

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und
Verbrennungschirurgie an der Universität Tübingen

**Quantitative Analyse von Perfusionsveränderungen im
Verlauf der Wundheilung oberflächlich dermalen
Hautdefekte im Tiermodell**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

Vorgelegt von

Tolzmann, Dascha Sophie

2017

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. M. Held

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. F. Werdin

Tag der Disputation: 11.09.2017

Für Mama

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Physiologie der Haut.....	1
1.1.1 Hautaufbau	1
1.1.2 Hautperfusion	3
1.2 Das O2C® Messverfahren - Bestimmung der Hautmikrozirkulation	4
1.2.1 Physikalische Grundlagen	5
1.2.2 Bedeutung der Messparameter	7
1.3 Wundheilung	9
1.3.1 Wundverschluss	10
1.3.2 Phasen der Wundheilung	10
1.3.3 Die Mikrozirkulation als Einflussfaktor	12
1.4 Wundbehandlung	13
1.4.1 Moderne Wundauflagen	13
1.4.2 Tissue Engineering und biologischer Hautersatz.....	14
1.5 Fragestellung	16
2 Material und Methoden	18
2.1 Material	18
2.1.1 O2C® (oxygen to see).....	18
2.1.2 Wundauflagen	21
2.2 Durchführung	23
2.2.1 Generierung der Hautdefekte	23
2.2.2 Datenerfassung	26

Inhaltsverzeichnis

2.3	Datenverarbeitung.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Gesunde Haut.....	30
3.2	Unbehandelte Wundheilung.....	32
3.2.1	Relativer Blutfluss (Flow).....	32
3.2.2	Relative Hämoglobinkonzentration.....	35
3.2.3	Venöse Sauerstoffsättigung (SO ₂).....	38
3.2.4	Zusammenfassung der Messergebnisse.....	40
3.2.5	Sauerstoffmetabolismus.....	42
3.3	Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Wundauflagen.....	44
3.3.1	Relativer Blutfluss.....	44
3.3.2	Relative Hämoglobinkonzentration.....	46
3.3.3	Venöse Sauerstoffsättigung.....	48
3.3.4	Zusammenfassung der Messergebnisse.....	51
3.3.5	Sauerstoffmetabolismus.....	51
4	Diskussion.....	54
5	Schlussfolgerung.....	68
6	Zusammenfassung.....	69
	Literaturverzeichnis.....	71
	Erklärung zum Eigenanteil.....	79
	Veröffentlichungen.....	80
	Danksagung.....	81
	Lebenslauf.....	82

Abkürzungsverzeichnis

AU	arbitrary units
CCC®	Collagen-Cell-Carrier
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Flow	Blutfluss
LDF	Laser-Doppler-Flowmetrie
LDS	Laser-Doppler-Spektroskopie
O ₂ C®	Oxygen-to-see
rHB	Relative Hämoglobinkonzentration
SO ₂	Sauerstoffsättigung
T	Tiefe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Physikalisches Prinzip und Tiefenmessung im O2C®-Gerät	5
Abbildung 1-2: Phasen der Wundheilung (nach Fonder et al. [24]).....	11
Abbildung 2-1: Das O2C® Gerät.....	19
Abbildung 2-2: Sonde vom Typ LF-1 mit sechs Glasfasern	20
Abbildung 2-3: Bildschirmansicht des O2C®-Geräts im Darstellungsmodus	20
Abbildung 2-4: Wundauflagen: Suprathe®(links), CCC®(rechts).....	22
Abbildung 2-5: GA 643 Acculan Dermatome.....	24
Abbildung 2-6: Wunddeckung mit Suprathe® direkt postoperativ	25
Abbildung 2-7: Wunddeckung mit CCC® direkt postoperativ	25
Abbildung 2-8: Unbehandelte Wunde direkt postoperativ	26
Abbildung 3-1: Erscheinungsbild der Wunde, Suprathe®, Tag 10	28
Abbildung 3-2: Erscheinungsbild der Wunde, CCC®, Tag 10.....	29
Abbildung 3-3: Erscheinungsbild der Wunde, unbehandelt, Tag 10.....	29
Abbildung 3-4: Optisches Erscheinungsbild der Wunde, CCC®, Tag 20.....	30
Abbildung 3-5: Gesunde Haut - SO ₂ , rHB und Flow (T = 2 mm/ T = 8 mm)	31
Abbildung 3-6: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow (T = 2 mm).....	33
Abbildung 3-7: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow (T = 8 mm).....	34
Abbildung 3-8: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 2 mm)	35
Abbildung 3-9: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 8 mm)	37
Abbildung 3-10: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO ₂ (T = 2 mm)	38
Abbildung 3-11: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO ₂ (T = 8 mm)	40
Abbildung 3-12: Unbehandelte Wundheilung - SO ₂ , rHB, Flow (T = 2 mm)	41
Abbildung 3-13: Unbehandelte Wundheilung - SO ₂ , rHB, Flow (T = 8 mm)	42
Abbildung 3-14: Unbehandelte Wundheilung - O ₂ -Metabolismus (T = 2 mm) ..	43
Abbildung 3-15: Unbehandelte Wundheilung - O ₂ -Metabolismus (T = 8 mm) ..	43
Abbildung 3-16: Vergleich der Wundauflagen - Parameter Flow (T = 2 mm)	45
Abbildung 3-17: Vergleich der Wundauflagen - Parameter Flow (T = 8 mm)	46
Abbildung 3-18: Vergleich der Wundauflagen - Parameter rHB (T = 2 mm)	47
Abbildung 3-19: Vergleich der Wundauflagen - Parameter rHB (T = 8 mm)	48
Abbildung 3-20: Vergleich der Wundauflagen - Parameter SO ₂ (T = 2 mm)	49
Abbildung 3-21: Vergleich der Wundauflagen - Parameter SO ₂ (T = 8 mm)	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-22: Vergleich der Wundauflagen - O₂-Metabolismus ($T = 2 \text{ mm}$) . 52

Abbildung 3-23: Vergleich der Wundauflagen - O₂-Metabolismus ($T = 8 \text{ mm}$) . 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Hautschichten und deren Funktion	2
Tabelle 1-2: Azelluläre und Zelluläre Hautsubstitute	15
Tabelle 3-1: Gesunde Haut - SO ₂ , rHB und Flow (T = 2 mm/ T = 8 mm).....	31
Tabelle 3-2: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow (T = 2 mm)	33
Tabelle 3-3: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow (T = 8 mm)	35
Tabelle 3-4: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 2 mm).....	36
Tabelle 3-5: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T= 8 mm).....	37
Tabelle 3-6: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO ₂ (T = 2 mm).....	39
Tabelle 3-7: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO ₂ (T= 8 mm)	40

1 Einleitung

Die Wundheilung ist ein komplexer und dynamischer Prozess, der in drei präzise regulierten Phasen verläuft. Die Physiologie dieser Prozesse auf zellulärer und metabolischer Ebene zu verstehen, ist die Grundlage für die rasante Entwicklung innovativer Wundmanagement-Technologien und Hautersatzmaterialien in der Plastischen und Regenerativen Medizin.

1.1 Physiologie der Haut

Die Haut eines Erwachsenen ist mit einer Fläche von ca. 1,5 - 2 m² und einem Gewicht von ca. 7 - 10 kg das größte Organ des Menschen [1]. Durch ihren direkten Kontakt mit der Umwelt schützt sie den Körper vor mechanischen, thermischen und chemischen Noxen; gleichzeitig verhindert sie als Barriere das Eindringen von Keimen.

Als Sinnesorgan nimmt sie externe Reize wie Schmerz, Temperatur, Druck und Vibration über spezialisierte Rezeptoren wahr. Außerdem ist sie am Vitamin D-Metabolismus beteiligt, reguliert den Wärmehaushalt und kontrolliert den trans-epidermalen Wasserverlust. Neben diesen vielfältigen Funktionen besitzt die Haut einen besonderen Stellenwert im Rahmen der Inflammation, Hämostase und Wundheilung. [2]

1.1.1 Hautaufbau

Die menschliche Haut besteht im Wesentlichen aus drei Schichten: Der Epidermis (Oberhaut), der Dermis (Corium, Lederhaut) und der Subcutis (Unterhaut) (siehe Tabelle 1-1).

Je nach Körperregion variiert die kumulierte Schichtdicke der obersten beiden Hautschichten zwischen 1 - 2 mm [2]. Die Dicke der Subcutis ist darüber hinaus abhängig von der Körperregion und dem individuellen Ernährungszustand. Weitere Bestandteile der menschlichen Haut sind Anhangsgebilde aus Haaren, Nägeln, Duft-, Schweiß- und Talgdrüsen.

Die Epidermis (0,04 - 1,5 mm Dicke) besteht aus einem mehrschichtig verhornten Plattenepithel aus unterschiedlich differenzierten Keratinozyten und ist frei von

Einleitung

Gefäßen. Morphologisch und funktional lässt sich die Epidermis von außen nach innen in fünf Schichten unterteilen: Stratum corneum, Str. lucidum, Str. granulosum, Str. spinosum und Str. basale (siehe Tabelle 1-1).

Tabelle 1-1: Hautschichten und deren Funktion

Hautschicht	Stratum	Funktion
Epidermis	corneum	Schutz-und Barrierefunktion
	lucidum	Verhornung, Kernverlust
	granulosum	Lipidbarriere
	spinosum	Stabilität/Elastizität Keimabwehr (Immunzellen)
	basale	Regeneration, Strahlenschutz (Melanozyten)
Dermis	papillare	Ernährung der Epidermis, Wärmeaustausch, Sinnesorgan durch Nervenendigungen
	retikulare	Elastizität, Reißfestigkeit, Sekretion/ Reepithelialisierung/ Hornbildung (Hautanhangsgebilde)
Subcutis	-	Nahrungsreserve, Wärmeisolation, Polsterung

Da die Oberhaut exogenen Einflüssen unmittelbar ausgesetzt ist, wird sie ausgehend von mitotisch aktiven Stammzellen in der Basalzellschicht (Str. basale) kontinuierlich erneuert. Der Epidermis folgt die Dermis, die deutlich dicker und reich an Blutgefäßen, Nervenenden und Zellfasern ist. Die Dermis wird in zwei Schichten unterteilt: Das stark vaskularisierte Stratum papillare gewährleistet die Nährstoffversorgung der Epidermis; das faserreiche Stratum retikulare hingegen garantiert durch ein netzartig dicht verflochtenes Bindegewebe aus Kollagen die Festigkeit und Stabilität der Haut. Als zelluläre Komponente enthält die Dermis neben Fibroblasten auch Zellen des Immunsystems, die für die Wundheilung von entscheidender Bedeutung sind. In der tiefen Schicht befinden sich Hautanhangsgebilde, die die Reepithelialisierung im Rahmen der Wundheilung ermöglichen. Ohne klare Grenze schließt sich die Subcutis der Dermis an. Diese besteht aus lockerem Bindegewebe, in das je nach Ernährungszustand Fettzellen eingebettet liegen. Sie dient der Nahrungsreserve, Wärmeisolation, Polsterung und garantiert die Verschiebbarkeit der Haut.

Die Haut von Nagetieren weist viele Gemeinsamkeiten zur menschlichen Haut auf. Dies betrifft vor allem Epidermis, Dermis, Basalmembran und Haarfollikel. Anatomische und physiologische Unterschiede zeigen sich insbesondere in der reduzierten Haftfähigkeit der oberen Hautschichten (skin adherence) und der allgemein höheren Hautelastizität [3]. Zudem weisen Nagetiere eine zusätzliche muskuläre Schicht in der Subcutis (Panniculus carnosus) auf. Dieser gut durchblutete Muskel beschleunigt durch seine Kontraktionsfähigkeit und Förderung der Kollagen-Synthese die Wundheilung und fungiert dabei als anatomisch konstantes Wundbett [4].

1.1.2 Hautperfusion

Die Hautperfusion beschreibt den Blutfluss durch ein anastomosierendes Netzwerk kleinster Gefäße mit essentieller Funktion für den menschlichen Organismus. Dieses weit verzweigte kutane Gefäßsystem aus Arteriolen, Kapillaren und Venolen gewährleistet die Ernährung der Epidermis, sowie der Hautanhangsgebilde und ist maßgeblich für die Thermoregulation verantwortlich [5]. Darüber hinaus reguliert die Perfusion den peripheren Widerstand bzw. den Blutdruck und nimmt eine entscheidende Rolle während der Wundheilung ein.

Der nutritive Blutfluss, der den Transport von Blutzellen und an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff forciert, umfasst nur 20 % des gesamten Blutflusses der Haut. Der restliche funktionelle Blutfluss dient vor allem der Thermoregulation. Je nach äußerer Temperatur oder körperlicher Betätigung kann der Blutfluss zwischen 0 - 8 l/min schwanken. Thermoneutral liegt er durchschnittlich bei 0,3 l/min [2]. Um den Ansprüchen des menschlichen Organismus gerecht zu werden, bedarf es hier einer feinen Regulation. Die Kontraktion bzw. Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur erfolgt dabei zentral neural über den Sympathikus oder lokal humoral durch Histamin. Faktoren, die die Durchblutung beeinflussen sind: Körpertemperatur, systemischer Blutfluss, psychische und physische Aktivität, allgemeiner Status (Stress, Ernährung, Medikation, Rauchen, etc.), sowie das Alter.

Die Versorgung der Haut wird durch zwei miteinander kommunizierende Plexus - einen oberflächlichen in der papillären Dermis und einen tiefen an der Grenze

zwischen Dermis und Subcutis - aus Arteriolen und Venolen gewährleistet. Dieses Plexussystem befindet sich je nach Epidermisdicke etwa 1 - 2 mm unterhalb der Hautoberfläche und verläuft parallel zu dieser. [5]. Die nutritive Komponente der Mikrozirkulation geht von einzelnen Kapillarschlingen aus, die dem oberflächlichen Gefäßplexus entspringen. Jede Schlinge versorgt über Diffusion durchschnittlich 0,04 - 0,27 mm² der Hautoberfläche [2].

Die Mikrogefäße in der papillären Dermis variieren durchschnittlich zwischen 17 - 22 µm [5]. Kapillaren weisen dabei den kleinsten Einzelquerschnitt, aber in Summe den größten Gesamtquerschnitt auf. Dadurch kann die Fließgeschwindigkeit reduziert und der Sauerstoffaustausch ermöglicht werden. Venen weisen den größten Einzelquerschnitt auf und fungieren als Volumenspeicher.

Besonderheiten der menschlichen Hautmikrozirkulation sind arterio-venöse Shunts, die der Regulation der Mikrozirkulation dienen. Bei gesteigertem Blutfluss, z. B. durch körperliche Erwärmung, öffnen sich Kurzschlüsse für die direkte Passage von Arteriole zu Venole [5]. Damit sind sie maßgeblich an der Thermoregulation beteiligt. Die kutane Mikrozirkulation kann sich je nach Körperregion unterscheiden. Entscheidend sind dafür vor allem Dichte und Architektur des vaskulären Netzwerks [2].

1.2 Das O2C[®] Messverfahren - Bestimmung der Hautmikrozirkulation

Zur Quantifizierung der Hautmikrozirkulation stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung, die eine Messung unterschiedlicher, für die Durchblutung relevanter Parameter ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit wird das O2C[®]-Gerät (oxygen to see; Lea Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) verwendet, das eine nicht invasive Messmethode zur orts- und zeitgleichen Erfassung des relativen Blutflusses (Flow), der relativen Hämoglobinkonzentration (rHB) und der absoluten postkapillären Sauerstoffsättigung (SO₂) darstellt. [6-8]

1.2.1 Physikalische Grundlagen

Das Prinzip der optischen Techniken (Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler), die im O2C[®]-Gerät genutzt werden, beruht auf der gleichzeitigen Emission und Remission von Lichtstrahlen (siehe Abbildung 1-1). Das Licht wird in das Gewebe gebracht und an den Mitochondrien gestreut. Dabei entstehen kontinuierlich neue Ausbreitungsvektoren, die auf einem statistisch bedingten Pfad durch das Gewebe laufen. Ein kleiner Teil dieses Lichtes, nämlich der remittierte Anteil, kann an der Messsonde wieder detektiert werden. Da 75 % des Blutvolumens im venösen System vorliegen, ist das remittierte Messsignal vorwiegend venös geprägt. Dies muss bei der Interpretation der Messergebnisse berücksichtigt werden.

Bei den einfallenden Lichtstrahlen handelt es sich zum einen um Licht eines kontinuierlichen Spektrums (Weißlichtspektrometrie), zum anderen um Strahlen einer spezifischen Wellenlänge (Laser-Doppler). Erstere ermöglichen eine Detektion der Hämoglobinparameter durch erfasste Farbveränderung; letztere eine Messung konkreter Blutflussparameter anhand veränderter Lichtintensitätswerte. [8]

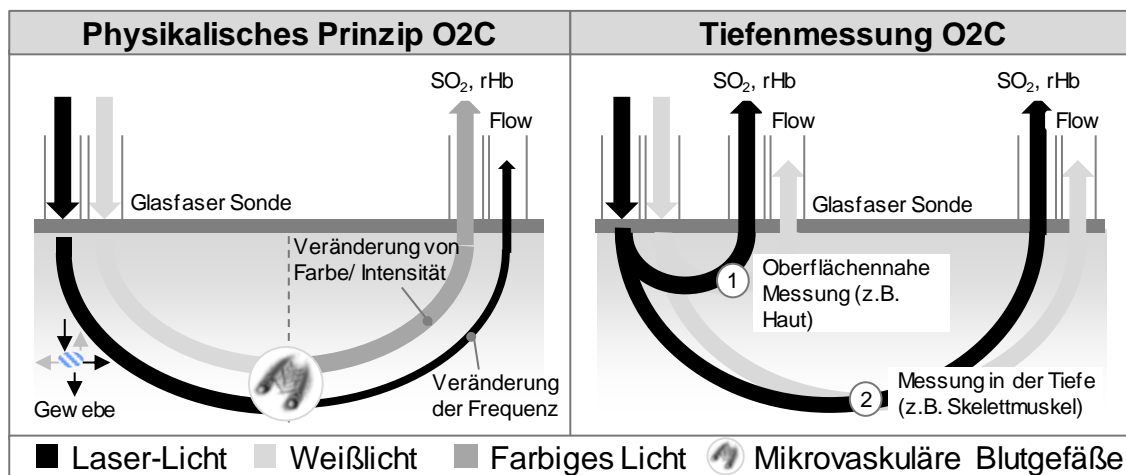


Abbildung 1-1: Physikalisches Prinzip und Tiefenmessung im O2C[®]-Gerät (nach [8])

Der Abstand zwischen Emissionsort und Remissionsort definiert die Messtiefe [9]. Je größer die Separation, desto tiefer im Gewebe wird das Licht gestreut. Durch die Auswahl einer Separation und eines entsprechenden Wellenlängenbereichs lässt sich die Detektionstiefe von etwa 100 µm bis auf 15 mm einstellen.

Damit ist es nicht nur möglich Haut, sondern auch Muskeln und Knochen nicht invasiv durch Licht zu erfassen. [8]

Einflussfaktoren auf die Detektionstiefe sind die Geometrie der Messsonde, die Messposition, sowie auch der Hauttyp mit entsprechender Hautfarbe und Hautdicke [10].

Weißlichtspektrometrie

Bei der Weißlichtspektrometrie werden elektromagnetische Wellen durch eine Xenonlampe (20 W) erzeugt, die eine Vielzahl von Wellenlängen (450 - 1000 nm) simultan emittiert. Je größer die Wellenlänge, desto tiefer der Detektionsbereich. Über einen Weißlichtabgleich wird ermöglicht, dass alle Wellenlängen zu gleicher Intensität vertreten sind. Das Licht wird ins Gewebe gebracht, dort gestreut und in Abhängigkeit der Hämoglobin-Sauerstoffsättigung in seiner Farbe spektral verändert. Eben diese Farbveränderung wird vom O2C[®] detektiert und über ein Mustererkennungsverfahren zu einer auswertbaren Größe für die Sauerstoffsättigung subsummiert. Das Prinzip dahinter ist ein Vergleich der detektierten Hämoglobinspektren mit Referenzspektren, die aus der Literatur bekannt sind [11]. Die Sauerstoffsättigung entspricht dabei der Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff und wird in Prozent [%] angegeben.

Auch die relative Hämoglobinmenge in den Mikrogefäßen des Gewebes (bis 100 µm) kann direkt über die Weißlichtspektrometrie bestimmt werden. Hier werden sich vor allem die Lichtabsorptionseigenschaften von Hämoglobin im Gewebe zu eigen gemacht. In Abhängigkeit der remittierten Lichtintensität kann auf die jeweilige Hämoglobinkonzentration und damit die Gesamtblutmenge im durchleuchteten Gewebavolumen geschlossen werden. Die Messeinheit sind arbitrary units (AU). Einflussfaktoren auf die Hämoglobinkonzentration sind die Gefäßdichte, die Lumengröße, der Hämoglobinwert im gesamten Blut und der Schwellungszustand des Gewebes. [8]

Laser-Doppler

Der Doppler-Effekt beruht auf der Frequenzänderung von Schallwellen, wenn sich Quelle und Empfänger relativ zueinander bewegen. Bewegen sie sich aufeinander zu, steigt die Frequenz, entfernen sie sich voneinander, dann sinkt sie.

Tritt keine Bewegung auf, so gibt es auch keinen Doppler-Effekt. Dieses Grundprinzip wird beim O2C[®] genutzt, um den Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit zu bestimmen. Als Schallwellenempfänger fungieren in diesem Fall bewegte Erythrozyten in den Mikrogefäßen des Gewebes.

Mit einem Diodenlaser (Illuminationsfaser) im CW-Modus wird nah infrarotes Licht bei 820 nm mit einer Leistung von 30 mW ins Gewebe gebracht und dort gestreut. Durch die Streuung des Lichtes entstehen unzählige unterschiedlich gerichtete Vektoren, die annähernd jede Bewegungsrichtung der Erythrozyten in einem komplexen Kapillarnetzwerk erfassen. Trifft ein Lichtvektor auf einen Erythrozyten mit gleichgerichteter Bewegung, so werden die Lichtwellen in ihrer Frequenz und somit Wellenlänge verschoben. Diese Frequenzverschiebung ist proportional zur Blutflussgeschwindigkeit der Erythrozyten (Velocity) und ermöglicht eine Bestimmung derselben.

Darüber hinaus entstehen durch Überlagerungseffekte aus frequenzverschobenem und nicht verschobenem Licht sogenannte Schwebungsfrequenzen. Durch Normierung der ermittelten Lichtintensität anhand des nicht verschobenen Anteils kann Auskunft über die Anzahl der bewegten Erythrozyten gegeben werden [12-14]. Aus dem Summenprodukt von Geschwindigkeit und Erythrozytenzahl berechnet das O2C[®] den Blutfluss der Mikrozirkulation. Der Blutfluss wird in arbitrary units (AU) angegeben und ist direkt proportional zur Anzahl von Erythrozyten, die sich im Messvolumen der Sonde bewegen. [8]

Die Besonderheit der vom O2C[®] verwendeten Laser-Doppler-Spektroskopie (LDS) im Vergleich zum konventionell eingesetzten Verfahren der Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) stellt eine höhere Tiefenauflösung dar. Die Messung der Durchblutung beschränkt sich hier nicht nur auf die oberflächliche kutane Zirkulation; es lassen sich Messtiefen von bis zu 15 mm generieren. [15]

1.2.2 Bedeutung der Messparameter

Im Folgenden werden die Messparameter des O2C[®]-Geräts „relativer Blutfluss“, „venöse Sauerstoffsättigung“, „relative Hämoglobinkonzentration“ und „Blutflussgeschwindigkeit“, sowie der daraus berechnete Parameter „Sauerstoffverbrauch“ erläutert.

Relativer Blutfluss

Der relative Blutfluss ist entscheidend, um die nutritive Blutversorgung eines Gewebes darzustellen. Auch wenn eine ausreichende Makrozirkulation über große Gefäße gewährleistet ist, kann es dennoch zu einer Minderversorgung des Gewebes kommen; so beispielsweise durch Shuntphänomene. Diese können über das O2C[®] ausgeschlossen werden. Im Rahmen der Wundheilung ist ein erhöhter Blutfluss essentielle Grundvoraussetzung, um Stoffwechselprozesse zu gewährleisten, Nährstoffe zu liefern und Stoffwechselprodukte oder Exsudat abzutransportieren.

Venöse Sauerstoffsättigung

Die venöse Sauerstoffsättigung dient der Hypoxiediagnostik nach Sauerstoffextraktion im Kapillarnett. Sie sollte beim Menschen oberhalb von 10 % liegen. Unterhalb dieses Wertes ist ein Gewebe massiv minderversorgt und kann nach anfänglicher Toleranz nekrotisch zu Grunde gehen [16]. Ein erniedrigter Wert kann ebenfalls als Indikator für erhöhte Stoffwechselleistungen im Rahmen von energiezehrenden Prozessen, wie der Wundheilung, sein. Da Shunt-Phänomene kaum Einfluss auf den im O2C[®]-Gerät gemessenen Parameter haben, kann der Wert ohne pathologischen Charakter niedriger als die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung sein. [8]

Relative Hämoglobinkonzentration

Anders als im systemischen Kreislauf, kann das relative Hämoglobin (rHB) im Gewebe ein Maß für die Menge an Blut in den Mikrogefäßen (bis 100 µm) darstellen [17]. Ein Wert über 90 AU deutet auf eine venöse Stauung hin [18]; ein niedriger rHB-Wert ist charakteristisch für eine arterielle Stenose, die mit einer verminderten Blutfüllung der Kapillaren und Venolen einhergeht.

Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Die Blutflussgeschwindigkeit wird lediglich zur Berechnung des Blutflusses erfasst. Sie ist zur Beurteilung der Perfusion nicht geeignet und wird deshalb in dieser Studie nicht weiter diskutiert.

Sauerstoffverbrauch

Mit Hilfe oben beschriebener Parameter kann der Sauerstoffverbrauch im Gewebe anhand der folgenden Formel (1-1) beurteilt werden. Dabei wird der Sauerstoffverbrauch durch die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz, die Sauerstoffextraktion, die Sauerstofftransportkapazität (Hämoglobinmenge) und die tatsächlich transportierte Sauerstoffmenge (Blutfluss) definiert. Die arterielle Sauerstoffsättigung wird dabei als bekannt vorausgesetzt. [8]

$$O_2 \text{ Metabolismus} = (SO_{2 \text{ art.}} - SO_{2 \text{ ven.}}) \cdot Flow \cdot rHB \cdot K_{Hüfn.} \quad (1-1)$$

$SO_{2 \text{ art.}}$: arterielle Sauerstoffsättigung

$SO_{2 \text{ ven.}}$: venöse Sauerstoffsättigung

$Flow$: Blutfluss

rHB : relative Hämoglobinkonzentration

$K_{Hüfn.}$: Hüfner Konstante

Der metabolische Zustand des Gewebes kann auf eine Unterversorgung, Überversorgung (z. B. Entzündung), Stoffwechselaktivität (z. B. Tumor) oder Stoffwechselarmut (z. B. Verbrennung, Zelluntergang) zurückzuführen sein.

1.3 Wundheilung

Unter einer Wunde versteht man eine gewaltsame Durchtrennung oder umschriebene Schädigung der Haut. Entsprechend der Entstehungsursache lassen sich traumatische, iatrogene und chronische Wunden voneinander unterscheiden. Akute Wunden entstehen meist durch äußere Gewalteinwirkungen entweder traumatisch oder iatrogen, nach operativen oder diagnostischen Eingriffen. Diese Hautdefekte heilen meist in einer Zeit von 6 - 8 Wochen unter geringer Narbenbildung aus [19]. Chronische Wunden hingegen können nicht innerhalb von 8 Wochen abheilen oder kehren häufig wieder [20]. Ihnen liegt meist eine Grunderkrankung zugrunde. Darüber hinaus werden Wunden auch entsprechend ihrer Tiefe unterteilt. Hier differenziert man zwischen epidermalen, oberflächlich dermalen, tief dermalen und allschichtigen Wunden (Vollhautdefekte) [19, 21].

1.3.1 Wundverschluss

Ziel des natürlichen Wundverschlusses ist es, Form und Funktion eines beschädigten Gewebes in Gänze wiederherzustellen. Dies kann je nach Wundtiefe regenerativ durch gewebsspezifischen Ersatz oder aber reparativ auf Basis unspezifischer Ersatzgewebe erfolgen. [19, 22]

Nur epidermale und oberflächlich dermale Hautdefekte können im Hinblick auf Morphologie und Funktion vollständig regenerieren. Dieser Prozess der Reepithelialisierung erfolgt primär von den Stammzelllagern in Haarfollikeln und Schweißdrüsen oder von den Wundrändern. Sie heilen zudem spontan innerhalb von wenigen Tagen bis zwei Wochen narbenfrei ab. [19]

Wunden, die bis in die tiefe Dermis fortgeschritten sind, weisen bereichsweise zerstörte Stammzelllager auf; Vollhautdefekte, zeigen eine komplette Destruktion der epidermalen und dermalen Regenerationselemente. Eine Reepithelialisierung kann aufgrund dessen nur sehr langsam und nur von den Wundrändern ausgehend erfolgen. Der Defektverschluss erfolgt durch Reparatur, so dass ein minderwertiges Narbengewebe entsteht. Dieses ist weniger gut durchblutet, enthält weniger Zellen und Hautanhangsgebilde und weist max. 70 - 80 % der mechanischen Stabilität gesunder Haut auf. [22, 23]

Störgrößen, die zu einem insuffizienten Wundverschluss führen, sind Infektionen, chronische Erkrankungen, Unterernährung oder biochemische Imbalance [19, 21, 22]. Dies kann zu chronischen Wunden mit geringer Wundheilungstendenz führen.

1.3.2 Phasen der Wundheilung

Die Wundheilung ist ein sehr dynamischer, körpereigener Prozess, dessen Aufgabe zunächst die Blutstillung und darauf folgend die strukturelle und funktionelle Rekonstruktion des beschädigten Körpergewebes oder dessen narbiger Ersatz ist. Sie verläuft organunspezifisch und bis auf einige Abweichungen stets uniform ab. Die gesamte Heilung bedarf eines interaktiven, genau regulierten Zusammenspiels verschiedener Zelltypen, wie Immunzellen, Fibroblasten und Keratinozyten, die schon nach einigen Stunden bis hin zu Monaten zur Wundheilung beitragen und sowohl katabole als auch anabole Prozesse ermöglichen.

Einleitung

Nach Fonder et al. lässt sich die Wundheilung anhand morphologischer und funktioneller Kriterien in drei Phasen unterteilen, die zeitlich ineinandergreifen: Inflamationsphase, Proliferationsphase und Reifungsphase (siehe Abbildung 1-2). [24]

Die Wundheilung wird durch die Hämostase eingeleitet. Unmittelbar nach der Verletzung kommt es durch Vasokonstriktion, Plättchenaggregation, gefolgt von einer komplexen Gerinnungskaskade zur Formierung eines stabilen Fibrinpropfens. Bereits parallel zur Hämostase setzt die Inflamationsphase ein. Sie geht mit einer Vasodilatation und Exsudation von Blutbestandteilen und Immunzellen einher. Makrophagen und neutrophile Granulozyten phagozytieren nekrotisches und kontaminiertes Material; Fibroblasten, Endothelzellen und Epithelzellen finden ihren Weg von den Wundrändern in das Wundgebiet um die nächste Phase einzuleiten.

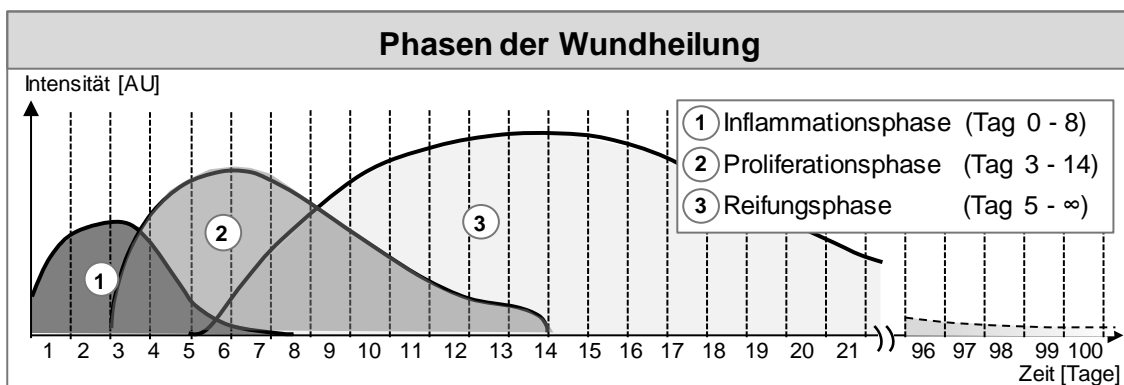


Abbildung 1-2: Phasen der Wundheilung (nach Fonder et al. [24])

In der Proliferationsphase kommt es zur Ausbildung eines roten Granulationsgewebes. Kapillaren wachsen im Rahmen der Neoangiogenese in das Wundbett ein und Fibroblasten synthetisieren Bestandteile, wie Kollagen oder Proteoglycane in die Extrazellulärmatrix. Einige Fibroblasten differenzieren zu Myofibroblasten und führen durch Kontraktion zur Verkleinerung der Wundoberfläche. Im gleichen Zuge erfolgt die Reepithelialisierung von den Wundrändern oder Hautanhangsgebilden; es kommt zum Wundverschluss. In der darauffolgenden Reifungsphase entsteht das endgültige Narbengewebe. Ziel dieser Phase ist die Reduktion von Blutgefäßen und Zellbestandteilen, sowie eine Umstrukturierung und

Quervernetzung der Kollagenfasern, damit das Gewebe weiter an Stabilität gewinnen kann. Diese Prozesse laufen unterhalb des Epithels ab und können bis zu zwei Jahren anhalten. [3, 22-25]

1.3.3 Die Mikrozirkulation als Einflussfaktor

Für die adäquate Heilung eines Defekts ist der Status des Gesamtorganismus entscheidend. Sowohl systemische Faktoren (z. B. Grunderkrankung, Alter, Ernährung, Medikation usw.) als auch lokale Faktoren (Wundinfektionen, mangelnde Ruhigstellung, Verunreinigung usw.) können die Heilungstendenz negativ beeinflussen.

Die Mikrozirkulation im Wundgebiet kann als lokaler oder systemischer Einflussfaktor gesehen werden. Sie wird im Folgenden genauer betrachtet.

Grundvoraussetzung für eine Defektheilung ist die suffiziente Blut- und damit Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Wundgebietes. Sauerstoff wird einerseits für die Syntheseleitung spezifischer Proteine benötigt, die an katabolen und anabolen Prozessen beteiligt sind, andererseits auch für Proliferation, Migration und Differenzierungsvorgänge unterschiedlicher Hautzellen [8]. Bei lokalem Sauerstoffmangel stößt der hypoxische Gewebegradient proangiogenetische Prozesse an, die ein Einsprossen von Kapillarschlingen ermöglichen und eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Wundgrundes gewährleisten. Ein anhaltender, lokaler Sauerstoffmangel an der Wundoberfläche (z. B. durch okklusive Verbände wie Hydrokolloide) kann bei gutem Perfusionsverhalten sogar zur Hypergranulation führen. Anders als der lokale Sauerstoffmangel an der Wundoberfläche, kann eine längerfristige Unterversorgung des Wundgrundes durch systemische Ursachen (z. B. bei Anämie, Gefäßerkrankungen, Rauchen) bzw. lokale Ursachen (z. B. venöse Stauung oder arterielle Stenosen) zu qualitativ minderwertigem und wenig quervernetztem Kollagen, zur Verzögerung oder aber sogar zum Stillstand der Wundheilung führen. Nekrotisch untergehen kann ein Gewebe ab einer venösen Sauerstoffsättigung von 10 %; dies ist der kritische Grenzwert, ab dem von massiver Unterversorgung gesprochen wird [16]. Die Sauerstoffversorgung ist demnach ein sensibles Regulationsmedium, das grundlegend zum

Wundheilungsgeschehen beiträgt und bei Insuffizienz zu chronischen, nicht heilenden Wunden führen kann.

1.4 Wundbehandlung

Während tiefe Wunden bevorzugt chirurgisch behandelt werden, greift man bei oberflächlichen bzw. bei chirurgisch nicht therapierbaren Wunden auf moderne Wundauflagen oder Hautersatzmaterialien aus dem Tissue Engineering zurück.

1.4.1 Moderne Wundauflagen

Entgegen traditioneller Prinzipien der trockenen Wundbehandlung, steht heutzutage ein breites Spektrum moderner, hydroaktiver Wundauflagen zur Verfügung; dazu zählen Alginat, Hydrogele, Hydrokolloide, Schaumstoffe oder semipermeable Wundfolien. Diese sollen die Wunde nicht nur vor äußeren Einflüssen schützen, sondern auch den Heilungsprozess im feuchten Wundmilieu beschleunigen [23].

Den Grundstein der Forschung hat Winter 1962 mit einer Studie am Schweinemodell gelegt. Ihm gelang es, eine beschleunigte Reepithelialisierung im feuchten Wundmilieu nachzuweisen [26]. Seither macht die Forschung rasante Fortschritte insbesondere im Hinblick auf ein besseres Verständnis der Wundheilung und auf die Entwicklung neuer Wundtherapeutika.

Wundauflagen versuchen die natürlichen Eigenschaften der Haut zu imitieren. Nachzuahmen sind vor allem die kontrollierte Wasserdampfevaporation, die bakterielle Barriere sowie die Elastizität [27]. Offensichtlich muss die Wunde vor weiterem Schaden geschützt, die Reepithelialisierung, Kollagensynthese und Angiogenese beschleunigt und das funktionelle und ästhetische Ergebnis verbessert werden. Auch wirtschaftliche Aspekte wie Hospitalisierungszeit bzw. Versorgungskosten und patientenbezogene Aspekte wie Komfort, reduzierte Schmerzen und ein verbessertes funktionales und ästhetisches Ergebnis stellen nicht zu vernachlässigende Kriterien im Anforderungsprofil an Wundauflagen dar. [28, 29]

Je nach Wundtyp (akut, chronisch, exsudativ, trocken) oder Wundheilungsphase bestehen unterschiedliche Anforderungen an die Wundumgebung [21]. Exsudative Wunden beispielsweise, verlangen ein verstärktes bindendes Potential, um

Blut und Wundflüssigkeit aufzunehmen. Wunden in späteren Stadien der Wundheilung benötigen tendenziell mehr Ruhe und Schutz.

Eine universale Wundaufgabe, die sich für alle Wunden gleichermaßen als effektiv erweist und als ultimativer Hautersatz eine vollständige Regeneration der Wunde ermöglicht, ist aktuell nicht verfügbar und auch weitestgehend unrealistisch. Auf Basis des bereits sehr fortgeschrittenen Verständnisses und der steigenden Nachfrage zielen aktuelle Forschungsbestrebungen genau auf dieses Thema ab und überschwemmen den Markt mit neuen, innovativen Wundtherapeutika. Dementsprechend herausfordernd ist die Wahl einer geeigneten Wundaufgabe.

Den Grundbaustein moderner Wundaufgaben bilden Polymere, die aus biologischen Materialien (z. B. Kollagen oder Hyaluronsäure) oder aus synthetischen Materialien (z. B. Polyester wie Milchsäure) bestehen. Vorzüge von biologischen Materialien sind ihre Biokompatibilität und Biodegradibilität. Sie gliedern sich selbst in die zerstörte Extrazellulärmatrix ein oder sekretieren bioaktive Substanzen, die für den physiologischen Aufbau dieser zuständig sind. Synthetische Polymere zeigen besonders hydrophile und adhäsive Eigenschaften sowie eine deutlich größere mechanische Stabilität als biologische Materialien. Daher werden synthetische und biologische Materialien häufig kombiniert. [21, 23]

1.4.2 Tissue Engineering und biologischer Hautersatz

Neueste Bestrebungen im Gebiet des Tissue Engineerings zielen nicht mehr allein auf eine beschleunigte Wundheilung ab sondern auf einen Hautersatz, der eine komplette Regeneration der Haut unterstützt. Ermöglicht wird dies, indem die hier entwickelten Hautsubstitute als Äquivalent von Epidermis, Dermis oder beidem fungieren und somit aktiv an der Wundheilung teilhaben [23, 30, 31]. Besonders große Hautverluste sowie chronische Wunden, die über die Epidermis hinausgehen und für deren Behandlung moderne Wundaufgaben nicht ausreichen, lassen sich ebenso versorgen, da durch die künstliche Herstellung dieser Aufgaben grundsätzliche geometrische Restriktionen überwunden werden; der Ansatz soll damit eine Alternative zu autologen Transplantaten bieten. [21]

Bioaktive Substitute bestehen aus sogenannten „smarten“ Polymeren [21], die eine Modifikation der bereits üblichen synthetischen und biologischen Polymere

Einleitung

darstellen; ihre Matrix bildet die Basis für die Züchtung dieser Substrate. Im Allgemeinen werden zelluläre und azelluläre Matrices unterschieden:

Zelluläre autogene oder allogene Produkte z. B. aus Keratinozyten und Fibroblasten, werden zu Herstellungszwecken zuerst isoliert und anschließend in Zellkulturen gezüchtet; man bedient sich des Regenerations- und Differenzierungspotenzials dieser Zellen. Neben der Funktion als reiner Platzhalter können diese Zellen auch Wundheilungsvorgänge durch Sekretion von Hormonen, Wachstumsfaktoren oder Matrixkomponenten anstoßen.

Aktuell verfügbare azelluläre Produkte enthalten eine hochporöse Polymer-Matrix aus Biomaterialien wie Kollagen (z. B. im Collagen-Cell-Carrier®). Diese Matrix ahmt die kollagenhaltige Extrazellulärsubstanz der Dermis unmittelbar nach und gibt damit Eigenschaften der Haut wie Elastizität, Stabilität und Polsterung ideal wieder. Neben den dargestellten mechanischen Eigenschaften sind es vor allem Biokompatibilität und Biodegradibilität, die Kollagen-I-Matrices zu den meist genutzten natürlichen Polymeren in biomedizinischen Feldern machen [32, 33]. In anderen azellulären Matrices wird Kollagen mit synthetischen Materialien kombiniert, um ein Epidermis-Dermis-Aquivalent darzustellen (z. B. Biobrane®). Zu guter Letzt können die Matrices auch vollständig aus synthetischen Polymeren bestehen und als Epidermiersatz fungieren (z. B. Suprathel®). Die besonders poröse Matrix dieser Hautsubstitute ermöglicht neben Zelladhäsion auch ausreichend Spielraum für Gewebeneubildung, Differenzierungsprozesse und vor allem auch eine gute Perfusion [34]. Auch lassen sich die genannten Gerüste mit kultivierten Hautzellen kombinieren oder durch applizierte Arzneimittel oder Wachstumsfaktoren modifizieren. [23]

Tabelle 1-2: Azelluläre und Zelluläre Hautsubstitute [23, 31]

Hautersatz durch Tissue Engineering		
Azelluläre Substitute	Zelluläre Substitute	
<ul style="list-style-type: none"> • Alloderm® • Integra® • Biobrane® • Suprathel® • CCC® 	allogen	Autogen
	<ul style="list-style-type: none"> • TransCyte® • Dermagraft® • Apligraf® 	<ul style="list-style-type: none"> • Epicel® • Myskin® • Bioseed® • Laserskin®

Vorangetrieben wird das Forschungsgebiet des Tissue Engineerings durch die Plastische Chirurgie sowie die Verbrennungsmedizin. Neben dem Therapiebedarf für schwer zu heilende chronische Wunden rühren die Bestrebungen besonders aus der Notwendigkeit einer frühzeitigen Wunddeckung bei großflächigen Verbrennungen her oder bei insuffizienten Entnahmestellen autologer Spalthauttransplantate [31]. Diese iatrogen gesetzten, oberflächlich dermalen Wunden haben zwar grundsätzlich eine gute Selbstheilungstendenz, führen jedoch durch Miteröffnung von Feinstkapillaren und freien Nervenendigungen zu hohen Schmerzen und starker Sekretion, die in mangelndem Patientenkomfort und hohem pflegerischen bzw. wirtschaftlichen Aufwand enden.

Neben dem hohen Nachfragedruck ist es vor allem das gewachsene Verständnis zellulärer und biochemischer Prozesse im Verlauf der Wundheilung, das die rasante Entwicklung neuer fortschrittlicher Wundmanagement-Technologien beschleunigt hat.

1.5 Fragestellung

Durch das breite Angebot an unterschiedlichen, temporären Wundauflagen [35-38] ist es für eine moderne Wundbehandlung mehr denn je erforderlich, die Physiologie des Wundheilungsablaufs zu verstehen, um anschließend Vorteile und Wirkzusammenhänge neuer Wundtechnologien adäquat anwenden zu können.

In vorausgegangen Studien wurde der Verlauf der Wundheilung bereits zahlreich diskutiert. Zumeist wurde der Fokus der Betrachtung auf Narbenbildung, Pigmentierung, auf biomechanische Eigenschaften wie die Hautelastizität [39, 40] oder auf histologische Analyse Kriterien wie die Epidermisdicke oder die Zellzahl gelegt [41]. Alle genannten Parameter wurden im Rahmen dieser Studien bereits als geeignete Effektivitätskriterien zur Bewertung moderner Wundauflagen deklariert.

Die Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung blieben in diesem Zusammenhang bisweilen unbeschrieben; und das, obwohl sie eine notwendige Grundvoraussetzung für die Heilung darstellen. Die Minderversorgung von Hautdefekten

Einleitung

mit Sauerstoff führt erwiesenermaßen zu einer Störung des Wundheilungsprozesses und geht nicht selten mit komplizierten, schwer zu behandelnden chronischen Wunden einher. Eine weitergehende Analyse der Mikrozirkulation im Wundheilungsverlauf ist damit unerlässlich.

Vor diesem Hintergrund liegt das Primärziel dieser Arbeit in der Beschreibung relevanter Durchblutungs- und Sauerstoffparameter im Verlauf der Wundheilung; sekundär wird der Einfluss einer bereits etablierten Wundauflage - nämlich Suprathel® - sowie einer neuartigen Kollagen-I-Matrix (CCC®) in ihrem Einfluss auf die Hautperfusion untersucht.

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine experimentelle Studie. Primär werden die komplexen Prozesse der Mikrozirkulation nach Wundsetzung oberflächlich dermalen Hautdefekte anhand des Tiermodells betrachtet. Sekundär werden moderne Wundauflagen miteinander verglichen. Alle Experimente wurden nach Zustimmung der zuständigen Tierschutzkommission (Versuchs-Nr. AT1/09) durchgeführt.

Als Versuchstiere sind 28 adulte männliche Lewis Ratten (Firma Charles River, Sulzfeld, Deutschland) mit einem initialen Körpergewicht von 280 ± 12 g ausgewählt worden. Jeweils vier Tiere wurden unter internationalen Richtlinien für Labortiere (12 Stunden Tag-Nacht Zyklus, $22 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$ Raumtemperatur) für 12 Wochen in einem transparenten Kunststoffkäfig mit autoklaviertem Streu gehalten. Alle Tiere wurden mit Alleinfuttermittel und Wasser ad libidum ernährt und veterinärmedizinisch beaufsichtigt.

2.1 Material

In dem folgenden Kapitel wird der Aufbau und die Bedienungsweise des verwendeten Messinstruments „O2C[®]“ erklärt. Im Anschluss daran soll auf die im weiteren Verlauf der Arbeit betrachteten Wundauflagen näher eingegangen werden.

2.1.1 O2C[®] (oxygen to see)

Für die Erfassung von Durchblutungs- und Sauerstoffparametern wurde das im Jahr 2002 zugelassene Diagnosegerät O2C[®] (oxygen to see) von der LEA Medizintechnik GmbH D-Gießen verwendet. Wie in Kap. 1.2.1 beschrieben handelt es sich um ein kombiniertes Verfahren von Gewebespektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie, das eine noninvasive, tiefenselektive Simultanmessung von vier Parametern ermöglicht:

1. relativer Blutfluss (Flow) in arbitrary units [AU],
2. relative Hämoglobinkonzentration (rHB) in arbitrary units [AU],
3. venöse Sauerstoffsättigung (SO₂) als Absolutwert in Prozent [%],
4. Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) in arbitrary units [AU].

Das Diagnosegerät besteht aus einer Messeinheit und einem PC mit Intel Pentium 3-Prozessor, 550 MHz, Windows NT Benutzeroberfläche, 20,5 GB Festplatte und 128 MB Arbeitsspeicher. Es ist in 15 Varianten lieferbar, die sich nur in der Messeinheit, in der Anzahl der Sonden, deren Anzahl an Eindringtiefen und der Ausstattung je Messkanal unterscheiden. [7]

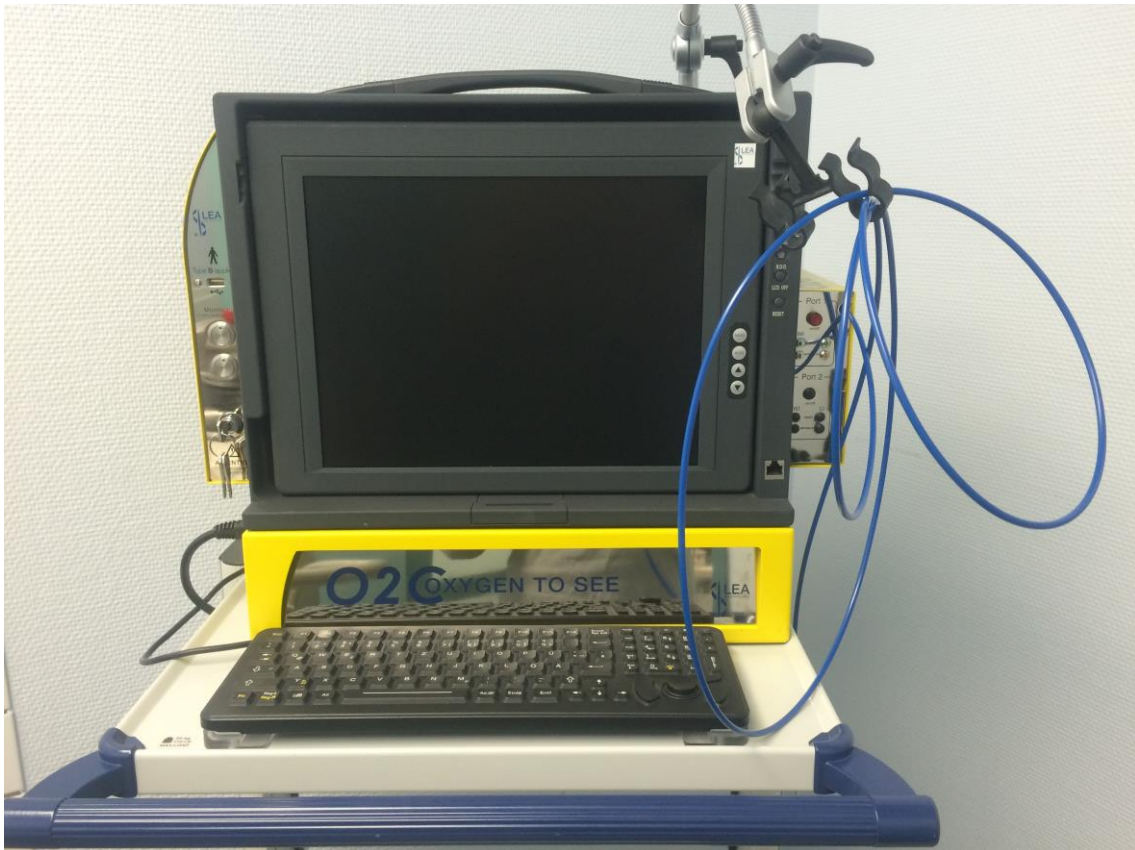


Abbildung 2-1: Das O2C® Gerät

Die in dieser Arbeit verwendete Flachsonde LF-1 verfügt über zwei Messkanäle, die ein paralleles Erfassen aller vier dargestellten Parameter in 2 mm und 8 mm Tiefe ermöglichen. Jeder Messkanal besteht aus einer Laser-Doppler Einheit und einer Gewebespektrometrieinheit. Der Sensorkopf hat einen Durchmesser von 14 mm und eine Dicke von 2,4 mm. Er wird parallel zur Haut unter konstantem Druck appliziert. [7]

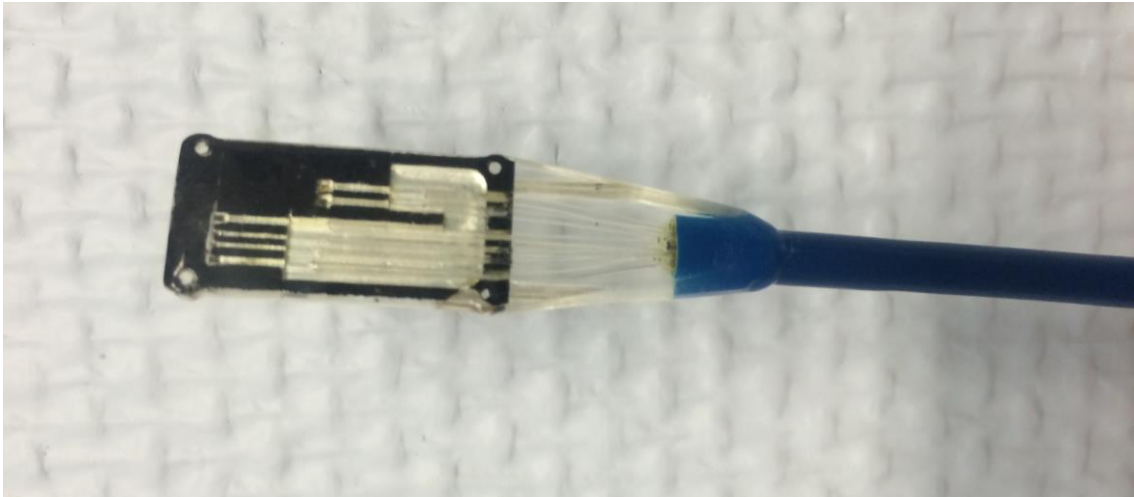


Abbildung 2-2: Sonde vom Typ LF-1 mit sechs Glasfasern

Während der Messung lassen sich die relevanten Mikrozirkulationsparameter auf dem Bildschirm des O2C®-Gerätes in Echtzeit darstellen.

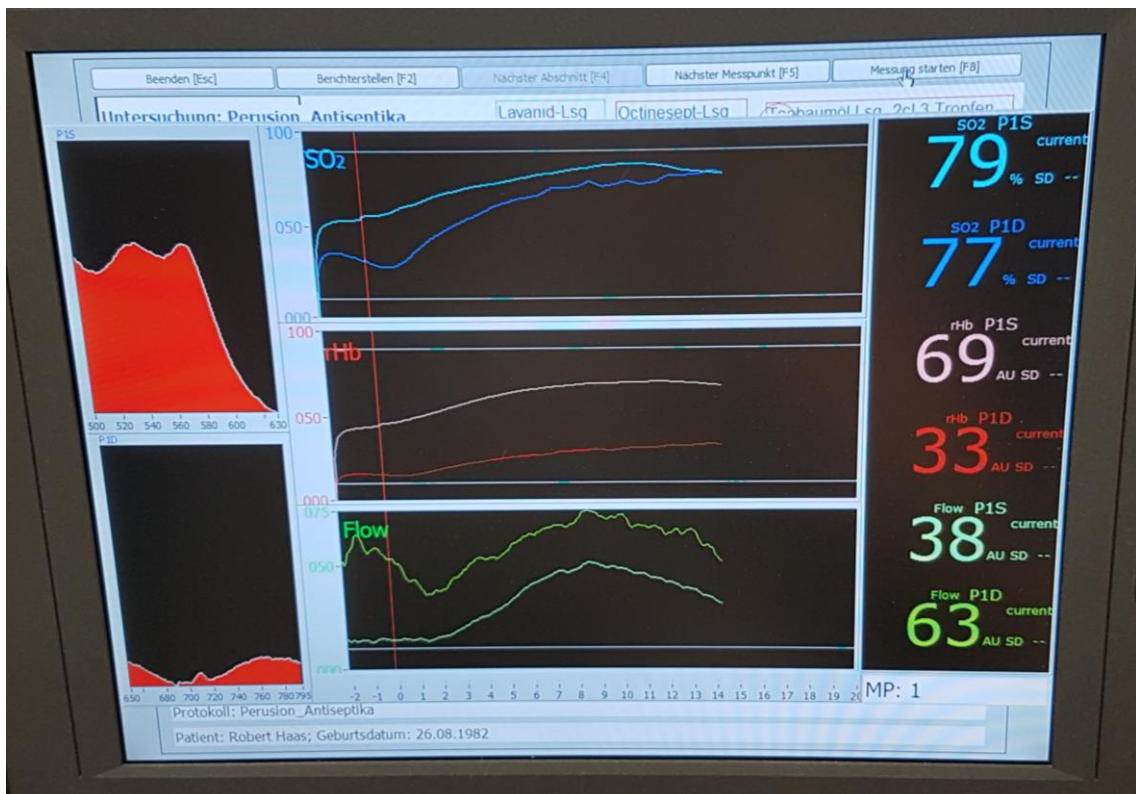


Abbildung 2-3: Bildschirmansicht des O2C®-Geräts im Darstellungsmodus

Im zentralen Bereich des Bildschirms werden die über mindestens fünf Sekunden gebildeten Mittelwerte der gemessenen Parameter SO₂, rHb und Flow im zeitlichen Verlauf dargestellt. Dabei präsentiert jeweils ein Graph die Ergebnisse der

oberflächlichen Messung (T = 2 mm), der andere die der tiefen Messung (T = 8 mm).

Am rechten Bildschirmrand werden die einzelnen aktuellen Messwerte der drei Parameter in beiden Tiefen gezeigt (P1S= Patient 1, oberflächliche Messung, P1D= Patient 1, tiefe Messung). Die zwei Fenster am linken Bildschirmrand dienen der Beurteilung der Signalgüte je Tiefe und geben Auskunft über eine fehlerhafte Sondenapplikation. [7]

2.1.2 Wundauflagen

In der vorliegenden Studie kommen zwei Wundauflagen zur Anwendung: Dabei handelt es sich einerseits um einen synthetischen Hautersatz, der für die Behandlung oberflächlich dermalen Hautdefekte empfohlen wird (Suprathel®), andererseits um eine neuartige Kollagenmembran, deren Effektivität im Rahmen der Wundheilung noch nicht vollständig geklärt ist (Collagen-Cell-Carrier®).

Suprathel®

Suprathel® (Polymedics, Denkendorf; Deutschland) ist ein synthetischer Hautersatz, der zu 70 % aus D -, L - Laktid (Polymilchsäure), sowie Trimethylencarbonat und Caprolakton besteht. Die Membran ist 70 - 150 µm dick und enthält Poren von 2 - 50 µm [27]. Diese permeable Wundauflage verhindert durch ihre absorptiven Eigenschaften sowohl die Akkumulation von Wundflüssigkeit als auch das Austrocknen der Wundfläche. Eine zusätzliche antibakterielle Wirkung wird bei Degradation der Wundauflage durch Freisetzung von Milchsäure vermittelt. Die Handhabung von Suprathel® ist offensichtlich unkompliziert. Durch seine plastische Verformbarkeit passt sich die Wundauflage ideal der Körperform an und wird bei Wund- bzw. Fibrinkontakt transparent. Es ist kein Verbandwechsel notwendig; Suprathel® löst sich bei Reepithelialisierung selbständig von der neu gebildeten Haut [27]. Studien zeigen, dass sich nach kurzer Zeit eine signifikante Schmerzreduktion sowie eine beschleunigte Reepithelialisierung einstellt[42]. Da es sich um synthetisches Material handelt, besteht außerdem kein biologisches Restrisiko [43]. Aus wirtschaftlicher Sicht stellen jedoch die relativ hohen Materialkosten einen entscheidenden Negativfaktor dar. Suprathel® zeigte sich bei zweitgradigen Verbrennungen und Spalthautentnahmestellen als effektive Therapiemaßnahme. [28, 42, 44]

Collagen-Cell-Carrier

Der Collagen-Cell-Carrier (CCC[®], Naturin Viscofan, Weinheim, Deutschland) ist eine neuartige, sterile, 20 µm dünne Membran aus aufgereinigtem bovines Kollagen-I der tierischen Dermis. Das feinfaserige Kollagen bietet hohe mechanische Stabilitätseigenschaften trotz ausbleibender chemischer oder physikalischer Quervernetzung und geringer Materialstärke [45-47]. Im feuchten Zustand wird CCC[®] transparent und erlaubt dadurch eine Inspektion des darunterliegenden Gewebes. Das Material lässt sich durch seine Eigenelastizität problemlos an Unebenheiten adaptieren und degradiert nach spätestens sechs Wochen vollständig [29]. Diese neuentwickelte Matrix wurde bereits ausführlich in vorangegangenen in-vitro und in-vivo Studien untersucht. Dabei lag der Fokus auf der Zellreihenkultur und der Bewertung biomechanischer Eigenschaften im Tiermodell [29, 48, 49]. In-vitro konnte dem CCC[®] eine proliferations- und differenzierungsfördernde Wirkung nachgewiesen werden. Zusätzlich besteht eine hervorragende in vitro und in-vivo Biokompatibilität und Biodegradibilität.[50] Die wundheilungsfördernde Wirkung wird in aktuellen Studien untersucht.

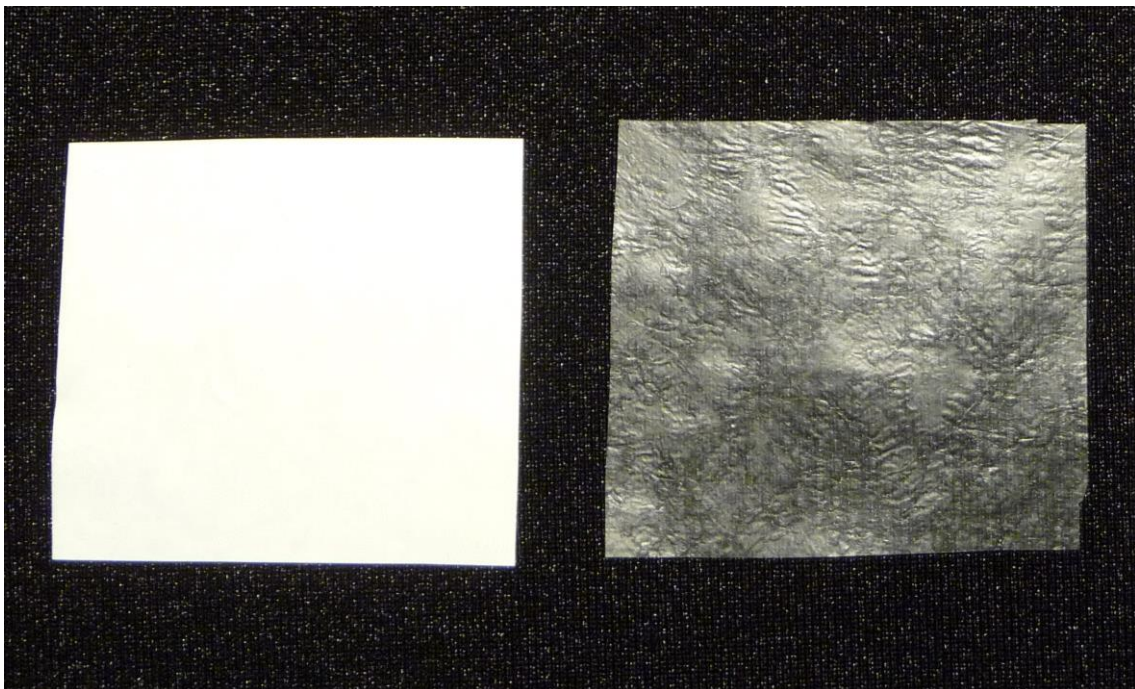


Abbildung 2-4: Wundauflagen: Suprathel[®](links), CCC[®](rechts)

2.2 Durchführung

Mit Versuchsstart wurden alle Versuchstiere zunächst randomisiert und in zwei Gruppen unterteilt. Die Tiere erhielten jeweils zwei Wunden auf dem Rücken. Diese wurden anschließend mit Wundauflagen bedeckt oder unbehandelt gelassen (Gruppe 1 = Wunddeckung mit Suprathel[®], Gruppe 2 = Wunddeckung mit CCC[®] und unbehandelt). Im Versuchsverlauf verstarben insgesamt vier Versuchstiere, davon zwei innerhalb der ersten beiden Tage. Diese zwei Tiere, die der Gruppe 2 angehörten, wurden durch zwei nachträglich operierte Ratten der gleichen Gattung ersetzt. Im weiteren Verlauf verstarben jeweils ein Tier der Gruppe 1 und eines der Gruppe 2, die jeweils nicht ersetzt wurden. Aus jeder Versuchsgruppe konnten letztendlich Daten von jeweils 13 Tieren ausgewertet werden. Die Bestimmung der Durchblutungsparameter erfolgte mit Hilfe des O2C[®]-Diagnosegeräts der LEA Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland, an den Tagen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 und 84 nach der Operation.

2.2.1 Generierung der Hautdefekte

Die Operation wurde am Tag 0 in einem speziell für Tiere ausgestatteten Operationsraum unter aseptischen Bedingungen angesetzt. Die Narkoseeinleitung erfolgte unter einmaliger intraperitonealer Injektion einer bewährten Kombination aus Fentanyl (0,005 mg/ kg KG; Opioid-Antagonist; Firma Ratiopharm), Medetomidin (0,15mg/ kg KG; α 2-Adrenorezeptor-Agonist; Firma Albrecht) und Midazolam (2mg/ kg KG; Benzodiazepin; Firma Ratiopharm) [51]. Nach der Narkoseeinleitung wurde der Rücken der Tiere mit einem elektrischen Haarschneider rasiert (Aesculap Favorita II; B. Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, Deutschland) und desinfiziert. Mit einem sterilen Stift wurde die exakte Größe der Wunde markiert (2 cm x 2,5 cm); Breite und Tiefe anschließend in einem GA 643 Acculan Dermatome (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) justiert. Die Wundtiefe wurde auf 0,3 mm eingestellt.



Abbildung 2-5: GA 643 Acculan Dermatom (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland)

Aufgrund der starken Elastizität und Dehnungsfähigkeit der Rattenhaut war deren zusätzliche Fixierung notwendig. Dazu wurde die Haut lateral über eine Unterstützungsplatte gespannt. Unter gleichbleibendem Druck wurde das Dermatom von kaudal nach kranial über das gespannte, markierte Areal geführt. Diese Prozedur wurde beidseits paravertebral vollzogen. Als Ergebnis entstanden zwei standardisierte, oberflächliche Wunden auf dem Rücken jeder Ratte [52]. Während eine paravertebrale Wunde der ersten Gruppe ($n = 14$) mit der klinisch etablierten Wundauflage Suprathel[®] (PolyMedics) gedeckt wurde, erhielten die paravertebralen Wunden der zweiten Gruppe ($n = 14$) rechts eine Deckung mit CCC[®] und blieben links unbehandelt (Kontrollwunde). Alle Wundauflagen wurden mit einem Hautklammergerät fixiert und blieben auf der Wunde bis sie sich selbständig von der Oberfläche lösten. Anschließend wurden die Hautklammern entfernt. Die Abbildungen 2-6, 2-7 und 2-8 zeigen die verschiedenen Wunden direkt postoperativ.

Nach der Operation wurde die Anästhesie subkutan mit Naloxon (0,12 mg/ kg KG; Opioid-Antagonist; Firma Hameln), Flumazenil (0,2 mg/ kg KG; Benzodiazepin-Antagonist; Firma Fresenius Kabi) und Atipamezol

(0,75 mg/ kg KG; α 2-Adrenorezeptor-Antagonist; Firma Albrecht) [51] antagonisiert. Postoperativ erhielten die Versuchstiere zur Analgesie eine einmalige subkutane Injektion von Carprofen (2 mg/ kg KG). Am Tag 84 wurden die bewusstlosen Tiere durch CO₂-Begasung euthanasiert.

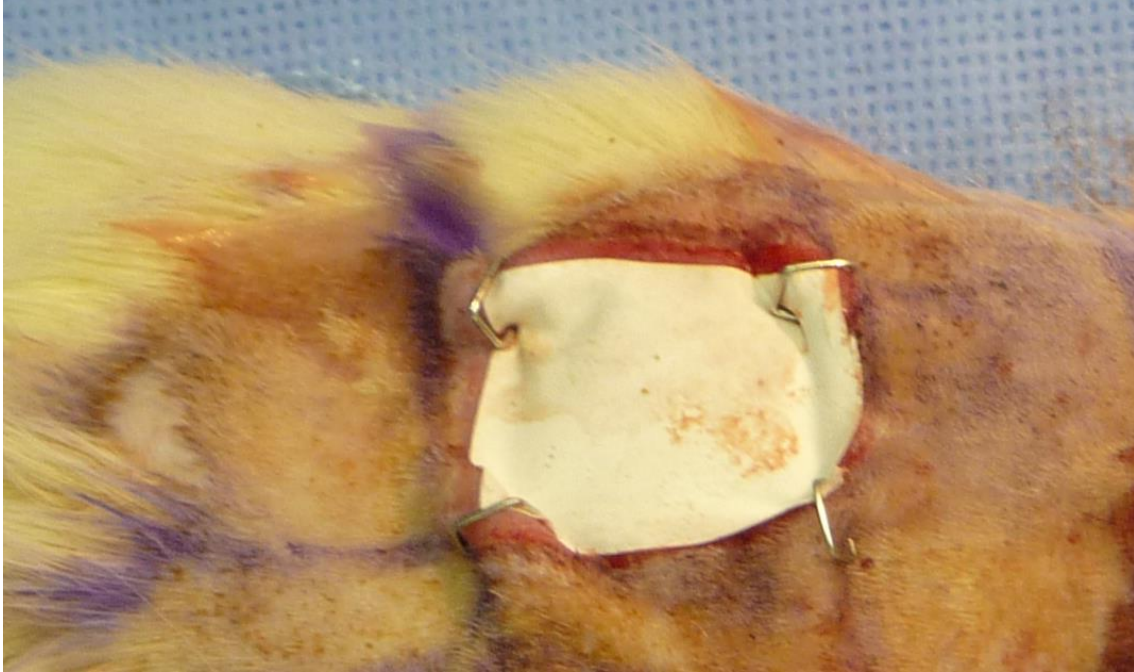


Abbildung 2-6: Wunddeckung mit Suprathel® direkt postoperativ

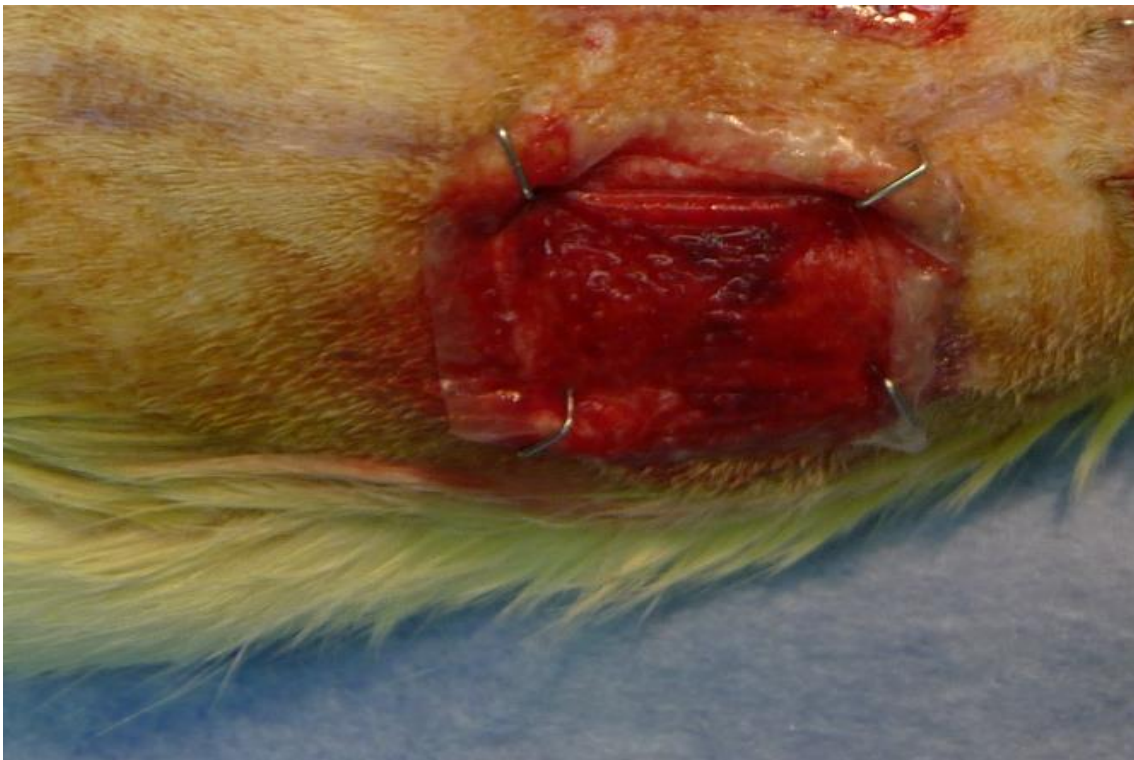


Abbildung 2-7: Wunddeckung mit CCC® direkt postoperativ



Abbildung 2-8: unbehandelte Wunde direkt postoperativ

2.2.2 Datenerfassung

Zu Beginn der Datenerfassung wurde zunächst ein Referenzpunkt für die gesunde Haut ermittelt. Dazu wurden die entsprechenden Parameter an einem unverwundeten Rattenkollektiv erfasst.

Nach Wundsetzung (siehe Kap. 2.2.1) erfolgte die Messung der Durchblutungsparameter an den Tagen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 und am Tag 84. Die Messdaten wurden stets von der gleichen Person und unter identischen äußeren Bedingungen vollzogen. Positionierung und Auflage der Messsonde erfolgte mittig bei gleichbleibendem Druck auf die Wunde. Sämtliche Daten wurden bei absoluter körperlicher Ruhe der narkotisierten Ratten erfasst. Eine zeitliche Konstanz der Messwerte über ca. 30 Sekunden war dabei notwendige Voraussetzung. Aus drei Einzelmessungen im Abstand von jeweils zwei Sekunden wurde der Mittelwert bestimmt.

2.3 Datenverarbeitung

Die aus den Messungen gewonnenen Daten wurden zunächst auf der Festplatte des O2C[®] gespeichert und anschließend mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms EXCEL (Microsoft AG, Unterschleißheim Deutschland) ausgelesen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 24.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Für die Beurteilung der gesunden Haut (verbundene Stichprobe) wurde zur Signifikanzberechnung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (WVRT) verwendet. Für die Überprüfung der Signifikanz nach Wundsetzung (unverbundene Stichprobe) konnte der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test genutzt werden. Beide Tests sind nicht parametrisch und können auch bei nicht-normal verteilten, kleinen Datensätzen angewendet werden. Das statistische Signifikanzniveau wurde zu 5 % gewählt ($p \leq 0,05$).

Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs erfolgte anhand der in Kap.1.2.2 aufgeführten Formel. Es wurde mit den Medianen der drei im O2C[®] erfassten Parameter gerechnet. Für jeden Messzeitpunkt konnte durch Multiplikation der Sauerstoffdifferenz, der relativen Hämoglobinkonzentration, dem relativen Blutfluss und der sog. Hüfner Konstante (1,34 ml O₂/ 1 g HB) der Sauerstoffverbrauch berechnet werden. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde dabei auf 98% festgesetzt.

3 Ergebnisse

Die im Folgenden aufgezeigten Veränderungen in der Mikrozirkulation wurden anhand der im O2C[®]-Gerät ermittelten Werte quantitativ in Bezug auf Blutfluss (Flow), relative Hämoglobinkonzentration (rHB) und Hämoglobinoxygenierung (SO₂) in zwei Tiefen (2 und 8 mm) erfasst. Alle Messungen erfolgten unmittelbar auf dem Wundgrund nachdem sich die Wundauflage bis zum Tag 10 selbstständig abgelöst hatte. Zum Abschluss der Messreihe (Tag 84) wurde bei allen Wunden ein vollständiger Wundverschluss detektiert.

Die folgenden Abbildungen zeigen das optische Erscheinungsbild der verschiedenen Wunden am Tag 10 bzw. von CCC am Tag 20.

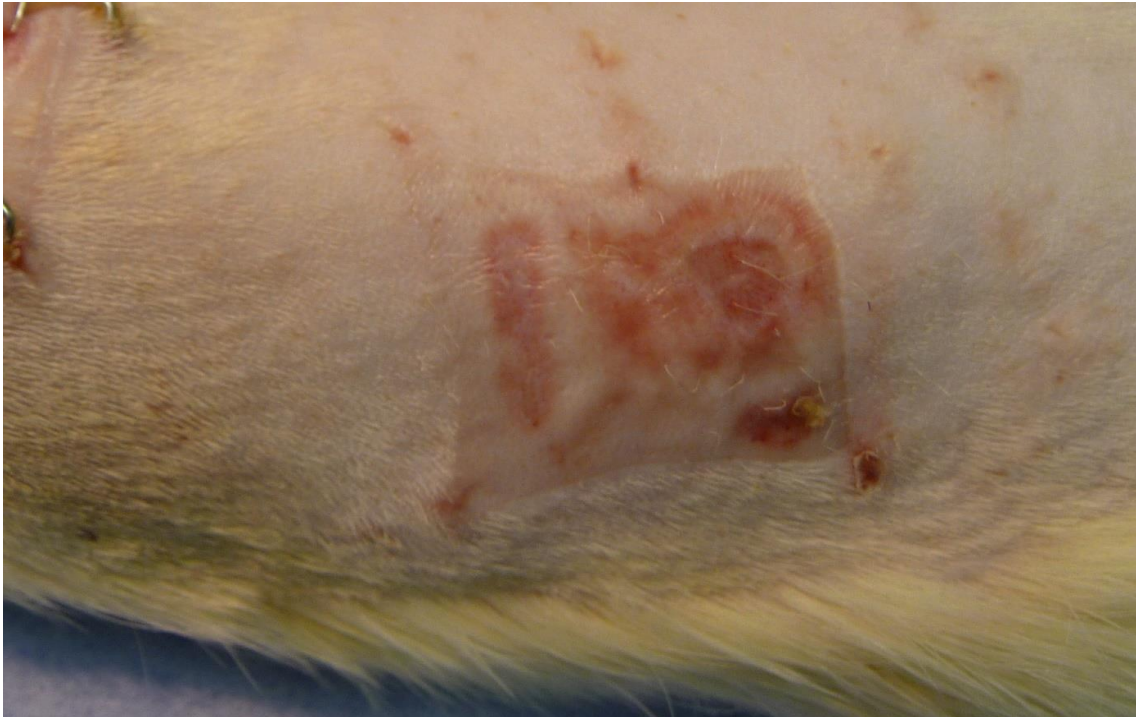


Abbildung 3-1: Optisches Erscheinungsbild der Wunde nach Suprathel[®]-Therapie am Tag 10

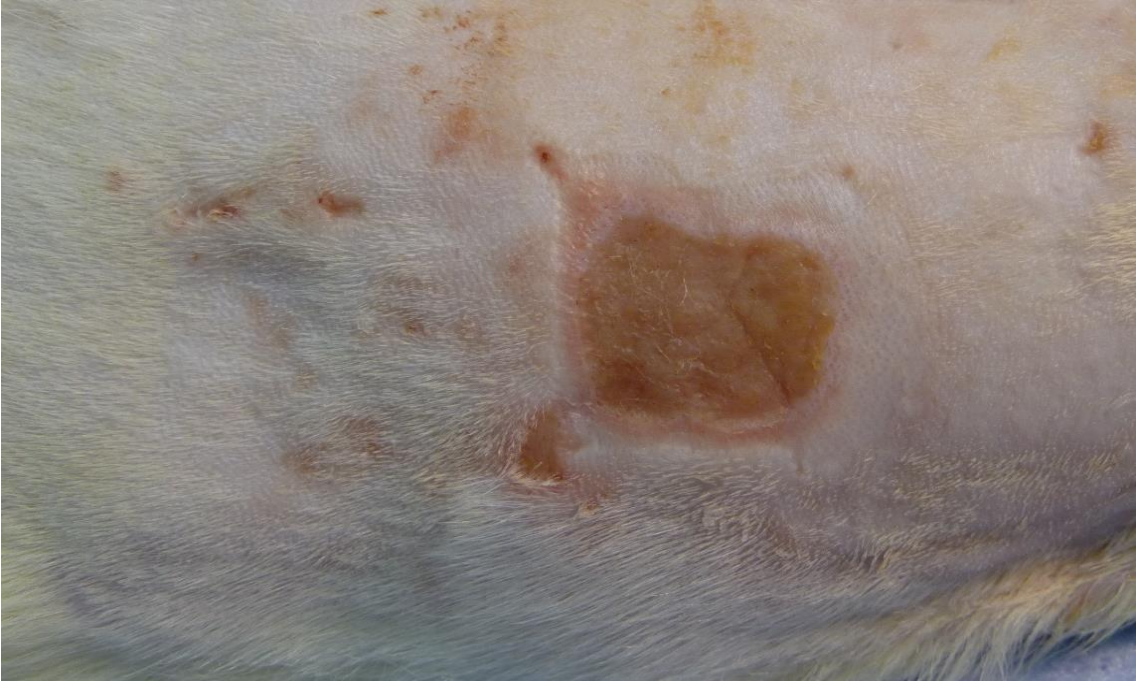


Abbildung 3-2: *Optisches Erscheinungsbild der Wunde nach CCC[®]-Therapie am Tag 10*

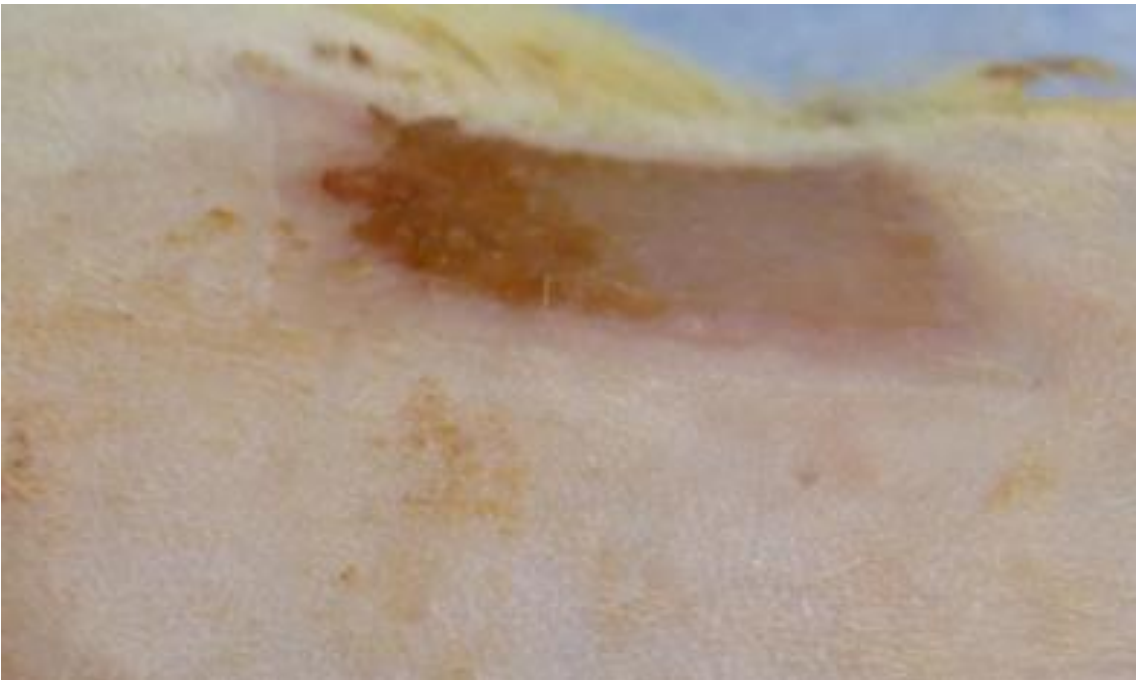


Abbildung 3-3: *Optisches Erscheinungsbild der Wunde ohne Therapie am Tag 10*



Abbildung 3-4: *Optisches Erscheinungsbild der Wunde mit CCC[®] am Tag 20*

3.1 Gesunde Haut

Zunächst sei auf die Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die unterschiedlich gewählten Messtiefen in T = 2 mm und T = 8 mm eingegangen; hier lassen sich bereits für die gesunde Haut deutliche Unterschiede der Durchblutungsparameter „Blutfluss“, „rHB“ und „SO₂“ aufzeigen (siehe Abbildung 3-5). Im Allgemeinen nehmen die drei Messparameter in der Messung für T = 8 mm erhöhte Werte an; ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messtiefen kann auf Basis der Mediane für den Blutfluss (2mm = 50; 8mm = 148,5; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -2,20$, $p = 0,028$, $n = 6$) und die Hämoglobinkonzentration (2 mm = 57,7; 8 mm = 70,5; asymptotischer Wilcoxon-Test: $z = -2,03$, $p = 0,042$, $n = 6$) nachgewiesen werden. Die venöse Sauerstoffsättigung hingegen zeigt nur geringfügig erhöhte Werte (2 mm = 40; 8mm = 47,5) ohne signifikanten Unterschied.

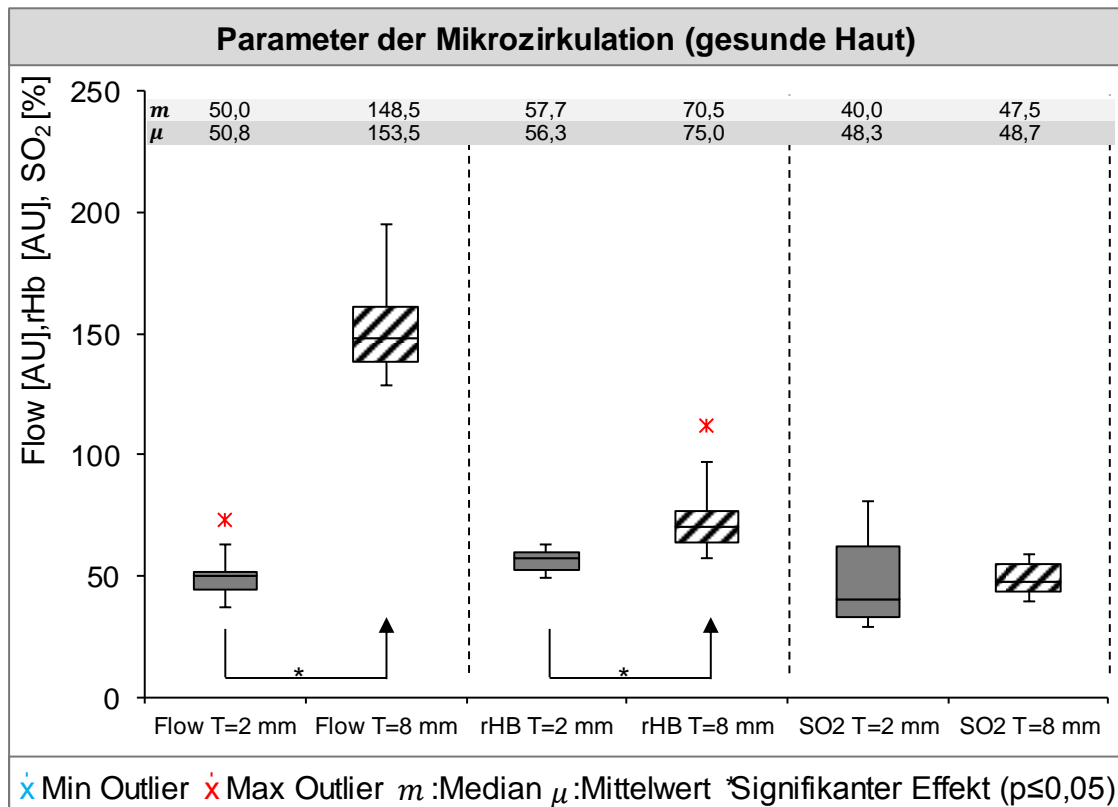


Abbildung 3-5: Gesunde Haut - Parameter SO₂, rHB und Flow (T= 2 mm und T= 8 mm)

In Tabelle 3-1 sind die sich aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Test ergebenden Z-Werte inklusive der abgeleiteten asymptotischen Signifikanz noch einmal zusammengetragen. Mit einem Stern gekennzeichnete Unterschiede werden unter Annahme eines Signifikanzniveaus von 5 % als statistisch signifikant angesetzt.

Tabelle 3-1: Gesunde Haut - Parameter SO₂, rHB und Flow (T = 2 mm/ T = 8 mm) Wilcoxon-Vorzeichen-Test

Gesunde Haut	Flow (2 mm vs. 8 mm)	SO ₂ (2 mm vs. 8 mm)	rHB (2 mm vs. 8 mm)
Z	-2,201	,135	-2,032
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,028*	0,893	0,042*

Die ermittelten Medianwerte für „Flow“, „rHB“ und „SO₂“ in beiden Messtiefen dienen den Folgebetrachtungen zur Wundheilung als Referenz. Sämtliche im weiteren Verlauf dieser Studie betrachteten Veränderungen und Signifikanzen beziehen sich auf ebendiese Basis.

3.2 Unbehandelte Wundheilung

In den folgenden Unterkapiteln werden die einzelnen Durchblutungsparameter im Wundheilungsverlauf singular betrachtet. Dabei wird sowohl auf die Ergebnisse der oberflächlichen als auch auf jene der tiefen Messung eingegangen. Alle präsentierten Graphen sind identisch aufgebaut und zeigen zunächst den bereits aus Kap. 3.1 bekannten Referenz-Medianwert für den jeweilig fokussierten Messparameter in der entsprechenden Tiefe. Entlang der x-Achse wird die Veränderung dieser Größe über die Zeit bis zum Tag 84 dargestellt.

3.2.1 Relativer Blutfluss (Flow)

Der Graphenverlauf des Blutflusses für die oberflächliche Messung ($T = 2 \text{ mm}$) startet bei 50 AU (Referenz-Medianwert für die gesunde Haut). Unmittelbar nach der Operation ist ein sprunghafter Anstieg des Blutflusses zu beobachten, der zwischen Tag 1 und Tag 10 einen Peak aufweist und sich anschließend asymptotisch an den Referenzwert der gesunden Haut annähert (siehe Abbildung 3-6).

Für den ermittelten Medianwert des Blutflusses von 118 AU zu Tag 10 konnte im Vergleich zur gesunden Haut Signifikanz nachgewiesen werden. Auch für den bereits zu Tag 20 gesunkenen Wert von 93 AU ist weiterhin ein signifikant erhöhter Blutfluss zu verzeichnen. Sämtliche gemessenen Werte ab Tag 30 unterscheiden sich hinsichtlich ihrer zentralen Tendenzen nicht mehr signifikant von denen der gesunden Haut. So lassen sich im Graphen ersichtliche oszillierende Effekte ab Tag 40 - der Blutfluss unterschreitet die Normalreferenz erstmalig um ca. 20 % - nicht mehr statistisch belegen. Die Annäherung des Blutflusses an den Referenzwert scheint damit zu Tag 30 abgeschlossen; die ermittelten Werte verhalten sich anschließend in etwa konstant.

Ergebnisse

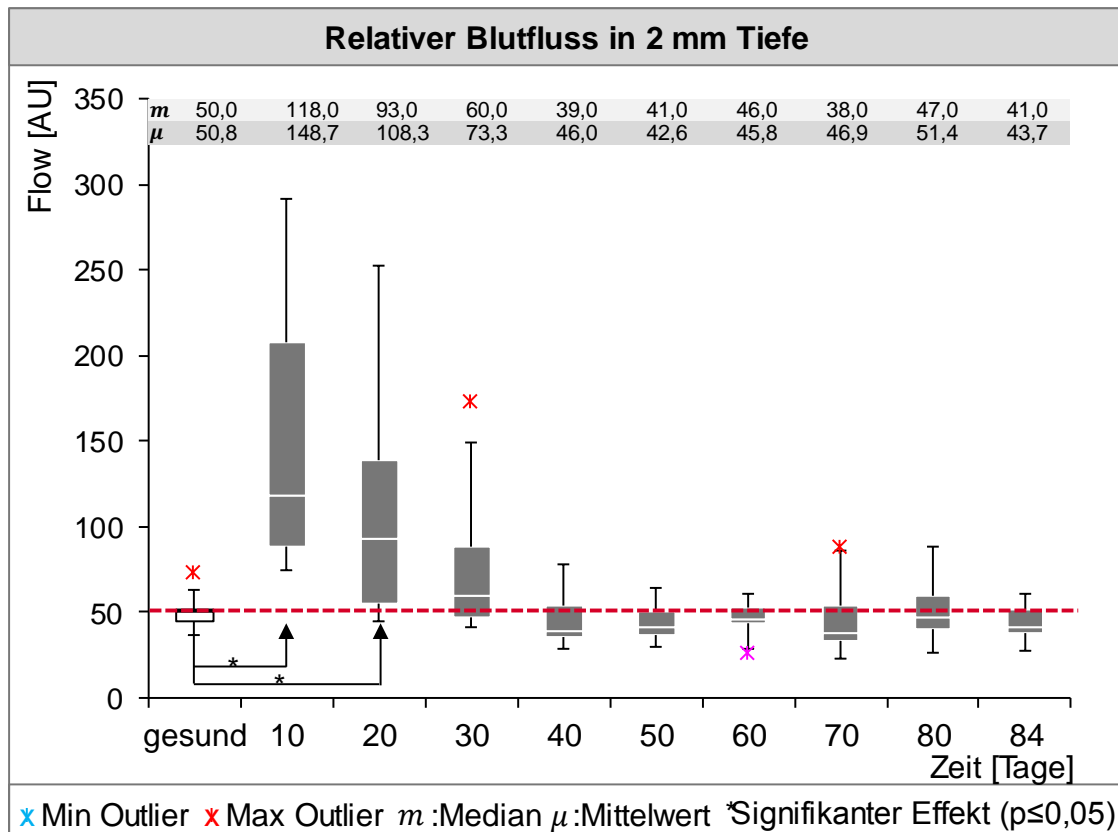


Abbildung 3-6: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow ($T = 2 \text{ mm}$) (* zeigen ein Signifikanzniveau $< 5 \%$ verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

In Bezug auf die Streuung der Einzel-Messwerte sind insbesondere bis Tag 30 erhöhte Schwankungen des Parameters „Flow“ zwischen den Einzelwunden festzustellen. Die Quartilspannweite der Boxplots nimmt erst ab Tag 40 ab; die Streuweite wird damit deutlich geringer.

Tabelle 3-2 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanz noch einmal zusammen.

Tabelle 3-2: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow ($T = 2 \text{ mm}$) - Mann-Whitney-U-Test

Flow 2 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	,000	13,500	27,000	30,500	23,000	33,000	28,500	33,000	28,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,000*	0,022*	0,323	0,467	0,179	0,639	0,368	1,000	0,368

Ergebnisse

Für die tiefe Messung ($T = 8 \text{ mm}$) ergibt sich der Graphenverlauf in nahezu identischer Manier. Wiederrum lässt sich ein charakteristischer Initialanstieg mit anschließendem asymptotischen Fall beobachten. Offensichtlich sind die dargestellten Absolutwerte aufgrund des höheren Blutflusses in tieferen Hautschichten nach oben versetzt. Der Kurvenverlauf beginnt mit dem Referenzwert der gesunden Haut in Höhe von 148,5 AU. 10 Tage nach Wundgenerierung zeigt der Blutfluss einen signifikanten Anstieg um 88 % auf 280,5 AU. Zu Tag 20 (Median 221 AU) und Tag 30 (Median 198 AU) befindet sich der Graph bereits in seiner fallenden Phase; beide Mediane erweisen sich dennoch als signifikant erhöht gegenüber der Normalreferenz. Ab Tag 40 ist - ähnlich der Messung bei $T = 2 \text{ mm}$ - kein signifikanter Unterschied der Messgrößen gegenüber der normalen Haut mehr festzustellen. Die Werte nähern sich langsam dem Normalwert an. Eine Auffälligkeit gegenüber der oberflächlichen Messung ergibt sich ab Tag 80. Die Werte für die letzten beiden Messzeitpunkte unterschreiten die Basis um etwa 11 % (Tag 80) bzw. 13 % (Tag 84).

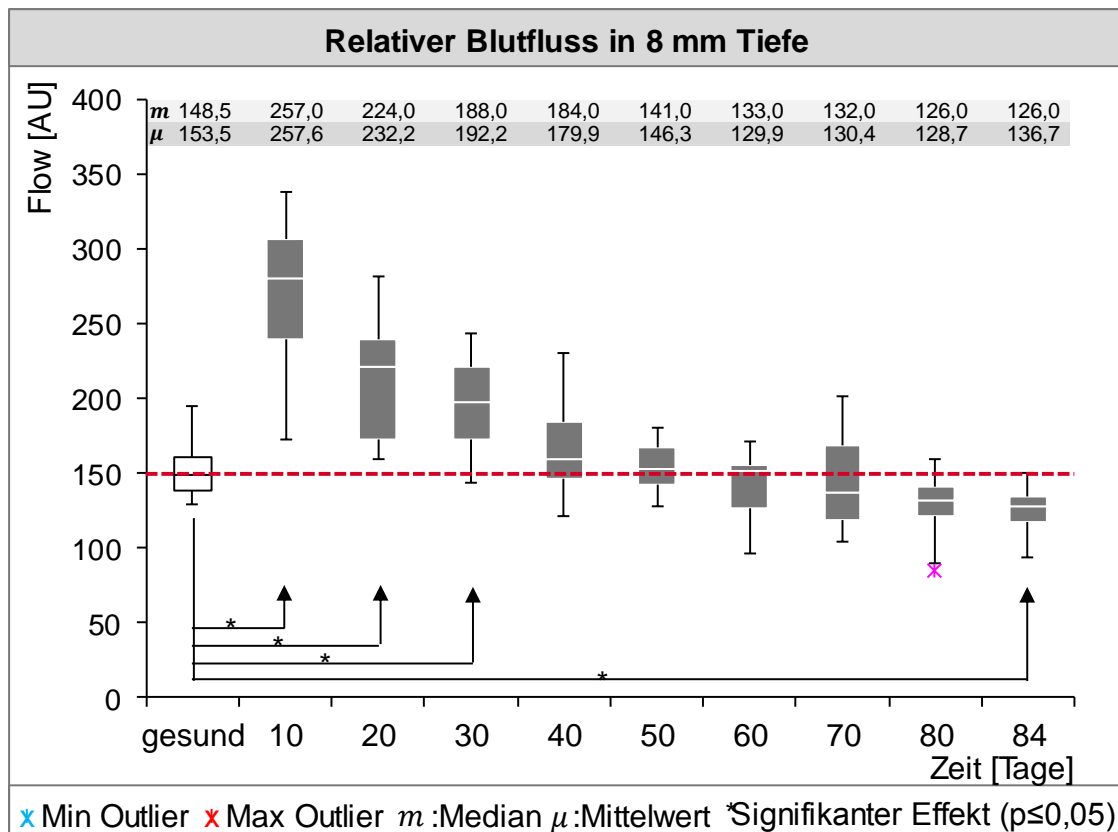


Abbildung 3-7: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow ($T = 8 \text{ mm}$) (* zeigen ein Signifikanzniveau $< 5 \%$ verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

Ergebnisse

Tabelle 3-3 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanz noch einmal zusammen.

Tabelle 3-3: Unbehandelte Wundheilung - Parameter Flow (T = 8 mm) - Mann-Whitney-U-Test

Flow 8 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	2,000	6,000	10,500	28,500	35,500	31,500	32,500	14,000	10,500
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,001*	0,002*	0,009*	0,368	0,765	0,521	0,579	0,062	0,009*

3.2.2 Relative Hämoglobinkonzentration

Der Graphenverlauf für die relative Hämoglobinkonzentration in 2 mm Tiefe zeigt einen leicht oszillierenden Charakter (siehe Abbildung 3-8). Nach kurzem Überspringen am Tag 10 (Median: 76,0 AU) unterschreitet die Hämoglobinkonzentration den Normalwert der gesunden Rattenhaut bereits ab Tag 30.

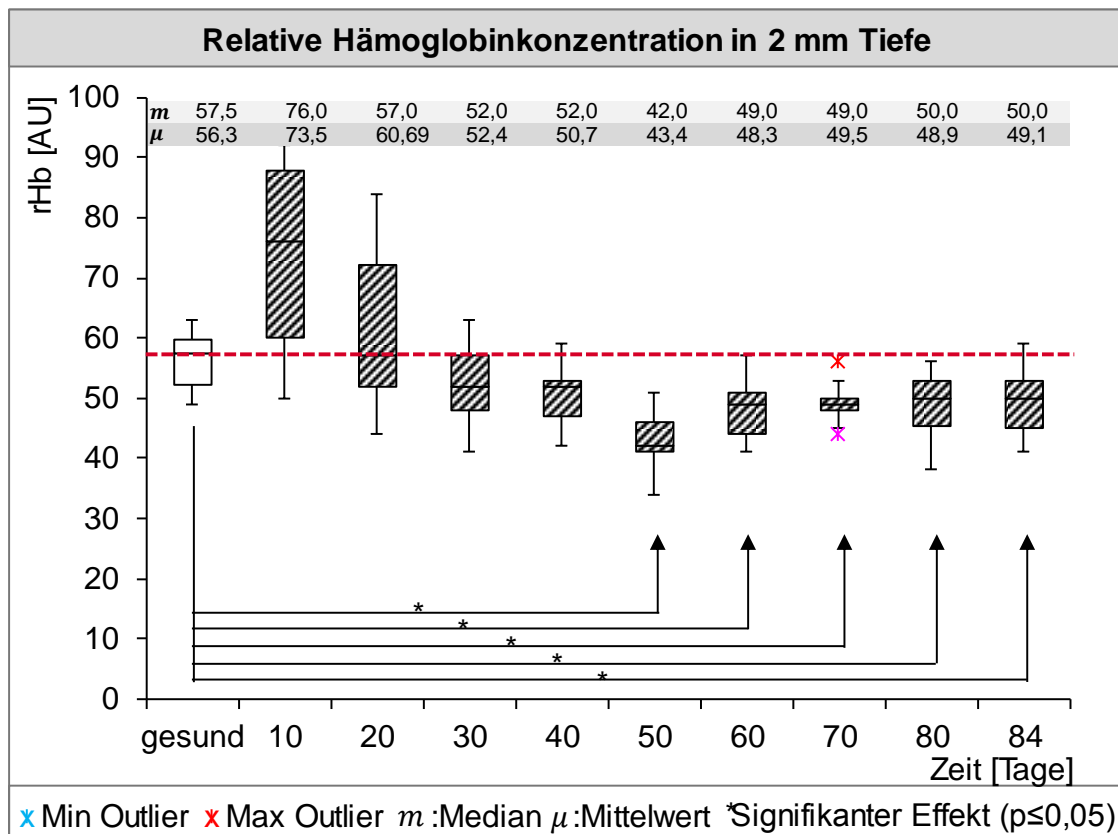


Abbildung 3-8: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 2 mm) (* zeigen ein Signifikanzniveau < 5 % verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

Ergebnisse

Obwohl dieser Verlauf graphisch eindeutig erscheint, führt die hohe Streuung der Messparameter dazu, dass ihm mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests keine Signifikanz zugewiesen werden kann. Eine statistisch signifikante Veränderung des Messparameters ergibt sich erst ab Tag 50. Die Werte nehmen über 34 Tage um bis zu 27 % verringerte Beträge an. Zum Ende der Messung (Tag 84) ist der Normalwert weiterhin um 13 % unterschritten.

Tabelle 3-4 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanz noch einmal zusammen. Signifikante Ergebnisse zeigen sich ab Tag 50.

Tabelle 3-4: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 2 mm) - Mann-Whitney-U-Test

rHB 2 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	12,000	35,000	25,500	17,000	2,500	10,500	10,500	11,500	13,500
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,056	0,765	0,244	0,058	0,000*	0,009*	0,009*	0,027*	0,022*

Die Messergebnisse bei T = 8 mm (siehe Abbildung 3-9) zeigen grundsätzlich ähnliche Charakteristiken wie die Ergebnisse bei T = 2 mm. Der überschwingende Ausschlag zu Beginn bleibt hier jedoch aus; vielmehr verharren die Messwerte der ersten 20 Tage postoperativ auf konstantem Niveau und nehmen keinen signifikant unterschiedlichen Wert von der Referenz an.

Aufgrund der fehlenden Signifikanz der frühen Messparameter bei beiden Messungen ist die Aussagefähigkeit über das konkrete Verhalten der relativen Hämoglobinkonzentration in der frühen Phase restringiert. Ab Tag 30 jedoch lässt sich ein statistisch evidenten Absinken der relativen Hämoglobinkonzentration - ähnlich der oberflächlichen Messung - beobachten. Der anfängliche Median vor Wundgenerierung von 70,5 AU reduziert sich zwischen Tag 30 und 40 um etwa 22 %. Zu Tag 50 erreicht der Parameter „rHB“ seinen signifikanten Tiefststand (Median 44 AU; U-Wert: 0,000; p-Wert: 0,000); damit ist die relative Hämoglobinkonzentration am Tag 50 um 38 % gegenüber der Referenz reduziert. Auch die

Ergebnisse

Messungen an Tag 60, 70 und 80 zeigen signifikant verringerte Werte. Zum Abschluss der Messreihe ist der rHB-Wert um ca. 30 % niedriger als die Referenz (Median: 49 AU; U-Wert: 3,000; p-Wert: 0,001).

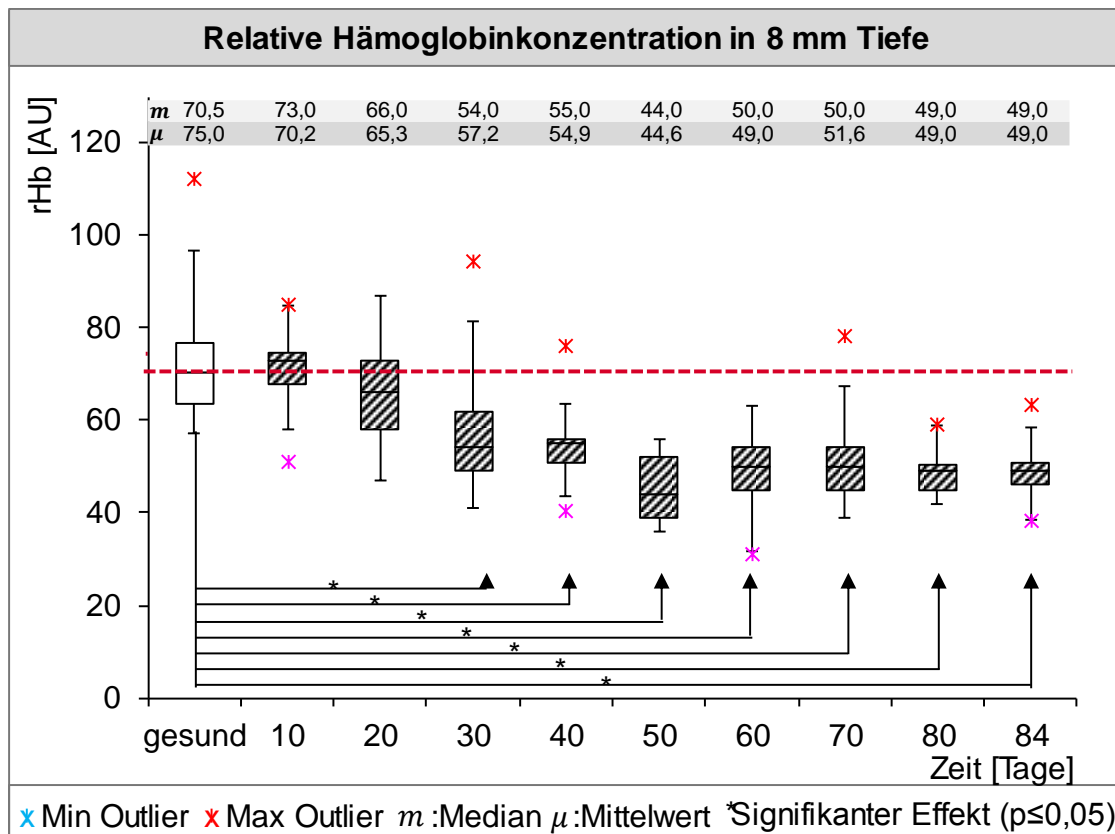


Abbildung 3-9: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T = 8 mm) (* zeigen ein Signifikanzniveau < 5 % verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

Tabelle 3-5 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte der tiefen Messung inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanzen noch einmal zusammen.

Tabelle 3-5: Unbehandelte Wundheilung - Parameter rHB (T= 8 mm) - Mann-Whitney-U-Test

rHB 8 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	28,000	26,500	11,000	7,000	0,000	2,500	6,000	2,000	3,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,875	0,282	0,012*	0,003*	0,000*	0,000*	0,002*	0,001*	0,001*

3.2.3 Venöse Sauerstoffsättigung (SO₂)

Der graphische Verlauf der oberflächlichen venösen Sauerstoffsättigung beginnt bei etwa 40 % (siehe Abbildung 3-10).

Nach initialem Überschwinger - der Median steigt an Tag 10 um ca. 15 % an - ergibt sich zunächst ein tendenziell fallendes Erscheinungsbild für die Messzeitpunkte an Tag 20, 30 und 40; die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins sinkt. Erst ab Tag 50 erholt sich der Parameter wieder. Die Werte steigen bis Tag 80 an, erreichen jedoch selbst an Tag 84, an dem sich sogar ein erneutes lokales Absinken einzustellen scheint, nicht den Referenzwert.

Während der kurzzeitig steigende Verlauf in der frühen Phase bis Tag 20 keine statistische Evidenz aufweist und infolgedessen ebenso konstant verlaufen könnte, ist in diesem Graphen insbesondere die signifikante betragliche Reduktion der venösen Sauerstoffsättigung ab Tag 30 hervorzuheben.

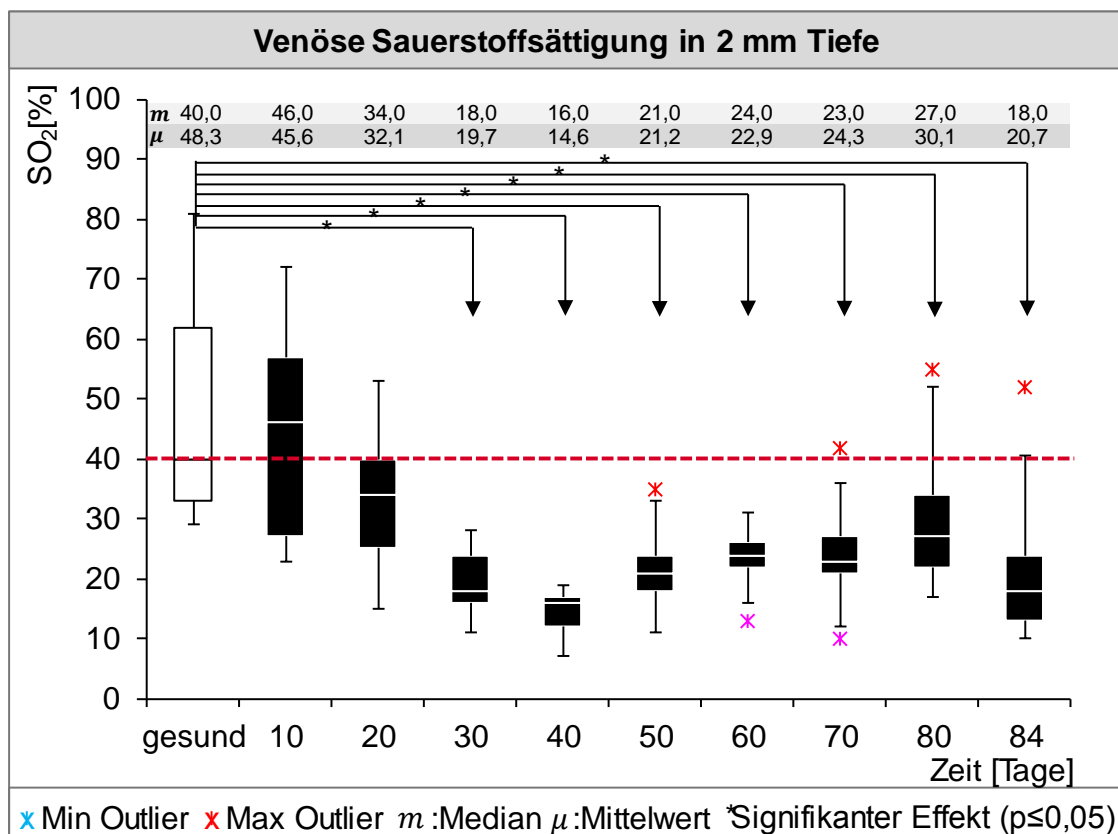


Abbildung 3-10: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO₂ (T = 2 mm) (* zeigen ein Signifikanzniveau < 5 % verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

Ergebnisse

Tabelle 3-6 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte der oberflächlichen Messung inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanzen noch einmal zusammen. Signifikante Ergebnisse zeigen sich ab Tag 30.

Tabelle 3-6: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO₂ (T = 2 mm) - Mann-Whitney-U-Test

SO ₂ 2 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	25,000	22,500	0,000	0,000	2,500	1,500	7,000	11,000	4,500
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,864	0,152	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,003*	0,027*	0,001*

Die Ergebnisse der tiefen Messung (T = 8 mm) zeigen einen weitgehend konstanten, jedoch leicht erhöhten Kurvenverlauf für die Sauerstoffsättigung (siehe Abbildung 3-11). Der Graph beginnt zunächst - ähnlich der oberflächlichen Messung - bei 47,5 %.

Im weiteren Verlauf pendelt der Wert betragsmäßig zwischen 49 % und 60 %. Als Auffälligkeit ergeben sich die beiden signifikanten Ausreißer an Tag 20 und 30. Hier stellen sich im Vergleich zum Normallevel erhöhte Sauerstoffsättigungen (Tag 20: 60 %, Tag 30: 56 %) ein.

Die im Vergleich zur oberflächlichen Messung deutlich geringere Streuung der Parameter über den kompletten zeitlichen Verlauf deutet darüber hinaus auf eine hohe Validität der Messergebnisse hin.

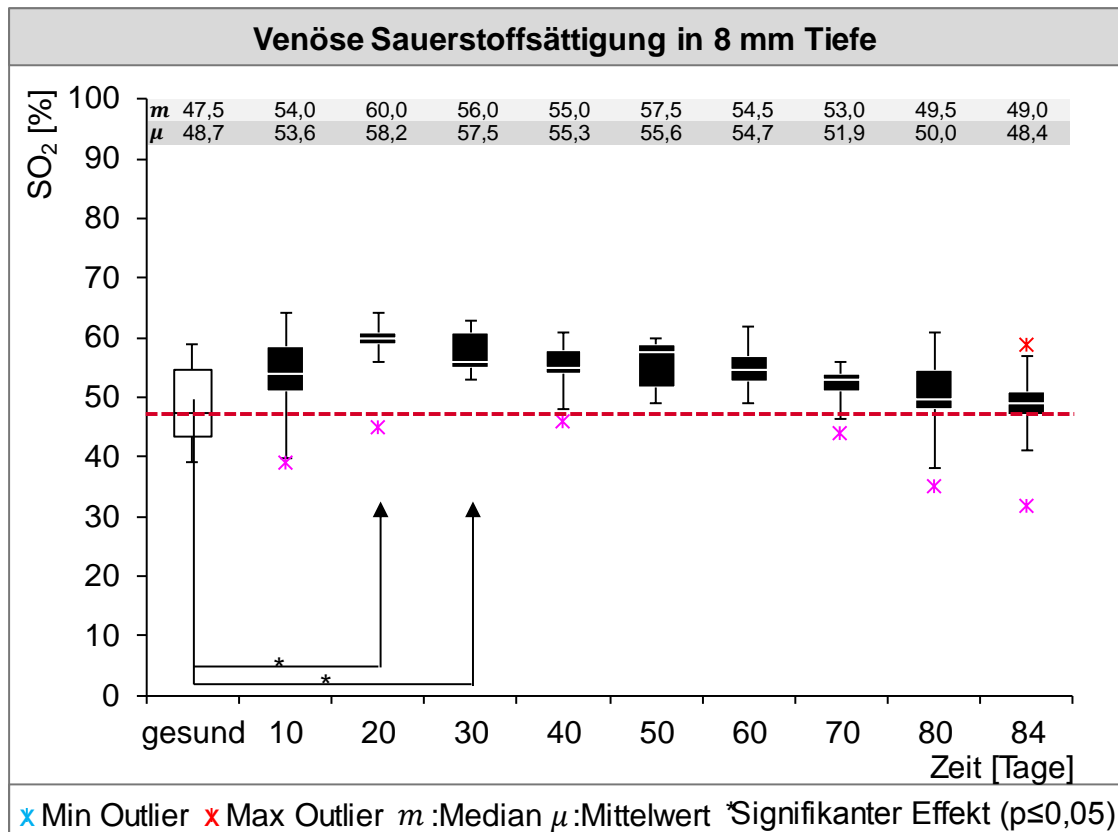


Abbildung 3-11: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO_2 ($T = 8$ mm) (* zeigen ein Signifikanzniveau $< 5\%$ verglichen mit der gesunden Haut, Wilcoxon Rangsummen Test)

Tabelle 3-7 fasst die sich aus dem Mann-Whitney-U-Test ergebenden U-Werte der oberflächlichen Messung inklusive der abgeleiteten exakten Signifikanzen noch einmal zusammen. Signifikante Ergebnisse ergeben sich ausschließlich für die erhöhten Werte an Tag 20 und 30.

Tabelle 3-7: Unbehandelte Wundheilung - Parameter SO_2 ($T = 8$ mm) - Mann-Whitney-U-Test

SO_2 8 mm	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Mann-Whitney-U	18,500	8,500	15,000	19,500	15,500	20,000	29,000	26,000	36,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	0,220	0,005*	0,036*	0,087	0,053 ^b	0,151	0,416	0,713	0,831

3.2.4 Zusammenfassung der Messergebnisse

Um einen besseren Überblick über die erfassten Daten im Wundheilungsverlauf zu erhalten, werden die zuvor beschriebenen Ergebnisse der Mikrozirkulation im Folgenden zusammengefasst. Abbildung 3-12 und Abbildung 3-13 geben einen Überblick über das kombinierte Verhalten der drei Parameter zum jeweiligen

Ergebnisse

Messzeitpunkt. Initial zeigt sich nach der Operation ein kombinierter Anstieg aller drei untersuchten Parameter in beiden Messtiefen. Dabei zeigt der Blutfluss mit einer Steigerung von 136 % in der oberflächlichen Messung die größte Veränderung; die Entwicklung der venösen Sauerstoffsättigung hingegen zeigt bei starker Streuung und geringem betragslichen Anstieg keine Signifikanz. Im weiten Verlauf vollzieht sich ein Abfall aller untersuchten Parameter. Während sich der Blutfluss in 2 mm Tiefe ab Tag 30 weitestgehend der gesunden Haut annähert, zeigen die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinkonzentration ab Tag 20 bzw. ab Tag 50 beide einen Abfall unter Normalniveau. Bis zum Studienende bleiben beide Parameter verringert.

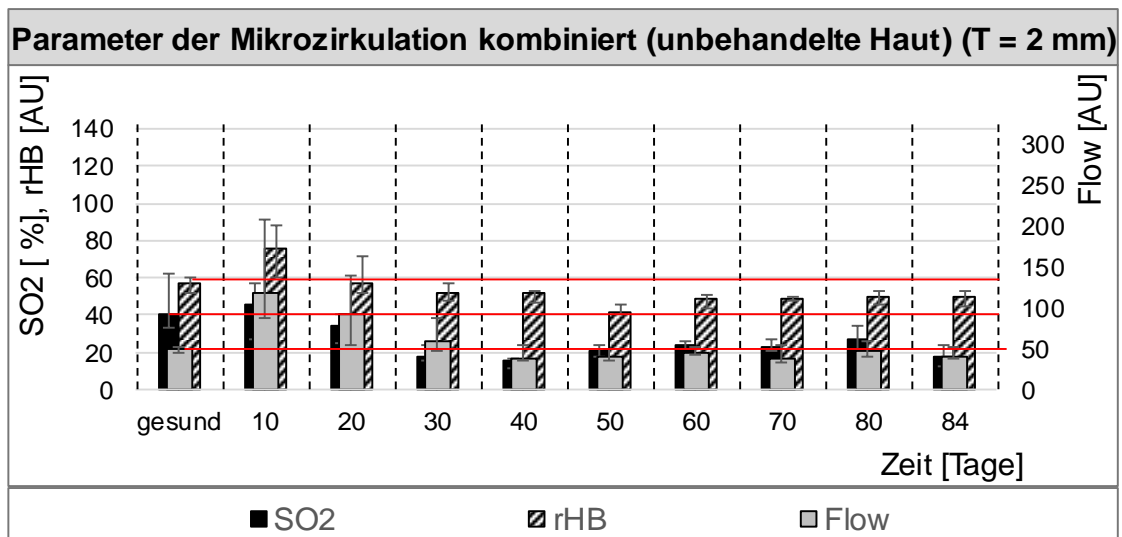


Abbildung 3-12: Unbehandelte Wundheilung - kombinierte Darstellung der Parameter SO₂, rHB und Flow (T = 2 mm)

In der tiefen Messung ergeben sich grundsätzlich ähnliche Ergebnisse. Hier normalisiert sich der Blutfluss jedoch erst 10 Tage später und die relative Hämoglobinemenge fällt bereits etwas früher - nämlich am Tag 30 - unter die Norm ohne sich der gesunden Haut wieder anzunähern. Die Untersuchung der venösen Sauerstoffsättigung zeigt weniger homogene Ergebnisse in beiden Messtiefen. In der tiefen Messung bleiben die Werte weitestgehend der gesunden Haut angenähert bzw. zeigen einen statistisch signifikanten Überschwinger an Tag 20 und 30.

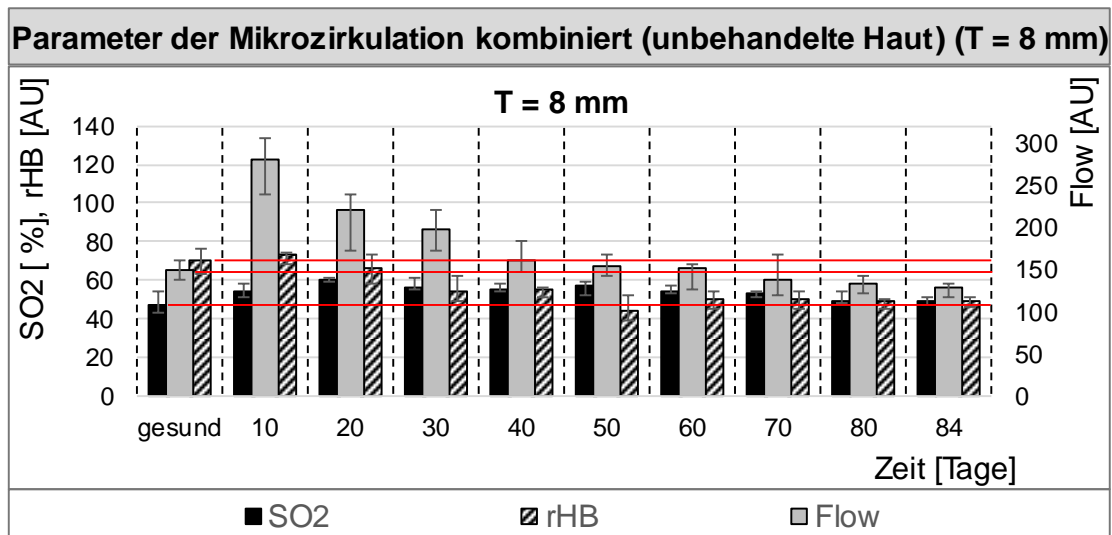


Abbildung 3-13: Unbehandelte Wundheilung - kombinierte Darstellung der Parameter SO₂, rHB und Flow (T = 8 mm).

3.2.5 Sauerstoffmetabolismus

Die im O₂C[®] erfassten Parameter lassen sich auch noch auf andere Arte und Weise in Relation zueinander bringen. In Kap. 1.2.2 wurde der Sauerstoffverbrauch (O₂-Metabolismus) als Kennzahl beschrieben, die Sauerstoffdifferenz, relative Hämoglobinkonzentration und Blutfluss im Rahmen eines mathematischen Produktes über die sog. Hüfner Konstante subsumiert.

Die Ergebnisse der Berechnung über den zeitlichen Verlauf und für beide Mess-tiefen (T = 2 mm und T = 8 mm) sind in Abbildung 3-14 und Abbildung 3-15 ab-gebildet; eine weitergehende Normierung der Ordinatenwerte über Faktoren aus der Literatur wurde bewusst nicht vorgenommen, da deren Ergebnisse zeigen, dass die Vergleichbarkeit der berechneten Daten mit Absolutgrößen nicht weiter gegeben ist [53]. Im Folgenden sei deshalb nicht auf die Absolutwerte, sondern verstärkt auf den jeweiligen Verlauf der Kurven eingegangen.

Für beide Messtiefen stellt sich gegenüber gesunder Haut eine initiale Erhöhung des O₂-Metabolismus dar.

Für T = 2 mm sinkt die Kenngröße anschließend und erreicht ab Tag 40 einen mit der gesunden Haut vergleichbaren Wert. Danach bleibt der Sauerstoffverbrauch in etwa konstant.

Ergebnisse

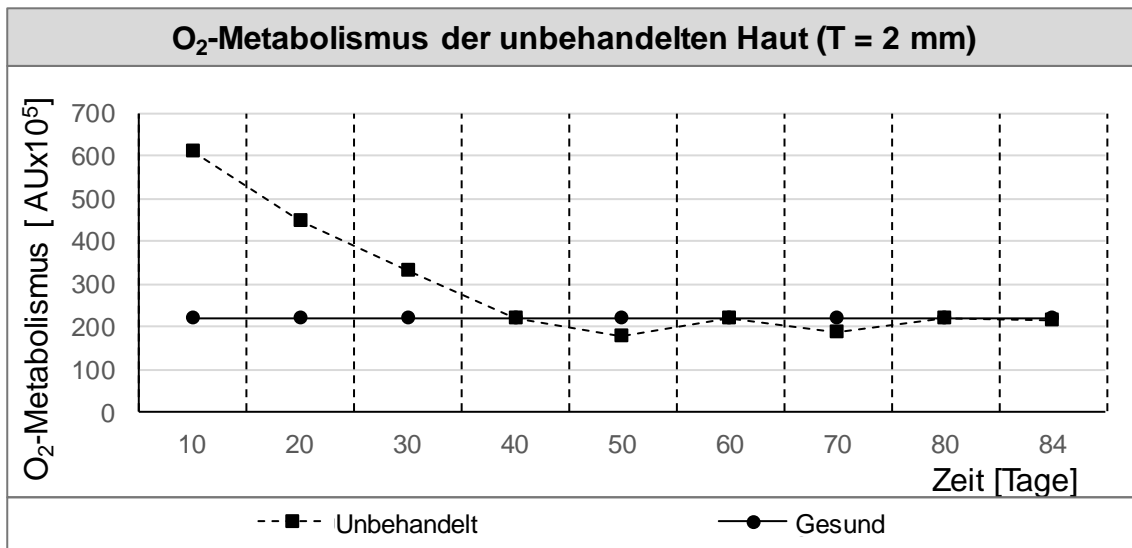


Abbildung 3-14: Unbehandelte Wundheilung - O₂-Metabolismus (T = 2 mm)

Für T = 8 mm ist ein deutlich stärkerer Abfall des O₂-Metabolismus zu beobachten. Mit Tag 20 wird der Wert der normalen Haut unterschritten. Ab Tag 50 stellt sich Konstanz ein; der Messwert bleibt bis zum Messende unter dem Normalwert zurück.

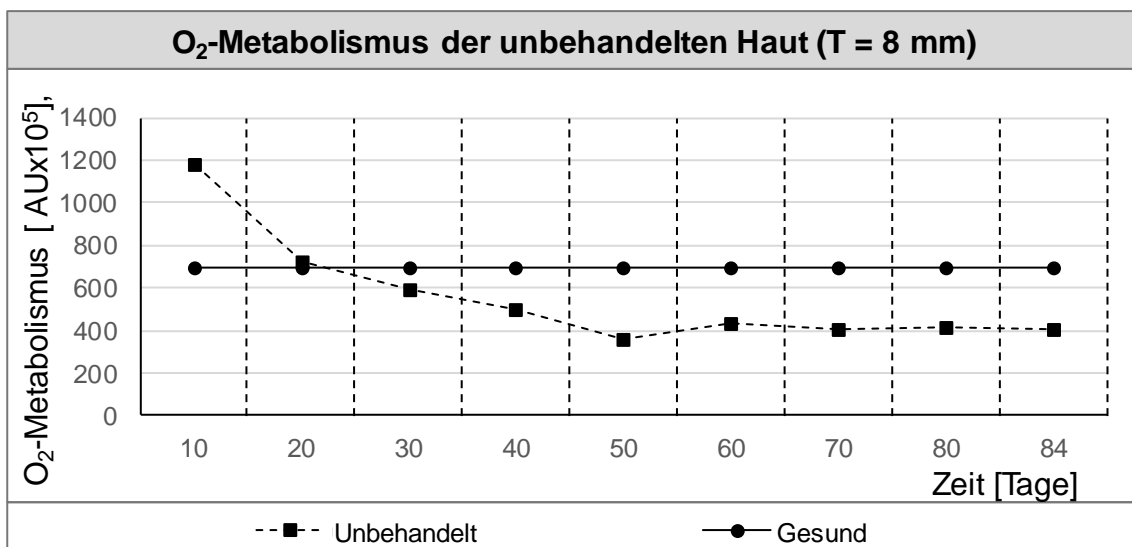


Abbildung 3-15: Unbehandelte Wundheilung - O₂-Metabolismus (T = 8 mm)

3.3 Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Wundauflagen

In den vorangegangenen Unterkapiteln wurde der Verlauf von Blutfluss, relativer Hämoglobinkonzentration und venöser Sauerstoffsättigung nach oberflächlich dermalen Verletzung über einen Zeitraum von 84 Tagen dargestellt. Die Ergebnisse dienen der Beschreibung des Perfusionsmodells von Ratten im unbehandelten Wundheilungsprozess.

In einem nächsten Schritt soll nun der Einfluss von Wundauflagen analysiert werden. Während der Einsatz unterschiedlichster Auflagenmaterialien zur Optimierung des Wundheilungsprozesses Stand der Forschung ist, fehlt es an konkreten Ergebnissen zu den Auswirkungen dieser Materialien auf die Mikrozirkulation. Im Folgenden wird der Einfluss zweier Wundauflagen - der etablierten Wundauflage „Suprathel®“ und einer neuen Wundauflage „CCC®“ - auf die Parameter „Blutfluss“, „relative Hämoglobinkonzentration“ und „venöse Sauerstoffsättigung“ dargestellt.

3.3.1 Relativer Blutfluss

Der charakteristische Verlauf des relativen Blutflusses bei unbehandelter Haut ist in Kap. 3.2.1 als initial ansteigend und anschließend asymptotisch zum Referenzwert auslaufend beschrieben worden. Als auffällig wurde der signifikante Überschwinger zwischen Tag 0 und Tag 20 hervorgehoben; ab Tag 30 ergaben sich bereits keine signifikant vom Normalwert unterschiedlichen Werte mehr.

Aus dem graphischen Verlauf des Blutflusses für die unbehandelte Haut und die beiden Wundauflagen Suprathel® und CCC® (siehe Abbildung 3-16) wird ersichtlich, dass sich die ausgewiesene Charakteristik in ihren Grundzügen auch bei den beiden Wundauflagen widerspiegelt.

CCC® weist im Hinblick auf die Amplitude des Überschwingers - trotz höheren Medians - betragsmäßig ähnliche Werte wie die unbehandelte Wunde auf. Den höheren Median überzuinterpretieren und eine detaillierte Aussage zur relativen Reihenfolge zu treffen, wäre an dieser Stelle aufgrund der hohen Streubreite irreführend. Auffällig ist dennoch, der tendenziell gedämpfte Überschwinger bei

Ergebnisse

Suprathel[®]. Der Median an Tag 10 liegt bei geringer Streuung ca. 35 % unter den Werten für die unbehandelte Wunde und etwa 48 % unter denen von CCC[®]. Ab Tag 30 erreichen alle Kurven, unabhängig von der Art der Wundbehandlung, Werte in Höhe von 40 - 50 AU, die sich nicht mehr signifikant vom Referenzniveau der gesunden Haut unterscheiden.

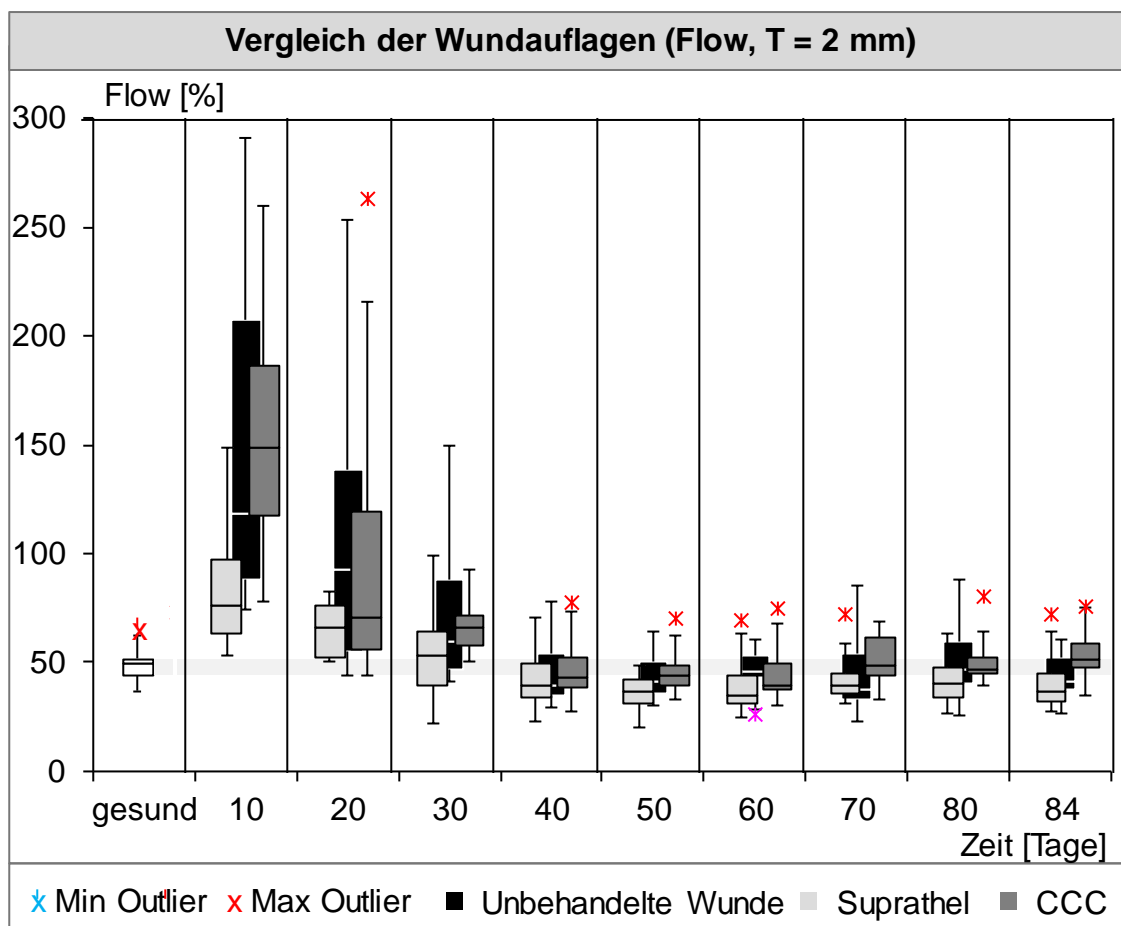


Abbildung 3-16: Vergleich der Wundauflagen - Parameter Flow (T = 2 mm)

Die Messwerte in 8 mm Tiefe zeigen einen tendenziell ähnlichen Verlauf (siehe Abbildung 3-17). Wiederrum ergibt sich ein initialer Überschwinger mit anschließendem asymptotischen Auslauf.

Die unbehandelte Wunde besitzt zum ersten Messzeitpunkt (Tag 10) mit 280 AU den höchsten Median, während die entsprechenden Mediane der beiden Wundauflagen eindeutig niedrigere Werte zeigen. Für Suprathel[®] lässt sich wie in der oberflächlichen Messung ein deutlich gedämpfter Kurvenverlauf erkennen. Der Verlauf des Blutflusses unter CCC[®]-Therapie hingegen entspricht weitestgehend

dem der unbehandelten Wunde. Am Tag 40 zeigt CCC noch deutlich erhöhte Werte, während Suprathel bereits Normalwerte vergleichbar mit der gesunden Haut erreicht hat.

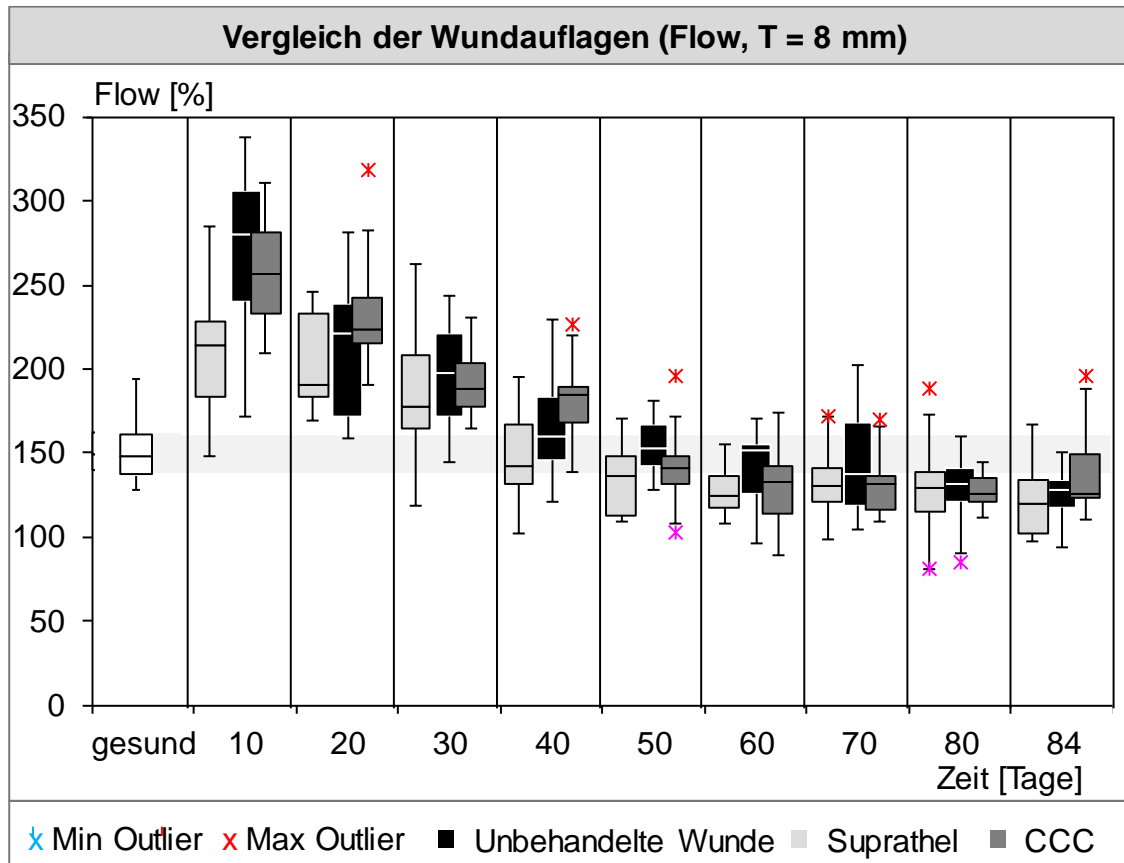


Abbildung 3-17: Vergleich der Wundauflagen - Parameter Flow (T = 8 mm)

3.3.2 Relative Hämoglobinkonzentration

Aus den Ergebnisse zum Verlauf der relativen Hämoglobinkonzentration bei un-
behandelter Wunde (Kap.3.2.2) konnte das grundsätzliche Verhalten des Para-
meters im Rahmen der Wundheilung beschrieben werden. Während der initiale
Überschwinger bis Tag 20 aufgrund der hohen Streuung nur graphisch aber nicht
statistisch nachgewiesen werden konnte, ließ sich für die Zeitspanne ab Tag 50
(Messung bei T = 2 mm) bzw. ab Tag 30 (Messung bei T = 8 mm) ein signifikan-
tes Unterschreiten der Normalwerte mit leichter Erholung bis zum Ende der Mess-
reihe festhalten.

Ergebnisse

Die Kurvenverläufe ($T = 2 \text{ mm}$) für die Wundauflagen Suprathel[®] und CCC[®] verhalten sich unter Berücksichtigung der statistischen Streuung in etwa deckungsgleich mit denen der unbehandelten Wunde (siehe Abbildung 3-18). Es lässt sich nur ein geringer Einfluss der untersuchten Wundauflagen auf den Parameter der relativen Hämoglobinkonzentration schlussfolgern. Nichtsdestotrotz bestätigen die Ergebnisse beider Wundauflagen sowohl den initialen Überschwinger an Tag 10, der sich bei beiden Materialien als signifikant darstellt, das anschließende Unterschreiten des Normalwertes und die sich zwischen Tag 60 und Tag 80 einstellende Erholungsphase. Die zusätzlich generierten Messwerte tragen damit zur Validität der Ergebnisse bei und liefern relevanten Input für das konkrete Verständnis der Mikrozirkulation im Rahmen der Wundheilung.

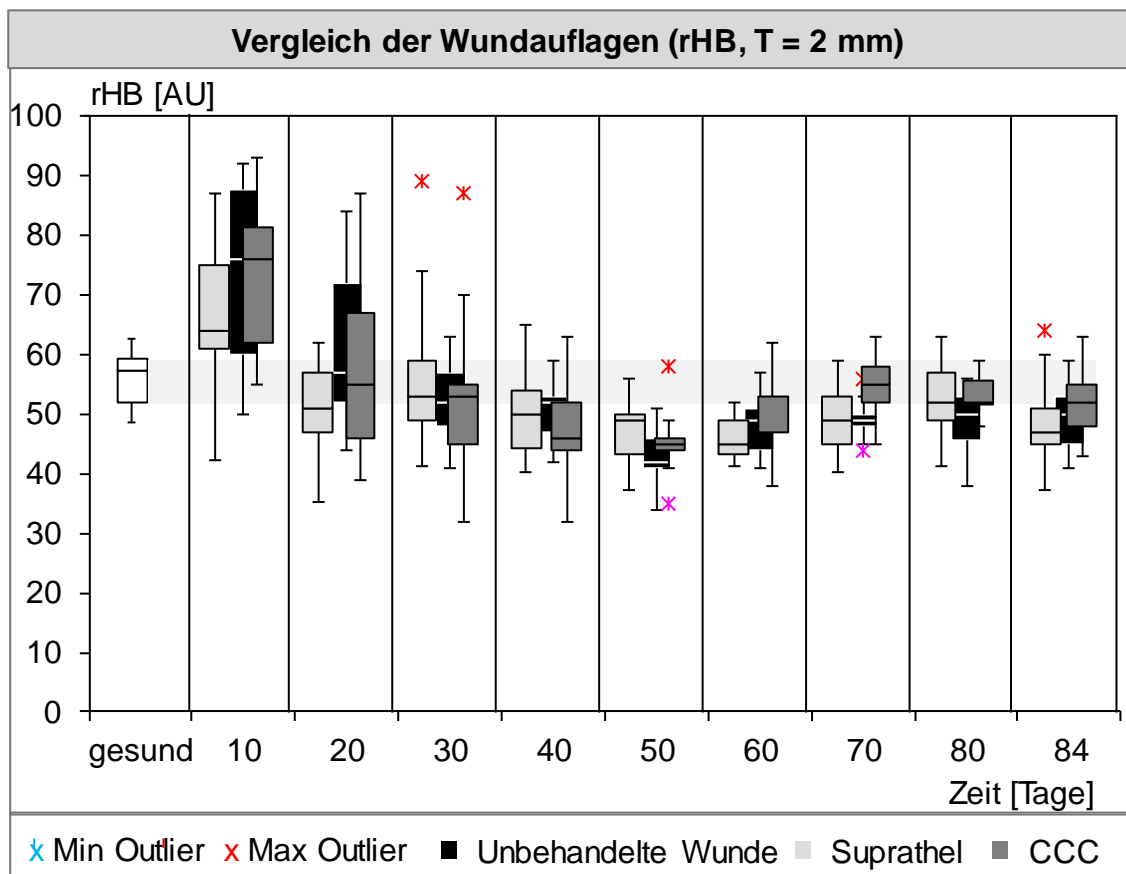


Abbildung 3-18: Vergleich der Wundauflagen - Parameter rHB ($T = 2 \text{ mm}$)

Bei Betrachtung der Messergebnisse in 8 mm Tiefe wird vordergründig noch einmal die Übereinstimmung der Messkurven für unbehandelte Haut, Suprathel[®] und CCC[®] ersichtlich. Auch hier bestätigt sich, dass der Einfluss der betrachteten Wundauflagen auf die relative Hämoglobinkonzentration marginal ist.

Auffällig gegenüber der oberflächlichen Messung ist insbesondere der erneute Entfall des initialen Überschingers, der sich bei keiner der beiden Wundauflagen abzeichnet. Weiterhin bemerkenswert ist der verstärkte Anstieg der relativen Hämoglobinkonzentration für CCC® zwischen Tag 70 und 80. Obwohl die Mediane von CCC® in diesem Zeitraum tendenziell hinter den Werten der gesunden Haut zurückbleiben, scheint die genannte Wundauflage einen bezeichnenden Effekt in der Erholungsphase der relativen Blutmenge zu besitzen.

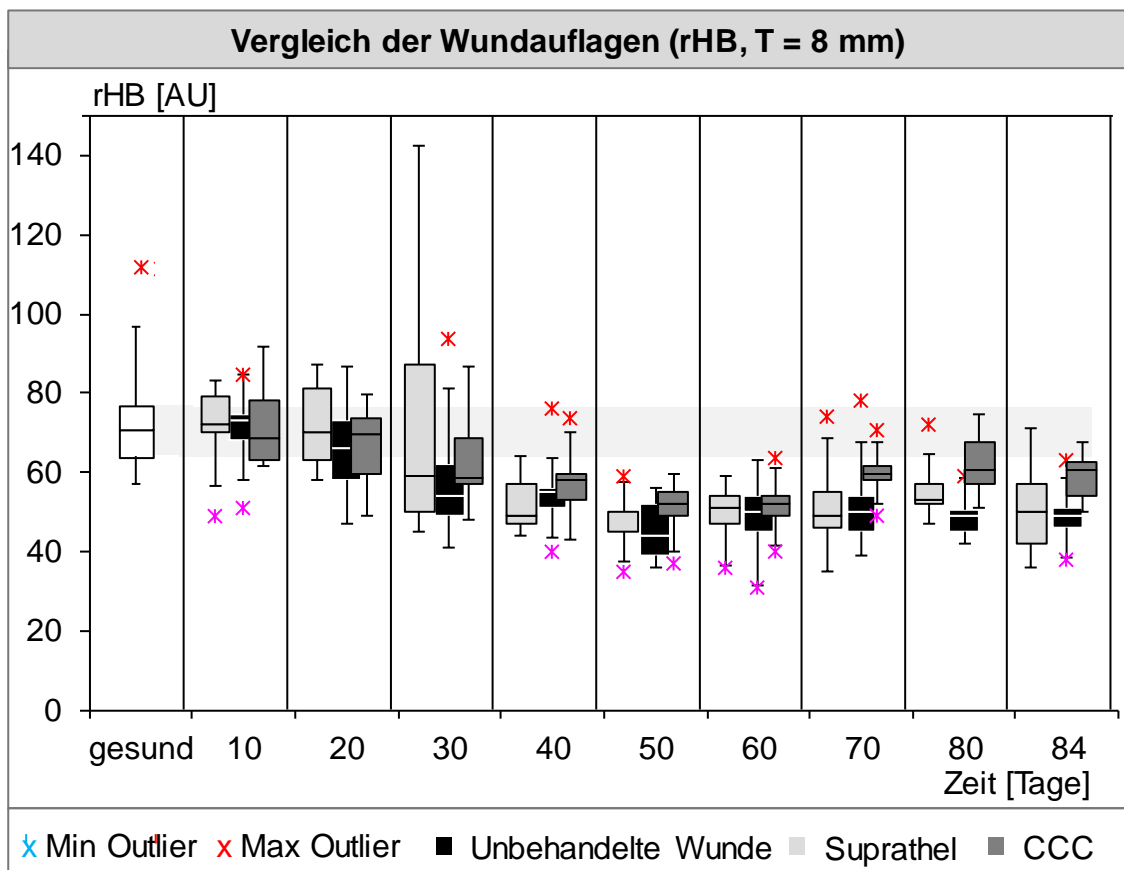


Abbildung 3-19: Vergleich der Wundauflagen - Parameter rHB (T = 8 mm)

3.3.3 Venöse Sauerstoffsättigung

Der Verlauf der oberflächlichen venösen Sauerstoffsättigung wurde für die unbehandelte Haut als initial überschwingend (Tag 10), zwischen Tag 10 und Tag 40 fallend und ab Tag 50 regenerativ steigend beschrieben.

Zunächst gilt es festzuhalten, dass die Verläufe beider untersuchten Wundauflagen kein gänzlich unterschiedliches Wertebild abgeben. Es zeigt sich dennoch, dass insbesondere Suprathel® punktuelle Abweichungen von der unbehandelten

Ergebnisse

Referenz bzw. von der Wundauflage CCC® aufweist. Auf diese Besonderheiten sei nachfolgend eingegangen.

Der Kurvenverlauf von Suprathel® zeigt im Rahmen der aufgenommenen Messdaten - anders als bei CCC® und der unbehandelten Wunde - keinen charakteristischen initialen Überschwinger. Der Messwert zu Tag 10 befindet sich hier schon inmitten des sich an die Phase des sprunghaften Anstiegs anschließenden Falls. Für Suprathel® sieht dieses „Fallen“ zudem deutlich steiler und kürzer als für die anderen beiden aufgezeigten Wundbehandlungsmethoden aus. Zu Tag 20 erreicht die Sauerstoffsättigung für Suprathel® seinen Minimalwert; dieser verhält sich im weiteren Verlauf in etwa konstant. Die Sinkphase von CCC® verläuft deutlich flacher. Mehr oder minder in Korrelation mit der unbehandelten Wunde erreicht sie mit Tag 40 ihr Minimum. Anschließend (ab Tag 50) steigt die Hämoglobinoxygenierung bei beiden wieder und nähert sich dem Wert der gesunden Referenz an.

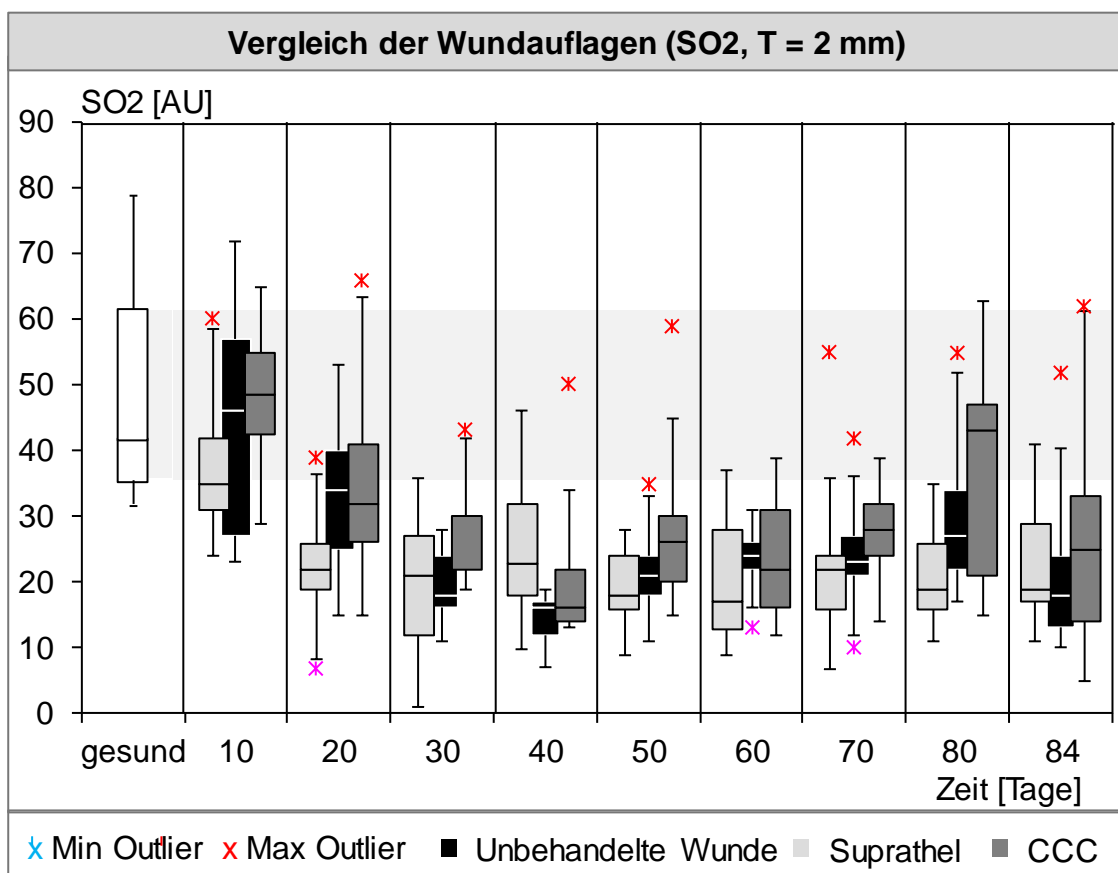


Abbildung 3-20: Vergleich der Wundauflagen - Parameter SO₂ (T = 2 mm)

Ergebnisse

Die Ergebnisse der tiefen Messung in $T = 8 \text{ mm}$ bestätigen die bereits in Kap. 3.2.3 aufgezeigten Erkenntnisse zur Hämoglobinoxygenierung der unbehandelten Haut.

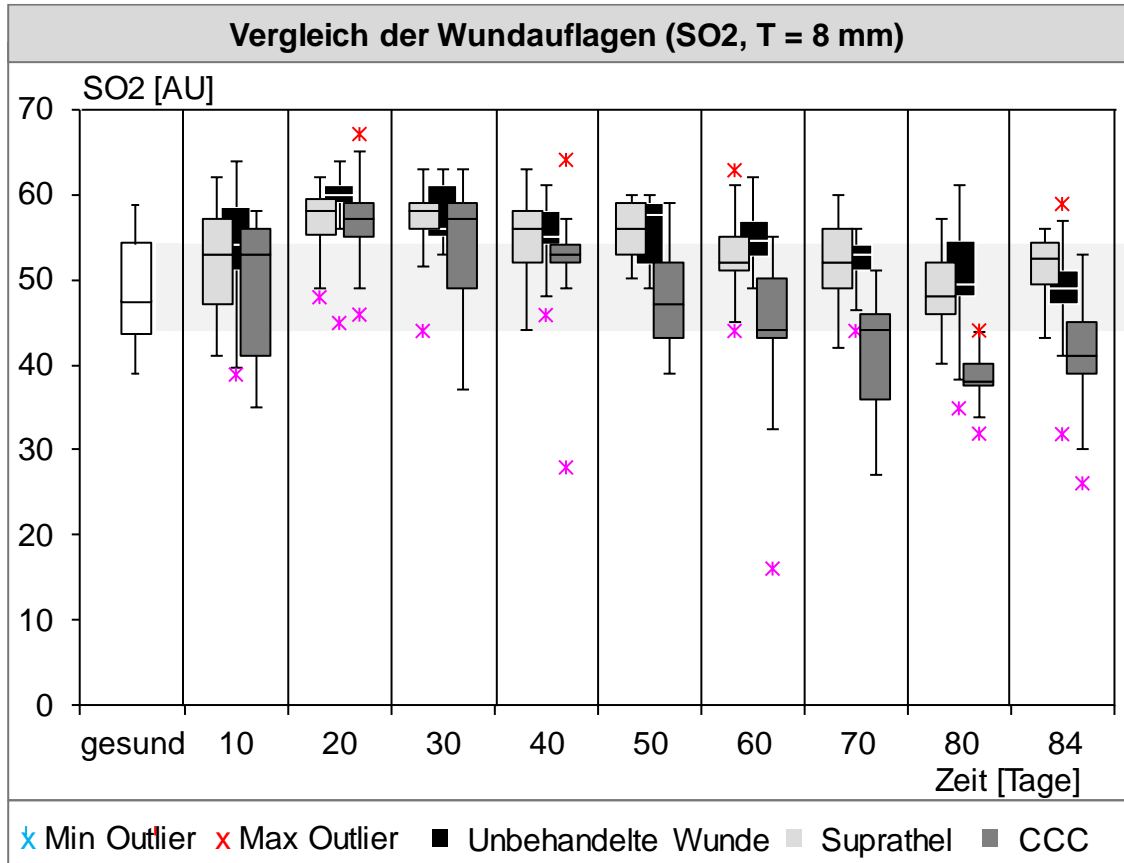


Abbildung 3-21: Vergleich der Wundauflagen - Parameter SO₂ (T = 8 mm)

Der Kurvenverlauf von Suprathel[®] steigt zunächst signifikant bis zum Tag 20 an. Anschließend bleiben die Werte bis Tag 50 konstant (56 % - 58 %) und nähern sich danach langsam wieder der gesunden Sauerstoffsättigung (47,5 %) an. Dieses Absinken auf Normalreferenz zwischen Tag 60 und Tag 80 geschieht tendenziell schneller als bei der unbehandelten Wunde.

Für CCC[®] ergibt sich im Gegensatz zu Suprathel[®] und der unbehandelten Wunde kein signifikanter Überschwinger zu Anfang der Messreihe. Die venöse Sauerstoffsättigung sinkt ab Tag 30 rapide ab und erreicht mit Tag 50 erstmalig Werte, die unterhalb der Norm liegen. Dieses Verhalten des Parameters unterscheidet sich damit maßgeblich von den Ergebnissen Suprathels[®] und der unbehandelten

Wunde. Ab Tag 80 scheint sich der Parameter wieder zu erholen; er nähert sich von unten der Normalreferenz an, bleibt aber bis zuletzt erniedrigt.

3.3.4 Zusammenfassung der Messergebnisse

Im Folgenden sollen die wesentlichen Ergebnisse zur Beeinflussbarkeit von Mikrozirkulationsparametern durch Wundauflagen zusammengefasst werden. Ebenso soll über die Subsumption der Parameter zur Kenngröße „Sauerstoffverbrauch“ auf einen Vergleich der Wundmaterialien anhand derselben eingegangen werden.

Aus der Untersuchung des Blutflusses heraus ergibt sich für beide betrachteten Messtiefen ein deutlich abgedämpfter Überschwinger von Suprathel®. CCC® dagegen verhält sich annähernd ähnlich der unbehandelten Wunde. Ungeachtet dessen zeigen alle drei Wundverläufe eine Normalisierung des Blutflusses am selben Tag. Die Hämoglobinkonzentration zeigt in den Anfangsphasen der Wundheilung kaum Beeinflussbarkeit durch Wundauflagen. Lediglich bei CCC® zeigt der rHB-Spiegel im Rahmen der letzten Messzeitpunkte höhere Werte als bei Suprathel® und der unbehandelte Wundauflage. Dieses Ergebnis ergibt sich für beide Messtiefen. Die Venöse Sauerstoffsättigung zeigt tendenziell ähnliche Werte für alle drei Wundverläufe. Dabei werden bei CCC® in der oberflächlichen Messung höhere Werte als bei Suprathel® erreicht, in der tiefen Messung können bei CCC® jedoch eindeutig die niedrigsten Werte ab Tag 50 ausgemacht werden.

3.3.5 Sauerstoffmetabolismus

Die Ergebnisse für die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs über den zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 3-22 für $T = 2$ mm und in Abbildung 3-23 für $T = 8$ mm abgebildet.

Zunächst einmal stellt sich für beide Wundbehandlungsarten ein ähnlicher Verlauf wie bei der unbehandelten Wunde ein. In beiden Messtiefen zeigt sich eine initiale Erhöhung des O₂-Metabolismus gegenüber der gesunden Haut. Für die Messung in $T = 2$ mm sinkt der Parameter bei allen Wundverläufen anschließend ab und erreicht ab Tag 40 einen mit der gesunden Haut vergleichbaren Wert.

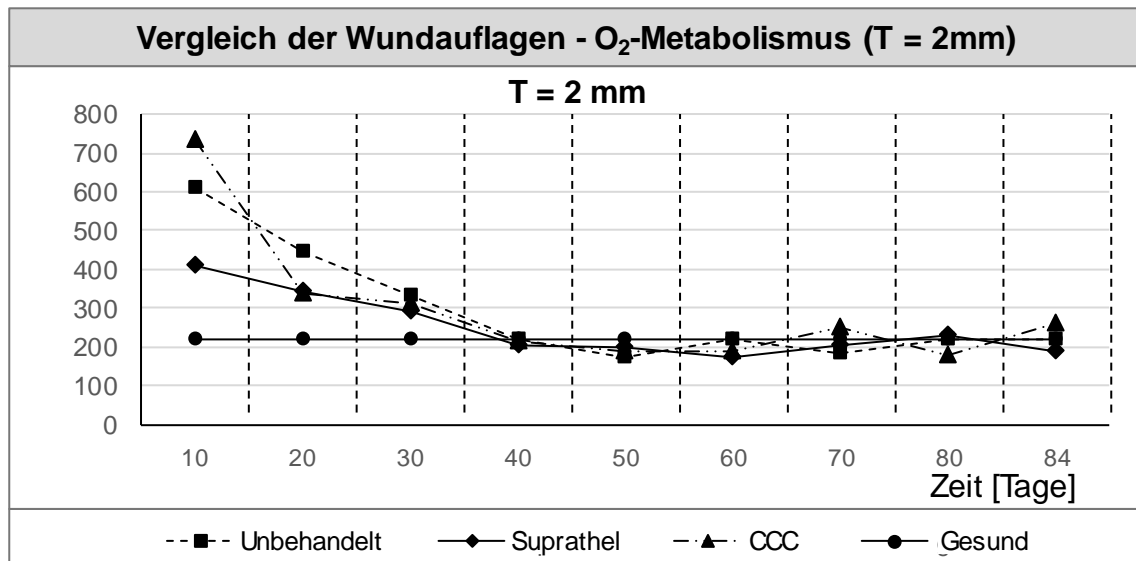


Abbildung 3-22: Vergleich der Wundauflagen - O₂-Metabolismus (T = 2 mm)

Unterschiede zeigen sich insbesondere bei der Betrachtung des initialen Anstiegs. Während die unbehandelte Wunde eine Erhöhung von 179 % zeigt, fällt diese bei Suprathel® deutlich geringer aus (86 % Erhöhung gegenüber gesunder Haut). Die Behandlung mit CCC® weist hingegen eine Steigerung gegenüber Normalniveau von etwa 235 % auf und präsentiert damit den höchsten Wert. Bereits am Tag 20 erreicht die Behandlung unter CCC® ähnliche Werte wie Suprathel®, so dass sich ab diesem Zeitpunkt keine Unterschiede mehr in der Beeinflussung des Sauerstoffmetabolismus im Wundverlauf zeigen. Ab Tag 40 erweist sich der Sauerstoffverbrauch für alle Wundheilungsverläufe in etwa konstant.

Für die Messung in T = 8 mm ist ein deutlich stärkerer Abfall des O₂-Metabolismus zu beobachten (siehe Abbildung 3-23). Während die unbehandelte Wunde den initial größten Sauerstoffverbrauch mit einer Erhöhung von 70 % besitzt, zeigt Suprathel® mit einem nur leicht erhöhten Anstieg (30 % gegenüber Normalniveau) auch hier den niedrigsten Wert.

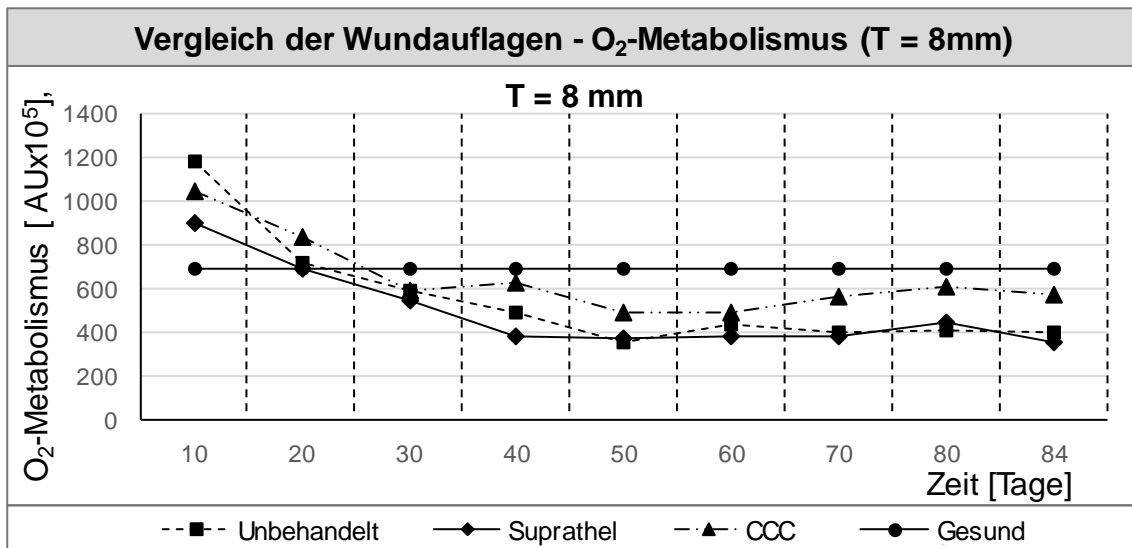


Abbildung 3-23: Vergleich der Wundauflagen - O₂-Metabolismus (T = 8 mm)

Mit Tag 20 unterschreitet sowohl die Kurve für die unbehandelte Wunde als auch der Wundverlauf für die mit Suprathel® behandelte Wunde den Wert für normale Haut. Ab Tag 40 stellt sich ein konstanter Wert für die Behandlung mit Suprathel® ein; 10 Tage früher als bei der unbehandelten Wunde. Bis zum Messende bleibt die Kenngröße beider Wundheilungsverläufe deutlich unterhalb der normalen Haut. Der Wundheilungsverlauf der mit CCC® behandelten Wunde zeigt erst 10 Tage später verminderte Werte und präsentiert sich ab Tag 30 in einem oszillierenden Verlauf oberhalb der Messkurven für Suprathel® und die unbehandelte Wunde.

4 Diskussion

Hauptziel dieser Studie war es, die Mikrozirkulation oberflächlich dermalen Wunden im Wundheilungsverlauf darzustellen. Messwerte wurden in diesem Zusammenhang über das O2C[®]-Gerät, eine nicht invasive Messmethode zur Erfassung des relativen Blutflusses (Flow), der relativen Hämoglobinkonzentration (rHB) und der venösen Sauerstoffsättigung (SO₂), generiert [6-8].

Zur Quantifizierung der Hautperfusion stehen eine Reihe von Methoden zur Verfügung, die meist auf indirektem Wege eine Messung unterschiedlicher, für die Durchblutung relevanter Parameter ermöglichen. Die Pulsoxymetrie beispielsweise ermöglicht eine Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung in den Kapillaren, macht jedoch keine Aussage über die Gewebsoxygenierung. Die transkutane pO₂ Messung ermöglicht eine Messung des arteriellen Sauerstoffgehalts im Gewebe. Dieser Wert ist jedoch häufig wenig aussagekräftig für die akute Versorgungssituation des Gewebes, so beispielsweise auch in Bezug auf Wunden [54]. Da am venösen Ende nach Sauerstoffextraktion die niedrigsten Werte auftreten, sind diese für die Beurteilung der Versorgung eines Gewebes entscheidend. Um Flusswerte zu bestimmen, lässt sich ein Ultraschall- oder Laser-Doppler-Gerät verwenden. Das Ultraschallgerät ist aktuell Mittel der Wahl um Durchblutungsstörungen in der Makrozirkulation zu bestimmen. Für die Darstellung spezifischer Veränderungen der Mikrozirkulation oder des Wundmilieus ist es jedoch ungeeignet. Das Laser-Doppler-Verfahren besitzt seine Stärke in der Darstellung des lokalen Blutflusses im Gewebe [8]. Ein weiteres relevantes Messverfahren ist die Kapillarmikroskopie. Mit ihrer Hilfe lassen sich sowohl einzelne Kapillarschlingen darstellen als auch Durchblutungsstörungen der Mikrozirkulation morphologisch/ strukturell beurteilen; funktionelle Parameter lassen sich jedoch nicht evaluieren. [8]

Alle dargestellten Methoden erlauben generell die Darstellung nur einer Messgröße. Daher fand in der vorliegenden Arbeit das O2C[®]-Gerät (oxygen to see; Lea Medizintechnik GmbH, Gießen, Deutschland) Anwendung. Es ermöglichte die zeitgleiche Erfassung von relativem Blutfluss, venöser Hämoglobinkonzent-

ration und venöser Sauerstoffsättigung in zwei verschiedenen Tiefen und in Echtzeit. Dadurch wurden präzise Aussagen über mikrozirkulatorische Auffälligkeiten und neue Einblicke in die Größe des Sauerstoffmetabolismus von Gewebe möglich. Das Verfahren zeichnet sich durch seinen nicht-invasiven Charakter aus und bedient sich einer Kombination zweier Messprinzipien: der Weißlichtspektrometrie und des zuvor diskutierten Laser-Doppler-Verfahrens. Die Einsatzgebiete des O2C[®]-Gerätes sind vielfältig. Klinische Anwendung findet das O2C[®]-Gerät beispielsweise bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten. Hier geht es darum, mikrovaskuläre Funktionsstörungen möglichst frühzeitig zu erkennen [55]. In verschiedenen operativen Disziplinen dient es darüber hinaus zuverlässig zur Beurteilung von Gefäßanastomosen und frühzeitigen Erkennung von Perfusionsstörungen [56]. [7]

Im Rahmen dieser Arbeit fand das O2C[®]-Gerät erstmalig in einer verlaufsbeschreibenden tierexperimentellen Untersuchung zur Wundheilung Anwendung. Erfasst wurden die genannten drei Parameter für einen Wundheilungsverlauf über 84 Tage. Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf wurde die Taktung der Messzeitpunkte so gewählt, dass insbesondere die Geschehnisse ab Tag 10 präzise aufgelöst werden konnten; oberflächliche Wunden waren zu diesem Zeitpunkt bereits äußerlich abgeheilt. Die komplexen Prozesse früher Wundheilungsphasen (Tag 1 bis Tag 10) wurden in dieser Arbeit explizit ausgeklammert, da eine noch aufliegende Wundaufgabe eine unüberschaubare Störgröße im Rahmen der apparativen Untersuchung darstellt.

Bei dem beschriebenen Einsatz hat sich das O2C[®]-Gerät als nützliches, anwendungsfallgeeignetes Messinstrument herausgestellt. Grund dafür war neben der einfachen und schnellen Handhabbarkeit vor allem auch die geringe Sondengröße, die aufgrund ihrer minimalen Abmessungen eine Versuchsdurchführung an kleinen Nagetieren ermöglichte.

Im folgenden Abschnitt werden die wesentlichen Erkenntnisse des Ergebniskapitels in Anlehnung an die Gliederung von Kap. 3 diskutiert. Es werden außerdem

die Ergebnisse an gesunder Haut (siehe Kap. 3.1) und diejenigen bei unbehandelter Wundheilung (siehe Kap. 3.2) jenen bei Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Wundauflagen (siehe Kap. 3.3) gegenübergestellt.

Gesunde Haut

Messergebnisse für die gesunde Haut wurden in dieser Arbeit für zwei Tiefen $T = 2 \text{ mm}$ und $T = 8 \text{ mm}$ generiert. Für die relative Hämoglobinkonzentration und den Blutfluss ergaben sich jeweils signifikant höhere Werte in der Messung bei $T = 8 \text{ mm}$. Konkrete Referenzwerte aus dem Nagetiermodell, die diese Ergebnisse stützen, liegen in der Literatur nicht vor. Beim Menschen ist jedoch bekannt, dass in tieferen Gewebeschichten grundsätzlich erhöhte Blutflusswerte auftreten [10]. Ghazanfari et al. erklären dieses Phänomen mit einer größeren Kapillardichte und einer höheren Stoffwechselrate [10]. Bei der Ratte ist davon auszugehen, dass der gemessene Zusammenhang vor allem auf den in der Subcutis vorliegenden, stark durchbluteten Muskel „Panniculus Carnosus“ zurückzuführen ist. In direkter Korrelation zum erhöhten Blutfluss, ergibt sich gleichzeitig der erhöhte Wert für die relative Hämoglobinkonzentration.

Die Ergebnisse der Untersuchung zur venösen Sauerstoffsättigung - dem dritten gemessenen Parameter - zeigen eine erhöhte Streuung und darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied der Mediane für die Messungen in beiden Tiefen.

Erhöhte Streuwerte können interindividuellen Unterschieden, wie beispielsweise einer individuumsspezifischen Vaskularisation des Messareals, zugrunde liegen. Offensichtlich können Abweichungen zwischen den Messungen auch aus einer fehlenden Reproduzierbarkeit der genauen Messposition rühren. Die Ursache für die Schwankungen der Ergebnisse bei $T = 8 \text{ mm}$ decken sich nicht mit den vorliegenden Erkenntnissen zum Menschmodell. Ganz im Gegensatz dazu negieren Ghazanfari et al. [10] eine starke Streuung des Parameters bei $T = 8 \text{ mm}$ (hier am Beispiel des Blutflusses). Am ehesten scheint die existierende Streuung deswegen auf den bei der Ratte vorliegenden Panniculus Carnosus zurückzuführen zu sein. Unterschiedliche Durchleuchtungen des Muskels können leicht in Messungenauigkeiten resultieren, die sich in der vorliegenden Messreihe als Streu-

ung bemerkbar machen. Eine weitere Erklärung für die erhöhte Streuweite könnten prinzipiell Temperaturdifferenzen der Haut sein. Diesen wurden jedoch durch einen standardisierten Untersuchungsraum vorgebeugt.

Die fehlende Signifikanz zwischen den Medianen der venösen Sauerstoffsättigung für $T = 2$ mm und $T = 8$ mm deutet zudem auf eine grundsätzlich ähnliche Sauerstoffextraktion in der oberflächlichen Haut und im tiefen Gewebe hin.

Das Zusammenspiel der drei Parameter, nämlich erhöhte Werte für Blutfluss und relative Hämoglobinkonzentration bei vergleichbarer venöser Sauerstoffsättigung, bestätigt in einem stoffwechselaktiven Gewebe, wie dem Muskel, dass erhöhter Sauerstoffbedarf bei gesundem Gewebe nicht durch eine gesteigerte Sauerstoffextraktion, sondern durch eine feine Regulation des Blutflusses gewährleistet wird. Dieser kann beim Menschen je nach Messregion Werte von 10 - 200 AU annehmen. [8]

Unbehandelte Wundheilung

Um den Verlauf von Blutfluss, relativer Hämoglobinkonzentration und venöser Sauerstoffsättigung im Rahmen der physiologischen Wundheilung aufzuzeigen, wurden einige der operativ generierten Wunden ohne zusätzliches externes Einwirken über den zeitlichen Verlauf von 84 Tagen beobachtet und vermessen.

Im Folgenden seien zunächst die Ergebnisse für die oberflächliche Messung bei $T = 2$ mm diskutiert; die Erörterung erfolgt chronologisch und damit entlang der Messzeitpunkte von Tag 10 bis Tag 84. Auf spezifische Unterschiede für $T = 8$ mm sei im Anschluss eingegangen.

Zu Tag 10 liegen alle drei gemessenen Mikrozirkulationsparameter im Vergleich zur gesunden Haut erhöht vor; kein abwegiger Verlauf, wird doch bedacht, dass der simultane Anstieg von Blutfluss, relativer Hämoglobinkonzentration und venöser Sauerstoffsättigung ein klarer Indikator für Hyperämie, z. B. auch im Rahmen einer Entzündungsreaktion, ist [8]. Die Literatur beschreibt diese frühe Entwicklung als sog. Inflammationsphase, die bis zum Tag 8 andauern kann [23, 57]. Charakteristisch für diese Phase sind ein durch Gefäßdilatation bedingter Anstieg

des Blutflusses und damit auch der Blutmenge (relative Hämoglobinkonzentration), sowie ein Überangebot an Sauerstoff. Auffällig in der vorliegenden Studie ist in diesem Zusammenhang jedoch die im Vergleich zu den anderen Parametern nur geringfügig erhöhte Sauerstoffsättigung anzusehen, die auch nach Tag 10 deutlich absinkt.

Das Zusammenspiel der Mikrozirkulationsparameter ab Tag 10 erscheint dadurch eher stereotyp für die Proliferationsphase; Blutfluss und relative Hämoglobinkonzentration bleiben erhöht, während die venöse Sauerstoffsättigung aufgrund der erhöhten Sauerstoffextraktion im Rahmen erhöhter Stoffwechselaktivitäten im Kapillarbett sinkt [8]. In dieser Phase kommt es neben Zellproliferation und Matrixsynthese zur Formierung eines Granulationsgewebes, das mit Neovaskularisation einhergeht. Die erhöhte relative Hämoglobinkonzentration und der erhöhte Blutfluss in dieser Phase ist nicht mehr vordergründig auf die Gefäßdilatation, sondern verstärkt auf die Neoangiogenese zurückzuführen [23, 58]. Um einen tieferen Einblick in den genauen Übergang zwischen Inflammationsphase und Proliferationsphase zu erhalten, bedarf es zusätzlicher Messungen, insbesondere innerhalb der ersten 10 Tage nach Generierung der Wunden. Durch eine Verkürzung der Messintervalle würde der hier nur verschwommen darzustellende Übergang voraussichtlich präzise herausgearbeitet werden können.

Am Tag 20 hat sich die relative Hämoglobinmenge wieder normalisiert - der Blutfluss bleibt signifikant erhöht und die Sauerstoffsättigung reduziert. Boateng et al. erklären diesen Zusammenhang durch Fibroblastenproliferation und eine gesteigerte Matrixsynthese, sowie durch eine Reduktion und Verstopfung der Gefäße innerhalb der ersten zwei Wochen in der menschlichen Haut [59].

Zum Tag 30 pendelt sich auch der Blutfluss in den gemessenen Werten wieder auf Normalniveau ein. Schlussfolgern lässt sich, dass ab diesem Zeitpunkt kein gesteigerter Bedarf an Stoffwechselmetaboliten oder an deren Abtransport mehr existiert. Dennoch signalisiert die reduzierte Sauerstoffsättigung einen erhöhten Sauerstoffmetabolismus und zeigt damit auch, dass weiterhin sauerstoffzehrende Prozesse vorliegen. Ramasastry et al. bestätigen diesen Zusammenhang und

beschreiben zunehmende Kollagensynthesemechanismen im Rattenmodell bis zum Tag 28, die sich anschließend (nach Woche 3 - 4) auf einem konstanten Level einpendeln [25, 57, 58]. Dies läutet den Übergang von Proliferationsphase zur Reifungsphase ein, der durch ein Gleichgewicht von Aufbau-, Abbau- und Umbauprozessen des gebildeten Kollagens gekennzeichnet ist und über Jahre andauern kann.

Ab Tag 40 befindet sich die Wunde spätestens in der Reifungsphase. Es zeigt sich die größte Sauerstoffextraktion (siehe Abbildung 3-8), die bei normalem Blutfluss und reduzierter relativer Hämoglobinkonzentration auf einen weiterhin erhöhten Stoffwechsel hindeutet. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Lavenson et al. und Ramasastry et al., die ein Bestehen der Kollagensynthese bis zur 6. - 7. Woche voraussagen [25, 57].

Eine signifikante Reduktion der Hämoglobinkonzentration zeigt sich erstmalig ab Tag 50. Die Gefäßdichte hat sich zu diesem Zeitpunkt also bereits deutlich reduziert. Dieses Phänomen wird auch in der Literatur den sogenannten apoptotischen Prozessen der Reifungsphase zugeordnet [22, 58]. Auch die Zellzahl reduziert sich im Rahmen dessen [23, 41, 58]. Levenson et al. stehen dazu jedoch mit ihren Erkenntnissen im Widerspruch. Sie diskutieren im Rahmen einer histologischen Untersuchung eine ab Tag 42 weitestgehend normalisierte Vaskularität und Zellzahl. [25]

Der Verlauf ab Tag 50 ist durch eine reduzierte relative Hämoglobinkonzentration und venöse Sauerstoffsättigung charakterisiert. Durch die reduzierte Gefäßdichte und die damit einhergehende reduzierte Hämoglobintransportkapazität, kommt es zu einer gesteigerten Sauerstoffextraktion; diese ist durch eine verringerte Sauerstoffsättigung im venösen Schenkel gekennzeichnet. Der Sauerstoffverbrauch ab Tag 40 bzw. Tag 50 ist konstant und vergleichbar mit der gesunden Haut. Die leichte Erhöhung der Hämoglobinkonzentration und damit auch der venösen Sauerstoffsättigung im weiteren Verlauf bis Tag 80 kommt vermutlich durch ein erneutes Einwachsen von Gefäßen zustande. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur nicht konkret beschrieben.

Inwiefern Aufbau-, Abbau- und Umbauprozesse der Extrazellulärmatrix, die charakteristisch für die mehrere Jahre anhaltende Reifungsphase sind, vorliegen, lässt sich in den gemessenen Daten nicht genauer diskutieren. Fest steht, dass auch diese Prozesse auf Sauerstoff angewiesen sind. Die Messergebnisse zeigen jedoch keinen von der gesunden Haut signifikant abweichenden Sauerstoffverbrauch. Erhöhte Sauerstoffverbrauchswerte lassen sich nur bis zum Tag 40 nachweisen; die Hauptprozesse der Wundheilung scheinen demnach auch nur bis zu diesem Zeitraum stattzufinden. Auch Ramastry et al. bestätigen diese Erkenntnis. Für sie finden sauerstoffzehrende Prozesse (Kollagensynthese und -umbau) verstärkt bis zum Tag 42 statt. Bis zu diesem Zeitpunkt hat die Zugfähigkeit der reparierten Haut bereits 60 - 70 % der normalen Haut erreicht. Im weiteren Verlauf der Reifungsphase über Monate bis Jahre werden zwar weiter sauerstoffzehrende Prozesse zur Quervernetzung der Kollagenfasern beschrieben, es kommt jedoch nur noch zu einem geringen Zugewinn an Zugfestigkeit von 10 - 15 %, so dass sich der Sauerstoffverbrauch entsprechend gering verhält.[57]

Die Messerkenntnisse für $T = 8$ mm weichen im Hinblick auf Blutfluss und relative Hämoglobinkonzentration nicht maßgeblich ab. Der Blutfluss weist jedoch eine um 10 Tage verlängerte Erhöhung auf. Eine Begründung dafür könnte in der gesteigerten Durchblutung des Panniculus Carnosus im Rahmen der Wundkontraktion zu Beginn der Wundheilung liegen. Die relative Hämoglobinkonzentration nimmt im Gegensatz dazu bereits 20 Tage eher als in der oberflächlichen Messung (also am Tag 30) Werte unterhalb der Normalreferenz an.

Die Sauerstoffsättigung in $T = 8$ mm Tiefe zeigt einen konstant bzw. leicht erhöhten Verlauf gegenüber der gesunden Referenz. Aus den Messwerten lässt sich kein unmittelbarer Zusammenhang von Verletzung bzw. Wundheilung auf die Sauerstoffsättigung ableiten.

Der Sauerstoffmetabolismus (siehe Abbildung 3-15) weist nach initialem Anstieg deutlich reduzierte Werte bis zum Tag 84 auf. Dieser Zusammenhang lässt sich weder mit den Prozessen der Wundheilung noch mit denen eines gesunden Gewebes erklären. Trotz der verlaufstechnisch ähnlichen Ergebnisse für Blutfluss und relative Hämoglobinkonzentration scheint die Messung in $T = 8$ mm keine

geeignete Basis darzustellen, um Phänomene der Mikrozirkulation im Wundheilungsverlauf von kleinen Nagetieren präzise zu beschreiben.

Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Wundauflagen

Fokus der Betrachtung ist der Einfluss zweier Wundauflagen Suprathel[®] und CCC[®] auf die relevanten Parameter der Mikrozirkulation. Im Folgenden seien die Parameter sequentiell betrachtet. Zunächst der Blutfluss, anschließend die relative Hämoglobinkonzentration und die venöse Sauerstoffsättigung.

Im Hinblick auf den Blutfluss zeigen beide Wundauflagen zunächst einmal einen ähnlichen zeitlichen Verlauf wie die unbehandelte Wunde - nach einem initialen Überschwinger zwischen Tag 0 und Tag 30 nähert sich der Kurvenverlauf asymptotisch dem Wert der gesunden Haut an. Bei der tiefgreifenden Analyse des Parameter „Blutfluss“ fällt jedoch unmittelbar auf, dass alle drei Wundverläufe zwar annähernd zum selben Zeitpunkt - nämlich ab Tag 30 - wieder Normalniveau erreichen, Suprathel[®] aber einen deutlich gedämpfteren Verlauf zeigt. Ohne detaillierte Auflösung der Blutflusswerte zwischen Tag 0 und Tag 10 gestaltet sich die Interpretation schwierig. Mutmaßen ließe sich an dieser Stelle, dass der geringere Blutfluss auf eine beschleunigte Wundheilung bzw. einen weiter fortgeschrittenen Wundheilungsverlauf hindeutet. Bekannt zur Wirkweise von Suprathel[®] ist vor allem, dass es sich durch eine schnellere Reepithelialisierung von oberflächlich dermalen Wunden auszeichnet [27, 28, 44]. Üblicherweise benötigt die Reepithelialisierung von unbehandelten, menschlichen Wunden etwa 7 - 14 Tage Zeit [60]. Der beschleunigte Wundverschluss von Suprathel[®], könnte sich damit auch positiv auf die Normalisierung des Blutflusses ausgewirkt haben. Ein darüber hinaus gehender Erklärungsansatz bestünde darin, dass Suprathel[®] tendenziell entzündungshemmend auf die Wunde einwirkt und der Blutfluss aufgrund dessen erst gar keine vergleichbar hohen Werte wie bei der unbehandelten Wunde annimmt. Im weiteren Verlauf bleiben die Blutflusswerte von Suprathel[®] bis zuletzt geringer als die der anderen Wundheilungsverläufe. Der Einfluss von CCC[®] auf die Messgröße scheint während des kompletten Zeitraums nachrangig - die Werte unterscheiden sich nur marginal von denen der unbehandelten Haut.

Alle beschriebenen Ergebnisse bei der Messung für $T = 2$ mm werden von der tiefen Messung ($T = 8$ mm) bestätigt. Auffällig ist zudem, dass die Normalisierung der Blutflusswerte bei CCC[®] etwa 20 Tage später eintritt als bei Suprathel[®].

Auch der Parameter der relativen Hämoglobinkonzentration zeigt bei der Behandlung mit Suprathel[®] den geringsten initialen Ausschlag, wenngleich sich die Kurvenverläufe für beide Wundauflagen unter Berücksichtigung der statistischen Streuung in etwa deckungsgleich mit denen der unbehandelten Wunde verhalten. Der tendenziell niedrigere Ausschlag von Suprathel[®] kann auf Zweierlei zurückgeführt werden. Zum einen auf eine abgeschwächte bzw. weiter fortgeschrittene Inflamationsphase, zum anderen auf Gefäßneubildungen, die gedämpft geschehen oder aber sich bereits in der Abbauphase befinden. Darüber hinaus fällt auf, dass CCC[®] und die unbehandelte Wunde in ihrer relativen Hämoglobinkonzentration bis ca. Tag 50 fallen, während Suprathel[®] ab Tag 20 konstante Werte aufweist. Diese Erkenntnis deutet damit eher auf einen fortgeschrittenen und damit beschleunigten Wundheilungsverlauf hin.

Der Anstieg in der relativen Hämoglobinkonzentration für CCC[®] zwischen Tag 70 und 80 (bei oberflächlicher und tiefer Messung) lässt sich am einfachsten durch eine schnellere und eindeutige Normalisierung der Gefäßdichte erklären. In der Literatur wird die Gefäßdichte im Rahmen der Reifungsphase und Narbenformation als tendenziell reduziert beschrieben [22, 58]. Dabei entsteht ein gefäß- und zellloses minderwertiges Narbengewebe. Die im Rahmen dieser Studie möglicherweise gefolgerte erhöhte Gefäßdichte könnte auf einen qualitativ hochwertigeren Gewebeersatz schließen lassen. Held et al bestätigen diesen Zusammenhang durch eine größere Zellzahl und eine größere Epidermisdicke von CCC[®] gegenüber Suprathel[®] [41], auch wenn sich aus makroskopischer Sicht kein direkter Unterschied ergibt. In Bezug auf die Hautelastizität und damit im Hinblick auf die Umstrukturierung von Kollagenfibrillen fielen in weiteren Studien beide Wundauflagen gleich, jedoch deutlich besser als die unbehandelte Wunde aus [39, 40].

Die Durchsicht der Ergebnisse zur Messung bei $T = 8$ mm ergibt keinen neuen Erkenntnisstand. Es lässt sich jedoch festhalten, dass der bei $T = 2$ mm identifizierte Anstieg der relativen Hämoglobinkonzentration von Tag 70 bis Tag 84 auch bei der tiefen Messung auftritt.

Durch den ansonsten recht ähnlichen zeitlichen Verlauf der Wundheilungskurven konnte die relative Hämoglobinkonzentration als Parameter zur Evaluierung der Güte von Wundauflagen nur einen geringen Beitrag leisten. Von einer weiteren Verwendung dieses Parameters für zukünftige Vergleichsstudien gänzlich abzuraten wäre voreilig und verfrüht. Weitere Studien sollten den Parameter für ihren konkreten Anwendungsfall mitaufnehmen und die Bedeutung erneut prüfen. Darüber hinaus ist das Potenzial dieser Messgröße in Bezug auf eine Bewertung der Narbengüte in zukünftigen Studien herauszuarbeiten.

Die Analyse des Parameters „venöse Sauerstoffsättigung“ weist weitere Unterschiede zwischen den beiden Wundauflagen CCC® und Suprathel® auf. Während die Mediane der venösen Sauerstoffsättigung für CCC® und die unbehandelte Wunde anfänglich - um Tag 10 - steigen, fallen die Sauerstoffwerte für Suprathel® unmittelbar ab. Fallende Werte für CCC® und die unbehandelte Haut sind erst ca. 10 Tage später zu beobachten. Suprathels® „fallende“ Phase findet dabei nicht nur etwa 10 Tage früher statt, sondern fällt auch deutlich steiler bzw. kürzer als bei den anderen Wundbehandlungsmethoden aus. Dieser Wundheilungsverlauf deutet darauf hin, dass sich Suprathel® zu Tag 10 bereits in der Proliferationsphase befindet; die unbehandelte und die mit CCC® behandelte Wunde sich dagegen erst am Übergang zwischen Entzündungs- und Proliferationsphase aufhalten. Somit bestätigen auch die Ergebnisse dieses Parameters die beschleunigte Wundheilung von Suprathel®.

Interessanterweise bleibt die venöse Sauerstoffsättigung bei der Suprathelbehandlung ab Tag 20 konstant niedrig, während sie bei der anderen Wundbehandlungsmethode ab Tag 40 wieder ansteigt. Dieser ansteigende Verlauf erinnert an die bereits diskutierte terminal ansteigende Hämoglobinkonzentration und damit steigende Sauerstofftransportkapazität durch CCC®. Dadurch bedarf es bei gleichem Sauerstoffbedarf einer geringeren Sauerstoffextraktion des Hämoglobins.

Lediglich Suprathel® zeigt eine erniedrigte Sauerstoffsättigung bis zum Studienende bei terminal leicht reduziertem Blutfluss.

Die Ergebnisse der tiefen Messung in $T = 8$ mm zeigen erstmals einen abweichenden Verlauf. Während CCC® im Vergleich zu Suprathel® in den bereits diskutierten Parametern kaum Einfluss auf die Mikrozirkulation hatte, zeigen sich für die venöse Sauerstoffsättigung im tiefen Gewebe vor allem terminal deutlich niedrigere Werte, als für die Behandlung unter Suprathel® bzw. die unbehandelte Wunde. Während Suprathel® kaum Einfluss auf die venöse Sauerstoffsättigung in dieser Tiefe hat, zeigt CCC® eine deutlich größere Sauerstoffextraktion ab Tag 50. Hier spielen sich höchstwahrscheinlich durch die Wundauflage getriebene Stoffwechselprozesse ab, deren Einfluss auf die Wundheilung eruiert ist. Es ließe sich vermuten, dass im Rahmen des Remodelings die Narbenformation und Umstrukturierung der Kollagenfibrillen durch den Collagen-Cell-Carrier gesteigert wird, dies scheint aber gerade für diese Tiefe wenig plausibel.

Zuletzt sollen die Ergebnisse in Bezug auf den Sauerstoffverbrauch diskutiert werden. Der Sauerstoffverbrauch ist diejenige Messgröße, die aus der mathematischen Zusammenführung von Blutfluss, relativer Hämoglobinkonzentration und arterio-venöser Sauerstoffsättigungsdifferenz über die Hüfner Konstante entsteht (siehe Formel 1-1). Essentieller Vorteil dieser Subsumption insbesondere beim Vergleich von Wundauflagen ist die steigende Anschaulichkeit, die sich durch die Verdichtung von drei auf einen Vergleichsparameter ergibt.

Der Parameter zeigt an, dass für alle Wundheilungsverläufe zum Tag 40 eine Normalisierung des Sauerstoffverbrauchs vorliegt. In unmittelbarer Konsequenz kann davon ausgegangen werden, dass mit diesem Zeitpunkt auch die Wundheilung mehr oder minder abgeschlossen ist.

Bis Tag 40 verhalten sich die unterschiedlichen Wundheilungsmethoden allerdings verschieden. Während die Behandlung von Suprathel® gerade in der Anfangsphase einen sehr geringen Sauerstoffverbrauch suggeriert, benötigt die Wunde unter CCC® - Behandlung initial - zu Tag 10 - sogar deutlich mehr Sauerstoff als die unbehandelte Variante. Ab Tag 20 fällt CCC® stark ab und erreicht Werte, die noch unter der unbehandelten Variante liegen. Offensichtlich werden

in dieser Studie Mediane verwendet und gegeneinander abgeglichen. Unter Berücksichtigung der kompletten Wertebandbreite ist davon auszugehen, dass CCC® keine derartig starken Schwankungen durchläuft und sich tendenziell ähnlich verhält, wie die unbehandelte Wunde. Betont werden sollte an dieser Stelle jedoch, dass Suprathel® zu einem deutlich geringeren Sauerstoffverbrauch führt und damit einen eindeutig positiven Beitrag auf die Mikrozirkulation leistet. Ein wundheilungsverkürzender Einfluss Suprathels® größer 10 Tage (Auflösung der Messfrequenz) konnte in dieser Studie dennoch nicht nachgewiesen werden. Um zukünftig auch marginale Beschleunigungen im Wundheilungsverlauf einzelner Wundheilungsmethoden überprüfen zu können, muss die Messfrequenz entsprechend angepasst werden.

Der Kurvenverlauf für den Sauerstoffverbrauch im tiefen Gewebe ($T = 8 \text{ mm}$) (siehe Abbildung 3-23) erweist sich zunächst einmal ähnlich der Ergebnisse aus der oberflächlichen Messung ($T = 2 \text{ mm}$). Der Sauerstoffverbrauch nimmt zunächst hohe Werte an und fällt anschließend ab. Auffällig ist jedoch der Abfall aller Kurven unter den Referenzwert der gesunden Haut in 8 mm Tiefe ab Tag 20. Dieser Zusammenhang erscheint unplausibel und wird daher nicht weiter diskutiert.

Fehlermöglichkeiten und Limitationen

Trotz sorgfältigster Planung der Studie zeigen sich Limitationen in der Durchführung der Versuche und der Bewertung der Ergebnisse, die im Folgenden diskutiert werden.

Die Generierung der Hautdefekte erfolgte standardisiert am Rücken der Tiere. Diese Positionierung wurde bewusst gewählt, um das Risiko einer Wundmanipulation durch das Tier selbst so gering wie möglich zu halten [3]. Nicht auszuschließen ist dennoch, eine Manipulation der Tiere untereinander. Auf makroskopischer Ebene liegt hierfür jedoch kein konkreter Anhalt vor.

Eine weitere Limitation der Studie ergibt sich durch die interindividuell unterschiedliche Dicke und Vaskularität der Rattenhaut, die durch verschieden starkes Haarwachstum in Abhängigkeit von Zyklusphasen entsteht [25]. Dadurch können

bei gleicher Messtiefe Werte aus unterschiedlich erfassten Hautbereichen resultieren.

Auch durch die Messmethodik per se können Unzulänglichkeiten entstehen, die sich in den Ergebnissen der Studie bemerkbar machen könnten. Die Anlage des O2C[®]-Sensors ist zwar einfach verständlich aufgebaut, dennoch können Scherkräfte und unterschiedlich hoher Anpressdruck des Sensors auf die Messstelle zu Unregelmäßigkeiten führen. Dies gilt insbesondere für den Laser Doppler. Nur durch eine vollkommene Standardisierung des Messprozedere sowie ein Höchstmaß an Präzision lassen sich diese Artefakte minimieren. Bei der Messung muss darüber hinaus auf richtige Lichtverhältnisse geachtet und die korrekte Positionierung der Messsonde eingehalten werden. Diese und weitere Fehlerquellen, wie beispielsweise interpersonelle Variabilität wurden weitestgehend ausgeschlossen, in dem alle Versuche von dem identischen Untersucher im standardisierten Untersuchungsraum vollzogen wurden.

Weiterhin können Fehlerhaftigkeiten durch die Berechnung des Sauerstoffverbrauches entstanden sein. Da die arterielle Sauerstoffsättigung nicht direkt vom O2C-Gerät gemessen werden kann, wurde diese auf den am ehesten zu erwarteten Wert von 98% festgesetzt. Nur geringe Schwankungen und damit geringe Veränderungen der berechneten Werte waren somit zu erwarten.

Statistik

In dieser Studie wurden die Ergebnisse primär graphisch über die Box-Plot-Darstellung beschrieben. Eine statistische Testung wurde für eine bessere Einordnung der Ergebnisse vollzogen. Durch multiples Testen in einer Stichprobe kommt es jedoch zu einer Erhöhung der alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit [61]. Durch ein Korrekturverfahren kann das multiple alpha-Niveau angepasst werden. Da es sich bei dieser Studie um Grundlagenforschung handelt, der Fokus bei der Besprechung von Ergebnissen auf der graphischen Darstellung liegt und die Konsequenz aus einer fehlerhaften Einzeltestung als unwesentlich eingeschätzt wird, wird die alpha-Fehler Kumulierung in Kauf genommen.

Reproduzierbarkeit

Kleine Nagetiere werden häufig in der Grundlagenforschung bei der Erarbeitung neuer Themen verwendet. Vorzüge bieten sich hinsichtlich Verfügbarkeit, einfacher Handhabbarkeit, geringer Größe und geringer Kosten [62]; außerdem, weil Wunden in Bezug auf Typ, Größe, Form und Tiefe standardisiert werden können [3]. Kleinnager bieten einen klar definierten genetischen bzw. gesundheitlichen Hintergrund, der kaum Störgrößen auf die Wundheilung zulässt. Innerhalb eines gezüchteten Stammes bleibt die Varianz der Werte daher so gering, dass selbst eine kleine Versuchszahl bereits zu signifikanten Ergebnissen führt. Aus diesem Grund lässt sich die akute Wundheilung an der gesunden Ratte, im Vergleich zur chronischen Wundheilung, besonders einfach simulieren. [62]

Eine Studie am narkotisierten Tier bietet den Vorteil, Einflussfaktoren des selbstbestimmten und fühlenden Lebewesens, wie z. B. Motorik oder Angst, auszuschalten. Negativ wirkt sich dies jedoch auf eine gedämpfte nicht repräsentative Vasomotionsfrequenz aus. Demnach kann in diesem tierexperimentellen Setting nur eine begrenzte Darstellung der physiologischen Gegebenheiten der normalen Mikrozirkulation im Wundheilungsverlauf wiedergespiegelt werden.

Weiter ist zu erwähnen, dass die Hautarchitektur und -physiologie einen bedeutenden Effekt auf die Wundheilung hat. So liegt beispielsweise der Hauptmechanismus des Wundverschlusses bei Nagetieren in der Wundkontraktion, während beim Menschen die Formierung des Granulationsgewebes und die Reepithelialisierung die Basis der Heilung darstellen [63, 64]. Die Wundheilung von Nagetieren erlaubt demnach keine direkte Reflektion der menschlichen Wundheilung mit ihren spezifischen Anforderungen.

Das hier beschriebene präklinische Modell bietet dennoch eine essenzielle Basis für die weitere Forschung an einem menschenähnlicheren Hautmodell wie beispielsweise dem Schwein oder direkt in klinischen Modellen.

5 Schlussfolgerung

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie konnte das bestehende Wissen um komplexe Veränderungen der Mikrozirkulation im Wundheilungsverlauf oberflächlich dermalen Wunden im Rattenmodell deutlich vertieft werden. Folgende essentielle Erkenntnisse lassen sich unmittelbar ableiten:

1. Anhand der Mikrozirkulationsparameter lässt sich der aus der Literatur bekannte dreiphasige Wundheilungsprozess eindeutig nachvollziehen.
2. Die Ergebnisse dieser Studie deuten auf eine Beendigung relevanter Stoffwechselprozesse ab Tag 40 hin; die Wundheilung kann ab diesem Tag als abgeschlossen angenommen werden.
3. Veränderungen der Mikrozirkulationsparameter im späten Wundverlauf ab Tag 40 sind womöglich auf die Narbenformation zurückzuführen.
4. Tiefe Messungen (z. B. in 8 mm Tiefe) scheinen sich bei Nagetieren nicht zu eignen, um die Wundheilung oberflächlicher Defekte zu beurteilen.
5. Die untersuchten Wundauflagen zeigen signifikanten Einfluss auf die im O2C®-Gerät gemessenen Parameter; insbesondere der Blutfluss stellt sich als Indikator zur Beschreibung des initialen Wundheilungsverlaufs heraus.
6. Der Sauerstoffverbrauch, als Subsumption aus Blutfluss, relativer Hämoglobinkonzentration und arterio-venöser Sauerstoffdifferenz, ergibt sich als geeigneter Parameter der Mikrozirkulation, um die Effektivität von Wundauflagen bei O2C®-Messungen zu beurteilen.
7. Die Effektivität von Suprathel® in Bezug auf die Wundheilung konnte anhand der Mikrozirkulationsparameter bestätigt werden.
8. Potential für die noch selten diskutierte Kollagen-I-Matrix (CCC®) zeigt sich insbesondere im Hinblick auf Narbenformation und Hautqualität. Ein zeitlich beschleunigtes Wundheilungsverhalten konnte in Bezug auf die Mikrozirkulation nicht nachgewiesen werden.
9. In weiteren Studien sollte der Fokus auf die Tage 0 - 40 gelegt werden; Messintervalle sind in kürzeren Abständen zu wählen, um ein besseres Verständnis der initialen Wundheilungsphasen zu erlangen; ein menschenähnlicheres Hautmodell, wie z.B. das Schwein, erscheint sinnvoll.

6 Zusammenfassung

Wundmanagement spielt eine entscheidende Rolle in der Plastischen und Regenerativen Medizin. Nicht nur die parallel zur wachsenden Bevölkerung, zunehmende Inzidenz akuter und chronischer Wunden, sondern auch der Mangel an Behandlungsmöglichkeiten von großflächigen, akuten Hautdefekten treibt die Entwicklung neuer Wundbehandlungstechnologien und innovativer Hautersatzmaterialien voran. Temporäre synthetische Wundauflagen - wie Suprathel® - ermöglichen eine schnelle Reepithelialisierung, verhindern Schmerzen und verbessern die funktionellen und kosmetischen Konsequenzen von Vernarbung. Für die Entwicklung von Wundauflagen und deren Bewertung ist ein tiefgreifendes Verständnis der natürlichen Wundheilung Grundvoraussetzung.

In vorausgegangen Studien wurde der komplexe Verlauf der Wundheilung bereits anhand biomechanischer Eigenschaften wie der Hautelastizität oder anhand histologischer Parameter wie der Epidermisdicke und Zellzahl beschrieben. Diese Parameter wurden aufgrund dessen als Effektivitätskriterien für die Bewertung moderner Wundauflagen deklariert. Die Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung einer Wunde stellt die notwendige Grundvoraussetzung für deren Heilung dar, blieb im zeitlichen Verlauf jedoch bisweilen unbeschrieben. Daher lag das Primärziel dieser Arbeit in der Beschreibung relevanter Durchblutungs- und Sauerstoffparameter im Verlauf der Wundheilung über 84 Tage; sekundär wurde der Einfluss einer bereits etablierten Wundauflage (Suprathel®) sowie einer neuartigen Kollagen-I-Matrix (CCC®) auf die Hautperfusion untersucht.

Am Tag 0 wurden auf dem Rücken von 14 Lewis-Ratten mit Hilfe eines Dermatomes zwei 2 x 2 cm große Wunden von 0,3 mm Tiefe generiert. Diese wurden mit Wundauflagen (Suprathel®, CCC®) gedeckt oder unbehandelt gelassen. Die Mikrozirkulation wurde anhand des O2C®-Gerätes erfasst, das eine nichtinvasive, gleichzeitige Erfassung der Parameter relativer Blutfluss, relative Hämoglobinkonzentration und absoluter venöser Sauerstoffsättigung in 2 und 8 mm Tiefe ermöglicht. Diese Parameter wurden alle 10 Tage gemessen.

Aus den Untersuchungen an gesunder Haut ließen sich Normwerte definieren, die als Referenz für die weiteren Untersuchungen dienten. Damit konnten die in

Zusammenfassung

2 mm Tiefe untersuchten Parameter der Mikrozirkulation in ihrem Verlauf den aus der Literatur bekannten Wundheilungsphasen zugeordnet werden. Die Kumulation der Parameter zur Kenngröße des Sauerstoffverbrauchs ergab eine Normalisierung des Kennwertes ab Tag 40. Zu diesem Zeitpunkt kann die Wundheilung oberflächlich dermalen Wunden in Bezug auf gesteigerte Stoffwechselprozesse als abgeschlossen angenommen werden.

Die Evaluation der behandelten Wundheilungsverläufe ergab einen eindeutigen Einfluss der untersuchten Wundauflagen auf alle drei Parameter. Dabei zeigte die etablierte Wundauflage Suprathel[®] einen größeren Einfluss auf den Wundheilungsverlauf in den anfänglichen 30 Tagen als CCC[®]. Interessanterweise konnten nach abgeschlossener Wundheilung (Tag 40) insbesondere für CCC[®] steigende Werte der relativen Hämoglobinkonzentration sowie der venösen Sauerstoffsättigung detektiert werden. Es ließ sich eine Zunahme bzw. Normalisierung der Gefäßdichte im Narbengewebe vermuten. Damit bietet diese neuartige Kollagen-Matrix großes Potential in Bezug auf die Narbenformation und Narbenqualität. Ein zeitlich beschleunigtes Wundheilungsverhalten durch CCC[®] konnte im Rahmen der Mikrozirkulation jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die Subsumption der drei gemessenen Parameter zur Kenngröße „Sauerstoffverbrauch“ hat sich als geeignet zur Beurteilung von Wundauflagen herausgestellt. Entscheidender Vorteil dieser Zusammenführung insbesondere im Vergleich von Wundauflagen ist die steigende Anschaulichkeit, die sich durch die Verdichtung von drei auf einen Parameter ergibt. Die Einzelbetrachtung der Parameter ermöglicht darüber hinaus eine weitergehende, detailliertere Betrachtung von lokalen Effekten der Mikrozirkulation.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen ist aufgrund der unterschiedlichen Anatomie und Physiologie begrenzt. Das Tiermodell legt jedoch den Grundstein für weitere Forschungsbestrebungen und die Hypothesenbildung in zukünftigen experimentellen oder klinischen Studien. Künftige Studien sollten den Analysefokus auf die Tage 0 - 40 legen und Messintervalle kürzer wählen, um die initialen Wundheilungsphasen besser evaluieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Kanitakis, J., ***Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin.*** Eur J Dermatol, 2002. **12**(4): p. 390-9; quiz 400-1.
2. Lenasi, H., ***Assessment of Human Skin Microcirculation and Its Endothelial Function Using Laser Doppler Flowmetry.*** Medical Imaging, ed. O. Eröndü. 2011, InTech.
3. Dorsett-Martin, W.A., ***Rat models of skin wound healing: a review.*** Wound Repair Regen, 2004. **12**(6): p. 591-9.
4. Gottrup, F., M.S. Agren, and T. Karlsmark, ***Models for use in wound healing research: a survey focusing on in vitro and in vivo adult soft tissue.*** Wound Repair Regen, 2000. **8**(2): p. 83-96.
5. Braverman, I.M., ***The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization.*** Microcirculation, 1997. **4**(3): p. 329-40.
6. Walter, B., et al., ***Simultaneous measurement of local cortical blood flow and tissue oxygen saturation by Near infra-red Laser Doppler flowmetry and remission spectroscopy in the pig brain.*** Acta Neurochir Suppl, 2002. **81**: p. 197-9.
7. LEA Medizintechnik GmbH. 2016; Available from: <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm>.
8. Krug, A., ***Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes: Methode des sogenannten O2C (oxygen to see).*** Phlebologie, 2006. **35**(6): p. 12.

Literaturverzeichnis

9. Jakobsson, A. and G.E. Nilsson, ***Prediction of sampling depth and photon pathlength in laser Doppler flowmetry.*** Med Biol Eng Comput, 1993. **31**(3): p. 301-7.
10. Ghazanfari M, V.L., Banzer W, Rhodius U, ***Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie*** Phys Med Rehab Kuror, 2002. **12**: p. 6.
11. Zijlstra, W.G., A. Buursma, and W.P. Meeuwse-van der Roest, ***Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin.*** Clin Chem, 1991. **37**(9): p. 1633-8.
12. Eun, H.C., ***Evaluation of skin blood flow by laser Doppler flowmetry.*** Clin Dermatol, 1995. **13**(4): p. 337-47.
13. Mileski, W.J., et al., ***Serial measurements increase the accuracy of laser Doppler assessment of burn wounds.*** J Burn Care Rehabil, 2003. **24**(4): p. 187-91.
14. Obeid, A.N., et al., ***A critical review of laser Doppler flowmetry.*** J Med Eng Technol, 1990. **14**(5): p. 178-81.
15. Arutiunov, V.D., D. Batsura lu, and G.G. Kruglikov, ***[Characteristics of the terminal segments of the lymphatic system of microcirculation according to the data of scanning electron microscopy].*** Arkh Patol, 1976. **38**(10): p. 37-44.
16. Harrison, D.K., et al., ***Lightguide spectrophotometry for the assessment of skin healing viability in critical limb ischaemia.*** Adv Exp Med Biol, 1996. **388**: p. 45-51.
17. Gandjbakhche, A.H., et al., ***Visible-light photon migration through myocardium in vivo.*** Am J Physiol, 1999. **277**(2 Pt 2): p. H698-704.

Literaturverzeichnis

18. Brell, B., et al., ***Adrenomedullin reduces Staphylococcus aureus alpha-toxin-induced rat ileum microcirculatory damage.*** Crit Care Med, 2005. **33**(4): p. 819-26.
19. Percival, N., ***Classification of Wounds and their Management.*** Surgery, 2002. **20**(5): p. 114-117.
20. Gurtner, G.C., et al., ***Wound repair and regeneration.*** Nature, 2008. **453**(7193): p. 314-21.
21. Boateng, J. and O. Catanzano, ***Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing--A Review.*** J Pharm Sci, 2015. **104**(11): p. 3653-80.
22. Flanagan, M., ***The physiology of wound healing.*** J Wound Care, 2000. **9**(6): p. 299-300.
23. Boateng, J.S., et al., ***Wound healing dressings and drug delivery systems: a review.*** J Pharm Sci, 2008. **97**(8): p. 2892-923.
24. Fonder, M.A., et al., ***Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings.*** J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(2): p. 185-206.
25. Levenson, S.M., et al., ***The Healing of Rat Skin Wounds.*** Ann Surg, 1965. **161**: p. 293-308.
26. Winter, G.D., ***Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig.*** Nature, 1962. **193**: p. 293-4.
27. Schwarze, H., et al., ***Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study.*** Burns

- : journal of the International Society for Burn Injuries, 2007. **33**(7): p. 850-4.
28. Schwarze, H., et al., ***Suprathel, a new skin substitute, in the management of partial-thickness burn wounds: results of a clinical study.*** Ann Plast Surg, 2008. **60**(2): p. 181-5.
29. Rahmanian-Schwarz, A., et al., ***Improvement of skin quality using a new collagen scaffold in acute burns and reconstructive surgery: an in vivo evaluation of split skin graft transplantation in a rat model.*** Dermatol Surg, 2012. **38**(8): p. 1338-45.
30. Bradley, M., et al., ***Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds.*** Health Technol Assess, 1999. **3**(17 Pt 2): p. 1-35.
31. Jones, I., L. Currie, and R. Martin, ***A guide to biological skin substitutes.*** Br J Plast Surg, 2002. **55**(3): p. 185-93.
32. Ramshaw, J.A., J.A. Werkmeister, and V. Glattauer, ***Collagen-based biomaterials.*** Biotechnology & genetic engineering reviews, 1996. **13**: p. 335-82.
33. Malafaya, P.B., G.A. Silva, and R.L. Reis, ***Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications.*** Advanced drug delivery reviews, 2007. **59**(4-5): p. 207-33.
34. Glowacki, J. and S. Mizuno, ***Collagen scaffolds for tissue engineering.*** Biopolymers, 2008. **89**(5): p. 338-44.
35. Balasubramani, M., T.R. Kumar, and M. Babu, ***Skin substitutes: a review.*** Burns, 2001. **27**(5): p. 534-44.

Literaturverzeichnis

36. Staley, M. and R. Richard, ***Management of the acute burn wound: an overview.*** Adv Wound Care, 1997. **10**(2): p. 39-44.
37. Vogt, P.M., et al., ***[Innovative wound therapy and skin substitutes for burns].*** Chirurg, 2007. **78**(4): p. 335-42.
38. Rahmanian-Schwarz, A., et al., ***A clinical evaluation of Biobrane((R)) and Suprathel((R)) in acute burns and reconstructive surgery.*** Burns : journal of the International Society for Burn Injuries, 2011.
39. Held, M., et al., ***Alteration of Biomechanical Properties of Skin During the Course of Healing of Partial-thickness Wounds.*** Wounds, 2015. **27**(5): p. 123-8.
40. Held, M., et al., ***Biomechanical Skin Property Evaluation for Wounds Treated With Synthetic and Biosynthetic Wound Dressings and a Newly Developed Collagen Matrix During Healing of Superficial Skin Defects in a Rat Models.*** Wounds, 2016. **28**(9): p. 334-340.
41. Held, M., et al., ***Evaluation of commonly used temporary skin dressings and a newly developed collagen matrix for treatment of superficial wounds.*** Adv Skin Wound Care, 2015. **28**(12): p. 551-4.
42. Uhlig, C., M. Rapp, and K.K. Dittel, ***[New strategies for the treatment of thermally injured hands with regard to the epithelial substitute Suprathel].*** Handchirurgie, Mikrochirurgie, plastische Chirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie : Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripheren Nerven und Gefäße : Organ der Vereinigung der Deutschen Plastischen Chirurgen, 2007. **39**(5): p. 314-9.
43. Rahmanian-Schwarz, A., et al., ***Evaluation of Two Commonly Used Temporary Skin Dressings for the Treatment of Acute Partial-Thickness***

- Wounds in Rats.** Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2012.
44. Uhlig, C., et al., **Suprathel-an innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims.** Burns : journal of the International Society for Burn Injuries, 2007. **33**(2): p. 221-9.
45. Chvapil, M., L. Kronenthal, and W. Van Winkle, Jr., **Medical and surgical applications of collagen.** International review of connective tissue research, 1973. **6**: p. 1-61.
46. Pachence, J.M., **Collagen-based devices for soft tissue repair.** Journal of biomedical materials research, 1996. **33**(1): p. 35-40.
47. Lee, C.H., A. Singla, and Y. Lee, **Biomedical applications of collagen.** Int J Pharm, 2001. **221**(1-2): p. 1-22.
48. Rahmanian-Schwarz, A., et al., **In vivo biocompatibility and biodegradation of a novel thin and mechanically stable collagen scaffold.** J Biomed Mater Res A, 2013.
49. Schmidt, T., et al., **Evaluation of a thin and mechanically stable collagen cell carrier.** Tissue Eng Part C Methods, 2011. **17**(12): p. 1161-70.
50. Rahmanian-Schwarz, A., et al., **In vivo biocompatibility and biodegradation of a novel thin and mechanically stable collagen scaffold.** J Biomed Mater Res A, 2014. **102**(4): p. 1173-9.
51. Rahmanian-Schwarz, A., et al., **The effect of repetitive intraperitoneal anesthesia by application of fentanyl-medetomidine and midazolam in laboratory rats.** J Invest Surg, 2012. **25**(2): p. 123-6.

52. Rahmanian-Schwarz, A., et al., ***A new, rapid, standardized method for harvesting split skin grafts in rodents.*** *Plast Reconstr Surg.* **127**(4): p. 1494-7.
53. Klein, K.U., et al., ***Human cerebral microcirculation and oxygen saturation during propofol-induced reduction of bispectral index.*** *Br J Anaesth*, 2011. **107**(5): p. 735-41.
54. Beckert, S., et al., ***The impact of the Micro-Lightguide O2C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers.*** *Diabetes Care*, 2004. **27**(12): p. 2863-7.
55. Forst, T., et al., ***Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects.*** *J Diabetes Sci Technol*, 2008. **2**(6): p. 1151-6.
56. Rahmanian-Schwarz, A., et al., ***A postoperative analysis of perfusion dynamics in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction: a noninvasive quantitative measurement of flap oxygen saturation and blood flow.*** *Ann Plast Surg*, 2012. **69**(5): p. 535-9.
57. Ramasastry, S.S., ***Acute wounds.*** *Clin Plast Surg*, 2005. **32**(2): p. 195-208.
58. Simon, P.C.E.M., AD, ***Skin Wound Healing.*** 2016: MedScape.
59. Boateng, G.O., I.N. Luginaah, and M.M. Taabazuing, ***Examining the Risk Factors Associated With Hypertension Among the Elderly in Ghana.*** *J Aging Health*, 2015. **27**(7): p. 1147-69.
60. Wiechula, R., ***The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review.*** *Int J Nurs Pract*, 2003. **9**(2): p. S9-17.

Literaturverzeichnis

61. Victor, A., et al., ***Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications.*** Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(4): p. 50-6.
62. Wilhelm, K.P., D. Wilhelm, and S. Bielfeldt, ***Models of wound healing: an emphasis on clinical studies.*** Skin Res Technol, 2016.
63. Dunn, L., et al., ***Murine model of wound healing.*** J Vis Exp, 2013(75): p. e50265.
64. Galiano, R.D., et al., ***Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing.*** Wound Repair Regen, 2004. **12**(4): p. 485-92.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (an der Eberhard Karls Universität zu Tübingen) unter Betreuung von Privatdozent Dr. med. Manuel Held durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind Teil einer Großstudie zum Wundheilungsverlauf im Rattenmodell. Die Erarbeitung des Studienmodells sowie die operative Versuchsdurchführung, darunter auch Operation und O2C[®]-Messungen, erfolgten größtenteils durch Dr. med. Manuel Held.

Die Konzeption dieser Teilstudie und die dazu erforderliche Extraktion, Aufarbeitung und statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Berlin, den

Veröffentlichungen

Held, M., Medved, F., Petersen, W., Tolzmann, D., Rahmanian-Schwarz, A., Schaller, H.E., Rothenberger, J. ***A quantitative analysis of microcirculation in partial-thickness skin defects covered with commonly used topical wound dressings or a Newly Developed Collagen Matrix*** ADV SKIN WOUND CARE, Accept (24-Mar-2016) 2016

Danksagung

Großer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD. Dr. med. Manuel Held nicht nur für die Überlassung des Themas, sondern auch für zahlreiche konstruktive Diskussionen zu Struktur, Inhalt und Ergebnissen dieser Arbeit, aber auch für das stets entgegengebrauchte Vertrauen trotz örtlicher Distanz. Er war immer für mich erreichbar und hatte für jedes Problem ein offenes Ohr. Seinen Einsatz für diese Arbeit weiß ich sehr zu schätzen.

Daneben gebührt meinen Eltern die allergrößte Anerkennung für das entgegenbrachte Verständnis, den unermüdlichen Rückhalt und den notwendigen Beistand nicht nur bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift, sondern auch beim Bestreiten des gesamten Studiums. Ich danke insbesondere meiner Mama, die mir durch ihre uneingeschränkte Gutmütigkeit und ihr großes Herz stets den Rücken freigehalten hat und dabei noch gegen jede schlechte Laune immun war. Ein großes Dankeschön gilt Werner für das Gegenlesen des Manuskripts und die sorgfältige Fehlerkorrektur.

Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle auch meinen Freund Steffen Wirth, der etliche Stunden und Nerven opfern musste, um mit mir letzte strukturelle und graphische Fragestellungen zu diskutieren und zu korrigieren. Ohne seine Unterstützung und seine ausdauernde Motivation, insbesondere in der Endphase des Schreibens, wäre die Finalisierung dieses Manuskripts wahrscheinlich immer noch in weiter Ferne.

Lebenslauf

Lebenslauf

Name: Tolzmann, Dascha Sophie
Geburtstag: 30. Oktober 1989

Bildungsweg

08/2002 - 06/2009 Schulische Ausbildung, Abitur
Beethoven-Gymnasium, Berlin

04/2010 - 05/2016 Studium der Humanmedizin, Ärztliche Prüfung
Eberhard Karls Universität zu Tübingen
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 29.03.2012
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 16.04.2015
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 13.05.2016

ab 12/2016 Assistenzärztin für Allgemein- und Unfallchirurgie,
Jüdisches Krankenhaus, Berlin