Aus der Klinik für Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Taktile Sensibilität von kultivierten Keratinozyten Transplantaten

– Computergestützte Sensibilitätsmessung von Hauttransplantaten bei Schwerbrandverletzten –

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Pirkko Fischer
aus Braunschweig

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-P. Ritz

2. Priv.-Doz. Dr. med. M. Infanger

3. Prof. Dr. med. A. Stier

Datum der Promotion: 19.09.2008

Für BEA und LH

Inhaltsverzeichnis :

1 Einführung 14

1.1 Verbrennungsverletzungen 14

1.1.1 Geschichte 14
1.1.2 Definition 16
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Verbrennungswunde 17
1.1.4 Beurteilung und Prognose des lokalen Verbrennungsschadens 19
1.1.4.1 Ausdehnung der Verbrennung 20
1.1.4.2 Verbrennungstiefe 21
1.1.5 Ätiologie und Pathogenese der systemischen Konsequenzen 23
1.1.5.1 Verbrennungsschock 23
1.1.5.2 Verbrennungskrankheit 26
1.1.6 Infektion und Sepsis 27
1.1.6.1 Barriereverlust 27
1.1.6.2 Immuninkompetenz 27
1.1.7 Inhalationstrauma 29
1.1.7.1 Kohlenmonoxid Intoxikation 29
1.1.7.2 Supraglottisches Inhalationstrauma 30
1.1.7.3 Infraglottisches Inhalationstrauma 31
1.1.8 Wundversorgung 33
1.1.8.1 Verbrennung 1. Grades 33
1.1.8.2 Verbrennungen 2. Grades 33
1.1.8.3 Verbrennungen 3. Grades 34

1.2 Hautersatz 35

1.2.1 Hautstruktur und Funktion 35
1.2.1.1 Epidermis (Oberhaut) 36
1.2.1.2 Dermis (Lederhaut, Korium) 36
1.2.2 Aspekte der Hauttransplantation 39
1.2.3 Autologer Hautersatz 39
1.2.3.1 Vollhauttransplantate 40
1.2.3.2 Spalthauttransplantate 40
1.2.4 Allogener Hautersatz 41
1.2.5 Biologische Hautersatzmaterialien 43

1.3 Kultivierte Keratinozyten 44

1.3.1 Zellisolation und Zellkultur 44

1.3.2 Zellkulturmedien 45
1.3.3 Hautersatz mittels Cultured Epithelial Autografts (CEA) 47
1.3.4 Einheilungsrate (Final Take) 48

1.4 Computergestützte Sensorische Funktionsanalyse der Haut 49

1.4.1 Sensorische Funktionen 49
1.4.2 Mechanorezeptoren 49
1.4.2.1 Merkel Zellen (Langsam adaptierende Mechanorezeptoren) 50
1.4.2.2 Meissner Körperchen (Schnell adaptierende Mechanorezeptoren) 51
1.4.3 Sensibilitätsmessung - Geschichte 52
1.4.4 Computergestützte Sensorische Funktionsanalyse 53
1.4.4.1 Statische Reizintensität vs. Geschwindigkeitsintensität 53
1.4.4.2 1 Punkt vs. 2 Punkt Diskriminierung 53
1.4.4.3 Validität der Messmethode 55

1.5 Fragestellung 56

2 Material und Methoden 57

2.1 Demographische Daten 57

2.1.1 Inklusionskriterien 57
2.1.2 Ausschlusskriterien 58
2.1.3 Indikationen für kultivierte Keratinozyten Transplantate 59
2.1.4 Transplantation und Beurteilung der Keratinozyten Transplantate 59
2.1.5 Patientendaten 60
2.1.6 Klinisches Erscheinungsbild und subjektive Symptomatik der Patienten 61
2.1.7 Kontrollpatienten 61

2.2 Methodologische Einteilung 62

2.2.1 Messung verschiedener Hauttypen 62
2.2.1.1 Einteilung der Hautareale 63

2.3 Messung der statischen ein und zwei Punkt Diskriminierung 65

2.3.1 Kalibrierung 65
2.3.2 Messung 66
2.3.3 Auswertung 66
2.3.3.1 Ein- und Zweipunkt Messung 66
2.3.4 Ergebnisse 67

3 Ergebnisse 68

3.1 Klinisches Erscheinungsbild der Patienten 68

3.2 Gruppierung für die Statistische Auswertung 69

3.3 Vorstudie der Kontrollpatienten 70

3.3.1 Gruppierung der verschiedenen Hautareale 71
3.3.1.1 t-Test Gruppe 1 und 2 (lateraler und medialer Oberarm) 71
3.3.1.2 t-Test Gruppe 3 und 4 (dorsaler und volarer Unterarm) 73
3.3.1.3 t-Test Gruppe 5 und 6 (lateraler und medialer Oberschenkel) 74
3.3.1.4 t-Test Gruppe 7 und 8 (lateraler und medialer Unterschenkel) 75
3.3.2 Zusammenfassung der statistischen Auswertung der Kontrollpatienten 76

3.4 Verbrennungspatienten 78

3.4.1 Varianzanalyse der Verbrennungspatienten 79
3.4.1.1 Varianzanalyse des Oberarms 79
3.4.1.2 Varianzanalyse des Unterarms 80
3.4.1.3 Varianzanalyse Oberschenkel 81
3.4.1.4 Varianzanalyse Unterschenkel 82
3.4.2 Zusammenfassung der statischen Ein- und Zweipunkt Diskriminierung 83

3.5 Verbrennungspatienten vs. Kontrollprobanden 85

3.5.1 Sensibilitätsmessung von CEA vs. Unverbrannter Kontrollhaut 85
3.5.1.1 Oberarm (CEA vs. Kontrolle) 85
3.5.1.2 Unterarm (CEA vs. Kontrolle) 87
3.5.1.3 Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle) 88
3.5.1.4 Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle) 89
3.5.1.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von CEA vs. Kontrolle 90
3.5.2 Spalthaut vs. Kontrolle 91
3.5.2.1 Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle) 91
3.5.2.2 Unterarm (Spalthaut vs. Kontrolle) 92
3.5.2.3 Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 93
3.5.2.4 Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 94
3.5.2.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von Spalthauttransplantaten verglichen mit Kontrollhaut 95
3.5.3 Unverbrannte Haut vs. Kontrolle 96
3.5.3.1 Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 96
3.5.3.2 Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 97
3.5.3.3 Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 98
3.5.3.4 Unterschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 99
3.5.3.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von unverbrannten Hautarealen verglichen mit Kontrollhaut 100

4 Diskussion 101

4.1 Sensibilitätsveränderungen bei Schwerbrandverletzten.....101

4.1.1 Sensibilitätsveränderungen in kultivierten Keratinozyten und Spalthauttransplantierten Arealen 101
4.1.1.1 1Punkt Diskriminierung 101
4.1.1.2 2Punkt Diskriminierung 102
4.1.1.3 Quantitative Unterschiede zwischen Spalthaut und CEA 102
4.1.2 Sensibilitätsveränderungen der unverbrannten Flächen 103

4.2 Geschichte und klinische Anwendung von kultivierten Keratinozyten .104

4.2.1 Geschichte 104
4.2.2 Klinische Anwendung 105
4.2.2.1 Herstellung und Transplantation 105
4.2.2.2 Einheilungsrate 107
4.2.3 Problematik der kultivierten Epithele 108

4.3 Regeneration der Hautarchitektur 109

4.3.1 Epidermale Differenzierung und Regeneration 109
4.3.2 Basalmembran und Regeneration der dermoepidermalen Zone 111
4.3.3 Neodermis Formation 113
4.3.4 Periphere Rezeptoren Regeneration 114
4.3.4.1 Merkel Rezeptoren 114
4.3.4.2 Meissner Körperchen 116

4.4 Innervation von Hauttransplantaten.....117

4.4.1 Punkte der Nervenpenetration 118
4.4.2 Endoneurale oder „unabhängige“ Nerveninnervation 119
4.4.2.1 Einfluss Neurotropher Faktoren 119
4.4.3 Ausmaß der Nervenregeneration und Sensibilität 121
4.4.3.1 Spalthaut vs. CEA 122
4.4.3.2 Reinnervation des Merkel-Zellkomplexes 123
4.4.3.3 Merkel Zelldichte 123
4.4.3.4 Reinnervation des Meissnerkörperchens 124
4.4.3.5 Reduzierte Meissner Rezeptoren Anzahl in Spalthauttransplantaten 125

4.5 Diskrepanz histologischer und klinischer Ergebnisse 126

4.5.1 Epidermale Differenzierung und Regeneration 126
4.5.2 Basalmembran und Regeneration der dermoepidermalen Zone 129
4.5.3 Formation der Neodermis 130

4.6 Sensibilitätsveränderungen in unverletzter Haut bei Schwerbrandverletzten 132

4.6.1 Chronifizierungsfaktoren von Schmerzen 132

4.6.1.1 Zentrale Sensibilisierung 133

4.6.1.2 Sympatisch-afferente Interaktion 134

4.6.1.3 Synaptische Reorganisation 134

4.6.1.4 Sensibilisierung bei Schwerbrandverletzten 135

4.6.2 Plastizität des Hippokampus: Anpassung an chronischen Stress und Allostatische Last 135

4.6.2.1 Strukturelle Plastizität des Hippokampus 136

4.6.2.2 Allostase und Allostatische Last 137

4.6.2.3 Allostatische Last bei Schwerbrandverletzten 137

5 Schlussfolgerungen 140

6 Zusammenfassung 142

7 Literaturnachweis 144

8 Erklärung 156

9 Anhang 157

9.1 Abkürzungen 157

9.2 Medizinische Begriffe 159

9.3 Perioperative Begriffe 161

10 Lebenslauf 162

11 Danksagung 165

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Erstversorgung eines Schwerbrandverletzten Patienten (Schwerbrandverletzten Intensivstation, Hannover) 16
Abbildung 2 : Dynamik der Verbrennungswunde [1] (aus JACKSON et al. 1953) 17
Abbildung 3 : Dynamik der Verbrennungswunde [2] (aus JACKSON et al 1953) 17
Abbildung 4 : Wallaces Neunerregel 20
Abbildung 5 : Lund and Browder Chart 20
Abbildung 6 : Entstehung des Verbrennungsschocks (aus LACKNER 2002) 24
Abbildung 7 : Escharotomie bei zirkulärer Thorax- und Armverbrennung 25
Abbildung 8 : Schwere Gesichtsverbrennung mit Inhalationstrauma 29
Abbildung 9 : Schwellung der Stimmbänder bei Inhalationstrauma 30
Abbildung 10 : Ausgeprägtes Lungenödem bei ARDS nach Inhalationstrauma 31
Abbildung 11 : Struktur der Haut (ca. 10-fache Vergrößerung) (aus Putz/Pabst 2000) 37
Abbildung 12: Epidermolysis Bullosa 38
Abbildung 13 : Gerät zum Herstellen von Meshgrafts 40
Abbildung 14 : Temporäre Wundbedeckung mittels Fremdhaut 41
Abbildung 15 : Keratinozyten Kulturflaschen (Baltimore Regional Burns Center) 44
Abbildung 16 : Humankeratinozyten P7 vor der Passage 45
Abbildung 17 : Schematische Darstellung des Kultivierungsvorganges (aus Koller 1997) 46
Abbildung 18 : Transplantation der kultivierten Keratinozyten mit Baumwollträger (Baltimore Regional Burns Center) 47
Abbildung 19 : Langsam und schnell adaptierende Mechanorezeptoren (aus Dellon AL 2000) 50
Abbildung 20 : Fingerpulpa (aus Dellon AL 2000). 51
Die Epidermis wurde teilweise entfernt um das Verhältnis zwischen sensorischen Körperchen und Nervenfasern darzustellen 51
Abbildung 21 : Sensorische Messsonde (PSSD) 53
Abbildung 22 : Übersicht des PSSD mit Messsonden 53
Abbildung 23 : Original Abbildung der CEA Transplantation in einer operativen Sitzung 62
Abbildung 24 : Obere Extremität – Palmar (volar) 63
Abbildung 25 : Obere Extremität - Dorsal 63
Abbildung 28 : Außenansicht des PSSD 65
Abbildung 29 : PSSD- Gerät mit Messsonden 65
Abbildung 30 : Einzelne Messsonden 65
Abbildung 31 : Sensorische Messsonde 65
Abbildung 32 : Nachgestelle Messung (1) 66
Abbildung 33 : Nachgestelle Messung (2) 66
Abbildung 34 : Disc-Criminator 67
Abbildung 35 : Nachgestelle Messung der Hand (3) 67
Abbildung 36 : Nachgestellte Messung der Hand (4) 67
Abbildung 37 : Keratinozyten-Sheet, gehalten von einem Chirurgen (aus Horch et al. 2001) 105
Abbildung 38 : CEA Transplantation (Baltimore Regional Burn Centre) 106

Abbildung 39 : Keratinozyten-Sheet (Baltimore Regional Burn Centre) 106
Abbildung 40 : Schematische Darstellung der dermoepidermalen Zone 111
Abbildung 41 : CEA 12 Wochen nach Transplantation mit ausgeprägten Restdefekten und Blasenbildung 126
Abbildung 42 : CEA 3.5 Jahre nach Transplantation. 127
Die mit CEA bedeckten Flächen unterscheiden sich auch noch nach Jahren deutlich von den Spalthautarealen mit deutlicher Rötung, Pigmentveränderung und stark ausgeprägter Narbenbildung 127
Abbildung 43 : Kommerzielle Fremdhaut 131
Abbildung 44 : Sensorische Afferenzen 133
Abbildung 45 : Schmerz Afferenzen 133
Abbildung 46 : Vereinfachte Schematische Darstellung der Reizleitung bei chronischen Schmerzen 134
Abbildung 47 : Afferente Verbindungen des Hippokampus 138
Abbildung 48 : Efferente Projektionen des Hippokampus 138

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Mortalitätswahrscheinlichkeit nach Verbrennungen (aus BERCHTHOLD/Chirurgie 2001) 19
Tabelle 2 : Erscheinungsbild unterschiedlicher Verbrennungstiefen 21
Tabelle 3 : Organbeteiligung bei der Verbrennungskrankheit 26
Tabelle 4 : Ursprung toxischer Komponenten beim Inhalationstrauma (aus BERCHTHOLD/Chirurgie 2001) 32
Tabelle 5 : Hautfunktionen 35
Tabelle 6 : Vorteile von Allotransplantaten (modifiziert aus SPENCE et al. 1997) 42
Tabelle 7 : Biologische Materialien zum Hautersatz (aus Crucial Controversies in Surgery, Muehlberger et al. 1998) 43
Tabelle 8 : Vorteile des PSSD 54
Tabelle 9 : Patientendaten 60
Tabelle 10 : Subjektive Beschwerdesymptomatik der Patienten 68
Tabelle 11 : Varianz Analyse der Kontrollpatienten (alle Körperregionen) 70
Tabelle 12 : Homogenitätstest der Varianzen (alle Körperregionen) 70
Tabelle 13 : Gruppenstatistik OAL vs. OAM 71
Tabelle 14 : t-Test OAL vs. OAM 72
Tabelle 15 : Gruppenstatistik UAD vs. UAV 73
Tabelle 16 : t-Test UAD vs. UAL 73
Tabelle 17 : Gruppenstatistik OSL vs. OSM 74
Tabelle 18 : t-Test OSL vs. OSM 74
Tabelle 19 : Gruppenstatistik USL vs. USM 75
Tabelle 20 : t-Test USL vs. USM 75
Tabelle 21 : Einpunkt Diskriminierung bei Kontrollpatienten (g/mm^2) 76
Tabelle 22 : Zweipunkt Diskriminierung – Druck (g/mm^2) 77
Tabelle 23 : Zweipunkt Diskriminierung - Entfernung (mm) 77

Tabelle 24 : Messungen der unterschiedlichen Hautareale bei Verbrennungspatienten 78
Tabelle 25 : Gruppenstatistik Oberarm (Verbrennungspatienten) 79
Tabelle 26 : Homogenitätstest der Varianzen – Oberarm (Verbrennungspatienten) 79
Tabelle 27 : Varianzanalyse – Oberarm (Verbrennungspatienten) 79
Tabelle 28 : Gruppenstatistik – Unterarm (Verbrennungspatienten) 80
Tabelle 29 : Homogenitätstest – Unterarm (Verbrennungspatienten) 80
Tabelle 30 : Varianzanalyse – Unterarm (Verbrennungspatienten) 80
Tabelle 31 : Gruppenstatistik – Oberschenkel (Verbrennungspatienten) 81
Tabelle 32 : Homogenitätstest – Oberschenkel (Verbrennungspatienten) 81
Tabelle 33 : Varianzanalyse – Oberschenkel (Verbrennungspatienten) 81
Tabelle 34 : Gruppenstatistik – Unterschenkel (Verbrennungspatienten) 82
Tabelle 35 : Homogenitätstest – Unterschenkel (Verbrennungspatienten) 82
Tabelle 36 : Varianzanalyse – Unterschenkel (Verbrennungspatienten) 82
Tabelle 37 : Statische 1PS der verschiedenen Hauttypen bei Verbrennungspatienten 83
Tabelle 38 : Statische 2PP (Druckmessung) 84
Tabelle 39 : Statische 2PD (Entfernung) 84
Tabelle 40 : Gruppenstatistik Oberarm (CEA vs. Kontrolle) 85
Tabelle 41 : t-Test Oberarm (CEA vs. Kontrolle) 86
Tabelle 42 : Gruppenstatistik Unterarm (CEA vs. Kontrolle) 87
Tabelle 43 : t-Test Unterarm (CEA vs. Kontrolle) 87
Tabelle 44 : Gruppenstatistik Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle) 88
Tabelle 45 : t-Test Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle) 88
Tabelle 46 : Gruppenstatistik Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle) 89
Tabelle 47 : t-Test Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle) 89
Tabelle 48 : Einpunkt Diskriminierung (CEA vs. Kontrolle) 90
Tabelle 49 : 2PS (Druckmessung) CEA vs. Kontrolle 90
Tabelle 50 : 2PS (Entfernung) CEA vs. Kontrolle 90
Tabelle 51 : Gruppenstatistik Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle) 91
Tabelle 52 : t-Test Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle) 91
Tabelle 55 : Gruppenstatistik Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 93
Tabelle 56 : t-Test Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 93
Tabelle 57 : Gruppenstatistik Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 94
Tabelle 58 : t-Test Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle) 94
Tabelle 59 : Einpunkt Diskriminierung (Spalthaut vs. Kontrolle) 95
Tabelle 60 : 2PS Druckmessung (Spalthaut vs. Kontrolle) 95
Tabelle 61 : 2PS Entfernung (Spalthaut vs. Kontrolle) 95
Tabelle 62 : Gruppenstatistik Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 96
Tabelle 63 : t-Test Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 96
Tabelle 64 : Gruppenstatistik Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 97
Tabelle 65 : t-Test Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle) 97
Tabelle 66 : Gruppenstatistik Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 98

Tabelle 67 : t-Test Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 98
Tabelle 68 : Gruppenstatistik Unterschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 99
Tabelle 69 : t-Test Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle) 99
Tabelle 70 : Einpunkt Diskriminierung (Unverbrannt vs. Kontrolle) 100
Tabelle 71 : 2PP Druck (Unverbrannt vs. Kontrolle) 100
Tabelle 72 : 2PD Entfernung (Unverbrannt vs. Kontrolle) 100
Tabelle 73 : Neuronale Marker und deren Nerventypen (modifiziert aus Kangesu 1998) 118

1 Einführung

1.1 Verbrennungsverletzungen

1.1.1 Geschichte

Erste direkte Beweise für eine Therapie bei Verbrennungen stammen von Höhlenzeichnungen der Neandertaler (THOMAS 2002). Seitdem sind viele historische Berichte überliefert. In der frühen Geschichte der Verbrennungstherapie bestand die Behandlung verbrannter Patienten im Allgemeinen in der Anwendung von verschiedenen Salben und Tinkturen. Diese hatten oft eine sehr bizarre Zusammensetzung. Die Salbe des Paracelsus enthielt beispielsweise Fett alter Wildschweine und Bären, sowie Moos vom Schädel eines zuvor Gehängten (SHEDD 1958).

Im frühen 17. Jahrhundert veröffentlichte Fabricius Hildanus (alias Wilhelm Fabry) in Basel ein Buch mit dem Titel „De Combustionibus“. Er beschrieb drei Grade bei Verbrennungsverletzungen: „Levissiman“, „Mediocrem“ und „Insignam“ (SHEDD 1958): Aus dem Lateinischen übersetzt bedeutet Levis leicht und unbedeutend, Medius in der Mitte liegend und Insignius deutlich, auffallend, gebrandmarkt. Diese Einteilung der Verbrennungsverletzungen in Grade ähnelt der heute angewendeten Tiefenbestimmung bei Verbrennungen.

1833 beschrieb der Schotte Sir George BALLINGALL in seinem Buch über Militärchirurgie den Verlauf bei Verbrennungen. Über die frühen Todesursachen sagte er, dass die Patienten aus unbekannten Gründen „untergehen“ (SHEDD1958). Diese Aussage war sicherlich lange Zeit richtig. Erst durch die Weiterentwicklung der Medizin wurden die pathophysiologischen Ursachen ersichtlich. BALLINGALL erkannte außerdem eine hohe Mortalität zwischen dem 10-12 Tag, die vorwiegend durch fiebrige Krisen und Bakteriämie gekennzeichnet war. Die größte Mortalität, nach ca. 3-6 Wochen, war geprägt durch die Erschöpfung der Patienten wegen „starker Sekretion der eitrigen Oberfläche“ (CLARKE 1998). Obwohl eine exakte Beschreibung des Krankheitsbildes vorlag, bestand eine Therapie lediglich aus Wundreinigung und zusätzlichem Aderlass.

Im Jahre 1881 konnte TAPPEINER in München anhand von Autopsien erstmals eine Konzentrierung des Blutes bei Schwerbrandverletzten feststellen. Er berichtete über einen niedrigen Wasseranteil im Blut, erhöhtes Hämoglobin und ein verringertes „Blutungsvolumen“ (aus SHEDD 1958). Die erste intravenöse Flüssigkeitstherapie wurde 1901 durchgeführt. Verwendet wurde dabei eine Kochsalzlösung. Heute ist die Volumentherapie eine der wichtigsten Bestandteile in der Behandlung schwerbrandverletzter Patienten.

1.1.2 Definition

Verbrennungen (Combustio) sind thermische Gewebeschädigungen infolge externer (z.B. direkte Flammeneinwirkung) oder interner (z.B. Elektrounfall) Hitzeeinwirkungen. Sie nehmen unter der Vielzahl möglicher Verletzungen eine besondere Stellung ein. Diese ist dadurch bedingt, dass neben dem lokalen Trauma eine sekundäre Organschädigung großen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nimmt.

In Deutschland erleiden ca. 1000 Menschen pro Jahr schwerste Verbrennungen. 65% der Verbrennungsursachen sind häusliche Unfälle (MUEHLBERGER 2001). Bei Erwachsenen dominiert hierbei die Flammenverbrennung, bei Kindern im Gegensatz dazu die Verbrühung (MUEHLBERGER 2001, KAO 2000). 5-10% aller Patienten versuchen durch Selbstverbrennung Suizid zu begehen (GERMANN 1993). Die Prognose eines Schwerbrandverletzten hat sich dank der Fortschritte der Intensivmedizin in den letzten Jahren deutlich verbessert. Dies führt zu einer steigenden Zahl von Patienten, die großflächige Verbrennungen überleben. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit langfristig die Folgen ihrer schweren Verbrennungen möglichst optimal zu behandeln.

Abbildung 1 : Erstversorgung eines Schwerbrandverletzten Patienten (Schwerbrandverletzten Intensivstation, Hannover)

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der Verbrennungswunde

Das Ausmaß der Schädigung wird von der Höhe der Temperatur und der Einwirkungsdauer bestimmt. Durch die Wärmeenergie werden bei einer Temperatur von 45 Celsius (^{0}C) die Schmerzrezeptoren der Körperoberfläche erregt. Die Haut reagiert mit einem Erythem. Blasen treten bei einer Temperatur von 55 ^{0}C nach 40 Sekunden auf. Bei Temperaturen von mehr als 60 ^{0}C kommt es aufgrund der Eiweißdenaturierung zu Nekrosenbildung (KOSLOWSKI 1987). Höhere Temperaturen führen zu graduell fortschreitender Austrocknung, tiefreichender Gewebskoagulation und im Extremfall zu Verkohlung.

Die Entwicklung einer Verbrennungswunde ist dynamisch. Die direkte Verkochung erzeugt eine zentrale Nekrose in der körpereigene Proteine vollständig denaturiert sind. Diese Schädigung der Haut ist irreversibel und wird Koagulationszone genannt. Um diese Zone herum konfiguriert sich eine Zone der Vasokonstriktion, die nach Minuten in eine Vasodilatation übergeht. Durch eine progressive, stundendauernde Okklusion der Gefäße kommt es zur Erythrozytenstase und Extravasion. Die Zonen der Stase und Hyperämie sind durch äußere Einwirkungen zu beeinflussen (JACKSON 1953)

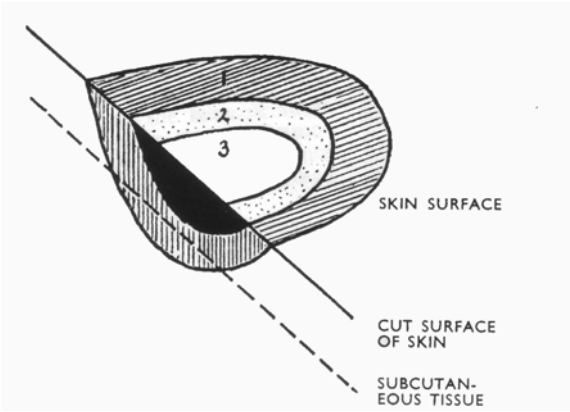


Abbildung 2 : Dynamik der Verbrennungswunde [1] (aus JACKSON et al. 1953)

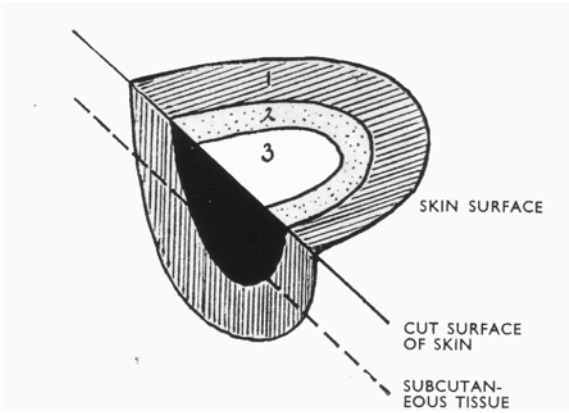


Abbildung 3 : Dynamik der Verbrennungswunde [2] (aus JACKSON et al 1953)

Die Haut ist aufgrund ihres hohen Wassergehaltes ein schlechter Wärmeleiter. Unter der Einwirkung von Hitze kommt es zu einem kontinuierlichen Wasserverlust. Durch Verdampfen von intra- und extrazellulärem Wasser vermag die Haut einer Temperaturerhöhung kurzfristig entgegenzuwirken. Die Abgabe der einmal aufgenommenen Wärme erfolgt nur langsam. Auch nach Abbruch der äußeren Hitzeeinwirkung hält sich die Hitze im Gewebe wesentlich länger und es kommt zu einer anhaltenden Gewebeschädigung.

Dieser Vorgang wird als Nachbrennen bezeichnet und erweitert die Zone der Stase und somit die Nekrose. Auch Luftexposition, gerbende Substanzen oder Infektionen können die Nekrosezone vertiefen. Durch sofortige Kühlung (z.B. mit Wasser) und optimale Therapie können die Zonen der Hyperämie und Stase regenerieren. Das Ausmaß der Schädigung wird somit entscheidend reduziert (JACKSON 1953, KAO 2000).

1.1.4 Beurteilung und Prognose des lokalen Verbrennungsschadens

Noch vor 30 Jahren endeten Verbrennungen von 50% der Körperoberfläche (KOF) in einer Patientenpopulation zwischen15-30 Jahren in ca. 50% der Fälle tödlich (GERMANN 1993). Die Prognose von Schwerbrandverletzten hat sich im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert. Entscheidende Faktoren für die Prognose sind:

1) Schweregrad (Flächenausdehnung > 40%)

Die Flächenausdehnung hat insbesondere wegen der mit ihr verbundenen pathophysiologischen Veränderungen prognostische Bedeutung. Eine Verbrennungsfläche von mehr als 40% ist weiterhin ein wesentlicher Faktor für einen letalen Verlauf (SMITH 1994).

2) Alter (> 60 Jahre)

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich die Prognose deutlich. Dies ist teilweise durch die vorhandenen Begleiterkrankungen zu erklären (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) aber auch durch die relative Immunsuppression mit fortschreitendem Alter. Die Regenerationsfähigkeit nimmt ab, was zu einer verzögerten Wundheilung und einer erhöhten Komplikationsrate (insb. Sepsis) führt. Auch Kinder unter einem Jahr haben durch ihre relative Immunsuppression und erhöhte KOF eine stark erhöhte Mortalitätsrate (KAO 2000).

3) Begleitverletzungen (Inhalationstrauma)

Das Inhalationstrauma ist von besonderer prognostischer Bedeutung. Patienten mit akuter und frühzeitiger Pulmonaler Insuffizienz haben meist eine infauste Prognose (SMITH 1994).

Diese drei Risikofaktoren - Fläche >40%, Alter >60 Jahre, Inhalationstrauma - sind wesentliche Ursachen für den letalen Verlauf (MUEHLBERGER 2001, SMITH 1994).

Risikofaktoren Anzahl	Mortalität (%)
Kein Risikofaktor	0.3
Ein Risikofaktor	3
Zwei Risikofaktoren	33
Drei Risikofaktoren	90

Tabelle 1 : Mortalitätswahrscheinlichkeit nach Verbrennungen (aus BERCHTHOLD/Chirurgie 2001)

1.1.4.1 Ausdehnung der Verbrennung

Die Ausdehnung der verbrannten Körperoberfläche (vKOF) ist nicht nur von prognostischer Bedeutung. Sie ist auch wichtig für die Art und den Umfang der sich anschließenden Therapie. Mit der „Neunerregel“ von WALLACE gewinnt man einen Anhalt für die Ausdehnung. Durch Schätzung der vKOF, mit Hilfe der Handflächengröße des Patienten (etwa 1% der KOF) lässt sich eine relativ rasche und genaue Berechnung erstellen. Exakter wird die Aussage über die vKOF unter Berücksichtigung des Alters. Die Dokumentation in einer „LUND AND BROWDER Chart“ ist hier sinnvoll, da sich bei Kindern erhebliche Abweichungen durch andere Körperproportionen ergeben. Verbrennungen ersten Grades und einfaches Erythem dürfen bei der Flächenberechnung nicht mitgewertet werden.

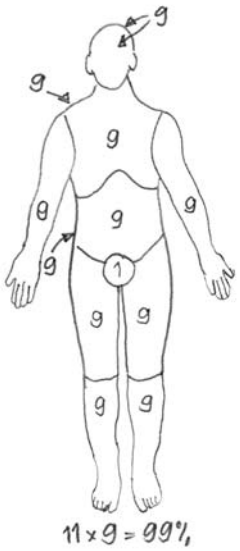
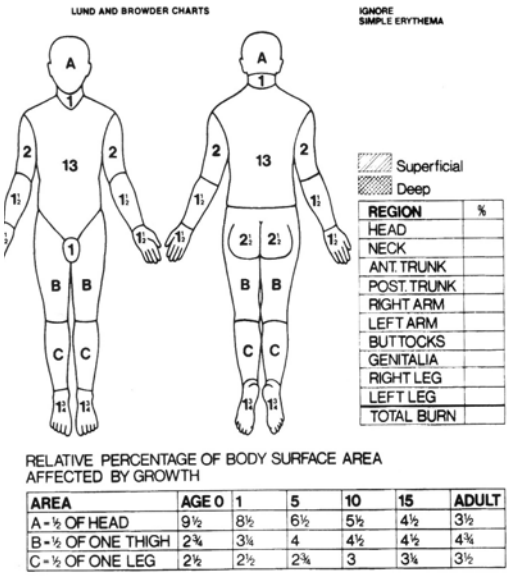


Abbildung 4 : Wallaces Neunerregel



AREA	AGE 0	1	5	10	15	ADULT
A - ½ OF HEAD	9½	8½	6½	5½	4½	3½
B - ½ OF ONE THIGH	2¾	3¼	4	4½	4½	4¾
C - ½ OF ONE LEG	2½	2½	2¾	3	3¼	3½

Abbildung 5 : Lund and Browder Chart

1.1.4.2 Verbrennungstiefe

Der Schweregrad einer Verbrennung ist abhängig von der Ausdehnung und der Tiefe der Verbrennung (KAO 2000). Die Verbrennungstiefe eines thermischen Schadens resultiert aus der Temperatur und der Einwirkungszeit. Bedingt durch die Struktur der Haut ist die Tiefe der Schädigung maßgeblich für die Regenerationsfähigkeit des Epithels. Verbrennungswunden können in vier verschiedene Grade eingeteilt werden. Die klinische Beurteilung erfordert viel Erfahrung und muss täglich erfolgen, da sich die Tiefe der Verbrennungswunde im Zeitverlauf verändert (JACKSON 1953, KAO 2000). Die Art der schädigenden Hitzequelle hat ebenfalls einen erheblichen Einfluss. Flammen und Explosionen, heißes Metall und Fett erzeugen tiefe Verbrennungen, während heißes Wasser oder Wasserdampf eher Schäden zweiten Grades induzieren (MUEHLBERGER 2001). Klinisch ist es oft schwierig verschiedene Verbrennungstiefen zu klassifizieren.

Grad	Gewebeschädigung	Farbe	Konsistenz		Sekretion	Schmerzen	Mögliche Ursachen
1. Grad	Stratum Corneum denaturiert	Rot	Normal	Nein	Nein	Ja	Sonne
2. Grad							
a)	Abheben der Epidermis vom Korium	Rot	Normal / Verhärtet	Ja	Ja	Ja	Heißes Wasser
b)	Teilzerstörung des Koriums mit oberflächlicher Koagulation oder intrakutaner Thrombose	Rötlich - Weiß	Verhärtet	Wenig	Ja	Wenig	Heißes Wasser
3. Grad	Koagulationsnekrosen Zerstörung der gesamten Haut und Anhangsgebilden	Weiß - Schwarz	Verhärtet	Nein	Nein	Nein	Flammen
4. Grad	Verkohlung des Gewebes mit Zerstörung von Gefäßen, Muskeln und eventuell Knochen	Schwarz	Verhärtet	Nein	Nein	Nein	Hochspannung

Tabelle 2 : Erscheinungsbild unterschiedlicher Verbrennungstiefen

1. Oberflächliche Verbrennungen

Die Verbrennung betrifft nur die Oberfläche. Klinisch reagiert die Haut mit Erythem und einem lokalen Ödem durch Hyperämie und Vasodilatation. Die epidermale Schädigung ist minimal und die Basalzellschicht ist komplett erhalten, so dass diese Verletzungen schnell (in 5-6 Tagen) und ohne Narbenbildung abheilen.

2. Dermale Verbrennungen

Bei oberflächlichen dermalen Verbrennungen (Grad IIa) löst sich die Epidermis vom Korium und es kommt zu vereinzelten Epithelnekrosen. Klinisch erscheint die Blasenbildung unter der Epidermis. Der Wundgrund ist feucht und die sichtbare Rötung ist durch Manipulation wegdrückbar und hinterlässt dann kurzzeitig blasse Flecken. Von den Hautanhangsgebilden ausgehend (z.B. Haar Follikel, Schweiß- und Talgdrüsen) kann der Wundverschluss durch regenerierende Epithelzellen erfolgen. Die Regeneration dauert in der Regel 10-14 Tage. Narben entstehen nicht.

Bei tiefen dermalen Verbrennungen (Grad IIb) kommt es zu einer Teilzerstörung des Koriums mit oberflächlicher Koagulation oder intrakutaner Thrombose. Die Blasenbildung ist nur noch vereinzelt zu beobachten. Die bis weit ins Korium reichende Schädigung verursacht einen trockenen Wundgrund und bei diesen Schäden ist die Rötung nicht wegdrückbar. Die Regeneration kann nur noch durch die um die Haarbälge gelagerten, tieferen Basalzellschichten erfolgen. Die Wundheilung dauert drei bis vier Wochen. Es resultiert eine oft erhebliche Narbenbildung.

3. Tiefe Verbrennungen

Diese Verbrennungen verursachen Koagulationsnekrosen und die gesamte Haut und ihre Anhangsgebilde werden zerstört. Klinisch bildet sich ein lederartiger Grund oder schwarzer Schorf aus. Die Wunde ist schmerzunempfindlich. Diese Wunden heilen nicht spontan und der einzig mögliche Reparationsvorgang besteht in einer Kontraktion von Granulationsgewebe. Es kommt zu einer starken Narbenbildung, häufig mit Keloidbildung und Kontrakturen.

4. Verkohlung

Zusätzlich zu den Schäden der drittgradigen Verbrennung kommt die Zerstörung von Nerven, Gefäßen, Muskeln und Knochen.

1.1.5 Ätiologie und Pathogenese der systemischen Konsequenzen

Abhängig vom Ausmaß der Verbrennung kommt es neben der lokalen Schädigung auch zu einer den ganzen Körper erfassenden Reaktion. Pathophysiologisch wird zwischen der Frühphase mit Verbrennungsschock und Spätphase mit der so genannten Verbrennungskrankheit unterschieden.

1.1.5.1 Verbrennungsschock

Erwachsene mit einer vKOF >15% und Kinder mit einer vKOF >10% sind innerhalb der ersten 36 Stunden unmittelbar durch den Verbrennungsschock bzw. dem „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS) gefährdet (SHERWOOD 2002). Volumenbestimmungen zeigen, dass bereits in den ersten beiden Stunden nach einer ausgedehnten Verbrennung eine Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens um 15-30% eintritt. Der Volumenverlust des ersten posttraumatischen Tages entwickelt sich größtenteils innerhalb der ersten vier Stunden (KOSLOWSKI 1987). Ursache des fast unvorstellbar großen Flüssigkeitsverlustes ist hierbei eine für die Verbrennung charakteristische Kapillarwandschädigung. Diese tritt nicht nur im Verbrennungsgebiet selbst auf, sondern bei schweren Verbrennungen auch im gesamten Körper. Zusätzlich führt die Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren (z.B. Prostaglandin, Kinin, Histamin) zu einer Permeabilitätserhöhung für Moleküle bis 10^6 Dalton. Daraus resultiert eine massive Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum. Ödementstehung und generalisierter intravasaler Wasser-, Elektrolyt- und Proteinverlust sind die Folgen. Diese Verluste (intravasale Hypovolämie) werden vom Organismus mit einer maximalen Vasokonstriktion beantwortet, die anfangs normale Blutdruckwerte verursacht und somit den Volumenmangel verdeckt. Bei gleichbleibendem arteriellen Druck und nur verzögert ansteigender Herzfrequenz tritt innerhalb der ersten Stunden eine deutliche Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) und des Schlagvolumens ein. Sie wird begleitet von einem weiteren Anstieg des peripheren Widerstandes. Das Herzzeitvolumen kann innerhalb der ersten 30-60 Minuten nach einer Verbrennung um 30-40% absinken. Der periphere Widerstand hingegen kann sich in derselben Zeit durch Vasokonstriktion und Erhöhung der Blutviskosität um das Doppelte erhöhen. Die Abnahme der Fluidität ist bedingt durch zunehmende Hämokonzentration und Erythrozytenaggregation. Der Hämatokrit steigt an und erreicht auch bei optimaler Substitution nicht selten Werte von 60-70%. Durch hitzebedingte Zerstörung

der Erythrozyten kommt es zu einer Anämie, die durch „sludging“ aufgrund von Permeabilitäts- und Perfusionsstörungen weiter verstärkt wird. Die entstehenden Mikrozirkulationsstörungen und Metabolische Azidose tragen zur Entstehung des Verbrennungsschocks weiter bei. Schon bei Verbrennungen mit alleinigem Verlust des Epithels (Verbrennungsgrad IIa und oberflächlich IIb) treten zusätzlich Flüssigkeitsverluste durch die Wundoberfläche auf. Obwohl diese bis zu drei l/m² KOF pro Tag sein können, ist dieser Flüssigkeitsverlust für den Verbrennungsschock nicht maßgeblich (WARDEN 2002). Der Flüssigkeitsverlust über die Wunden ist im Verhältnis zum intravasalen Verlust relativ gering.

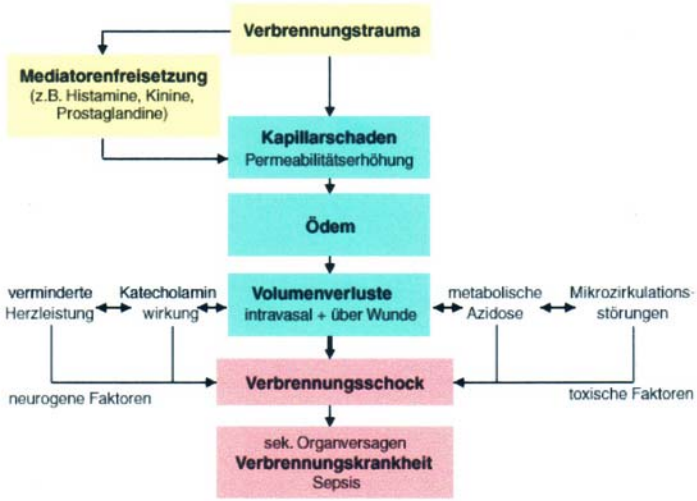


Abbildung 6 : Entstehung des Verbrennungsschocks (aus LACKNER 2002)

Das generalisierte Verbrennungsödem führt zu einem Druckanstieg im Gewebe der betroffenen Körperpartien. Bedingt durch die lederartig veränderte Konsistenz der verbrannten Haut, zusammen mit dem ödembedingten Druckanstieg, kommt es zu Durchblutungsstörungen. Die Gefäßkonstriktion betrifft vor allem das Niederdrucksystem. Sie behindert das Austreten des Blutes aus den Kapillaren und vermindert dadurch den venösen Rückfluss. Durch diese Faktoren wird die Stase um die Verbrennungswunde weiter verstärkt und die Nekrosezone zusätzlich vertieft. In den Extremitäten kommt es zu einer peripheren Minderperfusion und am Thorax zur Einschränkung der Atemexkursionen (Compliance). Dieser Zustand muss durch sofortige Escharotomie beseitigt werden.

Abbildung 7 : Escharotomie bei zirkulärer Thorax- und Armverbrennung

Nach etwa 48 Stunden nimmt die Kapillarpermeabilität langsam wieder ab und es folgt die Rückresorption von Wasser und Elektrolyten. Makromolekulare Proteine werden nicht rückresorbiert und können noch für Wochen osmotisch wirksam sein.

1.1.5.2 Verbrennungskrankheit

Der Verbrennungsschock war lange Zeit die Haupttodesursache eines Schwerbrandverletzten. Heute ist die Hauptgefährdung eines Brandverletzten ab dem zweiten bis dritten Tag die sogenannte Verbrennungskrankheit. Hierunter versteht man die generalisierte Organdysfunktion und Defekte der Immunabwehr. Die Tabelle zeigt die sekundäre Organbeteiligung nach Verbrennungsverletzungen.

Organ	Konsequenz	Mögliche Ursachen
Herz	Verringertes HZV Endokarditis Erhöhtes HZV	Hypovolämie Sepsis
Lunge	Inhalationstrauma ARDS Sekundäre Pneumonie Lungenembolie	Flammenverletzung, Rauchgasinhalation Verringerte Compliance Verbrennungsödem, Trauma Sepsis, Inhalationstrauma Septische Mikroembolien
Blut	Anämie Hämatogene Keimausbreitung suppurative Thrombophlebitis	Hämolyse, „Sludging“ Sepsis
Stoffwechsel	Proteinverlust Katabolie Hyperglykämie	Verbrennungsödem, Wundexsudat SIRS, Sepsis, Schmerzen, Wasserverlust, Angst, Anästhesie SIRS, Sepsis
Niere	Prä-renale Niereninsuffizienz Renale Niereninsuffizienz	Hypovolämie Tubulusschädigung durch Myoglobin und Toxine Sepsis
Gastrointestinal Trakt	Paralytischer Ileus Streßulcus Endotoxintranslokation durch den Darm	Verbrennung, Sepsis, Kapillarschädigung, Verringerte Mukosabarriere
Knochen und Gelenke	Osteochondritis	thermische Schäden über Gelenken mit bakterieller Invasion
ZNS	Koma Delir Durchgangssyndrom	Ödem, Organdysfunktion, Mikroembolien, Sepsis

Tabelle 3 : Organbeteiligung bei der Verbrennungskrankheit

1.1.6 Infektion und Sepsis

Die schwerwiegendste Konsequenz einer Infektion ist die generalisierte Sepsis mit nachfolgendem Organversagen. Die Haupttodesursache des schwerbrandverletzten Patienten ist mit bis zu 75% die Sepsis (GERMANN 1993, SHERIDAN 2002).

Entstehung und Verlauf einer Infektionskrankheit sind abhängig von der Virulenz des Mikroorganismus sowie der Empfänglichkeit bzw. Unempfänglichkeit (Basisimmunität) und der Abwehrkraft (Immunität) des Makroorganismus. Schwerbrandverletzte haben im Vergleich zu anderen Patienten aus zwei Gründen ein erhöhtes Infektionsrisiko: Barriereverlust und Immuninkompetenz.

1.1.6.1 Barriereverlust

Ist die geschädigte Haut regenerationsfähig und kann somit rasch abheilen, so spielt die Wundinfektion eine untergeordnete Rolle. Direkt nach dem Trauma ist die Verbrennungswunde primär steril, wird aber bereits nach einigen Stunden von Mikroorganismen kontaminiert. Ausgedehnte Wundnekrosen und Wundflächen (z.B. durch Spalthauttransplantation) sind ein idealer Nährboden für Bakterienwachstum und bilden gute Voraussetzungen für die Keiminvasion und somit die Infektion. Die Invasion des Gewebes von Brandwunden mit mehr als 10^5 Keimen pro Gramm Gewebe wird als Infektion definiert.

1.1.6.2 Immuninkompetenz

Die körpereigene Abwehr gegen bakterielle Infektionen ist nach Verbrennungen erheblich geschwächt. Außerdem wird die Bildung von Antikörpern gegen bakterielle Antigene mit zunehmendem Ausmaß der Verbrennung gehemmt. Das Immungedächtnis ist nicht gestört und Auffrischimpfungen werden mit einem prompten Titeranstieg beantwortet (KOSLOWSKI 1987). Allerdings geht nach schweren Verbrennungen vorübergehend die Fähigkeit verloren, Antikörper gegen Antigene zu bilden (z.B. Pilze, Pseudomonas Aeruginosa) die nicht zur normalen Flora des menschlichen Körpers gehören. Dies zeigt sich unter anderem daran, dass Infektionen mit Keimen geringer Pathogenität vorkommen und Abstoßungsreaktionen gegen Fremdgewebe stark vermindert oder verzögert sein können. Die

Hautreaktion gegen Streptokinase, Tuberkulin und Diphterietoxin sind nach ausgedehnten Verbrennungen zwei Monate lang völlig unterdrückt (KOSLOWSKI 1987).

Eine große Eintrittsfläche seitens der Verbrennungswunden und Hautspendeareale verbunden mit der reduzierten Infektabwehr der Patienten stellen für pathogene Keime eine leicht zu überwindende Barriere dar. Infektionen können zur Zerstörung heilungsfähiger Haut (tiefe zweitgradige Verbrennung IIb), der Zerstörung von Hauttransplantaten (insbesondere durch ß-hämolytische Streptokokken) und zu einer behinderten Abheilung von Hautspendearealen führen (GREENHALGH 2002). Weitere Konsequenzen einer Infektion sind die vermehrte Ausbildung von Keloiden und Kontrakturen durch exzessive Wundgranulation und Ausbreitung der Infektion mit Beteiligung entfernter Organe bis hin zur Sepsis.

Die präventive Asepsis ist in der Behandlung von Schwerbrandverletzten von entscheidender Bedeutung. Eine Antibiotikagabe ist nur bei nachgewiesener Infektion und Erregernachweis notwendig. Die empirische Antibiotikatherapie sollte vermieden werden, da sie die Gefahr einer Keimselektion und Resistenzentwicklung provoziert. Die fulminante Sepsis führt auch noch heute innerhalb von wenigen Tagen zum Tod. Daher ist eine frühzeitige, gezielte Therapie von größter Wichtigkeit.

1.1.7 Inhalationstrauma

Das Inhalationstrauma hat einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität von Brandverletzten. Die Inhalation von heißen und toxischen Gasen stellt heute die Haupttodesursache bei Feuerunfällen dar (TRABER 2002). Es gibt drei Komponenten: Kohlenmonoxidvergiftung, Supra- und Infraglottische Inhalationsverletzungen. Diese Schädigungen können einzeln oder in Kombination auftreten und der Schweregrad variiert von minimal bis lebensbedrohlich. Besonders bei Bränden in geschlossenen Räumen (Hausbrände, Autounfälle) und Verbrennungen des Gesichtes mit versengten Nasenhaaren und Ruß im Nasen-Rachen-Raum sollte der Verdacht auf ein Inhalationstrauma aufkommen.

Abbildung 8 : Schwere Gesichtsverbrennung mit Inhalationstrauma

1.1.7.1 Kohlenmonoxid Intoxikation

Bei Bränden mit größerer Rauchentwicklung muss immer an eine Inhalationsintoxikation durch Kohlenmonoxid (CO) gedacht werden. CO ist ein farb- und geruchloses Gas. Die Bindungsaffinität zu Hämoglobin ist ungefähr 200mal so hoch wie die von Sauerstoff und so kommt es zu einer Hemmung des Sauerstofftransports. Die Toxizität von CO steht in direktem Verhältnis zur Hämoglobinsättigung. Bei niedrigen Konzentrationen sind die ersten klinischen Anzeichen Kopfschmerzen, Schwindel und Unruhe. Höhere CO-Hb-Konzentrationen führen zu Sehstörungen, Krämpfen und Bewusstlosigkeit. CO-Hb-

Konzentrationen von >60% haben eine assoziierte Mortalitätsrate von 50% (TRABER 2002). Therapeutisch ist die sofortige Gabe von reinem Sauerstoff wichtig; gelegentlich ist eine Überdruckbeatmung erforderlich.

1.1.7.2 Supraglottisches Inhalationstrauma

Verletzungen der oberen Luftwege sind äußerst gefährlich. Ödeme können innerhalb kürzester Zeit zur subtotalen oder totalen Obstruktion führen. Ödembildung entsteht oft erst einige Stunden nach der Verletzung und die Obstruktion kann bis zu vier Tagen andauern. Für die definitive Diagnose sollte der Rachenraum direkt visualisiert werden (Bronchoskopie). Neuauftretende Heiserkeit ist ein klinisches Zeichen von Stimmbandschwellung. Wenn Schwellungen, Erythem oder Ruß in den oberen Luftwegen zu sehen sind, sollte der Patient intubiert werden. Der Verlauf muss streng kontrolliert werden, und der Patient sollte erst nach gesicherter Abschwellung wieder extubiert werden.

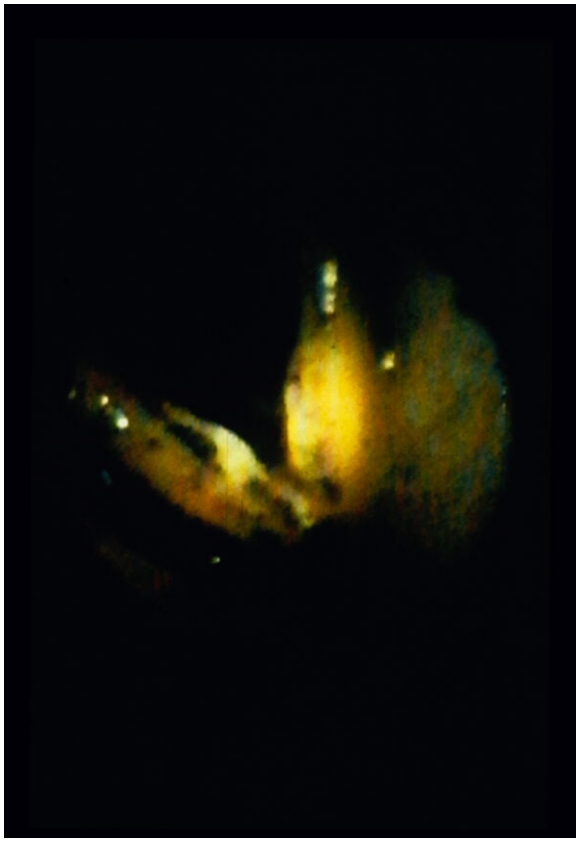


Abbildung 9 : Schwellung der Stimmbänder bei Inhalationstrauma

1.1.7.3 Infraglottisches Inhalationstrauma

Beim Verbrennungsunfall erleidet der Patient durch die Bestandteile des Rauches bei der Rauchgasinhalation eine toxische Schädigung der Luftwege und der Alveolarmembran. Diese können konsekutiv in kürzester Zeit zu einem perialveolären Ödem führen. Verschiedene toxische Bestandteile entstehen beim Verbrennen der in häuslicher, industrieller oder verkehrstechnischer Umgebung vorhandenen Materialien. Die Schädigung der Luftwege verursacht die Freisetzung von chemotaktischen Mediatoren, die zu einer Endotheladhärenz von Neutrophilen führen. Diese schütten proteolytische Enzyme und O_2-freie Radikale aus. Die Konsequenz ist eine gesteigerte Gefäßpermeabilität, die Alveolarkollaps und Lungenödem zur Folge hat.

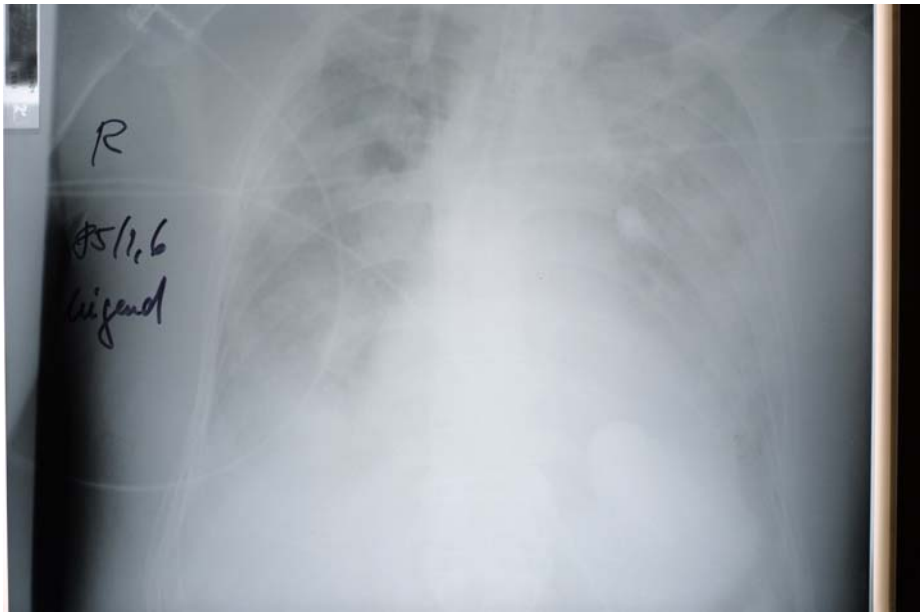


Abbildung 10 : Ausgeprägtes Lungenödem bei ARDS nach Inhalationstrauma

Verschiedene Reizgase haben unterschiedliche Einflüsse auf die Luftwege. Die Inhalation von wasserlöslichen Reizgasen (z.B. Ammoniak, Chlorkohlenwasserstoff) führt bereits in geringen Konzentrationen zu Schleimhautreaktionen, Augentränen, Husten oder Stimmlosigkeit. Lipophile Reizgase (z.B. Phosgen, Nitrosegase) werden nicht sofort resorbiert. Sie gelangen in die tieferen Atemwege und schädigen die Alveolaren. Es kommt nach geringen Primärsymptomen und oft erst nach mehreren Stunden zu einem toxischen Lungenödem mit spastischer Dyspnoe. Akutes Lungenversagen und die Entwicklung eines „Adult Respiratory Distress Syndrom „ (ARDS) sind schwerwiegende Komplikationen. Dennoch ist bei fehlender Dyspnoe eine prophylaktische Intubation nicht indiziert.

Material	Quelle	Abbauprodukte
Zellulose	Holz, Papier, Baumwolle, Jute	Aldehyde, Akrolein
Wolle, Seide	Kleidung, Stoffe, Gardinen	Cyanid, Hydrogensulfide, Ammonium
Gummi	Reifen	SO2, Wasserstoff, Sulfid
Polyvinylchloride	Polster, Tapeten	Hydrogenchlorid, Phosgen
Polyurethane	Isolierung, Polster	Hydrogenchlorid, Isozynate, Ammonium
Melamin	Möbel	HCN, Ammonium, Formaldehyd
Acryl (Acrylaldehyd)	Flugzeugfenster, Tapeten	Akrolein
Polyester	Kleidung, Stoffe	Hydrogenchlorid

Tabelle 4 : Ursprung toxischer Komponenten beim Inhalationstrauma (aus BERCHTHOLD/Chirurgie 2001)

1.1.8 Wundversorgung

Verbrennungsverletzungen sind unabhängig von ihren Ursachen immer komplexe Verletzungen. Die Wundversorgung ist nur einer von vielen Therapieaspekten in der Verbrennungsmedizin. Der permanente Wundverschluss ist essentiell zur Vermeidung von Infektionen und Sepsis sowie auch für die anschließende Rehabilitation.

1.1.8.1 Verbrennung 1. Grades

Erstgradige Verbrennungen heilen immer spontan. Bei ausgedehntem Befund (z.B. Solariumunfall) kann wegen schwerer Allgemeinerscheinungen eine kurzfristige stationäre Aufnahme und Überwachung erforderlich sein. Spezielle lokale Maßnahmen beeinflussen den Verlauf nicht.

1.1.8.2 Verbrennungen 2. Grades

<u>IIa</u>

Blasenbildende Verbrennungen entstehen durch die Ablösung der zerstörten Epidermis in Höhe der Basalmembran. Diese Wunden heilen gut spontan und werden konservativ therapiert. Ziel der Behandlung ist es, diese Spontanheilung durch Schaffung eines nichtkontaminierten Milieus zu fördern. Bei der initialen Reinigung des Patienten werden die Verbrennungsblasen oftmals versehentlich geöffnet. Intakte Blasen sollten belassen werden. Die Abdeckung der Wundflächen mit Silbersulfadiazin-Salbe oder Povidon-Jod-Salbe bewirkt eine lokale antibakterielle Abschirmung. Diese beiden Substanzen haben in jahrzehntelanger Anwendung ihre Wirksamkeit gegenüber relevanten Keimen behalten.

<u>IIb</u>

Die Spontanheilung tiefer dermaler Verbrennungen benötigt eine lange Zeit. Die entstehenden Wundflächen sind bei exzessiver Vernarbung oft minderwertig und neigen zu Hypertrophie. Die Areale sind instabil und führen an den Beugeseiten der Gelenke zu bewegungseinschränkenden Kontrakturen. Die ästhetischen Ergebnisse sind schlecht. Aufgrund der tieferen Ausdehnung in die Dermis bewegt sich der Verlauf der Heilung bei diesen Verbrennungen zwischen epidermaler Regeneration und zunehmender Nekrose. Diese kann durch bakterielle Infektionen oder starkes Austrocknen verstärkt werden. Die Wunden sollten täglich inspiziert werden, um den Therapieplan anzupassen. Die Lokalbehandlung

wird auch mit Antibiotikasulfonamiden oder antiseptischen Salben durchgeführt um die Infektion in Grenzen zu halten. Um bessere Ergebnisse zu erzielen, ist es sinnvoll diese Wunden operativ zu behandeln. Die tangentiale Abtragung mit anschließender Hauttransplantation wird in der Regel ab dem zweiten bis dritten Tag post Trauma vorgenommen. Es sollten in einer operativen Sitzung nicht mehr als 20% der KOF abgetragen und transplantiert werden um einen zu großen Blutverlust zu vermeiden.

Tangentiale Exzision und Spalthauttransplantation

Die zweitgradig verbrannte Haut wird in dünnen Schichten mittels eines Dermatoms oder spezieller Exzisionsmesser soweit abgetragen, bis vitale, gutdurchblutete Dermis erscheint. Auf diese Areale werden dann die von unverbrannten Zonen gewonnenen Spalthauttransplantate aufgebracht. Wesentliche Voraussetzung für die Einheilung ist ein vitaler Wundgrund.

1.1.8.3 Verbrennungen 3. Grades

Diese Verbrennungen heilen nicht spontan und müssen immer operativ therapiert werden. Die Abtragung des verbrannten Gewebes erfolgt bis auf die Faszie. Bei Kindern ist aufgrund der besseren Durchblutung eine Einheilung der verpflanzten Haut auch auf gutdurchblutetem Fettgewebe möglich. Wegen der Toxinbildung und der Infektionsgefahr durch bakterielle Besiedlung der Nekrosen wird eine möglichst frühzeitige Nekrotomie angestrebt. Als Standard gilt auch die Deckung des Defektes mit autologer Spalthaut. Hauttransplantate werden an exponierten Arealen (Hände, Gesicht) als durchgehendes Transplantat, ansonsten als Gitternetztransplantat (Meshgraft) aufgebracht. Dies ermöglicht durch die Expansion des Transplantates eine Einsparung an Entnahmefläche. Wichtig ist eine sichere Anhaftung des Transplantates auf dem Wundgrund, sonst kommt es zum Transplantatverlust. Da jede Hautentnahmestelle eine dermale Wunde ist, besteht auch hier Infektionsgefahr. Bei unsicherem Wundgrund oder Gefährdung durch zu große Entnahmeflächen erfolgt eine temporäre Deckung mit Hautersatzmaterialien.

1.2 Hautersatz

1.2.1 Hautstruktur und Funktion

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Abhängig von der Körpergröße und vom Körpergewicht beträgt ihre Oberfläche 1.5-2 m^2. Sie besitzt eine Masse von 3.5-10 kg und macht damit etwa 16% des Körpergewichtes aus. Die Haut besteht aus der Cutis und der darunter gelegenen Subcutis. Die Cutis gliedert sich in Epidermis (Oberhaut), ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel, und die Dermis (Lederhaut), ein straffes faserreiches Bindegewebe. Die beiden Schichten der Cutis sind fest miteinander verzahnt. Die anschließende Subcutis ist ein lockeres Bindegewebe mit vielen univakuolären Fettzellen. Je nach regionalen Erfordernissen sind die einzelnen Hautschichten unterschiedlich dick ausgebildet und Anhangsgebilde wie Drüsen, Haare und Nägel vorhanden.

Hautfunktionen	
Schutzfunktion	Trauma, Chemikalien, Mikroorganismen, UV Strahlung, Flüssigkeitsverlust
Regulationsfunktion	Unterkühlung, Überwärmung Hämodynamische Reserve
Sinnesfunktion	Tastsinn, Schmerz, Temperatur
Funktion der inneren Sekretion	Vitamin D Produktion Immunologische Abwehr (Initiative zur Bildung von Antikörpern)
Ausscheidungsfunktionen (nur relevant bei Niereninsuffizienz)	Regulation des Wasserhaushaltes (inkl. Harnpflichtige Substanzen im Schweiß)
Funktionen der äußeren Erscheinung	Pigmentierung, Durchblutung, Eigenfarbe, Spannung (Turgor)

Tabelle 5 : Hautfunktionen

1.2.1.1 Epidermis (Oberhaut)

Die Epidermis hat eine Dicke von 0.4-1.5 mm und besteht hauptsächlich aus einem Zelltyp – den Keratinozyten. Weitere zelluläre Bestandteile sind Langerhanszellen, Melanozyten, Merkelzellen sowie vereinzelte T-Lymphozyten. Bei histologischer Untersuchung des stratifizierenden Epithels können verschiedene Schichten von Keratinozyten unterschieden werden. Die Regeneration des Epithels erfolgt nahezu ausschließlich von der Basalzellschicht aus. Auf der dünnen, zickzackartig verlaufenden Basalmembran sind die Zellen des Stratum Basale über viele Hemidesmosome verankert. Die Basalzellen haben zahlreiche fingerförmige Ausläufer und sind über Desmosome miteinander und mit darüberliegenden Zellen verbunden. Diese Zellen enthalten viele Ribosome und bilden saure und basische Keratine als fibröse Proteine, die sich zu den heterodimeren Keratinfilamenten, einer Sorte von Intermediärfilamenten, zusammenlagern. Diese bündeln sich wiederum zu 7.5 nm dicken Tonofibrillen, die an den Desmosomen mit der Zellmembran verankert sind. Innerhalb von ca. 30 Tagen werden die Keratinozyten von unten nach oben geschoben und schließlich abgestoßen. Dabei machen sie charakteristische Veränderungen durch. Die Erhaltung der regulären epidermalen Architektur beruht auf einem kinetischen Gleichgewicht zwischen der Proliferation der Basalzellen und der Abschilferung der enddifferenzierten Zellen der äußeren Hornschicht. In den dazwischenlegenden Schichten, Stachelzell, Körner- und Glanzschicht, finden zahlreiche komplexe Vorgänge zur interzellulären Stabilisierung, Bildung von Cytokeratinen und Lipidherstellung statt.
Die Epidermis ist verantwortlich für die äußeren Schutzfunktionen der Haut.

1.2.1.2 Dermis (Lederhaut, Korium)

Die Dermis enthält Fibrozyten und Fibroblasten sowie freie Bindegewebszellen wie Makrophagen, Mast- und Plasmazellen, Gefäße und Nervenfasern, Drüsen und Haarwurzeln. In der Interzellularsubstanz findet sich neben Kollagenfasern vom Typ III (oberflächlich und um Hautanhangsgebilde herum) und Typ I auch elastisches Fasermaterial. Die hochvisköse, gelartige Grundsubstanz ist reich an Proteoglykanen, die für den Hautturgor durch hohe Wasserbindung verantwortlich sind. Die Dermis besteht wiederum aus zwei Schichten: dem oberen papillären und dem tieferen retikulären Teil.

Das Stratum Papillare umfasst die zapfenartigen Bindegewebsvorstülpungen in die Epidermis hinein, mit der es verzahnt ist. An die ganz oben gelegene Basalmembran, auf der die Epidermis fest verzahnt ist, schließen sich Ankerfibrillen (Kollagen Typ VII) und irreguläre vernetzte Kollagene und elastische Fasern an. Das Stratum Reticulare ist geprägt von kräftigen, örtlich unterschiedlich gerichteten Kollagenfasern. Diese sind für die bei Hautschnitten entstehenden Spaltlinien verantwortlich und verleihen der Haut hohe Reißfestigkeit und Dehnbarkeit. Die Zugelastizität der Haut ist auch auf die Existenz elastischer Netze, vor allem dieser Geflechtsschicht, zurückzuführen. Es befinden sich ein oberflächlicher und ein tiefer Gefäßplexus, die miteinander verbunden sind. Die mit durchbrochenem Endothel ausgekleideten Lymphgefäße führen intrazelluläres Gewebswasser in die Tiefe ab. Die dermalen Hautanhangsgebilde, Haarfollikel, Talg- und Schweißdrüsen sowie demyelinisierte Nervenfasern und sensorische Endorgane können bei Verwundungen, die mit der Zerstörung der papillären Hautschicht einhergehen, nicht wiederhergestellt werden. Es handelt sich somit immer um eine Defektheilung, im Gegensatz zur echten Regeneration der Epidermis.

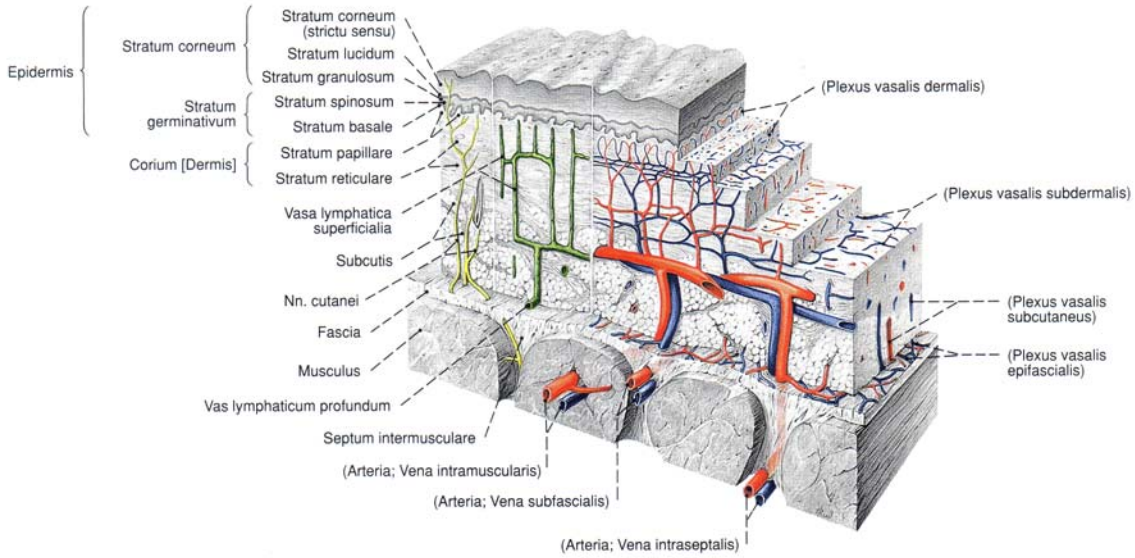


Abbildung 11 : Struktur der Haut (ca. 10-fache Vergrößerung) (aus Putz/Pabst 2000)

Ist die Verankerung zwischen Dermis und Epidermis nicht intakt, löst sich der dermoepitheliale Verbund. Die Folgen sind Blasenbildung und Ablösung der Epidermis. Ein Beispiel für eine geschädigte Verankerung zwischen diesen beiden Schichten ist die Dystrophische Epidermolysis Bullosa, wie hier gezeigt.

Abbildung 12: Epidermolysis Bullosa

1.2.2 Aspekte der Hauttransplantation

Hauttransplantationen sollen bereits in alten Hindukulturen durchgeführt worden sein (SHEDD 1958). Erste reproduzierbare autologe Hauttransplantate wurden 1872 von dem Schweizer REVERDIN beschrieben (CLARKE 1998). Er transplantierte kleine epidermale Hautareale auf Wunddefekte, die später als „Pinch Grafts“ bekannt wurden. Obwohl es auch Berichte über großflächige Transplantate (4-8 cm) gab, wurden in diesen frühen Berichten größtenteils kleine Hautareale benutzt. Die Gewinnung von größeren Hautstücken war technisch schwierig. Das Humby Messer wurde 1936 entwickelt und war das erste zuverlässige Dermatom. Seitdem ist die Spalthauttransplantation eine der wichtigsten Methoden zur Wundbedeckung geworden. Die Entwicklung des Gitternetztransplantates (1964) hat es ermöglicht auch große Wundflächen mit autologer Haut zu decken. Die Frage des Hautersatzes ist heute ein besonderes Problem und limitiert in gewisser Weise den weiteren Fortschritt der Verbrennungsmedizin.

1.2.3 Autologer Hautersatz

Der ideale Hautersatz ist patienteneigen (autolog) und verfügt über die Funktionen normaler Haut. Bei autologen Hauttransplantaten kann zwischen Spalt- und Vollhauttransplantaten unterschieden werden. Abhängig von der Transplantatdicke wird auch unterschiedlich viel Dermis verpflanzt. Dies erklärt die unterschiedlichen funktionellen und ästhetischen Eigenschaften von Spalt- und Vollhauttransplantaten. Der Erfolg der Transplantation hängt wesentlich von einer adäquaten Konditionierung des Wundbettes ab. Die vollständige Entfernung von minderdurchblutetem Gewebe ist für eine optimale Vorbereitung zwingend erforderlich. Weiterhin sollte die bakterielle Kontamination so gering wie möglich sein. Hämostase der Empfängerstelle ist bedeutsam, da Unterblutungen der transplantierten Areale eine häufige Ursache für Transplantatverlust darstellen. Die Haut wird initial nur durch Diffusion von der Empfängerstelle versorgt und sollte daher in dieser Zeit keinen Scherkräften exponiert werden. Je nach Transplantatdicke dauert die Neovaskularisation des Hauttransplantates 2-5 Tage.

1.2.3.1 Vollhauttransplantate

Vollhauttransplantate umfassen die Epidermis und gesamte Dermis. Vollhauttransplantate haben den Vorteil, dass sie ästhetisch zufriedenstellendere Ergebnisse liefern. Sie zeigen eine deutlich geringere Kontraktion nach Einheilung als Spalthauttransplantate. Inflammatorische Reaktionen werden nicht hervorgerufen und Hypertrophie wird nicht verursacht. Da die Dermis mit transplantiert wird, ist die Qualität dieser Haut als vollwertig zu betrachten. Das Transplantat ist flexibel und kann bei Kindern mitwachsen. Der Nachteil ist, dass diese Hauttransplantate deutlich abhängiger vom Wundgrund sind. Zudem kommt die limitierte Flächenbedeckung durch Hautdefekte im Spendeareal. Vollhauttransplantate kommen daher eher bei kleineren Hautdefekten zum Einsatz.

1.2.3.2 Spalthauttransplantate

Autologe Spalthauttransplantate sind noch immer das Mittel der Wahl zur Defektdeckung bei großflächigen Verbrennungen. Sie können in unterschiedlichen Dicken gewonnen werden (0.2-0.6mm) je nach Größe des vorhandenen Dermisanteils. Zur Entnahme kann prinzipiell jedes unverbrannte Areal genutzt werden. Die Barrierefunktion der Haut wird in spalthauttransplantierten Arealen aufrechterhalten. Um größere Flächen decken zu können, kann die entnommene Spalthaut so inzidiert werden, dass ein Gitternetz (Mesh) entsteht. Je nach Einstellung des Gerätes lässt sich so eine Expansion der Spalthautgröße von 1:1 bis 1:9 erreichen.

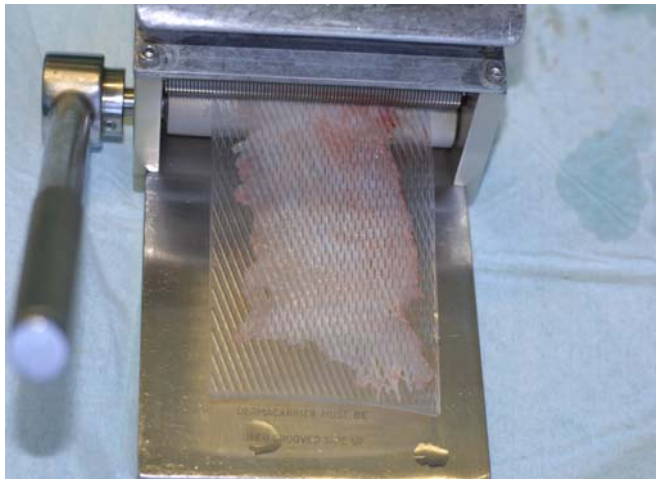


Abbildung 13 : Gerät zum Herstellen von Meshgrafts

Bei massiven Verbrennungen entsteht ein Mangel an Eigenhautspendearealen und ist somit das Kernproblem in der Versorgung großer Wundflächen. Obwohl Gitternetztransplantate weit gedehnt werden können, reicht bei diesen Verletzungen die Fläche oft nicht aus. Dies hat dazu geführt, dass Hautersatzmaterialien benutzt werden.

1.2.4 Allogener Hautersatz

Erste Versuche eine massive Verbrennungswunde mit allogener Haut zu decken, stammen aus dem Jahre 1881. GIRDNER benutzte Haut von einem Suizidopfer um einen Patienten mit einer Blitzschlagverletzung zu versorgen (GIRDNER 1881). Seit ca. 30 Jahren werden allogene (homologe) Hauttransplantate regelmäßig als zwischenzeitliche Bedeckung bei Verbrennungen verwendet. Sie sind derzeitig entweder kryo- oder glyzerolkonserviert.

Abbildung 14 : Temporäre Wundbedeckung mittels Fremdhaut

Aufgrund der verminderten Immunabwehr nach schweren Verbrennungen wächst die allogene Haut zunächst am Wundgrund ein und wird erst nach mehreren Wochen allmählich abgestoßen. Dies ist ein deutlicher Vorteil im Vergleich zu synthetischen Hautersatzmaterialien. Die Fremdhaut schützt den Wundgrund und fördert sauberes Granulationsgewebe, welches zu einem gut konditionierten Wundbett führt (SPENCE 1997, MUNSTER 1996). Temporäre Wundbedeckung mit allogener Haut führt zu einer verringerten Rate von Wundinfektionen. Eine mögliche Erklärung sind die immunologischen Fähigkeiten der Allotransplantate. Einige Studien haben gezeigt, dass Langerhanszellen in

Allotransplantaten noch einige Tage nach der Zubereitung biologisch aktiv bleiben (SPENCE 1997). Sie können Zytokine und Wachstumsfaktoren produzieren. Dies erklärt warum allogene Hauttransplantate nach wiederholten Applikationen den Wundgrund sterilisieren und die Qualität des Granulationsgewebes positiv beeinflussen.

Vorteile von Allotransplantaten
1) Minimierung von Wundinfektion und Erhalt von sauberen Wundgründen
2) Verringerter Flüssigkeits- und Elektrolytverlust
3) Verringerter Energieverbrauch durch die verkleinerten Wundflächen
4) Konservierung von Autotransplantaten
5) Geringeres Schmerzempfinden
6) Verbessertes psychologisches Befinden des Patienten

Tabelle 6 : Vorteile von Allotransplantaten (modifiziert aus SPENCE et al. 1997)

Einer der Nachteile des allogenen Hautersatzes ist die potentielle Übertragung infektiöser Krankheiten (z.B. Hepatitis C, HIV). Auch Fremdhaut muss daher strikten Kontrollauflagen unterliegen.

Trotz der starken Immunsuppression bei Schwerbrandverletzten kann mit allschichtigen allogenen Hauttransplantaten nur eine temporäre Wundbedeckung erreicht werden. Mit zunehmender Immunabwehr des Patienten werden die Transplantate nach ca. 3-4 Wochen abgestoßen. Die Spendeareale autologer Spalthaut sind meist nach 10-14 Tagen wieder epithelisiert, so dass Spalthaut erneut entnommen werden kann. Wird die Epidermis eines Allotransplantates entfernt, so hat die allogene Dermis eine relativ niedrige Antigenität. Diese kann weiter reduziert werden, wenn bestimmte zelluläre Elemente entfernt werden. Die allogene Dermis kann also durchaus als Grundgerüst für eine weitere Wundbedeckung mit Spalthaut oder kultivierten Keratinozyten (CEA) dienen.

1.2.5 Biologische Hautersatzmaterialien

Die Entwicklung der biologischen Materialien, die für die Wundbedeckung benutzt werden können hat in den letzten 10 Jahren rapide Fortschritte gemacht. Das Ziel der Forschungen besteht im Wesentlichen in der Verbesserung von in vitro Methoden für die Kultur und Proliferation von Hautzellen, sowie der Entwicklung von Biomaterialien, die wichtige Eigenschaften der Haut nachbauen (Bioartifizielle Hautersatzstoffe).

Eine Reihe von bioartifiziellen Ersatzstoffen ist beschrieben, von denen einige in der folgenden Tabelle abgebildet sind.

Technik	Vorteile	Nachteile
Xenotransplantat, sterilisiert	Lange Haltbarkeit Kostengünstig	Temporär Nur bedingtes Einwachsen
Allotransplantat Kryo- oder Glyzerolkonserviert Allschichtig	Biologisch aktiv fördert Gefäßbettformation Relativ kostengünstig	Temporär Gefahr der möglichen Erregerübertragung
Allotransplantat mit Epidermisentfernung oder Dermabrasion	Relativ kostengünstig	Späte Transplantatabstoßung nicht ausgeschlossen Technisch schwierig Erfordert epidermale Deckung
Allotransplantat mit kultivierten Keratinozyten Cyclosporin	Möglicherweise keine Abstoßungsproblematik	Derzeit nur Einzelfallberichte
Azelluräre allogene Dermis	Relativ kostengünstig Reduzierte Antigenität	Benötigt zusätzliche epidermale Deckung
Kultivierte Keratinozyten Autotransplantat	Definitive autologe Deckung	Sehr teuer Fragilität Guter Wundgrund erforderlich
Rinderkollagen mit äußerer Silikonschicht	Gute Einheilungsrate	Sehr teuer Benötigt zusätzliche epidermale Deckung
Komposit Kollagen mit kultivierten autologen Fibroblasten und Keratinozyten	Definitive mehrlagige Deckung	Experimentell
Tissue-engineered Nylon dermaler Ersatz	Verfügbarkeit Keine infektiösen Risiken	Temporär
Komposit biologisch abbaubare Matrizes mit kultivierten Keratinozyten	Definitive mehrlagige Deckung	Experimentell

Tabelle 7 : Biologische Materialien zum Hautersatz (aus Crucial Controversies in Surgery, Muehlberger et al. 1998)

1.3 Kultivierte Keratinozyten

Die technische Möglichkeit autologe Epidermalzellen in vitro zu kultivieren, hat die Forschung im Bereich der Wundheilung in den letzten Jahrzehnten stark beeinflusst. Die erste Verbrennungswunde wurde 1981 mit kultivierten Keratinozyten gedeckt (O'CONNOR 1984). Obwohl CEA auch für chronische Wunden (z.B. Venöse Ulzera) benutzt wurden, bleiben großflächige Verbrennungen die Hauptindikation für CEA.

1.3.1 Zellisolation und Zellkultur

Generell wird zur Isolierung von spezifischen Zelltypen ein schmales Stück normalen Gewebes mittels Biopsie gewonnen. Die Biopsie wird initial mechanisch verkleinert und in Stücke geteilt. Diese schmalen Gewebestreifen werden anschließend mit proteolytischen Enzymen behandelt. Dadurch werden die Proteine abgebaut die für den Zell-zu-Zell Kontakt verantwortlich sind. Die Zellen werden von der umgebenden extrazellulären Matrix gelöst und eine Aufschwemmung einzelner Zellen wird erzeugt.

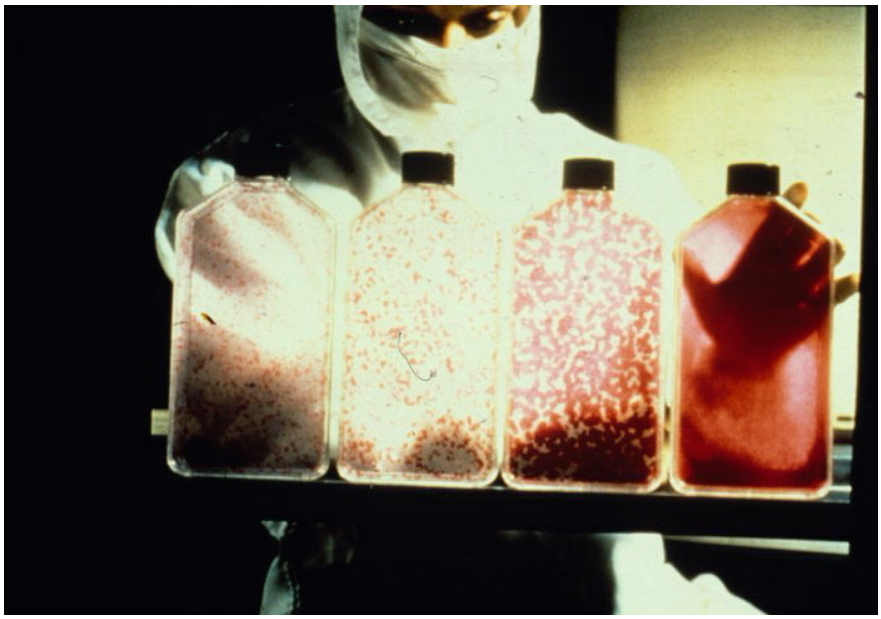


Abbildung 15 : Keratinozyten Kulturflaschen (Baltimore Regional Burns Center)

Keratinozyten werden aus einer Vollhautbiopsie von ungefähr 1-2 cm^2 Größe isoliert. Nach enzymatischer Behandlung mit Dispase kann man die Epidermis von der Dermis lösen

(HUNZIGER 1999, TEEPE 1990). Die abgelöste Epidermisschicht wird mit einem Trypsin-EDTA-Gemisch weiterbehandelt um eine Einzelsuspension von Basalzellen zu erhalten.

Die vom Gewebe isolierte Zellsuspension wird in einem flüssigen Kulturmedium angesetzt. Die Zellen breiten sich an der Oberfläche der Kulturschale aus. Dies wird als primäre Zellkultur bezeichnet. Unter optimalen Bedingungen und nach einem anfänglichen Zeitabstand von ca. 1-2 Wochen beginnen die Zellen mit der Teilung. Wenn die Anzahl der Zellen zunimmt, wird ein Zusammenfließen erreicht und die Zellen müssen in neuen Kulturschalen aufbereitet werden. Dieser Prozess wird als Subkultur (Passagereihe) bezeichnet. Durch Serienpassage kann die Zellteilung relativ konstant fortgeführt werden und es entwickeln sich viele Subkulturen (Zelllinien) mit einer großen Anzahl von Zellen.

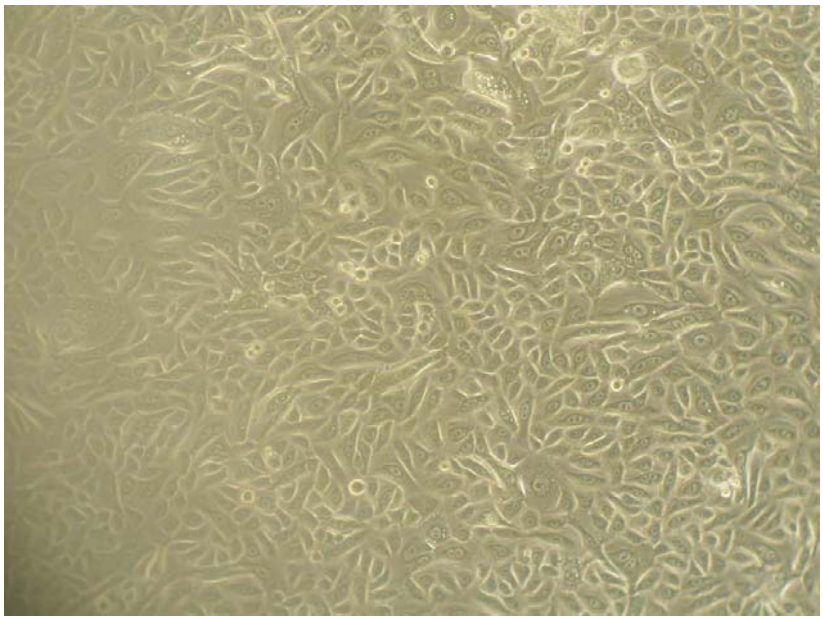


Abbildung 16 : Humankeratinozyten P7 vor der Passage

1.3.2 Zellkulturmedien

Viele Kulturmedien und Kulturkonditionen sind entwickelt worden, um Kulturen für spezielle Zelltypen zu gewinnen. Generell sind Kulturmedien reich an Nährstoffen, um das Wachstum zu gewährleisten und die Zellen mit idealen Bedingungen zu umgeben. Durch Beobachtung der Zellkulturen werden die Kulturmedien für das Wachstum der verschiedenen Zelltypen modifiziert und weiter optimiert.

Epidermale Keratinozyten können unter Verwendung verschiedener Methoden in vitro kultiviert werden. Kommerzielle Laboratorien benutzen zwei unterschiedliche Herstellungsverfahren, die sich aber in ihrer Qualität nicht unterscheiden (DESAI 1999). Die Kultivierung nach Green ist die weitverbreiteste Methode (RONFARD 2000). Verwendet werden hierbei letal bestrahlte oder mit Mitomycin C vorbehandelte Fibroblasten der Maus (auch bekannt als 3T3) als Ernährungszellen („Feeder Layer“). Die Feeder Layer bildet ein optimales Umfeld für das Wachstum von Keratinozyten.

Die mit Trypsin herausgelösten Basalzellen werden zusammen mit dem 3T3 Medium in eine Kulturflasche eingebracht. Unter Inkubationsbedingungen von 37 ^{0}C initiieren einige der Basalzellen wachsende Kolonien. Diese Keratinozyten bilden schließlich ein mehrschichtiges Plattenepithel. Hydrokortison wird hinzugefügt um die Koloniemorphologie zu ordnen und die Proliferation zu fördern (TSAO 1982). Andere Faktoren die dem Medium zugefügt werden, sind Epidermal Growth Factor (EGF), Choleratoxin und Insulin (RONFARD 2000, TEEPE 1990). Durch Subkultivierung kann innerhalb von vier bis sechs Wochen unter günstigen Voraussetzungen am Boden zahlreicher Kulturflaschen eine große Fläche an mehrschichtigen Plattenepithelen hergestellt werden (ungefähr 2-8 Zellen dick). Diese als „Keratinozyten-Sheets“ bezeichneten Zellverbände werden mit Dispase enzymatisch, oder durch Thermolyse aus der Flasche gelöst und unter sterilen Bedingungen auf einem Träger (meist Fettgaze) aufgebracht. Diese Sheets können entweder sofort auf die offenen Wunden transplantiert werden oder in Kunststoff eingeschweißt und in flüssigem Stickstoff kryokonserviert werden (KOLLER 1997).

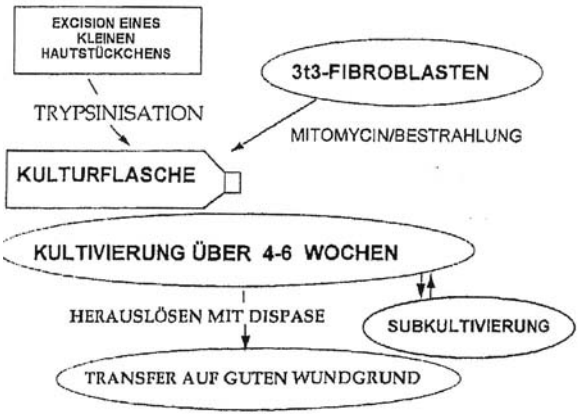


Abbildung 17 : Schematische Darstellung des Kultivierungsvorganges (aus Koller 1997)

1.3.3 Hautersatz mittels Cultured Epithelial Autografts (CEA)

Durch die Züchtung von Keratinozyten kann eine Expansion von 1:5000 erreicht werden. Die Keratinozyten einer 3cm^2 Vollhaut Biopsie können nach Kultivierung eine Fläche von 1.7m^2 bedecken (RENNEKAMPFF 2001).

Die Hautentnahme am Verbrennungspatienten muss möglichst früh nach der Aufnahme erfolgen, um eine Kontamination mit Krankenhauskeimen zu vermeiden (LINWOOD 1992). Die Biopsien werden dann an ein kommerzielles Labor geschickt (z.B. Genzyme Tissue Repair).

Die Areale, die mit CEA gedeckt werden müssen, sollten durch autologen Hautersatz weitestgehend minimiert werden. Die Fertigstellung von CEA dauert in der Regel 28 Tage. Die Hautpartien, die mit CEA gedeckt werden sollen, werden frühzeitig exzidiert und mit frischem Kadaver Allograft temporär verschlossen (LINWOOD 1992, MUNSTER 1996). CEA kann dann direkt auf die Faszie (oder auf die allogene Dermis nach Entfernung der allogenen Epidermis) transplantiert werden. Die bedeckten Wundflächen müssen zur Minimierung der Scherkräfte für sieben bis zehn Tage ruhig gestellt werden. Das verwendete Trägermaterial und der Überknüpferverband werden ebenfalls für diese Zeit belassen.

Abbildung 18 : Transplantation der kultivierten Keratinozyten mit Baumwollträger (Baltimore Regional Burns Center)

1.3.4 Einheilungsrate (Final Take)

Die Beurteilung der Einheilungsrate von CEA direkt nach Abnahme des Trägers ist oft sehr schwierig. Die adhärente Epidermis kann sehr dünn und transparent sein. Die Stellen an denen die Keratinozyten angegangen sind können oft matt und transluzent erscheinen. Ansammlungen von fibrösem Bindegewebe haben ein ähnliches Erscheinungsbild, welches die Diffenzierung erschwert. Nach weiteren zwei bis drei Wochen verdickt sich die Epidermaleschicht der Keratinozyten-Transplantate und bildet ein ausgereiftes Stratum Corneum. Die endgültige Einheilungsrate (Final Take) wird daher frühestens nach vier Wochen beurteilt.

1.4 Computergestützte Sensorische Funktionsanalyse der Haut

1.4.1 Sensorische Funktionen

Die Haut ist nicht nur ein wichtiges Schutz- und Wärmeregulationsorgan, sondern auch ein reizaufnehmendes Sinnesorgan. Sie ist nicht auf ihrer Gesamtfläche gleichmäßig, sondern nur punktförmig mechanosensibel. Erste Beobachtungen der taktilen Sensibilität begannen durch Max von Frey. Er bezeichnete die mechanosensibelen Areale der Haut als „Tastpunkte“. Er konnte aufzeigen, dass diese Tastpunkte vermehrt an Fingerkuppen, Händen und Lippen vorkommen, während zum Beispiel der Rücken deutlich weniger Tastpunkte aufweist. Mittels Reizaufnahme wird eine kortikale Plastizität ermöglicht und die taktile Sensibilität trägt somit wesentlich zur Gestaltwahrnehmung und Raumvorstellung bei (GUYTON 1996).

1.4.2 Mechanorezeptoren

Die peripheren Nerven, die bei sensorischen Funktionen involviert sind, sind A-Beta Nervenfasern (MARTIN 1997). Die Verbindung dieser Fasern zur Haut erfolgt über spezialisierte Mechanorezeptoren, weswegen sie auch als mechanorezeptive afferente Nervenfasern beschrieben werden. In der menschlichen Haut befinden sich vier verschiedene Typen von Mechanorezeptoren mit der taktile Reizungen registriert werden können. Die Rezeptoren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Adaptionsgeschwindigkeit und der Wahrnehmung unterschiedlicher Reizparameter. So erfassen die langsam adaptierenden Merkelzellen und Ruffini-Körperchen die Reizintensität. Meissner Körperchen adaptieren dagegen schnell und fungieren als Geschwindigkeitsdetektoren. Die ebenfalls schnell adaptierenden Paccini-Körperchen werden mit der Beschleunigungswahrnehmung in Verbindung gebracht. Die Mechanorezeptoren unterscheiden sich aber nicht nur in ihrem Antwortverhalten auf physikalische Reize, sondern auch in der Größe und Form ihrer rezeptiven Felder (JOHANSSEN 1978).

1.4.2.1 Merkel Zellen (Langsam adaptierende Mechanorezeptoren)

Die Intensitätsrezeptoren liefern Informationen über Druckstärke- und Dauer. Sie reagieren auf einen Reiz mit einer andauernden Impulsfolge. Wirkt also ein Stimulus auf die Hautoberfläche ein, werden Aktionspotentiale über die gesamte Zeit des einwirkenden Reizes abgegeben (siehe Abbildung 19). Daher auch die Bezeichnung langsam adaptierend. Ohne Stimulus sind diese Mechanorezeptoren nicht aktiv. Sie reagieren nicht auf Dehnung allein, sondern nur auf Reize senkrecht zur Hautoberfläche. Merkelzellen befinden sich im Stratum Basale oder Spinosum der Epidermis und haben fingerförmige Ausläufer nach oben ins Epithel hinein. Sie kommen vermehrt in der Epidermis von Handinnenflächen, Fußsohlen und in Haarscheiden vor. An sie treten von basal die Nervenfasern heran, wobei eine A-Beta Nervenfaser mehrere Merkelzellen innerviert. Der Komplex aus Merkelzellen und einer Nervenendigung wird als Merkelscheibe bezeichnet.

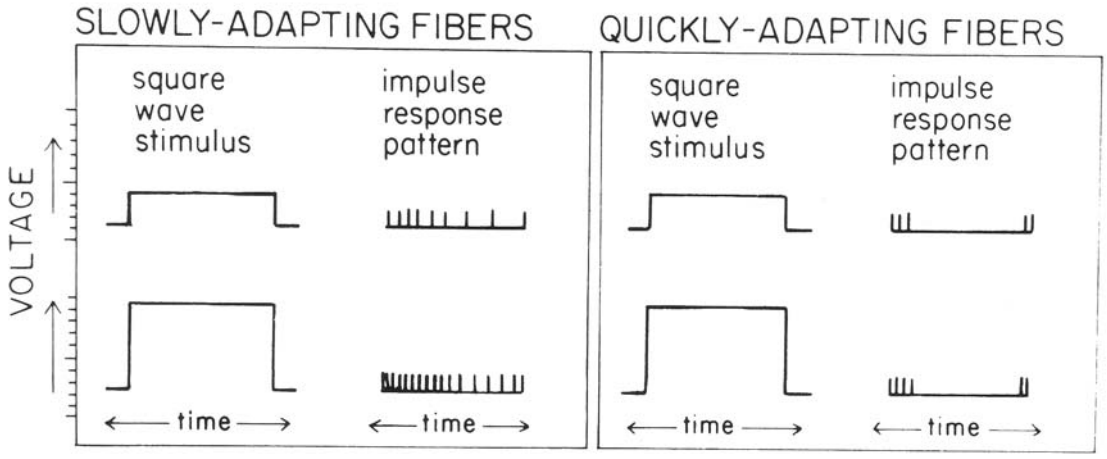


Abbildung 19 : Langsam und schnell adaptierende Mechanorezeptoren (aus Dellon AL 2000)

1.4.2.2 Meissner Körperchen (Schnell adaptierende Mechanorezeptoren)

Geschwindigkeitsrezeptoren liefern Informationen über die Änderung der Geschwindigkeit eines Hautreizes. Bei gleich bleibenden Reizen adaptieren sie ihre Impulsfrequenz sehr schnell, daher die Bezeichnung schnell adaptierend. Aktionspotentiale dieser Rezeptoren werden jeweils zu Beginn und Ende eines Stimulus abgegeben und nicht über die gesamte Dauer. Meissner Körperchen bestehen aus modifizierten Schwannzellen in deren Mitte sich Nervenendigungen befinden. Ein Meissner Körperchen wird jeweils von mehreren A-Beta Nervenfasern innerviert und ist umgeben von einer Bindegewebskapsel. Sie befinden sich hauptsächlich im Stratum Papillare der Dermis. Die Anzahl der Sensoren ist regional unterschiedlich und altersabhängig. So findet man zum Beispiel doppelt so viele Meissner Körperchen in der Leistenhaut der Fingerbeere wie in der Großzehe.

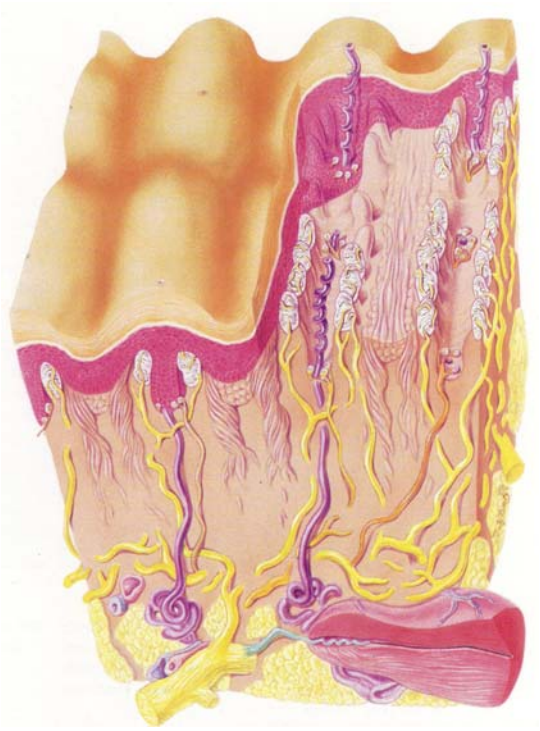


Abbildung 20 : Fingerpulpa (aus Dellon AL 2000).

Die Epidermis wurde teilweise entfernt um das Verhältnis zwischen sensorischen Körperchen und Nervenfasern darzustellen

1.4.3 Sensibilitätsmessung - Geschichte

Erste Versuche Sensibilität objektiv zu messen kamen von einem deutschen Physiologen, Max VON FREY. Er versuchte Ende des 19. Jahrhunderts mit Hilfe von Pferdehaaren und Schweineborsten zu berechnen, welchen Druck es benötigte um Berührungsempfindungen hervorzurufen. Um den Druck zu beurteilen, berechnete Frey um wie viel sich jedes Haar biegen musste. Diese Methode zur Sensibilitätsmessung war allerdings ungenau und von äußeren Einflüssen abhängig.

In den 1950zigern entwickelten Josephine SEMMES und Sidney WEINSTEIN die Semmes-Weinstein Monofilamente. Sie arbeiteten gemeinsam in New York und untersuchten Patienten nach Kopfschussverletzungen. Sie wollten mit Hilfe peripherer Sensibilitätsmessungen die zentralen Schäden nach solchen Verletzungen beurteilen. Im Vergleich zu den Freyschen Reizhaaren bestanden die Vorteile hauptsächlich darin, dass diese Filamente aus Nylon waren und somit nicht feuchtigkeitsempfindlich sind, wie Pferdehaar. Diese Filamente konnten in verschiedenen Stärken hergestellt werden und somit ein größeres Spektrum an Drücken messen. Diese Monofilamente wurden über die Jahre weiter entwickelt und verbessert. Sie sind auch heute noch weit verbreitet. Es gibt allerdings eine Reihe von Problemen in der Sensibilitätsmessung mit diesen Filamenten. Der ausgeübte Druck mit den Monofilamenten kann nicht genau bestimmt werden, sondern lediglich in einem Messbereich angegeben werden. So ist zum Beispiel der Druckbereich des 5.07 Filamentes (eines der gängigsten) in einem Bereich bis ca. 95 g/mm^2. Gesunde Patienten sind jedoch in der Lage einen Druck von 1 g/mm^2 zu spüren (z.B. an der Fingerpulpa). Es werden also nur ausgeprägte Schädigungen offensichtlich und minimale sensorische Verluste können mit dieser Methode nicht beurteilt werden. Die Untersuchung von Patienten mit Semmes-Weinstein Monofilamenten ist ähnlich wie die mit Freyschen Reizhaaren vom Untersucher abhängig. Obwohl die Monofilamente nicht durch Feuchtigkeit beeinflusst werden, so kann die Raumtemperatur die Biegung der Filamente beeinflussen. Die Abnutzung der Filamente ist für den Untersucher oft nicht zu erkennen, verändert die Messwerte aber deutlich.

1.4.4 Computergestützte Sensorische Funktionsanalyse

1989 entwickelte Alfred L. DELLON, Professor für Neurochirurgie und Plastische Chirurgie zusammen mit Nebosja KAVACEVIC, einem Raumfahrt-Ingenieur, eine Methode zur computergestützten sensorischen Funktionsanalyse, den „Pressure Specified Sensory Device „ (PSSD).

Abbildung 21 : Sensorische Messsonde (PSSD)

Abbildung 22 : Übersicht des PSSD mit Messsonden

Bei dieser Methode wird die Reizintensität, die Geschwindigkeitsintensität und die 2 Punkte Diskriminierung eines Reizes gemessen. Dokumentiert wird die Reizschwelle des Stimulus; also der minimalste Druck der benötigt wird um bei einem Patienten eine Berührungsempfindung auszulösen.

1.4.4.1 Statische Reizintensität vs. Geschwindigkeitsintensität

Der statische Schwellenreiz zeigt die Funktion der langsam adaptierenden Mechanorezeptoren (Merkelzellen) an. Der dynamische Schwellenreiz bezieht sich auf die Geschwindigkeitsintensität eines Reizes und somit die Funktion der schnell adaptierenden Rezeptoren (Meissner Körperchen). Der ausgeübte Druck wird in Gramm pro Quadrat Millimeter angegeben und ist als genauer Wert auf dem Computer abzulesen.

1.4.4.2 1 Punkt vs. 2 Punkt Diskriminierung

Die 1 Punkt Druckgrenzwerte geben Auskunft über die Funktion von sensorischen Mechanorezeptoren und deren innervierende Nervenfasern. Bei erhöhten Reizschwellenwerten handelt es sich um eine Dysfunktion der Rezeptoren, also die

sensorische Funktion an sich. Bei der 2Punkt Diskriminierung handelt es sich um die Perzeption von zwei unabhängigen Punkten in einem bestimmten Abstand zueinander. Die klassische 2Punkt Diskriminierung wurde als erstes von Weber 1853 beschrieben, bisher war es jedoch nicht möglich diese objektiv und quantitativ zu messen. Mit der 2Punkt Diskriminierung wird die Innervationsdichte gemessen. Eine erhöhte Reizschwelle lässt auf den Verlust von peripheren Rezeptoren und Degeneration von Nervenfasern schließen. Mit dem PSSD lässt sich der minimal benötigte Druck, zwei unabhängige konstante Punkte voneinander zu unterscheiden, messen. Der Druck wird auch hier in g/mm^2 gemessen, der Abstand in mm.

Die peripheren A-Beta Nervenfasern sind durch ihren großen Durchmesser sehr anfällig für Schädigungen durch Kompression und Ischämie. Bei einer Nervenkompression kommt es zum Verlust von peripheren A-Beta Fasern. Mechanische und ischämische Faktoren beeinträchtigen die Funktion, was zur Inhibition von Mikrozirkulation und axoplasmischem Transport führt. Die folgende intraneurale Narben- und Ödembildung führt zur Faserdegeneration (DELLON AL 2002, Kapitel 1, Seite 2-15). Wenn man die sensorischen Verluste betrachtet so ist bei einer Nervenkompression die statische 2 Punkt Reizschwelle als erstes erhöht, da es zu einer geringeren Innervationsdichte kommt. Bei peripherer Nervenregeneration (z.B. nach Carpal Tunnel Operation) zeigen die dynamischen 1 Punkt Werte als erstes eine regenerative Veränderung. Im Vergleich zu den herkömmlichen Methoden hat die computergestützte Sensibilitätsmessung eine Reihe von Vorteilen, die in diese Tabelle aufgeführt sind.

Vorteile der Computergestützten Sensibilitätsmessung
1. Keine Untersucherabhängigkeit
2. Genauer Messwert
3. Tägliche Diagnostik und Eichung des Gerätes
4. Keine Verletzungsgefahr
5. Keine Abnutzung
6. Nicht Invasiv

Tabelle 8 : Vorteile des PSSD

1.4.4.3 Validität der Messmethode

Um die computergestützte Messmethode mit den bisher durchgeführten Messungen vergleichen zu können wurden multiple Studien an gesunden Probanden sowie an Patienten mit Nervenkompressionssyndromen durchgeführt (DELLON AL 1992, DELLON AL 2000, Kapitel 5, Seite 64-80; DELLON ES 1992, 1993, 1995, 1997). Eine Studie von TASSLER (1995) konnte zeigen, dass die Sensitivität des PSSD an Patienten mit bekannten Nervenkompressionssyndromen der unteren Extremität vergleichsweise höher war als herkömmliche Nervenleitgeschwindigkeitstests.

1.5 Fragestellung

Ausgeprägte Verbrennungen involvieren das Nervensystem auf verschiedene Art und Weise. Bei schwerbrandverletzten Patienten führt die akute Zerstörung von peripheren, subkutanen Nerven, Hautrezeptoren und Nervenenden oft zu einem schlechten diskriminativen Sensorium und Dysästhesie. Die sensorischen Kapazitäten von kultivierten Hauttransplantaten sind bisher unbekannt.

In der vorliegenden Arbeit sollten unterschiedliche Charakteristika und Eigenschaften von CEA-transplantierten Arealen bei Schwerbrandverletzten untersucht werden. Mit Hilfe eines computer-gestützten Messverfahrens sollte die Sensibilität der mit autologen Keratinozyten bedeckten Verbrennungswunden gemessen und mit Spalthaut bedeckten Flächen bzw. unverbrannter Haut verglichen werden. Im Einzelnen lässt sich diese Zielsetzung in folgende Fragenkomplexe aufteilen:

1. Ist in den mit CEA-Transplantaten gedeckten Körperanteilen eine Sensibilität vorhanden?

2. Welche Sensibilitätsunterschiede bestehen zwischen autologen Keratinozyten und Spalthauttransplantaten?

3. Wie korreliert die Sensibilität von autolog-gedeckten Verbrennungswunden mit der Sensibilität unverbrannter Hautareale?

4. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der subjektiven Beschwerdesymptomatik der Patienten mit dem Ausmaß der kutanen Sensibilität?

2 Material und Methoden

2.1 Demographische Daten

Rekrutiert wurden Probanden, die in einem Zeitraum von 1989 bis 2000 im Baltimore Regional Burns Center sowie im Unfallkrankenhaus Berlin Marzahn behandelt wurden. Die Probanden waren teilnahmeberechtigt, wenn sie zwischen 18 und 60 Jahren alt waren und II. – III. gradige Verbrennungen der Oberen und Unteren Extremitäten erlitten hatten. Alle Patienten wurden erst drei oder mehr Jahre nach Krankenhausentlassung untersucht (Mittlerer Nachbeobachtungszeitpunkt (Follow-Up): 5.7 Jahre), um die Langzeitergebnisse nach Keratinozytentransplantation beurteilen zu können. Zusätzlich sollte die Wundheilung abgeschlossen und die Narbenbildung ausgereift sein. Die axonale Regeneration und sensorische kortikale Adaptation als Folge von Verletzung ist nach einem Zeitraum von 18 Monaten maximiert (MURDOCH/MCALLISTER 1994). Sensibilitätsuntersuchungen sollten bei diesen Patienten also nicht zu einen früherem Zeitpunkt durchgeführt werden.

Mit Ausnahme von zwischenzeitlich verstorbenen Patienten konnten initial 26 Probanden ermittelt werden. Von diesen waren 3 Patienten unbekannt verzogen und von den verbleibenden 23 Patienten mussten aufgrund von Exklusionskriterien weitere 8 von dieser Studie ausgeschlossen werden (siehe 2.1.1). Untersucht wurden insgesamt 15 Patienten. Alle hatten Verbrennungen von mehr als 50% der KOF (50-90%, Durchschnittliche vKOF 67.7%) erlitten. 13 der untersuchten Patienten hatten zusätzlich ein Inhalationstrauma, welches durch Bronchoskopie am Aufnahmetag diagnostiziert wurde. Eine Biopsie zur Herstellung der Keratinozyten wurde bei allen in der ersten operativen Sitzung entnommen. Die Entnahme erfolgte an einem beliebigen unverbrannten Hautareal.

2.1.1 Inklusionskriterien

1. Überlebende Schwerstverbrannte
2. Verbrennungen mit einem Mindestausmaß von 50% vKOF
3. Nachbeobachtungszeitpunkt mindestens 18 Monate nach Verbrennung
4. Integrität der CEAs

2.1.2 Ausschlusskriterien

5. Amputation einer Oberen/Unteren Extremität (N=1)
   Dies war um sicherzustellen, dass keine Schädigungen der drei oberen bzw. zwei unteren Extremitäten Nerven vorlagen. Bei vier der untersuchten Patienten waren ein oder mehrere Finger bzw. Zehen amputiert worden.

6. Systemische Erkrankungen (N=1)
   Diabetes Mellitus, bekannte Polyneuropathien bzw. Nervenkompression, Alkohol Abusus und systemische Hauterkrankungen der Extremitäten. Diese können die sensorische Funktion beeinträchtigen

7. Psychiatrische Erkrankungen (N=2)
   Vorbekannte psychiatrische Erkrankungen haben möglicherweise Einfluss auf die taktile Sensibilität und auf die Therapiebefolgung der Patienten während der Messungen

8. Unpassendes Verbrennungsmuster (N=1)
   Eingeschlossen wurden nur Patienten bei denen CEA auf die Extremitäten transplantiert wurde. Einer der Patienten hatte kultivierte Transplantate ausschließlich am Rumpf erhalten und war somit für diese Studie disqualifiziert

9. Ulzerierte / Nachtransplantierte Hautareale (N=1)
   Bei einem der Probanden wurden die mit CEA gedeckten Areale aufgrund starker Ulzeration mit Spalthauttransplantaten nachgedeckt. Dieser Patient wurde ausgeschlossen um keine Vermischung der Hauttypen zu haben.

10. Unzureichende Dokumentation der CEA transplantierten Areale (N=2)

2.1.3 Indikationen für kultivierte Keratinozyten Transplantate

1. Unzureichendes Ausmaß autologer Haut bei massiven Verbrennungen

2. Systemische Hauterkrankungen die die Benutzung von autologer Haut unmöglich machen (z.B. Corticoid Therapie, Psoriasis, Skleroderma)

3. Altersextreme (Kinder < 1 Jahr und ältere Patienten).
   Bei diesen Patienten ist die Dermis sehr dünn und Spalthauttransplantate sind daher oft nicht möglich.

2.1.4 Transplantation und Beurteilung der Keratinozyten Transplantate

Die benutzten Keratinozyten Sheets waren alle nach dem gleichen Herstellungsprozess kultiviert worden (Green Methode). Alle Hautbiopsien der Studienpatienten wurden an Genzyme Tissue Repair geschickt und mittels gleichem Verfahren hergestellt.

Die serielle epifasziale Nekrektomie erfolgte in mehreren operativen Sitzungen. Eine temporäre Wundbedeckung der zu transplantierenden Areale erfolgte mittels Allograft. Zum Zeitpunkt der Transplantation wurde die Fremdhaut komplett entfernt und die CEA Sheets wurden zusammen mit einem Baumwollträger auf dem Wundgrund befestigt (wie in den ABBILDUNGEN 38&39 gezeigt). Eine postoperative Ruhigstellung von zehn Tagen erfolgte bevor das Trägermaterial entfernt wurde. Der Final Take der transplantierten Areale wurde nach einer Einheilungszeit von 12 Wochen endgültig beurteilt.

2.1.5 Patientendaten

Insgesamt wurden 15 Patienten untersucht. Das Alter der Patienten betrug im Schnitt 38.7 Jahre (19-59 Jahre) mit einem Verbrennungsausmaß von 67.7 % (50-90). Von der verbrannten Fläche waren durchschnittlich 52.1% drittgradig (30-80%). Der durchschnittliche Nachuntersuchungszeitraum betrug 5.7 Jahre (3.1 – 9.1 Jahre). Jedes transpantierte CEA-Sheet hatte ein Ausmaß von 25 cm^2. Die Anzahl der transplantierten Quadrate betrug im Schnitt 47.6 (25-81), welches ein Flächenausmaß von 1190 cm^2 ergab (625-2025).

Alter, Verbrennungsausmaß und Anzahl der verwendeten CEA-Sheets sowie die Einheilungsrate und der Nachuntersuchungszeitraum aller Patienten wurden in der unten aufgeführten Tabelle dokumentiert.

Patient	Alter	KOF	3.Grad	CEA „Quadrate “ (Sheets)	Fläche (X25=cm^2)		Nach-untersuchung Jahre
1	30	90	50	40	1000	40	5.2
2	36	79	70	40	1000	100	3.4
3	32	54	50	25	625	50	6.0
4	32	80	50	30	750	60	3.8
5	44	55	45	40	1000	90	9.1
6	59	77	60	42	1050	60	5.2
7	26	90	80	60	1500	90	7.4
8	19	50	35	80	2000	65	4.5
9	37	58	38	63	1575	40	7.3
10	44	55	45	40	1000	90	7.9
11	37	66	66	48	1200	95	3.1
12	54	75	30	81	2025	57	4.8
13	45	55	50	40	1000	35	8.1
14	42	60	55	60	1500	50	4.2
15	43	71	58	25	625	50	5.1
Mittel-wert	38.7	67.7	52.1	47.6	1190.0	64.8	5.7
Bereich	19-59	50-90	30-80	25-81	625-2025	35-100	3.1-9.1

Tabelle 9 : Patientendaten

2.1.6 Klinisches Erscheinungsbild und subjektive Symptomatik der Patienten

Alle Patienten wurden zusätzlich zu den Sensibilitätsmessungen über folgende subjektive Symptome gefragt:

1. Besteht subjektiv eine Sensibilitätsminderung der CEA-Areale?
2. Besteht eine Überempfindlichkeit in den autologen Hautflächen?
3. Leiden die Patienten an Schmerzen?
4. Besteht Juckreiz?
5. Besteht eine Hitzeintoleranz?
6. Sind die CEA transplantierten Stellen anfällig gegenüber Traumata oder Scheerkräften?
7. Tritt eine spontane Blasenbildung der CEA Areale auf?

2.1.7 Kontrollpatienten

Die Anzahl der Teilnehmer der Kontrollgruppe wurde auf 50 festgelegt, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu gewährleisten und um „Normwerte“ der verschiedenen Hautareale zu ermitteln. Die Probanden wurden den Verbrennungspatienten altersgemäß (+/- 4 Jahre) angepasst. Keiner der Probanden hatte systemische Hauterkrankungen, neurologische Erkrankungen bzw. Hauttransplantate oder Verbrennungen. Die Hautareale wurden ebenfalls in lateralen und medialen Oberarm, sowie volaren und dorsalen Unterarm und lateralen und medialen Ober- bzw. Unterschenkel eingeteilt.

2.2 Methodologische Einteilung

2.2.1 Messung verschiedener Hauttypen

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der Patienten im Verbrennungszentrum, wurden die erlittenen Verbrennungen mittels einer Lund and Browder Chart erfasst und dokumentiert. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes wurde während jeder operativen Sitzung in einer weiteren Zeichnung die exzidierten und transplantierten Areale, sowie die mit Keratinozyten gedeckten Areale genau markiert.

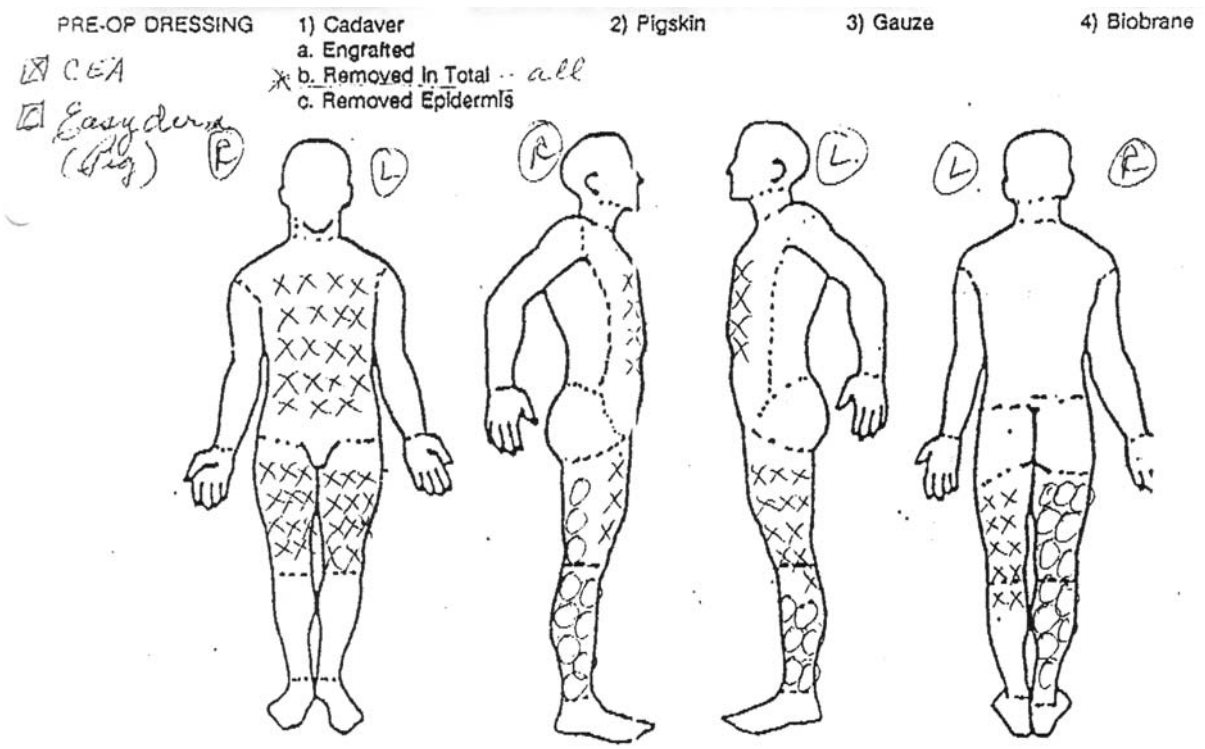


Abbildung 23 : Original Abbildung der CEA Transplantation in einer operativen Sitzung

Anhand der dokumentierten Areale konnten in der Nachuntersuchung verschiedene Hauttypen unterschieden werden. Die Sensibilitätsmessung bezog sich auf obere und untere Extremitäten. Verbrennungen am Thorax, Abdomen und Rücken waren für diese Untersuchung nicht relevant. Die Extremitäten wurden in je 4 verschiedene Areale eingeteilt (lateraler und medialer Oberarm, dorsaler und volarer (palmarer) Unterarm, lateraler und medialer Ober- und Unterschenkel). Gemessen wurden nur reizlose und verheilte Hautareale, Patienten mit ulzerierten/infizierten Arealen wurden nicht untersucht. Das zu messende Hautareal musste einen Mindestdurchmesser von 15 cm haben, mit einem Abstand von 7.5

cm zum nächsten Hautareal. Somit wurden nicht alle Hauttypen an gleichen Stellen gemessen. Um die verschienen Areale statistisch auswerten zu können wurden sie später weiter zusammengefasst.

2.2.1.1 Einteilung der Hautareale

Die Einteilung der verschiedenen Areale erfolgte in obere und untere Extremität. Die beiden nächsten Abbildungen zeigen die schematische Ansicht der oberen Extremität mit ihren sensiblen Innervationsfeldern.

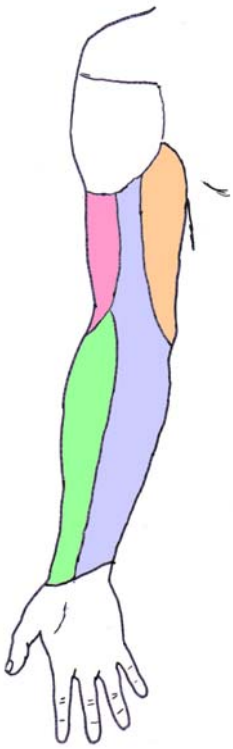


Abbildung 24 : Obere Extremität – Palmar (volar)

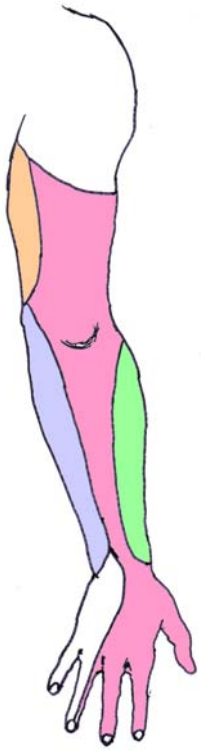
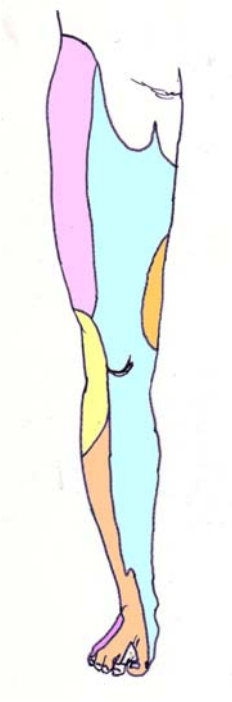


Abbildung 25 : Obere Extremität - Dorsal

Legende: Blau – Nervus Musculocutaneus
Grün – Nervus Cutnaneous Antebrachii medialis
Orange – Nervus Intercostobrachialis
Rosa – Nervus Radialis

Die obere Extremität wurde weiter unterteilt in lateralen und medialen Oberarm, sowie dorsalen und palmaren Unterarm. Sensibilität des medialen Oberarmes wurde 10 cm oberhalb des medialen Epicondylus im Versorgungsbebiet des Nervus Intercostobrachialis gemessen

(hier dargestellt in Orange). Die Messungen des lateralen Oberarmes erfolgten 10 cm oberhalb des lateralen Epicondylus im Versorgungsgebiet des Nervus Radialis (rosa). Messungen des Unterarmes erfolgten jeweils 15 cm unterhalb des medialen bzw. lateralen Epicondylus im Versorgungsgebiet des Nervus Cutaneous Antebrachii medialis bzw. Nervus Musculocutaneous. Diese Einteilung erfolgte um möglichst identische Areale zwischen den einzelnen Patienten zu haben. Eine ähnliche Einteilung der Hautareale erfolgte an den unteren Extremitäten, wie in den nächsten zwei Abbildungen schematisch dargestellt wird.



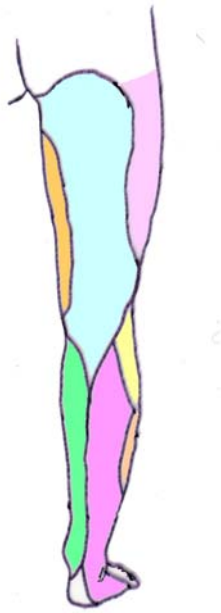


Abbildung 26 : Untere Extremität – Ventral

Abbildung 27 : Untere Extremität - Dorsal

Legende: Blau – Nervus Cuntaneus Femoris medialis
Grün – Nervus Saphenus
Lila – Nervus Cutaneus Femoris lateralis
Orange – Nervus Peroneus Superficialis

Messungen der Sensibilität im Oberschenkel und Unterschenkel erfolgten 15 cm oberhalb des medialen und lateralen Knies (Nervus Cutaneus Femoris medialis und lateralis) sowie 10cm unterhalb des Fibula- bzw. Tibiakopfes (Nervus Peroneus Superficialis und Nervus Saphenus).

2.3 Messung der statischen ein und zwei Punkt Diskriminierung

Bei der computergestützten sensorischen Funktionsanalyse kann sowohl die statische Reizintensität als auch die Geschwindigkeitsintensität gemessen werden. Die taktile Sensibilität der partizipierenden Patienten war so beeinträchtigt, dass es bei keinem möglich war, die Geschwindigkeitsintensität zu messen. Unsere Untersuchungen mussten somit auf die statische 1Punkt und 2Punkt Diskriminierung beschränkt werden.

Das PSSD besteht aus verschiedenen Messsonden, einem Signalgeber für die Patienten, einem Laptop und einem Drucker.

Abbildung 28 : Außenansicht des PSSD

Abbildung 29 : PSSD- Gerät mit Messsonden

2.3.1 Kalibrierung

Bei erstmaligem Einschalten des Gerätes läuft eine Autokalibrierung, die den Computer auf mögliche Fehler überprüft. Da die Messsonde in Relation zur messenden Körperoberfläche variiert, wird das Gerät vor jedem neuen Test geeicht um den Einfluss der Schwerkraft auszuschließen. Das PSSD-Gerät gesteht aus zwei abgerundeten Metallsonden. Sie werden als Stimulus für das jeweilige Hautareal benutzt und sind an einen elektromechanischen Umwandler angeschlossen, der direkt mit dem Computer verbunden ist.

Abbildung 30 : Einzelne Messsonden

Abbildung 31 : Sensorische Messsonde

2.3.2 Messung

Der PSSD wird auf die zu messende Körperoberfläche gehalten. Der ausgeübte Druck sollte langsam und kontinuierlich erhöht werden. Der Patient löst bei erstmaliger Berührungsempfindung über Signalgeber ein Signal aus. Der gemessene Druck wird im Computer festgehalten, so dass eine zusätzliche Erhöhung des Druckes den Messwert nicht beeinflusst. Die Reizschwelle ist der Wert, bei dem der Patient den Druckstimulus das erste Mal wahrnimmt. Ist ein Areal asensibel, so schaltet sich das Gerät bei einem Druck von 105 g/mm^2 automatisch ab. Bei höheren Drücken besteht die Verletzungsgefahr des Patienten.

Abbildung 32 : Nachgestelle Messung (1)

Abbildung 33 : Nachgestelle Messung (2)

2.3.3 Auswertung

Der Versuch wird an gleicher Stelle fünfmal wiederholt. Danach werden der höchste und der niedrigste gemessene Wert verworfen um die mögliche Fehlerquote zu minimieren. Aus den übrigen drei Werten wird ein Mittelwert errechnet, der dann die Reizschwelle für die gemessene Körperoberfläche darstellt.

2.3.3.1 Ein- und Zweipunkt Messung

Es können bei dem PSSD eine Sonde einzeln oder aber auch beide Sonden benutzt werden. Wird nur eine Sonde benutzt so messen wir die Reizintensität. Eine erhöhte Reizintensität zeigt die Dysfunktion von Berührungsrezeptoren und deren innervierende Nervenfasern. Mit dem PSSD kann der minimale Druck der benötigt wird zwei unabhängige konstante Punkte voneinander zu unterscheiden gemessen werden. Der Druck wird auch hier in Gramm/mm^2 gemessen und der benötigte Abstand in mm. Mit der 2-Punkt Diskriminierung (2PS) wird die Innervationsdichte gemessen. Ein größerer Abstand zwischen den Sonden gleicht dem Verlust

von Rezeptoren und der Degeneration von dazugehörigen Nervenfasern. Initial wird die spürbare Entfernung eines Reizes mit Hilfe des Disc-Criminator geprüft um dann das Gerät einzustellen und die Messung durchzuführen.

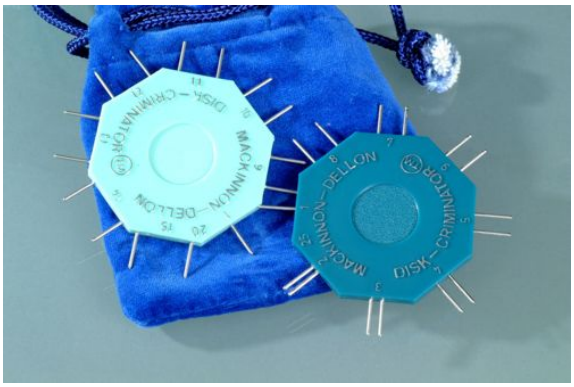


Abbildung 34 : Disc-Criminator

Abbildung 35 : Nachgestelle Messung der Hand (3)

Abbildung 36 : Nachgestellte Messung der Hand (4)

2.3.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse können kumulativ ausgedruckt werden, so dass der Seitenvergleich und Unterschiede in der 1PS und 2PS offensichtlich werden.

3 Ergebnisse

3.1 Klinisches Erscheinungsbild der Patienten

Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die subjektive Beschwerdesymptomatik der Patienten.

Problematik	Patient 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Insgesamt
Sensibilitäts-Minderung	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
Hyperpathie	1	1	1	1		1	1		1	1	1					9
Schmerzen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15
Juckreiz		1			1			1		1	1		1	1		7
Hitzeintoleranz											1					1
Traumata	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		14
Verminderte Toleranz von Scheerkräften	1		1	1	1	1	1		1	1	1		1	1		11
Spontane Blasenbildung	1		1		1	1	1		1	1	1		1	1		9

Tabelle 10 : Subjektive Beschwerdesymptomatik der Patienten

3.2 Gruppierung für die Statistische Auswertung

Status:	1 = Patient	
	2 = Kontrolle	
Hautareal (USC):	1 = Unverbrannt	(U)
	2 = Spalthaut	(S)
	3 = Keratinozyten	(C)
	4 = Unverbrannt Kontrolle	
Körperregion (Ort):	1 = Oberarm lateral	(OAL)
	2 = Oberarm medial	(OAM)
	3 = Unterarm dorsal	(UAD)
	4 = Unterarm volar	(UAV)
	5 = Oberschenkel lateral	(OSL)
	6 = Oberschenkel medial	(OSM)
	7 = Unterschenkel lateral	(USL)
	8 = Unterschenkel medial	(USM)
Zusammengefasste Körperregionen:	1 = Oberarm	(OA)
	2 = Unterarm	(UA)
	3 = Oberschenkel	(OS)
	4 = Unterschenkel	(US)
Messwerte:	1 PS = Einpunkt Diskriminierung (g/mm^2)	
	2 PS = Zweitpunkt Diskriminierung (g/mm^2 und mm)	
	2 PP = Zweipunkt Diskriminierung Druck (g/mm^2)	
	2 PD = Zweipunkt Diskriminierung Entfernung (mm)	

3.3 Vorstudie der Kontrollpatienten

Die Ergebnisse der Messungen verschiedener Körperregionen der Kontrollpatienten wurden zusammengefasst. Dies geschah, um eine möglichst große Anzahl von Hautarealen miteinander vergleichen zu können. In der Varianz Analyse für mehr als zwei Gruppen (ANOVA), zeigt sich daß es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Arealen gibt, wie in der nächsten Tabelle gezeigt. Dies ist konform mit unserer Annahme, dass taktile Sensibilität regional variiert.

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
1PS	OAL	50	,758	,3615	,0511	,655	,861	,3	1,6
	OAM	50	,782	,3629	,0513	,679	,885	,3	2,0
	UAD	50	,832	,3537	,0500	,731	,933	,3	1,6
	UAV	50	,816	,3548	,0502	,715	,917	,3	1,7
	OSL	50	1,026	,4019	,0568	,912	1,140	,3	1,9
	OSM	50	,846	,3638	,0514	,743	,949	,3	2,2
	USL	50	1,056	,4367	,0618	,932	1,180	,4	2,4
	USM	50	1,052	,4268	,0604	,931	1,173	,5	2,8
	Total	400	,896	,3987	,0199	,857	,935	,3	2,8
2PP	OAL	50	7,978	3,1221	,4415	7,091	8,865	2,8	15,9
	OAM	50	7,992	3,6268	,5129	6,961	9,023	1,6	16,9
	UAD	50	5,386	2,6992	,3817	4,619	6,153	1,7	13,6
	UAV	50	5,308	2,7907	,3947	4,515	6,101	,9	16,3
	OSL	50	5,610	2,8782	,4070	4,792	6,428	2,1	13,4
	OSM	50	5,726	3,4525	,4883	4,745	6,707	2,0	16,2
	USL	50	5,864	2,7020	,3821	5,096	6,632	2,2	15,0
	USM	50	5,788	3,1531	,4459	4,892	6,684	2,0	15,3
	Total	400	6,207	3,2172	,1609	5,890	6,523	,9	16,9
2PD	OAL	50	12,988	2,3741	,3358	12,313	13,663	8,5	19,5
	OAM	50	13,204	2,2863	,3233	12,554	13,854	9,2	20,0
	UAD	50	7,284	1,8617	,2633	6,755	7,813	5,5	15,0
	UAV	50	7,052	1,4890	,2106	6,629	7,475	5,5	12,9
	OSL	50	12,462	1,7907	,2532	11,953	12,971	8,0	16,1
	OSM	50	12,438	1,9561	,2766	11,882	12,994	8,0	17,6
	USL	50	7,020	,7203	,1019	6,815	7,225	6,3	8,4
	USM	50	7,080	,8313	,1176	6,844	7,316	6,3	10,0
	Total	400	9,941	3,3385	,1669	9,613	10,269	5,5	20,0

Tabelle 11 : Varianz Analyse der Kontrollpatienten (alle Körperregionen)

Der Homogenitätstest der Varianzen für diese Areale zeigt signifikante Unterschiede in der Einpunkt Diskriminierung (1PS) sowie für den ausgeübten Druck bei der Zweipunkt Diskriminierung (2PP). Eine Homogenität besteht also nicht.

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1PS	,410	7	392	,896
2PP	1,328	7	392	,236
2PD	7,063	7	392	,000

Tabelle 12 : Homogenitätstest der Varianzen (alle Körperregionen)

3.3.1 Gruppierung der verschiedenen Hautareale

Wurden die lateralen und medialen Bezirke der einzelnen Extremitäten zusammengefasst so zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt.

3.3.1.1 t-Test Gruppe 1 und 2 (lateraler und medialer Oberarm)

Die Messungen der einzelnen Hautareale, wurden als Gruppenstatistik zusammengefasst. Der Mittelwert, die Standard Deviation und der Standard Error wurden ermittelt.

Group Statistics

	Ort	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	OAL	50	,758	,3615	,0511
	OAM	50	,782	,3629	,0513
2PP	OAL	50	7,978	3,1221	,4415
	OAM	50	7,992	3,6268	,5129
2PD	OAL	50	12,988	2,3741	,3358
	OAM	50	13,204	2,2863	,3233

Tabelle 13 : Gruppenstatistik OAL vs. OAM

Zur statistischen Auswertung wurde der Zwei-Stichproben t-Test für unabhängige Varianzen gewählt. Obwohl streng genommen alle Messungen an den gleichen Patienten durchgeführt wurden sind die einzelnen Hautareale unabhängig von einander, was auch für unsere Varianzen gilt.

Vor jedem t-Test, wurde ein Levene's Test durchgeführt um die Gleichheit der Varianzen zu überprüfen. Bei Gleichheit der Varianzen zwischen lateralem und medialem Oberarm kann der P-Wert jeweils in der ersten Zeile abgelesen werden. Bei der 1Punkt Diskriminierung (1PS) ist $p=0.741$ ($p>0.05$). Somit gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen OAL und OAM.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	,557	,457	-,331	98	,741	-,024	,0724	-,1677	,1197
	Equal variances not assumed			-,331	97,998	,741	-,024	,0724	-,1677	,1197
2PP	Equal variances assumed	1,348	,248	-,021	98	,984	-,014	,6768	-1,3570	1,3290
	Equal variances not assumed			-,021	95,879	,984	-,014	,6768	-1,3574	1,3294
2PD	Equal variances assumed	,004	,947	-,463	98	,644	-,216	,4661	-1,1410	,7090
	Equal variances not assumed			-,463	97,861	,644	-,216	,4661	-1,1410	,7090

Tabelle 14 : t-Test OAL vs. OAM

3.3.1.2 t-Test Gruppe 3 und 4 (dorsaler und volarer Unterarm)

Group Statistics

	Lokalisation	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1 PS	UAD	50	,832	,3537	,0500
	UAV	50	,816	,3548	,0502
2 PP	UAD	50	5,386	2,6992	,3817
	UAV	50	5,308	2,7907	,3947
2 PD	UAD	50	7,28	1,862	,263
	UAV	50	7,05	1,489	,211

Tabelle 15 : Gruppenstatistik UAD vs. UAV

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1 PS	Equal variances assumed	,144	,705	,226	98	,822	,016	,0708	-,1246	,1566
	Equal variances not assumed			,226	97,999	,822	,016	,0708	-,1246	,1566
2 PP	Equal variances assumed	,002	,964	,142	98	,887	,078	,5491	-1,0116	1,1676
	Equal variances not assumed			,142	97,891	,887	,078	,5491	-1,0116	1,1676
2 PD	Equal variances assumed	1,418	,237	,688	98	,493	,23	,337	-,437	,901
	Equal variances not assumed			,688	93,487	,493	,23	,337	-,437	,901

Tabelle 16 : t-Test UAD vs. UAL

3.3.1.3 t-Test Gruppe 5 und 6 (lateraler und medialer Oberschenkel)

Group Statistics

	Lokalisation	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1 PS	OSL	50	1,026	,4019	,0568
	OSM	50	,846	,3638	,0514
2 PP	OSL	50	5,610	2,8782	,4070
	OSM	50	5,726	3,4525	,4883
2 PD	OSL	50	12,46	1,791	,253
	OSM	50	12,44	1,956	,277

Tabelle 17 : Gruppenstatistik OSL vs. OSM

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1 PS	Equal variances assumed	1,137	,289	2,348	98	,021	,180	,0767	,0279	,3321
	Equal variances not assumed			2,348	97,040	,021	,180	,0767	,0278	,3322
2 PP	Equal variances assumed	,410	,523	-,182	98	,856	-,116	,6357	-1,3775	1,1455
	Equal variances not assumed			-,182	94,925	,856	-,116	,6357	-1,3780	1,1460
2 PD	Equal variances assumed	,347	,557	,064	98	,949	,02	,375	-,720	,768
	Equal variances not assumed			,064	97,244	,949	,02	,375	-,720	,768

Tabelle 18 : t-Test OSL vs. OSM

3.3.1.4 t-Test Gruppe 7 und 8 (lateraler und medialer Unterschenkel)

Group Statistics

	Lokalisation	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1 PS	USL	50	1,056	,4367	,0618
	USM	50	1,052	,4268	,0604
2 PP	USL	50	5,864	2,7020	,3821
	USM	50	5,788	3,1531	,4459
2 PD	USL	50	7,02	,720	,102
	USM	50	7,08	,831	,118

Tabelle 19 : Gruppenstatistik USL vs. USM

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1 PS	Equal variances assumed	,489	,486	,046	98	,963	,004	,0864	-,1674	,1754
	Equal variances not assumed			,046	97,949	,963	,004	,0864	-,1674	,1754
2 PP	Equal variances assumed	1,677	,198	,129	98	,897	,076	,5872	-1,0894	1,2414
	Equal variances not assumed			,129	95,753	,897	,076	,5872	-1,0897	1,2417
2 PD	Equal variances assumed	,768	,383	-,386	98	,701	-,06	,156	-,369	,249
	Equal variances not assumed			-,386	96,053	,701	-,06	,156	-,369	,249

Tabelle 20 : t-Test USL vs. USM

3.3.2 Zusammenfassung der statistischen Auswertung der Kontrollpatienten

Die statische Einpunkt Diskriminierung (ED) variiert in den verschieden Hautarealen nur minimal. Der benötigte Druck des jeweilig lateralen und medialen Hautareals ist miteinander vergleichbar. Die durchgeführten statistischen Analysen mittels des Zwei Stichproben t-Test für unabhängige Stichproben haben gezeigt, daß es zwischen den lateralen und medialen Hautarealen keine signifikanten Unterschiede im Bereich des Ober- und Unterarms, sowie des Unterschenkels gibt. Bei den Messungen am Oberschenkel gab es bei der ED statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messungen am lateralen und am medialen Oberschenkel, wie auch in dem nächsten Box Plot zu erkennen ist. Diese Unterschiede liegen allerdings in einem Druckbereich von 0.5 g/mm^2. Klinisch hat dies keine Relevanz.

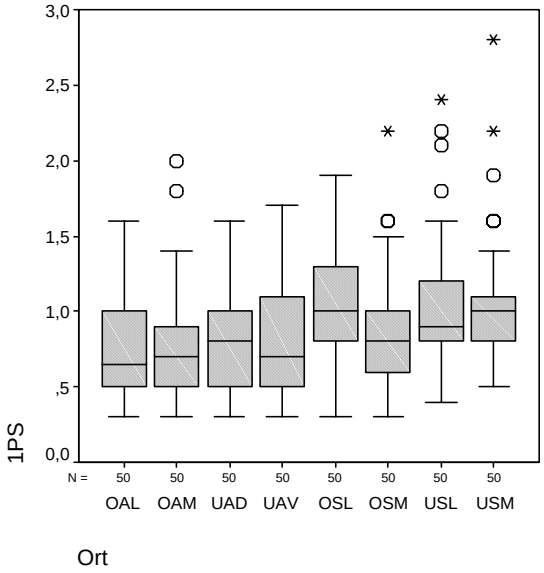


Tabelle 21 : Einpunkt Diskriminierung bei Kontrollpatienten (g/mm^2)

Die Messungen der Zweipunkt Diskriminierung zeigen (Tabelle 21 und 22) eindeutig keine Unterschiede zwischen den lateralen und medialen Arealen. Die Sensibilitätsmessungen der Kontrollprobanden zeigten eine relativ große Variation zwischen einzelnen Subjekten. Die horizontal verlaufende Linie in diesen Box Plots bezeichnet den Median Wert. Die in Blöcken zusammengefassten Areale sind jeweils die Werte zwischen 25 und 75%.

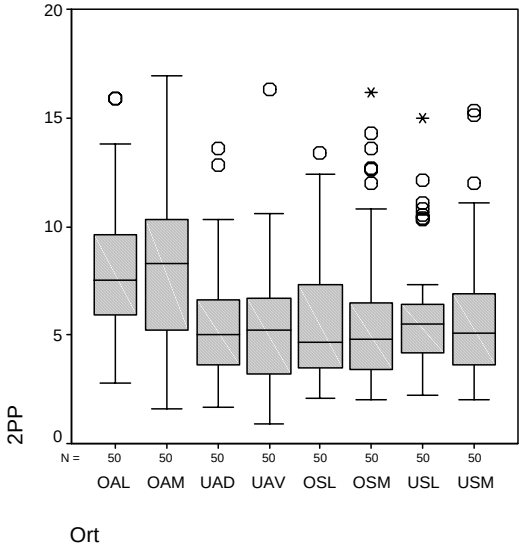


Tabelle 22 : Zweipunkt Diskriminierung – Druck (g/mm^2)

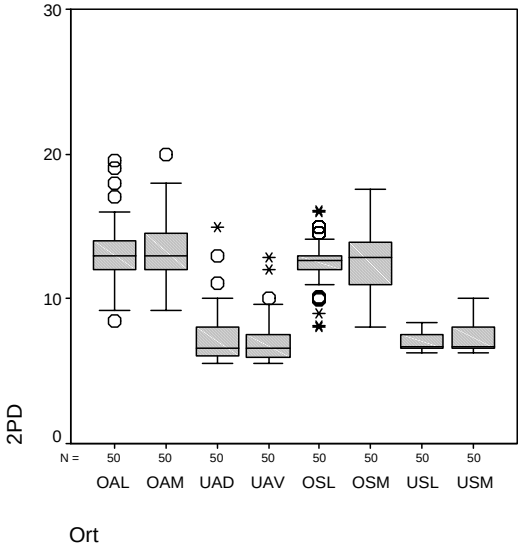


Tabelle 23 : Zweipunkt Diskriminierung - Entfernung (mm)

Aufgrund der durchgeführten statistischen Auswertung, konnten die gemessenen Hautareale in Ober- und Unterarm (Gruppe 1 und 2) sowie in Ober- und Unterschenkel (Gruppe 3 und 4) weiter zusammengefasst werden. Dies erlaubt es größere Areale miteinander zu vergleichen um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

3.4 Verbrennungspatienten

In der nächsten Tabelle sind alle Messungen der teilnehmenden Verbrennungspatienten gezeigt. Um die unterschiedlichen Hauttypen an den einzelnen Arealen zu verdeutlichen wurden diese farbig kodiert (Blau = Keratinozyten, Rosa = Spalthaut, Grün = Unverbrannt). Die oberen Spalten des jeweiligen Patienten beziehen sich auf den gemessenen Druck der ED und PD. Die Unteren stellen die gemessene Entfernung dar.

Patient	Age	TBSA	OAL		OAM		UAD		UAV		OSL		OSM		USL		USM	
1	30	90	19,4	S 21.1	14,1	S 17,2			6,3	U 12.4	31,2	C 26.1	28,4	C 29.2	11,1	S 17.3		
				14,3		8,4				13,1		12,1		14,1		13,1		
2	36	79	8,4	U 21,2	22,4	C 19,1	21,2	S 14,1			16,4	S 22,1					24,2	C 19,1
				14,1		7,8		8,9				17,4						14,3
3	32	54	11,1	U 13,2	21,3	S 28,5	5,3	U 8,1					24,1	C 19,4	18,1	S 14,3	34,1	C 36,2
				11,3		17,1		9,7						11,8		9,2		19,9
4	32	80			37,1	C 29,4	17,2	S 16,1	19,4	C 21,2	23,4	S 21,0	4,1	U 11,4	16,2	C 17,1	8,2	U 17,1
						12,1		9,7		16,1		9,1		13,0		14,3		7,6
5	44	55	22,4	S 11,1	9,8	U 11,4	27,1	C 22,1			29,4	C 30,1	18,2	S 14,1	4,1	U 12,4	34,1	C 36,2
				7,4		9,7		17,4				16,4		11,2		14,7		18,9
6	59	77	28,1	C 26,4	12,2	S 14,1	20,4	S 24,3	4,3	U 9,2	14,2	C 17,1			43,1	C 42,1	15,2	S 11,1
				17,2		6,7		18,4		16,4		13,0				16,4		13,4
7	26	90	45,2	C 36,1	48,2	C 47,1	24,1	S 26,1	23,0	S 19,4			52,1	C 48,2	3,2	U 8.9	32,1	C 22,4
				17,1		16,4		18,2		14,1				17,1		14,1		12,4
8	19	50	26,4	S 19,1	24,1	C 26,7	7,1	U 11,3	36,7	C 42,1	42,4	C 38,1	11,1	S 9,4	44,8	C 29.4	2,7	U 9,4
				7,4		11,8		16,1		19,1		18,1		17,1		17,2		13,2
9	37	58			34,2	C 19.8	24,2	C 26,1	9,2	S 14,1	9,4	U 17,1	29,1	C 17,2	23,1	C 14,7	8,3	S 7,1
						14,3		12,8		9,2		14,2		16,4		16,3		4,2
10	44	55	21,3	C 19,2	6,4	U 14,1	19,7	S 24,1	19,2	C 16,2	21,2	C 20,3	14,7	S 19,1	4,3	U 13,8	24,1	C 18,2
				16,4		9,2		14,7		17,0		13,2		18,4		14,1		14,2
11	37	66			28,4	C 21,3	22,1	C 27,4	13,2	U 19,4	19,4	C 18,1	24,1	C 23,6	19,7	S 18,1	22,3	S 27,1
						19,4		17,2		12,1		14,3		13,2		17,3		14,2
12	54	75	27,3	C 31,4	21,2	S 27,4	31,4	C 34,7	29,4	S 31,2	36,4	C 21,2	8,4	U 11,2	22,1	C 16,4	26,4	C 24,1
				17,4		19,4		14,1		14,1		16,2		7,8		5,4		9,8
13	45	55			18,2	C 17,1	10,1	U 14,2	36,4	C 42,2			19,4	S 24,1	24,1	S 32,1	46,4	C 31,2
						16,2		4,3		19,2				16,3		12,2		16,2
14	42	60	28,1	S 19,2	7,8	U 9,1	23,4	C 19,1	20,4	S 18,1	26,4	C 31,2	22,4	S 27,1	27,2	C 31,3	3,1	U 7,4
				17,3		12,2		18,2		9,7		14,2		17,3		12,9		5,2
15	43	71	29,1	C 36,4	21,4	S 22,2	31,4	C 29,1	4,9	U 7,2	20,3	S 19,4	34,1	C 29,4	1,7	U 11,1	29,3	S 34,1
				15,1		13,8		14,3		11,1		11,8		16,4		12,5		19,4

Tabelle 24 : Messungen der unterschiedlichen Hautareale bei Verbrennungspatienten

3.4.1 Varianzanalyse der Verbrennungspatienten

Zunächst wurden die unterschiedlichen Hauttypen der Verbrennungspatienten miteinander verglichen. Auch hier wurde, nach Erstellung der Gruppenstatistik und eines Homogenitätstest, eine Varianzanalyse (ANOVA) der einzelnen Hautareale durchgeführt.

3.4.1.1 Varianzanalyse des Oberarms

Descriptives[a]

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
1PS	unverbrannt	5	8,700	1,8138	,8112	6,448	10,952	6,4	11,1
	Spalthaut	9	20,722	5,1080	1,7027	16,796	24,649	12,2	28,1
	Ceratinocyten	12	30,300	9,2982	2,6842	24,392	36,208	18,2	48,2
	Total	26	22,831	10,7346	2,1052	18,495	27,167	6,4	48,2
2PP	unverbrannt	5	13,800	4,5569	2,0379	8,142	19,458	9,1	21,2
	Spalthaut	9	19,989	5,6609	1,8870	15,638	24,340	11,1	28,5
	Ceratinocyten	12	27,500	9,0621	2,6160	21,742	33,258	17,1	47,1
	Total	26	22,265	8,8917	1,7438	18,674	25,857	9,1	47,1
2PD	unverbrannt	5	11,300	1,9761	,8837	8,846	13,754	9,2	14,1
	Spalthaut	9	12,422	4,9894	1,6631	8,587	16,257	6,7	19,4
	Ceratinocyten	12	15,100	3,1709	,9154	13,085	17,115	7,8	19,4
	Total	26	13,442	3,9530	,7753	11,846	15,039	6,7	19,4

a. Ort = OA

Tabelle 25 : Gruppenstatistik Oberarm (Verbrennungspatienten)

Test of Homogeneity of Variances[a]

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1PS	3,947	2	23	,034
2PP	2,067	2	23	,149
2PD	5,368	2	23	,012

a. Ort = OA

Tabelle 26 : Homogenitätstest der Varianzen – Oberarm (Verbrennungspatienten)

ANOVA[a]

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1PS	Between Groups	1707,880	2	853,940	16,745	,000
	Within Groups	1172,916	23	50,996		
	Total	2880,795	25			
2PP	Between Groups	733,770	2	366,885	6,790	,005
	Within Groups	1242,769	23	54,033		
	Total	1976,539	25			
2PD	Between Groups	65,288	2	32,644	2,308	,122
	Within Groups	325,376	23	14,147		
	Total	390,663	25			

a. Ort = OA

Tabelle 27 : Varianzanalyse – Oberarm (Verbrennungspatienten)

3.4.1.2 Varianzanalyse des Unterarms

Descriptives[a]

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
1PS	unverbrannt	7	7,314	3,2262	1,2194	4,331	10,298	4,3	13,2
	Spalthaut	9	20,511	5,4561	1,8187	16,317	24,705	9,2	29,4
	Ceratinocyten	10	27,130	6,5356	2,0667	22,455	31,805	19,2	36,7
	Total	26	19,504	9,6246	1,8875	15,616	23,391	4,3	36,7
2PP	unverbrannt	7	11,686	4,1962	1,5860	7,805	15,567	7,2	19,4
	Spalthaut	9	20,833	5,9214	1,9738	16,282	25,385	14,1	31,2
	Ceratinocyten	10	28,020	9,1288	2,8868	21,490	34,550	16,2	42,2
	Total	26	21,135	9,4574	1,8547	17,315	24,955	7,2	42,2
2PD	unverbrannt	7	11,829	4,1347	1,5628	8,005	15,653	4,3	16,4
	Spalthaut	9	13,000	3,7838	1,2613	10,091	15,909	8,9	18,4
	Ceratinocyten	10	16,540	2,1839	,6906	14,978	18,102	12,8	19,2
	Total	26	14,046	3,8289	,7509	12,500	15,593	4,3	19,2

a. Ort = UA

Tabelle 28 : Gruppenstatistik – Unterarm (Verbrennungspatienten)

Test of Homogeneity of Variances[a]

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1PS	1,994	2	23	,159
2PP	2,476	2	23	,106
2PD	1,764	2	23	,194

a. Ort = UA

Tabelle 29 : Homogenitätstest – Unterarm (Verbrennungspatienten)

ANOVA[a]

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1PS	Between Groups	1630,811	2	815,406	27,378	,000
	Within Groups	685,018	23	29,783		
	Total	2315,830	25			
2PP	Between Groups	1099,874	2	549,937	11,133	,000
	Within Groups	1136,165	23	49,398		
	Total	2236,039	25			
2PD	Between Groups	106,466	2	53,233	4,708	,019
	Within Groups	260,038	23	11,306		
	Total	366,505	25			

a. Ort = UA

Tabelle 30 : Varianzanalyse – Unterarm (Verbrennungspatienten)

3.4.1.3 Varianzanalyse Oberschenkel

Descriptives[a]

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
1PS	unverbrannt	3	7,300	2,8160	1,6258	,305	14,295	4,1	9,4
	Spalthaut	8	18,238	4,0781	1,4418	14,828	21,647	11,1	23,4
	Ceratinocyten	14	29,464	9,6998	2,5924	23,864	35,065	14,2	52,1
	Total	25	23,212	10,9167	2,1833	18,706	27,718	4,1	52,1
2PP	unverbrannt	3	13,233	3,3501	1,9342	4,911	21,556	11,2	17,1
	Spalthaut	8	19,537	5,5967	1,9787	14,859	24,216	9,4	27,1
	Ceratinocyten	14	26,371	8,8877	2,3753	21,240	31,503	17,1	48,2
	Total	25	22,608	8,6746	1,7349	19,027	26,189	9,4	48,2
2PD	unverbrannt	3	11,667	3,4020	1,9641	3,216	20,118	7,8	14,2
	Spalthaut	8	14,825	3,5447	1,2532	11,862	17,788	9,1	18,4
	Ceratinocyten	14	14,736	2,0037	,5355	13,579	15,893	11,8	18,1
	Total	25	14,396	2,8042	,5608	13,238	15,554	7,8	18,4

a. Ort = OS

Tabelle 31 : Gruppenstatistik – Oberschenkel (Verbrennungspatienten)

Test of Homogeneity of Variances[a]

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1PS	2,023	2	22	,156
2PP	1,630	2	22	,219
2PD	4,349	2	22	,026

a. Ort = OS

Tabelle 32 : Homogenitätstest – Oberschenkel (Verbrennungspatienten)

ANOVA[a]

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1PS	Between Groups	1504,816	2	752,408	12,213	,000
	Within Groups	1355,391	22	61,609		
	Total	2860,206	24			
2PP	Between Groups	537,364	2	268,682	4,659	,021
	Within Groups	1268,594	22	57,663		
	Total	1805,958	24			
2PD	Between Groups	25,436	2	12,718	1,713	,203
	Within Groups	163,294	22	7,422		
	Total	188,730	24			

a. Ort = OS

Tabelle 33 : Varianzanalyse – Oberschenkel (Verbrennungspatienten)

3.4.1.4 Varianzanalyse Unterschenkel

Descriptives[a]

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
1PS	unverbrannt	7	3,900	2,0857	,7883	1,971	5,829	1,7	8,2
	Spalthaut	8	18,513	6,9047	2,4412	12,740	24,285	8,3	29,3
	Ceratinocyten	13	30,608	9,4980	2,6343	24,868	36,347	16,2	46,4
	Total	28	20,475	13,2372	2,5016	15,342	25,608	1,7	46,4
2PP	unverbrannt	7	11,443	3,3060	1,2495	8,385	14,500	7,4	17,1
	Spalthaut	8	20,150	9,8884	3,4961	11,883	28,417	7,1	34,1
	Ceratinocyten	13	26,031	8,9352	2,4782	20,631	31,430	14,7	42,1
	Total	28	20,704	9,9625	1,8827	16,841	24,567	7,1	42,1
2PD	unverbrannt	7	11,629	3,7066	1,4010	8,201	15,057	5,2	14,7
	Spalthaut	8	12,875	4,6821	1,6554	8,961	16,789	4,2	19,4
	Ceratinocyten	13	14,477	3,8469	1,0669	12,152	16,802	5,4	19,9
	Total	28	13,307	4,0937	,7736	11,720	14,895	4,2	19,9

a. Ort = US

Tabelle 34 : Gruppenstatistik – Unterschenkel (Verbrennungspatienten)

Test of Homogeneity of Variances[a]

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1PS	5,879	2	25	,008
2PP	5,456	2	25	,011
2PD	,087	2	25	,917

a. Ort = US

Tabelle 35 : Homogenitätstest – Unterschenkel (Verbrennungspatienten)

ANOVA[a]

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1PS	Between Groups	3288,655	2	1644,327	28,500	,000
	Within Groups	1442,378	25	57,695		
	Total	4731,033	27			
2PP	Between Groups	971,705	2	485,852	7,111	,004
	Within Groups	1708,085	25	68,323		
	Total	2679,790	27			
2PD	Between Groups	39,006	2	19,503	1,179	,324
	Within Groups	413,472	25	16,539		
	Total	452,479	27			

a. Ort = US

Tabelle 36 : Varianzanalyse – Unterschenkel (Verbrennungspatienten)

3.4.2 Zusammenfassung der statischen Ein- und Zweipunkt Diskriminierung

Tabelle 36 zeigt einen Box Plot mit den Messungen der statischen ED in den Verbrennungspatienten. Die Unterschiede der einzelnen Hauttypen in verschiedenen Arealen werden deutlich. Zusammengefasst hat die ANOVA Analyse signifikante Unterschiede der Hauttypen in allen Arealen aufweisen können und es wird deutlich, dass die unverbrannten Flächen gegenüber den hauttransplantierten Verbrennungswunden über eine bessere taktile Sensibilität verfügen. Zwischen den autologen Transplantattypen gibt es auch Unterschiede, diese sind allerdings nicht so ausgeprägt.

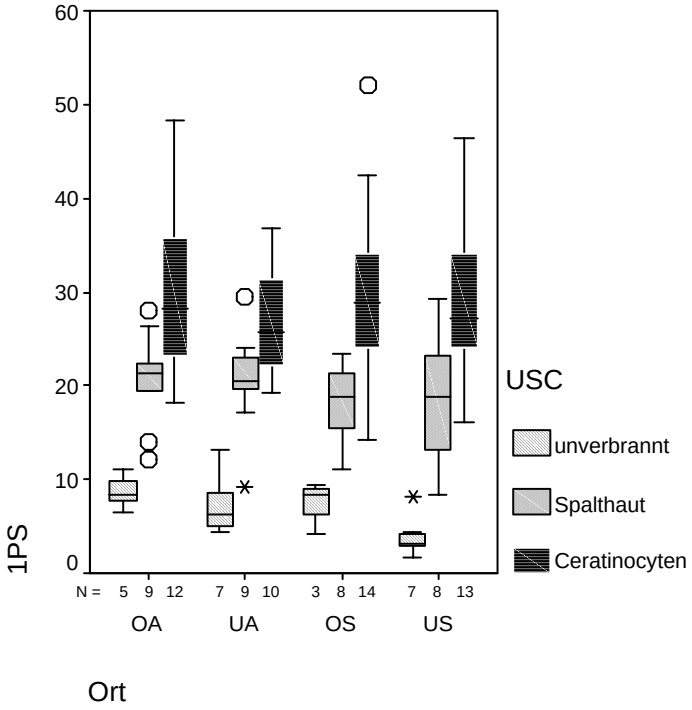


Tabelle 37 : Statische 1PS der verschiedenen Hauttypen bei Verbrennungspatienten

In der statischen Zweipunkt Diskriminierung sind jeweils zwei Messwerte entscheidend, welche auch im Zusammenhang betrachtet werden müssen. Zum Zweck der statistischen Auswertung wurden die beiden Werte jeweils getrennt voneinander untersucht.

Die durchgeführten Varianzanalysen zeigten bei der statischen Zweipunkt Druckmessung, signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Hauttypen in allen Hautarealen, welches auch in Tabelle 37 deutlich wird. Ähnlich wie bei der Einpunkt Diskriminierung bestehen auch hier größere Unterschiede zwischen den unverbrannten Hautarealen und denen, die autologe Transplantate erhalten haben.

Insgesamt zeigt die Entfernungsmessung der Zweipunkt Diskriminierung nur im Bereich des Unterarms signifikante Unterschiede auf (p=0.019). Alle anderen Hautareale unterscheiden sich bei dieser Messung nicht wesentlich von einander.

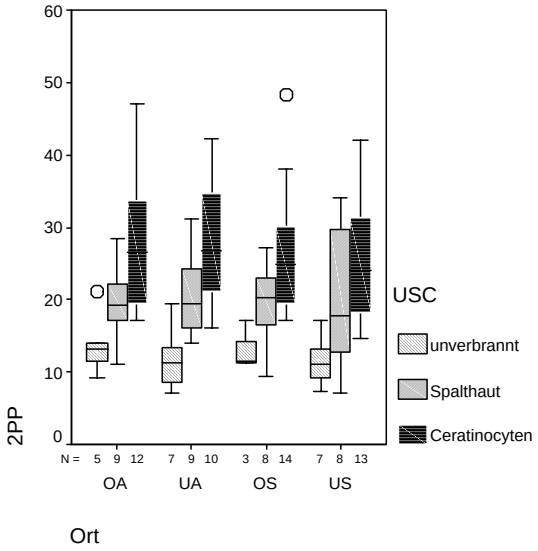


Tabelle 38 : Statische 2PP (Druckmessung)

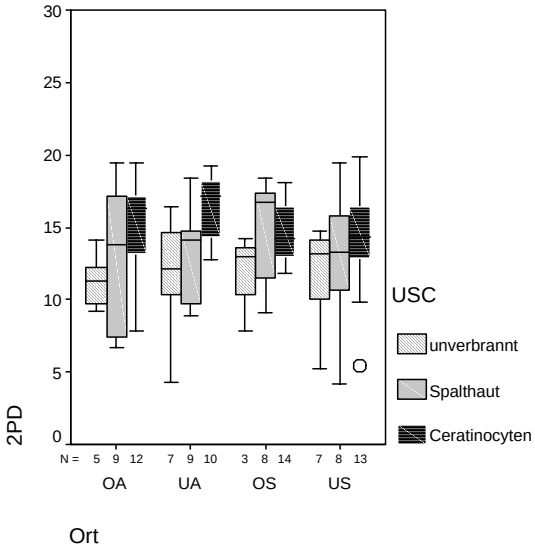


Tabelle 39 : Statische 2PD (Entfernung)

3.5 Verbrennungspatienten vs. Kontrollprobanden

Abschliessend wurden die Messwerte der Schwerbrandverletzten mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Hierbei wurden die unterschiedlichen Hautareale und Hauttypen jeweils separat statistisch untersucht. Nach der Durchführung eines Levene's Test wurde auch diese Messergebnisse jeweils mit dem Zwei-Stichproben t-Test für unabhängige Varianzen ausgewertet. Aufgrund der großen Kontrollgruppe sind die Varianzen der zu vergleichenden Gruppen nicht gleich. Das Ergebnis des Levene's Test zeigt dieses an. Bei nicht gleichen Varianzen muss der P-Wert des jeweiligen t-Tests in der zweiten Zeile abgelesen werden

3.5.1 Sensibilitätsmessung von CEA vs. Unverbrannter Kontrollhaut

3.5.1.1 Oberarm (CEA vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Ceratinocyten	12	30,300	9,2982	2,6842
	unverbrannt /Kontr.	100	,770	,3606	,0361
2PP	Ceratinocyten	12	27,500	9,0621	2,6160
	unverbrannt /Kontr.	100	7,985	3,3667	,3367
2PD	Ceratinocyten	12	15,100	3,1709	,9154
	unverbrannt /Kontr.	100	13,096	2,3214	,2321

a. Ort = OA

Tabelle 40 : Gruppenstatistik Oberarm (CEA vs. Kontrolle)

Tabelle 39 zeigt die Gruppenstatistik der durchgeführten Sensibilitätsmessungen im Bereich des Oberarmes an. Insgesamt wurden zwölf CEA Hautareale verglichen. Dies steht gegenüber den Kontrollprobanden mit einer wesentlich viel höheren Anzahl (N=100). Der Zwei-Stichproben t-Test für unabhängige, nicht gleiche Varianzen zeigt in diesem Beispiel P-Werte von 0,000 (1PS), 0,000 (2PP) und 0,055 (2PP), wie in der nächsten Tabelle gezeigt wird.

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	175,806	,000	32,653	110	,000	29,530	,9043	27,7378	31,3222
	Equal variances not assumed			11,001	11,004	,000	29,530	2,6844	23,6219	35,4381
2PP	Equal variances assumed	33,673	,000	14,886	110	,000	19,515	1,3110	16,9170	22,1130
	Equal variances not assumed			7,399	11,367	,000	19,515	2,6376	13,7325	25,2975
2PD	Equal variances assumed	1,889	,172	2,711	110	,008	2,004	,7393	,5390	3,4690
	Equal variances not assumed			2,122	12,455	,055	2,004	,9443	-,0452	4,0532

a. Ort = OA

Tabelle 41 : t-Test Oberarm (CEA vs. Kontrolle)

3.5.1.2 Unterarm (CEA vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Ceratinocyten	10	27,130	6,5356	2,0667
	unverbrannt /Kontr.	100	,824	,3525	,0353
2PP	Ceratinocyten	10	28,020	9,1288	2,8868
	unverbrannt /Kontr.	100	5,347	2,7317	,2732
2PD	Ceratinocyten	10	16,540	2,1839	,6906
	unverbrannt /Kontr.	100	7,168	1,6812	,1681

a. Ort = UA

Tabelle 42 : Gruppenstatistik Unterarm (CEA vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	298,373	,000	41,383	108	,000	26,306	,6357	25,0460	27,5660
	Equal variances not assumed			12,727	9,005	,000	26,306	2,0670	21,6305	30,9815
2PP	Equal variances assumed	47,643	,000	18,412	108	,000	22,673	1,2314	20,2321	25,1139
	Equal variances not assumed			7,819	9,162	,000	22,673	2,8997	16,1311	29,2149
2PD	Equal variances assumed	2,374	,126	16,346	108	,000	9,372	,5733	8,2355	10,5085
	Equal variances not assumed			13,186	10,095	,000	9,372	,7108	7,7903	10,9537

a. Ort = UA

Tabelle 43 : t-Test Unterarm (CEA vs. Kontrolle)

3.5.1.3 Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Ceratinocyten	14	29,464	9,6998	2,5924
	unverbrannt /Kontr.	100	,936	,3920	,0392
2PP	Ceratinocyten	14	26,371	8,8877	2,3753
	unverbrannt /Kontr.	100	5,668	3,1628	,3163
2PD	Ceratinocyten	14	14,736	2,0037	,5355
	unverbrannt /Kontr.	100	12,450	1,8658	,1866

a. Ort = OS

Tabelle 44 : Gruppenstatistik Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	112,198	,000	30,066	112	,000	28,528	,9488	26,6483	30,4083
	Equal variances not assumed			11,003	13,006	,000	28,528	2,5927	22,9274	34,1291
2PP	Equal variances assumed	34,771	,000	17,096	112	,000	20,703	1,2110	18,3039	23,1029
	Equal variances not assumed			8,640	13,464	,000	20,703	2,3963	15,5446	25,8622
2PD	Equal variances assumed	,882	,350	4,255	112	,000	2,286	,5371	1,2215	3,3500
	Equal variances not assumed			4,031	16,316	,001	2,286	,5671	1,0854	3,4860

a. Ort = OS

Tabelle 45 : t-Test Oberschenkel (CEA vs. Kontrolle)

3.5.1.4 Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Ceratinocyten	13	30,608	9,4980	2,6343
	unverbrannt /Kontr.	100	1,054	,4296	,0430
2PP	Ceratinocyten	13	26,031	8,9352	2,4782
	unverbrannt /Kontr.	100	5,826	2,9216	,2922
2PD	Ceratinocyten	13	14,477	3,8469	1,0669
	unverbrannt /Kontr.	100	7,050	,7744	,0774

a. Ort = US

Tabelle 46 : Gruppenstatistik Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	247,624	,000	31,831	111	,000	29,554	,9285	27,7139	31,3935
	Equal variances not assumed			11,217	12,006	,000	29,554	2,6346	23,8137	35,2937
2PP	Equal variances assumed	69,612	,000	17,004	111	,000	20,205	1,1883	17,8501	22,5594
	Equal variances not assumed			8,097	12,336	,000	20,205	2,4953	14,7843	25,6253
2PD	Equal variances assumed	60,974	,000	17,241	111	,000	7,427	,4308	6,5733	8,2805
	Equal variances not assumed			6,943	12,127	,000	7,427	1,0697	5,0989	9,7550

a. Ort = US

Tabelle 47 : t-Test Unterschenkel (CEA vs. Kontrolle)

3.5.1.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von CEA vs. Kontrolle

Wie auch schon in der Varianzanalyse beobachtet werden konnte zeigen sich klare signifikante Unterschiede der Sensibilität in den mit autologen Keratinozyten transplantierten Flächen, verglichen mit unverbrannter Haut der Kontrollpatienten. Dies wird in dem nächsten Box Plot eindeutig sichtbar.

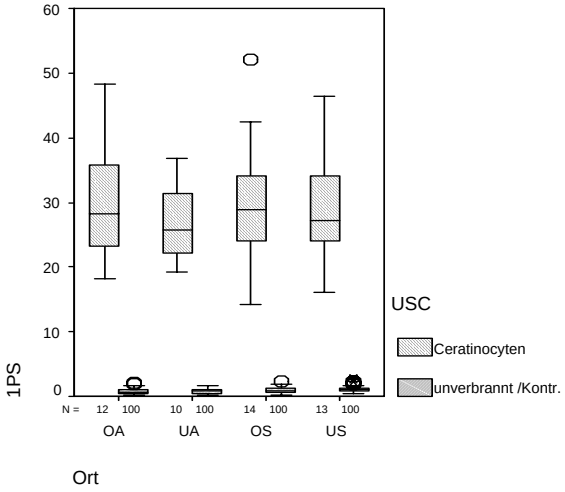


Tabelle 48 : Einpunkt Diskriminierung (CEA vs. Kontrolle)

Tabelle 48 und 49 zeigen die 2PS. Auch hier gibt es signifikante Unterschiede in den einzelnen Hautbereichen. Die Entfernungsmessung (2PD) im Bereich des Oberarmes ist mit einem P-Wert von 0,055 statistisch nicht signifikant. Betrachtet man allerdings die 2PS als ganzes, so sind die Unterschiede dieser beiden Hauttypen deutlich.

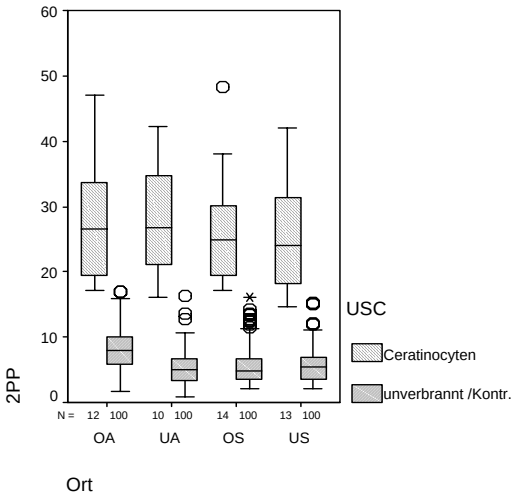


Tabelle 49 : 2PS (Druckmessung) CEA vs. Kontrolle

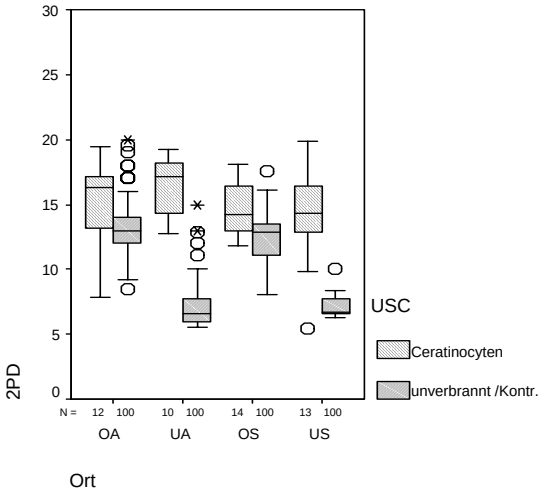


Tabelle 50 : 2PS (Entfernung) CEA vs. Kontrolle

3.5.2 Spalthaut vs. Kontrolle

Auch die Spalthauttransplantierten Hautflächen der Verbrennungspatienten wurden mit der unverbrannten Haut der Kontrollpatienten verglichen. Die statistische Auswertung der einzelnen Areale erfolgte in gleicher Weise wie bei den Keratinozyten mittels eines Zwei-Stichproben t-Tests für unabhängige Varianzen.

3.5.2.1 Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Spalthaut	9	20,722	5,1080	1,7027
	unverbrannt /Kontr.	100	,770	,3606	,0361
2PP	Spalthaut	9	19,989	5,6609	1,8870
	unverbrannt /Kontr.	100	7,985	3,3667	,3367
2PD	Spalthaut	9	12,422	4,9894	1,6631
	unverbrannt /Kontr.	100	13,096	2,3214	,2321

a. Ort = OA

Tabelle 51 : Gruppenstatistik Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	108,211	,000	39,838	107	,000	19,952	,5008	18,9594	20,9451
	Equal variances not assumed			11,716	8,007	,000	19,952	1,7031	16,0256	23,8789
2PP	Equal variances assumed	4,564	,035	9,610	107	,000	12,004	1,2491	9,5276	14,4801
	Equal variances not assumed			6,263	8,517	,000	12,004	1,9168	7,6300	16,3777
2PD	Equal variances assumed	24,374	,000	-,740	107	,461	-,674	,9106	-2,4790	1,1315
	Equal variances not assumed			-,401	8,314	,698	-,674	1,6793	-4,5208	3,1733

a. Ort = OA

Tabelle 52 : t-Test Oberarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

3.5.2.2 Unterarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Spalthaut	9	20,511	5,4561	1,8187
	unverbrannt /Kontr.	100	,824	,3525	,0353
2PP	Spalthaut	9	20,833	5,9214	1,9738
	unverbrannt /Kontr.	100	5,347	2,7317	,2732
2PD	Spalthaut	9	13,000	3,7838	1,2613
	unverbrannt /Kontr.	100	7,168	1,6812	,1681

a. Ort = UA

Tabelle 53 : Gruppenstatistik Unterarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	67,528	,000	36,976	107	,000	19,687	,5324	18,6316	20,7426
	Equal variances not assumed			10,823	8,006	,000	19,687	1,8190	15,4930	23,8813
2PP	Equal variances assumed	20,092	,000	14,418	107	,000	15,486	1,0741	13,3571	17,6156
	Equal variances not assumed			7,772	8,309	,000	15,486	1,9926	10,9210	20,0517
2PD	Equal variances assumed	22,523	,000	8,729	107	,000	5,832	,6681	4,5076	7,1564
	Equal variances not assumed			4,583	8,287	,002	5,832	1,2724	2,9153	8,7487

a. Ort = UA

Tabelle 54 : t-Test Unterarm (Spalthaut vs. Kontrolle)

3.5.2.3 Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Spalthaut	8	18,238	4,0781	1,4418
	unverbrannt /Kontr.	100	,936	,3920	,0392
2PP	Spalthaut	8	19,537	5,5967	1,9787
	unverbrannt /Kontr.	100	5,668	3,1628	,3163
2PD	Spalthaut	8	14,825	3,5447	1,2532
	unverbrannt /Kontr.	100	12,450	1,8658	,1866

a. Ort = OS

Tabelle 55 : Gruppenstatistik Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	144,790	,000	42,257	106	,000	17,302	,4094	16,4897	18,1133
	Equal variances not assumed			11,995	7,010	,000	17,302	1,4424	13,8918	20,7112
2PP	Equal variances assumed	4,191	,043	11,175	106	,000	13,869	1,2412	11,4088	16,3302
	Equal variances not assumed			6,921	7,362	,000	13,869	2,0038	9,1780	18,5610
2PD	Equal variances assumed	14,354	,000	3,200	106	,002	2,375	,7422	,9034	3,8466
	Equal variances not assumed			1,874	7,313	,101	2,375	1,2671	-,5953	5,3453

a. Ort = OS

Tabelle 56 : t-Test Oberschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

3.5.2.4 Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	Spalthaut	8	18,513	6,9047	2,4412
	unverbrannt /Kontr.	100	1,054	,4296	,0430
2PP	Spalthaut	8	20,150	9,8884	3,4961
	unverbrannt /Kontr.	100	5,826	2,9216	,2922
2PD	Spalthaut	8	12,875	4,6821	1,6554
	unverbrannt /Kontr.	100	7,050	,7744	,0774

a. Ort = US

Tabelle 57 : Gruppenstatistik Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	173,340	,000	26,075	106	,000	17,459	,6696	16,1311	18,7859
	Equal variances not assumed			7,151	7,004	,000	17,459	2,4416	11,6858	23,2312
2PP	Equal variances assumed	54,078	,000	10,263	106	,000	14,324	1,3957	11,5569	17,0911
	Equal variances not assumed			4,083	7,098	,005	14,324	3,5083	6,0515	22,5965
2PD	Equal variances assumed	62,197	,000	11,188	106	,000	5,825	,5206	4,7928	6,8572
	Equal variances not assumed			3,515	7,031	,010	5,825	1,6572	1,9098	9,7402

a. Ort = US

Tabelle 58 : t-Test Unterschenkel (Spalthaut vs. Kontrolle)

3.5.2.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von Spalthauttransplantaten verglichen mit Kontrollhaut

Die Spalthauttransplantierten Flächen zeigen ähnliche Ergebnisse wie die CEA transplantierten. Auch hier finden sich statistisch signifikante Unterschiede aller Areale bei der 1PS sowie bei der Druckmessung (2PP).

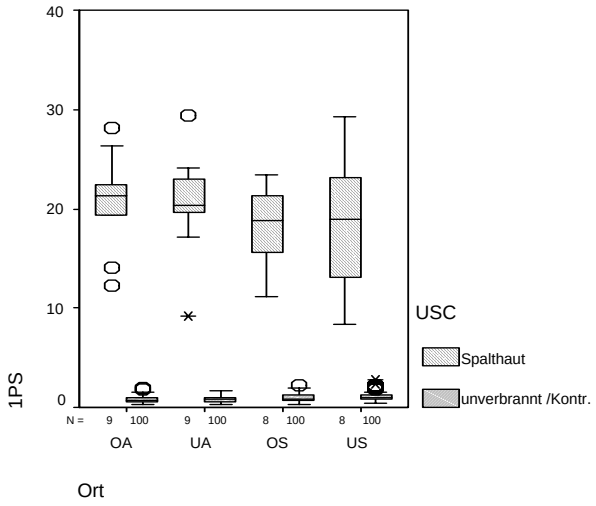


Tabelle 59 : Einpunkt Diskriminierung (Spalthaut vs. Kontrolle)

Die Distanz der 2PS (2PD) ist wiederum nur im Bereich des Unterarms sowie des Unterschenkels signifikant verändert.

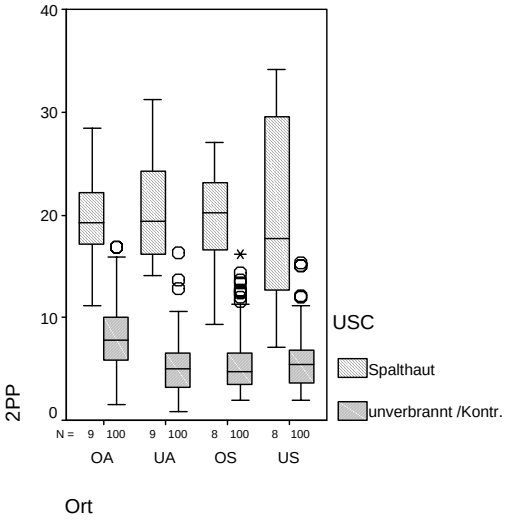


Tabelle 60 : 2PS Druckmessung (Spalthaut vs. Kontrolle)

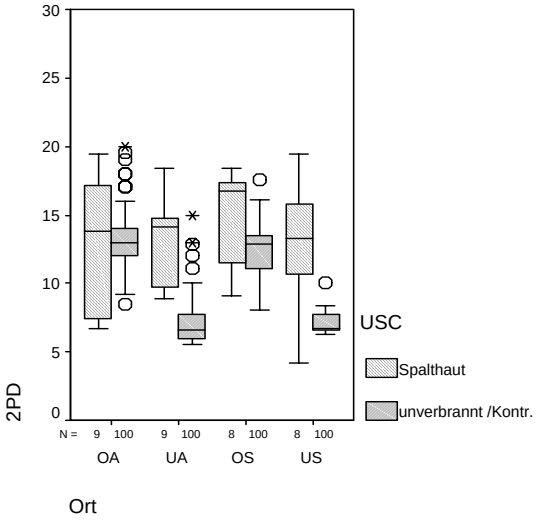


Tabelle 61 : 2PS Entfernung (Spalthaut vs. Kontrolle)

3.5.3 Unverbrannte Haut vs. Kontrolle

Zuletzt wurden die unverbrannte Hautflächen der Schwerbrandverletzten mit denen von Kontrollpatienten verglichen. Das Auswerten erfolgte wie für die anderen Hautareale.

3.5.3.1 Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	unverbrannt	5	8,700	1,8138	,8112
	unverbrannt /Kontr.	100	,770	,3606	,0361
2PP	unverbrannt	5	13,800	4,5569	2,0379
	unverbrannt /Kontr.	100	7,985	3,3667	,3367
2PD	unverbrannt	5	11,300	1,9761	,8837
	unverbrannt /Kontr.	100	13,096	2,3214	,2321

a. Ort = OA

Tabelle 62 : Gruppenstatistik Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	77,452	,000	34,423	103	,000	7,930	,2304	7,4731	8,3869
	Equal variances not assumed			9,766	4,016	,001	7,930	,8120	5,6791	10,1809
2PP	Equal variances assumed	,196	,659	3,710	103	,000	5,815	1,5676	2,7061	8,9239
	Equal variances not assumed			2,815	4,221	,045	5,815	2,0655	,1968	11,4332
2PD	Equal variances assumed	,140	,709	-1,697	103	,093	-1,796	1,0581	-3,8945	,3025
	Equal variances not assumed			-1,966	4,570	,112	-1,796	,9137	-4,2128	,6208

a. Ort = OA

Tabelle 63 : t-Test Oberarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

3.5.3.2 Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	unverbrannt	7	7,314	3,2262	1,2194
	unverbrannt /Kontr.	100	,824	,3525	,0353
2PP	unverbrannt	7	11,686	4,1962	1,5860
	unverbrannt /Kontr.	100	5,347	2,7317	,2732
2PD	unverbrannt	7	11,829	4,1347	1,5628
	unverbrannt /Kontr.	100	7,168	1,6812	,1681

a. Ort = UA

Tabelle 64 : Gruppenstatistik Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	140,167	,000	19,675	105	,000	6,490	,3299	5,8362	7,1444
	Equal variances not assumed			5,320	6,010	,002	6,490	1,2199	3,5065	9,4740
2PP	Equal variances assumed	2,221	,139	5,717	105	,000	6,339	1,1087	4,1403	8,5371
	Equal variances not assumed			3,939	6,361	,007	6,339	1,6094	2,4543	10,2232
2PD	Equal variances assumed	12,040	,001	6,246	105	,000	4,661	,7461	3,1812	6,1400
	Equal variances not assumed			2,965	6,140	,024	4,661	1,5718	,8357	8,4855

a. Ort = UA

Tabelle 65 : t-Test Unterarm (Unverbrannt vs. Kontrolle)

3.5.3.3 Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	unverbrannt	3	7,300	2,8160	1,6258
	unverbrannt /Kontr.	100	,936	,3920	,0392
2PP	unverbrannt	3	13,233	3,3501	1,9342
	unverbrannt /Kontr.	100	5,668	3,1628	,3163
2PD	unverbrannt	3	11,667	3,4020	1,9641
	unverbrannt /Kontr.	100	12,450	1,8658	,1866

a. Ort = OS

Tabelle 66 : Gruppenstatistik Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	122,935	,000	19,582	101	,000	6,364	,3250	5,7193	7,0087
	Equal variances not assumed			3,913	2,002	,059	6,364	1,6263	-,6256	13,3536
2PP	Equal variances assumed	,024	,878	4,077	101	,000	7,565	1,8555	3,8846	11,2461
	Equal variances not assumed			3,860	2,108	,056	7,565	1,9599	-,4654	15,5960
2PD	Equal variances assumed	2,704	,103	-,701	101	,485	-,783	1,1181	-3,0014	1,4347
	Equal variances not assumed			-,397	2,036	,729	-,783	1,9730	-9,1291	7,5624

a. Ort = OS

Tabelle 67 : t-Test Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

3.5.3.4 Unterschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Group Statistics[a]

	USC	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
1PS	unverbrannt	7	3,900	2,0857	,7883
	unverbrannt /Kontr.	100	1,054	,4296	,0430
2PP	unverbrannt	7	11,443	3,3060	1,2495
	unverbrannt /Kontr.	100	5,826	2,9216	,2922
2PD	unverbrannt	7	11,629	3,7066	1,4010
	unverbrannt /Kontr.	100	7,050	,7744	,0774

a. Ort = US

Tabelle 68 : Gruppenstatistik Unterschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Independent Samples Test[a]

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
1PS	Equal variances assumed	38,748	,000	11,198	105	,000	2,846	,2541	2,3421	3,3499
	Equal variances not assumed			3,605	6,036	,011	2,846	,7895	,9170	4,7750
2PP	Equal variances assumed	,318	,574	4,878	105	,000	5,617	1,1514	3,3339	7,8998
	Equal variances not assumed			4,377	6,673	,004	5,617	1,2832	2,5520	8,6817
2PD	Equal variances assumed	101,276	,000	10,077	105	,000	4,579	,4544	3,6777	5,4795
	Equal variances not assumed			3,263	6,037	,017	4,579	1,4031	1,1503	8,0068

a. Ort = US

Tabelle 69 : t-Test Oberschenkel (Unverbrannt vs. Kontrolle)

3.5.3.5 Zusammenfassung der Sensibilitätsmessungen von unverbrannten Hautarealen verglichen mit Kontrollhaut

Die Sensibilitätsmessungen dieser Hauttypen haben interessante Ergebnisse ergeben. Denn nicht nur die transplantierten Flächen wiesen signifikant reduzierte taktile Sensibilität auf, sondern auch die unverletzten Hautareale der untersuchten Patienten hatten ein reduziertes taktiles Sensorium, wie in der nächsten Tabelle gezeigt wird.

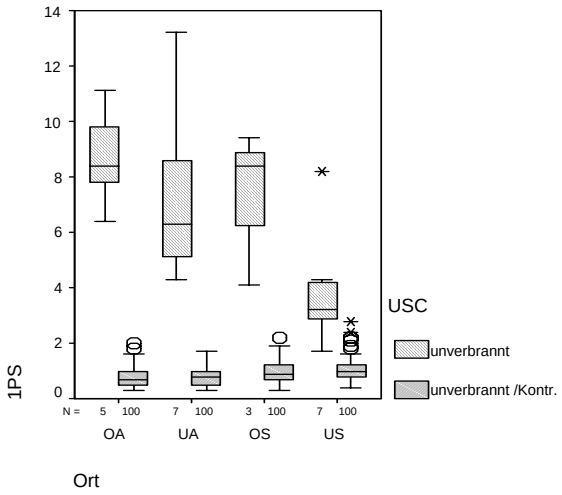


Tabelle 70 : Einpunkt Diskriminierung (Unverbrannt vs. Kontrolle)

Im Rahmen der 2PS zeigten sich auch diese deutlichen Unterschiede der Sensibilität. Zwar sind die P-Werte verglichen mit den anderen Hauttypen (CEA und Spalthaut) höher, dennoch besteht weiterhin eine deutliche Signifikanz.

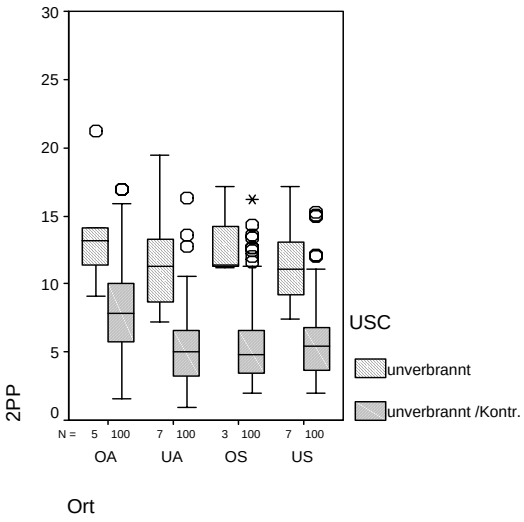


Tabelle 71 : 2PP Druck (Unverbrannt vs. Kontrolle)

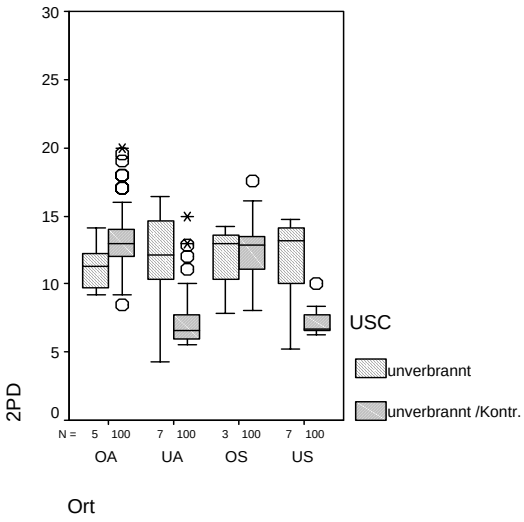


Tabelle 72 : 2PD Entfernung (Unverbrannt vs. Kontrolle)

4 Diskussion

4.1 Sensibilitätsveränderungen bei Schwerbrandverletzten

4.1.1 Sensibilitätsveränderungen in kultivierten Keratinozyten und Spalthauttransplantierten Arealen

Die taktile Sensibilität der CEA-Transplantate konnte mittels dem computer-gestützten Messverfahren quantitativ analysiert werden. Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass die Entwicklung einer taktilen Sensibilität in transplantierten, kultivierten Epithelien möglich ist. Diese zeigte sich allerdings deutlich geringer als vergleichbare Sensibilität in Spalthauttransplantaten und den unverbrannten Hautarealen der Verbrennungspatienten (vgl. Tabelle 37).

4.1.1.1 1Punkt Diskriminierung

Die in unserer Kontrollgruppe untersuchten Probanden zeigten Reizschwellenwerte (1PS) zwischen 0,8 und 1,1 g/mm² (vgl. Tabelle 11). Diese stellen die Normwerte einer unverletzten Patientenpopulation dar. Die teilnehmenden Verbrennungspatienten benötigten Drücke zwischen 21,3 und 51 g/mm² (durchschnittlich 29,4 g/mm²) für die 1PS. Dies stellt eine signifikante Drückerhöhung ($p<0,05$) und somit Minderung der statischen 1PS dar (vgl. Tabelle 48). Die mit autologer Spalthaut bedeckten Flächen zeigten eine 1PS von durchschnittlich 19,5 g/mm² (8,3 bis 29,4 g/mm²). Die taktile Sensibilität dieser Flächen ist vergleichsweise besser, ist allerdings verglichen mit der Kontrollgruppe auch signifikant ($p<0,05$) verringert (vgl. Tabelle 59). Subjektiv wurde die taktile Sensibilität (während der Messung) von dem Patienten selbst oft als ein stumpfes Druckgefühl empfunden. Nach Beendigung der mechanischen Stimuli blieb ein unangenehmes, juckendes oder schmerzendes Gefühl. Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, gibt die 1PS Auskunft über die Funktion von sensorischen Mechanorezeptoren und deren innvervierende Nervenfasern. Erhöhte Druckwerte sprechen für eine Dysfunktion. Dieser Dysfunktion können entweder die peripheren Mechanorezeptoren selbst oder die afferenten sensorischen Nervenfasern die diese innervieren, zugrunde liegen.

4.1.1.2 2Punkt Diskriminierung

Das Ausmaß der Innervationsdichte ist eine Funktion des Reizschwellenwertes und der für eine 2Punkt Wahrnehmung nötige Mindestabstand. Im Gegensatz zur 1PS ist zur Bestimmung der Innervationsdichte daher die Berechnung aus zwei unterschiedlichen Messdaten, d.h. g/mm² und mm, erforderlich. Diese Messdaten werden vom Computer getrennt erfasst und anschließend zusammen analysiert um die Höhe der Innervationsdichte akkurat wiederzuspiegeln.

Die statische 2Punkt Diskriminierung (2PS) zeigte vergleichbare Ergebnisse (vgl. Tabelle 38 und 39). Die teilnehmenden Verbrennungspatienten konnten in den CEA-transplantierten Arealen eine 2PS angeben. Die benötigten Drücke (2PP) und die Entfernung (2PD) dieser Flächen waren jedoch verglichen mit Normwerten signifikant vermindert (vgl. Tabelle 49 und 50). Durchschnittlich war der benötigte Druck dieses Transplantattyps 27,0 g/mm² (16,2 bis 48,2) mit einer Entfernung von 15,2 mm (5,4 bis 19,9). Normwerte fanden sich mit einem Druck von 6,2 g/mm² und einer Entfernung von 9,9 mm. In den Spalthaut-transplantierten Flächen fand sich auch eine signifikant verminderte Innervationsdichte mit einer durchschnittlichen 2PP von 20,1 g/mm² und einer 2PD von 13,3 mm.

Die Vorteile dieser quantitativen computer-gestützten Messmethode werden besonders bei der Bewertung der 2PS deutlich. Im Bereich des Oberarms finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,055$) in der Entfernung (vgl. Tabelle 41), wohl aber in dem ausgeübten Druck ($p<0,000$). Mit herkömmlichen Messverfähren hätten diese signifikanten Unterschied nicht identifiziert werden können, da diese nur die Entfernung messen und nicht die quantitativen Druckunterschiede. Die ermittelten Ergebnisse der 2PS sprechen für eine reduzierte Innvervationsdichte der sensorischen Afferenzen in beiden Transplantattypen, mit einer ausgeprägteren Reduktion in den CEA-transplantierten Arealen.

4.1.1.3 Quantitative Unterschiede zwischen Spalthaut und CEA

Diese Studie konnte eine Reduktion der taktilen Sensibilität beider autologer Transplantattypen in den Verbrennungspatienten nachweisen. Durch die computer-gestützte Messmethode konnte jedoch gezeigt werden, dass diese Sensibilitätsminderungen in den CEA-Transplantaten quantitativ größer sind, als die der Spalthauttransplantate. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es zwischen diesen beiden Transplantattypen strukturelle

Unterschiede geben muss, die für die reduzierte kutane Sensibilität verantwortlich sind. Die histopathologische Struktur der Keratinozyten Transplantate sowie die, in der Literatur beschriebene Innervation dieser autologen Epithele soll in den nächsten Kapiteln diskutiert werden, um diese Messergebnisse zu erklären.

4.1.2 Sensibilitätsveränderungen der unverbrannten Flächen

Die in unserer Studie untersuchten Patienten wiesen nicht nur in den kultivierten Keratinozyten und in den hauttransplantierten Arealen eine stark reduzierte taktile Sensibilität auf, sondern auch in den unverbrannten Hautarealen. Diese signifikante Sensibilitätsminderung der 1 und 2Punkt Diskriminierung im Vergleich zu den ermittelten Normwerten (vgl. Tabelle 70, 71 und 72) ist überraschend und wurde bis jetzt nur in einer einzigen Studie dokumentiert (MALEFANT 1998). Mögliche Ursachen werden in Kapitel 4.6 detailliert diskutiert.

4.2 Geschichte und klinische Anwendung von kultivierten Keratinozyten

4.2.1 Geschichte

Bereits 1898 konnte gezeigt werden, dass Hautfragmente in Aszites vital bleiben und auch nach einem längeren Zeitraum erfolgreich zum Spender re-transplantiert werden können. Einige Jahre später erfolgte die Inkubation von Hautfragmenten in unterschiedlichen Medien, welche ein Wachstum von Epithel und Bindegewebe aufwiesen (ANDREASSI 1992). Die Medien zu dieser Zeit bestanden vornehmlich aus Kochsalzlösungen mit oder ohne Glucose, angereichert mit biologischen Flüssigkeiten (z.B. Serum, Aszites).

1930 konnte erstmals demonstriert werden, dass das Epithelwachstum von Hautbiopsien hauptsächlich aus Keratinozyten bestand, die aus dem entnommenen Hautstück migrieren. Die Isolation der Epidermis von der Dermis wurde erstmals 1941 von MEDAWAR beschrieben. Dieses war bis dahin der limitierende Faktor der Zellkultivierung. 1952 wurde durch BILLINGHAM und REYNOLDS erstmalig aufgezeigt, das mittels Trypsin behandelte Keratinozyten ihre Lebensfähigkeit behielten und zur Zellkultivierung nutzbar waren. Diese Epidermalzüchtungen wurden allerdings durch Fibroblasten schnell überwuchert, so dass diese Epithelien nicht nachhaltig kultiviert werden konnten. Fibroblastenfreie Epidermalkulturen wurden ab 1965 produziert. In diesen Zellpopulationen fand allerdings eine schnelle Differenzierung in ein stratifizierendes Epithel statt. Es war also praktisch unmöglich, die Zellpopulation durch Subkultivierung weiter zu vergrößern (ANDREASSI 1992).

Erst durch die Kultivierung in einem säurelöslichen Kollagengel gelang es den proliferativen Pool von Keratinozyten zu erhöhen und die Zellpopulation durch Subkultivierung weiter zu vergrößern. Auch diese Ergebnisse waren nicht langfristig erfolgreich (ANDREASSI 1992).

Die 1975 von RHEINWALD und GREEN entwickelte Methode zur Kultivierung von autologen Keratinozyten ist auch heute noch die weit verbreiteste Gewinnungsmethode (RONFARD 2000). Diese Herstellung ermöglicht es im Labor aus einem kleinen Hautstück eine bedeutend größere Fläche an mehrschichtigem, zur Transplantation geeignetem Plattenepithel zu züchten. Um Keratinozyten in Serienkulturen erfolgreich zu kultivieren, ist

die Anwesenheit von Fibroblasten notwendig. Diese initiieren Keratinozytenwachstum. Nach der Wachstumsinitiierung muss die Fibroblastenproliferation kontrolliert werden, um eine Überwucherung der epidermalen Zellpopulation zu vermeiden. RHEINWALD und GREEN fanden letal bestrahle Mäusefibroblasten (auch als 3T3 Zellen bekannt) als passendes Kultivierungsmedium. Diese sind für das Keratinozytenwachstum förderlich und verhindern gleichzeitig die Überwucherung durch Fibroblasten (RHEINWALD und GREEN 1975).

Eine weitere Herstellungsmethode die in einigen kommerziellen Laboratorien genutzt wird, ist die Zweiphasen Kultivierung von PITTELKOW. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass die Proliferation und Differenzierung der Keratinozyten in zwei verschiedenen Medien stattfindet. Klinisch hat dies keine Auswirkungen (DESAI 1999).

4.2.2 Klinische Anwendung

4.2.2.1 Herstellung und Transplantation

Die Herstellung ist ein sehr zeitaufwendiger Prozess. Insgesamt dauert es ungefähr 50 Stunden um 300 transplantierbare Epithele herzustellen (jedes 25-30 cm^2), die in einer einzigen chirurgischen Sitzung transplantiert werden können (RONFARD 2000). Ein 25 cm^2 Behälter mit CEA kostet ungefähr 400 US Dollar (Genzyme Tissue Repair). Wenn die durchschnittliche KOF 1.8 m^2 beträgt, so würde die gesamte KOF mit Keratinozyten 288000 US Dollar kosten.

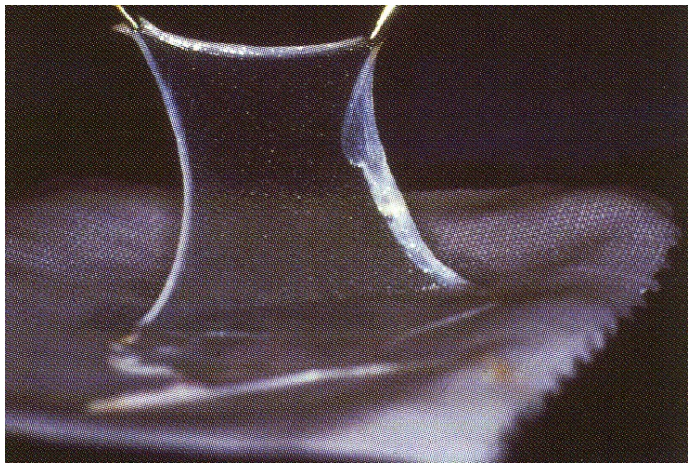


Abbildung 37 : Keratinozyten-Sheet, gehalten von einem Chirurgen (aus Horch et al. 2001)

Das kultivierte Epithel kann durch die Manipulation während des Herstellungsprozesses leicht beschädigt werden (siehe Abbildung 37). Dies ist auch der Grund, warum die Mehrzahl der Laboratorien nur kleine Anzahlen von Epithelen gleichzeitig produzieren. Dies schränkt die klinische Nutzung ein. Um die Herstellungsschwierigkeiten vermeiden zu können, werden CEA auf transplantierbaren Matrizes gezüchtet. Das Handling wird dadurch vereinfacht und die Matrizes können auf den Wundgrund mittransplantiert werden. Es gibt hierzu verschiedene Materialien: Humanfibrin, bovines und humanes Kollagen, Haifisch Proteoglykan und synthetische Polymere.

Die kultivierten Epithele dieser Studie wurden alle in demselben kommerziellen Labor gezüchtet (Genzyme). Sie haben daher gleiche Vorraussetzungen. Als Trägermaterial wurde Baumwollgaze benutzt wie in den nächsten beiden Abbildungen gezeigt wird. Die Zellschicht lässt sich auf dem Trägermaterial nur sehr schlecht erkennen, daher ist der äußere Anteil mit einer kleinen Metallplatte gekennzeichnet. Trotz des verwendeten Trägermaterials ist die Handhabung dieser Transplantate deutlich schwieriger als autologe Spalthaut oder allogene Fremdhaut. Es bleiben Ränder an den Sheets, die nicht bedeckt werden, da diese nicht überlappend transplantiert werden können.

Abbildung 38 : CEA Transplantation (Baltimore Regional Burn Centre)

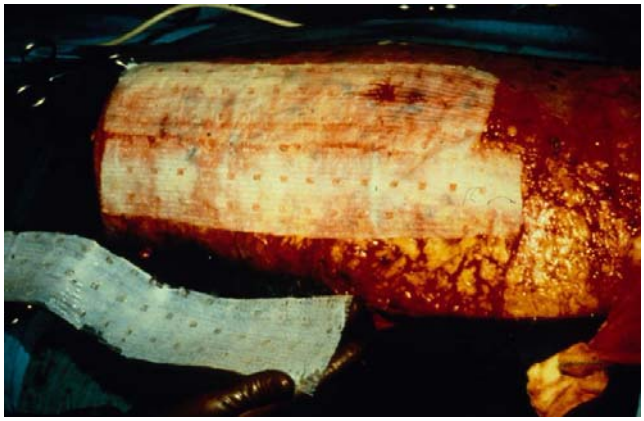


Abbildung 39 : Keratinozyten-Sheet (Baltimore Regional Burn Centre)

4.2.2.2 Einheilungsrate

Die Anwendung kultivierter Keratinozyten stellt spezielle Anforderungen an die zu behandelnde Wundfläche. Die Anheilungsrate von kultivierten Keratinozyten ist prinzipiell geringer als die von autologer Spalthaut (KOLLER 1997, ODESSEY 1992). In dieser Untersuchung wurde der Final Take nach einem Zeitraum von 12 Wochen endgültig beurteilt. Die Einheilungsrate betrug im Schnitt 64,8%. In der Literatur werden Einheilungsraten von 15 bis 93.6% (MUNSTER 1996) beschrieben. Ursachen einer reduzierten Take Rate sind Unterblutung, Infektion und fehlende dermale Anteile. Um Einheilungsraten zu erhöhen sollte der Wundgrund nach dem Debridement noch Dermisanteile enthalten oder sauber granulieren. Im Idealfall handelt es sich um eine tiefe zweitgradige Verbrennung mit intakten Dermisanteilen (GU 1995). Unsere Keratinozyten Sheets wurden nach epifaszialer Nekrektomie und Behandlung mit allogener Haut direkt auf Granulationsgewebe transplantiert. Insgesamt ist die Einheilungsrate bei unseren Patienten sehr gut. Dies resultiert aus der Vorbehandlung mit allogener Fremdhaut (CUONO 1986, ODESSEY 1992, RONFARD 2000). Transplantation auf Fettgewebe führt im Gegensatz zu Spalthauttransplantationen zu keinen Anheilungsraten (MUEHLBERGER 2001). Angesichts des aufwendigen Kultivierungsprozesses ist eine solche Transplantation nicht sinnvoll. Auch die Heilungsraten auf Muskelgewebe sind stark umstritten (FREISING 2001, ODESSEY 1992). Da die Wundinfektionsrate in Verbrennungswunden schon per se hoch ist, stellt ein infizierter Wundgrund (z.B. chronisch offene Granulationen) eine schlechte Voraussetzung zur Anheilung dar.

4.2.3 Problematik der kultivierten Epithele

Prinzipiell haben Keratinozyten gegenüber autologen Spalthauttransplantaten einige wesentliche Nachteile

1. Langer Kultivierungszeitraum

2. Schwierige Handhabung und Pflege

3. Unsichere Einheilung

4. Hohe Kosten

5. Fehlender dermaler Anteil

Trotz dieser Nachteile stellen CEA eine Neuerung zur Behandlung Schwerbrandverletzter dar. Sie sind autolog und lassen sich fast unbegrenzt expandieren. Ob sie auch einen Vorteil in ihrem strukturellen Aufbau aufweisen soll anhand der klinischen Ergebnisse in den nächsten Kapiteln diskutiert werden.

4.3 Regeneration der Hautarchitektur

Kultivierte Keratinozyten stellen einen autologen Hautersatz dar, der sich auch von einem minimalem Spendeareal herstellen lässt. Dies bietet prinzipiell eine gute Alternative zu fehlenden Spalthauttransplantaten. Aufgrund bereits verdeutlichter Nachteile stellt sich die Frage, ob dies auch strukturell und funktionell einen gleichwertigen Ersatz darstellt. Um dies beurteilen zu können gibt es vier wesentliche Kriterien:

1. Regeneration der Epidermis in ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel
2. Bildung einer dermoepidermalen Verankerung
3. Formation der Neodermis
4. Regeneration der peripheren Rezeptoren

4.3.1 Epidermale Differenzierung und Regeneration

Das epidermale Plattenepithel ist wegen seines keratinhaltigen Zytoskeletts, seiner Desmosome (Haftorganellen) und der Fähigkeit sich in kernlose Hornzellen umzuwandeln, gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen relativ widerstandsfähig. Für die taktile Sensibilität spielt eine intakte Epidermis eine entscheidende Rolle, da diese auch Mechanorezeptoren und freie Nervenendigungen enthält.

Die Regeneration der Epidermis findet hauptsächlich in der Basalzellschicht statt. Bei fehlender Basalzellschicht, kann die Regeneration auch durch vorhandene Hautanhangsgebilde und Haarfolikel, sowie durch einwandernde Epidermalzellen der Wundränder erfolgen.

Der histopathologische Vergleich kultivierter Keratinozyten Transplantate mit Spalthauttransplantatzwischenräumen ist sinnvoll um die strukturelle Regeneration der Epidermis zu beurteilen. Diese Zwischenräume haben ähnliche Voraussetzungen, wenn diese auf einen Wundgrund ohne Epidermis und Dermis transplantiert werden:

1. Re-Formation der Epidermis aus undiffernzierten Keratinozyten
2. Transplantation auf einen Wundgrund mit identischer Tiefe und Qualität
3. *De novo* Formation der dermoepidermalen Verankerung

Die Differenzierung kultivierter Keratinozyten in ein mehrschichtiges Plattenepithel geschieht sehr schnell nach Transplantation. Schon zwischen dem 6. und 8. post-operativen Tag sind alle 4 Epidermalschichten in normaler Proportion vorhanden (ANDREE 2001, COMPTON 1989). Es findet sich lediglich eine milde Hypertrophie mit einer Erhöhung aller Zellschichten von 10 -30%, verglichen mit der Struktur der Biopsieentnahmestelle (COMPTON 1989). In der frühen Posttransplantationsphase (2 Wochen) ist die mitotische Aktivität der Basalzellschicht deutlich erhöht. Dies erscheint nachvollziehbar und spricht für eine hohe Zellproliferation.

Die Epidermis ist avaskulär. Ihre metabolische Versorgung kommt ausschließlich von der darunter liegenden Dermis. Typischer weise hat die Epidermis Vertiefungen, in die Zapfen des Stratum Papillare der Dermis hineinreichen. Diese dienen als Oberflächenvergrößerung im Dienst der Ernährung der Epidermis. Der Umfang der Verzapfungen wechselt regional. Die Verzapfungen der tiefen Epidermisschichten sind in den ersten Wochen und Monaten nach CEA Transplantation nicht vorhanden und zeigten sich erst nach 5 - 18 Monaten. Ihre Ausprägung ist abhängig von der Biopsieentnahmestelle, zeigt aber generell ein abgeschwächteres und flacheres Profil (COMPTON 1989, DESAI 1991, GALLICO 1984, WOODLEY 1988). Spalthauttransplantatzwischenräume zeigen histologisch eine ähnliche Regeneration der Epidermis, wobei ein Großteil auch nach mehreren Jahren keine Verzapfungen aufweisen konnte (COMPTON 1989).

Potentiell kann CEA ein normales mehrschichtiges Plattenepithel mit allen zellulären Bestandteilen bilden. Die histologische Qualität der regenerierten Epidermis ist einigen Untersuchungen nach auch im Zeitverlauf bis zu 5 Jahren nach Transplantation stabil (COMPTON 1989, RONFARD 2000). Dies steht im Gegensatz zu dem klinischen Erscheinungsbild der hier untersuchten Verbrennungspatienten (siehe Kapitel 4.6).

4.3.2 Basalmembran und Regeneration der dermoepidermalen Zone

Der Zusammenhalt zwischen Epidermis und Dermis trägt maßgeblich zur Funktion der Haut bei. Die Verbindung der Epidermis mit ihrer Unterlage ist in der Regel so fest, dass es bei Abhebungsversuchen eher zu Zerreißungen innerhalb des Epithels kommt, als dass sich die Zellen des Stratum Basale von ihrer Unterlage lösen. Wesentliche Bestandteile der dermoepidermalen Verankerung sind die Kollagenfasern vom Typ VII, welche senkrecht aus dem Stratum Papillare der Dermis zur Basalmembran aufsteigen. Diese werden auch als Ankerfibrillen bezeichnet (STANLEY 1982). Die Anatomie der dermoepidermalen Zone wird in der nächsten Abbildung gezeigt.

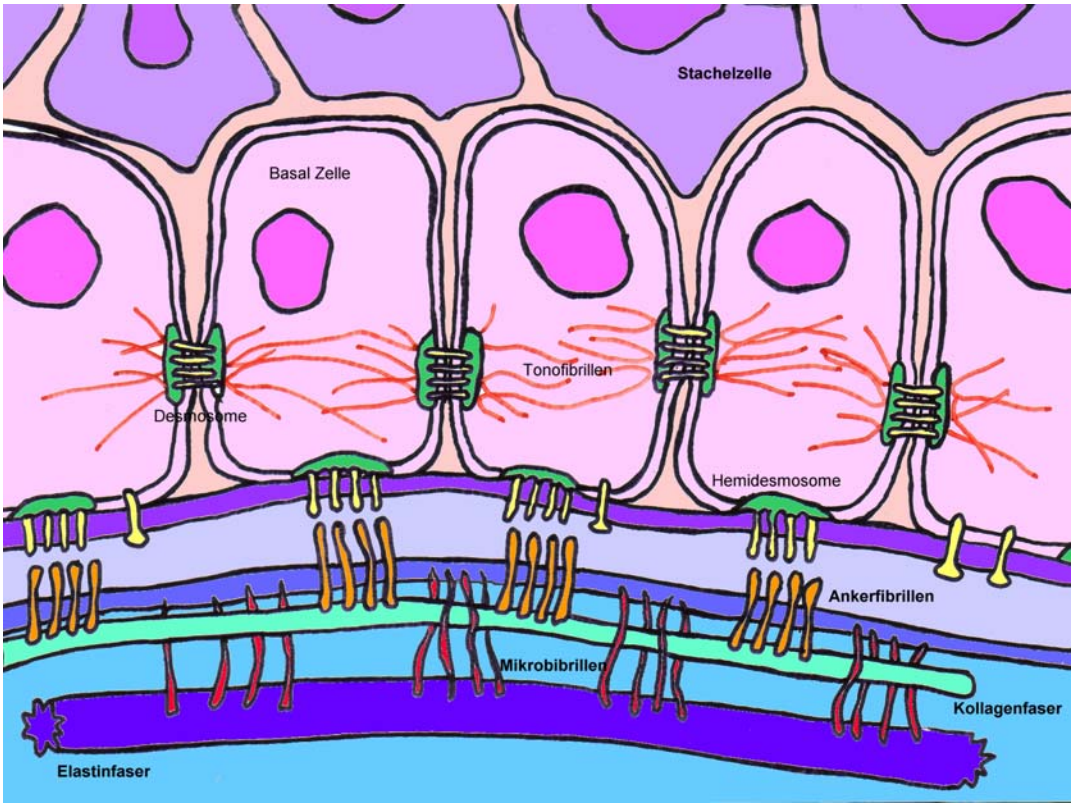


Abbildung 40 : Schematische Darstellung der dermoepidermalen Zone

Die *de novo* Regeneration der dermoepidermalen Zone schreitet deutlich langsamer fort als die epidermale Re-Formation. Sie beginnt auch bereits nach dem 6. postoperativen Tag und nach vier Wochen sind, einigen Arbeiten nach, alle zellulären Bestandteile der dermoepidermalen Zone vorhanden (COMPTON 1989). Im Vergleich zur Epidermis findet diese Regeneration zunächst nur punktuell statt. Nach 14 Tagen ist die Basalzellschicht zwar ausgedehnt, aber unvollständig (50-56%). In den Basalzellen sind Hemidesmosome allein

oder in Verbindung mit einem subdesmosomalen Plaque zu beobachten. Ankerfibrillen sind anfangs nur teilweise vorhanden, stehen aber immer in Verbindung mit einem Anker- oder subdesmosomalen Plaque. Obwohl die Ankerfibrillen 3 Wochen postoperativ noch deutlich dünner sind ähnelt dieser Aufbau strukturell bereits dem unverletzter Haut (COMPTON 1989). Bis zu einem Jahr nach CEA Transplantation zeigt sich das ultrastrukturelle Erscheinungsbild der dermoepidermalen Verankerung noch unausgereift, mit reduzierter Anzahl und Größe der Ankerfibrillen. Erst nach ca. 1-2 Jahren ist die endgültige Größe, Struktur und Dichte der Ankerfibrillen ähnlich der normaler Haut (COMPTON 1989). Im Gegensatz zu der Untersuchung von COMPTON stehen die histopathologischen Studien von WOODLEY (WOODLEY 1988) und DESAI (DESAI 1991), welche keine Ankerfibrillenbildung nachweisen konnten (siehe Kapitel 4.6).

4.3.3 Neodermis Formation

Die Dermis ist für taktile Sensibilität von Bedeutung, da auch sie Nervenendigungen und Mechanorezeptoren enthält. Nun stellt sich die Frage, ob CEA die Dermis ersetzen, bzw. eine Neodermis bilden kann.

Die Dermis besteht aus Bindegewebe und gliedert sich in zwei unterscheidbare Schichten. Biologisch spielt die Dermis für die Regulierung des Hautturgors eine wichtige Rolle. Sie besitzt durch die reichlich vorhandenen Proteoglykane ein hohes Wasserbindungsvermögen. Das Stratum Papillare ist mit der Epidermis verzahnt. Es ist kapillarreich und enthält die Ankerfasern sowie Rezeptororgane, Melanozyten und freie Bindegewebszellen. Das Stratum Reticulare (Geflechtsschicht) folgt dem Papillarkörper und grenzt an die Subkutis. Die kräftigen Kollagenfasern dieser Schicht geben der Haut eine hohe Reißfestigkeit. Die Dehnbarkeit der Haut geht hauptsächlich auf Winkelverstellungen der Bindegewebsfasern in der Dermis zurück. Elastische Netze bringen Fasergeflechte in die Ausgangslage zurück. Lässt die Elastizität nach, wird die Haut schlaff. Ist keine Elastizität vorhanden, reißt die Haut.

Das histologische Erscheinungsbild des Wundgrundes kultivierter Transplantate ist in den ersten zwei Wochen variabel. Es zeigt sich ödematöses Granulationsgewebe mit diffus verteiltem Retikulin. Erst nach ca. 6-8 Wochen entwickelt sich das Retikulin in seinem normalen Muster und lässt sich nur in der Basalzellschicht und in Gefäßnähe nachweisen (COMPTON 1989). Mit der Reifung des Wundgrundes, zeigen sich nach drei Monaten auch Kollagenfasern, die sich zunächst parallel zur flachen Epidermis anordnen. Nach 18 Monaten beginnt zwar das Kollagen sich in einer Art Geflechtsstruktur umzuwandeln, Elastinfasern sind zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht vorhanden (COMPTON 1989, KUMAGAI 1987). Erst nach 3 Jahren lassen sich dünne Elastinfasern in den tieferen Schichten des subepithelialen Bindegewebes nachweisen. Die Entwicklung der Neodermis ist nach 4-5 Jahren vollständig, mit allen zellulären Bestandteilen sowie der strukturellen Anordnung der Kollagen-, Elastinfasern und des Gefäßplexus (COMPTON 1989).

Da die transplantierten Keratinozyten keine dermalen Anteile beinhalteten, muss die Entwicklung der Neodermis *de novo* erfolgen. Es scheint, dass unterhalb der Epidermis aus CEA eine zunehmende Entwicklung der Neodermis stattfindet (COMPTON 1989, PETERSON 1990). Dies spricht dafür, dass CEA in der Lage ist das dermale Wachstum zu

fördern (GREEN 1989, PETERSON 1990). Allerdings ist dieses, verglichen mit der Regeneration der Epidermis, sehr langsam. Eine normale Struktur der Neodermis lässt sich erst nach 4-5 Jahren nachweisen (COMPTON 1989, GREEN 1989).

4.3.4 Periphere Rezeptoren Regeneration

Das Vorkommen peripherer Mechanorezeptoren ist für die taktile Sensibilität essentiell. In dieser Dissertation steht zwar die statische Berührungsempfindung im Vordergrund, dies beruht aber ausschließlich auf der Tatsache, dass unsere Patienten nicht in der Lage waren eine dynamische Berührungsempfindung anzugeben. Von Interesse sind im Regenerationsprozess also statische und dynamische Mechanorezeptoren.

4.3.4.1 Merkel Rezeptoren

Merkel Zellen sind neuroendokrine Zellen der Epidermis. Obwohl lange die Annahme bestand, daß Merkel Zellen neuro-ektodermalen Ursprungs sind und mit den peripheren Nerven in die Epidermis migrieren, ist jetzt immunohistochemisch nachgewiesen, dass sie ihren Ursprung in der Epidermis haben (COMPTON 1990). Merkel Zellen befinden sich hauptsächlich im Stratum Basale der Epidermis oder zwischen dem Stratum Basale und der Basalmembran. Dermale Merkel Zellen sind selten.

4.3.4.1.1 Merkel Zellen vs. In vitro Kultur

Es besteht die Möglichkeit, dass Merkel Zellen, die sich in kultivierten Epithelen nachweisen lassen, Merkel Zellen der Originalepidermis repräsentieren die den Kultivierungshergang überlebt haben und somit passiv übertragen werden. Diese Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden, erscheint aber unwahrscheinlich. Es gibt keinerlei histologische Untersuchungen die zeigen, dass Merkel Zellen die Bedingungen von in vitro Kultivierungshergängen überleben können. Zu dem müssten Merkel Zellen über 3 Wochen lang lebensfähig bleiben und Behandlungen mit Trypsin/EDTA, maximalen Selektionsdruck durch vielfältige Mitogene und Tiefkühllagerung (-80°C) widerstehen. Untersucht man Merkel Zellen immunohistochemisch, so können diese mittels neuroendokrinen Markern sichtbar gemacht werden. Hierfür eignen sich Zytokeratin 8 und 18 (CK8/18). Diese Zytokeratine werden normalerweise nur von einfachen nicht stratifizierenden Epithelien oder Merkel Zellen in der Epidermis zum Ausdruck gebracht. Eine histologische Studie von

COMPTON (COMPTON 1990) hat spezifisch Merkel Zellen in kultivierten Keratinozyten untersucht. Diese fand keine neuroendokrinen Marker während des Herstellungsprozesses und nur nach CEA Transplantation fand sich eine Immunreaktivität von CK-8 und CK-18 ausschließlich in Merkel Zellen. Wären die Merkel Zellen also tatsächlich aus der Ursprungsepidermis, so müssten diese nicht nur den Herstellungsprozess überleben, sondern auch vorübergehend ihre neuroendokrinen Charakteristika verlieren und sie erst nach Transplantation wieder aufnehmen.

Aufgrund dieser Tatsachen kann also davon ausgegangen werden, dass Merkel Zellen den Kultivierungshergang von CEA nicht überleben. Es erscheint wahrscheinlicher, dass Merkel Zellen aus einer neuroendokrinen Differenzierung pluripotenter Keratinozyten Stammzellen innerhalb der Epidermis hervorgehen.

4.3.4.1.2 Merkel Zellen in CEA und Spalthaut

Die immunohistochemische Studie von COMPTON (1990) konnte mittels der neuroendokrinen Marker CK-8 und CK-18 Merkel Zellen in CEA nachweisen. Sie kamen vereinzelt, aber auch in Paaren vor und fanden sich fast ausschließlich in der Epidermis. Die Merkelzelldichte unterlag großen Schwankungen und weder das Vorkommen, noch die Merkelzelldichte korrelierten im Zeitverlauf. Verglichen mit alters- und regionsspezifischer Kontrollhaut, sind Merkelzellen in CEA eher oval und die typischen Dendrite sind nicht vorhanden. Insgesamt ist die Merkelzelldichte deutlich niedriger als in Kontrollhaut. Zusätzlich scheint die Ursprungsepidermis der CEA-Kultur ausschlaggebend zu sein. Merkel Zellen ließen sich nur in CEA nachweisen, welches von Fußsolen gewonnen worden war (COMPTON 1990, ENGLISH 1992). Andere Biopsieareale zeigten sich ohne Merkel Zellen. Es gibt keine klinische Studie, die die Dichte von Merkelzellen in CEA mit der Sensibilität vergleicht, so dass wir nur aufgrund unserer klinischen Ergebnisse Rückschlüsse auf das mögliche histopathologische Erscheinungsbild ziehen können.
In Spalthauttransplantaten finden sich Merkel Zellen nur in den Hautbrücken der Transplantate, in den Zwischenräumen lassen sich keine Mechanorezeptoren nachweisen. Dies lässt darauf schließen, dass keine laterale Migration innerhalb der Epidermis stattfindet.

Die vorliegenden histochemischen Studien lassen zwei Schlussfolgerungen zu:

1. Merkel Zellen können sich in CEA Transplantaten regenerieren und entstehen als neuroendokrine Differenzierung von pluripotenten Keratinozyten-Stammzellen in der Epidermis.

2. Merkel Zellen sind regionalspezifisch für die Ursprungsepidermis.

4.3.4.2 Meissner Körperchen

Meissner Körperchen, wie auch Merkel Zellen, befinden sich in einer größeren Dichte in den Körperregionen, die für die taktile Sensibilität spezialisiert sind. Der strukturelle Aufbau dieser Mechanorezeptoren ist allerdings wesentlich komplexer. Sie sind etwa 100um lang, 40um dick und bestehen aus mehreren epithelähnlich aufgeschichteten Schwannzellen, zwischen denen bis zu sieben marklos gewordene Nervenfasern spiralig gewunden verlaufen. Im basalen Drittel werden die Meissner Tastkörperchen von einer Bindegewebskapsel umgeben. Meissner Körperchen sind also modifizierte Schwannzellen und haben ihren Ursprung in der Dermis, nicht aber in der Epidermis. CEA besteht wie schon besprochen fast ausschließlich aus Keratinozyten. Die einzige Möglichkeit der Regeneration von Meissner Körperchen würde darin bestehen, dass diese durch die Differenzierung von Schwannzellen aus dem Wundgrund *de novo* gebildet werden.

4.4 Innervation von Hauttransplantaten

Der Heilungsprozess von Wunden, Hauttransplantaten und Hautlappenplastiken ist in der Chirurgie von großer Bedeutung. Welche Rolle hierbei die periphere Nervenregeneration spielt ist bislang nicht ganz klar. Nach chirurgischen Eingriffen an Hautarealen werden die Nervenverbindungen in Hauttransplantaten unterbrochen und das Transplantat verfügt über keine Sensibilität.

Die volle Funktionalität eines Hauttransplantates kann nur dann aufrechterhalten werden, wenn die Sensibilität wieder hergestellt wird. Ein asensibles Hautareal ist über die Maßen anfällig für Verletzungen und führt zu einer deutlichen Funktionsbeeinträchtigung. Intakte Sensibilität ist besonders wichtig an Fingern, Händen und in den gewichtsbelasteten Körperregionen. Klinisch hatten alle unserer hauttransplantierten Patienten ein eingeschränktes Sensorium. In einigen Fällen waren die transplantierten Areale fast völlig asensibel.

Die wichtigsten Fragen zur Innervation von Hauttransplantaten sind:

1. Penetrieren die innervierenden Nerven das Transplantat vorzugsweise marginal oder vom Transplantatgrund aus?

2. Findet bei dem Regenerationsprozess eine Reinnervation bzw. Regeneration vom vorhandenen leeren Endoneurium statt oder ist die Reinnervation in Hauttransplantaten unabhängig von vorhandenen Strukturen?

3. In welchem Ausmaß regenerieren periphere Nerven und Nervenstrukturen in Hauttransplantaten?

4.4.1 Punkte der Nervenpenetration

Regenerierende Nervenfasern können Hauttransplantate vom Wundgrund sowie von den Transplantaträndern aus penetrieren (FITZGERALD 1967, ORGEL 1972, WARIS 1987). Welche Faktoren die Nerven beeinflussen, einen Punkt der Penetration zu bevorzugen ist nicht bekannt. Für Verbrennungsverletzungen, die mit der großflächigen Destruktion von Hautarealen einhergehen (durchschnittliche vKOF 67.7% in unserer Studie) ist eine adäquate Nervenregeneration von den Transplantaträndern nicht möglich.

Innervation kann mittels immunohistochemischen Techniken nachgewiesen werden. Mittlerweile gibt es viele verschiedene neuronale Marker, mit deren Hilfe Nerven mit verschiedenen Charakteristika aufgezeigt werden können. Einige dieser Marker sind in der nächsten Tabelle aufgeführt

Neuronaler Marker	Nerventyp
S-100	Marker für Schwannzellen
Protein Gene Product 9.5	Struktureller, zytoplasmischer Marker aller Säugetiernerven
C-flankin Peptide of Neuropeptide Y	Adrenerge Nerven
Calcitonin Gene-related Peptide	Sensorische Nerven
Vasoactive Intestinal Peptide	Cholinerge Nerven

Tabelle 73 : Neuronale Marker und deren Nerventypen (modifiziert aus Kangesu 1998)

Autologe Transplantate bei denen gezielt die Reinnervation von den Wundrändern aus verhindert wird, zeigen eine verspätete Immunreaktivität auf Neuropeptide. Hierbei ist die Immunreaktivität von C-flanking Peptide of Neuropeptide Y verstärkt und deutlich früher nachzuweisen als Calcitonin Gene-related Peptide. Diese Beobachtungen (KANGESU 1998) stehen im Gegensatz zu früheren Studien an Nerveninnervation, in denen Regeneration von den Wundrändern aus nicht verhindert wurde (MANEK 1993).

Immunreaktive „Calcitonin Gene-related Peptide“ Nerven (sensorisch) scheinen vorzugsweise von den Wundrändern aus zu regenerieren. Ist die Regeneration eines Hautareals (CEA oder Spalthaut) nur vom Wundgrund aus möglich, so ist die Qualität der Reinnervation möglicherweise minderwertig.

4.4.2 Endoneurale oder „unabhängige“ Nerveninnervation

Frühe histochemische Tiermodelstudien (FITZGERALD 1967) besagen, dass verbliebene endoneurale Strukturen innerhalb von Transplantaten maßgeblich sind für deren Innervation durch regenerierende Nerven. Untersucht wurden Hautlappenplastiken, Voll- und Spalthauttransplantate. Die Penetration der Hauttransplantate durch periphere Nervenfasern erfolgt über den Wundgrund sowie die Ränder nach ca. 3-4 Wochen. Hierbei folgen sie Gefäßen und Kollagenfasern. Innerhalb des Transplantates selbst folgen ca. 90% der Nervenfasern dem leeren Endoneurium und rekonstruieren so das Muster des Spendeareals. Diese frühen Studien müssen sehr kritisch betrachtet werden, da die Autoren unspezifische Färbungsmethoden verwendeten, welche auch Nicht-Nervengewebe färbten. So hat z.B. endoneurales und epineurales Kollagen eine Affinität für Silber (ORFANOS 1973). Wenn Kollagenfasern in einem degenerierenden Nerven mit Silber gefärbt werden, kann es demnach den Anschein haben als würde der denervierte Nerv reinnerviert werden.

Jüngere histochemische Studien (KANGESU 1998, WARIS 1987) zeigen eine unstrukturierte und wahllose Verteilung von regenerierenden Nervenfasern in Transplantaten. Verbliebene endoneurale Strukturen scheinen eher eine untergeordnete Rolle zu spielen, obwohl sich gewisse Einflüsse nicht völlig ausschließen lassen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass Schwannzellen von degenerierten Nerven als Leitstrukturen im Regenerationsprozess fungieren. Immunohistochemisch können eine Woche nach kerato-dermaler Transplantation keine Marker, die auf verbliebene endoneurale Strukturen hinweisen würden, nachgewiesen werden (KANGESU 1998). Im Vordergrund stehen neurotrophe Faktoren, welche die Reinnervation regulieren.

4.4.2.1 Einfluss Neurotropher Faktoren

Neurotrophe Faktoren sind im Zielgebiet von Neuronen synthetisierte und dort konstitutiv freigesetzte Proteine, die über retrograden axonalen Transport das Überleben und die Funktion der Nervenzellen sicherstellen. Sie fördern Genexpression, Transmittersynthese und Erregungsbildungsbereitschaft. 1952 wurde von Rita Levi-Montalcini der erste dieser Faktoren identifiziert, der Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor (NGF)). Für ihre Forschungen und die Aufschlüsselung zum Verständnis der Rolle dieses Wachstumsfaktors

erhielt sie, fast 35 Jahre nach ihrer Entdeckung, zusammen mit dem Biochemiker Stanley Cohen im Jahre 1986 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie. Seit dieser Entdeckung konnte viele weitere neurotrophe Faktoren identifiziert werden, wie z.B. Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Neurotrophine (NT-3, NT-4) oder Fibroblast growth factor (FGF). Jeder dieser Faktoren stimuliert gezielt bestimmte Nervenfasern. Die Produktion neurotropher Faktoren unterliegt genetischer Regulation. Während embryonaler Entwicklung und Wachstum werden wahrscheinlich alle dieser Faktoren hochreguliert und in bestimmter Reihenfolge ausgeschüttet. Mit Abschluss des Wachstums wird die Ausschüttung wieder reduziert. Nervenverletzungen scheinen das embryonale Geschehen zu imitieren und resultieren auch in einer vermehrten Ausschüttung neurotropher Faktoren (DELLON AL 2000, Kapitel 4, Seite 38-62).

Sensibilität in Hauttransplantaten beruht auf der Regeneration von Nervenfasern und deren Reinnervation des Hauttransplantates. Die Ausschüttung neurotropher Faktoren wie z.B. Nerve Growth Factor (NGF) aus Zielstrukturen innerhalb des Transplantates vermag diese Reinnervation zu beeinflussen (SECKEL 1990). CEA beinhaltet zum Zeitpunkt der Transplantation fast ausschließlich Keratinozyten. Endoneurale Strukturen sind nicht vorhanden. Eine Innervation dieses Transplantattyps muss also unabhängig und *de novo* erfolgen

Hautanhangsgebilde wie z.B. Haarfollikel und Talgdrüsen können möglicherweise ein Fokus von Neurotropismus sein. Spezialisierte Nervenendigungen wie Merkel Zellen oder Meissner Körperchen scheinen während der Reinnervation keine oder nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (COMPTON 1990, WARIS 1978, 1983). Angiogenese ist ein weiterer Faktor, welcher das Wachstum von Nervenfasern beeinflusst. WARIS (1978) konnte im Rahmen einer Tiermodelstudie an Ratten nachweisen, dass adrenerge und cholinerge Nervenfasern sich bevorzugt in Gefäßnähe bildeten.

Kultivierte Keratinozyten Transplantate besitzen keinerlei Hautanhangsgebilde (COMPTON 1989, ENGLISH 1993, PETERSON 1990, RONFARD 2000) und eine Regeneration dieser Strukturen konnte unserem Wissen nach in keiner histologischen Studie nachgewiesen werden. Eine Studie von ENGLISH (ENGLISH 1992) hat gezeigt, dass CEA reinnerviert wird und eine sensorische Funktion erlangt. Dafür spricht, dass es innerhalb des Transplantates Komponenten gibt die das Nervenwachstum fördern.

Nervenregeneration und Reinnervation in kultiviertem Hautersatz sind komplexe Vorgänge, die nicht von einzelnen Faktoren bestimmt werden. Es gibt eine Verbindung zwischen Epithelisierung, Angiogenese und Innervation (GU 1995, KANGESU 1998). Gefäßbildung und Nervenwachstum zeigen sich vornehmlich in Arealen mit epidermaler Bedeckung (KANGESU 1998). Keratinozyten selbst können möglicherweise Nervenwachstum positiv beeinflussen, da sie z.B. NGF ausschütten können (TRON 1990). Eine weitere neurotrophe Substanz, die von Keratinozyten produziert wird ist „Platelet-derived Growth Factor“. Dieser hat mitogene Wirkungen auf Schwannzellen (KANGESU 1998).

Die genaue Interaktion der einzelnen Faktoren ist nicht ganz klar. Eine vollständige Reinnervation in Hauttransplantaten aller Art scheint jedoch, jedenfalls theoretisch, möglich zu sein (WEISS-BECKER 1997).

4.4.3 Ausmaß der Nervenregeneration und Sensibilität

Ein umstrittenes Thema ist, in welchem Ausmaß eine periphere Nervenregeneration in Hauttransplantaten stattfindet, und welche sensorische Qualitäten hierbei bevorzugt regenerieren.

Histochemischen Studien (FITZGERALD 1967, KANGESU 1998, WARIS 1987) zufolge findet die Nervenregeneration bevorzugt in freien Hautlappenplastiken und Vollhauttransplantaten statt, und weniger in Spalthauttransplantaten. Diese Beobachtungen werden auch durch einige klinische Studien (PONTEN 1960) unterstützt. Diskrepanzen bleiben aber weiter. Eine Publikation von Hermanson und Dalsgaard (HERMANSON 1987) findet keine taktile Sensibilität in freien Lappenplastiken und zeigt Patienten mit diesem Transplantattyp, deren einzige sensorischen Modalitäten tiefe Druckempfindung und Hitzeschmerz sind. Diese Unterschiede in den Beobachtungen beweisen, dass die sensorische Reinnervation und Regeneration - morphologisch wie auch funktionell - in freien Hautlappenplastiken stark eingeschränkt ist und variiert. Unterschiede finden sich nicht nur in verschiedenen Transplantattypen sondern auch im Ausmaß der Reinnervation gleicher Transplantattypen (PONTEN 1960, WEISS-BECKER 1998).

Alle bis dato veröffentlichten Studien, die sich mit Nervenregenration in Hauttransplantaten beschäftigt haben zeigen eine generell reduzierte Sensibilität in allen Transplantattypen (FITZGERALD 1967, HERMANSON 1987, KANGESU 1998, PONTEN 1960, WARIS 1978, 1987, WEISS-BECKER 1998). Nur wenige dieser Veröffentlichungen haben sich spezifisch mit taktiler Sensibilität beschäftigt (ORGEL 1972, STELLA 1994, WEISS-BECKER 1998) und in keiner wurde eine quantitative, computer-gestützte Sensibilitätsmessung durchgeführt. Die Beurteilung der Sensibilitätsminderung erfolgte lediglich in den Kategorien „normal“ und „veringert“. Diese Arbeit repräsentiert unseres Wissens nach die Erste, in der eine quantitative Sensibilitätsmessung von autologen Keratinozyten Transplantaten durchgeführt wurde und diese Messergebnisse mit denen von Spalthauttransplantaten direkt verglichen hat.

Die Qualität und Anatomie des Wundgrundes scheint nicht nur für die Einheilungsrate eine große Rolle zu spielen, sondern auch für das Ausmaß der Nervenregeneration. Hauttransplantate auf Muskelfaszien zeigen beispielsweise eine bessere sensorische Regeneration als Transplantate auf Muskeln, deren Faszie exzidiert wurde (WEISS-BECKER 1998). Die autologen Sheets dieser Arbeit wurden direkt auf Faszie transplantiert und die Einheilungsrate war mit 63.7% vergleichsweise hoch. Allerdings zeigen einige histologische Untersuchungen (ENGLISH 1992, GU 1995, KANGESU 1998) eine höhere Nervenregeneration bei vorhandenen dermalen Komponenten. Gewebeschädigungen, bakterielle Invasion und eine verringerte Blutzufuhr können zusätzlich die Nervenregeneration in CEA verringern (ENGLISH 1992, 1993). Autologe Keratinozytensheets sind für diese Komplikationen deutlich anfälliger (ODESSEY 1992), was eine weitere Ursache für die stark reduzierte Sensibilität sein könnte

4.4.3.1 Spalthaut vs. CEA

Klinisch ist die gemessene Sensibilität in den Spalthautflächen besser als in den CEA-Arealen (vgl. Tabelle 37, 38 und 39). Ein Unterschied zwischen Spalthauttransplantaten und CEA besteht möglicherweise darin, dass Spalthaut noch Areale hat, in denen sich eine strukturell normale Epidermis mit dermalen Anteilen befindet und nur die Zwischenräume eine komplette Re-Formation durchlaufen. Diese epidermalen Areale beinhalten Keratinozyten wie auch denervierte Nervenzellen. Denervierte Schwannzellen fördern, durch die Ausschüttung neurotropher Faktoren, eine Innervation dieses Gebietes (ENGLISH 1993). Gefäßbildung und

Nervenwachstum autologer Kerato-dermaler Transplantate wurde vermehrt in Arealen mit epidermaler Bedeckung beobachtet (GU 1995, KANGESU 1998). Dies könnte eine Erklärung für die verbesserte Sensibilität in den mit Spalthaut bedeckten Flächen sein.

Auch sind Mechanorezeptoren in Spalthauttransplantaten noch vorhanden (COMPTON 1990, STELLA 1994) und müssen nicht *de novo* gebildet werden. Eine leicht erhöhte Rezeptoren-Innverationsdichte, sowie deren innervierende Nervenfasern muss die zugrunde liegende Ursache sein.

4.4.3.2 Reinnervation des Merkel-Zellkomplexes

Intakte statische taktile Sensibilität benötigt vorhandene Merkel Zellen und deren sensorische Innervation. Afferente sensorische Nervenfasern formen mit den Merkel Zellen eine Verbindung, den so genannten Merkelzell-Faserkomplex (Merkelscheibe). Immunohistochemisch können sensorische Nerven durch Antikörper auf Subeinheiten von bestimmten Neurofilamenten (NF) nachgewiesen werden. Für die epidermale Innervation ist insbesondere NF68 relevant (COMPTON 1990). Durch Färbung von NF68 und CK18 Antikörpern können Merkel Zellen-Neuraxaonkomplexe dargestellt werden. Merkel Zellen lassen sich histologisch sowohl in Spalthaut- als auch in CEA-Transplantaten nachweisen. Eine Reinnervation dieser Komplexe durch intraepitheliale Nerven konnte allerdings bisher nicht nachgewiesen werden (COMPTON 1990).

Die Anwesenheit von Merkel Zellen in Transplantaten zeugt davon, dass diese peripheren Rezeptorzellen auch unabhängig von ihrer neuronalen Innervation existieren. Die Anzahl der Merkel Zellen ist in allen Transplantattypen deutlich reduziert. Ursache dieser Reduktion ist möglicherweise die Innervation selbst. Eine Tiermodelstudie an Ratten (NURSE 1984) hat gezeigt, dass allein die epidermale Reinnervation nach Denervierungsverletzungen die Merkelzelldichte erhöht.

4.4.3.3 Merkel Zelldichte

Da Merkel Zellen regions-spezifisch für die Ursprungsepidermis sind, findet sich eine deutlich höhere Anzahl dieses Zelltyps in CEA, welches von Fußsohlen kultiviert wurde (COMPTON 1990). Bei keinem der hier untersuchten Patienten wurden die Keratinozyten

von Fußsohlen oder Handinnenflächen kultiviert, so dass anzunehmen ist, daß die regenerative Kapazität dieser Mechanorezeptoren in unseren autologen Keratinozyten maximal reduziert ist. Diese geringe Innervationsdichte wird anhand der computer-gestützten Messungen deutlich (siehe Tabelle 49 und 50).

Diese beiden Faktoren zusammen, die fehlende Reinnervation des Rezeptor-Komplexes und die geringe Zelldichte, sind ausreichend um die reduzierte taktile Sensibilität im kultivierten Hautersatz zu erklären.

4.4.3.4 Reinnervation des Meissnerkörperchens

Keiner der partizipierenden Patienten war in der Lage eine dynamische Berührungsempfindung anzugeben. Diese spezialisierten Mechanorezeptoren konnten bislang in CEA auch nicht histopathologisch nachgewiesen werden. Dies spricht dafür, daß Meissner Körperchen und deren Rezeptorenkomplexe sich nicht *de novo* regenerieren (COMPTON 1989, 1990, DELLON AL 1976, STELLA 1994, WADA 1989, WEI 2000).

Allerdings bezog sich das Fehlen dieser taktilen Qualität nicht nur auf die CEA transplantierten Areale sondern auch auf die mit autologer Spalthaut gedeckten Stellen.
In einer Studie von DELLON (DELLON AL 1976) wurde gezeigt, dass Meissner Körperchen in Primaten nach Denervierungsverletzungen reinnerviert werden. Auch hier wurde keine Regeneration dieser Mechanorezeptoren *de novo* beobachtet. Allerdings wurden in dieser Studie durchtrennte Nervenfasern des Fingers mikrochirurgisch re-adaptiert, was die Bedingungen von unseren grundsätzlich unterscheidet. Die Qualität der Reinnervation von Meissner Körperchen ist selbst in diesen Untersuchungen minderwertig. Eine weitere Studie hat eine quantitative Analyse der dynamischen Sensibilität nach Zeh-zu-Hand Transplantationen untersucht. Es fand sich eine signifikant reduzierte dynamische Sensibilität mit reduzierter Rezeptorenanzahl, verglichen mit den präoperativen Messungen (WEI 2000). Das klinische Erscheinungsbild unserer Patienten spricht nicht dafür, dass eine ausreichende Reinnervation dieser Komplexe stattgefunden hat. Auch wenn eine Reinnervation dieser Komplexe theoretisch stattfinden kann und sollte, so ist dies bei den ausgedehnten Wundflächen möglicherweise fehlerhaft.

Meissner Körperchen sind primär nicht nur schnell-adaptierende Mechanorezeptoren, sondern werden auch durch afferente C-Fasern innerviert, wie in jüngeren histochemischen Untersuchungen dargestellt werden konnte (PARÉ 2001). Der Meissner Komplex ist also ein mutliafferenter Mechanorezeptor mit nozzizeptiven immunochemischen Kapazitäten (PARÉ 2001). Da die regenerativen Kapazitäten von C-Fasern denen von sensorisch afferenten A-Beta Fasern überlegen sind (WARIS 1983, 1989) und die sensorischen Fasern sich erst später regenerieren, findet die Reinnveration des Meissner Körperchens möglicherweise nicht durch sensorische Afferenzen statt sondern vornehmlich durch diese Schmerzafferenzen. Diese Theorie bleibt allerdings spekulativ, da die Untersuchungsmöglichkeiten stark begrenzt sind.

4.4.3.5 Reduzierte Meissner Rezeptoren Anzahl in Spalthauttransplantaten

Da Meissner Körperchen auch für ihre Ursprungsdermis spezifisch sind (WADA 1989, WEI 2000) ist möglicherweise genau dies die Erklärung für die fehlende dynamische Sensibilität. Zur Spalthauttransplantation wird an allen Schwerbrandverletzten jedes Hautareal benutzt, welches unverletzt ist. In vielen Fällen ist dies z.B. Haut von Rücken (Verbrennungen treten an diesen Stellen seltener auf). Das diskriminative und dynamische Sensorium ist in solchen Körperregionen nur minimal ausgeprägt. Die zur Transplantation verwendete Haut weist also nur eine geringe Anzahl diese Mechanorezeptoren auf. Durch die Mesh-Technik, wird die Spalthaut weiter expandiert. Die Anzahl an möglichen Mechanorezeptoren wird dadurch weiter reduziert.

.

4.5 Diskrepanz histologischer und klinischer Ergebnisse

Eine intakte Hautstruktur ist zur Wahrnehmung taktiler Reize essentiell. Zusätzlich zu der bereits besprochenen Sensibilitätsminderung hatten die, in dieser Dissertation untersuchten, Patienten eine Reihe von spezifischen, subjektiven Problemen (siehe Tabelle 10). In dem folgenden Kapitel sollen die von uns gefundenen klinischen Aspekte diskutiert werden um die Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und den beschriebenen histologischen Ergebnissen zu verdeutlichen.

4.5.1 Epidermale Differenzierung und Regeneration

Histologische Untersuchungen zeigen, dass sich nach CEA Transplantation ein normales mehrschichtiges Plattenepithel bilden kann (COMPTON 1989). Dieses zeigt zwar alle zellulären Bestandteile, behält aber weiterhin ein flacheres Profil (COMPTON 1989, GALLICO 1984, WOODLEY 1988). Für fast alle Hauttypen ist eine abgeflachte Epidermis mit wenig ausgeprägten Verzapfungen pathologisch. Es ist eine der Charakteristika von Alterungsprozessen und Atrophie der Haut. In kutanen Narben ist dies eine typische Ausprägung. Welche Auswirkungen diese flache Epidermis auf unsere Verbrennungspatienten hat ist nicht ganz klar. Die „papierartige“ atrophische Epidermis des Alters ist deutlich anfälliger gegenüber physikalisch-chemischen Einwirkungen. Diese Empfindlichkeit ist eine Beobachtung, die auch in den Verbrennungspatienten gemacht werden konnte.

Abbildung 41 : CEA 12 Wochen nach Transplantation mit ausgeprägten Restdefekten und Blasenbildung

Spalthauttransplantate sind in der Regel bis zu einigen Monaten nach Transplantation empfindlich. Traumata können während dieses Zeitraumes durch minimale noxische Stimulanzien hervorgerufen werden. Die Epidermis der CEA-transplantierten Areale bleibt auch über Jahre hinweg überaus anfällig. Die Patienten leiden an immer wiederkehrenden Mikro- und Makrotraumata. Insbesondere Risse in Gelenksnähe führten oft zu makroskopischen Hautverletzungen. Diese Verletzungen heilen durch Narbenbildung ab und verursachen zusätzlich Schmerzen und Irritationen unter denen die Probanden extrem leiden. Die Barrierefunktion der CEA-Epidermis geht durch Mikro- und Makrotraumata verloren. Dies, zusammen mit der Langzeitimmunosuppression der Schwerbrandverletzten, erhöht auch die Gefahr und Wahrscheinlichkeit einer Infektion – insbesondere durch Opportunisten-Keime.

Abbildung 42 : CEA 3.5 Jahre nach Transplantation.

Die mit CEA bedeckten Flächen unterscheiden sich auch noch nach Jahren deutlich von den Spalthautarealen mit deutlicher Rötung, Pigmentveränderung und stark ausgeprägter Narbenbildung

Klinisch ist die CEA-Epidermis mit einer „normalen“ Epidermis funktionell nicht gleichwertig. Nicht eindeutig beantworten lässt sich die Frage, ob letztendlich die Struktur der CEA oder der Verlust der protektiven Sensibilität für deren Anfälligkeit verantwortlich ist. Hautinnervation hat proliferative Einflüsse auf Keratinozyten und epidermale Dicke. Dies ist auf die efferenten Potentiale der Epidermalnerven auf zelluläre Komponenten zurückzuführen (HUANG 1999). Denervierte Epidermis ist dünner und zeigt auch weniger ausgeprägte epidermale Verzapfungen. Die signifikant reduzierte Sensibilität der kultivierten Hautareale könnte somit auch die Anfälligkeit für Traumata erklären. Spalthauttransplantate habe eine

verbesserte Sensibilität gezeigt. Grund für die Unterschiede könnte sein, dass diese nur in den Transplantatzwischenräumen durch eine Neo-Epidermis ersetzt werden müssen.

Eine weitere Beobachtung ist, dass sieben von den fünfzehn Patienten an starkem Juckreiz in den CEA-Hautarealen litten. Die Entstehung von Juckreiz ist ein sehr komplexes Thema und soll hier nur kurz angesprochen werden. Physiologisch besteht zwischen Juckreiz und Schmerz eine sehr enge funktionelle und anatomische Beziehung. Juckreiz wird in der Regel durch Kratzen oder Reiben beantwortet. Hierdurch werden entzündliche Reaktionen der Haut stimuliert, wobei Histamin und andere Entzündungsmediatoren ausgeschüttet werden. Diese führen ebenfalls zu einem Reiz an den vermittelnden Nervenendigungen. Der bestehende Juckreiz wird weiter verstärkt. Durch Kratzen kann es zu Mikrotraumata der Haut kommen. Das Immunsystem reagiert mit einer Entzündungsreaktion und der Barriereverlust führt zu Infektion. Es besteht ein permanenter Wundheilungsprozess. Diese drei Prozesse verursachen weiteren Juckreiz, so dass ein Zyklus entsteht der oft schwer zu durchbrechen ist: Juckreiz – Kratzen – Trauma – Entzündungsprozesse / Infektion – verstärkter Juckreiz…etc.

Unklar bleibt, ob in unserem Patientenkollektiv zuerst der Juckreiz aufgetreten ist, oder dieser durch die Wundheilungs-/Entzündungsprozesse entstanden ist. Eine Untersuchung konnte in Hautblasenflüssigkeit kultivierter Keratinozyten erhöhte Werte von Thromboxane und Prostaglandin E2 nachweisen, welches für einen anhaltenden chronischen Entzündungsvorgang spricht (DESAI 1991). Die Anfälligkeit der CEA Areale und die reduzierte Sensibilität führen allerdings weiter zu unkontrollierten Hautverletzungen durch Kratzen. Der Juckreiz wird immer mehr verstärkt. Die verletzten Hautareale heilen mit Narbenbildung ab und die Sensibilität wird in diesen Arealen weiter reduziert, was die Verletzungsgefahr erhöht.

4.5.2 Basalmembran und Regeneration der dermoepidermalen Zone

Die CEA Patienten hatten eine verminderte Drucktoleranz und eine geringere Toleranz von Scheerkräften (12 von 15 Patienten). Allein schon Tätigkeiten wie das Anschnallen im Auto führten nicht selten zu erheblichen Verletzungen mit Schorf- und Narbenbildung. Neun der Probanden zeigten noch bis zu 9.1 Jahren nach Transplantation (längster Nachbeobachtungszeitraum) spontane Blasenbildung der kultivierten Hautareale, welche sich subjektiv nicht mit bestimmten Traumata assoziieren ließ.

Diese Beobachtungen konnten bereits in anderen CEA Patienten gemacht werden. Der strukturelle Aufbau der dermoepidermalen Verankerung ist komplex und besteht aus einer präzisen Anordnung vieler zellulärer Bestandteile (siehe Abbildung 42). Eine histopathologische Studie von WOODLEY (WOODLEY 1988) hat ebenfalls vier Patienten, die instabile, leicht verletzbare CEA Areale sowie spontane Blasenbildung aufwiesen, auf strukturelle Veränderungen der dermoepidermalen Zone nachuntersucht. Patienten wurden zwischen dem 21. und 148. Post-Verbrennungstag mittels Immunflroureszenz und Elektronmikroskopie auf spezifische zelluläre Bestandteile untersucht: Bullous Pemphigoid Antigen (Glykoprotein), Laminin (Glykoprotein), Typ IV Kollagen (Basalmembran), Typ VII Kollagen (Ankerfibrillen). Auch diese Arbeit konnte eine Abflachung der dermoepidermalen Verzapfungen aufzeigen. Die Ankerfibrillen waren auch bis zu fünf Monaten nach Transplantation nicht nachzuweisen. Dies steht im Gegensatz zu der COMPTON (COMPTON 1989) Studie, wo alle zellulären Bestandteile der dermoepidermalen Zone schon nach vier Wochen vollständig vorhanden waren. Andere zelluläre Komponente wie Hemidesmosome, die Lamina Lucida und Densa waren zwar vorhanden, aber auch hier fanden sich strukturelle Unterschiede verglichen mit Kontrollhaut (WOODLEY 1990). An einem der mit CEA gedeckten Patienten wurde mittels einer Saugglocke eine Blasenbildung provoziert. Der Zeitraum bis zur Blasenbildung in dem Keratinozyten Areal betrug 17 Minuten. Dies ist verglichen mit Kontrollhaut (65 Minuten) deutlich verringert. Unterschiede fanden sich auch in der Zerreißungsschicht. In der Kontrollhaut fand die Blasenbildung in Höhe der Lamina Lucida Region der dermoepidermalen Zone statt, wie erwartet. Bei dem Keratinozyten Patienten fand diese allerdings unterhalb der Lamina Densa statt. Dies ist jene Region in der sich normalerweise Ankerfibrillen befinden (WOODLEY 1988). Die Beobachtungen, dass die dermoepidermale Zone strukturelle Defizite aufweist, konnte auch in anderen histologischen Untersuchungen nachgewiesen werden (DESAI 1991, MERRICK

1990). Nachteil dieser Untersuchung sind allerdings die geringe Patientenanzahl und der relativ kurze Untersuchungszeitraum.

Das klinische Erscheinungsbild unserer Patienten spricht nicht für eine strukturell normal ausgeprägte dermoepidermale Verankerung. Dies ist sowohl für die Barrierefunktion der Haut von Bedeutung wie auch für die taktile Sensibilität. Mit Ablösung der Epidermis von der Dermis werden auch periphere Nerven und Rezeptoren in Mitleidenschaft gezogen, welches das bereits verminderte Sensorium dieses Areals verringert.

4.5.3 Formation der Neodermis

Obwohl sich histologisch eine Neodermis mit Kollagen und Elastin bildet (COMPTON 1989, PETERSEN 1990, WOODLEY 1988) war es in den CEA-Bereichen klinisch nicht möglich durch Manipulation eine Faltenbildung hervorzurufen. Dies zeigt, daß die fehlende Dermis die normalerweise der Haut ihre Elastizität verleiht, nicht ausreichend durch die Neodermis ersetzt werden kann. Die Folge ist weitere Anfälligkeit für Traumata, insbesondere in Gelenksnähe. Diese Wunden, die mit Schorf- und Narbenbildung abheilen, vermindern zusätzlich die Elastizität und die taktile Sensibilität der Haut.

Die Einheilungsrate der kultivierten Keratinozyten erhöht sich drastisch, wenn dermale Komponenten vorhanden sind (CUONO 1986, HICKERSON 1991, KANGESU 1993, ODESSEY 1991) und gibt den autolog kultivierten Zellen verbesserte Stabilität (KANGESU 1993, RONFARD 2000). Einige Autoren favorisieren aus diesem Grunde die Verwendung von de-epithelisierter allogener Dermis mit CEA „Overlay“ (CUONO 1986, LANGDON 1988, NAVE 1992). Dermale Zellen (insbesondere Fibroblasten) sind zelluläre Bestandteile der Dermis, welche auch die epidermale Reifung fördern (KANGESU 1993). Die in der Dermis enthaltenen Neurotrophen Faktoren könnten möglicherweise auch die Innervation dieser Transplantate fördern (KANGESU 1998). Klinische Studien mit einer quantitativen Analyse der Sensibilität dieses Transplantattyps gibt es nicht.

Kommerzielle Fremdhaut verliert durch den Konservierungshergang an Dicke und die zur Transplantation verfügbare Fremdhaut ist dünner als Eigenhaut. Je nach Spender sind Epidermisanteile von 0.4-1.5mm darin enthalten. Technisch ist die präzise Entfernung der

allogenen Dermis in diesen Transplantaten an großflächigen Arealen extrem schwierig. Abbildung 43 zeigt allogene Fremdhaut. Die technische Schwierigkeit der operativen De-epithelisierung wird deutlich.

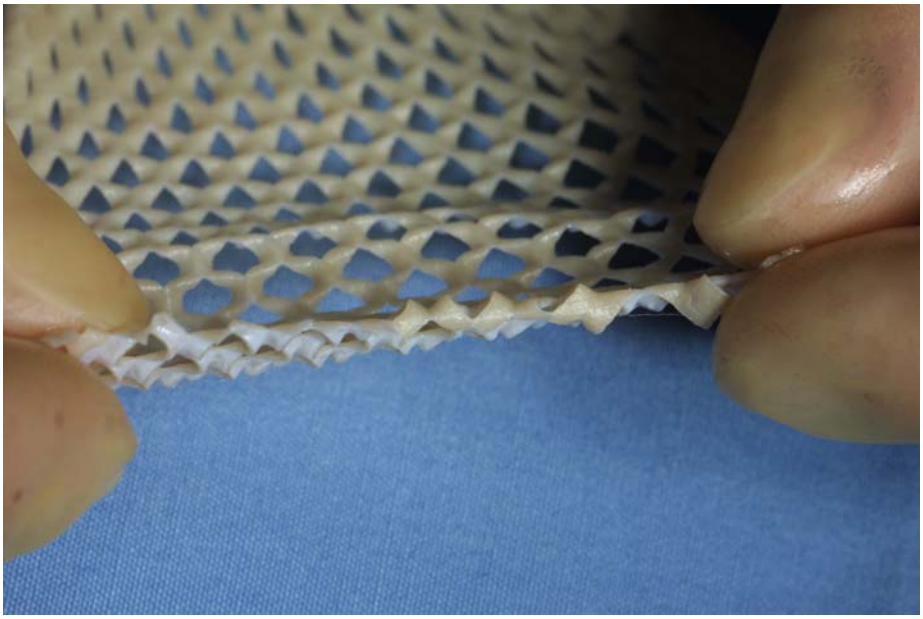


Abbildung 43 : Kommerzielle Fremdhaut

Diese technischen Schwierigkeiten zusammen mit der möglichen Antigenität der allogenen Dermis haben dafür gesorgt, dass an dermalen Ersatzmaterialen zunehmend geforscht wird.

4.6 Sensibilitätsveränderungen in unverletzter Haut bei Schwerbrandverletzten

Warum haben Schwerbrandverletzte ein signifikant reduziertes taktiles Sensorium?

Um durch taktile Sensibilität eine kortikale Plastizität erzeugen zu können sind drei wesentliche Voraussetzungen erforderlich:

1. Intakte und empfindliche Mechanorezeptoren
2. Differenzierung der sensorischen Afferenzen von unterschiedlichen Rezeptoren (z.B. zur Erfassung eines räumlichen Musters)
3. Die Fähigkeit des Zentralnervensystems die sensorischen Afferenzen mit den Efferenzen (z.B. der Tastmotorik) zu verbinden

Es kann nur spekuliert werden, warum Schwerbrandverletzte signifikant verminderte taktile Sensibilität in unverbrannter Haut aufwiesen. Bei intakten peripheren Rezeptorensystemen in unverbrannten Hautarealen sind somit zentralnervöse Veränderungen wahrscheinlich.

4.6.1 Chronifizierungsfaktoren von Schmerzen

Chronifizierung bezeichnet die Phase des Überganges von akutem zu chronisch persistierendem oder chronisch rezidivierendem Schmerz. Die Vorstellung über die Pathogenese einer Schmerzüberempfindlichkeit beruhte lange Zeit auf der Annahme, dass ausschließlich Veränderungen im peripheren Nervensystem eintreten. Mittlerweile gibt es viele Hinweise auf die Beteiligung peripherer und zentralnervöser Strukturen die chronische Schmerzen zur Folge haben können.

Schmerzempfindungen werden auch über ein spezialisiertes peripheres Rezeptoren System aufgenommen. Diese Nozizeptoren leiten über afferente C-Fasern und Alpha-delta Nervenfasern die Schmerzempfindungen weiter. Die zentralen Projektionen unmyelinisierter C-Afferenzen enden im Hinterhorn des Rückenmarks. Dort werden sie auf sekundäre nozizeptive Neurone umgeschaltet. Die Alpha-beta Nervenfasern hingegen projizieren ohne Umschaltung in die Hinterstränge und enden in afferenten Hinterhornneuronen, wie in den nächsten Abbildungen gezeigt wird.

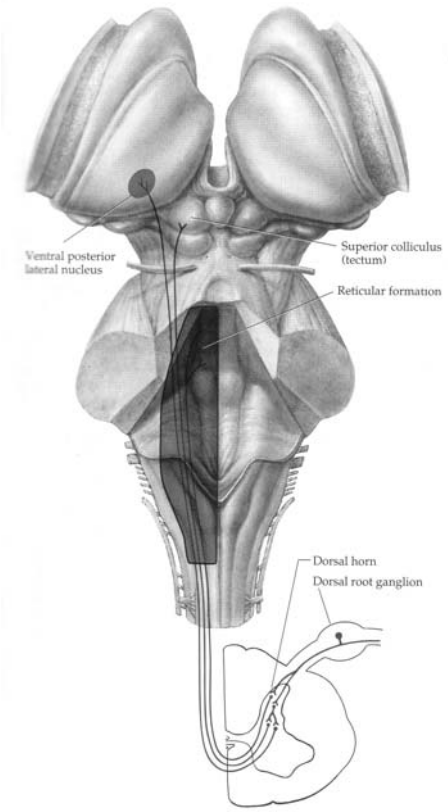


Abbildung 44 : Sensorische Afferenzen

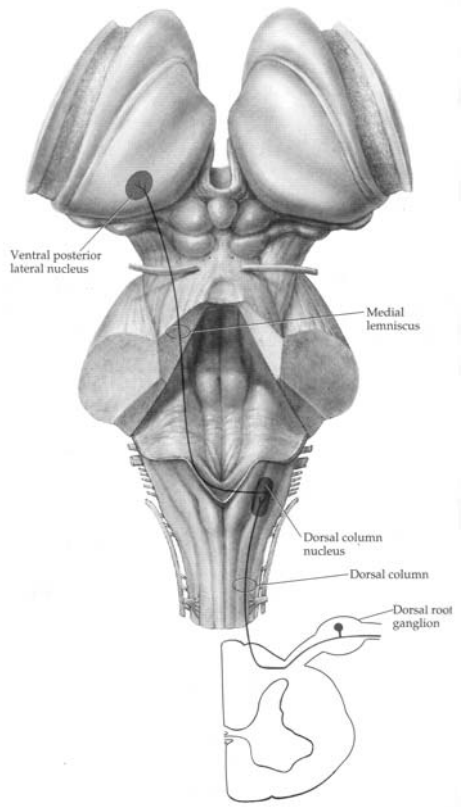


Abbildung 45 : Schmerz Afferenzen

4.6.1.1 Zentrale Sensibilisierung

Die in dieser Dissertation untersuchten Patienten gaben alle an, an chronisch rezidivierenden, bzw. persistierenden Schmerzen in den hauttransplantierten Arealen zu leiden. Schmerzen können das taktile Sensorium in den hauttransplantierten Arealen weiter verringern (MALEFANT 1998) und auch die taktile Sensibilität der unverbrannten Flächen beeinflussen.

Eine fortdauernde pathologische Aktivität (Abb. 46: Stern, peripher) in peripheren nozizeptiven C-Fasern induziert neuroplastische Veränderungen im zentralen Nervensystem (Abb. 46: Stern, zentral). Dies hat zur Folge, dass die zentralen schmerzverarbeitenden Neurone verstärkt auf C-Faser-Aktivität antworten und durch niederschwellige Mechanorezeptoren (A-beta Fasern) erregt werden können. Diese zentrale Sensibilisierung hängt von der Freisetzung erregender Aminosäuren und Tachikininen aus C-Fasern und Interneuronen sowie deren Wirkung auf glutaminerge N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren der Hinterhornneurone ab. Sie ist zunächst reversibel. Bei persistierender

Aktivität der peripheren nozizeptiven C-Fasern, beginnen die afferenten Alpha-beta Fasern nozizeptive Neuropeptide zu produzieren. Die Aktivität dieser Fasern reicht aus um die zentrale Sensibilisierung weiter zu unterhalten. Dies hat zur Folge, dass eine Chronifizierung des Schmerzes über Berührungsreize ausgelöst wird (Abb. 46 – 2)

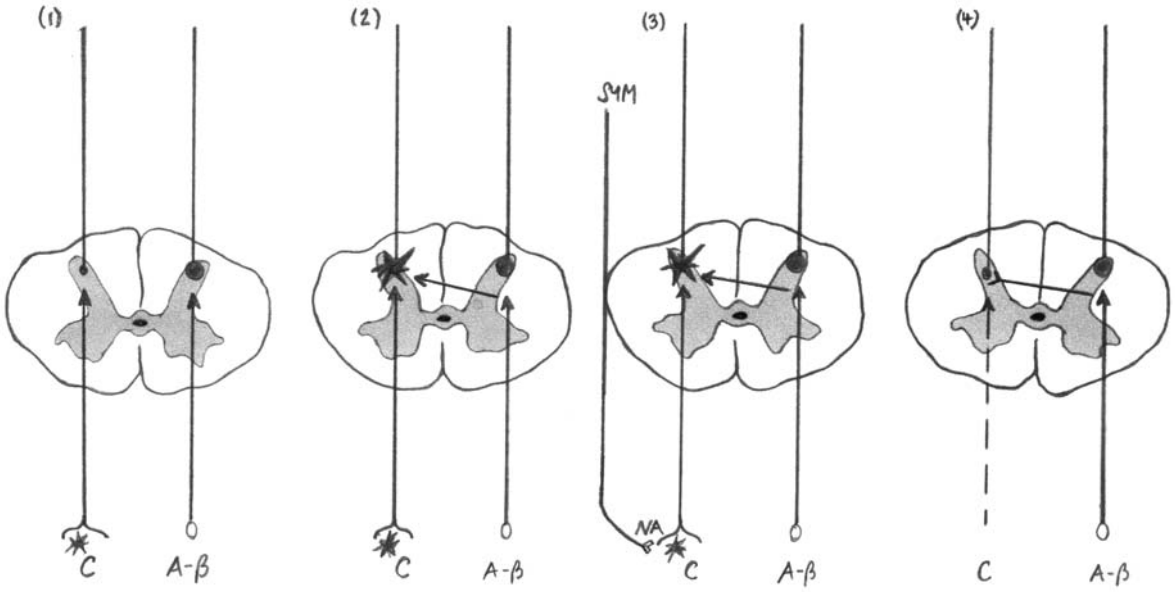


Abbildung 46 : Vereinfachte Schematische Darstellung der Reizleitung bei chronischen Schmerzen

4.6.1.2 Sympatisch-afferente Interaktion

Durch periphere Nervenläsionen können Afferenzen gegenüber noradrenergen Substanzen sensibilisiert werden. Die Folge ist eine pathologische Interaktion zwischen sympathischen und afferenten Neuronen. Das aus sympathischen Fasern freigesetzte Noradrenalin kann somit die Afferenzen nachhaltig aktivieren (Abb. 46 – 3).

4.6.1.3 Synaptische Reorganisation

Läsionen von peripheren Nerven können auch die C-Faser-Neurone betreffen. Die reduzierte Faseranzahl hat zur Folge, dass die synaptischen Kontakte im Hinterhorn reduziert sind. Die zentralen Endigungen noch intakter dicker myelinisierter Fasern können auswachsen und neue synaptische Kontakte mit den freien zentralen Nozizeptoren bilden (Abb. 46 – 4). Aufgenommene Reize in den Berührungsafferenzen werden somit zu Schmerzempfinden. Diese anatomischen Verbindungen sind wahrscheinlich irreversibel.

4.6.1.4 Sensibilisierung bei Schwerbrandverletzten

Die Initiierung der zentralen Sensibilisierung ist abhängig von der Intensität der noxischen Stimulation während der Akutphase. Im weiteren Verlauf kann sich der zentrale Prozess verselbständigen und unabhängig von der Peripherie fortbestehen. Werden nun afferente Alpha-Beta Berührungsfasern durch zentrale Sensibilisierung zu „Schmerzafferenzen“, stehen sie ihrer eigentlichen Aufgabe (Reizaufnahme von taktiler Sensibilität) nur noch im reduzierten Ausmaß zur Verfügung. Dieses würde erklären, warum die partizipierenden Patienten auch in den eigentlich unverletzten Hautarealen ein reduziertes taktiles Sensorium aufwiesen. Eine weitere mögliche Ursache der reduzierten Sensibilität in diesen Patienten, ist die strukturelle Veränderung im Kortex, bzw. dem Hippokampus.

4.6.2 Plastizität des Hippokampus: Anpassung an chronischen Stress und Allostatische Last

Der Hippokampus ist eine wichtige Struktur für deklaratives, räumliches und kontextuelles Gedächtnis. Er wird auch in der Wahrnehmung chronischer Schmerzen und Stress impliziert. Die Hippokampusformation ist anfällig für Schädigungen durch Krampfanfall-auslösende Erkrankungen, Ischämie und Schädel-Hirn Trauma. Sie reagiert besonders empfindlich auf Adrenocorticosteroide die während des tagesperiodischem Rhythmus und chronischem Stress ausgeschüttet werden. Der noradrenerge Einstrom in den Hippokampus wird durch chronischen Stress modifiziert. Studien von IGNATOWSKI und COVEY haben gezeigt, dass chronische neuropathische Schmerzen die noradrenerge Neurotransmission im Hippokampus, durch vermehrte Ausschüttung von lokalen inflammatorischen Zytokinen (Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha)), unterdrücken (McEWAN 2001). Die Veränderungen im Hippokampus in Phasen von chronischem Stress und Schmerzen, beweisen, auch daß dieser eine Rolle in der Schmerzempfindung spielt.

Der menschliche Hippokampus ist in der Lage sein Volumen dynamisch zu adaptieren. So haben zu Beispiel Londoner Taxifahrer einen größeren ventralen Hippokampus und einen kleineren dorsalen Anteil des Hippokampus, wobei hier auch die Länge der beruflichen Tätigkeit eine Rolle spielt (MAGUIRE 2000). Patienten mit persistent erhöhten Glukokortikoiden zeigen hingegen kleinere Hippokampi als Patienten mit normalen Kortisol.

Werten. Das humane Gehirn zeigt Anzeichen von Atrophie als Ergebnis von erhöhten Glukokortikoiden sowie schweren traumatischen Stress (z.B. Holocaust Überlebende). Eindeutige strukturelle Veränderungen im Hippokampus zeigen sich auch bei Patienten mit akuten Belastungsreaktionen im Sinne eines Post-traumatic-stress-syndroms (PTSD) und/oder Depressionen.

Die Veränderungen im Hippokampus während chronischem Stress und Schmerzen, lassen auch die potentielle Beteiligung in zentralnervösen Aspekten von chemischer Intoleranz vermuten. Hierbei sind insbesondere die Aspekte, die durch chronischen Stress und Trauma zur Manifestation von chronischen Schmerzen führen, zu betrachten. Veränderungen im limbischen System können möglicherweise auch auf ein reduziertes Sensorium schließen lassen.

4.6.2.1 Strukturelle Plastizität des Hippokampus

Es gibt drei verschiedene Arten von Plastizität innerhalb der Hippokampusformation, in der Adrenocorticosteroide eine Rolle spielen.

1. Adrenocorticosteroide regulieren die Erregbarkeit hippokampaler Neurone reversibel und biphasisch. Sie haben somit Einfluss auf die Größenordnung, deren langfristiger Potenzierung und Dämpfung. Diese Auswirkungen neuronaler Reizantwort können möglicherweise mit den Auswirkungen von biphasischer adrenocorticoider Sekretion auf die Erregbarkeit, sowie die kognitive Funktion und Gedächtnis während des tagesperiodischem Rhythmus und Stress in Verbindung gebracht werden (McEWAN 2001).
2. Adrenocorticoide und erregbare Aminosäuren partizipieren in der Regulation der Neurogenese des Gyros Dentatus Körnerzellneurons. Akute stressbedingte Ereignisse können die andauernde Neurogenese in diesen Neuronen unterdrücken. Aufgrund der anatomischen Struktur und funktioneller Verbindung zwischen dem Gyros Dentatus und der Amygdala, stehen diese Auswirkungen wahrscheinlich in Verbindung mit „Fear-related“ Lernen und Gedächtnis.
3. Adrenocorticosteroide und erregbare Aminosäuren partizipieren in einer reversiblen stressinduzierten Umformung von Dendriten der Cornu-Ammonis-3 (CA3) Region des Hippokampus (demonstriert bei männlichen Ratten und Spitzmäusen). Die Umformung der Dendrite resultiert in einer kognitiven Beeinträchtigung des

Räumlichen- und Kurzzeitgedächtnis-Lernprozesses. Dieser Prozess ist reversibel, solange der Stressfaktor nach 21 Tagen terminiert wird (McEWAN 2001)

Die durch repetitiven Stress verursachten strukturellen Veränderungen im Hippokampus sind ein Beispiel für allostatische Last.

4.6.2.2 Allostase und Allostatische Last

Allostase bezeichnet die Vorgänge der Adaptation auf Stressreize, die der Aufrechterhaltung von Stabilität und Homöostase dienen. Die Adaptationsmechanismen greifen hierbei aktiv in die Regulierung von operativen Grenzwerten und physiologischen Systemverbindungen ein. Der Begriff der allostatischen Last umfasst sowohl die zerebralen Belastungen als auch die eventuell auftretenden Verschleißerscheinungen bei häufig wiederholter Aktivierung dieser adaptiven Mechanismen.
Vier verschiedene Typen allostatischer Last konnten bisher identifiziert werden. Vorrangig sind hier vornehmlich zwei, die auch im Hippokampus demonstriert werden können.

1. Repetitive Reize (chronischer Stress)
2. Der Verlust der Fähigkeit ein bereits aktiviertes Reaktionsmuster auf einen Reizstimulus zu beenden

Viele Faktoren spielen bei der Entwicklung von individuellen Unterschieden der allostatischen Last eine Rolle. In Tier Studien konnte demonstriert werden, dass pränatale Stressereignisse zu erhöhter Emotionalität und erhöhter Aktivität in der Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Achse und im autonomen Nervensystem führen. Diese sind auch im späteren Leben weiter vorhanden (McEWAN 2001).

4.6.2.3 Allostatische Last bei Schwerbrandverletzten

Ein ausgeprägtes Verbrennungstrauma ist durchaus als schwerer traumatischer Stress zu werten. Durch die lange intensivmedizinische Behandlung kann davon ausgegangen werden, das die zusätzlichen, durch Stress verursachten, Traumata in den allerseltensten Fällen binnen 21 Tagen terminiert sind. Operationen, tägliche Verbandswechsel und Schmerzen sind alles zusätzliche stressvolle Ereignisse. Mit einer Inzidenzrate von 23.3% und 55% ist das Vorkommen von PTSD und Depression bei Schwerbrandverletzten deutlich erhöht (EL HAMAOUI 2002, LAWRENCE 2003).

Die kumulativen Stressfaktoren weisen darauf hin, dass Schwerbrandverletzte durchaus die Kriterien erfüllen, strukturellen Veränderungen im Zentralnervensystem zu unterliegen. Neuere wissenschaftliche Ergebnisse zeigen, dass der Hippokampus besonders anfällig ist und auch größere strukturelle Veränderungen zeigt, als andere Regionen des Gehirns. Diese lassen sich mittels Kernspintomographie radiologisch nachweisen.

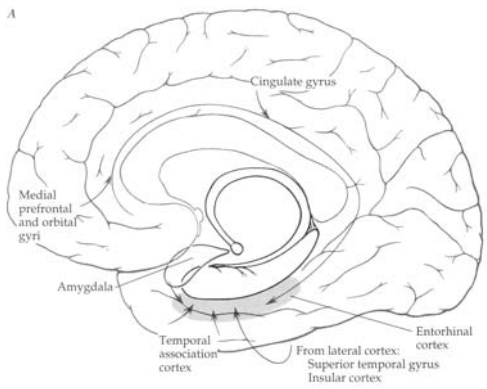


Abbildung 47 : Afferente Verbindungen des Hippokampus

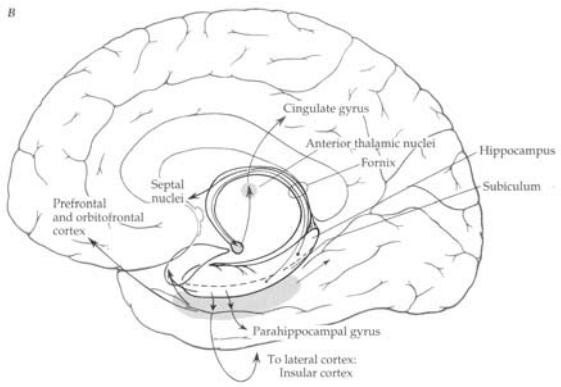


Abbildung 48 : Efferente Projektionen des Hippokampus

Ob die taktile Sensibilität durch strukturelle zentralnervöse Veränderungen beeinträchtigt wird, bleibt unklar. Da das limbische System allerdings weit reichende intercerebrale Verbindungen hat ist es durchaus eine plausible Möglichkeit. Abbildung 47 und 48 zeigen die afferenten Verbindungen und efferenten Projektionen des Hippokampus. Der Einstrom geschieht über den Gyrus cingulatus und andere Assoziationsbereiche.

Um diese Hypothese zu verifizieren wäre es möglich die Schwerbrandverletzte mittels Kernispintomographie nach zu untersuchen um eventuell strukturelle Veränderungen im Kortex bzw. Hippokampus nachweisen zu können.

5 Schlussfolgerungen

Der durch eine Hautverbrennung bedingte Barriereverlust ist ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Sepsis, die mit einer Prävalenz von 75% noch immer die häufigste Todesursache bei Schwerbrandverletzten darstellt. Durch einen frühzeitigen Ersatz oder eine Wiederherstellung dieser Gewebeschicht kann die Überlebensrate dieser Patienten deutlich erhöht werden. Die unzureichende Verfügbarkeit autologer Spendeareale bei großflächigen Verbrennungen zwingt zur Suche nach Alternativen. Kultivierte Keratinozyten-Transplantate stellen einen autologen Hautersatz dar, der kommerziell zur Defektdeckung von Verbrennungswunden produziert werden kann. Die Anwendung dieser kultivierten Epithele verringert zwar die Mortalitätsrate von Schwerbrandverletzten, die erzielte Wundbedeckung besteht allerdings aus nur einem Zelltyp und weist auch noch nach mehreren Jahren nach der Transplantation (5.7 Jahre in der vorliegenden Arbeit), eine extreme Fragilität und eine stark eingeschränkte taktile Sensibilität auf.

Die reduzierte Berührungsempfindlichkeit wurde bereits in vergangenen Publikationen erwähnt, die vorliegende Arbeit hingegen ist die erste Untersuchung, in der die taktile Sensibilität verschiedener Hauttypen quantitativ mittels eines Computer-gestützten Messverfahrens analysiert wurde. Das Ausmaß der reduzierten Sensibilität in den mit CEA bedeckten Flächen lässt auf einen Zusammenhang des klinischen Erscheinungsbildes der Patienten mit den möglichen strukturellen kutanen Defiziten schließen.

Als Gründe für die deutlich verminderte Sensibilität in den CEA-Transplantaten und Spalthauttransplantaten sind histopathologische Defizite in der regenerierten Hautstruktur anzuführen. Obwohl in der Literatur vereinzelt über eine normwertige Histologie autologer Keratninozytentransplantate mit Ausbildung einer dermoepidermalen Verankerung sowie der Formation einer Neodermis berichtet wurde, deutete das klinische Bild der 15 Patienten in dieser Studie auf offensichtliche morphologische Defizite hin. Maßgebliche Faktoren für die Qualität der taktilen Sensibilität sind neben der Nervenregeneration und Reinnervation der Mechanorezeptoren auch die Ausprägung der epidermalen Verzapfungen und dermoepidermalen Verankerung. Die Ergebnisse der geringen Sensibilität korrelieren somit mit dem fragilen klinischen Bild der CEA-Transplantate auch mehr als fünf Jahre nach der initialen Wunddeckung.

Die verringerte Sensibilität der unverbrannten Hautflächen bei schwerbrandverletzten Patienten ist jedoch nicht mit strukturellen Fehlern zu erklären. Ausschlaggebend sind hierfür möglicherweise das durch die Brandverletzung verursachte existentielle Stress-Syndrom, chronische Schmerzen oder zentralnervöse Veränderungen in der Verarbeitung peripherer Afferenzen. Diese dauerhafte Beeinträchtigung nicht betroffener Körperflächen verdeutlicht die neurophysiologische Komplexität schwerer Verbrennungsverletzungen.

CEA-Transplantate wiesen in dieser Langzeituntersuchung mehrere gravierende sensorische und morphologische Nachteile auf und stellen nicht das zukünftige Mittel erster Wahl bei der Deckung großflächiger Brandwunden dar. Das vielversprechende Potential des Tissue-Engineering wird derzeit in unterschiedlichen Ansätzen zur Herstellung eines mehrschichtigen Hautersatzes untersucht und wird vermutlich in absehbarer Zeit ein kommerziell erhältliches Produkt ermöglichen, das den CEA-Transplantaten überlegen sein sollte.

6 Zusammenfassung

Eine schnelle, adäquate Wundbedeckung verbrannter Hautareale ist für die Mortalität und Morbidität schwerbrandverletzter Patienten von zentraler Bedeutung. Die derzeit einzige weit verbreitete Methode des Hautersatzes ist die autologe Spalthauttransplantation. Die seit einigen Jahren praktizierte Transplantation autologer, kultivierter Keratinozyten (CEA) wird in jüngster Zeit kontrovers diskutiert. Aufgrund bisher fehlender Langzeitstudien ist nicht letztendlich geklärt, ob mit dieser Therapieoption langfristig funktionelle Verbesserungen erzielt werden. Die Quantität der taktilen Sensibilität dieser Hauttransplantate ist neben morphologischen und mechanischen Kriterien von entscheidender Bedeutung für die Qualität der Langzeitergebnisse.

An dieser Studie nahmen 15 Schwerbrandverletzte teil, die zwischen 1989 und 2000 Verbrennungsverletzungen von durchschnittlich 67,7% der Körperoberfläche (KOF) erlitten hatten. Die Patienten wurden im Baltimore Regional Burn Centre und dem Unfallkrankenhaus Berlin-Marzahn behandelt. Die Verbrennungswunden wurden teilweise mittels autologen Keratinozyten-Transplantaten gedeckt, wobei bei jedem individuellen Patienten durchschnittlich 1190 cm^2 verwendet wurden. Der Untersuchungszeitpunkt der Sensibilitätsmessungen fand nach einem Zeitraum von durchschnittlich 5,7 Jahren nach CEA-Transplantation statt.

Die taktile Sensibilität der CEA-Transplantate wurde mittels eines Computer-gestützten Messverfahrens, dem Pressure Specified Sensory Device (PSSD), untersucht. Diese Methode stellt eine Neuerung im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren dar, da hierbei erstmalig Reizschwellenwerte und Innervationsdichte der kutanen sensorischen Rezeptorkomplexe durch Untersucher-unabhängige statische 1-Punkt und 2-Punkt Diskriminierung quantitativ analysiert werden konnten. Die Sensibilität der CEA-Transplantate wurde mit entsprechenden Sensibilitäts-Messwerten sowohl von konventionellen Spalthauttransplantaten als auch mit unverbrannten Hautarealen dieser Patienten verglichen. Um „Normwerte“ der gemessenen Flächen zu ermitteln, wurden 50 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Messergebnisse der taktilen Sensibilität dieser unverletzten Kontrollgruppe wurde mit den drei verschiedenen Hauttypen, d.h. CEA, Spalthaut und unverbrannte Haut der 15 Studienpatienten verglichen.

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass die Entwicklung einer taktilen Sensibilität in transplantierten, kultivierten Epithelen möglich ist. Diese war allerdings deutlich geringer als die vergleichbare Sensibilität in Spalthauttransplantaten. Signifikante Minderungen der taktilen Sensibilität fanden sich jedoch auch in den unverbrannten Hautarealen der Schwerbrandverletzten, womit alle drei Hauttypen dieser Patienten eine eindeutig reduzierte Sensibilität im Vergleich zu den ermittelten Normwerten aufwiesen. Die verminderte Sensibilität der unverbrannten Haut bei den Verbrennungspatienten in dieser Studie war ein zuvor nicht bekanntes und überraschendes Ergebnis. Da diese Hautareale eine normale histologische Struktur mit intaktem peripherem Rezeptorensystem aufwiesen, ist von einer Sensibilitätsminderung aufgrund zentralnervöser Veränderungen auszugehen.

Die klinische Beschwerdesymptomatik der Teilnehmer in dieser Langzeitstudie war vielfältig und für die einzelnen Patienten subjektiv sehr belastend. Die mechanische Qualität und Belastbarkeit der CEA-Transplantate war gering und korrelierte mit der stark reduzierten kutanen Sensibilität. Die Veränderungen der histologischen Struktur der CEA-Transplantate wären im Langzeitverlauf nur durch immunohistochemische Studien serieller Biopsien zu beurteilen. Demgegenüber stehen praktische und ethische Überlegungen der Umsetzbarkeit da es sich um eine weltweit sehr kleine und stark traumatisierte Patientenpopulation handelt.

7 Literaturnachweis

Aldskogius H, Hermanson A, Jonsson CE
Reinnervation of experimental superficial wounds in rats.
Plast Reconstr Surg 1987;79:595-599

Anand P, Foley P, Navsaria HA, Sinicropi D, Williams-Chestnut RE, Leig IM
Nerve growth factor levels in cultured human skin cells: effect of gestation and viral transformation
Neurosci Letters 1995;184:157-160

Andreassi L
History of keratinocyte cultivation
Burns 1992;18:S2-S4

Andree C, Reimer C, Page CP, Slama J, Stark BG, Eriksson E
Basement membrane formation during wound healing is dependent on epidermal transplants
Plast Reconstr Surg 2001;107(1):97-104

Barillo DJ, Nangle ME, Farrell K
Preliminary experience with cultured epidermal autograft in a community hospital burn unit
J Burn Care & Rehab 1992;13:158-165

Clarke J
Burns
In Burnand KG, Young AE / The new Aird's Companion in Surgical Studies
Churchill Livingstone
London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto
2. Auflage 1998, Kapitel 6, Seite 113-126

Compton CC, Gill JM, Bradford DA, Regauer S, Gallico GG, O'Connor NE
Skin regenerated from cultured epithelial autografts on full-thickness burn wounds from 6 days to 5 years after grafting
Lab Invest 1989;60:600-612

Compton CC, Regauer S, Seiler RG, Landry DB
Human Merkel cell regeneration in skin derived from cultured keratinocyte grafts
Lab Invest 1990;62:233-241

Cuono CB, Langdon R, McGuire J
Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury

Lancet 1986;1123-1124

Cuono CB, Langdon R, Birchall N, Barttelbort S, McGuire J
Composite autologous-allogenic skin replacement: development and clinical application
Plast Reconstr Surg 1987;80:626-635

Dellon AL
Reinnervation of denervated Meissner corpuscles: A sequential histologic study in the monkey following fascicular nerve repair
J Hand Surg 1976;1A:98-109

Dellon AL
Somatosensory testing and rehabilitation
Hrgs. Institute of Peripheral Nerve Surgery
1. Auflage 2000

Dellon AL, Mackinnon S, Brandt KE
The markings of the Semmes-Weinstein nylon monofilaments
Am J Hand Surg 1992;18:756-758

Dellon ES, Crone S, Mouery R, Dellon AL
Comparison of the Semmes-Weinstein monofilaments with the Pressure-Sepcified Sensory Device
Postoperative Neurology and Neuroscience 1993;5:323-326

Dellon ES, Keller K, Moratz V, Dellon AL
The relationship between skin hardness, pressure perception and two-point discrimination in the fingertip
J Hand Surg 1995;20B:44-48

Dellon ES, Keller KM, Moratz V, Dellon AL
Validation of cutaneous pressure threshold measurements for the evaluation of hand function
Ann Plast Surg 1997;38:485-492

Dellon ES, Mouery R, Dellon AL
Human pressure perception values for constant and moving one- and two-point discrimination
J Plast Reconstr Surg 1992;90:111-117

Demarchez M, Hartmann DJ, Herbage D, Ville G, Prunieras M
Wound healing of human skin transplanted on the nude mouse. An immunohistological and ultrastructural study of the epidermal basement membrane zone reconstruction and connective tissue reorganization.
Dev Biol 1987;121(1):119-129

Desai MH, Mlakar JM, McCauley RL, Abdullah KM, Rutan RL, Waymack JP, Robson MC, Herndon DN
Lack of long-term durability of cultured keratinocyte burn-wound coverage: a case report
J Burn Care Rehabil 1991;12:540-545

El HamaouiY, Yaalaoui S, Chihabeddine K, Boukind E, Moussaoui D
Post traumatic stress disorder in burned patients
Burns 2002;28:647-650

English KB, Stayner N, Krueger GG, Tuckett RP
Functional innervation of cultured skin grafts
J Invest Dermatol 1992;99:120-128

English KB, Stayner N, Krueger G, Tuckett RP
Tactile function in skin-equivalent grafts
Exp Neurol 1993;115:104-108

Falanga V, Bucalo B
Use of a durometer to assess skin hardness
J Am Acad Dermatol 1993;29:47-51

Fish JS
The use of cultured autologous keratinocytes with integra in the resurfacing of acute burns
Plast Reconstr Surg 1998;102(3):829-830

Fitzgerald MJT, Martin F, Paletta FX
Innervation of skin grafts
Surg Gyn Obstet 1967;April:807-812

Freising C, Horch RE
Clinical results of cultivated keratinocytes to treat burn injuries – a metaanalysis
In Horch / Cultured Human Keratinocytes and Tissue Engineered Skin Substitutes
Georg Thieme Verlag
Stuttgart
Hrsg. RE Horch, AM Munster, BM Achauer
1. Auflage 2001, Seite 220-226

Gallico GG, O'Connor NE, Compton CC, Kehinde O, Green H
Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium
N Engl J Med 1984;311:448-451

Germann G, Steinau HU
Aktuelle Aspekte der Verbrennungsbehandlung

Zentralbl Chir 1993;118:290-302

Girdner JH
Skin grafting withs grafts taken from the dead subject
Medical Record 1881;20:119-120

Green H
Regeneration of the skin after grafting of epidermal cultures
Lab Invest 1989;60:583-584

Greenhalgh DG
Wound healing
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002
2. Auflage 2002, Kapitel 42, Seite 523-535

Gu XH, Terenghi T, Kangesu T, Navsaria HA, Springall DR, Leigh IM, Green CJ, Polak JM
Regeneration pattern of blood vessels and nerves in cultured keratinocyte grafts assessed by confocal laser scanning microscopy
Br J Dermatol 1995;132:376-383

Guyton AC, Hall JE
Somatic Sensation: I. General Organization; the Tactile and Position Senses
In Guyton & Hall / Textbook of Medical Physiology
W.B. Saunder Company
Philadephia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo
9. Auflage 1996, Kapitel 47, Seite 595-607

Haith LR, Patton ML, Goldman WT
Cultured epidermal autograft and the treatment of the massive burn injury
J Burn Care 1992;13:142-146

Hermanson A, Dalsgaard CJ, Arnander C, Lindblom U
Sensibility and cutaneous reinnervation in free flaps
Plast Reconstr Surg 1987;79:422-425

Hermanson A, Jonsson CE, Lindblom U
Sensibility after burn injury
Clin Physiol 1986;6:507-521

Herndon DN, Rutan RL

Comparison of cultured epidermal autograft and massive excision with serial autografting plus homograft overlay
J Burn Care Rehabil 1992;13:154-157

Herzog SR, Meyer A, Woodley D, Peterson HD
Wound coverage with cultured autologous keratinocytes: use after burn wound excision, including biopsy follow-up
J Trauma 1988;28:195-198

Hsieh ST, Lin WM
Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation
J Invest Dermatol 1999; 113:579-586

Huang IT, Lin WM, Shun CT, Hsieh ST
Influence of cutaneous nerves on keratinocyte proliferation and epidermal thickness in mice
Neuroscience 1999;94:965-973

Hull BE, Sher SE, Rosen S, Church D, Bell E
Structual innervation of skin equivalents grafted to Lewis and Sprague-Dawley rats
J Invest Dermatol 1983;81:429-436

Hunziker T, Limat A
Cultured keratinocyte grafts
Curr Probl Dermatol 1999;27:57-64

Jackson DM
The diagnosis of the depth of burning
Br J Surg 1953;40:588-596

Johansson RS
Tactile sensibility in the human hand: receptive field characteristics of the mechanoreceptive units in the glabrous skin
J. Physiol., 1978, 281:101-123

Junger H, Moore AC, Sorkin LS
Effects of full-thickness burns on nocciceptor sensitization in anaesthetized rats
Burns 2002;28:772-777

Kangesu T, Manek S, Terenghi G, Navsaria HA, Polak JM, Green CJ, Leigh IM
Nerve and blood vessel growth in response to grafted dermis and cultured keratinocytes
Plast Reconstr Surg 1998;101:1029-1038

Kangesu T, Navsaria HA, Manek S, Fryer PR, Leigh IM, Green CJ
Keratodermal grafts: the importance of dermis for in-vivo growth of cultured keratinocytes

Br J Plast Surg 1993;46:401-407

Kao CC, Warren LG
Acute Burns
Plast Reconstr Surg 2000;105:2482-2493

Keserwani A, Antonyshin O, Mackinnon SE, Gruss JS, Novak C, Kelly L
Facial Sensibility testing in the normal and posttraumatic population
Ann Plast Surg 1989;22:416

Koller R, Bierochs B, Bayer GS, Meissl G, Frey M
Die Bedeutung der Keratinozytenzüchtung für die Behandlung von Brandverletzten
Acta Chir Austriaca 1997;29:231-235

Koslowski L, Krause
Physikalische Einwirkungen – Kälte und Wärme
aus Siegenthaler / Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag
Stuttgart, New York
6. Auflage 1987, Kapitel 42, Seite 1156-1171

Kumgari N, Nishina H, Tanabe H, Hosaka T, Ishida H, Ogino Y
Clinical applications of the autologous cultured epithelia for the treatment of burn wounds and burn scars
Past Reconstr Surg 1988;82:99-109

Langdon RC, Cuono CB, Birchall N, Madri JA, Kukllinska E, McGuire J, Moellmann GE
Reconstitution of structure and cell function in human skin grafts derived from cryopreserved allogenic dermis and autologous cultured keratinocytes
J Invest Dermatol 1988;91:478-485

Lawrence JW, Fauerbach JA
Personality, coping, chronic stress, social support and PTSD symptoms among adult burn survivors: a path analysis
J Burn Care Rehabil 2003;24(1):63-72

Linwood RH, Patton ML, Goldman WT
Cultured epidermal autograft and the treatment of massive burn injury
J Burn Care Rehabil 1992;13:142-146

Maguire EA, Gadian IS, Johnsrude IS
Navigation-related structural changes in taxi drivers

Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:4398-4403

Malenfant A, Forget R, Amsel R, Papillon J, Frigon JY, Choiniere M
Tactile, thermal and pain sensibility iin burned patients with and without chronic pain and paraesthesia problems
Pain 1998;77:241-251

Martin JH
The Somatic Sensory System
In Martin / Neuroanatomy – Text and Atlas
Appleton & Lange
Stamford, Connecticut
2. Auflage 1996, Kapitel 5, Seite125-160

Mc Ewan B
Plasticity of the Hippocampus: Adaptation to chronic stress and allostatic load
Ann NY Acad Sci 2001;933:265-277

Merrik P, Meyer AA, Herzog S, Woodley D
Scanning electron microscopy of cultured human keratinocytes
J Burn Care Rehabil 1990;11:228-236

Morykwas MJ, Beason ES, Argenta LC
Scalp necrosis in a neonate treated with cultured autologous keratinocytes
Plast Reconstr Surg 1991;87:549-552

Muehlberger T, Vogt PM, Steinau H-U
Thermische, chemische und elektrische Schäden
In Berchthold/ Chirurgie
Urban & Fischer,
München, Jena
4.Auflage 2001, Kapitel 30, Seite 447-460

Munger BL
The reinnervation of denervated skin
Prog Brain Res 1988;74:259-268

Munster AM, Weiner SH, Spence RJ
Cultured epidermis for the coverage of massive burn wounds
Ann Surg 1990;211:676-680

Munster AM
Cultured skin for massive burn wounds

Ann Surg 1996;224:372-377

Nave M
Wound bed preparation: Approaches to replacement of dermis
J Burn Care Rehabil 1992;13:147-153

O'Connor NE, Mullikeo JB, Green H
Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells
Lancet 1981;1:75-78

Odessey R
Addendum: multicenter experience with cultured epidermal autograft for treatment of burns
J Burn Care Rehabil 1992;13:174-180

Orgel M, Aguayo A, Williams HB
Sensory nerve regeneration: an experimental study of skin grafts in the rabbit
J Anat 1972;111:121-135

Pack GT, Davis AH
Burns, Types, Pathology and Management
Philadelphia 1930, JB Lippincott Co

Pandaya AN, Woodward B, Parkhouse N
The use of cultured autologous keratinocytes with integra in the resurfacing of acute burns
Plast Reconstr Surg 1998;102(3):825-828

Paré M, Elde R, Mazurkiewicz JE, Smith AM, Rice FL
The meissner corpuscle revised: a multiafferented mechanoreceptor with nociceptor immunochemical properties
J Neurosci 2001;21(18):7236-7246

Peterson MJ, Lessane B, Woodley DT
Characterization of cellular elements in healed cultured keratinocyte autografts used to cover burn wounds
Arch Dermatol 1990;126:175-180

Posnick JC, Zimbler AG, Grossman JA
Normal cutaneous sensibility in the face
Plast Reconstr Surg 1990;86:429

Rennekampff HO, Hansbrough JF
Current Status of Cultured Epidermal Skin Substitutes
In Horch / Cultured Human Keratinocytes and Tissue Engineered Skin Substitutes
Georg Thieme Verlag

Stuttgart
Hrsg. RE Horch, AM Munster, BM Achauer
1. Auflage 2001, Seite 139-146

Rheinwald JG, Green H
Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: The formation of keratinizing colonies from single cells
Cell 1975;6:331-343

Ronfard V, Rives JM, Neveux Y, Carsin H Barrandon Y
Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix
Transplantation 2000;70:1588-1598

Schein M, Wise L
Crucial Controversies in Surgery 1998
Chapter 12 – Burn Care
Karger Landes Verlag, 1. Auflage

Shedd DP
Historical Landmarks in the treatment of burns
Surgery 1958;43:1024-1035

Sheridan RL, Tompkins RG
Etiology and prevention of multisystem organ failure
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002
2. Auflage 2002, Kapitel 28, Seite 382-392

Sherwood ER, Traber DL
The systemic inflammatory response syndrome
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002
2. Auflage 2002, Kapitel 19, Seite 257-270

Smith DL, Carns BA, Ramadan F
Effect of inhalational injury, burn size and age on mortality: A study of 1447 consecutive burn patients
J Trauma 1994;37:655-674

Spence RJ, Wong L
The enhancement of wound healing with human skin allograft
Surg Clin NA 1997;77:731-745

Staiano-Coico L, Hefton JM, Amadeo C, Pagan-Charry I, Madden MR, Cardon-Cardo C
Growth of melanocytes in human epidermal cell cultures
J Trauma 1990;30:1037-1043

Stanley JR, Woodley D, Katz SI
The structure and function of the basement membrane
J Invest Dermatol 1982;79:69-72

Stella M, Calcagni M, Teich-Alasia S, Ramieri G, Cellino G, Panzica G
Sensory endings in skin grafts and scars after extensive burns
Burns 1994;20:491-495

Szallasi A
Vallinoid Receptor Ligands. Hopes and realities for the future
Drugs & Aging 2001;18(8):561-563

Tassler PL, Dellon AL
Correlation of measurements of pressure perception using the pressure-specified sensory device with electrodiagnostic testing
JOEM 1995;37:862-866

Teepe RGC, Kreis RW, Koebrugge EJ, Kempenaar JA, et al
The use of cultured autologous epidermis in the treatment of extensive burn wounds
J Trauma 1990;30:269-275

Thomas S, Barrow RE, Herndon DN
History of the treatment of burns
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002
2. Auflage 2002, Seite 1-10

Traber DL, Herndon DN, Saejima K
The pathophysiology of inhalation injury
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002

2. Auflage 2002, Kapitel 16, Seite 221-231

Tron VA, Caughlin MD, Jang DE, Stanisz J, Sauder DN
Expression and modulation of nerve growths factor in murine keratinocytes (PAM 212)
J Clin Invest 1990;85:1085-1089

Vogt PM, Hebebrand D, Hussman J, Steinau HU
Biologische und molekularbiologische Aspekte der Verbrennungstherapie
Chirurg 1995;66:251-259

Wada H, Mihara K
Nerve endings in palm skin grafts
Ann Plast Surg 1989;22(6):461-466

Ward RS, Saffle JR, Schnebly A, Hayes-Lundy C, Reddy R
Sensory loss over grafted areas in patients with burns
J Burn Care Rehabil 1989;10:536-538

Ward RS, Tuckett RP
Quantitative threshold changes in cutaneous sensation of patients with burns
J Burn Care Rehabil 1991;12:569-575

Warden G
Fluid resuscitation and early management
In Herndon / Total Burn Care
Saunders
Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto 2002
2. Auflage 2002, Kapitel 8, Seite 88-97

Waris T
Innervation of scar tissue in the skin of the rat
Scand J Plast Reconstr Surg 1978;12:173-180

Waris T
Innervation of the skin, skin transplants, flaps and scars. An experimental, histochemical study in the rat
Acta Chir Scand (Suppl) 1978;485

Waris T, Rechardt L, Kyösolo K
Reinnervation of human skin grafts: a histochemical studs
Plast Reconstr Surg 1983;72:439-445

Waris T, Astrand K, Hämäläinen H, Piironen J, Valtimo J, Järvilehto T
Regeneration of cold, warmth and heat-pain sensibility in human skin grafts

Br J Plast Surg 1989;42:576-580
Wei FC, Carver N, Lee YH, Chuang DC, Cheng SL Sensory recovery and meissner corpuscle number after toe-to-hand transplantation Plast Reconstr Surg 2000;105(7):2405-2411
Weiß-Becker C, Fruhstorfer H, Friederich H-C, Winter H Reinnervation of split skin grafts in humans: comparison of two different methods of operation Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1998;32:157-162
Woodley DT, Peterson HD, Herzog SR, Stricklin GP, Burgeson RE, Briggaman RA, Cronce DJ, O'Keefe EJ Burn wounds resurfaced by cultured epidermal autografts show abnormal reconstitution of anchoring fibrils JAMA 1988;259:2566-2571
Woodward KL The relationship between skin compliance, age, gender and tactile discriminative thresholds in humans Somatosensor Mot Res 1993;10:63-67
Yiangou Y, Facer P, Sinicropi DV, Boucher TJ, Bennett DLH, McMahon SB, Anand P Molecular forms of NGF in human and rat neuropathic tissues: decreased immunoreactivity in human diabetic skin J Periph Nerv Sys 2002;7:190-197

8 Erklärung

„Ich, Pirkko Fischer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Taktile Sensibilität von kultivierten Keratinozyten Transplantaten** – Computergestützte Sensibilitätsmessung von Hauttransplantaten bei Schwerbrandverletzten – selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

9 Anhang

9.1 Abkürzungen

ANOVA	Varianzanalyse
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome (Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen)
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
C	Keratinozyten
CA3	Corun-Ammonis-3
CEA	Cultured Keratinocyte Autograft (kultivierte Keratinozyten Transplante)
CK	Zytokeratin
Cm	Centimeter
cm^2	Quadratcentimeter
CO	Kohlenmonoxid
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
FGF	Fibroblast Growth Factor (fibroblasten Wachstumsfaktor)
g/mm^2	Gramm pro quadratmilimeter
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPA	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal
HZV	Herzzeitvolumen
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
PDGF	Platelet Derived Growth Factor (thrombozyten Wachstumsfaktor)
PSSD	Pressure Specified Sensory Device
%	Prozent
NF	Neurofilamente
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
Nm	nanometer
NT	Neurotrophine

m^2	Quadratmeter
O_2	Sauerstoff
OA	Oberarm
OAL	lateraler Oberarm
OAM	medialer Oberarm
OS	Oberschenkel
OSL	lateraler Oberschenkel
OSM	medialer Oberschenkel
PTSD	Post Traumatic Stress Disorder
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor alpha
S	Spalthaut
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SO_2	Schwefeldioxid
U	Unverbrannt
UA	Unterarm
UAD	dorsaler Unterarm
UAV	volarer Unterarm
US	Unterschenkel
USL	lateraler Unterschenkel
USM	medialer Unterschenkel
UV	ultra-violet
vKOF	verbrannte Körperoberfläche
Vgl.	vergleich
Vs	versus
z.B.	zum Beispiel
1PS	Ein Punkt Diskriminierung
2PS	Zwei Punkt Diskriminierung
2PP	Zwei Punkt Druck
2PD	Zwei Punkt Entfernung
3T3	lethal bestrahlte Mäusefibroblasten

9.2 Medizinische Begriffe

Afferente Fasern

bezeichnet die von der Peripherie (Sinnesorgan, Rezeptor) zum Zentralnervensystem laufenden Nervenfasern

Allogen

Genetisch verschiedene Individuen, die derselben Spezies angehören.

Autolog

Der Empfänger und der Spender sind identisch

ARDS

ARDS ist die pulmonale Komponente des Systemisch-inflammatorischem Reaktionssyndroms. ARDS beschreibt die relativ stereotype Reaktion der Lunge auf verschiedene auslösende Faktoren. Die pulmonalen Entzündungsmechanismen können primär pulmonal aber auch systemisch ausgelöst werden. Die akute respiratorische Insuffizienz wird durch eine schwere diffuse Schädigung des Lungenparenchyms verursacht. Funktionell ist das ARDS gekennzeichnet durch:

- arterielle Hypoxämie
- diffuse röntgenologische Infiltration
- verminderte Compliance der Lunge
- erniedrigte funktionelle Residualkapazität

Bakeriämie

Bakteriämie bezeichnet das zeitweise Vorhandensein von Bakterien im Blut

Compliance

Comliance beschreibt die Dehnbarkeit von Lunge und Brustkorb. Die Compliance gibt an wie viel Gas oder Flüssigkeit man in eine umwandete Struktur füllen kann, bis der Druck um eine Druckeinheit ansteigt. Compliance (C) wird gemessen in Volumenerhöhung (V) pro Erhöhung des applizierten Füllungsdruckes (p) → $C = V/p$.

Dysästhesie

Dysästhesie ist die Sammelbezeichnung für Empfindungsstörungen. Dabei kann es sich um eine schmerzhafte oder andersaftige abnorme Empfindung auf einen normalen Reiz hin, eine Verminderung der Sinnesempfindlichkeit oder um eine Überempfindlichkeit gegen alle äußeren Reize handeln

Efferente Fasern

Efferente Fasern bezeichnet die Nervenfasern von Neuronen, die Aktionspotentiale vom Zentralnervensystem zur Peripherie bzw. zu den Effektoren leiten.

PTSD

Das post-traumatisch Belastungsstörungssyndrom bezeichnet unterschiedliche psychosomatische Störungen zusammen, die als Langzeitfolgen eines Traumas auftreten können, das die individuellen Bewältigungsstrategien der betroffenen Person deutlich überfordert hat.

SIRS

Das Systemisch-inflammatorische Reaktionssyndrom beschreibt eine körpereigene entzündliche Abwehrreaktion des Gesamtorganismus. Zwei der folgenden Kriterien müssen erfüllt werden um die Diagnose zu stellen:

- Körpertemperatur >38 °C oder <36 °C
- Atemfrequenz > 30/min oder pCO^2 <4.3 kPa (33 mmHg)
- Herzfrequenz > 90/min
- Leukozytose > 12000 oder Leukopenie <4000

Xenogen

Xenogen bezeichnet die Transplantation von Gewebe, welches aus fremden Spezies (zB. Rind oder Schwein) entnommen wurde

9.3 Perioperative Begriffe

Dermabrasion

Als Dermabrasion wird die Entfernung der obersten Hautschichten bezeichnet. Dieses Abschleifen geschieht z.B. mit einem Peeling oder einer Fräse

Escharotomie

Escharotomie ist die Bezeichnung für Entlastungsschnitte durch zirkulär, drittgradig verbrannte Hautareale. Diese Inzisionen entlasten das geschlossene ödematöse Gewebe und verhindern Einschränkungen der Compliance am Thorax sowie neurovaskuläre Störungen (Kompartmentsyndrom) an den Extremitäten

Epifasziale Nekrektomie

Epifasziale Nekrektomie ist die radikale Entfernung der Haut und des subkutanen Fettgewebes bis zur gesunden Muskelfaszie, welche belassen wird.

Tangentiale Nekrektomie

Tangentiale Nekrektomie bezeichnet die tangentiale, flächige Beseitigung der nekrotischen Haut mittels eines Dermatoms. Das nekrotische Gewebe wird schichtweise bis zum Auftreten kapillärer Blutungen abgetragen.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht

11 Danksagung

Mit besonderer Hochachtung danke ich Herrn Prof. A. Lee Dellon. Seinem fachlichen Können, seiner Erfahrung und seiner Wissbegier als Neurochirurg und als Plastischer Chirurg verdanke ich die verwendete Messapparatur (PSSD). Seine Gastfreundschaft, während meines Aufenthaltes in Baltimore, sowie all die Ideen und Inspirationen, die ich mitnehmen durfte, klingen noch heute nach.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Thomas Muehlberger danke ich neben all den Mühen, die er sich aufgehalst hat, vor allem dafür, dass er immer an mich geglaubt hat und dies noch weiter tut.

Herrn Priv.-Doz. Dr. J.-P. Ritz danke ich für all seine großzügige Unterstützung in wissenschaftlicher Hinsicht und vor allem dafür, dass er mir die Arbeit zeitlich ermöglichte.

Meinem Cousin, Carsten Duch, danke ich für den schönsten Artikel dieser Arbeit.

Meinem Vater, danke ich für seine Liebe, seinen Geist und seinen Kochkünsten. Sein Wissen, sein Ideenreichtum, sein kritischer Rat, seine Hartnäckigkeit aber auch sein Zuspruch, Trost und seine Ermunterung sind mir unverzichtbare Hilfe.