neue Perspektiven erschließen kann.

Zusammenfassung

7. Zusammenfassung

Die Ursache einer traumatischen Querschnittlähmung ist häufig ein Unfallgeschehen, welches auch heutzutage ein schwieriges Krankheitsbild mit ernststen Konsequenzen für die Patienten und erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem darstellt. Zumal zurzeit noch keine kausale Therapie für dieses Krankheitsbild bekannt ist. Im klinischen Alltag spielen gedeckte Rückenmarkstraumen eine überragende Rolle.

Hierbei führt die mechanische Einwirkung auf das Rückenmark, gleich welcher Ätiologie, zu ähnlichen Effekten. Es kommt histologisch zur Rhexisblutung, Ischämie, Ödembildung, Nekrose und Narbenbildung mit folgender Querschnittlähmung. Die Langzeitprobleme sind Blasenstörungen, Darmentleerungsstörungen, Ulzera, Thrombembolien, Spastik, Para - artikuläre Ossifikationen (PAO), chronischer Schmerz und Impotenz. Diese Folgen werden auch heutzutage hauptsächlich symptomatisch behandelt.

Es gibt eine große Anzahl von experimentellen Modellen zum Rückenmarkstrauma und seinen Auswirkungen. Zum ersten Mal wurde ein Schlagtrauma auf das offene Rückenmark mittels Fallrohr 1911 von Allen, Freeman und Wright entwickelt. Später kam es zu weiteren Modifikationen und Standardisierungen dieser Methode.

Das hier vorgestellte Modell simuliert den Unfallvorgang von der Biomechanik bis zu der Analyse der Schädigung des Rückenmarks am Ehesten. Ziel ist die Etablierung des Modells für weitere Versuche und die Beurteilung der pathophysiologischen Veränderungen durch die reproduzierbaren Schädigungen.

Die 31 Versuche wurden mit einem vordefinierten Metallgewicht von 500 Gramm, aus einer Höhe von zwei Metern, auf die intakte Wirbelsäule im thoracolumbalen Übergang durchgeführt. Somit wurde ein Kontusionstrauma erzeugt, ohne dass eine Wirbelkörperfraktur auftrat.

Zusammenfassung

Es folgte eine vordefinierte Beobachtungszeit von 15, 60 und 180 Minuten, sowie der randomisierten Einteilung in drei Gruppen. Die auftretenden Ereignisse und die physiologischen Daten wurden protokolliert. Das Rückenmark wurde nach Versuchsende entnommen und histologisch aufgearbeitet.

Folgende Ergebnisse wurden durch die durchgeführten Versuche dieser Studie gewonnen:

1. Mit dem beschriebenen Modell lässt sich zuverlässig ein realitätsnahes Kontusionstrauma ohne Wirbelsäulenfraktur am Kaninchenmodell erzeugen. Somit ließen sich graduierte Veränderungen der Vitalparameter und des Gewebes nachweisen.
2. Die physiologischen Vitalparameter zeigten keine signifikanten Veränderungen unter tiefer, bedarfsgesteuerter Narkose mit Nembutal®. Die Auswertung erfolgte für jedes einzelne Tier und in der Gruppenübersicht.
3. Die histologische Auswertung mittels Standard – HE - Färbung und Lichtmikroskopie zeigte eine zeitliche Abnahme von Kontusionsblutungen bei paralleler Zunahme der nekrotischen Veränderungen.

Es fand sich jedoch kein strenges Korrelat zu der Größe des Impacts. Zur Dokumentation der auftretenden Kräfte entwickelten wir ein einfaches Federmodell. Es zeigte sich, dass einige Modifikationen am Versuchsaufbau vorgenommen werden müssen, da es individuelle Unterschiede in den Auswirkungen des Traumas bei den Tieren gab. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen ist problematisch, zumal ein isoliertes Rückenmarkstrauma eher selten ist.

Das vorgestellte Modell zur Erzeugung eines Accelerationstraumas am Kaninchen eignet sich aufgrund des Unfallmechanismus für weitere Studien. Von Interesse sind längere Beobachtungszeiträume, Anwendung von Medikamenten und Testungen von neuroregenerativen Ansätzen.

Fazit und Ausblick

8. Fazit und Ausblick

Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es, in Anlehnung an die Fallmodelle von Marmarou und Allen die Auswirkungen eines Accelerationstraumas mittels einer mechanisch definierten Läsion über ein Fallrohr auf die geschlossene Wirbelsäule zu studieren.

Die ermittelten Daten wurden aufgezeichnet und ausgewertet.

Die erhobenen Ergebnisse zeigen, dass es mittels des vorgestellten Modells möglich war, ein adäquates Trauma im Rückenmark zu erzeugen.

Im Rahmen der biomechanischen Betrachtung wirkte auf die Wirbelsäule eine Impulskraft von ca. 3 Ns beziehungsweise 2,5 g/cm (nach Allen). Diese erzeugte eine entsprechende Rückenmarkskontusion, die histologisch ausgewertet wurde.

Die in der Literatur beschriebenen histologischen Veränderungen ließen sich in den drei Gruppen laut der o. g. Ergebnisse nachvollziehen.

Allerdings waren die erhobenen Befunde nicht bei allen Tieren in gleicher Ausprägung nachweisbar. Mutmaßlich bedingte sich dies durch die unterschiedlichen Konstitutionen der verwendeten Versuchstiere und die Schutzwirkung der Wirbelsäule.

Die Kontusionsblutung trat nach 15 Minuten punktförmig in der grauen Substanz auf. Im weiteren Verlauf kam es zur zunehmenden Ausbreitung und zum Konfluieren dieser Blutungen.

Im zeitlichen Verlauf folgte eine zunehmende Aufweitung der Fasersysteme als Ausdruck einer entstehenden Rückenmarksischämie.

Fazit und Ausblick

Die beobachteten Gewebeveränderungen begannen im Hinterstrang mit folgendem Übergriff auf den Seitenstrang und zunehmender Ausprägung, insbesondere bezüglich der Veränderungen an den α – Motoneuronen. Das Maximum dieser Auswirkungen zeigte sich nach 180 Minuten.

Die Signifikanz – Analyse aller 31 Tiere zeigte, dass lediglich in Bezug auf die Veränderungen der α – Motoneurone und die Aufweitung der Fasersysteme im Hinterstrang eine signifikante Abweichung zu verzeichnen war. Eine Ursache für diese Tatsache mag die begrenzte Anzahl an Kaninchen sein.

Der Blutdruck und der MAD stiegen in den Versuchsgruppen nach dem Trauma kurzfristig an und blieben dann konstant und sanken im Rahmen der Vertiefung der Narkose zum Ende der Versuchsreihen ab.

Die Atmung verlief korrelierend mit der Narkosedosis. Auffällig war ein Absinken der Atemfrequenz nach dem Trauma. Der Abfall vor Versuchsende war durch eine Erhöhung der Nembutal® - Dosis bedingt.

Abschließend lässt sich festhalten, dass dieses Modell geeignet erscheint, um verschiedene klinisch relevante Mechanismen einer traumatischen Querschnittslähmung zu simulieren und gegebenenfalls neue Therapiestrategien zu evaluieren.

9. Anhang

9.1. Abbildungen

9.1.1 Übersichtspräparat

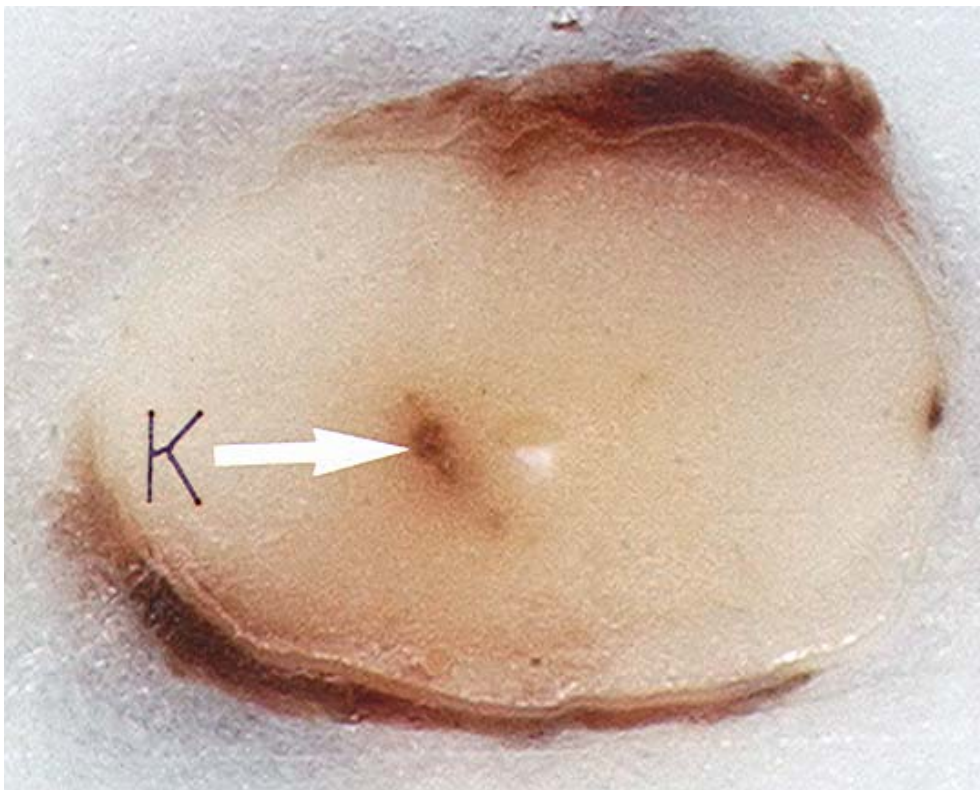


Abb. 9.1: Rückenmarksquerschnitt im Paraffinblock nach 15 Minuten mit kleiner posttraumatischer Kontusionsblutung im Cornu anterius und Cornu laterale, sowie extraduraler Blutung.

9.1.2 Kontusionsblutung nach 15, 60, 180 Minuten

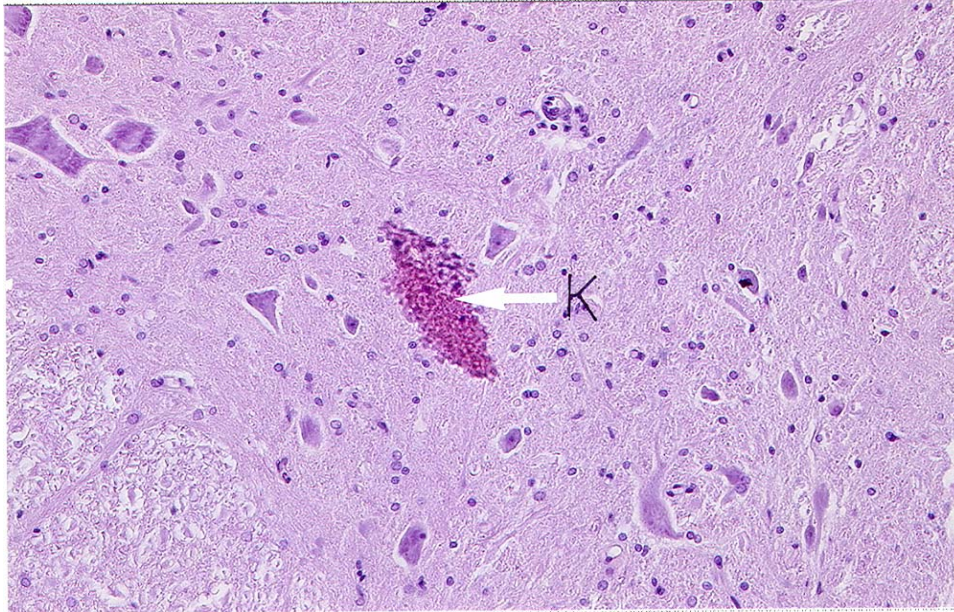


Abb. 9.2: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 15 Minuten mit punktförmiger Kontusionsblutung im Cornu anterius links bei 10facher Vergrößerung. Nachweis leichter pyknotischer Veränderung der α – Motoneurone.

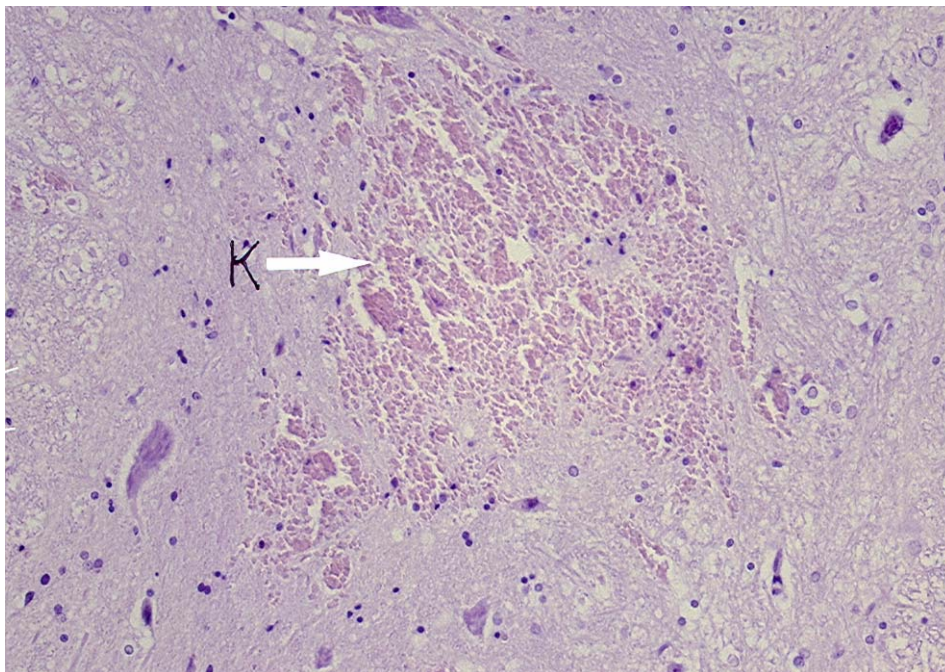


Abb. 9.3 Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 60 Minuten mit mittelschweren, konfluierenden, traumatischen Kontusionsblutungen im Cornu anterius und laterale links bei 10facher Vergrößerung. Nachweis von Pyknosen im Vorderhorn beidseits.

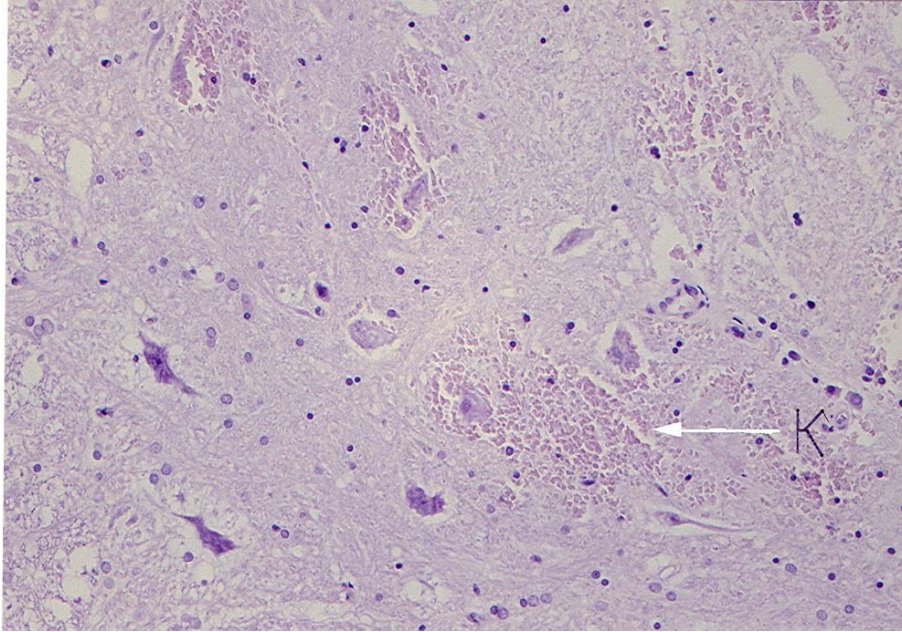


Abb. 9.4 Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit schweren Kontusionsblutungen in der grauen Substanz, ödematöse Veränderungen in der weißen Substanz und Pyknosen im Vorderhorn bei 10facher Vergrößerung.

9.1.3 Erythrodiapedese nach 15 und 180 Minuten

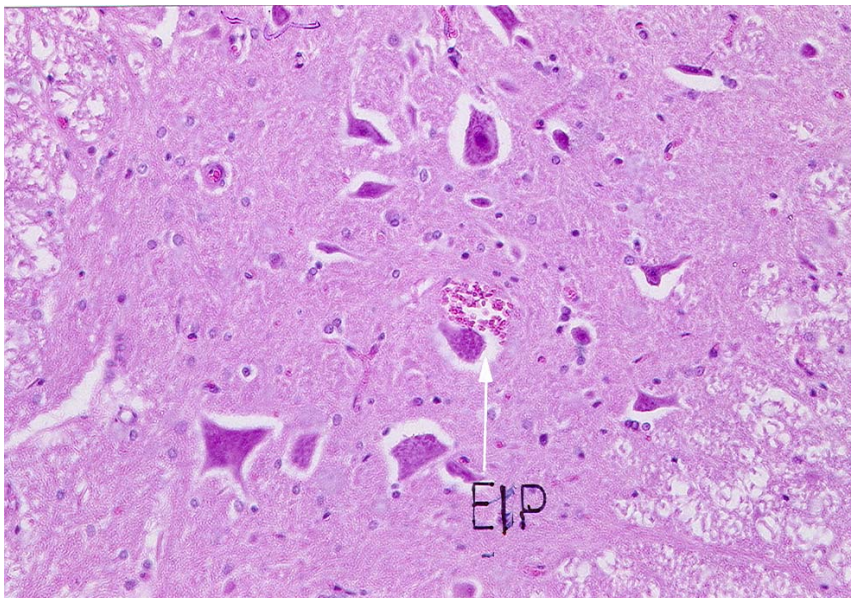


Abb. 9.5: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 15 Minuten mit leichter Erythrodiapedese im Cornu anterius links bei 20facher Vergrößerung. Nachweis leichter Pyknosen im Vorderhorn.

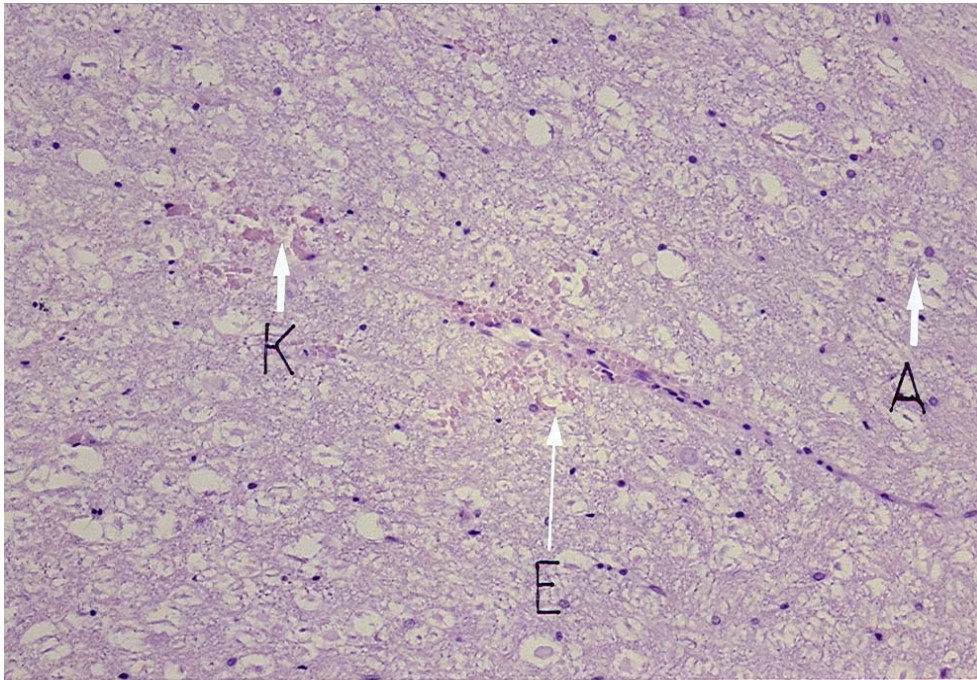


Abb. 9.6: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit schwerer Erythrodiapedese in der A. spinalis anterior bei 10facher Vergrößerung.

9.1.4 α – Motoneuron - Veränderungen nach 15, 60, 180 Minuten

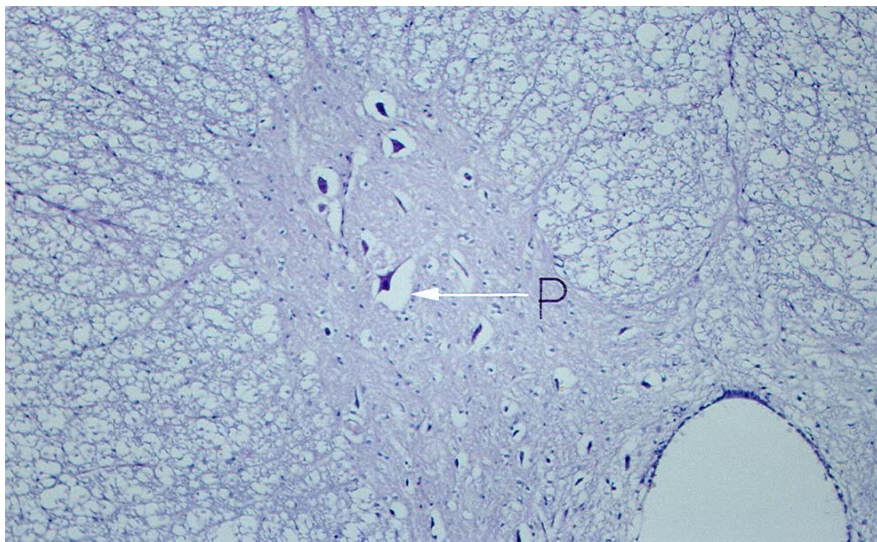


Abb. 9.7: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 15 Minuten mit leichten traumatischen Pyknosen der α - Motoneurone in der grauen Substanz bei 10facher Vergrößerung.

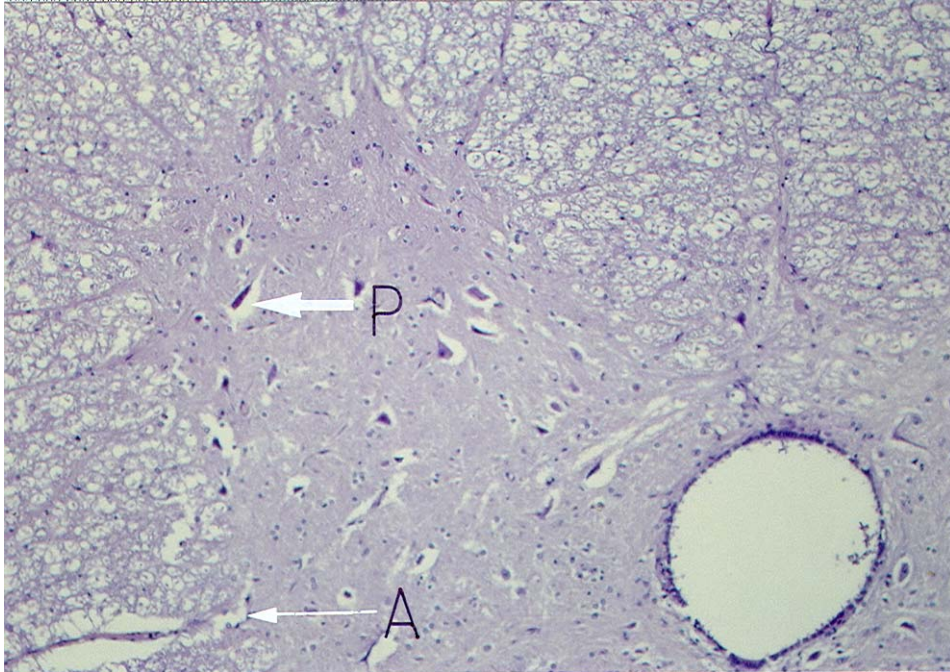


Abb. 9.8: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 60 Minuten mit mittelschweren, traumatischen Pyknosen der α - Motoneurone in der grauen Substanz bei 10facher Vergrößerung.

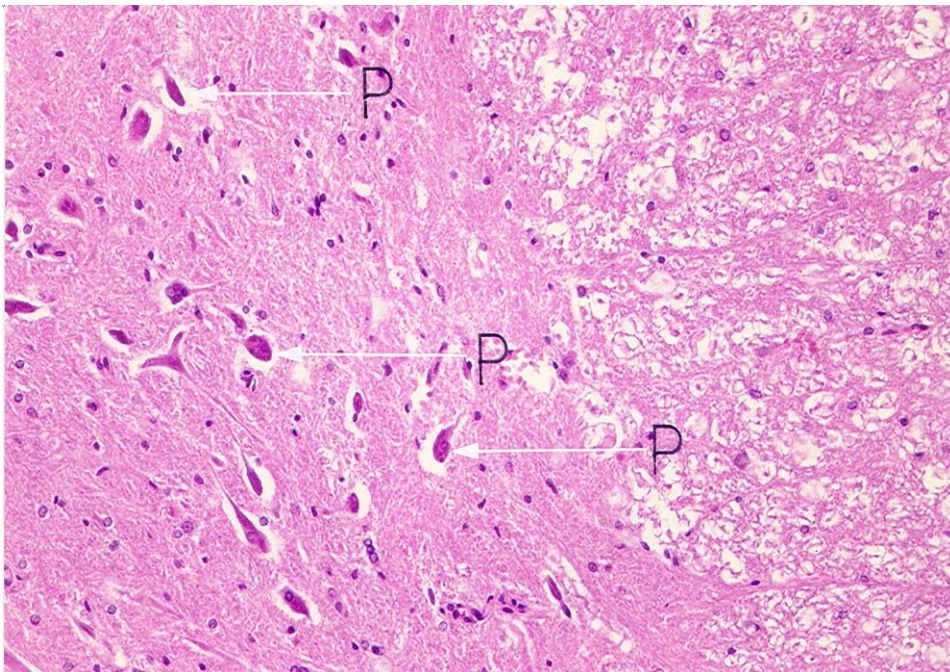


Abb. 9.9: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 60 Minuten mit Pyknosen (leicht bis schwer) der α - Motoneurone in der grauen Substanz bei 10facher Vergrößerung.

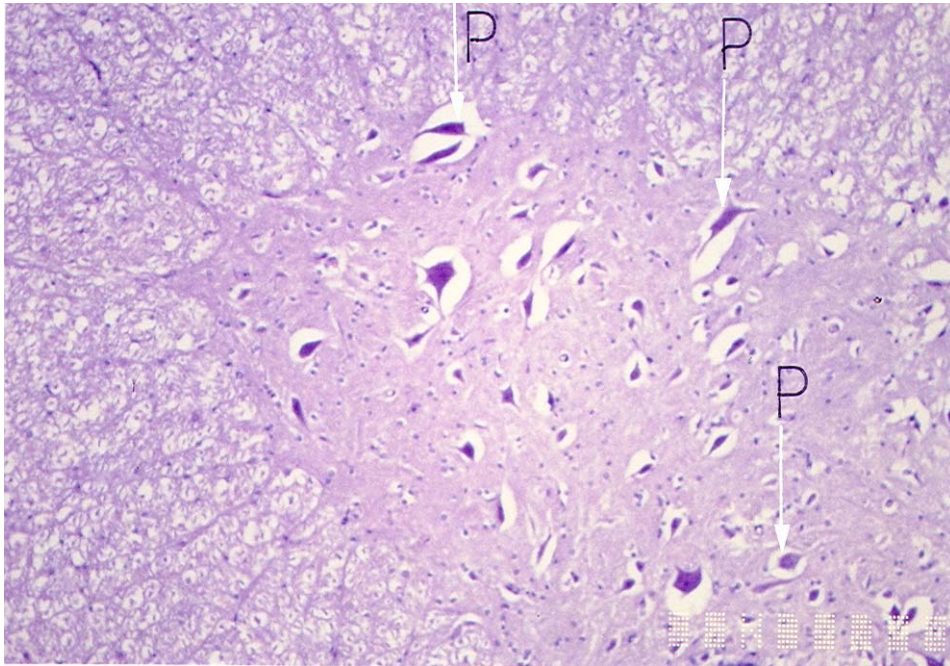


Abb. 9.10: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit schweren, traumatischen Pyknosen der α - Motoneurone in der grauen Substanz bei 10facher Vergrößerung.

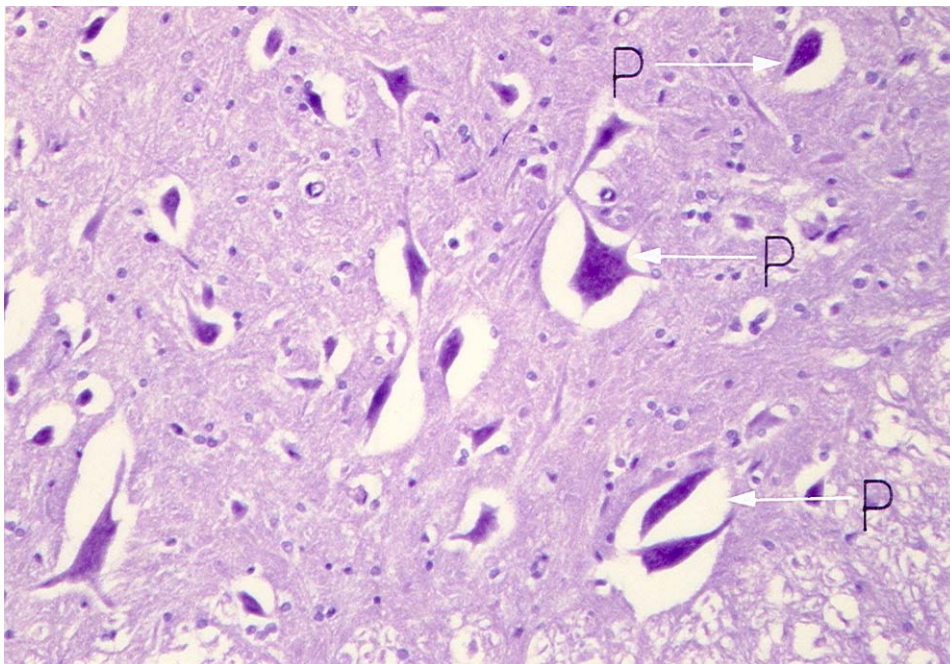


Abb. 9.11: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit allen Pyknosen (leicht bis schwer) der α - Motoneurone in der grauen Substanz bei 40facher Vergrößerung.

9.1.5 Aufweitungen nach 15, 60, 180 Minuten

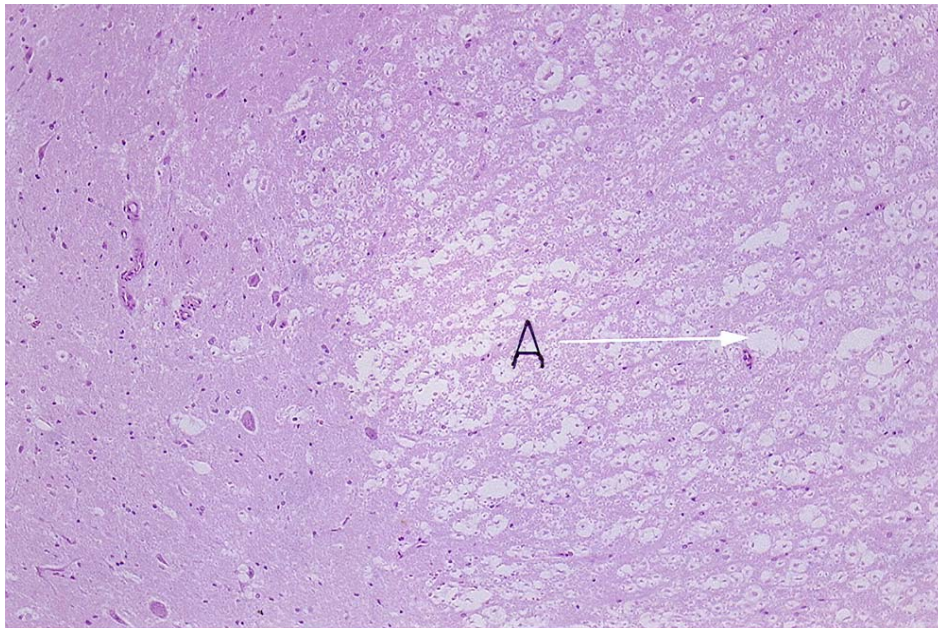


Abb. 9.12: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 15 Minuten mit Aufweitung im Seitenstrang und punktförmiger Kontusionsblutung bei 10facher Vergrößerung.

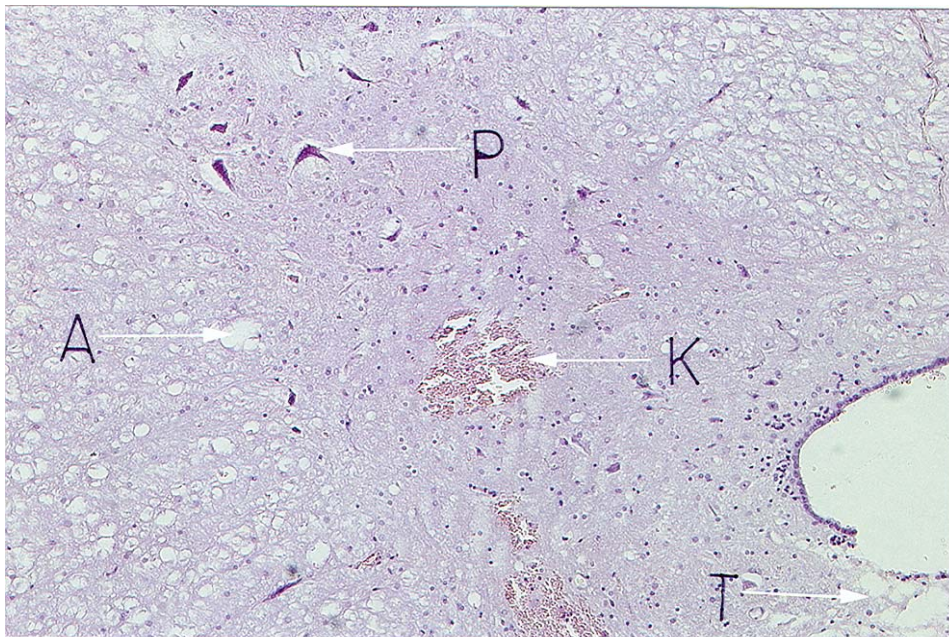


Abb. 9.13: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 15 Minuten mit Aufweitung im Seitenstrang links und Kontusionsblutung bei 4facher Vergrößerung. Nachweis der Traumazone in der Commissura grisea.

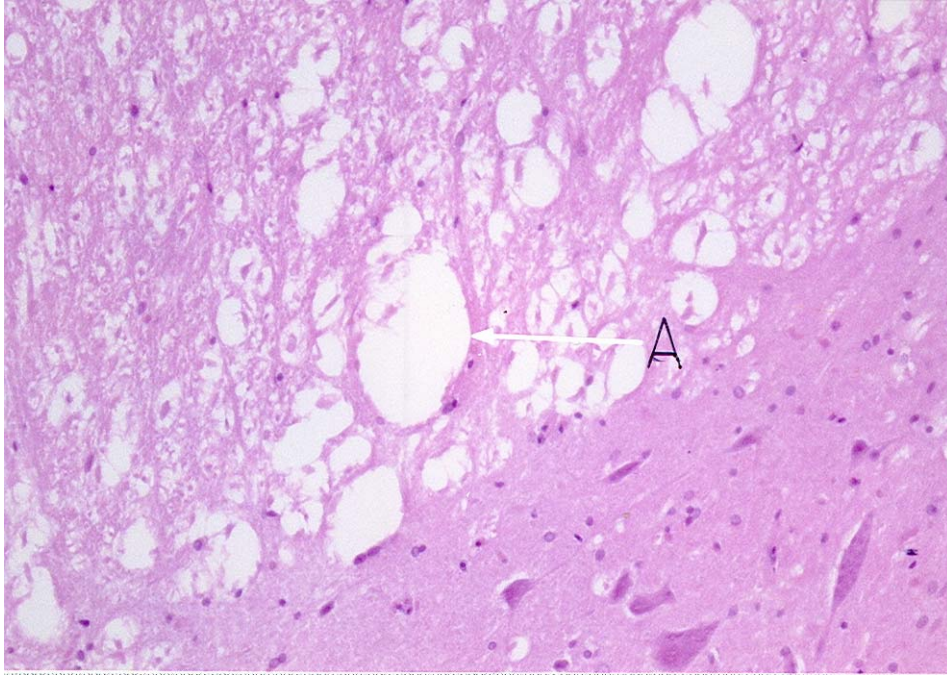


Abb. 9.14: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 60 Minuten mit Aufweitung im Seitenstrang bei 20facher Vergrößerung.

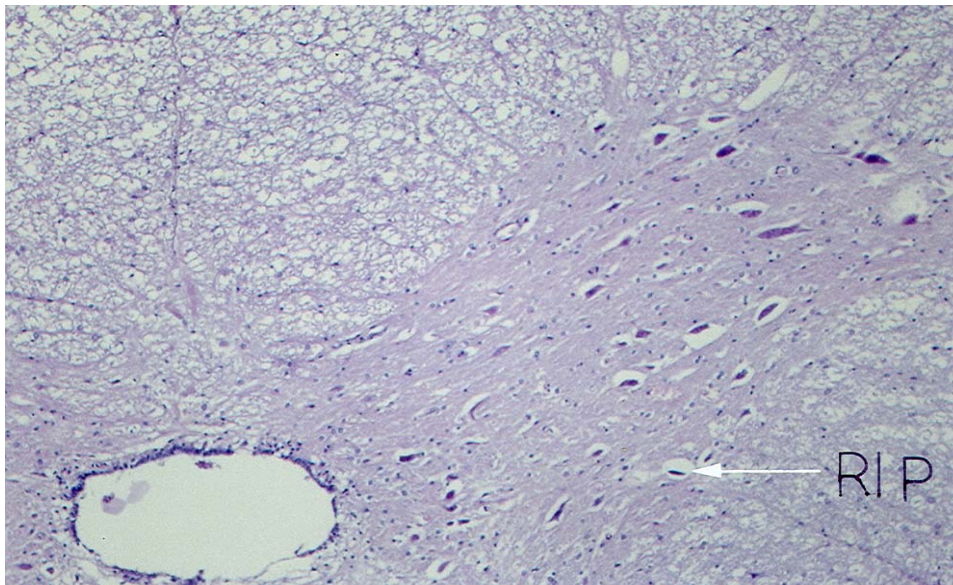


Abb. 9.15: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit ödematöser Gewebeaufweitung im Seitenstrang bei 10facher Vergrößerung.

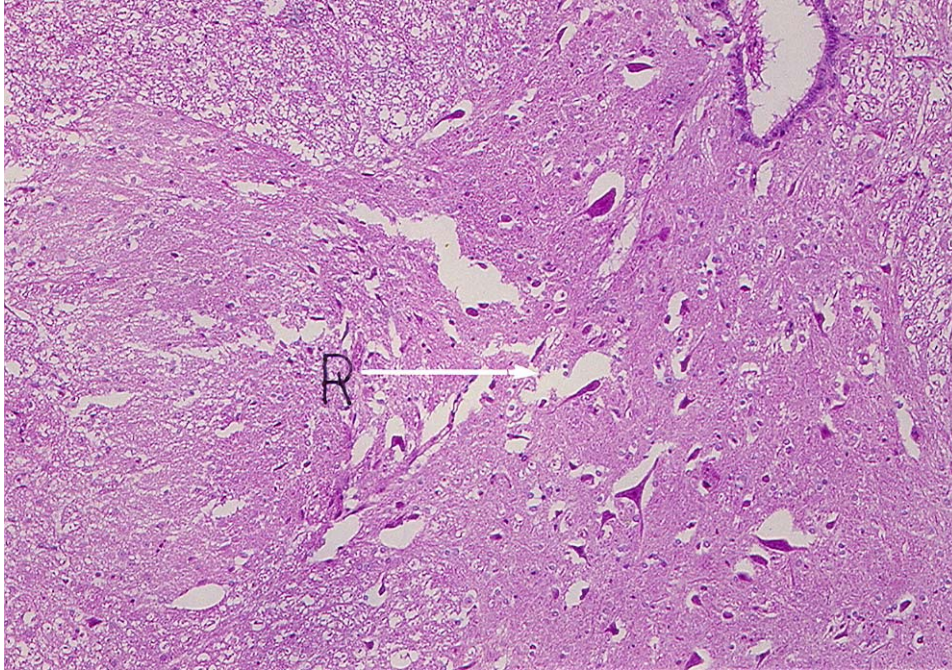


Abb. 9.16: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit Zerfaserung der grauen Substanz im Cornu posterius rechts bei 10facher Vergrößerung. Nachweis von schweren Pyknosen im Cornu anterius rechts.

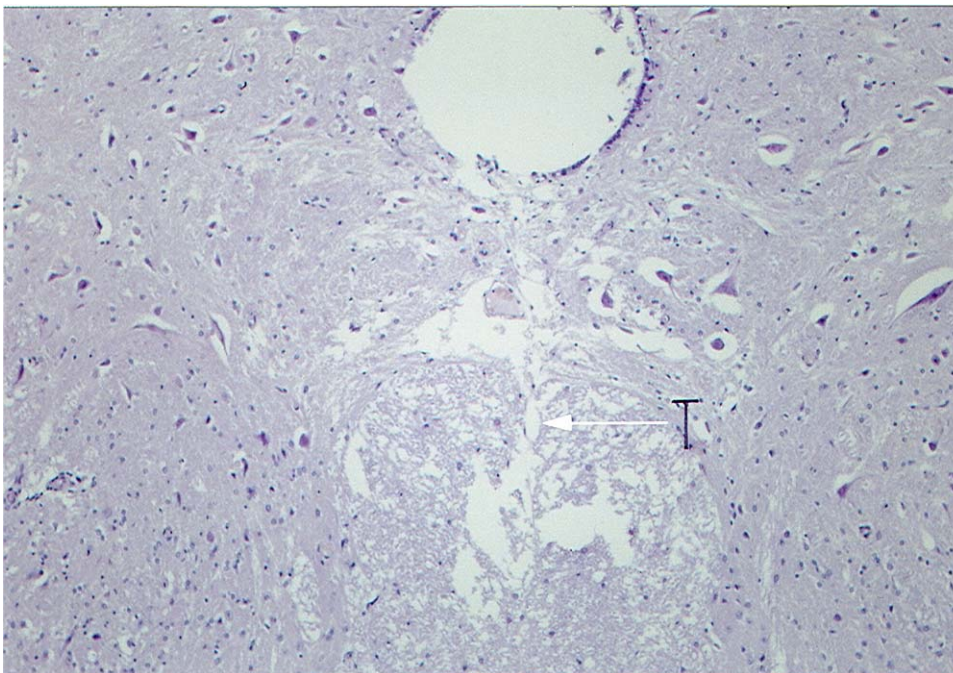


Abb. 9.17: Rückenmarksausschnitt (HE – Färbung) nach 180 Minuten mit Aufweitungen in den Fasciculi des Hinterhorns und der Commissura grisea. Zerreiung des Zentralkanals sowie Pyknosen bei 10facher Vergrößerung.

Anhang

9.2 und 9.3 Statistische Auswertungen

Im Anhang sind ergänzend zum Ergebnisteil dieser Arbeit Werte der explorativen Datenanalyse und Untersuchungen zur Signifikanz tabellarisch dargestellt.

Untersuchungen der Signifikanz:

9.2.1 – 5: Untersuchungen zur Signifikanz der histologischen Parameter gemäß positivem oder negativem Nachweis eines Merkmales mittels Fisher`s Exact – Test und Kontingenz – Prüfung.

9.3.1 – 5: Untersuchungen zur Signifikanz der pathophysiologischen Parameter gemäß der Abweichung der Vitalwerte vom Traumazeitpunkt über den zeitlichen Verlauf von 180 Minuten bei den 31 Versuchstieren.

9.2 Histologie

9.2.1 Kontusionsblutung leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	8	3	11
2	4	6	10
3	3	7	10
Summe	15	16	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,139
Kontingenz		0,347	

Anhang

Kontusionsblutung mittel

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	3	8	11
2	3	7	10
3	0	10	10
Summe	6	25	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,139
Kontingenz		0,347	

9.2.2 Erythrodiapedese leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	7	4	11
2	7	3	10
3	4	6	10
Summe	18	13	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,139
Kontingenz		0,347	

Erythrodiapedese mittel

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	4	7	11
2	2	8	10
3	1	9	10
Summe	7	24	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,436
Kontingenz		0,254	

Anhang

9.2.3 Pyknose leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	6	5	11
2	3	7	10
3	0	10	10
Summe	9	22	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,023
Kontingenz		0,443	

Pyknose mittel

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	5	6	11
2	6	4	10
3	4	6	10
Summe	15	16	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,740
Kontingenz		0,164	

Pyknose schwer

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	0	11	11
2	1	9	10
3	6	4	10
Summe	7	24	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			1,81E-03
Kontingenz		0,530	

Anhang

9.2.4 Artefakte leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	4	7	11
2	3	7	10
3	4	6	10
Summe	11	20	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			1,000
Kontingenz		0,085	

9.2.5 Gewebeveränderungen

Vorderhorn – Veränderung leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	6	5	11
2	2	8	10
3	5	5	10
Summe	13	18	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,282
Kontingenz		0,295	

Seitenhorn – Veränderungen leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	7	4	11
2	5	5	10
3	6	4	10
Summe	18	13	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,901
Kontingenz		0,116	

Anhang

Hinterhorn – Veränderungen leicht

Gruppe	Positiv	Negativ	Summe
1	11	0	11
2	6	4	10
3	10	0	10
Summe	27	4	31
Statistik	DF	Wert	Probe
Fisher`s Exact			0,013
Kontingenz		0,487	

Anhang

9.3 Physiologische Parameter

In den aufgeführten Tabellen sind die Daten der Versuchsreihen in einer zeitlichen Abfolge analysiert, wobei der Traumazeitpunkt als Bezugswert angenommen wurde. Die Abweichungen und Signifikanzen wurden hierzu korreliert, um zu ermitteln, ob sich signifikante Abweichungen ergaben.

9.3.1 Blutdruck systolisch

Variable	Anzahl	Mittelwert	Deviation	Minimum	Maximum	Signifikanz
1.	31	-4,32	17,36	-38,00	57,00	0,0372
2.	31	-30,61	18,97	-68,00	12,00	0,0000
3.	31	9,77	16,66	-19,00	68,00	0,0007
4.	31	-24,58	16,10	-55,00	7,00	0,0000
5.	31	-2,81	14,65	-35,00	29,00	0,2383
6.	31	-30,16	18,69	-70,00	7,00	0,0000
7.	31	-9,74	19,86	-50,00	26,00	0,0125
8.	31	-37,81	24,48	-104,0	3,00	0,0000
9.	31	-38,90	48,57	-143,0	29,00	0,0001
10.	31	-55,90	37,20	-143,0	-3,00	0,0000
11.	31	-95,58	18,26	-145,0	-63,00	0,0000
12.	20	-9,56	18,89	-43,00	24,00	0,0430
13.	20	-34,60	18,66	-74,00	-1,00	0,0000
14.	20	-8,30	19,06	-56,00	29,00	0,0586
15.	20	-36,20	18,22	-76,00	-5,00	0,0000
16.	20	-9,10	16,42	-45,00	26,00	0,0186
17.	20	-36,00	16,29	-75,00	-7,00	0,0000
18.	20	-6,15	18,65	-54,00	29,00	0,0932
19.	20	-35,95	19,29	-79,00	-3,00	0,0000
20.	20	-7,90	16,31	-45,00	26,00	0,0387
21.	20	-34,95	17,97	-74,00	-2,00	0,0000
22.	20	-8,75	14,84	-40,00	27,00	0,0121
23.	20	-34,65	18,66	-75,00	-3,00	0,0000
24.	20	-11,85	13,82	-37,00	19,00	0,0010
25.	20	-37,55	18,29	-74,00	-2,00	0,0000
26.	20	-29,45	27,91	-87,00	15,00	0,0001
27.	20	-55,80	28,85	-120,00	-21,00	0,0000
28.	20	-52,35	52,64	-147,00	13,00	0,0003
29.	20	-65,80	40,13	-23,00	-14,00	0,0000
30.	10	-10,00	7,27	-51,00	0,00	0,0039
31.	10	-35,80	9,80	-22,00	-24,00	0,0020
32.	10	-11,60	7,41	-52,00	-1,00	0,0020
33.	10	-35,60	10,43	-22,00	-19,00	0,0020
34.	10	-4,10	9,57	-52,00	11,00	0,2188
35.	10	-34,00	10,91	-26,00	-18,00	0,0020
36.	10	-7,70	9,51	-48,00	7,00	0,0391
37.	10	-35,90	12,17	-22,00	-21,00	0,0020
38.	10	-8,70	6,52	-49,00	-1,00	0,0020
39.	10	-32,90	9,88	-23,00	-21,00	0,0020

Anhang

9.3.2 Blutdruck diastolisch

Variable	Anzahl	Mittelwert	Deviation	Minimum	Maximum	Signifikanz
1.	31	-2,42	11,52	-23,00	22,00	0,0020
2.	31	37,97	21,17	16,00	126,00	0,2363
3.	31	3,61	11,61	-22,00	27,00	0,0000
4.	31	25,39	15,87	-3,00	65,00	0,1120
5.	31	-1,97	11,93	-28,00	20,00	0,0000
6.	31	18,45	18,96	-19,00	56,00	0,3755
7.	31	-9,61	17,87	-55,00	20,00	0,0000
8.	31	-10,71	48,68	-94,00	58,00	0,0082
9.	31	-27,71	35,55	-94,00	18,00	0,3918
10.	31	-67,39	19,02	-102,0	-39,00	0,0000
11.	31	18,40	17,25	-12,00	53,00	0,0002
12.	20	-6,55	12,91	-30,00	16,00	0,0531
13.	20	19,75	16,05	-11,00	50,00	0,0001
14.	20	-8,15	14,59	-34,00	19,00	0,0383
15.	20	18,95	15,70	-7,00	46,00	0,0001
16.	20	-7,95	15,58	-39,00	20,00	0,0450
17.	20	21,90	21,74	-9,00	86,00	0,0000
18.	20	-7,90	20,22	-47,00	39,00	0,0808
19.	20	20,15	18,99	-5,00	66,00	0,0001
20.	20	-6,90	19,85	-38,00	46,00	0,0913
21.	20	19,30	19,42	-6,00	74,00	0,0001
22.	20	-6,60	20,04	-37,00	50,00	0,0809
23.	20	16,20	14,26	-10,00	44,00	0,0001
24.	20	-9,50	16,05	-41,00	19,00	0,0197
25.	20	-1,40	31,54	-59,00	64,00	0,7352
26.	20	-27,75	30,04	-81,00	14,00	0,0007
27.	20	-24,30	56,67	-104,0	70,00	0,0991
28.	20	-37,75	42,75	-104,0	44,00	0,0005
29.	20	21,40	14,42	7,00	44,00	0,0020
30.	10	-4,40	9,57	-15,00	19,00	0,1485
31.	10	19,80	15,24	4,00	45,00	0,0020
32.	10	-4,20	11,00	-16,00	21,00	0,1523
33.	10	27,30	21,56	7,00	66,00	0,0020
34.	10	-2,60	16,81	-20,00	40,00	0,1855
35.	10	23,70	17,44	6,00	65,00	0,0020
36.	10	-4,50	7,91	-20,00	11,00	0,0820
37.	10	22,70	15,73	6,00	54,00	0,0020
38.	10	-1,50	12,13	-19,00	25,00	0,5469
39.	10	24,50	25,35	-6,00	85,00	0,0059

Anhang

9.3.3 MAD

Variable	Anzahl	Mittelwert	Deviation	Minimum	Maximum	Signifikanz
1.	31	-13,06	18,10	-70,00	18,00	0,000
2.	31	-15,16	21,77	-97,00	42,00	0,000
3.	31	-19,61	21,18	-96,00	23,00	0,000
4.	31	-25,35	22,07	-85,00	25,00	0,000
5.	31	-48,74	43,43	-130,0	6,00	0,000
6.	31	-97,32	24,65	-168,0	-62,00	0,000
7.	20	-29,05	33,40	-132,0	3,00	0,000
8.	20	-26,70	30,34	-107,0	3,00	0,000
9.	20	-28,50	30,73	-107,0	6,00	0,000
10.	20	-20,55	19,04	-74,00	4,00	0,000
11.	20	-22,65	19,01	-58,00	8,00	0,000
12.	20	-29,30	25,63	-106,0	6,00	0,000
13.	20	-38,60	29,14	-95,00	5,00	0,000
14.	20	-63,20	49,42	-135,0	1,00	0,0000
15.	10	-24,20	24,87	-90,00	-6,00	0,0020
16.	10	-20,50	18,12	-65,00	-2,00	0,0020
17.	10	-19,40	18,45	-62,00	1,00	0,0039
18.	10	-21,20	24,44	-83,00	2,00	0,0039
19.	10	-22,00	23,48	-83,00	0,00	0,0039
20.	10	-17,30	13,99	-46,00	-2,00	0,0020
21.	10	-22,50	25,54	-89,00	-3,00	0,0020
22.	10	-23,50	21,52	-79,00	-8,00	0,0020
23.	10	-22,50	24,00	-86,00	-30,00	0,0020
24.	10	-13,50	11,98	-30,00	4,00	0,0078
25.	10	-18,70	20,35	-64,00	2,00	0,0059
26.	10	-19,10	24,18	-78,00	3,00	0,0098
27.	10	-19,70	22,07	-68,00	5,00	0,0117
28.	10	-23,90	28,91	-96,00	4,00	0,0078
29.	10	-20,00	29,87	-100,0	3,00	0,0117
30.	10	-17,80	22,41	-75,00	4,00	0,0098
31.	10	-18,20	24,60	-82,00	2,00	0,0059
32.	10	-18,10	17,21	-58,00	2,00	0,0059
33.	10	-27,20	38,87	-132,0	5,00	0,0078
34.	10	-26,00	39,81	-133,0	4,00	0,0156
35.	10	-29,60	38,89	-135,0	0,00	0,0039
36.	10	-34,00	37,17	-127,0	8,00	0,0059
37.	10	-43,60	32,42	-124,0	-13,00	0,0020
38.	10	-91,60	32,33	-171,0	-65,00	0,0020
39.	10	-18,63	34,36	-153,0	-60,00	0,0020

Anhang

9.3.4 Narkoseführung (Nembutal®)

Variable	Anzahl	Mittelwert	Deviation	Minimum	Maximum	Signifikanz
1.	20	-112,8	41,99	-193,0	-58,00	0,0000
2.	20	-112,8	42,34	-193,0	-56,00	0,0000
3.	20	-113,0	41,96	-193,0	-58,00	0,0000
4.	20	-111,3	42,38	-191,0	-52,00	0,0000
5.	20	-114,1	42,17	-195,0	-58,00	0,0000
6.	20	-113,1	42,16	-194,0	-57,00	0,0000
7.	9	-111,8	40,56	-190,0	-60,00	0,0039
8.	9	-111,2	40,15	-188,0	-59,00	0,0039
9.	9	-111,4	40,39	-188,0	-59,00	0,0039
10.	9	-111,8	40,20	-188,0	-58,00	0,0039
11.	9	-111,6	40,40	-188,0	-58,00	0,0039
12.	9	-111,6	40,35	-188,0	-58,00	0,0039
13.	9	-111,7	40,58	-189,0	-58,00	0,0039
14.	9	-111,7	40,58	-189,0	-58,00	0,0039
15.	9	-111,6	40,35	-188,0	-58,00	0,0039
16.	9	-111,7	40,28	-188,0	-58,00	0,0039
17.	9	-111,3	40,56	-188,0	-58,00	0,0039
18.	9	-111,6	40,35	-188,0	-58,00	0,0039
19.	9	-111,3	40,56	-188,0	-58,00	0,0039
20.	9	-111,3	40,25	-188,0	-58,00	0,0039
21.	9	-111,3	40,25	-188,0	-58,00	0,0039
22.	9	-111,3	40,25	-188,0	-58,00	0,0039
23.	9	-111,2	40,23	-188,0	-58,00	0,0039
24.	9	-111,4	40,33	-188,0	-58,00	0,0039
25.	9	-111,4	40,33	-188,0	-58,00	0,0039
26.	9	-111,3	40,27	-188,0	-58,00	0,0039
27.	9	-111,2	40,34	-188,0	-58,00	0,0039v
28.	9	-111,3	40,23	-188,0	-58,00	0,0039
29.	9	-111,3	40,23	-188,0	-58,00	0,0039
30.	9	-111,3	40,23	-188,0	-58,00	0,0039
31.	9	-111,2	39,80	-186,00	-58,00	0,0039
32.	9	-111,4	40,27	-188,0	-58,00	0,0039
33.	9	-111,2	40,48	-188,0	-58,00	0,0039
34.	9	-111,4	40,08	-187,00	-58,00	0,0039
35.	9	-111,4	40,08	-187,00	-58,00	0,0039
36.	9	-111,4	40,08	-187,00	-58,00	0,0039
37.	9	-111,3	39,98	-187,00	-58,00	0,0039
38.	9	-110,8	40,18	-189,00	-58,00	0,0039
39.	9	-110,9	40,08	-189,00	-58,00	0,0039

Anhang

9.3.5 Atmung

Variable	Anzahl	Mittelwert	Deviation	Minimum	Maximum	Signifikanz
1.	31	-1,49	8,74	-25	18	0,4802
2.	31	-5,09	8,64	-39	8	0,0001
3.	31	-10,64	14,89	-42	18	0,0001
4.	31	-2,13	8,86	-26	12	0,3097
5.	20	-5,33	12,34	-30	15	0,0583
6.	20	-17,47	19,46	-65	11	0,0001
7.	20	-0,40	7,14	-14	14	0,7689
8.	20	-1,93	10,53	-30	12	0,7029
9.	20	0,20	6,66	-10	11	0,8618
10.	10	1,66	7,51	-10	14	0,6335
11.	10	1,93	7,63	-9	14	0,3887
12.	10	-0,20	7,09	-10	15	0,6362
13.	10	-2,73	6,46	-18	10	0,0990
14.	10	-1,85	6,24	-15	10	0,0876
15.	10	-3,84	7,59	-18	10	0,0864
16.	10	-2,90	8,37	-22	13	0,3124
17.	10	-5,70	7,61	-15	10	0,0876
18.	10	-5,84	7,26	-17	10	0,0832

9.4 Tabellen und Graphiken

9.4.1 Tabellen

1.1	Einteilung der Rückenmarkstraumata
1.2	Stadien der Rückenmarkskontusion
4.1	Biomechanische Formel nach Marmarou
4.2	Gruppeneinteilung der Versuche
4.3	Messdaten – Monitoring
4.4	Histologische Bewertungskriterien
5.1 – 5.3	Auftreten der erfassten morphologischen Merkmale Gruppe 1 – 3
5.4	Statistische Tests für Gruppe 1 – 3
5.5	Mechanik I
5.6	Mechanik II

9.4.2 Abbildungen

4.1	Fallgestell – Modell
4.2	Metallstempel – Modell
5.1 5.3 5.5	Blutdruck der Gruppe 1 – 3
5.2 5.4 5.6	MAD der Gruppe 1 – 3
5.7 – 5.9	Atemfrequenz der Gruppe 1 – 3
5.10 – 5.12	Narkoseführung der Gruppe 1 – 3
9.1	Übersicht Rückenmark in Paraffin
9.2 – 9.4	Kontusionsblutungen
9.5 – 9.6	Erythrodiapedese
9.7 – 9.11	α – Motoneuron – Veränderungen
9.12 – 9.17	Aufweitungen der Fasersysteme

9.5 Abkürzungsverzeichnis

A	Aufweitungen der Fasersysteme
Ar	Artefakte
ASIA	American Spinal Injury Association
E	Erythrodiapedese
Fa.	Firma
GABA	Gammaaminobuttersäure
GM1	Gammakettenmarker1
HE	Hämalaun - Eosinfärbung
Hs	Hinterstrang
HWS	Halswirbelsäule
i. a.	intraarteriell
i. v.	intravenös
K	Kontusionsblutung
Kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
MAD	Mittlere arterielle Druck
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NASCIS	Studien von Bracken et al. (Siehe Literatur 21 – 27)
NINDS	National Institute of Disorders and Stroke
NMDA	N - methyl - D - aspartate
P	Pyknose - Anzahl der α - Motoneurone
PAO	Paraartikuläre Ossifikationen
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung

Anhang

PNS	Peripheres Nervensystem
Q	Querrisse
R	Risse in der grauen Substanz
Ss	Seitenstrang
T	Traumazone
Vs	Vorderstrang
WHO	World Health Organisation
Z	Veränderungen des Zentralkanals
ZNS	Zentrales Nervensystem
Zr	Zerreiungen
ZTL	Zentrales Tierlabor

10. Literatur

1. **Aarabi B.**, Alibaii E., Taghipur M., Kamgarpur A.:
Comparative Study Of Functional Recovery For Surgically Explored And Conservatively Managed Spinal Cord Missile Injuries.
J. Neurosurg. (1996); 39: S. 1133 – 1140
2. **Aebi M.**, Brussatis F., Engelhardt P., Härle A., Immenkamp M., Isler B., Jeanneret B., Magerl F., Meinecke F. – W., Müller K., Rompe G., Schlegel K. F., Staudte H. W., Weber U.:
Spezielle Orthopädie.
Thieme – Verlag. Stuttgart. 1997; Band VI: S. 1 – 35
3. **Albin M.**, White R., Acosta – Rua G., Yashon D.:
Effect Of Localized Cooling In Spinal Cord Trauma.
J. Trauma. (1969); 9: S. 1000 – 1008
4. **Allen A. R.:**
Surgery Of Experimental Lesion Of Spinal Cord Equivalent To Crush Injury Of Fracture Dislocation Of Spinal Column. A Preliminary Report.
JAMA. (1911); 57: S. 878 – 882
5. **Allen A. R.:**
Remarks On Histopathological Changes In The Spinal Cord Due To Impact. An Experimental Study.
J. Nerv. Ment. Dis. (1914); 41: S. 141 – 147
6. **Amar A. P.**, Levy M. L.:
Surgical Controversies In The Management Of Spinal Cord Injury.
J. Am. Coll. Surg. (1999); 188: S. 550 – 566

Literaturverzeichnis

7. **Anderson T. E.**, Stokes B. T.:
Experimental Models For Spinal Cord Injury Research.
J. Neurotrauma. (1992); 9: S. 135 – 142
8. **Balentine J. D.:**
Pathology Of Experimental Spinal Cord Trauma: II. Ultrastructure Of Axons And Myelin.
Lab. Invest. (1978); 39: S. 254 – 266.
9. **Bartholdi D.**, Schwab M. E.:
Methylprednisolone Inhibits Early Inflammation Processes, But Not Ischemic Cell Death After Experimental Spinal Cord Lesion In The Rat.
Brain Res. (1995); 20: S. 177 – 186
10. **Barone R.**, Pavaux C., Blin P. C., Cuq P.:
Atlas Of Rabbit Anatomy.
Masson & Cie Editeurs Paris. 1973; Band VI: S. 1 – 15 und S. 150 – 158
11. **Basso D. M.**, Beattie M. S., Bresnahan J. C.:
Graded Histological And Locomotor Outcomes After Spinal Cord Kontusion Using NYU Weight - Drop Device Versus Transection.
Exp. Neurol. (1996); 139: S. 244 – 256
12. **Bedbrook G. M.:**
The Care And Management Of Spinal Cord Injuries.
Springer – Verlag. NY. 1981; p3: S. 1ff
13. **Becker B. E.**, DeLisa J. A.:
Model Spinal Cord Injury System Trends, And Implications For The Future.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1512 – 1521

Literaturverzeichnis

14. **Behrmann D. L.**, Bresnahan J. C., Beattie M. S.:
Modelling Of Acute Spinal Cord Injury: Neuroprotection And Enhanced Recovery With Methylprednisolone, U - 74006F And YM – 14673.
Exp. Neurol. (1994); 126: S. 61 – 75
15. **Belanger E.**, Levi A. D. O.:
The Acute And Chronic Management Of Spinal Cord Injury.
J. Am. Coll. Surg. (2000); 190: S. 603 – 618
16. **Bingham W. G.**, Goldman H., Friedman S. J.:
Blood Flow In Normal And Injured Monkey Spinal Cord.
J. Neurosurg. (1975); 43: S. 162 – 171
17. **Bischoff W.:**
Handbuch der Neurochirurgie.
Springer – Verlag. Berlin. 1995; Band 7: S. 238 – 625
18. **Black P.**, Markowitz R. S., Finkelstein S. D.:
Experimental Spinal Cord Injury In Monkeys: Comparison Of Steroids And Local Hypothermia.
J. Neurosurg. (1986); 19: S. 409 – 411
19. **Blight A. R.**, Saito K., Heyes M. P.:
Increased Levels Of Excitotoxin Quinolinic Acid In Spinal Cord Injury.
Brain Res. (1993); 632: S. 314 – 316
20. **Blumer C. E.**, Quine S.:
Prevalence Of Spinal Cord Injury: An International Comparison.
Neuroepidemiol. (1995); 14: S. 258 – 268
21. **Bracken M. B.**, Freemann D. H., Hellenbrand K.:
Incidence Of Acute Traumatic Hospitalised Spinal Cord Injury in the United States, 1970 – 1977.
Am. J. Epidemiol. (1981); 113: S. 615 – 622

Literaturverzeichnis

22. **Bracken M. B.**, Shepard M. J., Collins W. F., Holford T. R., Baskin D. S., Eisenberg H. M., Flamm E., Leo – Summers L., Maroon J. C., Marshall L. F., Perot P. L., Piepmeier J., Sonntag V. K. H., Wagner F. C., Wilberger J. L., Winn H. R., Young W.:
- A Randomised Controlled Trial Of Methylprednisolone Or Naloxone In The Treatment Of Acute Spinal Cord Injury.
- N. Engl. J. Med. (1990); 322: S. 1405 – 1411
23. **Bracken M. B.**, Shepard M. J., Holford T. R., Baskin D. S., Eisenberg H. M., Flamm E., Leo – Summers L., Maroon J. C., Marshall L. F., Perot P. L., Piepmeier J., Sonntag V. K. H., Wagner F. C., Wilberger J. L., Winn H. R., Young W.:
- Methylprednisolone Or Naloxone Treatment After Acute Spinal Cord Injury: 1 – year follow - up data.
- J. Neurosurg. (1992); 76: S. 23 – 31
24. **Bracken M. B.**, Holford T. R.:
- Effects Of Timing Of Methylprednisolone Or Naloxone Administration On The Recovery Of Segmental And Long - Tract Neurological Function In NASCIS II. J. Neurosurg. 1993; 79: S. 500 – 5007
25. **Bracken M. B.**, Shepard M. J., Holford T. R., Baskin D. S., Eisenberg H. M., Flamm E., Leo – Summers L., Maroon J. C., Marshall L. F., Perot P.L., Piepmeier J., Sonntag V. K. H., Wagner F. C., Wilberger J. L., Winn H.R., Young W.:
- Administration Of Methylprednisolone For 24 Or 48 Hours Tirilazad Mesylate For 48 Hours In The Treatment Of Acute Spinal Cord Injury.
- JAMA. (1997); 277: S. 1597 – 1604

Literaturverzeichnis

26. **Bracken M. B.**, Shepard M. J., Holford T. R., Leo - Summers L., Aldrich E. F., Fazl M., Marshall L. F., Nockels R. P., Pascale V., Perot P. L., Piepmeier J., Sonntag V. K. H., Wagner F. C., Wilberger J. L., Winn H. R., Young W.:
- Methylprednisolone Or Tirilazad Mesylate Administration After Acute Spinal Cord Injury: 1 - year follow up.
- J. Neurosurg. (1998); 89: S. 699 – 706
27. **Bracken M. B.:**
- Methylprednisolone And Spinal Cord Injury.
- J. Neurosurg. Spine (2000); 93: S. 175 – 179
28. **Brandt T.**, Dichgans J., Diener H. C.:
- Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen.
- Kohlhammer. 1996; 2. Auflage: S. 797 – 815
29. **Bregman B. S.**, Kunkel - Bagden E., Schnell L., Dai H. N., Gao D., Schwab M.E.:
- Recovery From Spinal Cord Injury Mediated By Antibodies To Neurite Growth Inhibitors.
- Nature. (1995); 378: S. 488 – 501
30. **Breig A.:**
- Biomechanics Of The Central Nervous System.
- Almquist and Wiksell. Stockholm. Sweden. 1960: S. 1 – 147
31. **Brewer N. R.**, Cruise L. J.:
- The Biology Of The Laboratory Rabbit.
- Academic Press Inc. 1994; 2nd Edition: S. 60 – 138
32. **Brodner R. A.**, van Gildner J. C., Collins W. F.:
- Experimental Spinal Cord Trauma.
- J. Trauma. (1999); 21: S. 124 – 138

Literaturverzeichnis

33. **Burney R. E.**, Maio R. F., Maynard F., Karunas R.:
Incidence, Characters And Outcome Of Spinal Cord Injury.
Arch. Surg. (1993); 128: S. 596 – 599
34. **Cameron T.**, Prado R., Watson B. D., Gonzalez – Carvajal M., Holets V. R.:
Photochemical Induced Cystic Lesion In The Rat. I. Behavioral And Morphometrical Analysis.
Exp. Neurol. (1990), 109: S. 214 – 223
35. **Cervos – Navarro J.:**
Klinische Neuropathologie. Thieme – Verlag.
NY. Berlin. 1988; Band V: S. 100 – 142
36. **Chen D.**, Apple D. F. Jr., Hudson L. M., Bode R.:
Medical Complications During Acute Rehabilitation Following Spinal Cord Injury – Current Experience Of The Model Systems.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1397 – 1401.
37. **Chiles III B. W.**, Cooper P.:
Acute Spinal Injury.
N. Engl. J. Med. (1996); 8: S. 514 – 520
38. **Cifu D. X.**, Seel R. T., Kreutzer J. S., McKinley W. O.:
A Multicenter Investigation Of Age - Related Differences In Lengths Of Stay, Hospitalisation Charges, And Outcome For A Matched Tetraplegia. Sample. Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 733 – 740
39. **Cohen M. E.**, Ditunno J. F., Donovan W. H., Maynard F. M.:
A Test Of The 1992 International Standards For Neurological And Functional Classification Of Spinal Cord Injury.
Spinal Cord. (1998); 36: S. 554 – 560

Literaturverzeichnis

40. **Collins, W. F.** Piepmeyer J., Ogle E.:
The Spinal Cord Injury Problem: A Review.
Cent. Nerv. Syst. Trauma. (1986); 3: S. 317 – 331
41. **Collins W. F.:**
Surgery In The Acute Treatment Of Spinal Cord Injury: A Review Of The
Past Forty Years.
J. Spinal Cord Med. (1995); 18: S. 3 – 8
42. **Constantini S.,** Young W.:
The Effects Of Methylprednisolone And Ganglioside GM1 On Acute Spi-
nal Cord Injury In Rats.
J. Neurosurg. (1994); 80: S. 97 – 111
43. **Crutchfield W. G.:**
Skeletal Traction For Dislocation Of The Spine.
South Surg. (1933); 2: S. 156 – 159
44. **Curt A.,** Dietz V.:
Zur Prognose traumatischer Rückenmark – Läsionen.
Nervenarzt. (1997); 68: S. 485 – 495
45. **David A.,** Walz M., Gläser E., Muhr G.:
Wirbelsäulentrauma mit und ohne Rückenmarkverletzung – Präklinische
Diagnostik und Therapie.
Der Notarzt. (1993); 11: S. 86 – 89
46. **De La Torre J. C.:**
Spinal Cord Injury – Review Of Basic And Applied Research.
Spine. (1981); 6: S. 315 – 334
47. **Demeduiq P.,** P. Saunders P., Anderson D. K., Means E. D.:
Early Membrane Lipid Changes In Cat With Spinal Cord Injury.
Neurochem. Pathology. (1987); 8: S. 79 – 89

Literaturverzeichnis

48. **DeVivo M. J.**; Whiteneck G. G.:
Benefits Of Early Admission To An Organised Spinal Cord Injury Care System.
Paraplegia. (1997); 35: S. 545 – 555
49. **DeVivo M. J.**, Krause J. S., Lammertse D. P.:
Recent Trends In Mortality And Causes Of Death Among Persons With Spinal Cord Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999), 80: S. 1411 – 1419
50. **DeVivo M. J.**, Jackson A. B., Dijkers M., Becker B. E.:
Current Research Outcomes From The Model Spinal Cord Injury Care Systems.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1363 – 1364
51. **Dohrmann G. J.**:
Experimental Spinal Cord Trauma: A Historical Review.
Arch. Neurol. (1972); 27: S. 468 – 474
52. **Dohrmann G. J.**, Allen. III W. E.:
Microcirculation Of Traumatized Spinal Cord.
J. Trauma. (1975); 15: S. 1003 – 1012
53. **Doerr M.**:
Pathologie des Nervensystems.
Springer – Verlag. NY. Berlin. 1987; Band V: S. 627 – 739
54. **Dolan E. J.**, Transfeldt E. E., Tator C. H., Simmons E. H., Hughes K. F.:
The Effect Of Spinal Distraction On Regional Spinal Blood Flow In Cats.
J. Neurosurg. (1980); 53: S. 756 – 764

Literaturverzeichnis

55. **Dolan E. J.**, Tator C. H., Simmons E. H., Hughes K. F..
The Value Of Decompression For Acute Experimental Spinal Cord
Compression.
J. Neurosurg. (1982); 53: S. 749 – 755
56. **Donovan W. H.**, Carter R. E., Bedbrook G. M., Young J. S., Griffiths
E. R.:
Incidence Of Medical Complications In Spinal Cord Injury: Patients In
Specialised, Compared With Non – Specialised Centres.
Paraplegia. (1984); 22: S. 282 – 290
57. **Ducker T. B.**, Hamit H. F.:
Experimental Treatments Of Acute Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. (1971); 30: S. 693 – 697
58. **Ducker T. B.**, Kindt G. W., Kempe L. G.:
Pathological Findings In Acute Experimental Spinal Cord Trauma.
J. Neurosurg. (1971); 35: S. 700 – 708
59. **Duh M. S.**, Shepard M. J., Wilberger J. E., Bracken M. B.:
The Effectiveness Of Surgery On Treatment Of Acute Spinal Cord Injury
And Its Relation To Pharmacological Treatment.
J. Neurosurg. (1994); 35: S. 290 – 294
60. **Eastwood E. A.**, Hagglund K. J., Ragnarson K. T., Gordon W. A., Marino
R. J.:
Medical Rehabilitation Length Of Stay And Outcomes For Persons With
Traumatic Spinal Cord Injury: 1990 – 1997.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1457 – 1463
61. **El Masri(y) W. S.**, Tsubo M., Kato S., El Miligui Y. H. S., Khan A.:
Validation Of ASIA And NASCIS.
Spine. (1996); 21: S. 614 – 619

Literaturverzeichnis

62. **El Masri(y) W. S.**, Short D. J.:
Current Concepts: Spinal Cord Injury And Rehabilitation.
Curr. Opin. Neurol. (1997); 9: S. 484 – 492
63. **Emery E.**, Aldana P., Bunge M. B., Pukett W., Srinivasan A., Keane R. W., Bethea J., Levi A. D. O.:
Apoptosis After Traumatic Human Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. 1998; 89: S. 911 – 920
64. **Exner G.**, Meinecke M. – F.:
Follow Up Of Spinal Injury With Transverse Spinal Cord Lesion.
Unfallchirurg. (1994); 97: S. 217 – 222
65. **Faden A. I.**, Jacobs T. P.:
Effect Of TRH Analogs On Neurological Recovery After Experimental Spinal Trauma.
Neurology. (1985); 35: S. 1331 – 1334
66. **Fairholm D. J.**, Turnbull I. M.:
Microangiopathic Study Of Experimental Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. (1971); 35: S. 277 – 286
67. **Fehlings M. G.**, Tator C. H., Linden R. D.:
Assessment Tissue Axonal Dysfunction In An In Vitro Model Of Acute Compressive Injury To Adult Rat.
Brain Res. (1995); 4: S. 291 – 299
68. **Fehlings M. G.**, Tator C. H.:
An Evidence - Based Review Of Decompressive Surgery In Acute Spinal Cord Injury: Rational, Indications, And Timing Based On Experimental And Clinical Studies.
J. Neurosurg. (1999); 91: S. 1 – 11

Literaturverzeichnis

69. **Francel P. C.:**
Bradykinin And Neuronal Injury.
J. Neurotrauma. (1992); 9: S. 27 – 45
70. **Francel P. C.,** Long B. A., Malik J. M., Tribble C., Jane J. A., Kron I. L.:
Limiting Ischemic Spinal Cord Injury Using A Free Radical Scavenger
And / Or Cerebrospinal Fluid Drainage.
J. Neurosurg. (1993); 79: S. 742 – 751
71. **Frankel H.:**
Spinal Cord Injury – Units.
Paraplegia. (1987); 25: S. 229 – 238
72. **Geisler F. H.,** Dorsey F. C., Coleman W. P.:
Clinical Trials Of Pharmacotherapy For Spinal Cord Injury.
Sciences. NY. (1998); 845: S. 374 – 381
73. **Gerner H. J.:**
Die Indikation zur Behandlung der frischen Wirbelsäulenverletzung mit
Querschnittlähmung.
Unfallheilkunde. (1987); 189: S. 614 – 618
74. **Gerner H. J.:**
Zur klinischen Rehabilitation des Querschnittgelähmten – Hat das Gutt-
mannsche Konzept noch Gültigkeit ?
Rehabilitation. (1992); 31: S. 143 – 146
75. **Guttmann L.:**
Spinal Cord Injuries: Comprehensive Management And Research.
Blackwell Scientific Publications. Philadelphia. 1976; 2nd Edition

Literaturverzeichnis

76. **Green B. A.**, Eismont F. J., O’Heir J. T.:
Spinal Cord Injury – A Systems Approach: Prevention, Pre – hospital Management.
Paraplegia. (1987); 6: S. 229 – 238
77. **Green C. J.:**
Laboratory Animals Handbook.
Ann. Anaesthesia. London. 1979; Band 8: S. 1ff
78. **Griffiths I. R.**, Miller R.:
Vasogenic Edema Following Acute And Chronic Spinal Cord Compression In The Dog.
J. Neurosurg. (1975); 42: S. 155 – 165
79. **Guizer - Sahagun G.**, Grijalva I., Madrazo I., Franco – Bourland R., Salgado H., Ibarra A., Oliva E., Zepeda A.:
Development Of Post – Traumatic Cysts In The Spinal Cord Of Rats Subjected To Severe Spinal Cord Contusion.
Surg. Neurol. (1994); 41: S. 241 – 249
80. **Hall E. D.**, Braughler J. M.:
Free Radicals In CNS Injury.
Treatment Brain Diseases. Raven Press. NY. 1993: S. 81 – 105
81. **Healthy People 2000:**
National Health Promotion And Disease Prevention Objectives.
DHHS; No.91: 50212
82. **Heinemann A. W.**, Yarkony G. M., Roth W. J., Lovell L., Hamilton B., Ginsburg K., Brown J. T., Meyer P. R.:
Functional Outcome Following Spinal Cord Injury.
Arch. Neurol. (1989); 46: S. 1098 – 1102

Literaturverzeichnis

83. **Holdsworth F.:**
Fractures, Dislocations And Fracture - Dislocations Of The Spine.
J. Bone Joint Surg. Br. (1970); 45: S. 1535 – 1551
84. **Holtz A.,** Nystrom B., Gerdin B., Olsson Y.:
Neuropathological Changes And Neurological Function After Spinal Cord
Compression In The Rat.
J. Neurotrauma. (1990); 7: S. 155 – 167
85. **Hsu C. Y.,** Hogan E. L., Gadsden R. H., Spicer K. M., Shi M. P.:
Vascular Permeability In Experimental Spinal Cord Injury.
J. Neurol. Sci. (1985); 70: S. 275 – 282
86. **Hulbert R. J.:**
Methylprednisolone For Acute Spinal Cord Injury: An Inappropriate
Standard Of Care.
J. Neurosurg. (2000); 93: S. 1 – 7
87. **Janssen L.,** Hansebout R. R.:
Pathogenesis Of Spinal Cord Injury And Newer Treatments: A Review.
Spine. (1989); 14: S. 23 – 32
88. **Jellinger K.:**
Morphology And Pathology Of Spinal Cord - Trauma.
Unfallheilkunde. (1976); 132: S. 287 ff
89. **Lu J.,** Ashwell K. W. S., Waite P.:
Advances In Secondary Spinal Cord Injury. Role of Apoptosis.
Spine. (2000); 25: S.1859 – 1666
90. **Kakulas B. A.,** Bedbrook G. M.:
The Clinical Neuropathology Of Spinal Cord Injury – A Guide To The
Future.
Paraplegia. (1996); 11: S. 212 – 224

Literaturverzeichnis

91. **Kao C. C.**, Chang L. W., Bloodworth M. B.:
Axonal Regeneration Across Transected Mammalian Spinal Cord.
Exp. Neurol. (1977); 54: S. 591 – 615
92. **Kaptanoglu E.**, Tuncel M., Palaoglu S., Konan A., Demirpence E., Kilinc K.:
Comparison Of The Effects Of Melatonin And Methylprednisolone In Experimental Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. Spine 1. (2000); 93: S. 77 – 84
93. **Katoh S.**, El Masry W. S.:
Neurological Outcome In Conservative Treated Patients With Incomplete Closed Trauma.
Spine. (1996); 76: S. 2345 – 2351
94. **Khan T.**, Havey R. M., Sayers S. T., Patwardhan A., King W. W.:
Animal Models Of Spinal Cord Contusion Injuries.
Lab. Anim. Sci. (1999); 49: S. 163 – 172
95. **Klaue R.:**
Beitrag zur pathologischen Anatomie der Verletzungen des Rückenmarkes mit besonderer Berücksichtigung der Rückenmarkskontusion.
Arch. Psych. Nervenkr. (1951); 180: S. 206 – 270
96. **Klekamp J.**, Samii M.:
Syringomyelia. Diagnosis and Treatment.
Springer – Verlag. Berlin. NY. 2002; 1. Auflage: S. 1ff
97. **Krause J. F.**, Sternberg M., Lottes S., Maides J.:
Mortality After Spinal Cord Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1997); 8: S. 815 – 821

Literaturverzeichnis

98. **Lammertse D. P.**, Yarkony G. M.:
Rehabilitation In Spinal Cord Disorders. 4. Outcomes And Issue Of Aging
After Spinal Cord Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1991); 72: S. 309 – 312
99. **Lazdunski L.**, Matsushita K., Hirt L., Waeber C., Vonsattel J. – P. G.,
Moskowitz M. A.:
Spinal Cord Ischemia. Development Of A Model In The Mouse.
Stroke. (2000); 31: S.208 – 213
100. **Lazar R. B.**, Yarkony G. M., Ortolano D., Heinemann A. W., Perlow E.,
Lovell L., Meyer P. R.:
Prediction Of Functional Outcome By Motor Capability After Spinal Cord
Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1989); 70: S.819 – 822
101. **Leybaert L.**, De Ley G.:
Interstitial And Tissue Cations And Electrical Potential After Experimental
Spinal Cord Injury.
Exp. Brain Res. (1994); 100: S. 369 – 375
102. **Locke G. E.**, Yashon D., Feldman R. A., Hume W. E.:
Ischemia In Primate Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. (1971); 34: S. 614 – 617
103. **Loeliger H. C.**:
Kaninchenkrankheiten.
Enke – Verlag. 1989
104. **LoPachin R. M.**, Lehning E. J.:
Mechanism Of Calcium – Entry During Axon Injury And Degeneration.
Toxicol. Appl. Pharmacol. (1997); 142: S. 233 – 244

Literaturverzeichnis

105. **Luce J. M.:**
Medical Management Of Spinal Cord Injury.
Crit. Care Med. (1985); 13: S. 126 – 135
106. **MacMillian M., Stauffer E. S.:**
Transient Neurological Deficits Associated With Thoracic And Lumbar Spine Trauma Without Fracture Or Dislocation.
Spine. (1990); 15: S. 466 – 469
107. **Magerl F.:**
Operative Frühbehandlung bei traumatischer Querschnittlähmung.
Orthopäde. (1980); 9: S. 34 – 44
108. **Marburg O.:**
Die traumatischen Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks.
Handbuch der Neurologie.
Springer – Verlag. Berlin. NY. 1936; Band XI: S. 1ff
109. **Marmarou A., Montasser A., Foda M. A. A., Van Den Brink W., Cambell J., Kita H., Demetriadou K.:**
A New Model Of Diffuse Brain Injury In Rats. Part I: Pathophysiology And Biomechanics.
J. Neurosurg. (1994); 80: S. 291 – 300
110. **Montasser A., Foda M. A. A., Marmarou A.:**
A New Model Of Diffuse Brain Injury In Rats. Part II: Morphological Characterisation.
J. Neurosurg. (1994); 80: S. 301 – 313
111. **Marshall L. F., Knowlton S., Garfin S. R., Klauber M. R., Eisenberg H. M., Kopaniky D., Miner M. E., Tabbador K., Clifton G. L.:**
Deterioration Following Spinal Cord Injury.
J. Neurosurg. (1987); 66: S. 400 – 404

Literaturverzeichnis

112. **McKinley W. O.**, Jackson A. B., Cardenas D. D., DeVivo M. J.:
Long – Term Medical Complications After Traumatic Spinal Cord Injury:
A Regional Model Systems Analysis.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1402 - 1410
113. **Meinecke F. – W.:**
Posttraumatic Spinal Cord Injury – Diagnostics, Rehabilitation And
Therapy At The Acute Stage.
Unfallheilkunde. (1987); 91: S. 42 – 50
114. **Meinecke F. – W.:**
Querschnittlähmungen.
Orthopädie. Thieme – Verlag. Stuttgart. NY. 1994; Band V: S. 1ff
115. **Meyer P. R.**, Cybulski G. R., Rusin J. J., Haak M. H.:
Spinal Cord Injury.
Neurol. Clin. (1991); 9: S. 625 – 661
116. **Müller – Vahl H.:**
Läsionen des Rückenmarks und der Nervenwurzeln.
Thieme – Verlag. Stuttgart. 1997; Band V: S. 25 – 55
117. **Nacimiento A., C.**, Noth J.:
Zelluläre Pathomechanismen und experimentelle Therapien nach Rückenmarkstrauma.
Nervenheilkunde. (1997); 16: S. 1 – 12
118. **Nacimiento A. C.**, Schmitt A. B., Brook G. A.:
Nervenregeneration nach Rückenmarkstrauma.
Nervenarzt. (1999); 70: S. 702 – 713

Literaturverzeichnis

119. **Nesathurai S.:**

Steroids And Spinal Cord Injury: Revisiting NASCIS II And NASCIS III Trials.

J. Trauma. (1998); 12: S. 1088 – 1093

120. **Nobunaga A., Go B., Karunus M.:**

Recent Demographic And Injury Trends In People Served By The Model Spinal Cord Injury Care Systems.

Arch. Phys. Med. Rehabil. (1999); 80: S. 1372 – 1382

121. **Noyes D. H.:**

Correlation Between Parameters Of Spinal Cord Impact And Resulting Injury.

Exp. Neurol. (1987); 95: S. 535 – 547

122. **Osterholm J. L.:**

The Pathophysiology Of Spinal Cord Injury.

Springfield. Thomas. IL. 1974: S. 5 – 33

123. **Panjabi M., Cholewicki J. M., Nibu K., Grauer J. N., Babat L. B., Dvorak J., Bär F.:**

Biomechanik des Beschleunigungstraumas.

Orthopäde. (1998); 27: S. 813 – 881

124. **Papadopoulos S. M.:**

Spinal Cord Injury.

Cur. Opin. Neurol. (1992); 5: S. 554 – 557

125. **Pigolkin Y. I.:**

Disturbance Of Hämotology In Spinal Cord After Blunt Trauma.

Sud. Med. Ekspert. (1987); 30: S. 21 – 24

Literaturverzeichnis

126. **Pointillart V.**, Gense D., Gross C., Bidabe A. M., Gin A. M., Rivel J.:
Effects Of Nimodipine On Posttraumatic Spinal Cord Ischemic In Baboons.
J. Neurotrauma. (1993); 10: S. 201 – 213
127. **Poynton A. R.**, O'Farrel D. A., Shannon F., Murray P., McManus F., Walsh M. G.:
An Evaluation Of Factors Affecting Recovery Following Spinal Cord Injury.
Injury. (1997); 28: S. 545 – 548
128. **Ragnarsson T. S.**, Lammertse D. P.:
Rehabilitation In Spinal Cord Disorders. 2. Anatomy, Pathogenesis And Research.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1991); 72: S. 295 – 298
129. **Rivilin A. S.**, Tator C. H.:
Effect Of Duration Of Acute Spinal Cord Compression In A New Acute Cord Injury Model In The Rat.
J. Neurosurg. (1978); 10: S. 39 – 43
130. **Rivillin A. S.**, Tator C. H.:
Regional Spinal Cord Blood Flow In Rats After Severe Cord Trauma.
J. Neurosurg. (1978); 49: S. 844 – 853
131. **Sandler A. N.**, Tator C. H.:
Effect Of Acute Spinal Cord Compression Injury On Regional Spinal Cord Blood Flow In Primates.
J. Neurosurg. (1976); 45: S. 660 – 676
132. **Sekhon L.H.S**, Fehlings MG:
Epidemiology, Demographics, And Pathophysiology Of Acute Spinal Cord Injury.
Spine (2001) 26: S. 2 – 12

Literaturverzeichnis

133. **Schirmer M.:**
Querschnittlähmungen.
Springer – Verlag. NY. Berlin. 1985
134. **Schwab M. E., Bartholdi D.:**
Degeneration And Regeneration Of Axons In The Lesioned Spinal Cord.
Physiol. Rev. (1996); 76: S. 319 – 370
135. **Sørensen - Biering F., Hartkopp A.:**
Spinal Cord Lesions.
Cur. Opin. Neurol. (1995); 8: S. 451 – 455
136. **Spatz H.:**
Morphologische Grundlagen der Restitution im Zentralnervensystem.
Dt. Z. Nervenheil. (1930); 115: S. 197 – 230
137. **Stichel C. C., Müller H. W.:**
Experimental Strategies To Promote Axonal Regeneration.
Neurobiology. (1998); 2: S. 119 – 148
138. **Stover S. L.:**
Classification For Spinal Cord Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1992); 9: S. 783ff
139. **Sullivan S.:**
Spinal Cord Injury Research: Review And Synthesis.
Crit. Care Nurs. Q. (1999); 22: S. 80 – 99
140. **Tarlov I. M., Klinger H., Vitale S.:**
Spinal Cord Compression Studie I – III.
Arch. Neurol. (1953); 70 – 71: S. 813 – 819, S. 271 – 290, S. 588 – 597

Literaturverzeichnis

141. **Tator C. H.:**

Update On The Pathophysiology And Pathology Of Acute Spinal Cord Injury.

Brain Pathology (1995); 5: S. 407 – 413

142. **Tator C. H., Fehlings M.G.:**

Review Of Secondary Injury Theory Of Acute Spinal Cord Trauma With Emphasis On Vascular Mechanisms.

J. Neurosurg. (1991); 75: S. 15 – 26

143. **Tator C. H.:**

Experimental And Clinical Studies Of The Pathophysiology And Management Of Acute Spinal Cord Injury.

J. Neurosurg. (1956); 19: S. 291 – 302

144. **Tator C. H.:**

Decompression Of Spinal Cord Improves Recovery After Experimental Spinal Cord Injury.

Paraplegia. (1957); 8: S. 324 – 33

145. **Tator C. H., Koyanagi I.:**

Vascular Mechanisms In The Pathophysiology Of Human Spinal Cord Injury.

J. Neurosurg. (1997); 86: S. 483 – 492

146. **Vinken P. J., Bruyn G. W., Klawans H. L.:**

Handbook Of Clinical Neurology.

Elsevier Science Publishers. Amsterdam. 1992; 61: S. 89 – 109

147. **Vogelsang H.:**

Angiographische Untersuchungen von Wirbelsäule, Spinalkanal und Rückenmark.

Handbuch der Med. Radiologie. 1981; Band XIV: S. 1 – 137

Literaturverzeichnis

148. **Wagner F. C. Jr.:**
Effect Of Trauma Dose On Spinal Cord Oedema.
J. Neurosurg. (1981); 54: S. 802 - 806
149. **Waters R. L.,** Yakura J. S., Adkins R. H.:
Determinants Of Gait Performance Following Spinal Cord Injury.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1989); 70: S. 811 – 818
150. **Waters R. L.,** Adkins R., Yakura J. S.:
Motor And Sensory Recovery Following Incomplete Paraplegia.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1989); 70: S. 67 – 72
151. **Waters R. L.,** Yakura J. S., Adkins R. H.:
Recovery Following Complete Paraplegia.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1992); 73: S. 784 – 789
152. **Waters R. L.,** Adkins R., Yakura J., Vigil D.:
Prediction of Ambulatory Performance Based on Motor Scores Derived
from Standards of the ASIA.
Arch. Phys. Med. Rehabil. (1994); 75: S. 756 – 760
153. **White R. J.:**
Pathology Of Spinal Cord Injury In Experimental Lesion.
Clin. Orthop. (1975); 112: S. 16 – 26
154. **Wilke H. – J.,** Wolf S., Claes L. E., Arand M., Wiesend A.:
Stability Increase Of The Lumbar Spine With Different Muscle Groups.
Spine. (1995); 20: S. 192 – 198
155. **Wilske J.:**
Rückenmarkstrauma.
Neurotraumatology. Springer – Verlag. Berlin. NY. 1998: S. 763 – 767

Literaturverzeichnis

156. **Yashon D.**, Bingham W. G. Jr., Faddoul E. M., Hunt W. E.:
Edema Of The Spinal Cord Following Experimental Impact Trauma.
J. Neurosurg. (1973); 38: S. 693 – 697
157. **Yeziarski R. P.:**
Pain Following Spinal Cord injury: The Clinical Problem And Experimental
Studies.
Pain. (1996); 68: S. 185 – 194
158. **Young W.**, Dexter W. R.:
Neurological Recovery Distal To The Zone Of Injury In 172 Cases Of
Closed Traumatic Spinal Cord Injury.
Paraplegia. (1978/79); 16: S. 39 – 49
159. **Zhang Z.**, Guth L.:
Experimental Spinal Cord Injury: Wallerian Degeneration In The Dorsal
Column Is Followed By Revascularization, Glial Proliferation, And Nerve
Regeneration. Exp. Neurol. (1997); 147: S. 159 – 171
160. **Zülch K. J.:**
Die spinale Mangeldurchblutung und ihre Folgen.
Dt. Ges. Inn. Med. (1967); 72: S. 1007 – 1100

Verzeichnis der akademischen Lehrer

12. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Medizinischen Hochschule Hannover waren die folgenden Damen und Herren:

Alwes, Berens von Rautenfels, Berger, Bitter – Suermann, Bode – Börger, Bojanovski, Borst, Böttger, Büttner, Dengler, Drescher, Echtermeyer, Eckart, Fauler, Fischer, Freise, Friedel, Fröhlich, Georgii, Grube, Guthy, Hartung, Hecker, Heinz, Heymann, Henkel, Hepp, Hermann, Hohlweg – Majert, Jähne, Jonas, Kabbara, Khalaf, Kirchner, Kretschmann, Külpmann, Lambrecht, Lippert, Lohff, Luciano, Lumpe, Maaß, Möller – Runge, Moser, Müller, Pabst, Philippens, Pichlmayr, Pröhlmeyer, Rautenfeld, Reale, Rimpler, Rimpler, Rohde, Rothkötter, Schäfer, Schmidt, Schneider, Steudel, Stichtenroth, Stoll, Tewes, Thorens, Tscherne, Weißer, Welling, Westermann,

Mein akademischer Lehrer am Roten Kreuz Krankenhaus in Kassel war:

Gerdes

Mein akademischer Lehrer an den Städtischen Kliniken in Ludwigshafen war:

Schönleben

Mein akademischer Lehrer am Universitätsklinikum der RWTH in Aachen war:

Thron

Mein akademischer Lehrer am Klinikum in Wolfsburg war:

Rasenack

Mein akademischer Lehrer am Elisabeth Krankenhaus in Kassel war:

Schifferdecker

Mein akademischer Lehrer am Universitätsklinikum der Georg – August – Universität in Göttingen war:

Grabbe

Danksagung

13. Danksagung

Es gab an der Medizinischen Hochschule Hannover einige unerwartete umgebende Einflüsse und Probleme im Rahmen der Promotion und des Promotionsverfahrens.

Die Arbeit wurde von meinem damaligen Betreuer der Neurochirurgie nach längerem Nachsetzen zugewiesen. Er verließ die Medizinische Hochschule Hannover aufgrund persönlicher Differenzen und war seit 1998 für mich nicht mehr ansprechbar. Die Einarbeitung erfolgte nicht durch den eigentlichen Betreuer,

sondern durch den Laborleiter der Neurochirurgischen Klinik. Es gab während der Zeit meiner Dissertation offensichtlich interne Probleme, wie ich per E – Mail, aus der Zeitung, von Kollegen und in persönlichen Konferenzen erfahren habe.

Entsprechende Hinweise habe ich von meinem Betreuer nicht erhalten. Daraus resultierte eine Stagnation und Behinderung in dem Fortgang der Arbeit.

Mir ist ebenfalls bekannt, dass ein Gutachter und ein Teilnehmer einer Anhörung negativ beeinflusst waren.

Trotz des Faktums, dass das Verfahren verschleppt und von der Gegenseite kurze Korrekturfristen gesetzt wurden, begann ich keine neue Dissertation. Dies hing mit dem eigenen Zugang zu dieser Thematik zusammen.

Es konnte entgegen intensiver Bemühungen und meinem persönlichem Interesse an der Promotion, keine erfolgreiche Einigung erzielt werden. Aus diesem Grund zog ich die vorliegende Dissertation an der Medizinischen Hochschule Hannover zurück.

Im Rahmen meiner neuen Tätigkeit als Assistenzarzt für Diagnostische Radiologie in Bad Zwesten, erklärte sich Herr Dr. med. Eckhardt bereit, meine Dissertation an Herrn Professor Dr. med. U. Sure zu vermitteln.

Trotz seiner verantwortungsvollen Funktion als leitender Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie der Phillips – Universität Marburg war Herr Professor Dr. med. U. Sure dankenswerter Weise bereit, sich mit dieser Arbeit zu beschäftigen.

Danksagung

Ich möchte mich daher ganz besonders bei Herrn Professor Dr. med. U. Sure für die Übernahme und Begutachtung dieser Arbeit bedanken. Die Informationen und Gespräche waren ein stetiger Anreiz und haben eine persönliche Weiterentwicklung in meinem Denken und Handeln bewirkt. Die Bemühungen um diese Arbeit sind außergewöhnlich, zumal die Hilfe bei der Lösung der aufgetretenen Probleme von großer Bedeutung war.

Ich bedanke mich bei dem Dekanat der Phillips – Universität Marburg, insbesondere bei Frau H. Wittkowsky, dass mir die Möglichkeit gewährt wurde, diese Dissertation bei Ihnen einzureichen.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn K. M. Pütz und seinen Mitarbeitern, ohne deren Unterstützung in jeder Phase meiner Arbeit das Zustandekommen dieser Promotion sehr in Frage gestanden hätte.

Der Medizinischen Biometrie des Universitätsklinikums RWTH Aachen danke ich für die Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung der statistischen Auswertung.

Frau M. Plath gilt mein Dank für die wertvollen Hinweise zum Layout meiner Promotion.

Der experimentellen Physik I der Universität Leipzig danke ich für die Anregung zur Entwicklung der physikalischen und biomechanischen Ansätze.

Gezeichnet:

Donnerstag, 30. August 2007