Aus dem Zentrum für Operative Medizin
Institut für Theoretische Chirurgie
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Rothmund
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätslinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

---

Einfluss verschiedener Antibiotikaprophylaxen auf Histaminfreisetzung und hämodynamische Instabilität beim chirurgischen Zwischenfall: Eine Klinik modellierende prospektive, randomisierte Studie am Tiermodell.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Thomas Thiel
aus Hoya an der Weser

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg am: 8.6.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. I. Celik
Koreferent:	Prof. Dr. med. G. Richter

Gewidmet meinen Kindern Maximilian, Isabella-Maria,
Justus und meiner geliebten Frau Angelika.
Ihr seid das Wichtigste.

1 Einleitung 7

1.1 Risikoforschung in der Chirurgie **7**

1.2 Risikoprophylaxe **10**

1.3 Antibiotikaprophylaxe und -therapie **11**

1.3.1 Häufigkeit der Komplikation 13

1.3.2 Schwere der Komplikation 14

1.3.3 Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxe 14

1.3.4 Nebenwirkungen von Antibiotika 15

1.3.5 Wahl des Antibiotikums 21

1.4 Modelltheoretische Betrachtungen **21**

1.4.1 Die Realität als modelltheoretische Grundlage 22

1.4.2 Klinik-modellierende randomisierte Studien (CMRT) 26

1.4.3 Das Schwein als Versuchstier 31

1.4.4 Erstellung eines neuen Modelles 32

1.4.5 Erprobung des erstellten Tiermodelles 32

1.4.6 Anwendung des Modelles 33

2 Ziele der Studie *34*

3 Material und Methoden *35*

3.1 Erwünschte Histaminfreisetzung durch Compound 48/80 und Polymyxin B als Modell für eine medikamenteninduzierte, allergische oder pseudoallergische Reaktion im vereinfachten Modell. **36**

3.1.1 Versuchstiere 37

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien 37

3.2 Komplexe Klinik-modellierende randomisierte Studie mit Antibiotikaprophylaxe, chirurgischem Zwischenfall und allergischer sowie pseudoallergischer Medikamentenwirkungen **37**

3.2.1 Studiendesign und Versuchsablauf 38

3.2.2 Prämedikation 42

3.2.3 Lagerung 42

3.2.4 Narkose 42

3.2.5 Intubation 42

3.2.6 Beatmung 43
3.2.7 Kontrolle der Beatmung 43
3.2.8 Präparation der Leiste 43
3.2.9 Versuchsdurchführung 44
3.2.10 Antibiotikaapplikation 44
3.2.11 Mediane Laparatomie 44
3.2.12 Entblutung und Reinfusion 45
3.2.13 Auslösen einer medikamenteninduzierten allergischen oder pseudoallergischen Reaktion 45
3.2.14 Versuchsterminierung 45

3.3 Ablauforganisation 45

3.4 Parameter 50

3.4.1 Kreislaufparameter 50
3.4.2 Plasmahistaminspiegel 50
3.4.3 Sonstige Parameter 51
3.4.4 Plasmahistaminbestimmung nach Lorenz 52
3.4.5 Definition des Histaminfreisetzungsereignisses 52
3.4.6 Statistik 52
3.4.7 Einzelmerkmalsklassifikation 53

4 Ergebnisse 54

4.1 Antibiotikaprophylaxe und kardiovaskuläre Störungen (histamin- und nicht-histaminbedingt) in der komplexen, Klinik-modellierenden randomisierten Studie 54

4.2 Reduktionistisches Modell: Kardiovaskuläre Reaktionen am Schwein nach Gabe von Compound 48/80. 54

4.3 Erweitertes Modell: histaminbedingte und nicht histaminbedingte Kreislaufreaktionen nach Gabe von Polymyxin B. 56

4.4 Komplexes Modell: Verschiedene Antibiotikaprophylaxen, operativer Eingriff, Blutung mit Volumenersatz und Komplikation durch Polymyxin B. 61

4.4.1 Gruppenvergleiche der verschiedenen Phasen des komplexen Modelles: histamin- und nicht histaminbedingte Störungen _____ 61

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse 101

5 Diskussion _____ 102

5.1 Reaktion des Organismus auf den Histaminliberator Compound 48/80 und das Antibiotikum Polymyxin B ohne komplizierende Elemente 103

5.2 Einführung der komplizierenden Elemente Antibiotikaprophylaxe, Blutung und Infusion einer kolloidalen Lösung in den Versuchsablauf 104

5.3 Weiterentwicklungs- und Optimierungspotential 106

5.4 Schlussfolgerungen 107

6 Zusammenfassung_____ 108

7 Literatur _____ 110

8 Danksagung_____ 123

1 Einleitung

„So ist die Chirurgie der Zukunft durch physiologische Orientierung, Minderung der Gefahren für Risikopatienten, strenge Indikationsstellung und Humanisierung der immer ausgedehnteren operativen Eingriffe gekennzeichnet. [...] Jede Indikation wird aus der Relation Prognose der Erkrankung zu Behandlungsrisiko gestellt. Daher versteht sich das chirurgische Behandlungsverfahren nicht als Alternative, sondern als Teil eines interdisziplinären Therapieplanes." [Heberer G, Köhle W, Tscherne H, 1989]

1.1 Risikoforschung in der Chirurgie

Bei der Einführung von Risikoforschung in der Chirurgie wurde früher von einfachen Modellen (relatives Risiko, Risikofaktoren) ausgegangen. Risiko wurde auf ein unerwünschtes Ereignis bezogen und ließ sich durch die Wahrscheinlichkeit, mit der dieses Ereignis auftrat, quantifizieren. Trat zum Beispiel eine tiefe Beinvenenthrombose nach einem operativen Eingriff bei 1 – 10% aller allgemeinchirurgischen Patienten auf, so wurde dieses Risiko für die Zukunft festgeschrieben, so z. B. in der Aufklärung des Patienten: „Sie haben ein relativ geringes Risiko für die Entwicklung einer Beinvenenthrombose von ca. 5%, also bei jedem 20. Eingriff."
Risikofaktoren waren dagegen bedingte „Wenn-dann"-Wahrscheinlichkeiten: z. B. „Wenn Sie einen Diabetes mellitus haben, dann ist Ihr Risiko für eine Wundheilungsstörung bei Ihrer Gallenblasenoperation im Vergleich zu einem Gesunden ca. 2 - 3mal erhöht." Risiko und Risikofaktoren wurden hierbei als eine kausale Kette modelliert [Lorenz W, 1983].

In der Wirklichkeit sind die Faktoren jedoch noch komplizierter verbunden, angeordnet in einem Kausalitätennetz. Als komplex kann man sich am einfachsten ein System vorstellen, in dem eine große Anzahl unabhängiger Variablen (Medikamente, Mediatoren und Zielsysteme) miteinander auf viele verschiedene Arten interagieren. Dabei wird klar, dass eine Kombination von

Risikofaktoren die Rate eines unbefriedigenden Ergebnisses verschlechtert. Daher wird heute immer mehr von einem komplexen Kausalitätennetz von Interaktionen verschiedener Risiken ausgegangen [Lorenz et al., 1998].

Einer der wichtigsten klinimetrischen Aspekte des perioperativen Risikos ist die präoperative Risikoeinschätzung, die in der Weltliteratur am häufigsten nach der ASA-Klassifikation durchgeführt wird. Die erste Fassung dieser Klassifikation stammt von Saklad [Saklad, 1941] und wurde mehrfach als Index für das Operationsrisiko validiert [Owens et al., 1975, Turnbull et al., 1980, Farrow et al., 1982].
Die ASA-Klassifikation ist ein globaler Index für den chirurgischen Patienten, mit objektiven Befunden, subjektivem, allgemeinem klinischen Eindruck und abschließendem klinischen Urteil. Intuition darf eine Rolle spielen. Dabei ist der präoperative physische Status ein dominanter Risikofaktor für die Operationsletalität. Eingang in die ASA-Klassifikation finden patientenbezogene Faktoren wie das kardiovaskuläre Risiko, das respiratorische Risiko oder das metabolische Risiko.
Zusätzlich beeinflussen das Operationsergebnis Umgebungsfaktoren wie die Operationsdauer, die Art des Eingriffes, die Qualifikation des Operateurs sowie die Angst des Patienten vor der Operation. Auch diese Faktoren sollen zweckgerichtet beim klinischen Eindruck berücksichtigt werden und in eine Risikoklassifikation nach ASA eingehen. [Lorenz et al., 1987]. Tabelle 1-1 listet die ASA-Klassifikation nach Lorenz auf.

Das Risiko des chirurgischen Patienten umfasst jedoch nicht ausschließlich die Operationssituation, sondern die gesamte Periode von der Aufnahme bis zur Wiederherstellung der angestrebten Leistungsfähigkeit. Risikominderung bezieht sich dabei zunächst nicht vornehmlich auf medikamentöse Prophylaxen, sondern Risikominderung ergibt sich primär aus der permanenten Weiterentwicklung der technischen und mentalen Umgebung einer Operation.

ASA-Klasse	Definition, den Klasseninhalt beschreibend
1	Patient normalerweise gesund
2	Patient mit mäßiger systemischer Krankheit
3	Patient mit schwerer systemischer Krankheit, die aber nicht physisch handlungsunfähig macht
4	Patient mit schwerer systemischer Krankheit, die physisch handlungsunfähig macht und/oder ständig sein Leben bedroht
5	Patient moribund, dessen Überleben nicht für mehr als 24 Stunden erwartet wird, mit oder ohne Operation

Tabelle 1-1: Klassifikation des präoperativen physischen Status (ASA = American Society of Anaesthesiologists) [nach Lorenz et al., 1987]

Erstere hat schon immer das Interesse der Chirurgen gefunden. Dagegen benötigte die Weiterentwicklung des mentalen Umfeldes und die Einstellung des Chirurgen selbst, dass das Risiko des Patienten nicht ausschließlich ein operatives ist, kleinere und unspektakuläre Schritte. Dennoch wird heute kaum bestritten, dass eine optimale physische und psychische Vorbereitung des Patienten, eine differenzierte Abklärung aller anderen Risikofaktoren zusätzlich zur Zielkrankheit selbst und eine auf das Risiko abgestimmte Nachsorge (z.B. Intensivüberwachung) für den Gesamterfolg einer Operation mindestens ebenso wichtig sind, wie das technische Gelingen. So ist es heute beispielsweise akzeptiertes Basiswissen, dass eine korrekte postoperative Führung des Patienten mit frühzeitiger Atemgymnastik, „In-bed-Training" und Mobilisation sowohl die Risiken für ernsthafte pulmonale Komplikationen als auch für thromboembolische Komplikationen senkt. [Russel, 1983]
Vor jeder Diskussion über medikamentöse Prophylaxen muss also sichergestellt sein, dass ein Patient so optimal vorbereitet wird, wie es sein akuter Krankheitszustand erlaubt. Die Struktur der Versorgung muss gewährleisten, dass der Patient seinen Risiken entsprechend von einem trainierten Chirurgen und Anästhesisten behandelt wird und eine adäquate Nachbehandlung erfolgen kann.

1.2 Risikoprophylaxe

Die Vermeidung eines unerwünschten peri- und postoperativen Ereignisses sollte immer Vorrang vor dem Versuch seiner späteren Therapie haben. Die oben schon genannten Maßnahmen zur Minderung des perioperativen Risikos sind im weiteren Sinne also Prophylaxen. Im Speziellen werden zu den Prophylaxen aber Maßnahmen gerechnet, die auf ein genau definiertes unerwünschtes Ereignis und dessen Ereignishäufigkeit zu mindern ausgerichtet sind. Prophylaxen reichen von einfachen klinischen Maßnahmen, beispielsweise zur Vermeidung eines Dekubitalulcus bei langem Liegen, bis hin zu komplexen medikamentösen Eingriffen in beispielsweise das Immunsystem z.B. durch Applikation von Zytokinen zur Sepsisvermeidung. Für alle medikamentösen Prophylaxen gilt

jedoch: sie sind nicht nebenwirkungsfrei, damit selbst ein Risiko und erfordern immer eine Nutzenabwägung für den einzelnen Patienten.
Aus den verschiedenen Maßnahmen zur Risikominderung wird in dieser Arbeit das Problem verschiedener interagierender Prophylaxen weiter verfolgt. In Tabelle 1-2 werden einige wichtige Prophylaxen und deren hauptsächliches pathophysiologisches Interaktionsnetzwerk zusammengefasst.

1.3 Antibiotikaprophylaxe und -therapie

Zu wenigen anderen Themen wurde und wird in der Chirurgie so viel geforscht und publiziert wie zum Thema der perioperativen Antibiotikaprophylaxe.
Eine gestaffelte Recherche nach Anzahl der veröffentlichten Artikel in MedLine erbrachte bei der Suche nach den Stichworten »Prophylaxis AND surgery AND antibiotic« mehr als 6419 Literaturstellen im Zeitraum von 1965 bis Ende 2003. Abbildung 1-1 zeigt die Trefferhäufigkeit den einzelnen Jahren zugeordnet. Wie aus dieser Abbildung zu entnehmen ist, ist dieses Thema durchaus im Gespräch und ein wichtiger Forschungsgegenstand.
Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass schon in einer frühen Übersichtsstudie über den Nutzen von systemischer Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie bei einem großen Teil von 131 untersuchten Studien mangelhaftes Studiendesign bemängelt werden musste. Nur 24 Studien erfüllten die Voraussetzungen einer angemessenen Untersuchung. [Chodak, 1977, Baum et al., 1991]
Heute wie damals beschäftigen sich diese Studien hauptsächlich mit dem Kosten-Nutzen-Aspekt der Antibiotikaprophylaxe, zeigen die Effektivität des Einsatzes eines bestimmten Antibiotikums gegen eine Kontrollgruppe oder ein anderes Antibiotikum oder verweisen auf die Vorteile der Antibiotikaprophylaxe bei einer bestimmten Operation. Weitere Themen sind Zeitpunkt der Applikation, Dosierung des Antibiotikums sowie Vor- und Nachteile der Monoprophylaxe vs. Gabe mehrerer Antibiotika. Vereinzelt wird auf Nebenwirkungen der Antibiotikaprophylaxe hingewiesen [Daschner FD, 1989].

Zielgröße	Medikament	Netzwerk / Effekte
Perioperativer Stress	Benzodiazepine Morphinderivate	Neuroendokrinum Immuninteraktion
Thrombose / Embolie	Heparine, Cumarine, ASS	Gerinnungssystem: Endothel / Zellinteraktion
Infektion / Sepsis	Antibiotika G-CSF	Mikrobenstoffwechsel Mikrobenzerfall Host Response Immunsystem
Kardiorespiratorische Störungen Allergische Reaktionen	Antihistamine (H_1 + H_2) Kortikoide	Herz-,Kreislauf-, Immun-system
Akute gastroduodenale Läsionen	H_2-Antagonisten Protonenpumpenblocker Mucosa-schützende Substanzen	Mikrozirkulation und Epithelfunktion Sekretion im Gastrointestinaltrakt Nierenwirkungen Hautaffektionen

Tabelle 1-2: Wichtige gebräuchliche medikamentöse Prophylaxen vor Operationen und deren hauptsächliches pathophysiologisches Interaktionsnetzwerk

Die Empfehlung für eine Prophylaxe in der Medizin muss sich generell an vier Entscheidungskriterien orientieren. Diese Kriterien sind:

- die Häufigkeit der zu vermeidenden Komplikation
- die Schwere der zu vermeidenden Komplikation
- die Wirksamkeit der Prophylaxe
- die Risiken bei ihrer breiten Anwendung.

Außerdem spielen Kosten-Nutzen-Überlegungen eine zunehmende Rolle, ohne dass sie die vorgenannten vier Kriterien überflügeln sollten [Arzneimittelbrief, März 1994].

1.3.1 Häufigkeit der Komplikation

Bei Durchsicht der Literatur scheint die Häufigkeit von Wundinfektionen der generelle Maßstab für eine erfolgreiche oder nicht erfolgreiche Antibiotikaprophylaxe zu sein. Die Begründung hierfür mag sein, dass die meisten Autoren zwischen der Wundinfektion und dem Auftreten noch schwererer Komplikationen wenn schon keinen kausalen Zusammenhang so doch eine vermehrte Koinzidenz vermuten.

Im Hinblick auf die allgemeine Häufigkeit postoperativer Wundinfektionen werden operative Eingriffe in Anlehnung an die 1964 vom National Research Council entwickelte Klassifikation in vier Kategorien eingestuft:

- „Saubere" Operationen: Keine bakterielle Kontamination des OP-Situs, keine Eröffnung von Hohlorganen. Infektionsrate 1 bis 2 %.
- „Sauber kontaminierte" Operationen: Eröffnung eines Hohlorganes ohne wesentliche bakterielle Kontamination des OP-Situs (z.B. Magenchirurgie). Infektionsrate 8 bis 10%.
- „Kontaminierte" Operationen: Kontamination der Wunde mit signifikanten Keimzahlen (z.B. Kolonchirurgie). Infektionsrate 15 %.
- „Infizierte oder schmutzige" Operationen: Eingriffe bei perforierten Hohlorganen oder Eiter im Operationsgebiet (z.B. perforierte Appendizitis). Infektionsrate 40%. Hier besteht keine Indikation zur Prophylaxe sondern zur Antibiotikatherapie.

Zur Inzidenz spezieller Komplikationen in der Kolonchirurgie finden sich folgende Angaben: Anastomoseninsuffizienz mit Antibiotikum: 3,5 %, ohne Antibiotikum 9,5 %; intraabdominelle Abszesse mit Antibiotikum 1 %, ohne Antibiotikum 2,5%. Für die wichtige Komplikation Peritonitis fand sich mit Antibiotikum eine Inzidenz von 0,5 %, ohne Antibiotikum von 6,5 %. [Kusche et al., 1981].

1.3.2 Schwere der Komplikation

Die meisten operativ tätigen Ärzte halten den einfachen Wundinfekt für eine nicht schwerwiegende Komplikation. Es handelt sich in der Regel um ein lokales Geschehen, welches durch Eröffnen der Wunde und suffiziente Drainierung behoben werden kann. Hierbei darf man jedoch nicht die Kosten eines Wundinfektes außer Acht lassen, die sich bei einem Wundinfekt durch längeren Krankenhausaufenthalt nahezu verdoppeln [Green J et al., 1977]. Insbesondere durch die Umstellung der Vergütungspraxis auf Fallpauschalensysteme (z. B. G-DRG) ist diesem Aspekt vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken.

1.3.3 Wirksamkeit der Antibiotikaprophylaxe

Es besteht Übereinstimmung darüber, dass bei Operationen, die nicht primär als „sauber" gelten, eine Antibiotikaprophylaxe die Zahl der Wundinfektionen vermindern kann. [Chodak et al., 1977; Guglielmo et al., 1983; Kusche et al., 1981; Kaiser, 1986; Nichols et al., 1989].

Nach wie vor besteht jedoch keine einheitliche Empfehlung für den Einsatz von Antibiotika in der Chirurgie. Derzeit empfehlen die AMWF-(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) Leitlinien folgende gesicherte Indikationen für den Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe:
Die Wunde gilt nach der Einteilung des Kontaminationsgrades im OP-Gebiet nach den Richtlinien der Krankenhaushygiene als kontaminiert und hat somit ein hohes Risiko der postoperativen Kontamination.
Das Risiko der Kontamination ist zwar gering, doch bei deren Auftreten besteht eine erhebliche Morbidität oder sogar Letalität. Dies trifft vor allem auf immunsupprimierte Patienten zu.

Leitlinien für die Dauer der Antibiotikaprophylaxe bei chirurgischen Infektionen bezüglich des Kontaminationsgrades im OP-Gebietes wurden vom „Discussion Forum for Attaining Consens" erarbeitet und sind in Tabelle 1-5 dargestellt. [Schein et al, 1996].

1.3.4 Nebenwirkungen von Antibiotika

Antibiotika gelten als „sichere Medikamente". Unerwünschte Wirkungen im Sinne allergischer oder toxischer Reaktionen auf Antibiotika, werden sie einmalig oder in wenigen Dosen als Prophylaxe gegeben, liegen im Rahmen der jeweiligen Medikamentenunverträglichkeit. Beispielhaft ergab sich prospektiv bei der einmaligen Gabe eines Cephalosporins an 3045 Patienten eine Komplikationsrate von 1,15 %, wobei alle Unverträglichkeitsreaktionen mild und vorübergehend waren [Sayce et al., 1988].

Nach Angaben der Paul-Ehrlich-Gesellschaft treten allergische Überempfindlichkeitsreaktionen bei etwa 1 bis 2% in Form von Hautausschlägen auf, anaphylaktische Reaktionen sind in weniger als 0,1%, nach der intravenösen Gabe etwa eines Cephalosporins zu erwarten [Konsensuskonferenz Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 1994].

Die Risiken einer Resistenzentwicklung oder Änderung der physiologischen Flora des Organismus nach Einmalgabe ist nicht wahrscheinlich. Ebenfalls gering eingeschätzt wird das Risiko einer Nephro- bzw. Hepatotoxität für die vorwiegend in der Prophylaxe eingesetzten Antibiotika (Cave: Aminoglykoside).

Schon länger bekannt ist eine Interferenz bestimmter Cephalosporine mit der plasmatischen Gerinnung und einem durchaus erhöhten Blutungsrisiko [Shearer et al., 1988], die auf einer Hypothrombinämie bei Vitamin-K-Antagonismus beruht. Auch hier wird die klinische Relevanz von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft als eher niedrig bewertet. Zentralvenöse Störungen sollen nach hohen Dosen von Cephalosporinen vorkommen.

Andere Studien zeigen für Antibiotika komplexe Interaktionen mit dem Immunsystem [van Vlem B. et al., 1996; Yoshimura. T et al., 1996], Lipopolysaccaridfreisetzung [Dofferhoff AS. et al., 1993] und die Modulation von Signalübertragungswegen kontraktiler Elemente [Künneke M. et al., 1995].

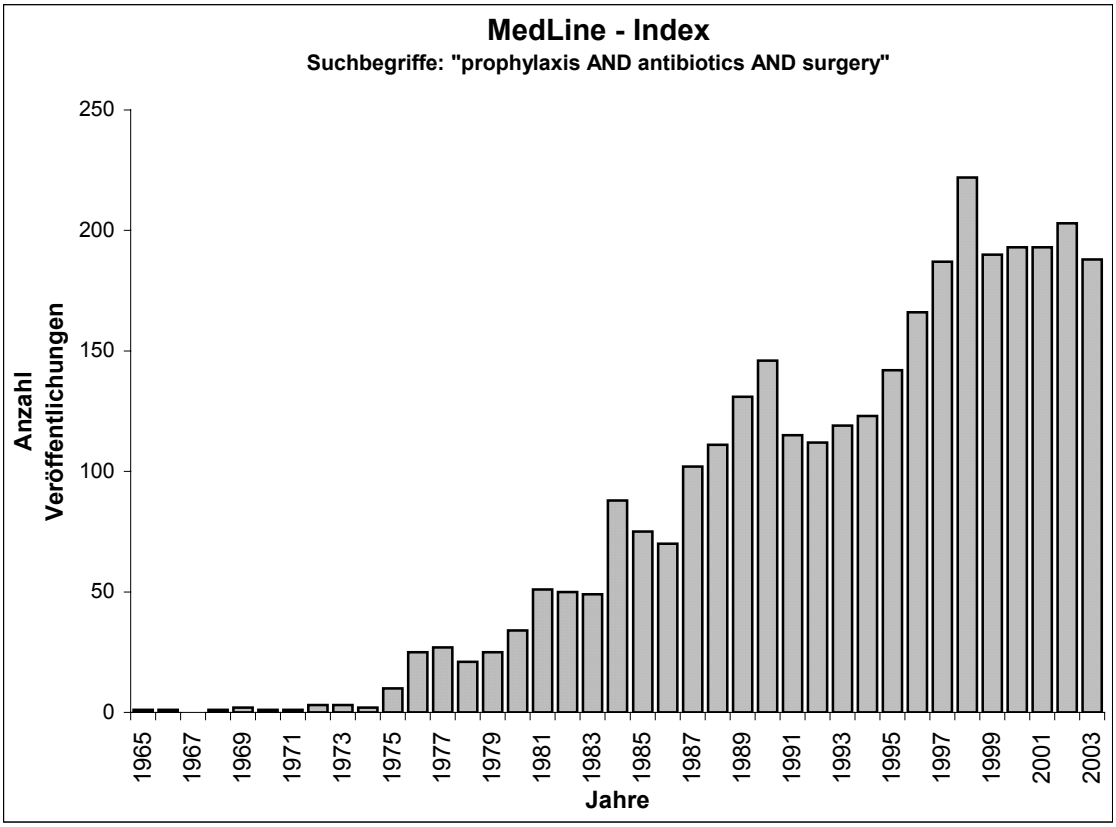


Abbildung 1-1: Veröffentlichungen in MedLine (NIH). Erläuterungen siehe Text

Geeignet	Ungeeignet
Adäquates Spektrum	zu breites Spektrum
Nebenwirkungsarm	zu toxisch
Günstige Pharmakokinetik	Ungünstige Pharmakokinetik
Kostengünstig	Teuer
Cephalosporine der 2. Generation	Cephalosporine höherer Generation
Geschützte Ampicilline	„Reserveantibiotika" Imipenem, Vancomycin

Tabelle 1-3: Auswahlkriterien für ein geeignetes Antibiotikum zur perioperativen Prophylaxe (nach Daschner et al., 1989)

Operationsbereich	Erreger	
	aerob	anaerob
„saubere Operationen“:	Staphylokokken	
Knochen, Herz, Gefäße	Streptokokken	
Oropharynx/Larynx	Staphylokokken	Peptostreptokokken
	E. coli	
Magen/Dünndarm	Streptokokken	Bacteroides spp.
	E. coli	Peptostreptokokken
Gallenblase/-wege	E. coli	Clostridien
	Klebsiellen	
	Streptokokken	
Kolon/Appendix/Rektum	E. coli	Bacteriodes spp.
	Klebsiellen	Clostridien
	Proteus	Peptostreptokokken
	Streptokokken	

Tabelle 1-4: Zu erwartende Keimbesiedlung des Operationsbereiches

Kontaminationsgrad	Antibiotikagabe
Kontaminiert	Präoperativ
resektable Infektion	Bis 24 Stunden postoperativ
„milde" Infektion	Bis 48 Stunden postoperativ
„moderate" Infektion	Bis zu 5 Tagen postoperativ
„schwere" Infektion	Mehr als 5 Tage postoperativ

Tabelle 1-5: Dauer der Antibiotikagabe nach den erarbeiteten Leitlinien des „Discussion Forum for Attaining Consens". [Schein et al., 1996]

Es konnte trotz intensiver Suche keine Studie gefunden werden, die sich mit der Wirkung von Antibiotika in der prä- und intraoperativen Phase beschäftigte oder die Wechselwirkungen mit anderen medikamentösen Prophylaxen zum Thema hatte.
Generell jedoch können empfohlene Antibiotika, wie geschützte Penicilline oder Cephalosporine der zweiten Generation, wie oben beschrieben, insgesamt also als nebenwirkungsarm gelten.

1.4 Wahl des Antibiotikums

Die Wahl des richtigen Antibiotikums richtet sich in erster Linie nach dem zu erwartenden Keimspektrum der Kontamination. Es kann daher kein universelles antibiotisches Prophylaktikum geben. Keinesfalls sollten sogenannte Reserveantibiotika Verwendung finden. Diese sind dem therapeutischen Einsatz auf Intensivstationen vorbehalten. Zur Auswahl eines geeigneten Antibiotikums siehe Tabelle 1-3 und Tabelle 1-4.
Eine der klassischen Indikationen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe ist die Chirurgie des Kolons und des Rektums. Hier liegen aufgrund der physiologischen Besiedlung mit Keimen wie E. coli und anderen (siehe Tabelle 5) auch nach mechanischer Darmreinigung hohe Keimzahlen vor, so dass ohne Antibiotikaprophylaxe postoperative Wundinfektionsraten von über 50% beschrieben werden.
Die meisten Autoren favorisieren in der Kolonchirurgie eine Kombinationsprophylaxe mit Metronidazol und einem Cephalosporin zweiter oder dritter Generation. In der durchgeführten Studie wurde mit Metronidazol und Cefuroxim eine antibiotische „Standardprophylaxe" eingesetzt. Als weitere „Standardprophylaxe" wurde Amoxicillin / Clavulansäure verwendet.

1.5 Modelltheoretische Betrachtungen

„Modelle sind immer und vor allem Modelle von etwas. Sie sind Modelle von Originalien, die sie vertreten. Im Modell machen wir uns ein Original überhaupt erst zugänglich. Sie sind auch immer Modelle von jemandem für jemanden,

Modelle unter bestimmten Intentionen, Modelle aber auch immer nur für bestimmte Zeiten ihrer Originalersetzung. Modelle und ihre Originale betrachten wir als Bündel von Attributen: von Individuen, Eigenschaften, Relationen zwischen Individuen; auf einer zweiten Stufe auch als Eigenschaften, Eigenschaften von Relationen usw.; auch weitere attributenlogische Stufen sind erlaubt. Wir transformieren also die Wirklichkeit in übersichtliche Systemstrukturen." [Stachowiak, 1983]

1.5.1 Die Realität als modelltheoretische Grundlage

Muss sich ein chirurgischer Patient einer Operation unterziehen, sieht er sich mit einer Vielzahl von Manipulationen und Medikamenten konfrontiert, lange bevor der eigentliche Hautschnitt die Operation einleitet. Prämedikation auf Station mit niedermolekularen Heparinen, Benzodiazepinen und verschiedenen Substanzen wie Digitalis oder Betablocker. Dann anschließend Transport in den Operationssaal mit zwischenzeitigem Umlagern auf den Operationstisch. In der anästhesiologischen Einleitung dann Anlage eines peripheren Zuganges und Gabe von Infusionslösungen. Gabe von Analgetika, Hypnotika und Relaxantien, unterschiedlichen Formen der Narkoseeinleitung und Weiterführung, Intubation, mechanische Ventilation und Legen einer Magensonde. Vorher Applikation anderer Prophylaxen wie H_1- / H_2-Blocker oder eben Antibiotika.

Innerhalb von 40 Minuten werden dem Patienten nicht selten bis zu 15 verschiedene Substanzen appliziert, deren Gabe die kardiovaskuläre Stabilität des Patienten verbessern, den Komfort des Patienten heben oder auch potentielle Risiken vermindern helfen sollen. Dies erkauft man sich mit einem aus experimentell-pharmakologischer Sicht unglaublichen pharmakologischen Chaos, denn alle diese Stoffe haben Wirkungen und Nebenwirkungen. Weiß man wohl um die Wirkungen und Nebenwirkungen des einzelnen Präparates, so ist es schon bei zwei oder drei Medikamenten schwer, diese vorherzusagen. Bei der oben genannten Anzahl verschiedener Substanzen ist dies gänzlich unmöglich. Hier hilft dann zumeist nur die „Erfahrung" des Anästhesisten und des Operateurs. Oft ist wenig über die zu erwartenden komplexen Interaktionen der Medikamente miteinander und mit dem betroffenen Organismus bekannt. Kommen nun weitere

komplizierende Faktoren wie intraoperativer Blutverlust oder Histaminfreisetzung, Stress oder Schmerz hinzu, wird die Situation völlig unkalkulierbar.

1.5.1.1 Mainz-Marburg-Studie

Basis der hier vorgestellten Arbeit sind Ergebnisse einer großen randomisierten, doppelt verblindeten kontrollierten klinischen Studie zu den Effekten einer Histamin (H_1-+ H_2-) Prophylaxe an 240 Patienten der ASA-Klassen I bis III, die sich großen allgemeinchirurgischen Eingriffen unter standardisierter Anästhesie unterziehen mussten. [Lorenz et al. 1994].

Von 114 an dieser Studie teilnehmenden Patienten (s. Tabelle 1-6) mit einer applizierten Antibiotika-Prophylaxe wurden 98 Patienten die Kombination Cefuroxim und Metronidazol verabreicht, den übrigen 19 Patienten andere Antibiotika. Die Antibiotika-Prophylaxe wurde exakt 20 Minuten nach Einleitung der Anästhesie und innerhalb einer Stunde vor dem Hautschnitt appliziert. Zur Überraschung zeigten 28 der 114, also 25% der mit Cefuroxim/Metronidazol prophylaktisch behandelten Patienten kardiorespiratorische Instabilitäten, verglichen mit nur sechs von 116 Patienten mit kardiorespiratorischer Instabilität in der Kontrollgruppe ohne antibiotische Prophylaxe (χ^2 = 15,65, $p < 0,0001$). Klinisch relevante Instabilitäten traten bei 9 von 114 oder 8%, also jedem 12. Patienten auf. Acht dieser kardiorespiratorischen Instabilitäten wurden von den behandelnden Anästhesisten als so schwerwiegend erkannt, dass eine antihypotensive Therapie begonnen werden musste. 7 Patienten erhielten hierauf sympathomimetische Substanzen. Ein Patient erlitt einen Bronchospasmus. Bei sechs der neun klinisch relevanten Ereignisse war die kardiorespiratorische Instabilität nicht Folge einer Histaminfreisetzung sondern eine direkte Medikamentenwirkung auf die applizierten Substanzen. Messbare Störungen bei nicht vorhandener Prophylaxe, also allein durch die Vorbereitung des Patienten, traten bei 5% der Patienten auf, also fünffach seltener, und keine war klinisch relevant. Außerdem traten alle Reaktionen in der Antibiotikagruppe durch Cefuroxim/Metronidazol auf, auch alle relevanten Reaktionen. [Künneke et al., 1996].

	Patienten in der Antibiotikaphase		
Antibiotikaprophylaxe	Mit Störung	Ohne Störung	Gesamt
Vorhanden	**28 (9)**	**86**	**114**
Cefuroxim/Metronidazol	**28 (9)**	**67**	**95**
Sonstige	**0 (0)**	**19**	**19**
Nicht vorhanden	**6 (0)**	**110**	**116**

Tabelle 1-6: Mainz-Marburg-Studie: Inzidenz und Schweregrad kardiorespiratorischer Störungen in der Phase der Antibiotikaprophylaxe. Zahlen in Klammern () = klinisch relevante kardiorespiratorische Störungen (8x Hypotension, 1x Bronchospasmus) [nach Künneke et al., 1996]

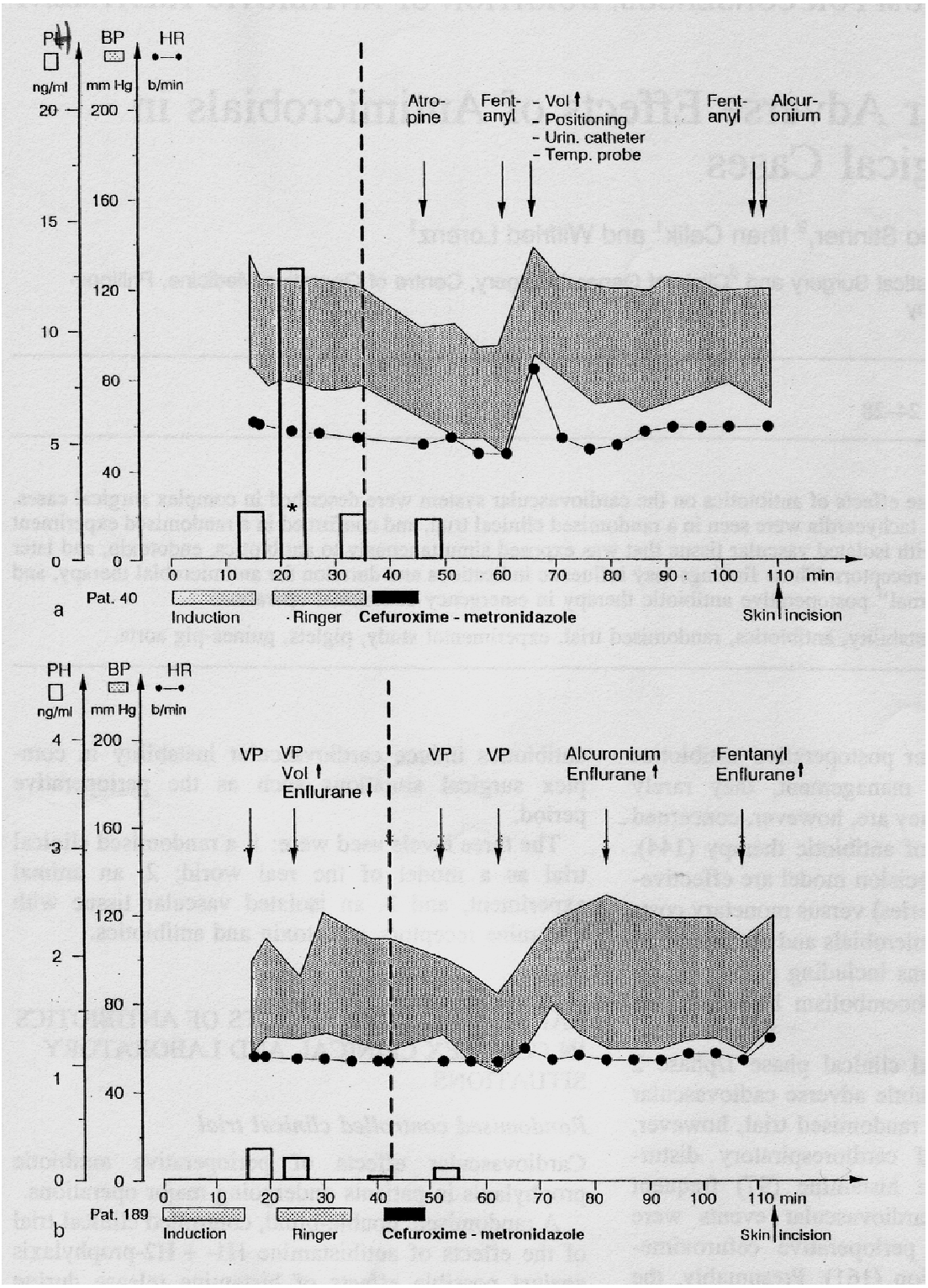


Abbildung 1-2: Mainz-Marburg-Studie: 57-jähriger Patient, ASA II, Rektumpolyposis und Frühkarzinom nach der Gabe von Cefuroxim/Metronidazol als Antibiotikaprophylaxe.

Abbildung 1-3: Mainz-Marburg-Studie: 56-jähriger Patient, ASA III, Gefäßverschluss Stadium IIb nach Gabe von Cefuroxim/Metronidazol als Antibiotikaprophylaxe. [Künneke et al., 1996]

Eine Inzidenz von nahezu 10% klinisch relevanter kardiorespiratorischer Störungen mit systolischem Blutdruck von 90 mmHg und weniger als mögliche Reaktion auf die Gabe einer Antibiotikaprophylaxe ist bedenklich. Da kritisch kranke Patienten jedoch häufig unter Dysregulationen des kardiovaskulären Systems leiden, bedürfen diese Befunde weiterer Abklärung.

Auch ist es aus ethischen Gründen, z. B. im Wissen um die Effektivität einer bestimmten Prophylaxe, oft nicht möglich, ein Verum gegen Placebo zu testen [Baum ML et al., 1981].

Um die zugrunde liegende klinische Situation angemessen wiederspiegeln zu können, dürften weiterführende Studien nicht an gesunden Patienten oder Versuchstieren in vereinfachten Versuchen durchgeführt werden, sondern bedürfen der komplexen klinischen Realität mit verschiedenen Prämedikationen und realistischer Narkoseführung.

1.5.2 Klinik-modellierende randomisierte Studien (CMRT)

Komplexität perioperativer Probleme ist kein wissenschaftliches Konstrukt sondern eine von der klinischen Situation vorgegebene Realität. Klinische Forschung hat das Ziel, die Effektivität von diagnostischen und therapeutischen Verfahren am Patienten unter Verwendung des Goldstandards der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zu zeigen. Trotzdem kommt es immer wieder zu Fehlern (Versagen von Studien) oder sogar zu Katastrophen (Todesfälle) in Patientenstudien, obwohl die zugrunde liegenden reduktionistischen Studien der Grundlagenforschung sehr erfolgreich und vielversprechend waren [Deitch EA, 1998].
Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, in solchen Studien mehr Komplexität zu modellieren, bevor ein neues Medikament oder ein neues Verfahren in der realen klinischen Situation eingesetzt werden. Ein wichtiger Schritt hierbei ist die Entwicklung des Konzeptes der das klinische Szenario modellierenden, randomisierten Studie am Tier (CMRT = Clinic-modelling randomized trial). CMRT können als Bindeglied zwischen klassischen Laborexperimenten und klinischen Phase II/III Studien angesehen werden. [Celik et al., 1998]. Grundlegendes

Prinzip Klinik-modellierender randomisierter Studien ist ein möglichst nahe an der realen klinischen Situation befindliches Studiendesign, z. B. am Schwein als Versuchtier [Lorenz W. et al., 1998; Celik, I. et al., 1998; Celik I. et al., 1999; Bauhofer A. et al., 1998].

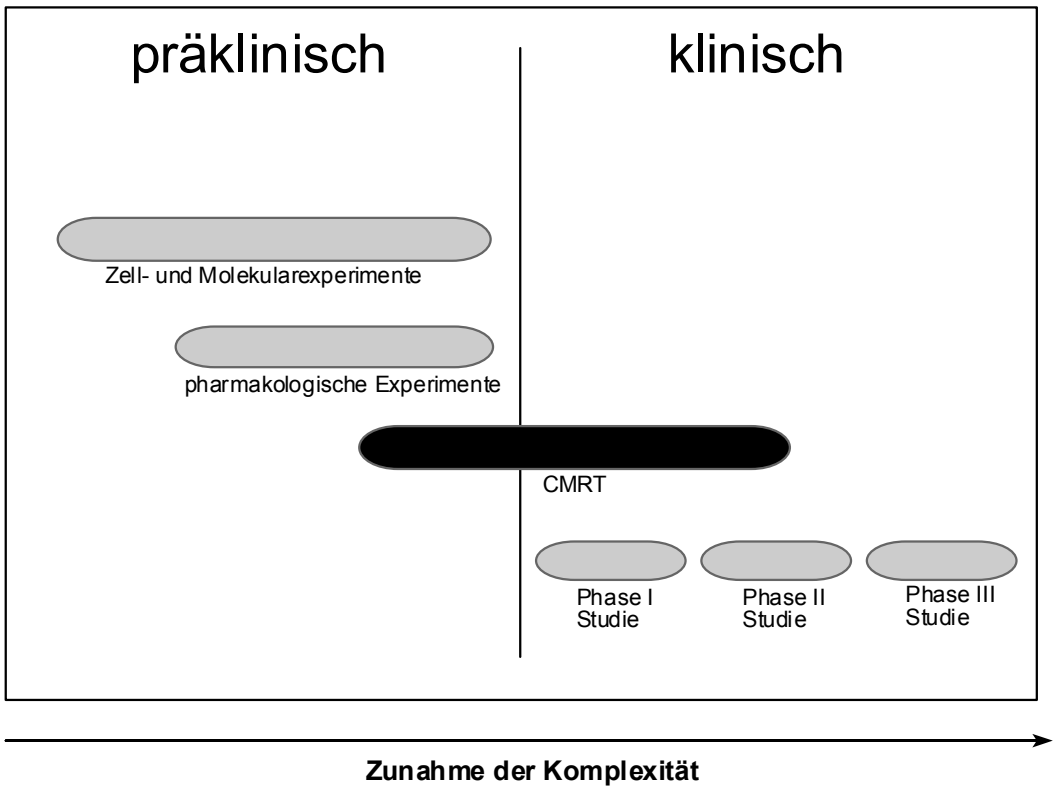


Abbildung 1-4: Zunahme der Komplexität bei der experimentellen Studienplanung. Beginnend mit den reduktionistischsten Zell- und Molekuarexperiment und dem pharmakologischen Experiment an Organen und Versuchstieren wird parallel zu den Phase I- und Phase II-Studien die zusätzliche Stufe einer CMRT eingeführt. [Bauhofer et al., 1997]

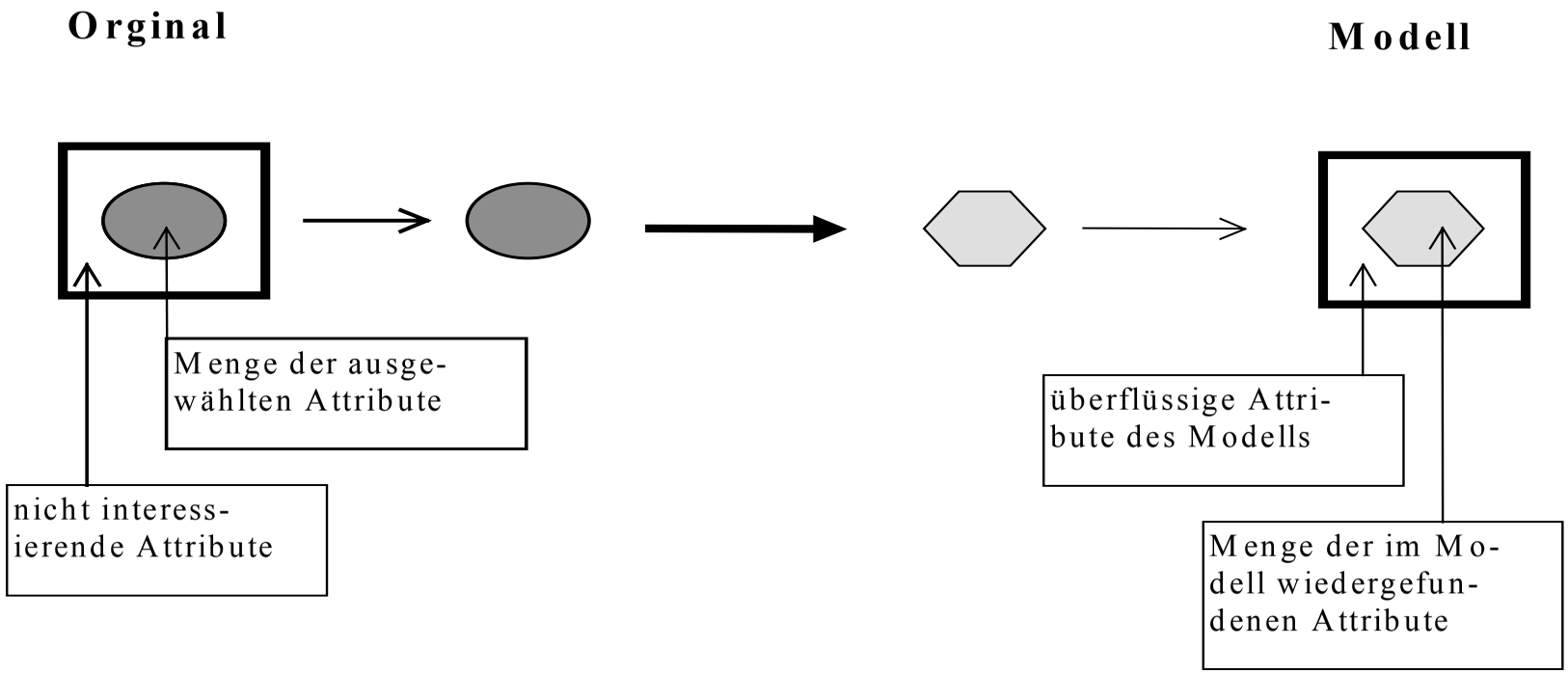


Abbildung 1-5: Schema zur Modellerstellung [modfiziert nach Stachowiak, 1983]

Hierzu wird das zugrunde liegende Original, also das klinische Operationsumfeld, analysiert und systematisch in Einzelschritte aufgeteilt. Im anschließenden Schritt werden die Einzelschritte ausgewertet, Kernattribute der klinischen Situation bestimmt und zur Vergleichbarkeit standardisiert. Abbildung 1-5 veranschaulicht die Entwicklung eines realitätsnahen Modelles schematisch. Aus diesen modelltheoretischen Betrachtungen ergeben sich Erstellungsprinzipien eines realitätsnahen Modelles von denen die Vorgehensweise bei der Planung der Studie abgeleitet wurde.

Wie beschrieben gelten Antibiotika als sichere Medikamente mit geringer Nebenwirkungsrate. In der zitierten Mainz-Marburg-Studie wurden jedoch Anhaltspunkte dafür gefunden, dass Antibiotika in der Komplexität des chirurgischen Eingriffes Effekte auf das kardiovaskuläre System haben können.

Die Interaktion einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der klinischen Mainz-Marburg-Studie konnte nur in einer epidemiologischen Studie erfasst werden, da unter der klinischen Situation weder eine Randomisierung hinsichtlich der Anwendung der Antibiotika erlaubt ist [Baum ML. et al., 1981], noch bei der geringen Inzidenz der schwersten Komplikationen diese auch etwa durch bewusstes Herbeiführen einer solchen Komplikation erzeugt werden dürfen. Aus diesen Gründen wurde eine Klinik-modellierende randomisierte Studie am Schwein als Modell der Interaktion perioperativer Prophylaxen am Beispiel von präoperativ applizierten Antibiotika entwickelt. Hierzu bedurfte es einer sorgfältigen Analyse des Originals und die Aufteilung in Einzelschritte wie oben beschrieben.

1.5.2.1 Analyse des Originals

Folgende Einzelschritte ergab die Analyse des Originals:

- vorhergehende Diagnostik und Prämedikation des Patienten am Operationstag.
- Etablieren einer stabilen Anästhesie.
- Standardisierte Operation mit Manipulationen (Laparatomie, Bewegen des Darmes und des Darminhaltes, Zug am Mesenterium, Auskühlung).

- Als möglicher Zwischenfall eine schwere intraoperative Komplikation (z.B. eine Blutung).
- Behandlung dieser Komplikation z.B. durch Volumensubstitution (hier HAES).
- Mögliche Reaktion auf applizierte Medikamente und Manipulationen (Histaminfreisetzung -> Anaphylaxie, pseudoallergische Reaktionen, direkte Arzneimittelwirkungen).
- Abschluss der Operation mit Hautnaht und Transport aus der Operationseinheit.
- postoperative Wiederherstellungsphase.

1.5.2.2 Auswahl der Kernattribute

Es wurden folgende charakteristischen Eigenschaften einer Standardoperation ausgewählt:

- Nahrungskarenz vor der Operation
- Prämedikation
- Anästhesie und Gabe von Prophylaxen
- Operation mit Laparatomie und Eventeration des Darminhaltes
- Perioperative Komplikation
- Reaktion auf diesen Zwischenfall

1.5.2.3 Suche nach geeigneten Modellen

Die Durchsicht der Literatur ergab kein schon bestehendes für unsere Problemstellung (nicht-antimikrobielle Wirkung von Antibiotika in der Komplexität der Operation) adäquates Modell. Als Anhalt galten Versuche, die in früheren Jahren am Institut für Theoretische Chirurgie an Schweinen und Hunden durchgeführt worden waren. Die Erfahrungen durch diese Versuche wurden in diese Studie mit eingebracht.

1.5.3 Das Schwein als Versuchstier

Das über Jahre etablierte Großtiermodell zur Untersuchung histaminabhängiger Reaktionen am Hund ist aufgrund einer veränderten Tierschutzgesetzgebung nicht mehr anwendbar. Daher musste nach einer alternativen Spezies gesucht

werden, die eine ähnlich hohe Inzidenz von auslösbaren Histaminfreisetzungs-reaktionen möglich macht und mit denen die Versuchsdurchführung ähnlich praktikabel war.

Wichtige Vorarbeiten für die Entwicklung eines Modells am Schwein gab es bereits aus den frühen 70er Jahren [Lorenz et al., 1971], in dem anaphylaktoide Reaktionen mit der Substanz 48/80 und Polymyxin B ausgelöst worden waren. Zu diesem Zeitpunkt konnte jedoch am nicht vorbehandelten Tier mit der Substanz 48/80 (3 mg/kg Körpergewicht (KG)) nur eine relativ geringe Inzidenz von 25% lebensbedrohlicher Reaktionen ausgelöst werden, und Polymyxin B wurde in einer Dosierung von 5 mg/kg KG nur kasuistisch untersucht. Diese Studie bestätigte damals die grundsätzliche Eignung des Schweinemodells, dies wurde aber wegen der günstigeren Bedingungen am Hund damals nicht weiter verfolgt [Lorenz et al., 1992a].

Das Hausschwein besitzt wegen seiner physiologischen Ähnlichkeit zum Menschen eine gute Verwendbarkeit in der chirurgischen Forschung. [Buttenkötter et al., 1979; Happke et al., 1975]. Dies spiegelt sich in der bevorzugten Verwendung des Schweins in der traumatologischen Schockforschung der letzten Jahre wieder [Bellamy et al., 1986; Berman et al., 1986].

Für die vorliegenden Untersuchungen wurde das Schweinemodell systematisch weiterentwickelt. Insbesondere durch die neue Form der Narkose mit kontrollierter mechanischer Ventilation nach Intubation wurden neue Wege eröffnet [Heinritzi K, König HE, 1988].

1.5.4 Erstellung eines neuen Modelles

Ein neues Modell zur realistischen Simulation einer allgemeinchirurgischen Operation wurde entworfen, welches die gewünschten Attribute enthielt und durch Modifikation auch an andere Szenarien angepasst werden kann.

1.5.5 Erprobung des erstellten Tiermodelles

In Vorversuchen wurden vereinfachte Versuchabläufe zur Definition der Einzelelemente durchgeführt, ehe die Hauptversuche mit Hinzufügen von Komplexitätsebenen beginnen konnten.

1.5.6 Anwendung des Modelles

In der Hauptstudie konnte nun die Brauchbarkeit des Tiermodelles sowie die Gültigkeit der erhobenen Parameter überprüft werden. Neben in Vorversuchen evaluierten Versuchsteilen

- stabile Narkose
- standardisierte Operation
- typische, schwere operative Belastung
- typische perioperative Histaminfreisetzung aus verschiedenen Gründen

wurden nun nach Prämedikation und Narkoseeinleitung und nach erreichen eines Steady-states Antibiotika randomisiert als experimentelle Variable verabreicht. Auf eine H_1/H_2-Antihistaminikaprophylaxe wurde bewusst verzichtet, da die Histaminfreisetzung und die periphere Histaminwirkung nach der Histaminfreisetzung bei der Volumensubstitution ein Teil des Modelles war und, bei steigender Systemkomplexität, gerade der Antibiotikaeffekt auf die Zielgröße einer anderen Prophylaxe Gegenstand der Untersuchung war. Bei der Auswahl der Antibiotika wurden, um eine kliniksnahe Modellierung zu erreichen, Standardkombinationen, welche in der Marburger Chirurgischen Klinik als Antibiotikaprophylaxen bei operativen Eingriffen eingesetzt werden, verwendet.

Als belastender Zwischenfall wurde eine große Blutung ($^1/_4$ des errechneten zirkulierenden Blutvolumens) durch einen zentral in der Aorta abdominalis liegenden Katheter ausgelöst. Die Hypovolämie wurde für 5 Minuten belassen um danach das verlorene Volumen durch eine kolloidale Infusionslösung (500ml HAES 10%) auszugleichen.

Dabei ist im Falle von kolloidalen Volumenersatzflüssigkeiten oder durch Blutpräparategabe mit einer Histaminfreisetzung oder -infusion zu rechnen. Da die Spontaninzidenz dieses Ereignisses für eine experimentelle Studie zu niedrig ist, wurde die Histaminliberation durch die Gabe von Polymyxin B kurz nach der Volumensubstitution mit einer zu erwartenden Inzidenz von 50% ausgelöst.

2 Ziele der Studie

Aus den bisherigen Ausführungen und der klinischen Erfahrung ergibt sich folgende Fragestellung der Arbeit:

- Beeinflusst eine präoperative Prophylaxe mit unterschiedlichen Antibiotika die hämodynamische Stabilität und Inzidenz von Histaminfreisetzungen während einer Operation mit komplizierenden Elementen im klinikadaptierten Tierversuch?
- Ist es möglich, die sich aus der Interaktion verschiedener prä- und perioperativer Prophylaxen ergebenden Komplexitäten im Rahmen einer Klinik-modellierenden randomisierten Studie (CMRT) dazustellen und so ein Modell zur Überprüfung sicherer medikamentöser Prophylaxen zu entwickeln?
- Bietet die Durchführung der Studie als CMRT eine aussagekräftige Grundlage für darauf aufbauende klinische Studien am Patienten?

3 Material und Methoden

Über die hohen Inzidenzen von Histaminfreisetzungen bei Patienten während der Narkoseeinleitung, Operationsvorbereitung und während des eigentlichen chirurgischen Eingriffes von 50 – 75% ist in umfangreichen prospektiven Studien an allgemeinchirurgischen Patienten berichtet worden. [Duda et al., 1992, Sattler et al., 1992]

Dabei konnte gezeigt werden, dass es sich bei den erhöhten Plasmahistaminspiegeln nicht um normale, gewissermaßen physiologische Schwankungen handelt, sondern um echte ereignisbezogene Freisetzungen des Mediators. Dabei konnten grundsätzlich zwei Freisetzungsmechanismen als gesichert gelten: Die direkte Freisetzung durch Gabe eines einzelnen Medikamentes und die Histaminfreisetzung durch spezifische Gewebstrauma während unterschiedlicher Operationsphasen.

Viele der vor und während einer Operation applizierten Medikamente besitzen dieses Potential, allergische und pseudoallergische Reaktionen in Form einer Histaminfreisetzung hervorzurufen. Insbesondere die häufig verwendeten Medikamente Alcuronium, Fentanyl und andere Opioide, Thiopental, Suxamethonium, Antibiotika sowie Plasmasubstitute zeigten hohe Inzidenzen an Histaminfreisetzungsreaktionen. Die Auswirkungen dieser Medikamente im Hinblick auf eine Histaminfreisetzung, die besonders offensichtlich für das Plasmasubstitut Haemaccel nachweisbar war, ließen sich nur in einem realen, komplexen präoperativen Szenario nachweisen [Lorenz et al., 1994a]. Das bedeutet aber auch, dass Nebenwirkungen anderer Medikamente, wie etwa von Antibiotika erst in Situationen mit komplizierenden Faktoren deutlich werden und damit der Überprüfung in vereinfachten reduktionistischen Modellen entgehen.

3.1 Erwünschte Histaminfreisetzung durch Compound 48/80 und Polymyxin B als Modell für eine medikamenteninduzierte, allergische oder pseudoallergische Reaktion im vereinfachten Modell.

Zur Vorbereitung der Klinik-modellierenden randomisierten Studie musste zunächst die Stabilität des perioperativen Tiermodells und die Kreislaufwirksamkeit der verwendeten Substanzen ohne zusätzliche komplizierende Bedingungen überprüft werden. Dies bedeutet im Einzelfall zuerst die Testung der Versuchskomponenten allein ohne den gemeinsamen Einsatz im komplexen Tiermodell.

Hierzu wurden die alleinigen Kreislaufwirkungen zweier Histaminliberatoren (Compound 48/80, Polymyxin B) und der Ablauf des Versuches am narkotisierten Schwein überprüft.

Die Anästhesie erfolgte wie in den späteren Hauptversuchen aus Gründen der größtmöglichen kardiorespiratorischen Stabilität den Vorschlägen von Jansen [Jansen, Mainz, persönliche Mitteilung an Professor Dr. Lorenz]: Piritramid und Pancuronium als Infusion ohne volatiles Narkosegas bei kontrollierter Beatmung des Versuchstieres. Prämedikation durch Midazolam (Dormicum®) in niedriger Dosierung (10mg).

In einer Vorversuchsserie zur Dosisfindung des Histaminliberators wurde nach Einleitung der Narkose und stabiler Beatmung 5 Tieren 5mg/kg Körpergewicht (KG) Substanz 48/80 appliziert und jeweils 5 Tieren die Dosen 5, 10 und 15 mg/kg KG Polymyxin B. Begleitend wurden, wie im späteren Hauptversuch auch, Blutdruck und Herzfrequenz registriert. Zur Plasmahistaminbestimmung wurden vor Gabe des Histaminliberators und 1, 5, 15, 30 und 50 Minuten nach Gabe jeweils 10 ml Blut über einen in der Vena cava inferior liegenden Katheter entnommen und wie später beschrieben aufgearbeitet.

Compound 48/80 wurde wegen geringer intrinsischer Kreislaufwirkung als Referenzsubstanz zur Definition der allein histaminbedingten Kreislauf-wirkungen ausgewählt.

Polymyxin B als Histaminliberator (daneben mit antibiotischer und endotoxinbindenen Aktivitäten sowie direkter Kreislaufaktivität) wurde gewählt, um in späteren, komplexeren Modellen die Modifikation sowohl der histaminbedingten als auch der nicht histaminbedingten Kreislaufreaktion durch eine unterschiedliche Antibiotikaprämedikation bewerten zu können.

3.1.1 Versuchstiere

Als Versuchskollektiv wurden insgesamt 60 Schweine in die Versuchsserien einbezogen. Davon waren 20 Schweine für die Vorversuche bestimmt, 10 Schweine wurden allein der Wirkung von 15 mg / kg KG Polymyxin B ausgesetzt, 30 Schweine nahmen an der Hauptversuchsserie mit unterschiedlicher Antibiotikaprämedikation teil. Die Schweine stammen aus einer Kreuzung von Pietren und Deutschem Hausschwein beiderlei Geschlechts mit einem Alter von mindestens 70 Tagen und einem Gewicht von 20-30 kg bezogen von einem Züchter aus dem Ebsdorfergrund (Lkr. Marburg/Lahn, Heinrich Bender, Ebsdorf, Mitglied des Ringverbandes Dt. Ferkelzüchter).

Die Schweine wurden eine Woche vor Operationstermin in der Versuchstieranlage des Klinikums Lahnberge, Marburg, angeliefert. In dieser Eingewöhnungszeit wurden sie jeweils zu zweit in Boxen im Inneren der Anlage gehalten. Als Futter wurde standardisiertes Ferkelfutter (Raiffeisen-Hessen) bis 24 Stunden vor Operationstermin gereicht sowie Wasser ad libidum bis zum Abend vor der Operation.

Die während des Versuchs verwendeten Substanzen, Verbrauchsmittel und Geräte sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur solche Tiere in den Versuch mit einbezogen, die durch ihren äußeren Habitus und ihr Verhalten einen gesunden Eindruck vermittelten.

3.2 Komplexe Klinik-modellierende randomisierte Studie mit Antibiotikaprophylaxe, chirurgischem Zwischenfall und allergischer sowie pseudoallergischer Medikamentenwirkungen

3.2.1 Studiendesign und Versuchsablauf

Die Experimente wurden streng nach dem Prinzip einer prospektiven randomisierten Studie durchgeführt. Vor Studienbeginn wurden für die Tiere 1-30 mit Hilfe der Geigy-Tafeln Zufallszahlen ermittelt, denen mit der Wahrscheinlichkeit von 0,33 die Gruppenzugehörigkeit zugeordnet wurde. Die Tiere wurden in der Reihenfolge ihrer Anlieferung durchnumeriert und so den Gruppen zugewiesen.

Der Stichprobenumfang für die Versuchstiere errechnet sich nach der Formel von Friedman (Friedman et al., 1985):

$$N = \frac{\left(z_\alpha \sqrt{2\overline{p}\left(1-\overline{p}\right)} + z_\beta \sqrt{p_1\left(1-p_1\right) + p_2\left(1-p_2\right)} \right)^2}{\left(p_2 - p_1\right)^2}$$

Es wurde eine 30%ige Veränderung von wenigstens einer Zielgröße (Häufigkeit histaminbedingter Reaktion) in den Gruppen angenommen bei einem α-Fehler von 0,05 und einem β-Fehler von 0,2, wodurch ein Stichprobenumfang von 10 Tieren pro Gruppe ermittelt wurde.

Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe2
50 ml NaCl i.v. (Kontrolle)	**Amoxicillin** 0,7 g/Einzeldosis **Clavulansäure** 0,07 g/Einzeldosis (Augmentan®) in 50 ml NaCl	**Cefuroxim** 0,5 g/Einzeldosis **Metronidazol** 0,17 g/Einzeldosis (Zinacef®, Clont®) in 50 ml NaCl

Tabelle 3-1: Antibiotikaapplikation in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit

Prämedikation
• Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-LaRoche) • Heparin (Liquemin® 25000 IE, Hoffmann-LaRoche)
Narkose/Volumenersatz
• Piritramid (Dipidolor®, Janssen) • Pancuronium (Pancuronium®, Curamed) • Hydroxyethylstärke 10% (HAES-Steril 10%) (Fresenius)
Antibiotika
• Metronidazol (Clont®, Bayer) • Cefuroxim (Zinacef®, Hoechst Marion Rousse) • Amoxicillin+Clavulansäure (Augmentan®, Smithkline-Beecham)
Histaminliberatoren
• Substanz 48/80 (Compound 48/80 C4227, Sigma) • Polymyxin B (Polymyxin B®, Pfizer)
Blutentnahmematerial
• EDTA-Monovetten 3 ml und 10 ml (Sarstedt) • Natriumcitrat-Monovetten 5 ml und 10 ml (Sarstedt) • Lithium-Heparinat- Monovetten 2 ml (Sarstedt) • Fluorid-Monovetten 2 ml (Sarstedt)
Geräte
• Hellige-Servomed-Apparatur SMV111 mit Einschüben zur elektronischen Messung von Herzfrequenz, EKG, Temperatur, systolischem und diastolischem Blutdruck • 1-Kanal-Schreiber, Rikadenki • Statham-Element, Hellige • Perfusor, Braun • Narkosespiromat 650, Dräger • Gascheck 947 Blutgasanalysesystem, AVL • Kühlzentrifuge J-221, Rotor JA 20.1, Beckman • Laborzentrifuge Minichrist, Heraeus • Fluorometer RF 540, Shimadzu

Tabelle 3-2: Medikamente, Verbrauchsmaterialien und technische Geräte der Großtierexperimente

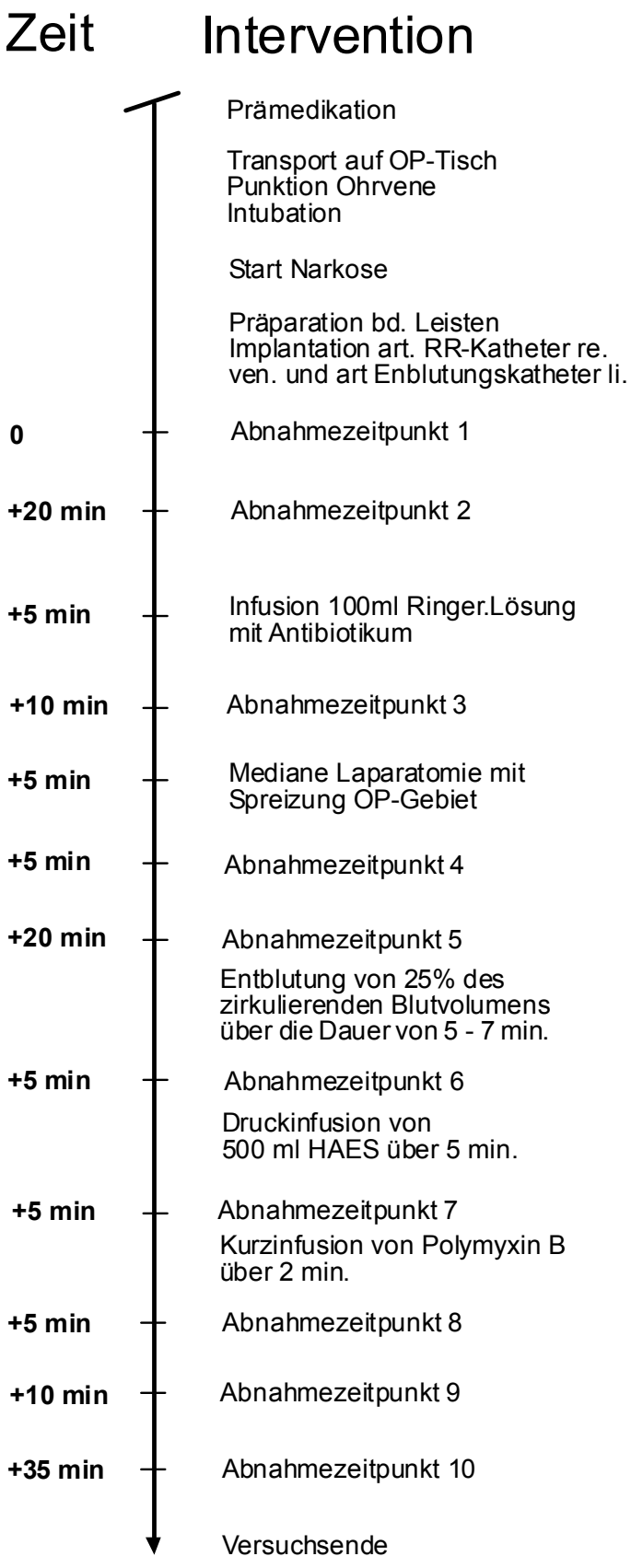


Abbildung 3-1: Schematischer Versuchsablauf

3.2.2 Prämedikation

Vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere 2500 I.E. Heparin subcutan injiziert. Nach einer Wartezeit von 30 Minuten wurden sie mit 10 mg Midazolam (Dormicum®) sediert, was immer zu einer ausreichenden Sedationstiefe führte.

3.2.3 Lagerung

Sobald sich das Tier ohne Abwehrbewegungen an den vier Läufen emporheben ließ, wurde auf einer Haustierwaage das Körpergewicht ermittelt und dokumentiert. Anschließend wurde das Tier in Rückenlage auf den Operationstisch gelagert. Die Extremitäten wurden locker an den Tisch fixiert, um das Operationsfeld zugänglich zu machen. Der gesamte Brust- und Bauchbereich wurden sorgfältig mit Seife und Bürste gereinigt. Dann wurde das Operationsfeld mit einem Hautdesinfizienz auf Alkohol-Jod-Basis (Braunovidon®, Fa. Braun) sorgfältig benetzt und trocknen gelassen. Nun wurden dem Versuchstier Elektroden zur Dreipunktableitung des EKG entsprechend dem Eindhovenschen Dreieck in die Haut eingestochen. Ein Fadenthermometer zur permanenten Temperaturkontrolle wurde ca. 5 cm in den Enddarm vorgeschoben. Weiter wurde mit einer Braunüle der Größe 1,2 mm (Fa. Braun, Melsungen) die linke Ohrvene punktiert.

3.2.4 Narkose

Über die in die linke Ohrvene eingelegte Braunüle wurde nun mit Hilfe eines Perfusors (Fa. Braun) ein Gemisch aus drei Ampullen Pancuronium (Ampulle á 4 mg) und vier Ampullen Piritramid (Dipidolor®, Ampulle á 7,5 mg) ad 30 ml NaCl 0,9% mit forcierter Geschwindigkeit bis zur gewünschten Relaxations- und Analgesietiefe appliziert. Danach wurde die Perfusorgeschwindigkeit auf 30 ml/Stunde zurückgestellt. Bei dieser Einstellung zeigten die Schweine eine gute Analgesie und Relaxation und reagierten auch bei stärkerem Schmerzreiz nicht mit Zeichen von Stress in Form von z.B. einer Erhöhung der Herzfrequenz.

3.2.5 Intubation

Nach der Sedierung und vor vollständiger Relaxation erfolgte die Intubation mit

einem Tubus der Größe 26 bis 32 Charriére. In 3 Fällen war es durch Intubationsprobleme notwendig, eine Tracheotomie vorzunehmen, um das Tier rechtzeitig mit Sauerstoff versorgen zu können. Die korrekte Lage des Tubus und gleichmäßige Belüftung beider Lungenhälften wurde nach Intubation mit einem Beatmungsbeutel (Fa. Ambu) und mit Hilfe eines Stethoskopes kontrolliert.

3.2.6 Beatmung

Nachdem das Tier intubiert oder tracheotomiert war und die richtige Lage des Tubus überprüft worden war, wurde es durch einen Dräger-Narkosespiromat 650 kontrolliert beatmet. Die Atemfrequenz wurde auf 10 Atemzüge / Minute bei einem Atemzugvolumen von 320 ml eingestellt, was ein Atemminutenvolumen von 3200 ml entspricht. Die Beatmung führten wir unter IPPV-Verhältnissen mit Raumluft durch.

3.2.7 Kontrolle der Beatmung

Nach dem Legen des ersten arteriellen Katheters in die Arteria femoralis des Versuchstieres entnahmen wir mittels einer heparinisierten Spritze Blut zur Blugaskontrolle, die mit einem Blutgasanalysegerät Gascheck AVL 947 durchgeführt wurde. Bei konstanter Beatmungsfrequenz wurde das Atemzugvolumen bei Bedarf so verändert, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck mindestens 80 mmHg, der Kohlendioxidpartialdruck höchstens 40 mm Hg betrug. Dies wurde 15 Minuten nach der ersten Blutgasanalyse ein weiteres Mal überprüft.

3.2.8 Präparation der Leiste

Das Operationsgebiet wurde gründlich gereinigt und eine chirurgische Hautdesinfektion betrieben. Bei ausreichender Narkosetiefe wurde eine in Längsrichtung verlaufende Hautinzision an der Volarseite der beiden Oberschenkel durchgeführt und der Adduktorenkanal aufgesucht. Die beim Menschen der A. femoralis superficialis entsprechende Arterie wurde zentral abgedrückt, peripher unterbunden und dann zwischen beiden Unterbindungen eingeschnitten, so dass die Extremitätenperfusion über die tiefen Muskeläste

erhalten bleibt. Nun wurde nach zentral ein dünner steriler Plastikkatheter (2 mm Durchmesser) bis in die Bauchaorta vorgeschoben und mit chirurgischem Nahtmaterial fixiert. An diesen Katheter wurde zur Messung des arteriellen Blutdrucks ein Statham-Druckmesselement angeschlossen. Dann wurde die Vena femoralis freigelegt, eine Venae sectio ähnlich dem Vorgehen bei der Arterie durchgeführt und ein größerer Katheter (3 mm Durchmesser) in die Vena cava vorgeschoben. Über diesen zentralen Zugang erfolgte später die Applikation der Medikamente und Infusionslösungen. Auf gleiche Art präparierten wir die Arteria femoralis superficialis der Gegenseite und legten einen größeren Katheter bis in die Beckenarterie. Dieser sollte zur späteren Entblutung des Tieres dienen. Die Operationsgebiete wurden nun mit Klemmen verschlossen.

3.2.9 Versuchsdurchführung

Bei stabiler Narkose, etabliertem Monitoring und implantierten Kathetern wurde nun zum Zeitpunkt 0 die erste Blutabnahme vorgenommen. (s. Abbildung 3-1).

3.2.10 Antibiotikaapplikation

Nach einem "Steady-State" von 20 Minuten seit Versuchsbeginn wurde in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit nach Randomliste das jeweilige Antibiotikum in 50 ml NaCl 0,9% gelöst und innerhalb von fünf Minuten über ein Infusionsbesteck, das an den venösen Katheter angeschlossen wurde, infundiert.

3.2.11 Mediane Laparatomie

Nach einer Ruhepause von zehn Minuten, einer darauf folgenden Blutentnahme und einer weiteren Pause von fünf Minuten wurde nun, um eine große Operation zu simulieren, eine große Laparatomie mit medianer Schnittführung auf der Linea alba vom Intercostalwinkel bis in die Leistenregion durchgeführt. Nach Beendigung der Schnittführung wurde das eröffnete Gebiet mittels einer Zwinge gespreizt und das Peritoneum der Raumluft ausgesetzt sowie der Dünndarm durch Zug am Mesenterium eventeriert.

3.2.12 Entblutung und Reinfusion

Fünf Minuten nach Laparatomie wurde eine weitere Probe genommen. 20 Minuten nach der Laparatomie erfolgte dann, nachdem wiederum eine Blutentnahme stattgefunden hatte die Entblutung über den zweiten arteriellen Katheter. Die Entblutungsmenge berechneten wir nach der Formel

Körpergewicht x 0,07 x 0,25 = Entblutungsmenge in ml.

Die so berechnete Entblutungsmenge wurde innerhalb eines Zeitraumes von fünf Minuten in ein Standgefäß abgeleitet. Diesen durch den Blutverlust hervorgerufenen Schockzustand hielten wir fünf Minuten aufrecht, um dann eine weitere Blutnahme durchzuführen.

Der Volumenersatz wurde mit 500 ml HAES-Steril (Fa. Fresenius) durchgeführt, da sich gezeigt hatte, dass eine Substitution mit Ringer-Lösung allein keine vollständige Restitution des Kreislaufes der Tiere erbringen konnte.

3.2.13 Auslösen einer medikamenteninduzierten allergischen oder pseudoallergischen Reaktion

Fünf Minuten nach Volumensubstitution und einer weiteren Blutentnahme wurde Polymyxin B® (Fa. Pfizer) in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht in 60 ml NaCl 0,9% - Lösung innerhalb von zwei Minuten intravenös appliziert.

3.2.14 Versuchsterminierung

Fünf und 15 Minuten nach Infusion von Polymyxin B® führten wir die achte und neunte Blutentnahme durch. Der Versuch wurde dann 50 Minuten nach der Infusion des Polymyxin B mit der zehnten Abnahme beendet und das Tier durch eine Injektion von 10 ml T 61 i.v. eingeschläfert.

3.3 Ablauforganisation

Der praktische Ablauf des Einzelversuches wurde in einem stets einsehbaren Versuchsablaufplan niedergelegt. Jede "online"-Messung und Beobachtung wurde auf speziellen Untersuchungsbögen protokolliert. Die gewonnenen Daten

wurden mit Hilfe des kommerziell erhältlichen Datenbanksystems D-BASE III+ (Borland) erfasst.

Ein logistisches Problem stellte die adäquate Gewinnung, Aufbereitung, Lagerung und Verteilung der gewonnenen Proben aus zehn verschieden Abnahmezeitpunkten dar. Erschwerend kam hinzu, dass insgesamt sieben Institutionen an der Messung der verschiedenen klinisch-chemischen Parameter beteiligt waren. Um Irrtümer bei Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung zu vermeiden, wurde ein Probenaufnahmebehältnis konstruiert, in das je nach Umfang der Abnahme Bohrungen für die verschiedenen Sarstedt-Monovetten und Eppendorf-Cups eingebracht waren. Die einzelnen Bohrungen wurden farbcodiert und Hinweise zur Aufbereitung und Empfänger dazugeschrieben. Zusätzlich wurden die Eppendorf-Cups mit der Versuchs- und der Abnahmenummer beschriftet und die Cups einer Abnahme, die für einen Empfänger bestimmt waren, in kleine Plastiktüten eingeschweißt, um die spätere Verteilung zu vereinfachen. Die Proben aller Abnahmezeitpunkte, von der ein Empfänger einen Teil erhalten sollte, wurden wiederum in einen Beutel eingeschweißt. Zur Sicherheit wurden noch zusätzlich Reserven der einzelnen Abnahmen zurückbehalten, um eventuell doch auftretende Verluste kompensieren zu können. Um die Haltbarkeit der Proben bis zur Verteilung zu gewährleisten, wurden sie nach der Abnahme auf Trockeneis gelagert und dann bei -80°C in einem Tiefkühlschrank eingelagert.

Die folgenden Abbildungen 3-2, 3-3 und 3-4 stellen den Ablaufplan und Verlaufsbogen dar, der bei jedem Versuch genau befolgt worden ist. Zusammen mit der Aufzeichnung von Herzfrequenz, Blutdruck und Temperatur sowie der Laborbestimmung der Blutwerte stellt der Verlaufsbogen die Grundlage für die spätere Auswertung dar.

Ablaufplan und Verlaufsbogen I.

Versuchsschweinnummer:	Untersucher:	Versuchsdatum:

Maßnahme	Medikament	Zeit	Abnahme-nummer	Probenentnahme
Prämedikation	Dormicum i.m.(10mg) (1 ml = 40 mg) **Menge=**			
auf OP-Tisch Braunüle Ohrvene Intubation	**vor** Intubation: 2 Amp. Dipidolor i.v. (1 Amp.= 7,5 mg) 1 Amp. Pancuronium i.v. (1Amp.= 4 mg)			
Start der Dauer-i.v. Narkose	**Perfusor:** 4 Amp. Dipidolor und 3 Amp. Pancuronium ad 30 ml; 30 ml/h **Ventilation:** TC 400 ml, Frequenz 15 / min Raumluftbeatmung			
Präparation beider Leisten: art. RR-Katheter re., ven. Kath.und art. Entblutungskath. li.		**Meßzeit-punkt = 0** bei stabiler Narkose,im-plantierten Kathetern und etabliertem Monitoring	1	1 x 10 ml EDTA Histamin
Blutgasanalyse	Änderungen der Ventilation nach erster BGA: TC: Frequenz: / min	sofort nach Implantation d. ersten art. Katheters		
Blutgasanalyse		15 min nach letzter BGA		
"steady state"		20 Min. nach Ende Implantation	2	**Große Abnahme:** **4 x 10 ml EDTA** **1 x 3 ml EDTA** **3 x 10 ml Citrat** **1 x 5 ml Citrat** **1 x 2 ml Vollblut** **1 x 2 ml Lactat**
Infusion 100 ml Ringer mit Antibiotikum		5 Min.		

Abbildung 3-2: Versuchsablaufprotokoll Seite 1 mit Procedere an bestimmten Phasen

Ablaufplan und Verlaufsbogen II.

Versuchsschweinnummer:	Untersucher:	Versuchsdatum:

		10 Min.nach Ende Antibio-tikum	3	**Große Abnahme:** **4 x 10 ml EDTA** **1 x 3 ml EDTA** **3 x 10 ml Citrat** **1 x 5 ml Citrat** **1 x 2 ml Vollblut** **1 x 2 ml Lactat**
Mediane Laparatomie mit Spreizung OP-Gebiet		5 Min. nach Ende Abnahme		
"steady state"		5 Min. nach Ende Laparatomie	4	1 x 10 ml EDTA Histamin
		20 Min. nach Ende Laparatomie	5	**Große Abnahme:** **4 x 10 ml EDTA** **1 x 3 ml EDTA** **3 x 10 ml Citrat** **1 x 5 ml Citrat** **1 x 2 ml Vollblut** **1 x 2 ml Lactat**
Entblutung: (KG x 0,07 x 0,25) Blutmenge in ml:		5-7 Min.		
"steady state" Druckinfusion	 500 ml HAES	5 Min nach Ende Entblutung 5 Min.	6	1 x 10 ml EDTA Histamin 1 x 3 ml EDTA für kl. BB
"steady state"		5 Min nach Ende Infusion	7	1 x 10 ml EDTA Histamin 1 x 3 ml EDTA für kl. BB
Auslösen anaphylaktischer Schock	Polymyxin B 15mg/kg/KG	2 Min Kurzinfusion		
		5 Min nach Polymyxin B	8	1 x 10 ml EDTA Histamin
"steady state"		15 Min nach Polymyxin B	9	1 x 10 ml EDTA Histamin 1 x 3 ml EDTA für kl. BB

Abbildung 3-3: Versuchsablaufprotokoll Seite 2

Ablaufplan und Verlaufsbogen III.

Versuchsschweinnummer:	**Untersucher:**	**Versuchsdatum:**

"steady state"		50 Min. nach Ende Polymyxin B (60 Min nach Ende HAES)	10	**Große Abnahme:** **4 x 10 ml EDTA** **1 x 3 ml EDTA** **3 x 10 ml Citrat** **1 x 5 ml Citrat** **1 x 2 ml Vollblut** **1 x 2 ml Lactat**
Versuchsende	10 ml T61		11	**vorher:** 5 x 10 ml EDTA 2 x 10 ml Citrat

Abbildung 3-4: : Versuchsablaufprotokoll Seite 3

3.4 Parameter

Während unserer Studie sind zu zehn Abnahmezeitpunkten Blutproben gewonnen und aufgearbeitet worden. Zu den vier definierten Abnahmezeitpunkten (2, 3, 5, 10; siehe Versuchsablaufschema) wurden außer Histamin, Blutdruck und Herzfrequenz weitere klinisch-chemische Parameter bestimmt: Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Cortisol, Prolactin, Vasopressin, Glukose, Glycerin, CK, CK-MB, Adrenalin, Noradrenalin, Quick, PTT, Fibrinogen, Fibrinmonomere, Lactat, Kalium, Natrium. Abgesehen von Plasmahistaminspiegel und den hämodynamischen Parametern sind die erhobenen Parameter nicht Thema dieser Arbeit.

3.4.1 Kreislaufparameter

Der arterielle Blutdruck in der Bauchaorta wurde über einen arteriellen Katheter mittels Statham-Element und eines Hellige Druckmessgerätes aufgenommen. Die Herzfrequenz wurde über Einstichelektroden, die entsprechend dem Eindhovenschen Dreiecks in die Haut eingestochen wurden, aufgenommen. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde mit Hilfe eines Rikadenki Ein-Kanal-Schreibers über den gesamten Versuchszeitraum aufgezeichnet. Die Eichung des Systems erfolgte vor jedem Einzelversuch über eine regelbare Quecksilbersäule. Mittels eines in die Hellige Apparatur integrierten Acht-Kanal-Schreibers wurden die Körpertemperatur und die Pulsfrequenz aufgezeichnet.

3.4.2 Plasmahistaminspiegel

Zur Erfassung der Dynamik des Plasahistaminspiegels während des Versuchsablaufes wurde zu zehn definierten Zeitpunkten Bluabnahmen durchgeführt.

a) Probennahme

Das Blut für die Plasmahistaminbestimmung wurde direkt aus dem in der Vena cava inferior liegenden Katheter in ein 10 ml fassendes EDTA-Röhrchen der Fa. Sarstedt gezogen. Vor jeder Entnahme wurden 10 ml Blut über eine Spritze

abgezogen und verworfen, um eventuell im Katheter stehendes älteres Blut zu entfernen um die Verfälschung der Plasmahistaminwerte durch eine artifizielle Spiegelerhöhung des im Katheter stehenden Blutes zu verhindern. Anschließend wurde der Katheter mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung wieder freigespült.

b) Plasmapräparation der gewonnenen Histaminproben

Die befüllten EDTA-Röhrchen wurden in einem Eiswasserbad auf unter 10°C heruntergekühlt und innerhalb der nächsten fünfzehn Minuten nach Probennahme zur Abtrennung der korpuskulären Bestandteile des Blutes, insbesondere der histaminreichen Thrombozyten, bei 20.000 x g und 10°C in einer Beckman-Zentrifuge für 10 Minuten zentrifugiert. 4 ml des Plasmüberstandes wurden mit Hilfe einer Eppendorfpipette vorsichtig abpipettiert und zur Eiweißfällung mit 2 M Perchlorsäure versetzt. Bis zur Bestimmung wurden die Proben bei - 20°C gelagert.

3.4.3 Sonstige Parameter

a) Blutgase

Die Werte pO_2, pCO_2 und BE wurden zum ersten Mal nach Implantation des ersten arteriellen Katheters und dann 15 Minuten später zur Kontrolle der Ventilation bestimmt. Für diese Blugasanalyse wurde aus dem ersten arteriellen Katheter mittels einer 2 ml-Spritze (Sarstedt), in deren Luer-Lock-Konus sich ca. 1/10ml Heparin (Liquemin 25.000 I.E.) befand, Blut abgezogen. Zuvor waren 5 ml Blut abgenommen worden, um im Katheter stehendes Blut zu entfernen und nach der Analyseabnahme zurückgegeben. Anschließend wurde der Katheter mit 5 ml NaCl 0,9%-Lösung wieder freigespült. Die Analyse führten wir mit dem AVL Gascheckgerät 947 durch. Das Gerät wurden nach Anleitung des Herstellers gewartet und geeicht.

b) Körpertemperatur

Die Temperatur wurde über ein rektal plaziertes Fadenthermometer abgenommen.

c) Serumlaktatkonzentration

Das Blut wurde zu den Zeitpunkten der großen Abnahmen mit einem 2 ml-Fluoridröhrchen der Fa. Sarstedt abgenommen und innerhalb einer halben Stunde in das Labor der klinischen Chemie des Klinikums der Philipps-Universität transportiert, wo die Laktatkonzentration sofort gemessen wurde.

3.4.4 Plasmahistaminbestimmung nach Lorenz

Die Plasmahistaminbestimmung erfolgte nach der von Lorenz [Lorenz et al, 1972] vorgeschlagenen Methode, die die Ionenaustauschchromatographie, die Lösungsmittelverteilungschromatographie und die Kondensation mit o-Phtadialdehyd besteht.

3.4.5 Definition des Histaminfreisetzungsereignisses

Die unter Einbeziehung der Präparationsvariation gewonnenen Variationskoeffizienten lagen zwischen 9,66 und 12,99 % bei einem Mittelwert von 11,7 % und einer Standardabweichung von 1,7. Beim Schwein liegen die basalen Histaminwerte grundsätzlich höher als beim Menschen. Daher spielt die Ungenauigkeit der Plasmahistaminbestimmungsmethode keine Rolle. Da beim Schwein die Histaminfreisetzungsereignisse deutlicher im Sinne eines Ja/Nein-Ereignisses verlaufen als beim Menschen wurde eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels um das Dreifache des mittleren Variationskoeffizienten plus einer Standardabweichung als Histaminfreisetzungsereignis festgelegt. Daraus ergab sich eine Abweichung von 3 x (11,7% + 1,7%), also ungefähr 50 %. Definitionsgemäß liegt somit ein Histaminfreisetzungsereignis vor, wenn der gemessene Plasmahistaminspiegel mehr als 50% über dem Vorwert liegt. Diese Definition wurde in den Vorexperimenten nach Gabe von 48/80 und Polymyxin B überprüft und als brauchbar angenommen.

3.4.6 Statistik

Für die beschreibende Statistik wurde das Median/Perzentilsystem verwendet, weil eine Normalverteilung der Daten nicht vorausgesetzt werden konnte. Hierzu wurden die Urwerte der Daten über ein kommerziell erhältliches Datenbankprogramm (DBase III+) erfasst und später mit dem Statistikprogramm SAS (Campuslizenz der Universität Marburg)

weiterverarbeitet. Die Berechnung der Unterschiede zwischen den drei Gruppen erfolgte mit dem χ^2-Test für k Stichproben und mit der parameterfreien Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis.

3.4.7 Einzelmerkmalsklassifikation

Da die erste Datenanalyse ergab, dass allein der Vergleich der Werte im Median/Perzentilsystem bzw. über eine Kruskal-Wallis-Varianzanalyse den Verlauf der Experimente nur unzureichend widerspiegelte, wurde in den drei Gruppen die Histaminfreisetzungsreaktion definiert, um sie als nominale Ereignisse miteinander vergleichen zu können. Zur Beurteilung der hämodynamischen Verläufe in Abhängigkeit von Histaminfreisetzungsereignissen wurden die Kreislaufparameter mit einem Digitalisierbrett in ein binäres Format überführt, grafisch aufgearbeitet und nebeneinander abgebildet. Hierdurch konnten dann verschiedene Reaktionstypen auf eine Histaminfreisetzung erkannt werden. Aufgrund der einheitlichen Morphologie war die Zuordnung von Reaktion und Histaminfreisetzung weitestgehend eindeutig möglich. Dieses Vorgehen erwies sich als brauchbarer als die fixe Festlegung einer Blutdruck- oder Herzfrequenzdifferenz wegen der nicht unerheblichen Schwankungsbreite der Ausgangswerte. Die Klassifikation der Freisetzungsereignisse erfolgte durch einen Kliniker (Chirurg) und einen Theoretischen Chirurgen, die beide für die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Tiere verblindet waren, um eine Voreingenommenheit (BIAS) zu vermeiden. Die so festgelegten Nominalklassifikationen wurden dann mit dem χ^2-Test über die drei Gruppen geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Antibiotikaprophylaxe und kardiovaskuläre Störungen (histamin- und nicht-histaminbedingt) in der komplexen, Klinik-modellierenden randomisierten Studie

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um ein neu entwickeltes Klinik-modellierendes Tiermodell zum Studium der komplexen Interaktionen verschiedener Maßnahmen vor und während einer allgemeinchirurgischen Operation (beispielsweise der anterioren Rektumresektion). Dieses neu entwickelte Tiermodell erwies sich als durchführbar und stabil. Um die Validität der Einzelschritte zu bestätigen, mussten die einzelnen Teile des Modells überprüft und auf Fehleranfälligkeit untersucht werden.

Dazu wurde das Modell in 3 verschiedene Stufen der Komplexität gestaffelt:

Allein histaminbedingte Wirkungen hervorgerufen durch den klassischen Histaminliberator Compound 48/80 im vereinfachten Versuchsaufbau (reduktionistisches Ausgangsmodell).

Histaminbedingte und nicht histaminbedingte kardiovaskuläre Störungen durch das Antibiotikum Polymyxin B im vereinfachten Versuchsaufbau. (1. Stufe der Komplexität)

Verschiedene Antibiotikaprophylaxen, operativer Eingriff, Blutung mit anschließender Volumensubstitution als zusätzlich komplizierende Elemente wie in der klinischen Realität (Komplexes klinikmodellierendes randomisiertes Tiermodell).

4.2 Reduktionistisches Modell: Kardiovaskuläre Reaktionen am Schwein nach Gabe von Compound 48/80.

Zur Klassifizierung der alleinigen histaminbedingten Kreislaufreaktion wurden zunächst fünf Tiere ohne komplizierende Blutung und Antibiotikagabe allein dem Histaminliberator Compound 48/80 ausgesetzt und Kreislaufreaktionen sowie Histaminfreisetzungen als Zielvariablen gemessen. Compound 48/80

bewirkt gegenüber Polymyxin B eine reine Histaminliberation ohne eigene intrinsische Kreislaufwirkung. Es kann also mit dieser Substanz die alleinige Histaminwirkung am Versuchstier untersucht werden. Die unten dargestellten Ergebnisse wurden mit einer Dosis von 5 mg Compound 48/80 pro kg Körpergewicht erreicht, die in Vorversuchen als optimal ermittelt worden war.

Nach Gabe der 5 mg Compound 48/80 pro kg Körpergewicht zeigten alle 5 Tiere eine Histaminfreisetzung mit einem Anstieg des Plasmahistaminspiegels von mehr als 50% verglichen mit dem Vorwert (100 % Response-Rate). Alle Schweine entsprachen somit der aufgestellten Definition einer Histaminfreisetzung. Der Anstieg des Plasmahistaminspiegels nach einer Minute erreichte teilweise das 30fache des Ausgangswertes. In der Regel trat die Histaminfreisetzung schon eine Minute nach Compound 48/80-Gabe ein. Der Plasmahistaminspiegel erhöhte sich im Median von 2,4 ng/ml vor Gabe von Compound 48/80 auf 25,55 ng/ml eine Minute nach Gabe. Fünf Minuten nach Compound 48/80-Gabe sank der Plasmahistaminspiegel wieder leicht auf einen Medianwert von 24,75 ng/ml um im weiteren Verlauf des Versuches kontinuierlich weiter zu sinken (Bateman-Kurve). 50 Minuten nach Versuchsbeginn lag der Histaminspiegel im Median dann bei 7 ng/ml.

Durch die Kreislaufwirkung des gestiegenen Plasmahistaminspiegels fielen die Werte des systolischen Blutdruckes eine Minute nach Compound 48/80-Gabe von im Median 180 mmHg auf 110 mmHg um nach fünf Minuten noch weiter auf 95 mmHg abzufallen. Nach 15 Minuten war dann ein Anstieg auf 125 mmHg zu messen um dann erneut auf den im Median tiefsten Wert von 90 mmHg abzufallen. Zum Ende des Versuches pendelten sich die systolischen Blutdruckwerte dann auf einen Wert von 120 mmHg ein. Bemerkenswert war die große Streuung der Werte (s. Tabelle 4-1). Ähnlich dem systolischen Blutdruck verhielt sich der diastolische Blutdruck.

Eine Minute nach Gabe von Compound 48/80 erhöhte sich die Herzfrequenz von im Median 182 Schlägen pro Minute auf 228. Ihren höchsten Wert erreichte sie nach fünf Minuten mit 232 Schlägen um dann langsam auf einen medianen Wert von 213 Schlägen 30 Minuten nach Substanzgabe abzusinken.

Es ließ sich mit Compound 48/80 die typische Morphologie einer histaminbedingten Kreislaufreaktion beim Schwein eindrucksvoll darstellen. Sie bestand aus einer plötzlichen Tachykardie mit gleichzeitiger Hypotension. Als Ausdruck dieses Phänomens ist der hohe Korrelationskoeffizient von 0,87 (Spearman-Rank-Test) zwischen Zunahme des Plasmahistamins und Abnahme des systolischen Blutdruckes fünf Minuten nach Applikation von Compound 48/80 zu sehen. Ab einer bestimmten Größenordnung der Plasmahistaminfreisetzung kam es zu keiner stärkeren Ausprägung der Hypotension über einen Wert von Δ110 mmHg hinaus. Hierbei scheint es sich, vorbehaltlich der kleinen Fallzahl von fünf Versuchstieren um einen sogenannten „Ceiling-Effect" zu handeln.

4.3 Erweitertes Modell: histaminbedingte und nicht histamin-bedingte Kreislaufreaktionen nach Gabe von Polymyxin B.

Zur Darstellung einer Kombination von histamin- und nicht histaminbedingten Reaktionen wurde bei 10 Versuchstieren bei stabiler Narkose intravenös Substanz Polymyxin B in der Dosierung von 15 mg / kg Körpergewicht verabreicht. Polymyxin B erzeugte bei 5 der 10 Tiere eine klassische Histaminfreisetzung nach dem Muster von Compound 48/80. Bei den anderen fünf Versuchstieren zeigten sich kardiorespiratorische Wirkungen, die an keine Histaminfreisetzung gekoppelt waren. Damit konnte deutlich gemacht werden, dass Polymyxin B als Modellsubstanz für beide Typen von Störungen, also als Modellsubstanz für Histaminfreisetzung und als Modell für kardiorespiratorische Wirkungen, Verwendung finden konnte.

Die Dosis von 15 mg / kg KG war in den Vorversuchen ermittelt worden um eine „response-rate" von 50% zu erreichen. Dies macht in den weiteren komplexeren Vorversuchen sowohl eine Abweichung nach oben oder unten möglich (klinikadaptiertes Modell durch submaximale Effekte).

Durch die unterschiedlichen Verlaufsmuster gaben mediane Werte, wie in den Hauptversuchen auch, die eigentliche Situation während der Experimente nur unzureichend wieder.

Bei 5 Schweinen (50%) fand sich fünf Minuten nach Applikation des Histaminliberators ein Plasmahistaminanstieg um das 4 - 10fache des Ausgangswertes, regelmäßig wie bei der Applikation von Compound 48/80 gefolgt von Hypotension und sich schnell entwickelnder Tachykardie. Fünf Tiere zeigten keine der Definition entsprechende Erhöhung der Plasmahistaminspiegel, boten aber ein Kreislaufmuster, das einer nicht histamin-bedingten kardiovaskulären Wirkung entsprach. Dieses Muster zeigte sich in einer initial kurzen Hypotension mit konsekutiver moderater Herzfrequenzzunahme. Als Ausdruck dieser nicht histaminbedingten Reaktion war die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hypotension und dem Anstieg des Plasmahistaminspiegels nur r=0,31. Dagegen war 15 Minuten nach Applikation von Polymyxin B, also nach Abklingen der initialen, nicht histaminbedingten Störung und Fortbestehen der freigesetzten Plasmahistaminwirkung ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Abnahme des systolischen Blutdruckes und Zunahme des Histaminspiegels mit einem Korrelationskoeffizienten von r=0,93 zu sehen. Verglichen mit den histaminbedingten Reaktionen, die von der Morphologie wie die Versuche mit Compound 48/80 aussahen, verliefen die nicht histaminbedingten in einem deutlich geringeren quantitativen Ausmaß.

Medianwerte für Plasmahistaminkonzentration, systolischen, diastolischen Blutdruck sowie Herzfrequenz sowie die Spannweiten sind aus der Tabelle 4-2 zu ersehen.

	vor 48/80	1 Min nach 48/80	5 Min nach 48/80	15 Min nach 48/80	30 Min nach 48/80	50 Min nach 48/80
Plasmahistamin (ng/ml)	2,4 (1,75-4,00)	25,55 (5,2-100,00)	24,75 (3,06-79,3)	18,10 (2,5-55,0)	13,5 (2,10-39,60)	7,00 (1,90-23,30)
RR systolisch (mmHg)	180 (145-185)	110 (70-165)	95 (45-160)	125 (55-160)	90 (75-165)	120 (90-165)
RR diastolisch (mmHg)	125 (100-130)	80 (50-110)	65 (25-110)	70 (30-120)	60 (40-125)	80 (55-120)
Herzfrequenz (bpm)	182 (137-213)	228 (215-238)	232 (210-236)	217 (200-238)	213 (198-241)	213 (206-240)

Tabelle 4-1: Histaminfreisetzungen und kardiovaskuläre Störungen durch Substanz 48/80 beim Schwein. Inzidenz der Freisetzungsreaktion 5 von 5 (n=5 Tiere, Mediane, Spannweiten).

	vor Polymyxin B	1 Min nach Polymyxin B	5 Min nach Polymyxin B	15 Min nach Polymyxin B	30 Min nach Polymyxin B	50 Min nach Polymyxin B
Plasma-histamin (ng/ml)	4,30 (1,83-10.0)	5,50 (3,30-95,40)	5,00 (2,80-52,20)	13,40 (4,10-52,40)	9,93 (3,40-77,36)	7,15 (5,30-50,03)
RR systolisch (mmHg)	119 (95-160)	100 (80-130)	90 (55-120)	100 (40-130)	92,5 (40-125)	85 (75-120)
RR diastolisch (mmHg)	57,5 (40-115)	60 (40-100)	50 (30-75)	57,5 (25-80)	50 (25-80)	47,5 (30-75)
Herzfrequenz (bpm)	89,5 (72-130)	140 (76-204)	126 (89-210)	136 (109-181)	130 (93-167)	135 (87-195)

Tabelle 4-2: Histamin-bedingte und nicht-histaminbedingte Kreislaufwirkungen nach Gabe von Polymyxin B 15 mg pro kg KG (n=10, Median, Spannweite). Inzidenz der Freisetzung: 5 von 10 Schweinen.

Durch die Einstellung der Inzidenz der histaminabhängigen Reaktion auf 50% wurden die vermeintlichen Modellvoraussetzungen zur weiteren Erhöhung der Komplexität geschaffen. Alle weiteren Einflussfaktoren konnten so die Reagibilität (wie in der Realität) sowohl erhöhen als auch erniedrigen und gingen nicht in einem alles übersteuernden Effekt unter.

Zusammenfassend kann also gesagt werden:

Histaminfreisetzungen treten unter Polymyxin B bei einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht mit einer Inzidenz von 50% im Modell ohne Blutungsschock und Antibiotikaprophylaxe auf.

Es lassen sich eindeutig zwei Reaktionstypen für histaminbedingte und nicht histaminbedingte Kreislaufeffekte herausarbeiten, deren Inzidenz und Modifikation ein brauchbares Kriterium für die Analyse der Effekte im erweiterten Versuch darstellen.

Wenn Histamineffekte auftreten, so ist ihr Effekt so überschießend, dass die nicht histaminbedingten Wirkungen von Polymyxin B weitestgehend verdeckt werden.

Polymyxin B allein zeigt bei nicht histaminbedingten Störungen eine kürzere Hypotension mit langsamem Anstieg der Herzfrequenz und langsamerer Erholung des Blutdruckes.

Daraus folgt, dass Polymyxin B sich als Modellsubstanz für das klinisch komplexe Modell der Antibiotikaprophylaxe und der histamin- und nicht histaminbedingten kardiovaskulären Störungen gut eignet.

4.4 Komplexes Modell: Verschiedene Antibiotikaprophylaxen, operativer Eingriff, Blutung mit Volumenersatz und Komplikation durch Polymyxin B.

Der Versuchsaufbau dieses neu entwickelten Tierversuchsmodells zeigte hervorragende Stabilität und Reproduzierbarkeit. Die Zielgrößen Histaminspiegel, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz waren in den medianen Werten sowohl in den einfachen Versuchen ohne komplizierende Faktoren wie auch in den komplexen Versuchen mit Antibiotikagabe bis zum Zeitpunkt des Auslösens eines Blutungsschockes durch Entblutung von 25% der errechneten Blutmenge vergleichbar bzw. wiesen nur sehr geringe Unterschiede auf. Die Entblutung von 25% des Blutvolumens führte zu einer in allen Gruppen reproduzierbaren Hypotension. Kein Tier ging für die Analyse verloren.

4.4.1 Gruppenvergleiche der verschiedenen Phasen des komplexen Modelles: histamin- und nicht histaminbedingte Störungen

4.4.1.1 Präoperative Phase

Nach Einbringen der arteriellen Katheter und des venösen Katheters zeigten sich vergleichbare Werte der Zielgrößen in allen drei Gruppen. Durch die Gabe der Testantibiotikakombinationen Cefuroxim/Metronidazol und Amoxicillin/ Clavulansäure konnten keine Veränderungen der Parameter für Plasmahistamin, Blutdruck und Herzfrequenz nachgewiesen werden.

4.4.1.2 Intraoperative Phase

Die große mediane Laparatomie zeigte bei allen drei Versuchsgruppen keine signifikant unterschiedlichen Kreislaufparameter oder Plasmahistaminspiegel.

Erst der artifiziell hervorgerufene Blutungsschock durch die Entnahme von 25% des zirkulierenden Blutvolumens innerhalb von 5 Minuten war in der Lage, Unterschiede zwischen den Gruppen hervorzurufen. So erhöhte sich der

Plasmahistaminspiegel in der Kontrollgruppe (kein Antibiotikum) von 6,23 vor auf 8,62 ng/ml nach der Entblutung. Der Plasmahistaminwert verdoppelte sich in der Gruppe 1 (Amoxicillin/Clavulansäure) sogar von 6,57 vor auf 11,45 ng/ml. Die Erhöhung des Plasmahistaminspiegels in der Gruppe 2 (Cefuroxim/Metronidazol) war dagegen eher moderat (6,31 ng/ml vor und 7,85 ng/ml nach Entblutung). Durch die Kruskal-Wallis-Varianzanalyse ergab sich eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,04$ für die Annahme eines echten Unterschiedes zwischen den drei Gruppen. Die Mediane der Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck zeigten keine statistisch relevanten Unterschiede auf. Die Herzfrequenzen waren im Gruppenvergleich ebenfalls statistisch nicht unterschiedlich.

4.4.1.3 Volumensubstitution zur Behandlung des Blutverlustes mit HAES (Hydroxyaethylstärke) - Lösung 10%ig

Durch das Substituieren des Volumenmangels mit 500 ml HAES-Infusionslösung kam es in allen drei Gruppen zu einer vergleichbaren Erholung der Kreislaufwerte. Der systolische Blutdruck erreichte wieder normale Werte, der diastolische Druck erholte sich ebenfalls wieder. Nur die Herzfrequenzwerte blieben, obwohl gesunken, auf einem höheren Niveau als zuvor.

4.4.1.4 Intraoperative Gabe von Polymyxin B: Modellierung histamin- und nicht histamin-bedingter Störungen

5 Minuten nach Gabe von Polymyxin B kam es in der Gruppe 0 (Kontrollgruppe) und in der Gruppe 1 (Amoxicillin / Clavulansäure) zu einem Anstieg des medianen Plasmahistaminspiegels um das 7 - 10fache der vorherigen Werte. In der Gruppe 2 (Cefuroxim / Metronidazol) konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden - die Werte stiegen nur leicht im Median von 5,08 auf 6,71 ng/ml. 15 Minuten nach Gabe von Polymyxin B konnte dieser Effekt, bei wieder fallenden Plasmahistaminwerten, bestätigt werden. Hinzuweisen ist aber auf die enorme Spannweite der Einzelmeßwerte. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag in der Kruskal-Wallis-Varianzanalyse bei $p < 0,12$ fünf Minuten nach Gabe von

Polymyxin B und $p < 0,08$ 15 Minuten Polymyxin B - Gabe.

Nach Polymyxin B-Gabe zeigt sich, dass in den Gruppen 0 und 1 der diastolischen Blutdruckwerte erst einmal stark fällt, um sich dann bis zum Ende des Versuches wieder zu erholen. Dies ist in der Gruppe 2 nicht zu beobachten. Der Medianwert sinkt von 80 mmHg vor der Gabe von Polymyxin B auf 50 mmHg, um sich dann 15 Minuten später wieder leicht zu erholen um dann erneut auf 50 mmHg abzusinken. Auch die Herzfrequenz verhält sich in der Gruppe 2 nicht so wie in Gruppe 0 und 1. Anstatt nach der Gabe von Polymyxin B gleich zu bleiben oder langsam zu sinken, steigt die Frequenz sogar konstant weiter an. 50 Minuten nach der Gabe des Histaminliberators hatten sich die Werte der Gruppen dann wieder weitgehend einander angenähert.

Der mediane Gruppenvergleich erbrachte somit einen Einfluss der Antibiotikaprophylaxe auf die Plasmahistaminfreisetzung und die Kreislaufparameter erst in der chirurgischen Komplikation, der Blutung, bzw. abgeschwächt, auch nach Auslösen der intraoperativen Histaminfreisetzung. Somit muss mit solchen Interaktionen dann gerechnet werden, wenn der intraoperative Verlauf durch besondere Umstände kompliziert wird (Interaktion von Risiken und Prophylaxen).

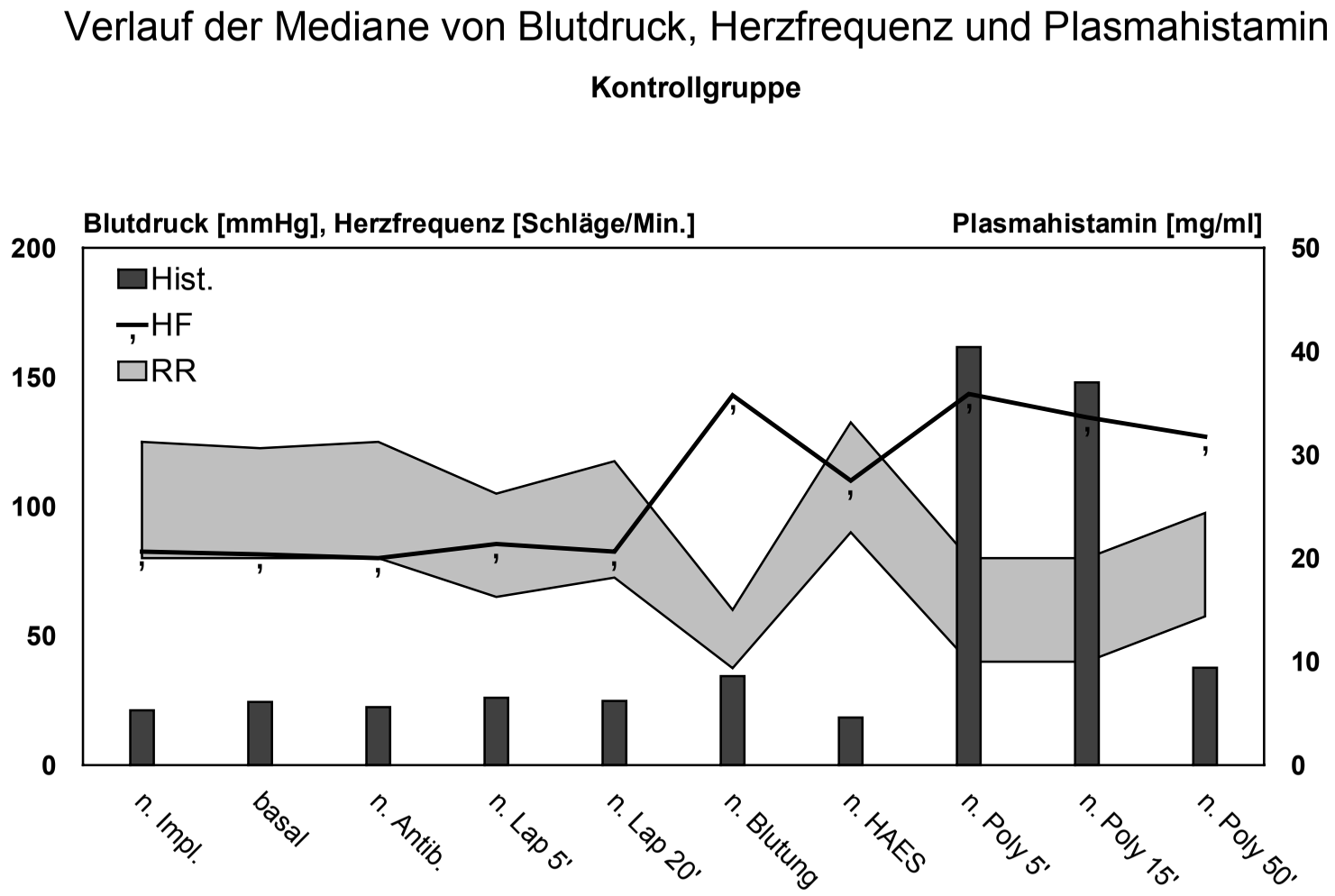


Abbildung 4-1: Mediane von Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmahistamin der Gruppe 0, Kontrollgruppe

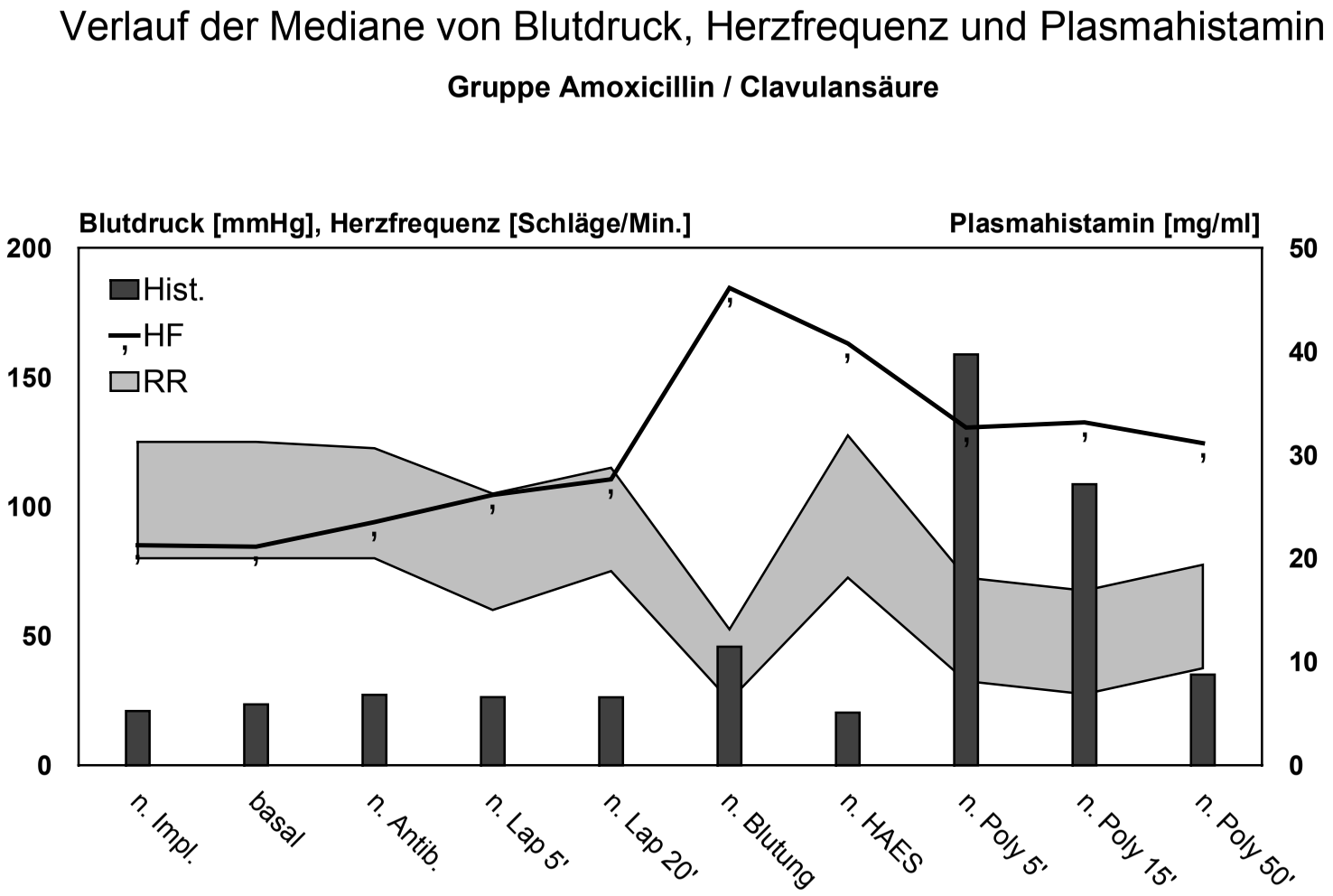


Abbildung 4-2: Mediane von Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmahistamin der Gruppe 1, Amoxicillin / Clavulansäure

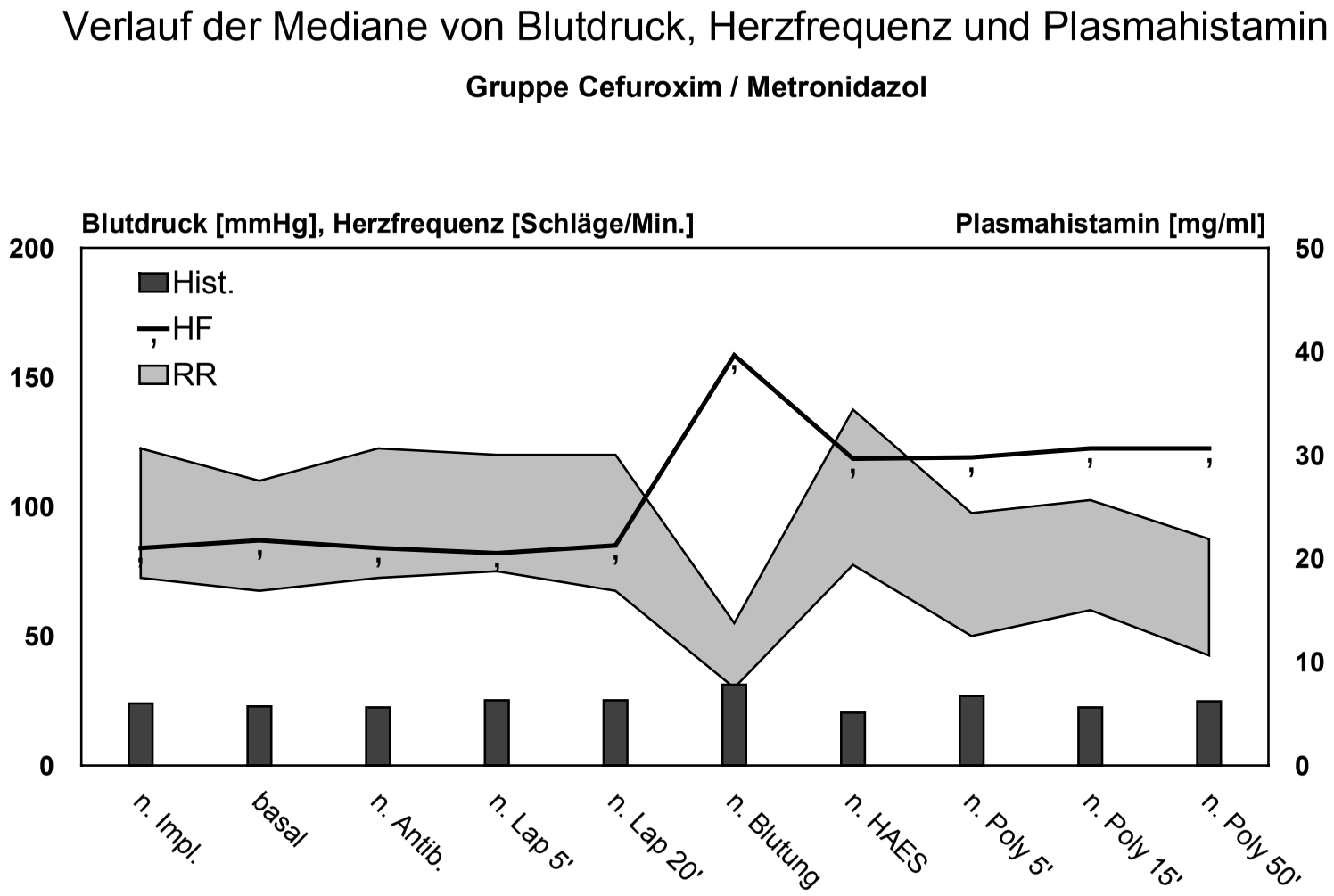


Abbildung 4-3: Mediane von Blutdruck, Herzfrequenz und Plasmahistamin der Gruppe 2, Cefuroxim / Metronidazol

4.4.1.5 Interaktion der Antibiotikaprophylaxen in der Phase der intraoperativen Histaminfreisetzung (Polymyxin B-Phase): Einzelanalysen und Inzidenzen

Obwohl sich in den medianen Gruppenvergleichen tendenziell schon Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen abhängig von der angewendeten Antibiotikaprophylaxe gezeigt hatten, spiegelten diese jedoch wie in der Serie des vereinfachten pharmakologischen Modells nur unzureichend die wahren Abläufe wieder. Die im vereinfachten pharmakologischen Modell gefundenen Reaktionstypen auf die Gabe des Histaminliberators fanden sich auch in der nächsten Komplexitätsstufe des klinikadaptierten Tiermodells wieder.

Die Kombination aus unterschiedlichen Antibiotikaprophylaxen, Simulation einer Standardoperation (mediane Laparatomie und Eventeration des Darmes), Modellierung einer chirurgischen Komplikation (Blutung) und deren Therapie (Volumensubstitution), führte als wesentliches Ergebnis zu einer deutlich unterschiedlichen Inzidenz der relevanten Histaminfreisetzungsreaktion. Die Abbildungen 4-1 bis 4-30 zeigen eine Synopsis der Abläufe für alle 30 Tiere nach Entblutung, Volumensubstitution und anschließender Histaminliberation.

Hierbei wird klar ersichtlich, dass in der Kontrollgruppe bei 8 von 10 Tieren eine deutliche Histaminfreisetzungsreaktion mit Hypotension und schnellem Anstieg der Herzfrequenz erfolgte (ohne vorherige Entblutung waren es im einfachen pharmakologischen Modell mit Polymyxin B 5 von 10 Tieren). Geringe Abweichungen vom typischen Verlauf einer Histaminliberation ergaben sich aus den unterschiedlichen Ausgangsdrücken und Frequenzen. Allein Schwein Nr. 3 zeigte den typischen Verlauf einer alleinigen Polymyxin B-Reaktion. Dieses Tier hatte keine messbare Histaminfreisetzung. Ein Tier (Schwein Nr. 29) zeigte eine ungewöhnliche Reaktion mit dem typischen Bild einer Plasmahistaminfreisetzung, aber keiner messbaren Erhöhung des Histaminspiegels. Hier konnte trotz methodischer Überprüfung eine fehlerhafte

Analyse des Histaminspiegels nicht ausgeschlossen werden.

Wurden die Tiere mit Amoxicillin und Clavulansäure prämediziert, veränderten sich Inzidenz und Reaktionstyp in der Komplikation. Histaminfreisetzungen fanden sich noch bei 6 von 10 Tieren, wobei zu berücksichtigen ist, dass der initiale Herzfrequenzanstieg teilweise relativ gering ausfiel.

Wurde Cefuroxim/Metronidazol als Antibiotikaprophylaxe verwendet, sank die Rate der Histaminfreisetzungen auf 2 von 10 Tieren (Nr. 6 und 22). Bei Schwein Nr. 2 lag nach den eingangs definierten Bedingungen zwar eine Histaminfreisetzung geringen Ausmaßes vor, der Verlauf der Kreislaufreaktion entsprach aber der typischen pharmakologischen Polymyxin B-Wirkung, so dass dieses Tier als „non-responder" eingestuft wurde. Ebenfalls untypisch reagierte Schwein Nr. 22, welches zwar eine hohe Histaminfreisetzung bot, diese jedoch nicht zu einer „klassischen" Histaminfreisetzungsreaktion mit Hypotension und kräftiger Herzfrequenzzunahme führte. In dieser Gruppe 2 ließen sich bei 5 von 10 Tieren (Nr. 1, 2, 9, 14, 19) die typischen Polymyxin B-Kreislaufwirkungen mit leichter initialer Hypotension mit einem darauffolgenden moderaten Herzfrequenzanstieg finden. Bei zwei Tieren fand sich der Effekt modifiziert wie nach Prämedikation mit Amoxicillin/Clavulansäure (Schweine Nr. 22, 28). Ein Tier der Gruppe 2 (Schwein Nr. 24) zeigte keines der typischen Reaktionsmuster und verstarb 15 Minuten nach Gabe des Histaminliberators im Kammerflimmern.

Schwein 3, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

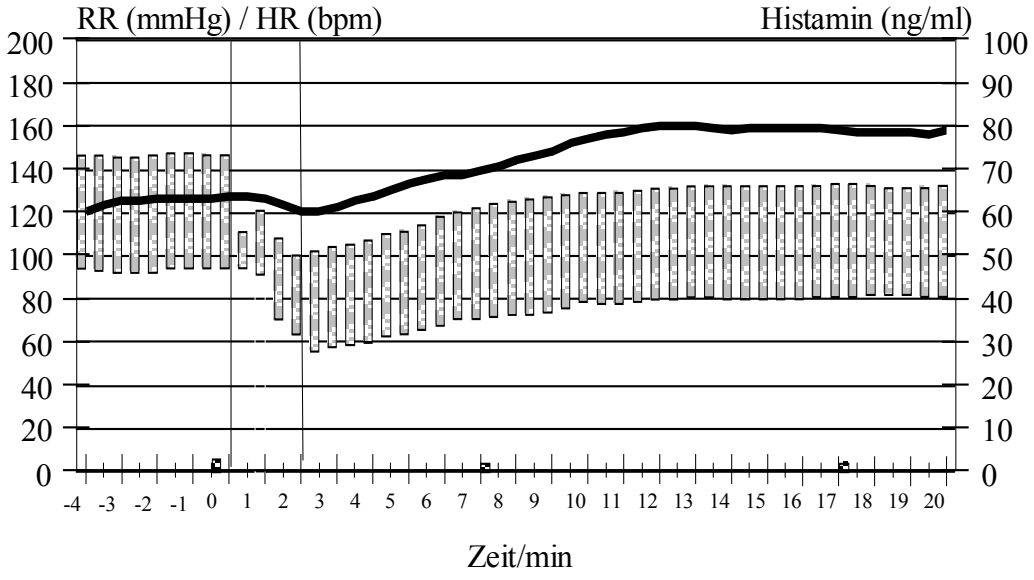
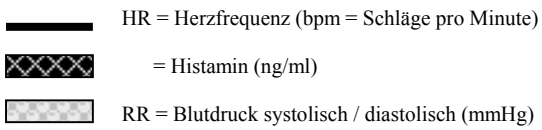


Abbildung 4-1: Kontrollgruppe 0, Versuchstier Nr. 3

<u>Besonderheiten:</u> Alleinige Polymyxin B-Reaktion, fehlende Histaminfreisetzung



Schwein 4, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

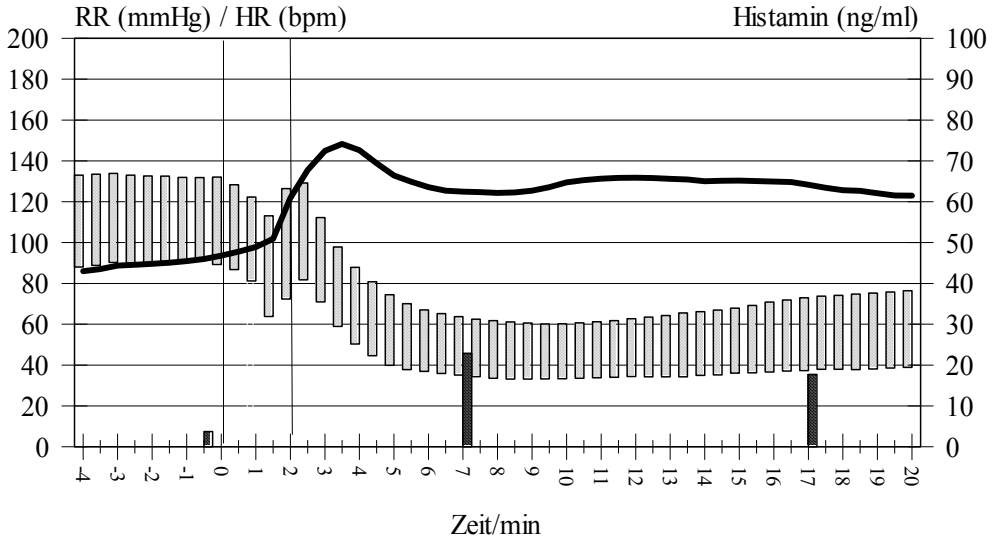
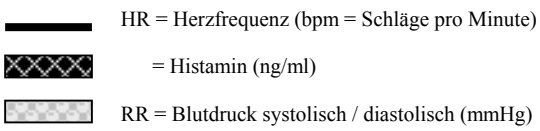


Abbildung 4-2: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 4



Schwein 5, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

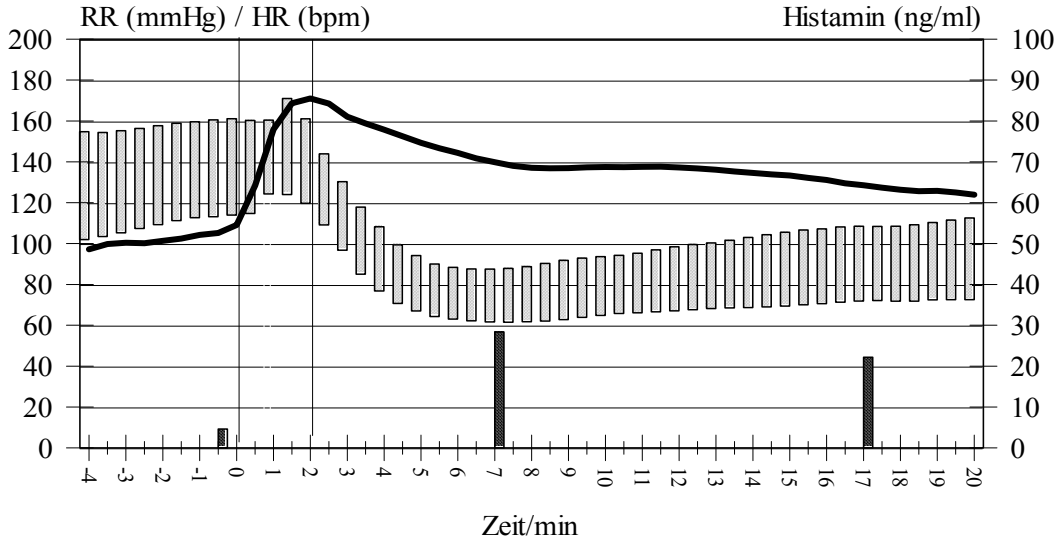
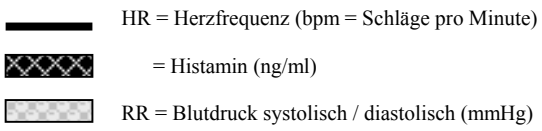


Abbildung 4-3: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 5



Schwein 8, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

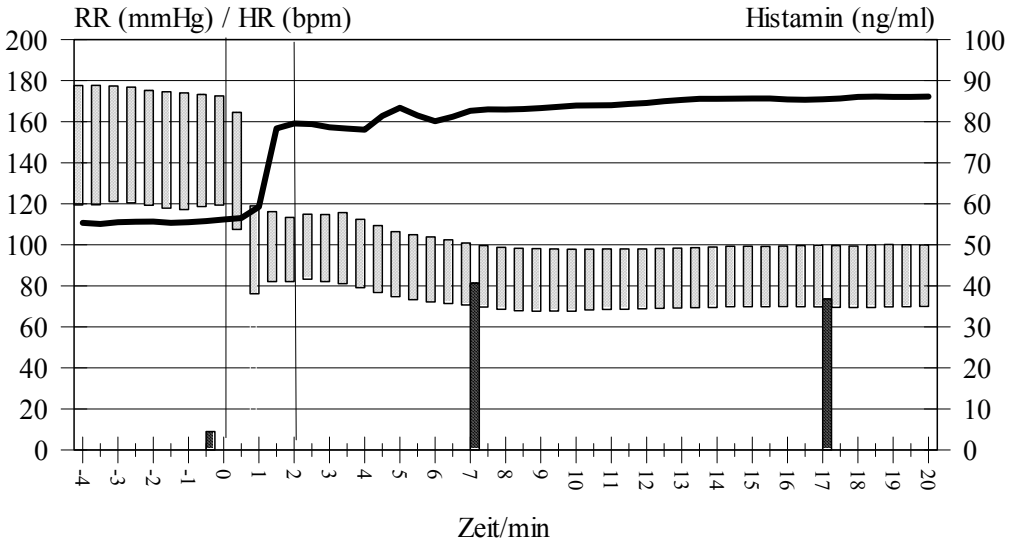
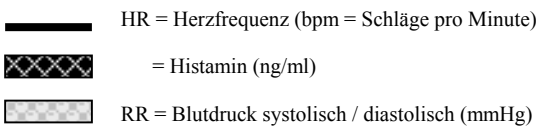


Abbildung 4-4: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 8



Schwein 10, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

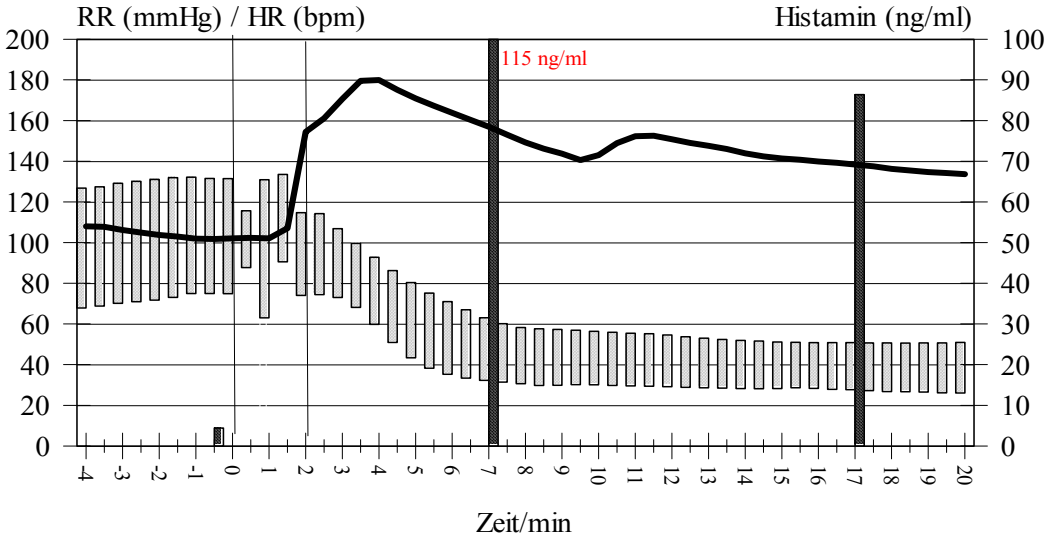


Abbildung 4-5: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 10

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 17, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

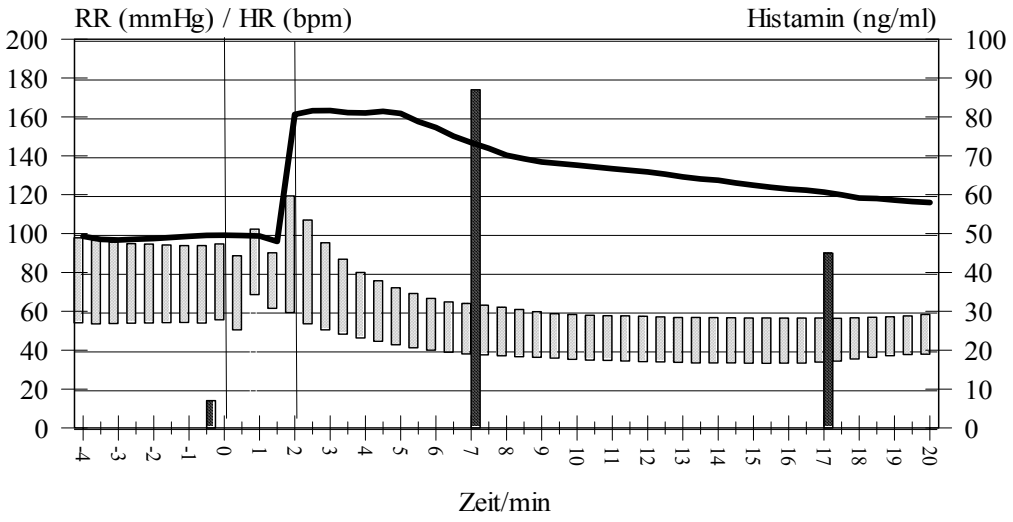
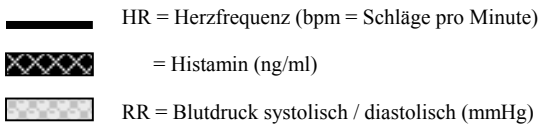


Abbildung 4-6: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 17



Schwein 21, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

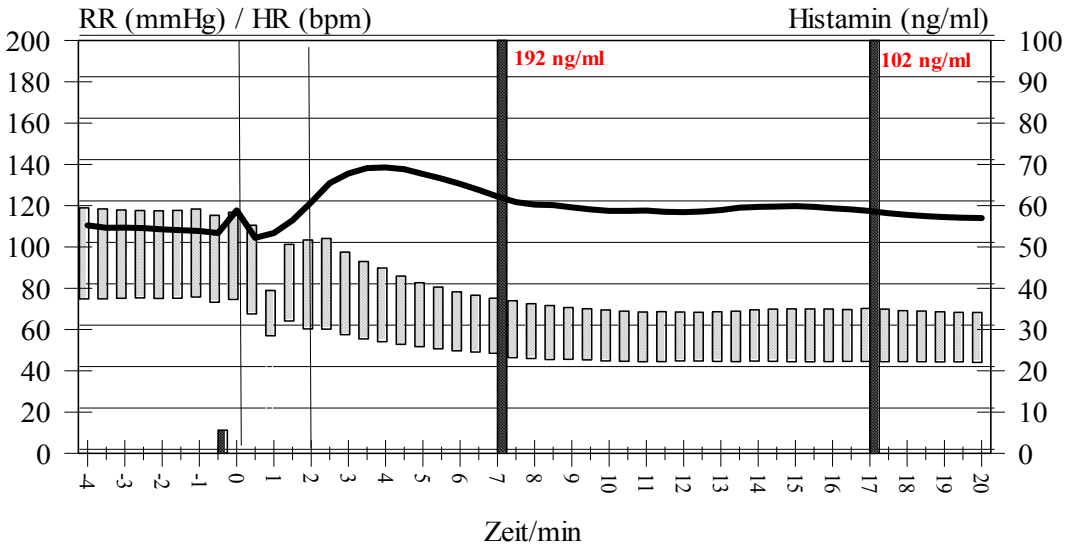


Abbildung 4-7: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 21

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 27, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

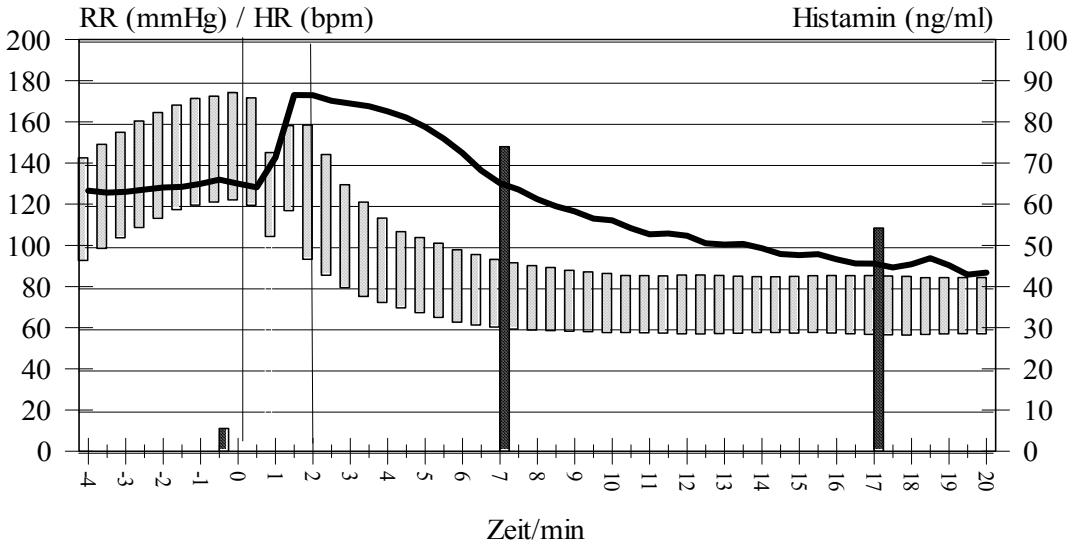
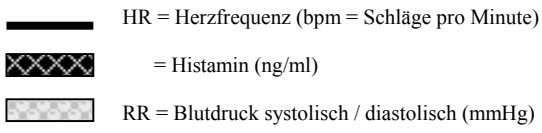


Abbildung 4-8: Kontrollgruppe 0 Versuchstier Nr. 27



Schwein 29, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

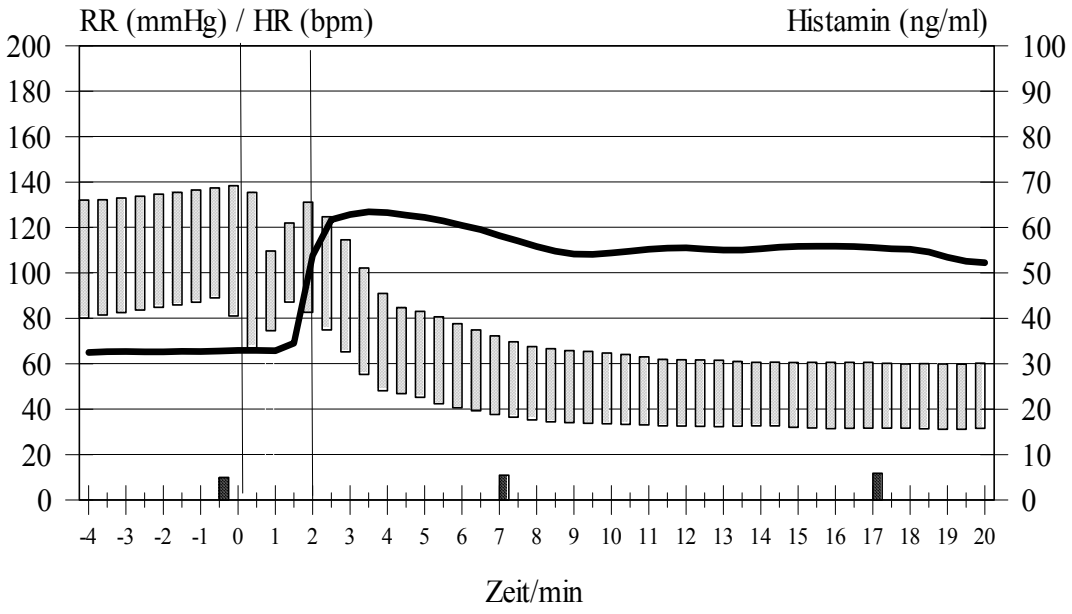
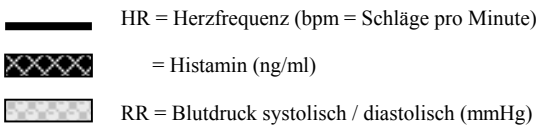


Abbildung 4-9: Kontrollgruppe 0, Versuchstier Nr. 29

<u>Besonderheiten:</u> Bild der klassischen Histaminfreisetzung ohne messbare Erhöhung des Histaminspiegels. Eine fehlerhafte Histaminbestimmung konnte nicht sicher ausgeschlossen werden.



Schwein 30, Gruppe 0

T=0 bei Start Polymyxin

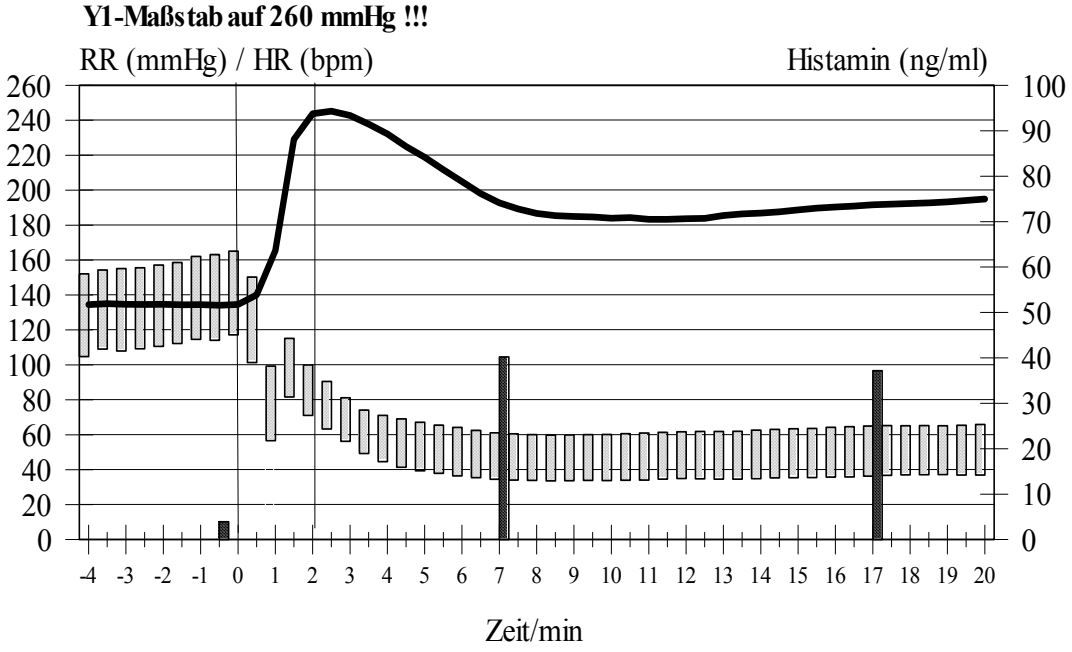


Abbildung 4-10: Kontrollgruppe 0, Versuchstier Nr. 30

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 7, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

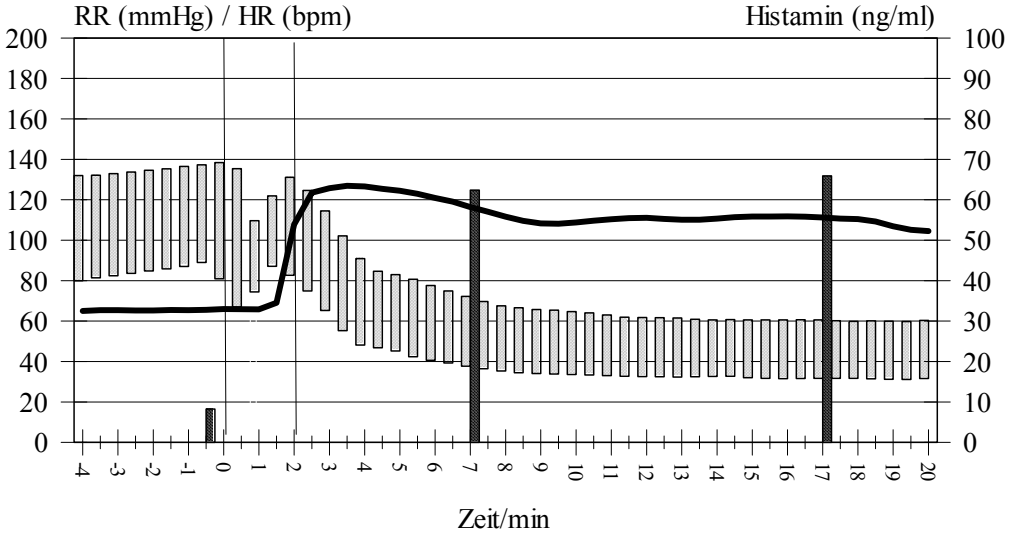
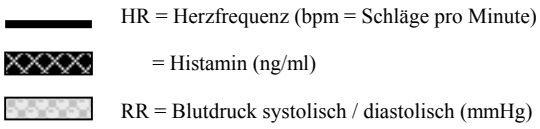


Abbildung 4-11: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 7



Schwein 11, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

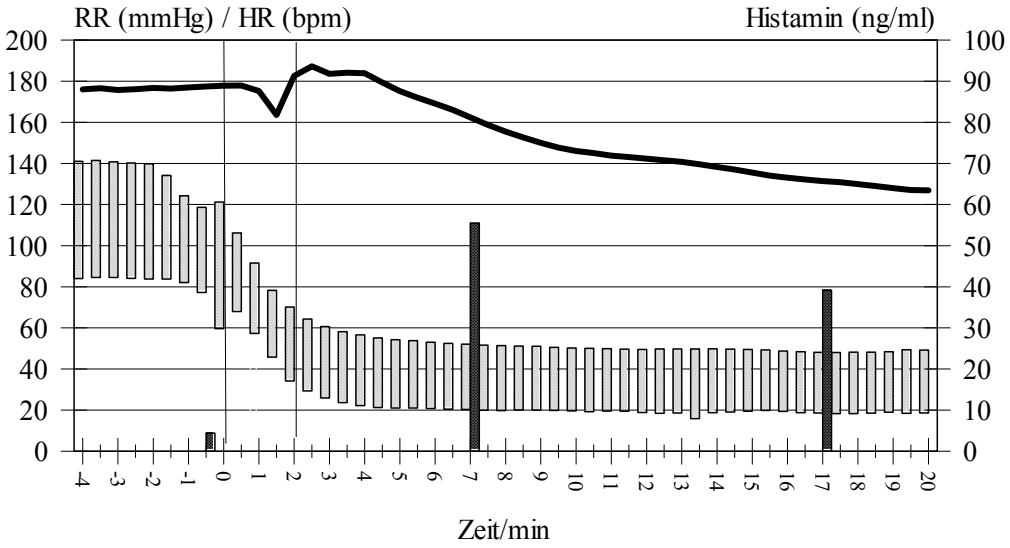


Abbildung 4-12: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 11

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 12, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

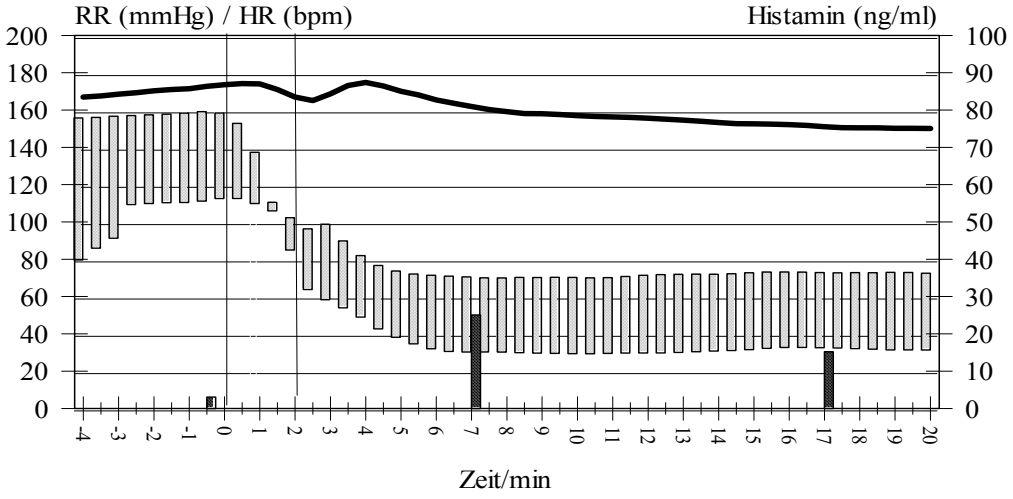


Abbildung 4-13: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 12

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 13, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

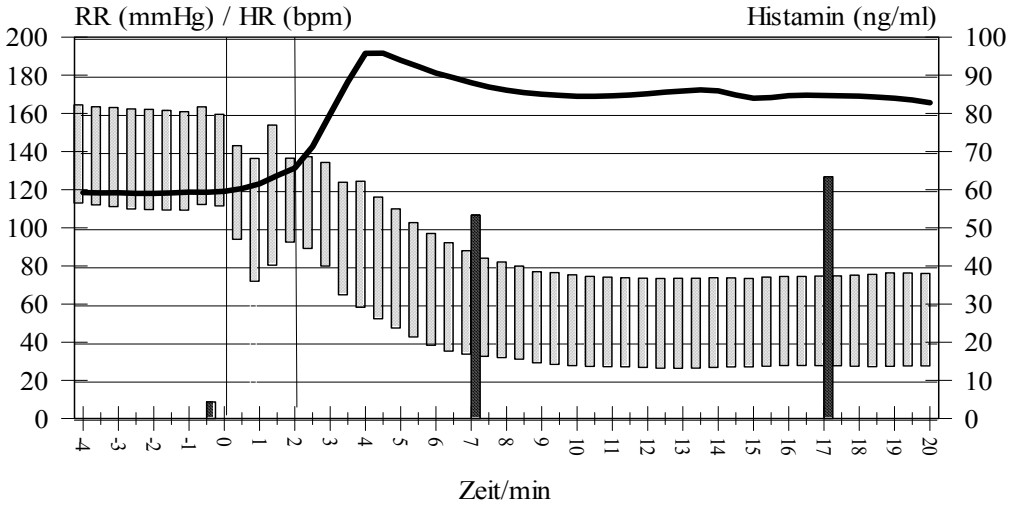
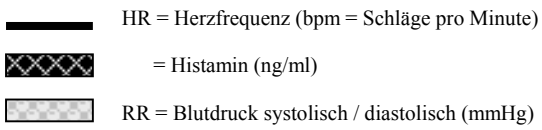


Abbildung 4-14: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 13



Schwein 15, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

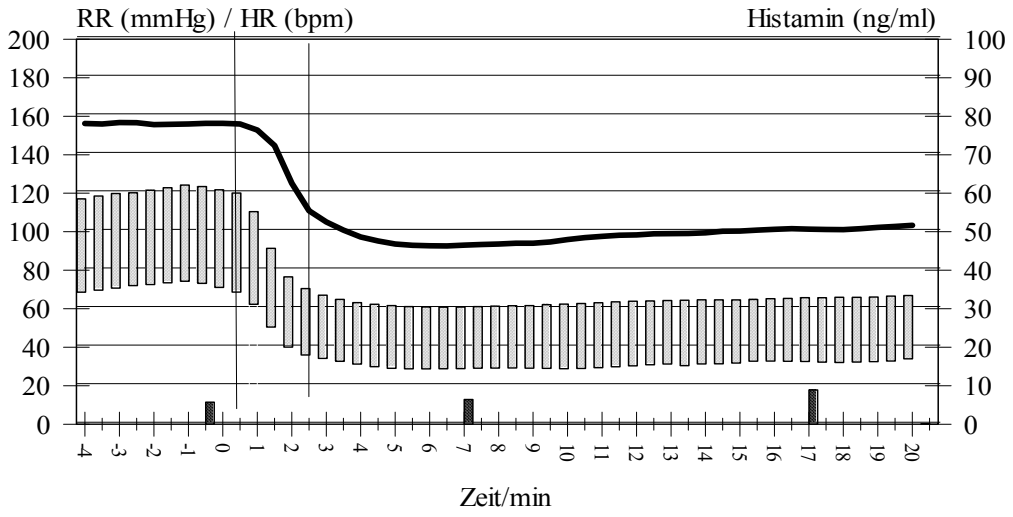


Abbildung 4-15: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 15

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 16, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

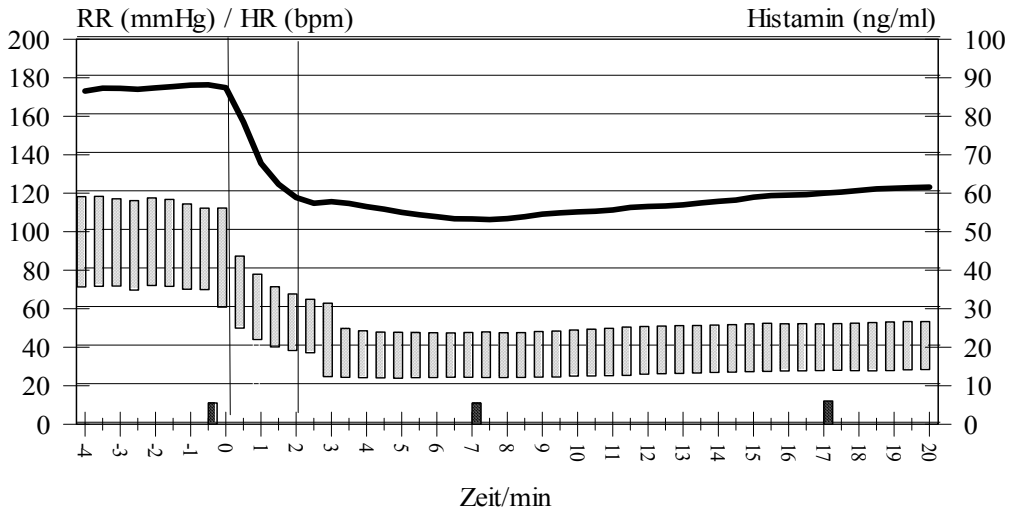
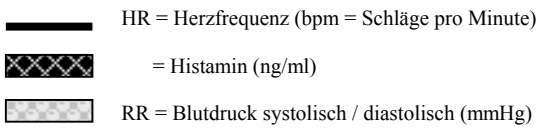


Abbildung 4-16: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 16



Schwein 18, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

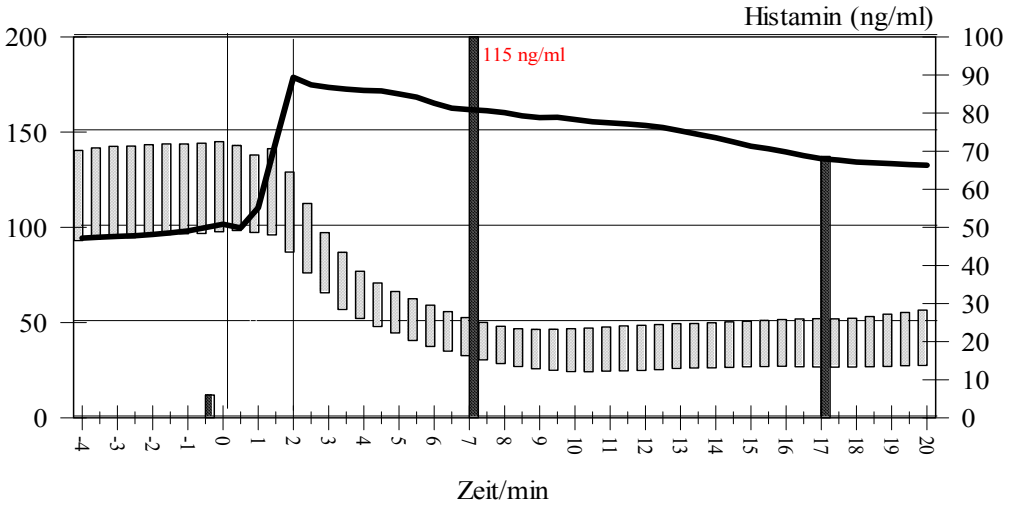


Abbildung 4-17: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 18

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 23, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

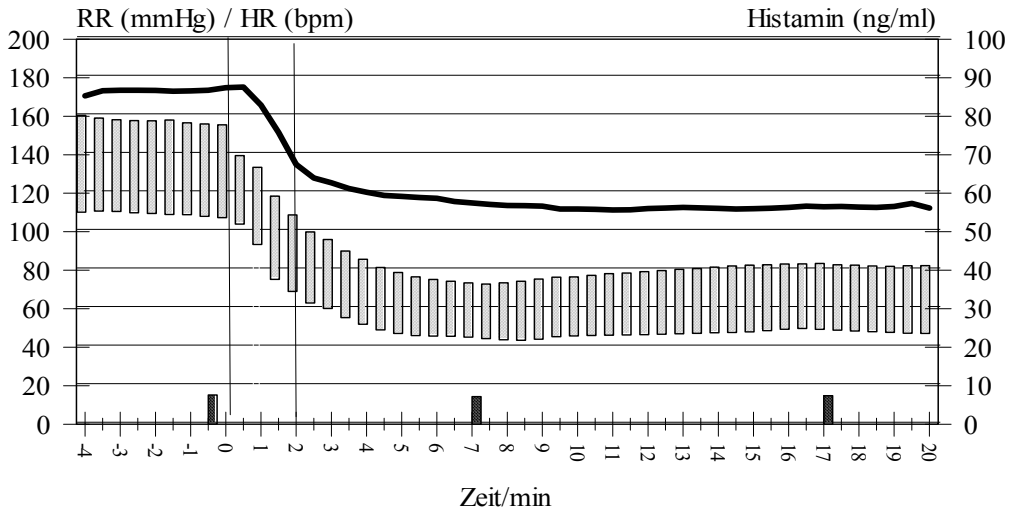
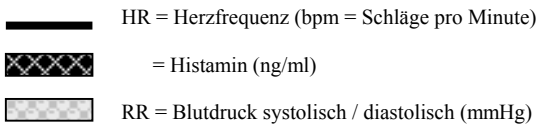


Abbildung 4-18: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 23



Schwein 25, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

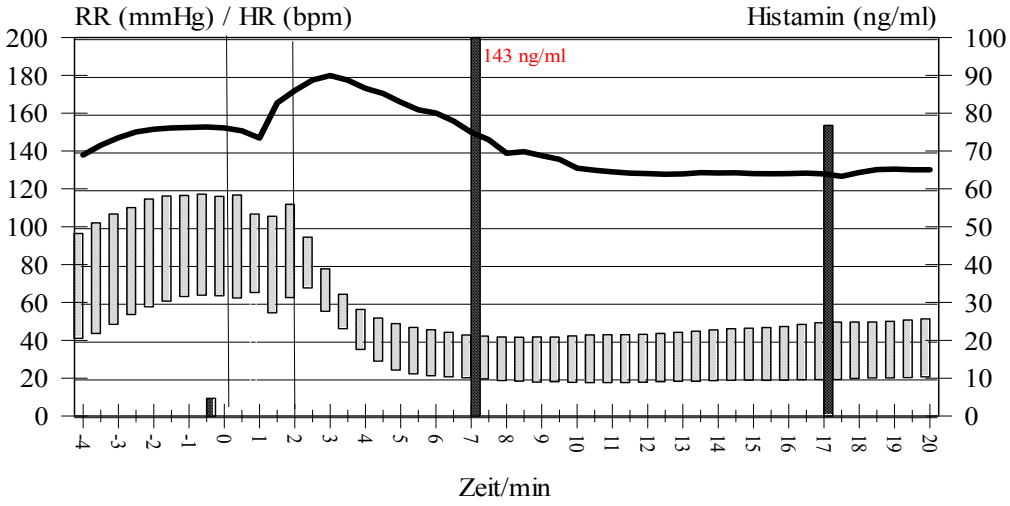


Abbildung 4-19: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 25

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 26, Gruppe 1

T=0 bei Start Polymyxin

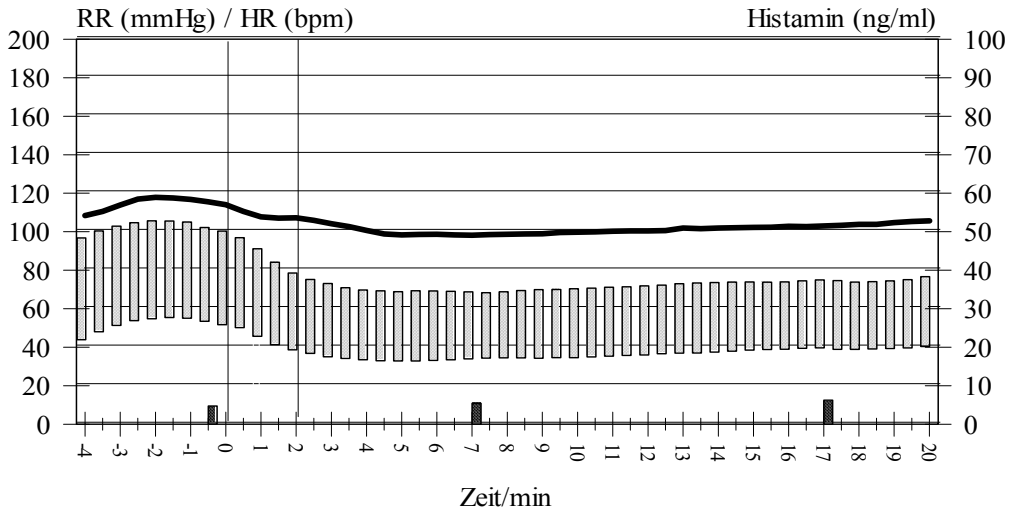


Abbildung 4-20: Amoxicillin/Clavulansäure-Gruppe 1, Versuchstier Nr. 26

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 1, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxininfusion

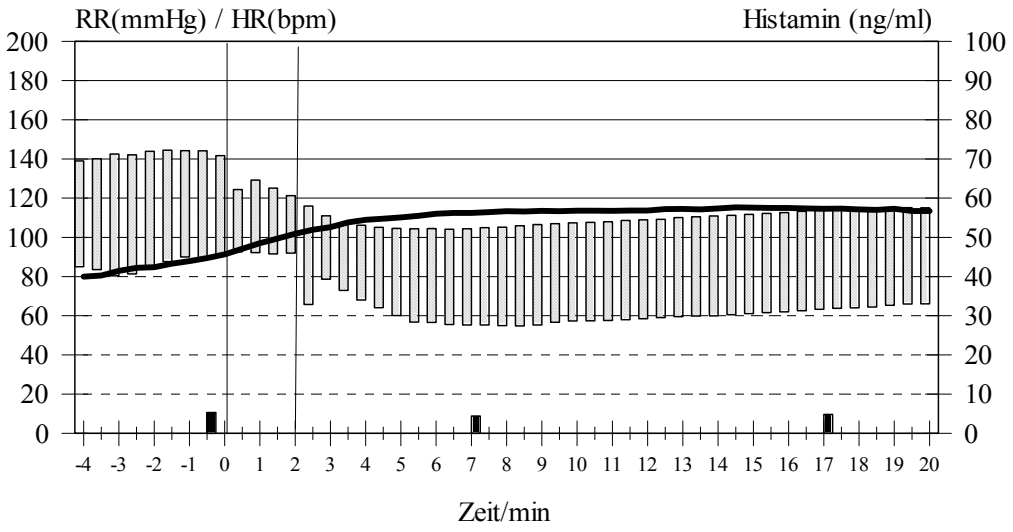


Abbildung 4-21: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 1

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 2, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

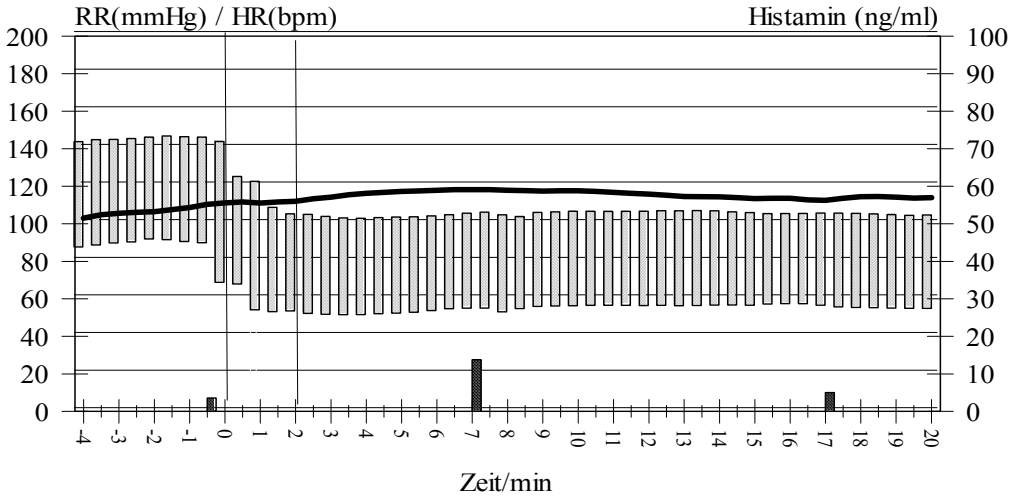
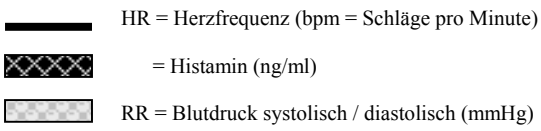


Abbildung 4-22: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 2



Schwein 6, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

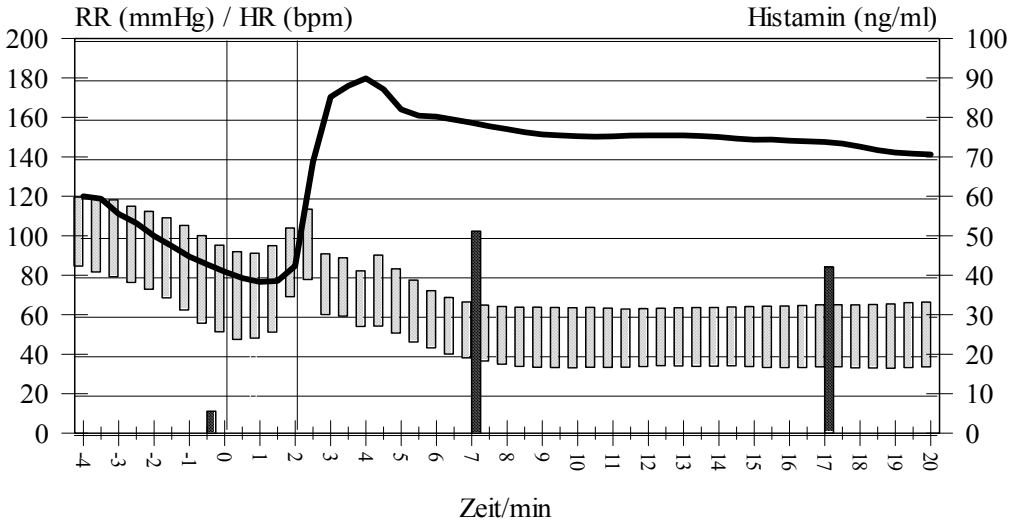


Abbildung 4-23: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 6

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 9, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

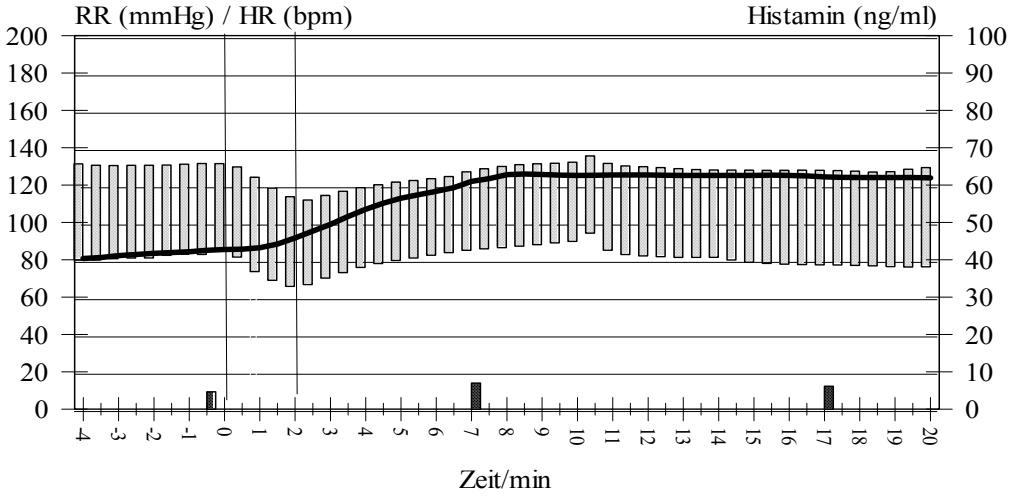


Abbildung 4-24: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 9

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 14, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

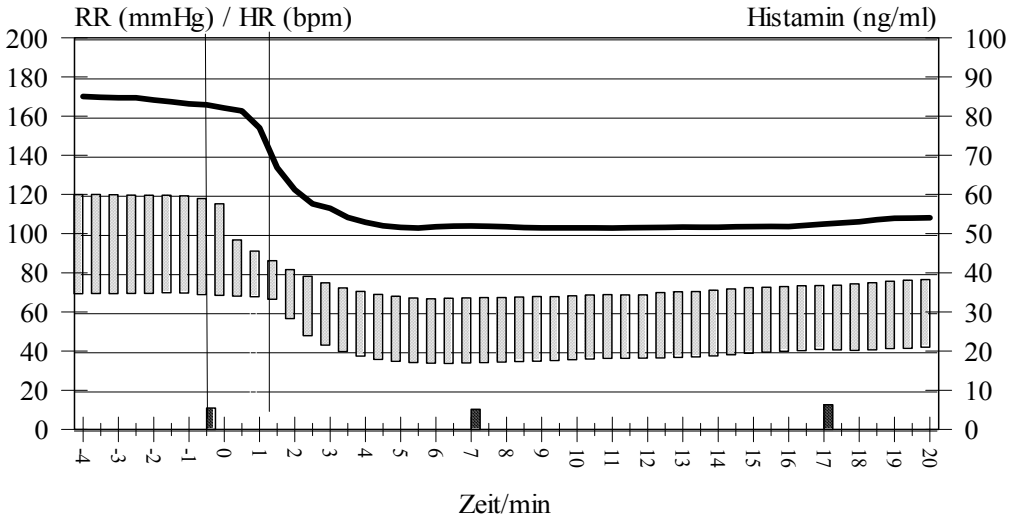


Abbildung 4-25: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 14

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 19, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

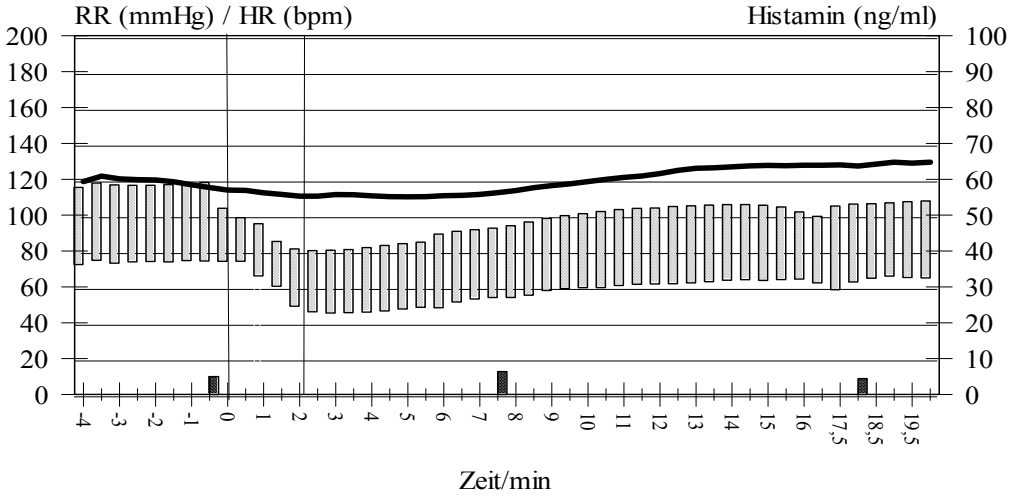


Abbildung 4-26: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 19

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 20, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

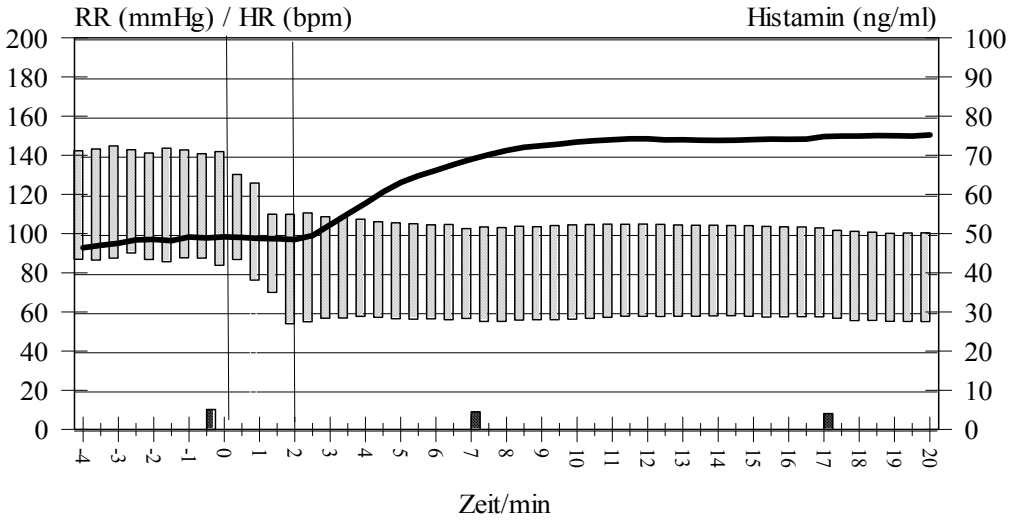


Abbildung 4-27: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 20

HR = Herzfrequenz (bpm = Schläge pro Minute)

= Histamin (ng/ml)

RR = Blutdruck systolisch / diastolisch (mmHg)

Schwein 22, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

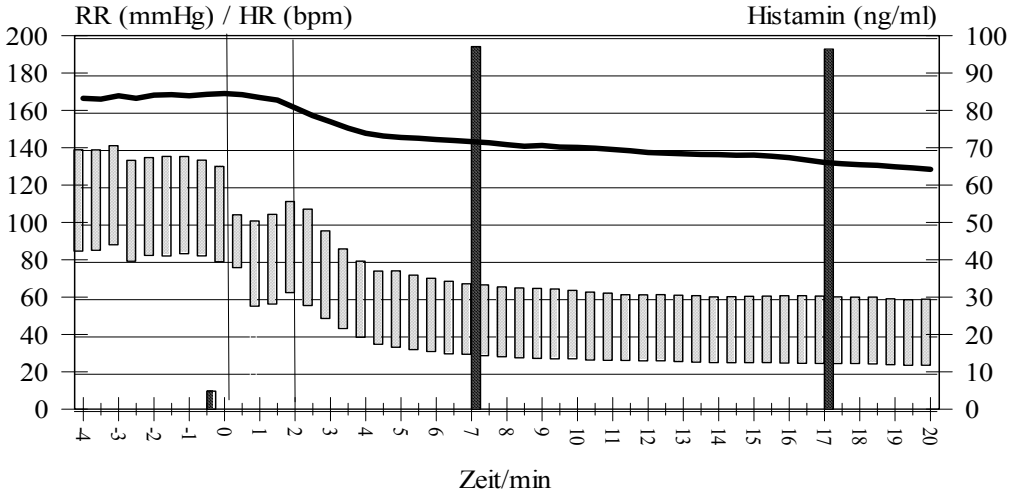
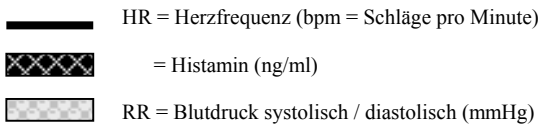


Abbildung 4-28: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 22



Schwein 24, Gruppe 2

T=0 bei Start

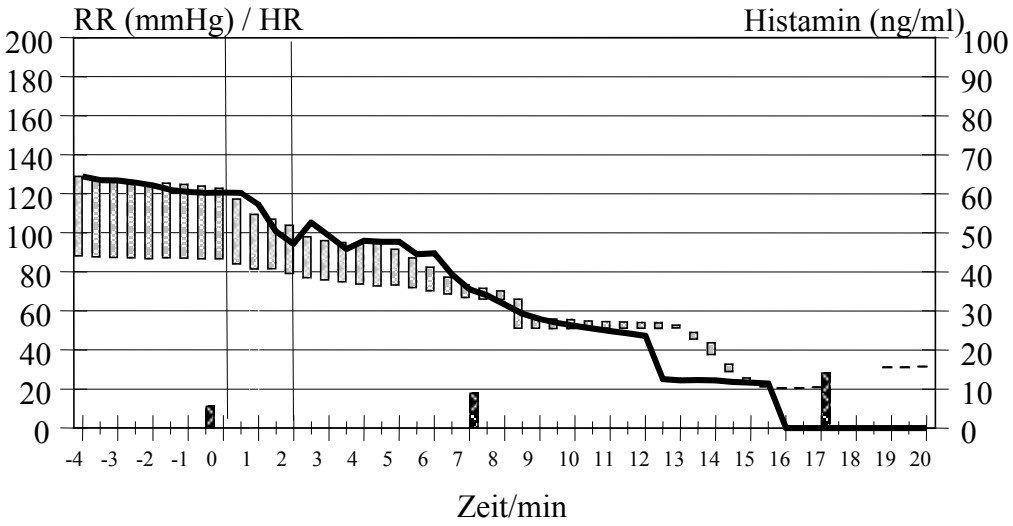
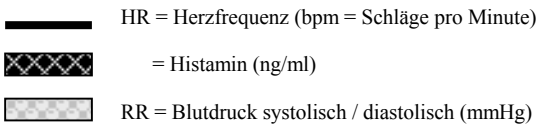


Abbildung 4-29: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 24

<u>Besonderheiten:</u> Kein typisches Reaktionsmuster nach Polymyxingabe. Versuchstier verstarb im Kammerflimmern.



Schwein 28, Gruppe 2

T=0 bei Start Polymyxin

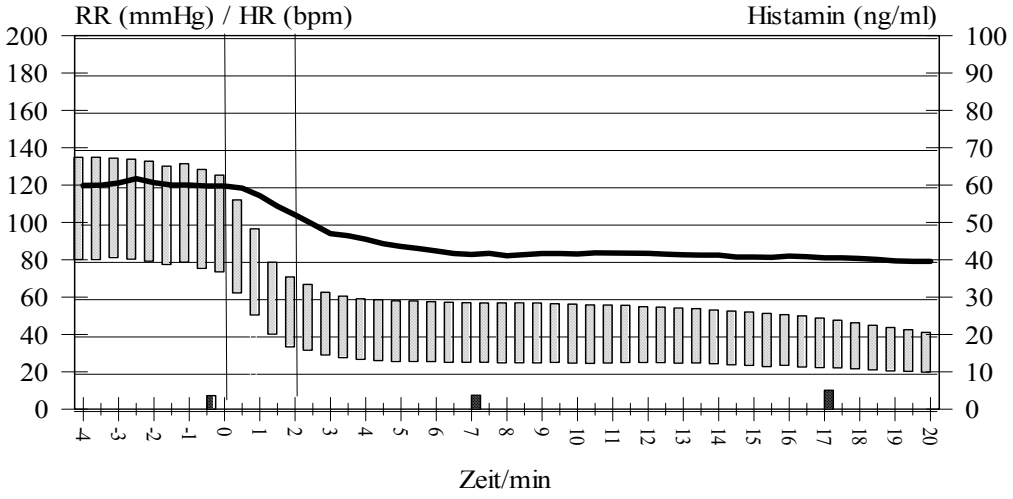
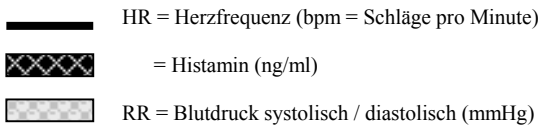


Abbildung 4-30: Cefuroxim/Metronidazol-Gruppe 2, Versuchstier Nr. 28



		nach Impl	basal	Nach Antib. 10′	Nach Lapar. 5′	nach Lapar. 20′	Nach Blut. 5′	nach HAES 5′	nach Polym. 5′	nach Polym. 15′	nach Polym. 50′
Plasma-histamin	**Gr. 0 (Ko)**	**5,27** (1,84-9,63)	**6,13** (2,22-9,53)	**5,57** (2,07-15,60)	**6,51** (1,98-11,10)	**6,23** (2,19-12,80)	**8,62** (2,74-16,60)	**4,57** (2,62-7,08)	**40,40** (1,48-192,0)	**37,0** (1,75-102,0)	**9,40** (2,14-37,90)
[ng/ml]	**Gr. I. (Am/Cl)**	**5,24** (3,14-7,16)	**5,88** (3,67-11,10)	**6,80** (3,65-9,85)	**6,58** (3,87-18,60)	**6,57** (3,43-13,20)	**11,45** (4,00-40,00)	**5,09** (3,07-8,25)	**37,70** (5,38-143,0)	**27,15** (6,00-76,8)	**8,75** (5,59-37,20)
	Gr. II (Ce/Me)	**5,97** (3,72-13,50)	**5,74** (5,16-11,00)	**5,65** (4,47-6,16)	**6,34** (3,84-7,55)	**6,31** (4,81-8,01)	**7,85** (3,92-13,30)	**5,08** (3,53-5,73)	**6,71** (3,73-97,10)	**5,62** (4,06-96,40)	**6,19** (4,55-24,00)
							p < 0,04		**p < 0,12**	**p < 0,08**	
Blutdruck syst.	**Gr. 0 (Ko)**	**125** (90-160)	**120** (95-120)	**122,5** (90-165)	**120** (80-140)	**120** (90-145)	**52,5** (35-70)	**142,5** (95-170)	**77,5** (60-120)	**75,0** (55-130)	**92,5** (55-135)
[mm Hg]	**Gr. I. (Am/Cl)**	**120** (100-160)	**122,5** (105-175)	**120** (95-180)	**112,5** (100-160)	**120** (95-155)	**55,0** (25-75)	**142,5** (105-165)	**65,0** (40-90)	**65,0** (50-85)	**80,0** (60-115)
	Gr. II (Ce/Me)	**127,5** (90-150)	**125** (100-165)	**122,5** (95-165)	**115** (90-145)	**120** (100-145)	**47,5** (15-90)	**130** (100-140)	**80** (60-130)	**90** (55-125)	**92,5** (60-130)
									p < 0,13		**p < 0,13**
Blutdruck diast.	**Gr. 0 (Ko)**	**82,5** (60-110)	**82,5** (65-120)	**80,0** (55-115)	**77,5** (50-100)	**72,5** (50-100)	**32,5** (20-55)	**95,0** (55-120)	**42,5** (30-70)	**50,0** (30-80)	**55** (25-82)
[mm Hg]	**Gr. I. (Am/Cl)**	**70** (60-110)	**75** (60-120)	**80** (60-120)	**75** (55-110)	**72,5** (55-120)	**27,5** (15-50)	**90,0** (50-115)	**30,0** (15-40)	**32,5** (20-55)	**40,0** (30-65)
	Gr. II (Ce/Me)	**77,5** (45-105)	**75** (60-115)	**70** (50-115)	**62,5** (40-100)	**65** (50-100)	**30** (15-70)	**80** (60-90)	**50** (25-85)	**57,5** (20-75)	**50,0** (20-80)
									p < 0,05	**p < 0,07**	**p < 0,05**
Herz-frequenz	**Gr. 0 (Ko)**	**85** (71-122)	**85** (67-120)	**82,5** (72-110)	**88** (71-116)	**84** (68-105)	**147** (102-246)	**110** (90-140)	**148** (108-190)	**144,5** (93-196)	**132,5** (77-250)
[Schläge/ nin]	**Gr. I. (Am/Cl)**	**85** (65-107)	**84,5** (62-107)	**94** (65-115)	**103** (60-173)	**107** (60-174)	**184** (85-280)	**158** (80-182)	**135** (99-172)	**126** (105-170)	**135,5** (80-165)
	Gr. II (Ce/Me)	**84** (69-98)	**87,50** (66-95)	**85** (69-100)	**85** (66-135)	**85** (63-155)	**155,5** (110-195)	**114,5** (85-172)	**117,5** (61-165)	**122,5** (49-155)	**130** (105-166)
								p < 0,14	**p < 0,09**		

Tabelle 4-3: Mediane und Spannweiten für Plasmahistamin, systolischen und diastolischen Blutdruck und Herzfrequenz in den Test- und Kontrollgruppen statistischer Vergleich: Kruskal-Wallis-Analyse).

Versuchstiere	**Kontrolle Gruppe 0**	**Amoxicillin/ Clavulansäure Gruppe 1**	**Cefuroxim/ Metronidazol Gruppe 2**
Histaminfreisetzungs-reaktion	**8**	**6**	**2**
Keine Histaminfrei-Setzungsreaktion	**2**	**4**	**8**
Gesamt	10	10	10

Tabelle 4-4: Histaminfreisetzungsreaktionen in Abhängigkeit verschiedener Antibiotikaprophylaxen nach einer chirurgischen (Blutung) und therapeutischen (Polymyxin B) Komplikation. Inzidenzen der Histaminfreisetzungsreaktionen in den 3 untersuchten Gruppen: Es fand sich ein signifikanter Unterschied im χ^2-Test (χ^2=7,500 df=2 p=0,024).

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Antibiotika alleine zeigen in diesem Modell keine Kreislaufwirksamkeit.

Eine Blutungskomplikation ist im Schweinemodell in der Lage, Histamin freizusetzen.

Das Ausmaß dieser Histaminfreisetzung ist von der Antibiotikaprämedikation abhängig.

Die unterschiedliche Antibiotikaprophylaxe verändert die Inzidenz der histaminabhängigen Reaktion nach Polymyxin B – Gabe.

Bestimmte Antibiotika vermögen die physiologische Reaktion auf einen perioperativen Zwischenfall, z. B. eine größere Blutung zu alterieren.

- Als übergeordnetes und wichtigstes Ergebnis wurde klar, das ein Einfluss der Antibiotikaprophylaxe auf eine Histaminfreisetzung auch intraoperativ eindeutig nachweisbar ist, dieser aber in der Regel erst in der Komplikation, also im komplizierten chirurgischen Verlauf zum Vorschein kommt.

5 Diskussion

Klinik-modellierende randomisierte Studien können eine Lücke in der Prüfung neuer Medikamente und Verfahren füllen und eine erfolgreiche und vielversprechende Verbindung zwischen der Grundlagenforschung und klinischer Studien darstellen. Mit Ihrer Intermediärstellung zwischen pharmakologischen Experimenten und klinischen Studien sind sie in der Lage, Risiken früher erkennbar zu machen und auch komplexe Interaktionen darzustellen. Sie eignen sich besonders für Fragestellungen, die ansonsten einer aufwändigen Wiederholung klinischer Untersuchungen bedürften. Im Gegensatz zu klinischen Studien sind CMRT schneller verfügbar und durchführbar. Mehr noch bieten CMRT eine gute Annäherung an die klinische Realität [Celik I et al., 1998; Bauhofer A et al., 1998].

Als Ansatz zur Validierung dieses Konzeptes konnte gezeigt werden, dass sich unterschiedliche Antibiotika, obwohl zu derselben Substanzklasse gehörend, unterschiedlich in der perioperativen Prophylaxe verhalten. Daraus folgt, dass Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate einer Antibiotikaprophylaxe z. B. mit Amoxicillin/Clavulansäure keinesfalls auf eine andere Antibiotikaprophylxe übertragbar sind. Die Effektivität und Sicherheit einer jeden neuen Kombination sollte zumindest in komplexen Tierversuchen (CMRT) untersucht werden, bevor in der Klinik verwendete Substanzen ausgetauscht werden.
Weitergehend wäre zu prüfen, ob nicht jedes Medikament, das in komplexen Szenarien wie der Operation oder Intensivmedizin Verwendung findet und zu dem mögliche Alternativen zur Verfügung stehen, mit Hilfe von CMRTs untersucht werden sollte. Beispiele wären hier Volumenersatzmittel, Thromboseprophylaxen oder Antihistaminprophylaxen, vorstellbar wäre aber auch die Überprüfung z. B. von Benzodiazepinen oder Schmerz- und Narkosemitteln.

5.1 Reaktion des Organismus auf den Histaminliberator Compound 48/80 und das Antibiotikum Polymyxin B ohne komplizierende Elemente

Gegenüber den früheren Versuchen konnte die Inzidenz der Histaminfreisetzungsreaktionen nach der Gabe der Substanz 48/80, die direkt Membran-G-Proteine aktiviert und so eine Mediatorfreisetzung induziert (Hoth et al., 1993), deutlich gesteigert werden und erlaubte so die Definition der Morphologie der Histaminfreisetzung durch eine Substanz, die keine wesentliche eigene intrinsische Kreislaufaktivität hat. Dabei ließ sich ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Histaminfreisetzung und den Kreislaufreaktionen herstellen.

Nachdem die einfache Pharmakologie auf diese Art und Weise gut reproduzierbar gemacht worden war, wurde mit Polymyxin B eine Substanz in das Modell eingeführt, die histaminabhängige und nicht histaminabhängige Kreislaufreaktionen zeigt. Ein Modell zur Untersuchung der Interaktion verschiedener Risiken und Prophylaxen konnte sich nicht auf eine Testsubstanz mit einer reinen Histaminliberation beschränken. Folgerichtig waren auch die Zusammenhangswerte zwischen Histaminfreisetzung und Kreislaufreaktion in der Frühphase nach Polymyxin-Gabe nicht so deutlich, da hier ein vermischter Effekt von direkter pharmakologischer Wirkung und Histaminwirkung auftrat. In der Folge zeigte sich dann aber, dass, vorausgesetzt es war zu einer Histaminfreisetzung gekommen, diese zum eindeutig dominierenden Effekt wurde und im weiteren Verlauf die Morphologie dieser Reaktion nicht mehr von denen durch Compound 48/80 ausgelösten zu unterscheiden war. Als wesentliche Modellkomponente wurde die Inzidenz der Reaktion auf 50% eingestellt, um einen Einfluss dieser Messgröße auf weitere Maßnahmen oder Medikamente überhaupt erst sichtbar machen zu können.

Neben der calciumabhängigen schnellen Mediatorfreisetzung [Brzezinska-Blaszczyk, 1992] gibt es für die Wirkung von Polymyxin B als kreislaufaktive Substanz eine Reihe von Erklärungsansätzen. Seit langem ist bekannt, dass diese Substanz, selbst ein Antibiotikum, eine direkte Neutralisation von

zirkulierendem Endotoxin vollziehen kann [Morrison und Jacobs, 1976] und auf diese Weise eine Neutralisation der hämodynamischen Effekte einer solchen Endotoxinämie, die im Rahmen einer Operation mit Manipulation am Darm nicht unwahrscheinlich ist, bewirkt [Palmer und Rifkind, 1974]. Zudem sind direkte Interaktionen mit Signaltransduktionswege, wie Antagonisierung von Proteinkinase C und Inhibition von Calmodulin [Hegemann et al., 1991] sowie eine Hochregulation von Endplattenrezeptoren [Brasil et al., 1989] oder auch einer selektiven Veränderung von Zellmembranfluidität und -struktur [Babin et al., 1989] beschrieben.

5.2 Einführung der komplizierenden Elemente Antibiotika-prophylaxe, Blutung und Infusion einer kolloidalen Lösung in den Versuchsablauf

Anders als in der Mainz-Marburg-Studie, bei der eine Kreislaufwirksamkeit der applizierten Antibiotika direkt nach Gabe nachgewiesen werden konnte, war eine direkte Kreislaufwirksamkeit der applizierten prophylaktischen Antibiotika nicht nachweisbar, es kam lediglich in geringem Ausmaß zu nicht relevanten Histaminfreisetzungsereignissen. Als Erklärung hierfür kommt die einfachere, weniger im pharmakologischen Chaos endende Narkoseführung des Modells in Betracht, die nicht zu einer Empfindlichkeitssteigerung gegenüber diesen Medikamenten führte [Lorenz et al., 1994a].

Die Einführung des ersten komplizierenden Elementes einer Operation, nämlich des Blutverlustes, demaskierte dann aber den Einfluss der Antibiotikaprämedikation auf das perioperative Risiko.

Es war schon vereinzelt gezeigt worden [Altura und Halevy, 1977], dass nach Blutverlust eine Histaminfreisetzung stattfindet, deren Abhängigkeit von einer Antibiotikaprämedikation hier aber erstmals demonstriert werden konnte. Eine posthämorrhagische Histaminfreisetzung am Großtier war erstmals von Cho [Cho et al., 1965] bei Hunden beschrieben worden, diese Untersuchungen müssen jedoch als methodologisch noch nicht adäquat eingeschätzt werden. Nagy und Mitarbeiter konnten 1986 ebenfalls im Hundemodell eine

Histaminfreisetzung nach Blutverlust nachweisen [Nagy et al., 1986] und interpretierten diese als physiologische Gegenregulation zu einer überschießenden Katecholaminfreisetzung im hämorrhagischen Schock. Diese Interpretation muss durchaus kontrovers diskutiert werden, da eine Histaminfreisetzung als unerwünschtes Ereignis gilt und wahrscheinlich mit einem nicht-optimalen Patientenoutcome korreliert [Lorenz et al., 1994]. Weiterhin kann eine hypotensive Reaktion, die einer Histaminfreisetzung folgt, mit einer Verschlechterung der Herzfunktion einhergehen und im ungünstigen Fall zu einem stillen Myokardinfarkt und damit einer Verschlechterung der Langzeitüberlebenszeit führen [Mangano et al., 1991].

In diesem Zusammenhang dient die Messung von Histamin als ein Surrogatmarker in einem komplexen Interaktionnetzwerk, das verschiedene Zytokine und andere ebenfalls freigesetzte Mediatoren einschließt [Kaplan AP et al., 1991; Gordon JR et al., 1990; Grant JA et al.; 1991].

Im vorliegenden Modell wurde die Volumenrestitution mit Hydroxyethylstärke durchgeführt, die hinsichtlich einer möglichen Histaminfreisetzung als relativ sicher gilt und die zu einer adäquaten Wiederherstellung des kolloid-osmotischen Drucks führt [Linko und Mäkeläinen, 1988], wodurch dann die eigentliche Komplikationsmodellierung durch die Histaminfreisetzung der Substanz Polymyxin B exakt dem Vorversuchen entsprechend durchgeführt werden konnte. Eine elementare Erkenntnis war, dass die Häufigkeit der schwerwiegenden Reaktion durch eine unterschiedliche Antibiotikaprophylaxe signifikant beeinflusst werden kann.

Extrem wichtig ist die unterschiedliche Inzidenz der Histaminfreisetzungsreaktionen. Trotz umfangreicher Literaturrecherche konnten keine eindeutigen Hinweise für eine direkte Beeinflussung kardiovaskulärer Systeme durch die verwendeten Antibiotika gefunden werden. Es werden mit einer geringen Inzidenz zwar Kreislaufreaktionen im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion angegeben [Spruill et al., 1974; Konsensus-Konferenz Paul-Ehrlich-Gesellschaft, 1994], jedoch finden sich keine substanzabhängigen Angaben zu nicht anaphylaktischen Kreislaufreaktionen.

Dabei konnte die hier gefundene Verteilung der Effekte eine klare Substanzabhängigkeit nachweisen, wodurch zudem klar wird, dass die als Prophylaxe gegebenen Substanzen nicht einfach gegeneinander austauschbar sind. Diese Feststellung wird durch die Tatsache untermauert, dass für Cefuroxim zwar die gefundenen Effekte bisher nicht beschrieben sind, dass aber eine cefuroximabhängige besondere Fieberentwicklung, ein substanzabhängiger Einfluss auf die TNF-Produktion und eine besondere Blutungsneigung beschrieben sind [Mevorach et al., 1993; Felman et al., 1994; Dofferhoff et al., 1993; Kingston und Duthie, 1986].

5.3 Weiterentwicklungs- und Optimierungspotential

Bei aller Stabilität und Reproduzierbarkeit der durchgeführten Klinik-modellierenden randomisierten Studie (CMRT) und der guten Eignung für die zu untersuchende Fragestellung bleibt die Frage nach Optimierungs- und Weiterentwicklungspotential des verwendeten Modelles. Aufgrund der durchgeführten medianen Laparatomie war aus tierschutzrechtlichen Gründen die Soforttötung der untersuchten Schweine notwendig, eine postoperative Nachbeobachtung und damit eine Outcomeanalyse nicht möglich. Weiterhin ist, neben Kostenaspekten, die Haltung der Versuchstiere sowie die Durchführung der Versuche an Schweinen recht komplex.

Eingedenk dieser Nachteile hat sich in letzter Zeit die Verwendung insbesondere der Ratte als Versuchstierspezies in CMRT bewährt. Beispiele hierfür sind Untersuchungen zum Einfluss der Antibiotikaprophylaxe auf Morbidität und Mortalität von Histaminfreisetzungen bei traumatologischen Fragestellungen [Junge et al., 2002] oder Untersuchungen zum Einfluss von G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) auf die Überlebensrate bei der postoperativen Peritonitis [Lorenz et al., 1994; Bauhofer A et al., 1998; Bauhofer A et al. 2002]. In diesen Studien wurde das hier vorgestellte bewährte Konzept der Komplexitätsmodellierung übernommen und auf die Ratte angepasst. Managementherausforderungen, Zeit- und Kostenaufwand in Bezug auf das Versuchstier konnten hierdurch wesentlich reduziert werden, eine postoperative

Nachbeobachtung wurde möglich. Die Ergebnisse dieser präklinischen CMRT wurden zur Entwicklung eines klinischen Studienprotokolles verwendet und zur Diskussion veröffentlicht [Lorenz W et al., 2001; Bauhofer A et al., 2001; Stinner B et al., 2001] noch bevor mit der Durchführung der klinischen Studie begonnen wurde.

5.4 Schlussfolgerungen

Das verwendete Studiendesign der Klinik-modellierenden randomisierten Studie (CMRT) ist hervorragend geeignet, die zugrunde liegende Fragestellung zu beantworten.

Antibiotika haben mehr als antimikrobielle Effekte. Sie beeinflussen substanzabhängig wesentlich die peri- und intraoperative kardiovaskuläre Stabilität. Dabei werden diese Eigenschaften erst in der Komplikation offensichtlich und sind daher auch nur im komplexen Tiermodell nachweisbar.

Als übergeordnetes und wichtigstes Ergebnis wurde klar, dass ein Einfluss der Antibiotikaprophylaxe intraoperativ eindeutig nachweisbar ist, dieser aber in der Regel erst in der Komplikation, also im komplizierten chirurgischen Verlauf zum Vorschein kommt. Damit wird deutlich, dass Antibiotika nicht unbedingt als eindeutig sichere Medikamente einzustufen sind.

6 Zusammenfassung

Einleitung:

Die Vorteile perioperativ applizierter Prophylaxen in der Chirurgie wurde bisher vereinfacht nach der Wirkung auf ihre spezifischen Zielkomplikationen (z.B. Infektion, Thrombose, kardiovaskuläres Risiko) beurteilt, ohne dabei die komplizierten Interaktionen der verschiedenen applizierten Medikamente mit intraoperativen Komplikationen (z. B. Blutverlust, Stress, Auskühlung) zu untersuchen.

Im vorliegenden Versuchsaufbau wurde der Effekt verschiedener, zur Sepsis- und Infektionsprophylaxe verabreichter Antibiotika auf die kardiovaskuläre Stabilität während eines standardisierten chirurgischen Eingriffes (Laparatomie) mit typischen intraoperativen Komplikationen (schwerer Blutverlust und nachfolgender Reperfusion mittels kolloidaler Infusionslösung und nachfolgender anaphylaktoider Reaktion) untersucht.

Methoden:

30 Pietren-Schweine beiderlei Geschlechtes zwischen 25 und 30 kg Körpergewicht wurden mittels Randomliste drei Gruppen zugeordnet und erhielten NaCl-Lösung (Kontrollgruppe), Amoxicillin/Clavulansäure (Gruppe 1) oder Cefuroxim/Metronidazol (Gruppe 2) intravenös als Antibiotikaprophylaxe. Die Anästhesie wurde mittels Piritramid/ Pancuronium eingeleitet und aufrecht erhalten, die Tiere wurden endotracheal intubiert und maschinell beatmet. EKG, Blutdruck und Herzfrequenz wurden zeitgleich aufgezeichnet.

Nach Antibiotikainfusion und einem "Steady-State" von 20 Minuten wurde eine mediane Laparatomie als Modelloperation mit anschließender Eventeration des Darmes und Zug am Peritoneum durchgeführt. Nach weiteren 20 Minuten wurden den Tieren 25% ihres errechneten Blutvolumens entzogen und 5 Minuten später durch kolloidale HAES-Lösung ersetzt. Unmittelbar nach der Reperfusion wurden den Tieren 15 mg/kg Körpergewicht Polymyxin B zum Auslösen einer anaphylaktoiden Reaktion verabreicht. Die Tiere verblieben für

weitere 50 Minuten in diesem Status. Während des gesamten Versuchsablaufes wurden an zehn definierten Zeitpunkten Blutproben zur Bestimmung des Plasmahistamingehaltes (Fluorometrische Bestimmung nach Vorschlag Prof. Dr. Lorenz) und verschiedener anderer Parameter entnommen.

Ergebnisse:

Unser Modell erwies sich bezüglich der Anästhesie als stabil und zeigte eine reproduzierbare, regelmäßige Induktion von Hypovolämie und anaphylaktoider Reaktion.

Die medianen Histaminwerte waren signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,04$) nach Blutverlust (Kontrollgruppe 8,62 [2,74 - 16,6], Gruppe 1 11,45 [4,0 - 40], Gruppe 2 7,85 [3,92 - 13,3] ng/ml).

Histaminfreisetzungsreaktionen (Histamin $\geq$ 2 Standardabweichungen auf Basis der Basalwerte) konnten nach Blutverlust und nach Gabe von Polymyxin B beobachtet werden, wurden nach Gabe von HAES 10% jedoch nie beobachtet. Die Inzidenz der Histaminfreisetzungsreaktionen waren in den drei Versuchsgruppen unterschiedlich:

Kontrolle: 3x nach Blutverlust, 8x nach Gabe von Polymyxin B,
Amox./Clav.: 5x nach Blutverlust, 7x nach Gabe von Polymyxin B,
Cef./Metron.: 1x nach Blutverlust, 3x nach Gabe von Polymyxin B.

Diskussion:

Die durchgeführten Experimente zeigen deutlich, dass Medikamente, die zur Modifikation einer bestimmten Zielgröße gegeben werden, mit anderen Risiken während einer Operation interferieren und sich gegenseitig beeinflussen. Antibiotika haben also mehr als antimikrobielle Effekte. Sie beeinflussen substanzabhängig wesentlich die peri- und intraoperative kardiovaskuläre Stabilität. Dabei werden diese Eigenschaften erst in der Komplikation offensichtlich und sind daher auch nur im komplexen Tiermodell nachweisbar.

7 Literatur

1. Altura BM, Halevy S. Circulatory shock, histamine, and antihistamines: Therapeutic aspects. In: Silva MR, editor. Handbook of experimental pharmacology. Histamine II and anti-histaminics. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1978: 575--602.

2. Ansell J:
Reliability: Industrial risk assessment.
in: Ansell, J., Wharton, F. (ed.)
Analysis, Assessment and Management
John Wiley & Sons, Ltd. (1992) 105-122

3. Antimicrobial prophylaxis in surgery
The Medical Letter 34 (1992) 5-8

4. Arzneimittelbrief, Jahrgang 28, März 1994

5. Babin Y, D'Amour J, Pigeon M, Pézolet M:
A study on polymyxin B-dipalmitoylphosphatidylglycerol complexes by vibrational spectroscopy.
Biochem. Biophys. Acta 903 (1987) 78-88

6. Bauhofer A, Lorenz W, Celik I, Stinner B, Solovera J., Lorijn R.
Hematopoietic Cytokines, G-CSF and Abdominal Surgery
in Schein M, Wise L: Cytokines and the Abdominal Surgeon
Landes Company, Austin, Texas (1998): 117 - 141

7. Bauhofer A, Lorenz W, Stinner B, Rothmund M, Koller M, Sitter H et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4) - Protocol for a controlled clinical trial developed by consensus of an international study group. Part two: Design of the study. Inflamm Res 2001; 50:187-205.

8. Bauhofer A, Stinner B, Kohlert F, Reckzeh B, Lorenz W, Celik I. Granulocyte colony-stimulating factor but not peritoneal lavage increases survival rate after experimental abdominal contamination and infection. Br J Surg 2002; 89: 1457-64.

9. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks, HS, Smith H, Fagerstrom RM:
A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls.
N Eng J Med 305 (1991) 795-799

10. Brazil, OV, Fontana MD, Pavani, NJP:
Effect of 4-aminopyridine on the postsynaptic action of polymyxin B.
Europ. J. Pharmacol. 159 (1989) 47-51

11. Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC:
Histamine and the human heart: The other receptor system.
Am. J. Cardiol. 49 (1982) 247-251

12. Brook RH, Davies-Avery A, Greenfield S, Harris LJ, Lelah T, Solomon NE, Ware JE Jr.:
Assessing the quality of medical care using outcome measures: an overview of the method.
Med. Care. (Suppl) 15 (1977) 1-84

13. Brzezinska-Blaszczyk E:
Histamine secretion from human mesenteric and adenoidal mast cells.
Arch. Immunol. Ther. Exp. 40 (1992) 97-102

14. Bullinger M:
Quality of life: definition, conceptualization and implications – a methodologist's view.
Theor. Surg. 6 (1991) 143-148

15. Burke JF:
The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions.
Surgery 50 (1961) 161-169

16. Burroughs SF, Johnson GJ:
β-Lactam-antibiotic-induced platelet dysfunction: Evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin.
Blood 75 (1990) 1473-1480

17. Celik I, Duda D, Stinner B, Kimura K, Gajek H, Lorenz W:
Early and late histamine release induced by albumin, hetastarch and polygeline: Some unexpected findings. Inflamm. Research 52 (2003): 408-416

18. Celik I, Lorenz W, Stinner B, Duda D, Sitter H, Sauer S et al.
Clinic modelling randomised trials (CMRT's) in animals as a new intermediate between biological experiments and randomised clinical trials: Application to antihistamine prophylaxis in anaesthesia and surgery. Inflamm Res 1998; 47: S66-8.

19. Celik I, Lorenz W: Histamine and surgery
In: Falus A, Darvas S, Grosman N. (Editors): Histamine biology and medical aspects. Budapest: SpringMed Publishing Ltd. (2004): 328-345

20. Celik I, Nies C, Lorenz W, Sitter H, Stinner B, Krack W et al. Influence of histamine H1 + H2 receptor antagonists on abdominal infections following minimally-invasive versus conventional surgery: Studies in large samples of rats following the new concept of clinic modelling randomised trials (CMRT). Inflamm Res 1999;48:S51-2.

21. Celik I, Stinner B, Lorenz W, Dietz W, Sauer S, Duda D, Sitter H, Junge A.
Verminderung kardiovaskulärer Störungen durch perioperative Antihistaminikaprophylaxe in der Allgemeinchirurgie: Sind die Medikamente austauschbar? Langenbecks Arch Chir I (1998); Forumsband: 731-735

22. Celik I, Stinner B, Thiel T, Bauhofer A, Rothmund M, Dietz W:
Antibiotic prophylaxis influences cardiovascular stability in complicated surgery. Inflamm. Res. 53, Supplement 2 (2004): S116-S121

23. Chaudry IH, Stephan RN, Harkema JM, Dean, RE:
Immunological Alterations Following Simple Haemorrhage.
Immune consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Springer-Verlag (1989); 363-375

24. Cho YW, Theogaraj J, Aviado DM, Bellet S.
Studies of myocardial oxidative enzymes during histaminic shock.
Arch Int Pharmacodyn Ther 1965; 158: 314-23.

25. Chodak GW, Plaut ME: Use of Systemic Antibiotics for Prophylaxis in Surgery, Arch Surg-Vol 112, März 1977, S. 112, 326

26. Cunha BA
Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001; 85: 149-85.

27. Daschner FD:
Summary report from the working group on prophylaxis of postoperative wound infections.
Infection 17 (1989) 47-48

28. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Shock 1998; 9: 1-I1.

29. Dofferhoff AS, Esselink MT, Vries-Hospers HG, van Zanten A, Bom VJ, Weits J: The release of endotoxin from antibiotic-treated Escherichia coli and the production of tumor necrosis factor by human monocytes. J Antimicrob Chemother 31 (1993): 373-384

30. Dofferhoff AS, Nijland JH, deVries-Hospers HG, Mulder POM, Weits J, Bom VJJ.
Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from gram-negative bacteria: an in-vitro and in-vivo study.
Scand J Infect Dis (1991); 23: 745-754

31. Duda D, Lorenz W, Celik I: Histamine release in mesenteric traction syndromeduring abdominal aortic aneurysm surgery: prophylaxis with H1 and H2 antihistamines. Inflamm Res 51 (2002): 495-499

32. Duda D, Lorenz W, Menke H, Rugeles MS, Stinner B, Weber D, Kapp B, Junginger T, Dick W:
Histamine release during induction of anaesthesia and preparation for operation in patients undergoing general surgery: Incidence and clinically severe cases.
Agents Actions 35 (1992) C149-C154

33. Duda D, Lorenz W, Menke H, Stinner B, Hasse C, Nies C et al.
Perioperative nonspecific histamine release: a new classification by aetiological mechanisms and evaluation of their clinical relevance.
Ann Fr Anesth Reanim 1993; 12: 147-65.

34. Farrow SC, Fowkes FGR, Lunn JN, Robertson IB, Samuel P:
Epidemiology in anaesthesia. II: Factors affecting mortality in hospital
Brit J Anaesth (1982); 54: 811-817

35. Feinstein AR (1983): An additional basic science for clinical medicine:
IV. The development of clinimetrics

36. Felman RH, Sutherland DB; Conklin JL, et al.:
Eosinophilic cholecystitis, appendiceal inflammation, pericarditis nd
cephalosporinassociated eosinophilia. Dig Dis Sci (1994); 39: 418-422

37. Fisher M, Baldo BA:
Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and
prevention.
Europ. J. Anaesth. (1994) 263-284

38. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials.
2nd ed. Littleton, Massachusetts: PSG Publishing Company, Inc.,
1985.

39. Gordon JR, Galli SJ. Mast cells as a source of both preformed and
immunologically inducible TNF-alpha/cachectin. Nature 1990; 346:
274-6.

40. Grant JA, Alam R, Lett-Brown MA. Histamine-releasing factors and
inhibitors: historical perspectives and possible implications in human
illness. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 683-93.

41. Green JW, Wenzel R:
Postoperative wound infection: a controlled study of the increased
duration of hospital stay and direct cost of hospitalization.
Ann. Surg. 185 (1977) 264-268

42. Grogane AW, Woodgate DJ:
Index for measuring health.
Lancet II (1971) 1024-1026

43. Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE:
Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. A critical analysis of the
literature.
Arch. Surg. (1983) 118: 943-955

44. Heberer G, Köhle W, Tscherne H.
Chirurgie (1989)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg; S. 109

45. Hegemann L, Van Rooijen AA, Traber J, Schmidt BH:
Polymyxin B is a selective and potent antagonist of calmodulin.
Europ. J. Pharmacol. (1991) 207: 17-22

46. Heinritzi K, König HE:
Anästhesie beim Schwein
Tierärztliche Praxis (1988); 16: 45-52

47. Hepner DL, Castells MC: Anaphylaxis during during the perioperative period. Anaesth Analg 97 (2003): 1381-1395

48. Hesterberg, Lorenz: Pathophysiologie des operativen Eingriffs, in: Chirurgie, Urban & Schwarzenberg 1989

49. Hoth M, Fasolato C, Penner R:
Ion channels and calcium signaling in mast cells.
Ann. NY Acad. Sci. 707 (1993) 198-209

50. Hoyt RF, Hayre MD, Dodd KT, Phillips YY:
Long-Acting Intramuscular Anesthetic Regimen for Swine
Lab Anim Sci (1986); 36: 413-416

51. Junge A, Seitz S, Krueger A, Brueck E, Gotzen L, Lorenz W, Celik I
Influence of antibiotic prophylaxis on mortality and perioperative histamine release in trauma: experiments with clinic modelling randomized trials in animals
Inflamm. res., Supplement (2002); 51: 27-28

52. Kaiser AB:
Antimicrobial prophylaxis in surgery.
N. Engl. J. Med. (1986); 315: 1129-1138

53. Kaplan AP, Reddigari S, Baeza M, Kuna E Histamine releasing factors and cytokine-dependent activation of basophils and mast cells. Adv Immunol 1991; 50: 237-60.

54. Kingston RD, Duthie J:
Serious postoperative bleeding associated with single intravenous dose of cefuroxime and metronidazole
J Hosp Infect (1986); 7: 100-101

55. Konsensuskonferenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
Cephalosporine zur parenteralen Applikation
Chemother. Journal (1994); 3: 101-115

56. Künneke M, Celik I, Künkel D, Schnabel M, Lorenz W:
Wirkungsprofile von Antibiotika an pharmakologischen Rezeptorsystemen - ein neuer Aspekt zur Therapie von chirurgischen Intensivpatienten
Chir. Forum f. experiment. u. klin. Forschung (1992); 459-462

57. Künneke M, Stinner B, Celik I, Lorenz W.
Cardiovascular Adverse Effects of Antimicrobials in Complex Surgical Cases
Eur J Surg (1996); 162: 24-28

58. Künneke M, Stinner B, Hasse C, Hof E, Lorenz W:
Antibiotics change contractility of guinea pig aorta and trachea to histamine after a short exposure to LPS. Inflamm Res 1995; 44: S100-1.

59. Kusche J, Stahlknecht CD
Antibiotikaprophylaxe bei colorectalen Operationen: Gibt es ein Mittel der Wahl?
Chirurg (1981) 52: 577-585

60. Lieberman P:
Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures.
J Allergy Clin Immunol 110 (2002): 328-345

61. Linko K, Mäkeläinen A:
Hydroxyethyl starch 120, dextran 70 and acetated Ringer's solution: hemodilution, albumin, colloid osmotic pressure and fluid balance following replacement of blood loss in pigs.
Acta Anaesthesiol. Scand. 32 (1988) 228-233

62. Lorenz W et al.: Biomedizinische und klinimetrische Ansätze in der Ursachenforschung beim perioperativen Risiko: Erstellung einer deutschen ASA-Klassifikation; Lang Arch Chir 372 (Kongressbericht), 1987

63. Lorenz W et al.: Histamine in the Pig: Determination, distribution, release and pharmacological Actions; Eur J Pharmacol 14, (1971) 155 – 175

64. Lorenz W, Dick W, Junginger T, Ohmann C, Doenicke A, Rothmund M: Biomedizinische und klinimetrische Ansätze in der Ursachenforschung beim perioperativen Risiko: Erstellung einer deutschen ASA-Klassifikation
Langenbecks Arch Chir (1987); 372: 200-209

65. Lorenz W, Dietz W, Ennis B, Stinner B, Doenicke A
Histamine in Anaesthesia and Surgery: Causality Analysis
Experimental Pharmacology (1991); Vol. 97: Chapter 12 (S. 386-439)

66. Lorenz W, Dietz W, Ennis M, Stinner B, Doenicke A. Histamine in anaesthesia and surgery: Causality analysis. In: Uvnäs B, editor. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 385-439.

67. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, Weber D, Menke H, Stinner B, Junginger T, Rothmund M, Ohmann C, Healy MJR and the Trial Group Mainz/Marburg:
Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia.
Lancet (1994a); 343: 933-940

68. Lorenz W, Kubo K, Stinner B, Sitter H, Hasse C, Dietz W, Schmal A, Krack W:
Studies of the effectiveness of H_1/H_2-antagonist combinations in preventing life-threatening anaphylactoid reactions in anaesthesia and surgery: Problems with selecting the animal model from clinical data and with "equi-effective" doses.
Agents Actions (1992a); 35: C231-237

69. Lorenz W, McKneally M, Troidl H, Banerjee JK, Benbassat 7, Dziri C et al.
Surgical research around the world. In: Troidl H, McKneally MF, Mulder DS, Wechsler AS, McPeek B, Spitzer WO, editors. Surgical Research: Basic Principles and Clinical Practice, 3rd. edition. New York: Springer Verlag, 1998: 637-54.

70. Lorenz W, Neugebauer E. Current techniques of histamine determination-fluorometric assays. In: Uvnäs B, editor. Handbook Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin Heidelberg; Springer Verlag 1991: 9-30.

71. Lorenz W, Reimann HJ, Barth H, Kusche J, Meyer R, Doenicke A, Hutzel M:
A Sensitive and Specific Method for the Determination of Histamine in Human Whole Blood and Plasma.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Juni 1972, Bd. 353: 911 - 920,

72. Lorenz W, Reimund KP, Weitzel F, Celik I, Kurnatowski M, Schneider C et al.
Granulocyte colony-stimulting factor prophylaxis before operation protects against lethal consequences of postoperative peritonitis. Surgery 1994; 116: 925-34.

73. Lorenz W, Stinner B, Bauhofer A, Rothmund M, Celik I, Fingerhut A et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4) - Protocol of a controlled clinical trial developed by consensus of an international study group. Part one: Rationale and hypothesis. Inflamm Res 2001;50:115-22.

74. Lorenz W, Stinner B, Duda D, Celik I, Dick W, Rothmund M
Das Problem der Interaktion von peroperativen Prophylaxen: Risikominderung oder Risikomehrung?
Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbericht 1998); 647-654

75. Lorenz W, Troidl H, Solomkin JS, Nies C, Sitter H, Koller M:
Second Step: testing-outcome measurements. World J Surgery 23 (1999): 768-780

76. Lorenz W:
Begründung des Themas: Risikoforschung - nicht Risikolehre.
Langenbecks Arch Chir (1983); 361: 241-42

77. Mangano DT, Hollenberg M, Fegert G, Meyer ML, London MJ, Tubau JF et al. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery: Incidence and severity during the 4-day perioperative period. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 843-50.

78. Mangano DT, Wong MG, London MJ, Tubau JF, Rapp JA. Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery-II: Incidence and severity during the Ist week after surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 851-7.

79. Messmer K, Lorenz W, Sunder-Plassmann L, Kloevekorn WP, Hutzel M. Histamine release as cause of acute hypotension following rapid colloid iafusion. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmako11970; 267: 433-45.

80. Mevorach D, Lossos IS, Oren R:
Cefuroxim-induced fever.
Ann Pharmacother 1993; 27: 881-882

81. Morrison DC, Jacobs DM:
Binding of polymyxin B to the lipid A portion of bacterial lipopolysaccharides.
Immunochemistry (1976); 13: 813-818

82. Nagy S, Nagy A, Adamicza A, Szabo I, Tarnoky K, Traub A. Histamine level changes in the plasma and tissues in hemorrhagic shock. Circ Shock 1986; 18: 227-39.

83. Neugebauer E, Lorenz W, Maroske D, Becker H, Ennis M. The role of mediators in septic/shock. A meta-analysis evaluating the current status of histamine. Theor Surg 1987; 2: 1-28.

84. Nichols RL:
Antibiotic prophylaxis in surgery.
J. Chemother. (1989); 1: 170-178

85. Ohmann C, Lorenz W, Stöltzing H, Thon K:
Grundlagen der Risikoforschung in der Chirurgie: Definition, Berechnung, und klinische Anwendung auf das Problem der oberen Gastrointestinalblutung
Chirurg (1987); 58: 344-351

86. Owens WD, Dykes MHM, Gilbert JP, McPeek B, Ettling MB:
Development of two indices of postoperative morbidity
Surgery (1975); 77: 586-592

87. Pacheco Y, Hosni R, Dagrosa EE, Gormand F, Guibert B, Chabannes B et al.
Antibiotics and production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by human bronchial epithelial cells in vitro. A comparison of cefodizime and ceftriaxone. Arzneimittelforschung 1994; 44: 559-63.

88. Palmer JD, Rifkind D:
Neutralization of the hemodynamic effects of endotoxin by polymyxin B.
Surg. Gynecol. Obstet. (1974); 138: 755-759

89. Riesbeck K, Gullberg M, Forsgren A.
Evidence that the antibiotic ciprofloxacin counteracts cyclosporine-dependent suppression of cytokine production. Transplantation 1994; 57: 267-72.

90. Riesbeck K, Sigvardsson M, Leanderson T, Forsgren A.
Superinduction of cytokine gene transcription by ciprofloxacin. J Immunol 1994; 153: 343-52.

91. Rouveix B
Antibiotic safety assessment. Int J Antimicrob Agents 2003; 21: 215-21.

92. Russel JC: Prophylaxis of Postoperative deep vein Thrombosis and pulmonary Embolism.
Surgery, Gynaecology & Obstetrics (1983); 157: 89 - 104

93. Saklad: Grading of patients for surgical procedures.
Anaesthesiology (1941); 2: 281 - 284

94. Sattler et al.: Histamine Release in the course of elective conventional cholecystectomy in aged patients: problems in defining release in relation to specific intraoperative events.
Agents and Actions (1992); 35: C155 – C 161

95. Sayce RH, Hell K: Ceftriaxone in Surgical Prophylaxis,
ADIS Press International, Manchester, 1988, S. 1

96. Schein M, Wittmann DH, Lorenz W.
Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Forum statement: a plea for selective and controlled postoperative antibiotic administration. Eur J Surg Suppl 1996; 576: 66-69.

97. Schöning B, Lorenz W, Doenicke A:
Prophylaxis of anaphylactoid reactions to a polypeptidal plasma substitute by H1-plus H2-receptor antagonists: synopsis of three randomized controlled trials.
Klin. Wochenschrift 60 (1982): 1048-1055

98. Shearer MJ, Bieltholt H, Andrassy K:
Mechanism of cephalosporin-induced hypothrombinaemia: relations to cephalosporin side chain Vitamin K metabolism and Vitamin K status
J Clin. Pharmacol. (1988); 28: 88-98

99. Stachowiak H:
Modelle und Realitäten in der Medizin
Schattauer, 1983

100. Stinner B, Bauhofer A, Lorenz W, Rothmund M, Plaul U, Torossian A et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4) - Protocol of a controlled clinical trial developed by consensus of an international study group. Part three: Individual patient, complication algorithm and quality management. Inflamm Res 2001; 50: 233-48.

101. Stinner B, Celik I, Lorenz W, Dietz W, Hasse C, Rothmund M.
Effect of perioperative antibio6c prophylaxis on hemodynamic stability during surgery: deteetion of complex interaction in a simulated clinical randomized animal study. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1998; 115: 335-9.

102. Stinner B, Künneke M, Thiel T, Hasse C, Kapp B, Lorenz W.
Modification of cardiovascular response and histamine release by prophylactic antibiotic drugs in complicated surgery: A prospective randomized trial in a pig experimental model. Inflamm Res 1995; 44: 578-9.

103. Turnbull KW, Fancourt-Smith PF, Banting GC:
Death within 48 hours of anaesthesia at the Vancouver General Hospital
Can Anaesth Soc J (1980); 27: 159-163

104. Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogelaers D, Ringoir S:
Immunomodulating effects of antibiotics: literature review. Infection 24 (1996): 275-291

105. Watkins J, Lery CJ:
Guide to immediate anaesthetic reactions.
Butterworths, London: (1988) 1-128

106. William JG, Riley TRD, Moody RA:
Resuscitation experience in the Falkland Islands campaign.
BMJ 286 (1983) 775-777

107. Yoshimura T, Kurita C, Usami E, Nakao T, Watanabe S, Kobayashi J:
Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Chemotherapy 42 (1996): 459-464

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Lorenz, ehemaliger Direktor des Instituts für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg/Lahn, der durch Überlassung des Themas, seinen unverzichtbaren wissenschaftlichen Rat und durch die materielle Unterstützung diese Arbeit möglich machte.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Ilhan Celik für ihre hervorragende Unterstützung und die Geduld bedanken.

Dank auch an Herrn Dr. Martin Künneke für die Leitung der Tierversuche und die Unterstützung bei der Auswertung.

Mein Dank gilt Frau Bruni Kapp für ihre seit Jahren konsequente, aufopfernde Tätigkeit, insbesondere auch zum Wohle der hier vorliegenden Arbeit. Dank auch Herrn Gotthard Reich, der aus seiner Aufgabe als Tierpfleger viel Erfahrung in die Versuche einbringen konnte.

Einen herzlichen Dank sage ich Herrn Dieter Künkel für seine Unterstützung und die langen konstruktiven Gespräche, ohne die viele Aspekte dieser Arbeit unbeleuchtet geblieben wären.

Schließlich möchte ich noch allen bisher noch nicht genannten Mitarbeitern des Institutes für Theoretische Chirurgie für ihre freundschaftliche Aufnahme und die stets hilfreiche und bereitwillige Unterstützung danken.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Amon, Arnold, Aumüller, Bartsch, Bauer, Beato, Bien, Celik, Drenkhahn, Elsässer, Geus, Golenhofen, Gotzen, Graul, Griss, Habermehl, Havemann, Hilgermann, Huffmann, Joseph, Kaffarnik, Kaiser, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koecke, Koller, Koolmann, Krause, Kretschmer, Kuni, Lange, Lauer, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mannheim, Mennel, Netter, Neurath, Petermann, Radsak, Remschmidt, Rieger, Rodeck, Röher, Rothmund, Schachtschabel, Schmidt-Rohde, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Siegrist, Slenzka, Stiletto, Stinner, Strempel, Sure, Thomas, Unsicker, Voigt, Wagner, Westermann, von Wichert, Wiegand, Zelder, Zöller.