

Aus dem Zentrum für Schwerbrandverletzte
mit Plastischer Chirurgie
Unfallkrankenhaus Berlin

DISSERTATION

Einfluss enzymatischen Debridements II-III°iger Verbrennungen mittels NexoBrid® auf chirurgische Behandlungsnotwendigkeiten und Langzeitergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Handverbrennungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Flavia Radke, geb. Deutscher

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

WIDMUNG

Für meine Eltern
Bong Sogg und Norbert Deutscher

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|-------------|
| WIDMUNG | I |
| INHALTSVERZEICHNIS | II |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VI |
| FORMELVERZEICHNIS | VII |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | VIII |
| TABELLENVERZEICHNIS | IX |
| | |
| ABSTRACT | 1 |
| | |
| 1. EINLEITUNG | 3 |
| 1.1 Handverbrennungen | 3 |
| 1.2 Wunden in der Verbrennungsmedizin | 4 |
| 1.3 Pathophysiologie der Verbrennung | 4 |
| 1.3.1 Verbrennungstiefengrade | 5 |
| 1.3.2 Verbrennungsausdehnung | 6 |
| 1.4 Besonderheiten bei Verbrennungen der Hand | 7 |
| 1.5 Aktuelle Behandlungskonzepte | 8 |
| 1.5.1 Chirurgisches Debridement | 8 |
| 1.5.2 Escharotomie | 9 |
| 1.6 Therapiealternativen | 10 |
| 1.7 Geschichte des enzymatischen Debridements | 10 |
| 1.7.1 NexoBrid® | 12 |
| 1.8 Hautersatz | 13 |
| 1.9 Zielsetzung dieser Studie | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 2. MATERIAL & METHODEN | 16 |
| 2.1 Patientenverteilung, Wund- und Verbrennungscharakteristik | 16 |
| 2.2 Anwendung mit Nexobrid® | 17 |
| 2.3 Messung – Tools und Methoden | 22 |
| 2.3.1 Patienten-Software BurnCase 3D | 22 |
| 2.3.2 Cutometermessung | 25 |
| 2.3.3 Colormetermessung | 30 |
| 2.4 Neutral-Null-Methode | 31 |
| 2.5 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) | 33 |
| 2.6 Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) | 34 |
| 2.7 Statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse | 35 |
| 2.7.1 Statistische Analyse | 35 |
| | |
| 3. ERGEBNISSE | 36 |
| 3.1 Patientenverteilung und Wundcharakteristik | 36 |
| 3.1.1 Patientenverteilung und Verbrennungscharakteristik | 37 |
| 3.2 Teil 1 - Kurzfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=37) | 38 |
| 3.2.1 Zusätzlich chirurgisches Debridement | 38 |
| 3.2.2 Hauttransplantationen | 39 |
| 3.2.3 Wundheilung | 39 |
| 3.2.4 Escharotomien | 40 |
| 3.2.5 Zeitpunkt der kompletten Escharentfernung | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3 Teil 2 - Langfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=15) | 42 |
| 3.3.1 Patient and Observer Scar Assessment Scale | 42 |
| 3.3.2 Durchgeführte Korrekturingriffe | 42 |
| 3.3.3 Zufriedenheitsscore Disability of arm, shoulder and hand DASH | 43 |
| 3.3.4 Korrelation Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) mit dem Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) | 43 |
| 3.3.5 Cutometermessungen | 44 |
| 3.3.6 Colormetermessungen | 52 |
| 3.3.7 Neutral – 0 – Methode | 58 |
| 4. DISKUSSION | 59 |
| 4.1 Therapiemöglichkeiten | 59 |
| 4.2 Untersuchungsablauf | 60 |
| 4.3 Studienmodell | 61 |
| 4.4 Patientenverteilung und Wund- und Verbrennungscharakteristik | 62 |
| 4.5 Teil 1 - Kurzfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid®(n=37) | 64 |
| 4.5.1 Zusätzlich chirurgisches Debridement | 64 |
| 4.5.2 Hauttransplantation | 64 |
| 4.5.3 Wundheilung | 64 |
| 4.5.4 Escharotomie | 65 |
| 4.5.5 Zeitpunkt der kompletten Escharentfernung | 66 |
| 4.6 Teil 2 - Langfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=15) | 67 |
| 4.6.1 Patient And Oberserver Scar Assessment Scale (POSAS) | 67 |
| 4.6.2 Narbenkorrekturingriffe | 68 |

| | |
|---|------------|
| 4.6.3 Ergebnisse des Zufriedenheitsscores Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) | 69 |
| 4.6.4 Korrelation Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) mit dem Patient and Observer Scar Assenssment Scale (POSAS) | 69 |
| 4.6.5 Cutometermessungen | 70 |
| 4.6.6 Cutometermessungen in Abhängigkeit vom Alter | 71 |
| 4.6.7 Colormetermessung | 72 |
| 4.6.8 Colormetermessungen in Abhängigkeit vom Alter | 73 |
| 4.6.9 Neutral-0-Methode | 73 |
| 5. STUDIENBESCHRÄNKUNGEN | 75 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 76 |
| 7. LITERATURVERZEICHNIS | 79 |
| 8. ANHÄNGE | 88 |
| Anhang 1: Cutometerparameter | 88 |
| Anhang 2: POSAS Fragebogen | 89 |
| Anhang 3: DASH Fragebogen | 91 |
| Anhang 4: Patientendaten Neutral-0-Methode | 96 |
| 9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG | 98 |
| 10. CURRICULUM VITAE | 100 |
| 11. DANKSAGUNG | 102 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| Nr. | Abkürzung | Erläuterung |
|-----|--------------|---------------------------------------|
| 1 | Abb. | Abbildung |
| 2 | ABSI | Abbreviated Burn Severity Index |
| 3 | BAUX | Burn Score (Cape Town Modified) |
| 4 | bFGF | Basic Fibroblast Growth Factor |
| 5 | BICS | Burn Induced Compartment Syndrome |
| 6 | ca. | circa |
| 7 | CDCP1 | CUB-domain-containing protein 1 |
| 8 | DASH | Disability of Arm, Shoulder, Hands |
| 9 | DGD | Debrase Gel Dressing |
| 10 | DIP | Distales Interphalangealgelenk |
| 11 | EMA | European Medicines Agency |
| 12 | Haut-Tx | Hauttransplantation |
| 13 | IIb-III°ig | zweit- bis drittgradig |
| 14 | IL-1 β | Interleukin-1 β |
| 15 | KOF | Körperoberfläche |
| 16 | MP | Metakarpophalangealgelenk |
| 17 | MVSS | Modified Vancouver Scar Scale |
| 18 | OSAS | Observer Assessment Scale |
| 19 | PDGF | Platelet-derived Growth Factor |
| 20 | PIP | Proximales Interphalangealgelenk |
| 21 | PSAS | Patient Assessment Scale |
| 22 | PSOAS | Patient and Observer Assessment Scale |

| | | |
|----|-------|-----------------------------|
| 23 | RCT | Randomized Controlled Trial |
| 24 | Sek. | Sekunde |
| 25 | SOC | Standard of Care |
| 26 | Tab. | Tabelle |
| 27 | TBSA | Total Body Surface Area |
| 28 | VSS | Vancouver Scar Scale |
| 29 | z. B. | zum Beispiel |
| 30 | Ue | sofortige Deformation |
| 31 | Uf | maximale Deformation |
| 32 | Uv | verspätete Deformation |

FORMELVERZEICHNIS

$$\text{DASH Score} = \frac{R - R_{\text{Min}}}{R_{\text{Range}} / 100}$$

R Rohwert
 R_{Min} Niedrigster möglicher Rohwert
 R_{Range} Mögliche Spanne des Rohwerts

$$\text{Erythema Index} = \frac{100 \log x I_r}{I_g}$$

$$\text{Melanin Index} = \frac{100 \log x 1}{I_g}$$

I_r = reflected intensity 620+/-30nm

I_g = reflected intensity 550+/-30nm

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| ABBILDUNG 1: VERBRENNUNGS-AUSDEHNUNG | 7 |
| ABBILDUNG 2: ESCHAROTOMIE | 9 |
| ABBILDUNG 3: ALGORITHMUS DER NEXOBRID®-ANWENDUNG | 18 |
| ABBILDUNG 4: NEXOBRID®-ANWENDUNG | 21 |
| ABBILDUNG 5: BURNCASE 3D ALTERSMODELLE | 22 |
| ABBILDUNG 6: BURNCASE 3D ALTER - KÖRPEROBERFLÄCHEN | 23 |
| ABBILDUNG 7: BURNCASE 3D KÖRPERVOLUMINA | 23 |
| ABBILDUNG 8 A, B, C: ANWENDUNG BURNCASE 3D | 25 |
| ABBILDUNG 9: CUTOMETER DUAL MPA 580 | 26 |
| ABBILDUNG 10: CUTOMETERANWENDUNG | 27 |
| ABBILDUNG 11: KURVENDIAGRAMM HAUT | 28 |
| ABBILDUNG 12: KURVENBEISPIEL LUFTBALLON | 29 |
| ABBILDUNG 13: COLORMETER | 31 |
| ABBILDUNG 14: NEUTRAL-0-METHODE | 32 |
| ABBILDUNG 15: AUSWERTUNG CHIRURGISCHE DEBRIDEMENTS | 38 |
| ABBILDUNG 16: AUSWERTUNG HAUTTRANSPLANTATIONEN | 39 |
| ABBILDUNG 17: BOXPLOT OSAS | 42 |
| ABBILDUNG 18: AUSWERTUNG KORREKTUREINGRIFFE | 43 |
| ABBILDUNG 19: BOXPLOTS CUTOMETERMESSUNG | 46 |
| ABBILDUNG 20: STREUPUNKTDIAGRAMM CUTOMETER ZUM ALTER | 51 |
| ABBILDUNG 21: BOXPLOTS COLORMETERMESSUNG | 54 |
| ABBILDUNG 22: STREUPUNKTDIAGRAMM COLORMETER ZUM ALTER | 57 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| TABELLE 1: PATIENTEN UND VERBRENNUNGSSCHARAKTERISTIKEN | 37 |
| TABELLE 2: VERBRENNUNGSGRAD ZU REVISION..... | 40 |
| TABELLE 3: ÜBERSICHT KURZFRISTIGE ERGEBNISSE | 41 |
| TABELLE 4: KORRELATION DASH – POSAS | 44 |
| TABELLE 5: AUSWERTUNG CUTOMETERMESSUNG | 45 |
| TABELLE 6: AUSWERTUNG CUTOMETERMESSUNG ZUR NARBENHAUT | 45 |
| TABELLE 7: AUSWERTUNG CUTOMETERMESSUNG ZUM ALTER | 47 |
| TABELLE 8: HÄUFIGKEITEN VASKULARISATION | 52 |
| TABELLE 9: HÄUFIGKEITEN PIGMENTATION | 53 |
| TABELLE 10: AUSWERTUNG COLORMETERMESSUNG | 53 |
| TABELLE 11: AUSWERTUNG COLORMETERMESSUNG ZUR NARBENHAUT | 54 |
| TABELLE 12: AUSWERTUNG COLORMETERMESSUNG ZUM ALTER..... | 55 |

ABSTRACT

Einleitung: Seit der Einführung des Medikaments NexoBrid® Ende 2012 sind bisher wenige Studien mit klinischer Anwendung durchgeführt worden. In dieser deskriptiven Studie werden die Ergebnisse eines nicht-selektierten Patientenkollektivs mit tiefgradigen Verbrennungen nach Verwendung von NexoBrid® aufgezeigt. Darüber hinaus wurde die Narbenqualität der behandelten Areale mit objektiven Messmethoden untersucht.

Methodik: Zwischen Dezember 2013 und Dezember 2015 wurden 37 Patienten mit tiefgradigen Verbrennungen an den Händen mit NexoBrid® behandelt und in die Studie eingeschlossen. Die Follow-Up-Zeit betrug bis zu zwei Jahre nach initialer Behandlung. Die verbrannten und mit NexoBrid® behandelten Flächen wurden durch das BurnCase 3D-Programm exakt ermittelt. Die Nachuntersuchungen zur Beurteilung der Narbenqualität beinhalteten sowohl die Fragebögen des POSAS und des DASH als auch Cutometer- und Colormetermessungen.

Ergebnisse: Eine Escharotomie war bei keinem mit NexoBrid® behandeltem Patienten notwendig. Die Wundheilungsdauer betrug ohne Hauttransplantation 28,9 Tage, mit Transplantation 57,1 Tage. In Bezug auf die Narbenqualität kam es bei der Bruttoelastizität sowie der biologischen Elastizität zu einer signifikanten Erhöhung. Bei der Colormetermessung ergab sich eine signifikant erhöhte Vaskularisation der Narbe. Der DASH und POSAS zeigten ein gutes Outcome, die Funktion in der Neutral-0-Methode war nicht signifikant eingeschränkt. Lediglich 2,7% der Patienten benötigten im Langzeitverlauf einen Korrekturingriff durch serielle Z-Plastiken zur Funktionsverbesserung der Extremität.

Schlussfolgerung: Verbrennungsnarben nach vorheriger NexoBrid®-Anwendung weisen im Bereich der Hände eine gute Qualität auf. Belastende Escharotomien und Korrekturingriffe können unter vorheriger enzymatischer Therapie reduziert werden.

Introduction: Since NexoBrid® has been approved at the end of 2012 only a few studies with clinical application were performed. This descriptive study aims to describe the outcomes in patients with deep dermal burns treated with NexoBrid®.

Methods: Between December 2013 and December 2015 37 patients with deep burns of the hands were treated with NexoBrid® and included in our study. The mean follow-up time was 2 years after initial treatment. The burn areas pre-and post-treatment with NexoBrid® were exactly identified with the BurnCase 3D-program. The follow-up investigations involved the POSAS and DASH questionnaire as well as Cutometer and Colormeter measurements to evaluate the scar quality.

Results: No escharotomie was needed in patients treated with NexoBrid®. The mean time to complete wound closure without skin grafting was 28,9 days, with skin grafting mean 57,1 days. Regarding the scar quality, we observed significant increase in gross elasticity and biological elasticity in the Cutometer analysis. In the Colormeter measurements, a significant higher vascularisation of the scar has been observed. The outcome in DASH, POSAS and neutral-0-method was satisfactory. Only 2.7% (n=1) of the patients required a secondary corrective operation by performing a serial z-plasty to optimize the function of the extremity.

Conclusion: Burn scars on hands show good healing effects after initial NexoBrid® treatment. Compromising escharotomies and secondary corrective operations could be avoided or reduced because of former enzymatic therapy.

1. EINLEITUNG

1.1 Handverbrennungen

Die Hand ist für den Menschen eine anatomische Struktur mit herausragender Bedeutung, nicht nur als Greiforgan, sondern insbesondere aufgrund ihrer hochentwickelten sensorischen und feinmotorischen Eigenschaften. In ihrer Funktion ermöglicht sie die Herstellung und Bearbeitung von filigransten Strukturen, die den technischen und kulturellen Fortschritt bis in die Gegenwart vorangebracht haben. Darüber hinaus spielen das taktile Empfinden sowie die Ausdrucksfähigkeit der Hand als Kommunikationsorgan auch eine bedeutende Rolle auf emotionaler und sozialer Ebene. Daraus folgend werden Handverbrennungen als schwere Verbrennungen kategorisiert und stellen eine Indikation zur Behandlung in einem Verbrennungszentrum dar (1).

Aufgrund des dünnen Haut-Weichteilmantels und des anatomischen Aufbaus ist die Wiederherstellung der Funktion und der Ästhetik der Hand nach einer Verbrennungsverletzung auch bei stetig weiterentwickelten chirurgischen Techniken immer noch eine anspruchsvolle Herausforderung für den rekonstruktiven Chirurgen. Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Verbrennungswunde an der Hand und der Entwicklung neuer Therapiekonzepte ist eine komplette restitutio ad integrum in vielen Fällen nicht zu erlangen (2).

Ein wesentliches Ziel in der Kurz- und Langzeitbehandlung von Verbrennungswunden an der Hand ist die Verbesserung des funktionellen Outcomes - ein beschwerdefreier Einsatz der Extremität im Alltag und im Berufsleben. Zudem ist auch der ästhetische Aspekt nicht außer Acht zu lassen.

1.2 Wunden in der Verbrennungsmedizin

Einer thermischen Verletzung können lokal oder systemisch unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Hierzu gehören Verbrennungen, Verbrühungen und Erfrierungen. Ferner sind chemische Verletzungen zu nennen. Dabei kommt es zur Verletzung der Haut in unterschiedlicher Tiefe bis hin zu systemischen oder organischen Schäden durch externe oder interne thermische Gewebeschädigung. Dies kann bei Verbrennungen >15% der Körperoberfläche zu einer generalisierten Immunantwort bzw. Entzündungsreaktion mit Kapillarleck bis zu einem Multiorganversagen führen, wobei dann von einer Verbrennungskrankheit gesprochen wird (3).

Diese Studie befasst sich mit Verbrennungen II-III. Grades, weshalb zunächst die Pathophysiologie einer Verbrennungswunde erläutert wird.

1.3 Pathophysiologie der Verbrennung

Kommt es aufgrund von thermischer Energie zu einer Schädigung der Haut, sind zwei Faktoren für das Ausmaß entscheidend: Temperatur und Einwirkzeit. Schon bei Temperaturen von 40-44° kommt es zur Schwellung der Zelle und damit zur Störung der Zellfunktionen. Bei über 44° kommt es zur Denaturierung der Proteine und damit zur Zellnekrose oder dem programmierten Zelltod – der Apoptose (3).

Den konzentrischen Aufbau einer Verbrennungswunde hat Jackson in seiner Drei-Zonen-Einteilung definiert (4). Die irreversible Nekrose im Zentrum der Wunde wird als Koagulationszone bezeichnet. Das Gewebe in diesem Areal ist irreversibel geschädigt. Die Koagulationszone ist von der Stasezone umgeben. Hier findet sich aufgrund von Vasokonstriktion und Endothelzellschwellung eine eingeschränkte Gefäßzirkulation. Die Zellen sind hier aber vital. Sofern nach dem Verbrennungstrauma eine ausreichende und suffiziente Durchblutung vorliegt, kann eine vollständige Regeneration des geschädigten Gewebes eintreten. Umgekehrt bedeutet dies, dass thrombosierte Gefäßverschlüsse und die damit verbundene Minderdurchblutung die Entwicklung einer Nekrose in dieser Zone begünstigen können (5). Die dritte Zone, welche sich der Stasezone anschließt, wird als

Hyperämiezone bezeichnet. Charakteristisch dafür ist eine Mehrdurchblutung durch Vasodilatation sowie voll regenerationsfähige Zellen (4, 6).

Die Verbrennungsnekrose, welche bei einer II° und III°igen Verbrennung entsteht, wird als Eschar bezeichnet. In dem betroffenen Areal sind alle Funktionen der Haut irreversibel zerstört. Es bietet einen idealen Nährboden für Bakterien bei ohnehin zerstörter Barriere- oder Schutzfunktion der Haut. Weiterhin werden toxische Eiweißprodukte freigesetzt, welche die Immunabwehr des Patienten hemmen (7-9).

1.3.1 Verbrennungstiefengrade

1.3.1.1 Verbrennung Grad I

Die I°ige Verbrennung wie z. B. bei einem Sonnenbrand ist durch Schmerz, Erytheme und Schwellungen gekennzeichnet. Es zeigt sich eine Gefäßerweiterung mit vermehrtem Blutzustrom in die kleinen Hautgefäße. Die erstgradige Verbrennung beschränkt sich ausschließlich auf die Epidermis und heilt ohne eine Narbenbildung aus (10). Die Integrität der Haut ist nicht zerstört.

1.3.1.2 Verbrennung Grad II

Die II°ige Verbrennung wird abhängig von der Tiefe der Verbrennung in eine oberflächliche IIa und tiefe IIb Verbrennung unterteilt. Die Koagulationszone liegt hier in der Dermis. Die Epidermis wird von der Dermis getrennt und es kommt zu einer subepidermalen Blasenbildung. Während die Dermis hier nur in ihren papillären Anteilen betroffen ist, wird die Epidermis komplett zerstört. Durch Migration und Proliferation von Keratinozyten aus den tiefen Anteilen der Dermis wird der Wundheilungsprozess einer II°igen Verbrennung eingeleitet. Dieser ist durch eine starke Schmerzsymptomatik gekennzeichnet (11). Da bei IIb°igen Verbrennungen die retikuläre Dermissschicht und damit die Haarschäfte zerstört sind, bildet sich ohne eine operative Intervention Granulationsgewebe und damit eine Narbe aus (12). Der Wundgrund imponiert weißlich und zeigt eine verzögerte Rekapillarisationszeit. Da die in der Dermis verankerten Schmerzrezeptoren häufig anteilig geschädigt sind, ist die IIb°ige Verbrennung weniger schmerzhaft (6).

1.3.1.3 Verbrennung Grad III

Bei der Verbrennung III° sind alle Hautschichten betroffen. Hier kommt es zu keiner adäquaten zeitgerechten Wundheilung mehr. Der Wundgrund ist nicht mehr schmerzhaft und nach Abtragen der Blasen und Keratinreste zeigt sich eine Verbrennungsnekrose – der Eschar. Die Indikation zum operativen Debridement und nachfolgender Hauttransplantation ist gegeben (10).

1.3.1.4 Verbrennung Grad IV

Eine Verbrennung tieferer Strukturen wie Muskeln, Sehnen oder Knochen, wird als Verkohlung bezeichnet. Hier muss eine erweiterte chirurgische Therapie erfolgen, wie z. B. eine Amputation, um die verkohlten Areale zu entfernen. Die entstandenen Defekte müssen meist mit aufwendigen plastisch rekonstruktiven Maßnahmen versorgt werden (13).

1.3.2 Verbrennungsausdehnung

Zur Ermittlung des Ausmaßes der verbrannten Körperoberfläche hat sich die Neunerregel nach Wallace (entwickelt durch Pulaski und Tennison 1947 und durch Wallace veröffentlicht (14)) etabliert. Hierbei wird der Körper – wie in Abbildung 1 gezeigt - in Bereiche gegliedert, die als prozentualer Anteil der gesamten Körperoberfläche angegeben werden und jeweils einem Vielfachen von 9 entsprechen. Jeweils 9% entsprechen einem Arm und dem Kopf, 18% Brust und Bauch, Rücken und jeweils einem Bein. Die Handflächenregel besagt, dass die Größe einer Handinnenfläche etwa 1% der Körperoberfläche beträgt (15, 16). Bei Kindern sind die Regeln entsprechend der Proportionsänderungen zugunsten des Kopfes angepasst. Die Abschätzung der Ausdehnung ist vor allem für die Infusionstherapie sowie für die Unterbringung in einem Brandverletzententrum essentiell. Durch Anwendung der o.g. Regeln ist die verbrannte KOF näherungsweise gut zu bestimmen. Im klinischen Alltag stehen zusätzlich Programme wie das BurnCase 3D Programm zur Verfügung (siehe Material und Methoden Teil).

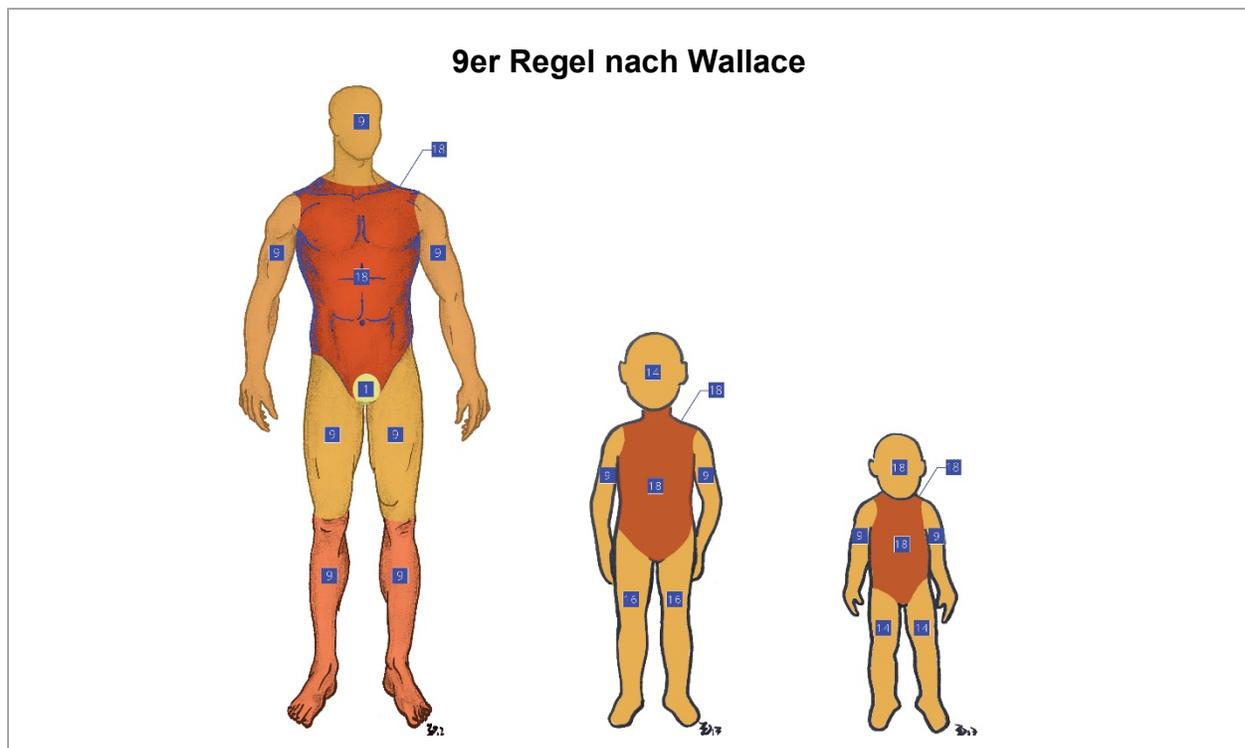


Abbildung 1: Verbrennungsausdehnung¹

1.4 Besonderheiten bei Verbrennungen der Hand

Das taktile Empfinden der Hand spielt auf emotionaler und sozialer Ebene eine bedeutende Rolle. Die Fingerbeeren sind neben den Lippen und der Mundschleimhaut am dichtesten mit sensiblen Nervenendigungen versorgt, was auch die überproportionale Repräsentation der Hand und der Finger im sensorischen Kortex – wie durch Wilder Penfield 1937 im Homunculus (17) dargestellt – beweist.

Nach einer Handverbrennung droht aufgrund der anatomischen Beschaffenheit oftmals ein Kompartmentsyndrom, welches eine Escharotomie notwendig macht. Orgill u. Piccolo (18) haben 2009 in ihrer Studie aufgezeigt, dass hierbei die Diagnose- und Indikationsstellung schwierig ist und die postoperative Narbenbildung zu erheblichen funktionellen Einschränkungen führen kann.

¹ Gezeichnet: Flavia Radke

1.5 Aktuelle Behandlungskonzepte

1.5.1 Chirurgisches Debridement

Neben der klinischen intensivmedizinischen Erstbehandlung des Schwerbrandverletzten, die ihren Fokus vor allem auf die Flüssigkeitssubstitution, das Monitoring, die Überwachung der Ausscheidung und die frühe enterale Ernährung setzt, ist die plastisch chirurgische Wundversorgung von besonderer Bedeutung. Durch die lokale Behandlung von großflächigen Verbrennungswunden mit dem Ziel, die Schutzfunktion der Haut zügig weitgehend wiederherzustellen, wird das Infektionsrisiko reduziert und Schmerzen gelindert. Langfristig soll eine störende Narbenbildung vermieden werden. Wie bereits erwähnt, ist je nach Verbrennungsgrad (ab IIb) ein frühes Debridement indiziert. Die Abtragung der Nekrosen in der Koagulationszone sollte dabei in den ersten 23 Tagen nach Traumaereignis erfolgen (19). Ein wesentliches Problem einer tiefdermalen Verbrennungswunde an der Hand ist die Ausbildung des sogenannten Eschars. Die Frühexzision dieses Verbrennungsschorfes zur Vorbeugung eines Kompartmentsyndroms und zur Vermeidung einer Wundinfektion ist nach wie vor der aktuelle Goldstandard in der Therapie von tiefschichtigen Verbrennungswunden (1). Das Ausmaß des chirurgischen Debridements ist abhängig von der präoperativen Beurteilung der Verbrennungstiefe. Durch das Debridement wird die Stasezone entlastet und die vaskuläre Stase drainiert, sodass ein „Nachtiefen“ der Verbrennung in dieser Zone vermieden werden kann. Die sich dort befindlichen und noch vitalen Hautanhangsgebilde werden auf diese Weise erhalten.

Gurfinkel et al. (20) konnten in ihren Untersuchungen aufzeigen, dass eine chirurgische tangentielle Exzision zwar sehr effektiv und schnell ist, allerdings auch ein wenig selektives und dadurch relativ traumatisches Verfahren darstellt. Gesunde Areale werden unzureichend geschont, was insbesondere an der Hand ungünstig ist, wenn dadurch funktionelle Strukturen freigelegt oder zerstört werden. Aus diesem Grund war das Bestreben, alternative und selektive Methoden zu entwickeln in den vergangenen Jahren sehr groß. Um postinterventionell eine bessere Narbenqualität zu erhalten und das

funktionelle Outcome zu verbessern, sollten vitale Dermisanteile geschont werden, so dass gegebenenfalls auch eine spontane Reepithelisierung erfolgen kann (21).

1.5.2 Escharotomie

Bei zirkulären III°igen Verbrennungen im Bereich der Extremitäten oder des Thorax kann es durch das starke Gewebsödem und die zunehmende Hautstarre (Eschar) zu einer starken Erhöhung des Druckes und damit zur Minderperfusion der Peripherie kommen. Hamlin C. wies 1985 (22) nach, dass ein Kompartimentdruck von mehr als 30 mmHg über 8 Stunden durch Einschränkung der Mikrozirkulation einen Zelltod hervorruft. Hierbei müssen schnellstmöglich Entlastungsschnitte des Handrückens wie in Abbildung 2 dargestellt – eine sogenannte Escharotomie – erfolgen, um Nekrosenbildung und irreversible Gewebsschäden zu verhindern. Diese Schnitte sollen durch die verbrannte Haut und vor allem durch die Scarpa Faszie, aber nicht durch tiefere Strukturen führen.



Abbildung 2: Escharotomie²

² Gezeichnet: Flavia Radke

1.6 Therapiealternativen

Alternativen für die tangentielle Exzision stellen die Dermabrasio, Laserablation oder hydrochirurgische Verfahren dar. Bei einem hydrochirurgischen Debridement mittels Versajet (Smith&Nephew, London, UK) wird gesundes Gewebe zwar nachweislich besser geschont, ein kausaler Zusammenhang mit einem besseren Outcome konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden (23).

Eine selektive und gleichzeitig nichtchirurgische Therapiemöglichkeit zur Behandlung von Verbrennungswunden ist das autolytische Debridement. Es basiert auf der selektiven Nekrolyse durch Freisetzung körpereigener proteolytischer Enzyme. Für die praktische Durchführung werden dabei Hydrogele, Gelkompressen oder Hydrokolloide als Wundauflage genutzt (24). Verglichen mit den physikalischen Methoden ist das autolytische Debridement sehr zeitintensiv und birgt das Risiko, dass ein zusätzlicher Gewebeschaden durch ein Abtiefen der Verbrennungswunde entsteht. Außerdem kann durch den längeren Wundheilungsprozess und eine damit verbundene prolongierte inflammatorische Phase das Granulations- und Narbengewebe imponieren (25-28).

Gegenstand aktueller Forschung sind insbesondere nicht invasive Therapiemaßnahmen, zu denen z. B. die enzymatischen Debridementverfahren zählen. Im Jahr 2014 wurde von Rosenberg et al. Ergebnisse eines neuartigen enzymatischen Debridements basierend auf der Ananaspflanze (NexoBrid®, Hauptwirkstoff Bromelain) im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie vorgestellt (29).

1.7 Geschichte des enzymatischen Debridements

Die Idee, Enzyme pflanzlichen Ursprungs zum Debridement nekrotischen Gewebes zu nutzen, entstand dabei bereits in den 1940er Jahren (6). Damals stellten Winnik (30), Kenna (31) und Guzman (32) Studien zur Anwendung von Papain vor. Dabei wurde das Pepsin aus der Frucht und den Blättern des Melonenbaums (*Carica papaya*) genutzt. Im Laufe der letzten 80 Jahre folgten zahlreiche weitere Studien über Möglichkeiten des enzymatischen Debridements mittels Enzymen pflanzlichen (Debricin®, ABCR GmbH & Co. KG, Deutschland) (33) oder bakteriellen Ursprungs (Santyl®, Smith+Nephew, USA),

aus Clostridium histolyticum (34), Streptokinasen und Streptodornase (Varidase®, Riemser Arzneimittel AG).

1983 wurde das Debridement von Handverbrennungen mittels des Enzyms Travase® (Abbott, Germany) durch Gant (35) und Wachtel (36) beschrieben. 2005 wandte Krieger (37) Debridase® (MediWound, Germany) an zirkulär verbrannten Schweineextremitäten an und konnte hierbei ein Senken des Kompartimentdrucks beschreiben. Weiterhin konnten Krieger (38) und Rosenberg 2012 (39) nach Anwendung von Debrase® (MediWound, Germany) an der Hand aufzeigen, dass die Transplantationsnotwendigkeit geringer und die Spontanheilungsrate höher ist.

In ihrem Übersichtswerk über bis dato sämtliche beschriebene Enzyme zum Debridement einer Verbrennungswunde aus dem Jahr 2000 kam aber Klasen et al. zu der Schlussfolgerung, dass vorerst kein Mittel die Anforderungen erfüllt, um ein chirurgisches Debridement adäquat zu ersetzen (28).

Das Bromelain wurde erstmals von Heinicke und Gortner im Jahr 1957 beschrieben (40), wobei es erst 1964 dem Zweck eines Verbrennungsdebridements diene. Der aus der Ananaspflanze stammenden Protease werden dabei viele therapeutische Eigenschaften zugesprochen. Es wirkt antiödematos, antiinflammatorisch, antithrombotisch und fibrinolytisch (41, 42). Trotz nachweislicher Effizienz in Bezug auf die Entfernung des Verbrennungsschorfes waren die biologische Vielfalt in der Bromelainzusammensetzung und die Reproduzierbarkeit der Gewinnung und Herstellung zunächst grundlegende Problemstellungen, die eine klinische Anwendung erschwerten (6). Durch anhaltende Erforschung der proteolytischen Enzymreaktion auf Grundlage des Bromelains gelang es letztlich, NexoBrid® zu entwickeln, ein Therapeutikum, das im Jahr 2012 in Europa die Arzneimittelzulassung als minimalinvasives Verfahren zum enzymatischen Debridement tiefer Verbrennungen erhielt (Zulassungs-Verordnung EG Nr. 141/2000 für Arzneimittel, EMA/751605/2012, EMEA/H/C/002246).

1.7.1 NexoBrid®

NexoBrid® (MediWound, Germany) ist eine bromelainbasierte Mixtur proteolytischer Enzyme, die aus der Ananaspflanze (*Ananas comosus*) gewonnen werden (43). Das Therapeutikum setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: einem Pulver, bestehend aus Ammoniumsulfat und Essigsäure und einem Gel aus Carbomer 980, wasserfreiem Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid und Wasser (44). Die Wirkung basiert dabei auf dem selektiven Debridement des nekrotischen Gewebes.

Die Auswirkungen auf tieferdermale Verbrennungswunden wurden in mehreren Studien untersucht (29, 45). Es wirkt antiödematos, antiinflammatorisch, antithrombotisch und fibrinolytisch (41, 42). Entscheidende Vorteile waren die Abtragung des Verbrennungsschorfes ohne Entfernung von vitalem Gewebe, sowie die Reduktion der Anzahl sowie der Ausdehnung der zu debridierenden Areale (45, 46). Durch den selektiven Erhalt vitalen Gewebes musste seltener eine autologe Spalthauttransplantation durchgeführt werden (29).

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz gilt NexoBrid® als berechtigte Alternative zur chirurgischen Therapie und kommt nun immer häufiger zur klinischen Anwendung. Wegweisend für den zunehmenden klinischen Gebrauch von NexoBrid® war dabei ein im Jahr 2017 veröffentlichter europäischer Konsensus (47), der in insgesamt 68 Stellungnahmen von 10 erfahrenen Spezialisten aus 8 europäischen Ländern (Österreich, Belgien, Deutschland, Italien, Slowakei, Spanien Schweiz und England) auf diesem Gebiet zur korrekten Anwendung des Therapeutikums enthält. Im Frühjahr 2020 erschien ein Update des zuvor publizierten Konsensus von nun 10 europäischen Verbrennungszentren mit insgesamt 12 Stimmen (Österreich, Belgien, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Rumänien, Spanien, Schweiz und England) über das enzymatische Debridement mit NexoBrid®, welches die klinischen Untersuchungsergebnisse von über 1232 Patienten zusammenfasst (48).

In der aktualisierten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungschirurgie aus dem Jahr 2018 wird die Anwendung von NexoBrid® bei tiefschichtigen Verbrennungen ab

2b Grad empfohlen (2). Ausgenommen sind dabei Verbrennungen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Kompartmentsyndroms sowie Stromverbrennungen.

1.8 Hautersatz

Nach Entfernung des Verbrennungseschars, unabhängig davon ob dies chirurgisch oder enzymatisch erfolgt, kann ab Verbrennungen II° eine Defektdeckung indiziert sein. Bei Verbrennungen dritten Grades ist diese vorrangig obligat. Die Defektdeckung kann mittels temporärem, semipermanentem oder permanentem Hautersatz erfolgen. Ziel ist es hierbei, eine erneute Barriere zum Schutz gegen die Außenwelt und vor Bakterien aufzubauen.

Unter temporärem Hautersatz versteht man Materialien wie z. B. Biobrane®, Amnion, Schweinehaut oder allogene Keratinozyten, welche nach stattgefundenener Wundheilung abgestoßen oder wieder entfernt werden müssen (3).

Bei dem semipermanenten Hautersatz werden Anteile des Materials, wie z. B. glycerolkonservierte Fremdhaut oder Integra® (LifeSciences, USA) in die Kollagenmatrix der Narbe integriert oder sukzessive umgebaut (3).

Der permanente Hautersatz umfasst autologe Hauttransplantate und azelluläre Dermispräparate und soll eine dauerhafte Wunddeckung erzielen. Abhängig von der Dicke des Transplantates und der erhaltenen Hautschichten unterscheidet man beim autologen Hautersatz zwischen einer Spalt- und Vollhaut. Während sich die Spalthaut aus Epidermis und nur dem Stratum reticulare der Dermis zusammensetzt, ist die Vollhaut deutlich dicker, da es die vollständige Dermis miteinschließt (49).

Bei der Spalthauttransplantation wird ein ca. 0,2-0,4mm dickes Transplantat von einem intakten Hautareal entnommen und auf den Defekt gelegt. Unterschieden werden Sheetgrafts, Meshgrafts, Meek-Grafts und Keratinozytenkulturen. Bei Sheetgrafts wird die Haut unverändert über dem Wundgrund fixiert. Diese formen nach Einheilung eine gleichmäßige Oberfläche, sind allerdings wenig elastisch und benötigen ein großes Spenderareal. Bei den Meshgrafts wird die Spalthaut vor dem Auflegen inzidiert, so dass

ein Gitternetz entsteht, welches durch Auseinanderziehen expandiert werden kann. Eine deutlich größere Expansion der Haut erhält man durch Meek-Grafts. Hierbei wird die Spalthaut in Hautinseln zerschnitten, auf eine Trägerfolie aufgebracht und anschließend transplantiert.

Bei Schwerstbrandverletzten ist die Größe des Spenderareals oft limitiert. Hierbei besteht die Möglichkeit zur Anzucht von Keratinozytenkulturen. Das zeitlich ca. 3-4 Wochen in Anspruch nehmende Verfahren erzielt bei Transplantation auf Dermisreste oder dermale Matrix Einheilungsraten von bis zu 90% (50).

Bei der Vollhauttransplantation wird ein gut durchbluteter Wundgrund benötigt, da die einsprossenden Gefäße eine größere Strecke zurücklegen müssen, um das Transplantat zur Einheilung zu bringen. Die Qualität der Narbe ist aufgrund ihrer Allschichtigkeit dafür besser und es zeigen sich weniger Kontrakturen. Die Vollhaut wird vor allem bei kleineren Defekten der Hand oder als Augenlidersatz genutzt (50).

1.9 Zielsetzung dieser Studie

Durch den Einsatz von NexoBrid® konnte die Anzahl an Escharotomien und den notwendigen Folgedebridements signifikant reduziert werden (29). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Outcomes und der chirurgischen Behandlungsnotwendigkeit nach enzymatischem Debridement mittels NexoBrid® bei einer nicht selektierten Patientengruppe. Der Fokus sollte auf zweit- bis drittgradigen Verbrennungen an der Hand liegen.

Um die Notwendigkeit eines Folgedebridements und einer Escharotomie zu beurteilen wurden dabei retrospektive Daten herangezogen. Zudem wurden die Patienten in einem Zwei-Jahres-Follow-Up klinisch nachuntersucht. Hierbei wurden vor allem die Narbenqualität, die motorische Einschränkung und die Zufriedenheit anhand eines Fragebogens zur Evaluation der Handfunktionen ermittelt.

Im Rahmen dieser Studie sollten nach enzymatischem Debridement der Hände folgende Fragen außerhalb der Zulassungsstudie geklärt werden:

- 1) Wie häufig muss im Anschluss an eine NexoBrid® Behandlung ein chirurgisches Folgedebridement erfolgen?
- 2) In wie vielen Fällen ist eine autologe Spalthauttransplantation indiziert und wie groß sind die zu versorgenden Wundflächen?
- 3) Kann die Escharotomierate durch die Anwendung von NexoBrid® vermindert oder ganz vermieden werden?
- 4) Wie groß ist das Zeitintervall bis zur vollständigen Wundheilung?
- 5) Welche Auswirkung hat die Behandlung mit NexoBrid® auf die Narbenqualität? Beschreibung der Narbenqualität auch unter Anwendung objektiver Messmethoden, wie z. B. Cuto- und Colormeter.
- 6) Wie ist das subjektive Empfinden der Patienten in Bezug auf die Narbenqualität und den Einsatz der betroffenen Extremität im Alltag zwei Jahre nach dem Traumaereignis?

Die Auswertung der Ergebnisse soll weitere Erkenntnisse über die Anwendung von NexoBrid® bei IIb-III°gradigen Verbrennungswunden an der Hand bringen.

2. MATERIAL & METHODEN

2.1 Patientenverteilung, Wund- und Verbrennungscharakteristik

Es erfolgte eine retrospektive Datenerhebung an Patienten, die tiefgradige (IIb-III°ige) Verbrennungen an einer oder beiden Händen erlitten und im Unfallkrankenhaus Berlin zwischen Dezember 2013 und Dezember 2015 mit NexoBrid® behandelt wurden. Von insgesamt 137 betroffenen Patienten wurden 37 Patienten (27,0%) mittels enzymatischem Debridement mit NexoBrid® behandelt.

Weiterhin wurde in einem zweiten Teil der Arbeit die Patienten klinisch hinsichtlich der Narbenqualität nachuntersucht. Alle 37 Patienten aus dem 2-Jahres-Behandlungszeitraum wurden eingeladen, lediglich 15 (40,5%) nahmen an der Untersuchung teil. 22 Patienten lehnten diese Untersuchung ab oder wurden nicht erreicht.

Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien war der Verbrennungsgrad der Wunde entscheidend. Eingeschlossen wurden Patienten mit IIb-III° gradigen Verbrennungen, da NexoBrid® als selektiv enzymatisches Mittel nur bis in die thermisch geschädigten Schichten der Dermis vordringt. Verbrennungswunden, bei denen bereits von subkutan geschädigtem Fettgewebe ausgegangen werden musste, wurden ausgeschlossen da der daraus resultierende Escharpanzer eines chirurgischen Debridements bedarf. Weiterhin wurden oberflächliche IIa°ige Verbrennungen nicht berücksichtigt, da diese bis auf möglichen Abtragungen von Brandblasen keine Intervention benötigten.

Auch Patienten unter 18 Jahren konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da NexoBrid® für Minderjährige nicht zugelassen ist.

Ging die Verbrennung in den Unterarm über, wurde dieser ebenfalls mit bis zu 2% KOF berücksichtigt. Von insgesamt 37 Patienten, die von 2013 bis 2015 an Handverbrennungen vom Grad IIb-III litten, wurden 29 Männer und 8 Frauen mit NexoBrid® behandelt.

Das Durchschnittsalter der Patienten war 46,8 Jahre (Range 20 – 79 Jahre). Die Nachuntersuchung fand nach durchschnittlich 1,92 Jahren statt, da die aktive Narbenreifung im Durchschnitt 18-24 Monate anhält (51). Tabellarische Darstellung siehe Ergebnisteil S. 37.

Einverständniserklärung:

Die Patienten wurden über das Verfahren der Nachuntersuchung aufgeklärt und legten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor.

Ethikvotum Antragsnummer EA4/105/16:

Die Auflagen zur Nachuntersuchung und Bewertung der Narbenbildung und Lebensqualität bei Personen nach enzymatischer Reinigung der Verbrennungswunde mit NexoBrid® wurden laut Votum vom 03.08.2016 erfüllt.

2.2 Anwendung mit Nexobrid®

Die Anwendung von Nexobrid® erfolgte entsprechend den Herstellerangaben. Laut Konsensus von 2020 wird die Applikation von NexoBrid® 12-72 Std. nach Verletzung empfohlen (48).

Nach initialer Reinigung und Abtragung von z. B. Rußrückständen unter gleichen Standards wurden die Verbrennungswunden für zwei Stunden mit Polyhexanid (52) – wie in Abbildung 3 dargestellt - angefeuchtet (sog. Presoaking-Phase).

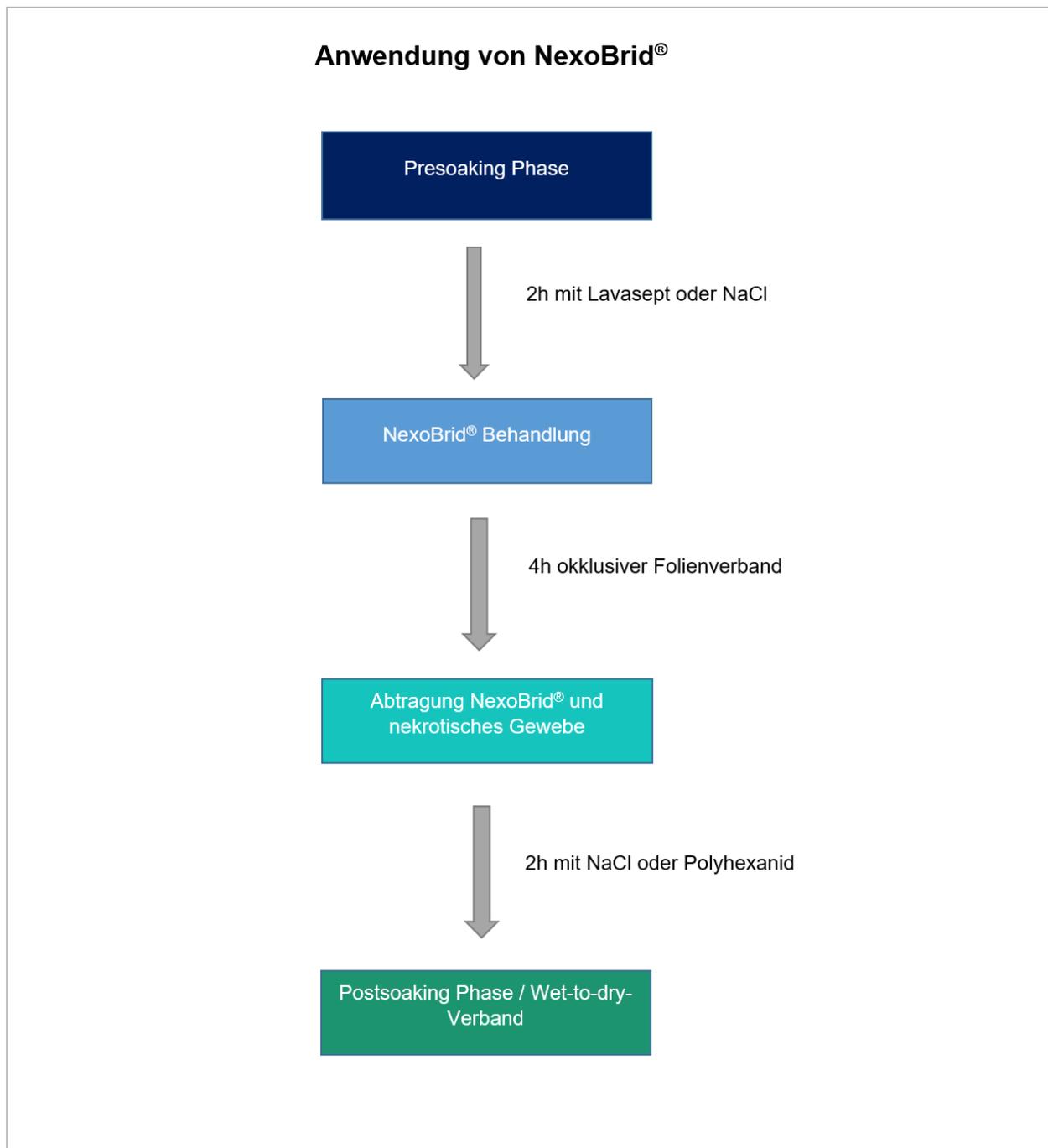


Abbildung 3: Algorithmus der NexoBrid®-Anwendung

Pro 250cm² verbrannter Oberfläche wurden 5g Nexobrid®-Pulver (bestehend aus bromelainbasierter Mixtur proteolytischer Enzyme, welche aus dem Stamm der Ananaspflanze (*Ananas comosus*) hergestellt werden, sowie Ammoniumsulfat und Essigsäure im Pulver und Carbomer 980) in 50g Gel (bestehend aus wasserfreiem Dinatriumphosphat, Natriumhydroxid und Wasser) verwendet. Die Gelmixtur wurde – wie Abbildung 4 zeigt - innerhalb von 15 Minuten nach dem Anmischen auf die feuchten und keratinfreien Verbrennungsareale aufgetragen und ein Okklusivverband angebracht. Der vitale Hautbereich wird hierbei über eine Parafingazebarriere zum Wundbereich abgetrennt, um ein Abfließen des NexoBrid® von der eigentlichen Wundfläche zu vermeiden. Die Anwendung erfolgte unter Analgosedierung (meist mittels Propofol und Sufenta) der Patienten. Die Einwirkzeit betrug vier Stunden ebenfalls unter Analgosedierung. Eine kürzere Zeit als 4 Stunden wird nicht empfohlen, da keine Erfahrung für IIb oder III°gradige Verbrennungen bestehen. Weiterhin gibt es einen experimentellen Hinweis darauf, dass die Makrophagenaktivierung nach 4 Stunden im Verlauf der inflammatorischen Antwort auf das enzymatische Debridement zu einer Inaktivierung des Enzyms führt. Eine längere Einwirkphase wird daher ebenfalls nicht empfohlen (48). Nach vier Stunden wurde das Gel zusammen mit dem abgestorbenen Gewebe abgetragen. Die Wunden wurden mit isotonischer Natriumchloridlösung abgewischt, bis sich eine weißliche Oberfläche mit punktförmiger Blutung zeigte. Anschließend erfolgte ein zweistündiger "Wet-to-dry"- Wundverband mit z. B. Kompressen, die mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder Polyhexanid (Serag-Wiessner GmbH & Co.KG) befeuchtet waren (Sog. Post-Soaking-Phase).

NexoBrid® Präparat in 2 Phasen Komponenten (Pulver und Gel)



Zusammenführung der Komponenten



Herstellung der Gelmixtur durch Verrühren der Komponenten



Auftragen von NexoBrid® auf die Hand



Einwirken von NexoBrid® im Okklusivverband



Debridierete Wundfläche nach Abnahme des Verbandes und Abtragen von NexoBrid® Resten



Abbildung 4: NexoBrid®-Anwendung³

³ Aufnahmen: Dr. med. Frank Sander, Unfallkrankenhaus Berlin

2.3 Messung – Tools und Methoden

2.3.1 Patienten-Software BurnCase 3D

Die Berechnung der Verbrennungsoberflächen erfolgte standardisiert mit dem Softwaresystem BurnCase 3D Version 2.4 von RISC Software GmbH. Hierbei können die Verbrennungen unterschiedlicher Grade auf ein menschliches 3D Modell mit einer Auflösung von 1cm² übertragen werden, um so den genauen Flächeninhalt zu berechnen. Die Proportionen dieses 3D-Modells werden mithilfe der Angaben des Alters, Geschlechts, Gewichtes und der Größe exakt berechnet (Abb. 5-7). Mittels Fotoaufnahmen der verbrannten Areale der Patienten können die verbrannten Flächen direkt auf das animierte 3D Modell überblendet und somit exakt übertragen werden (Abb. 8). Das Programm errechnet daraufhin automatisch den Flächeninhalt, sowie den ABSI und BAUX Index (53-56).

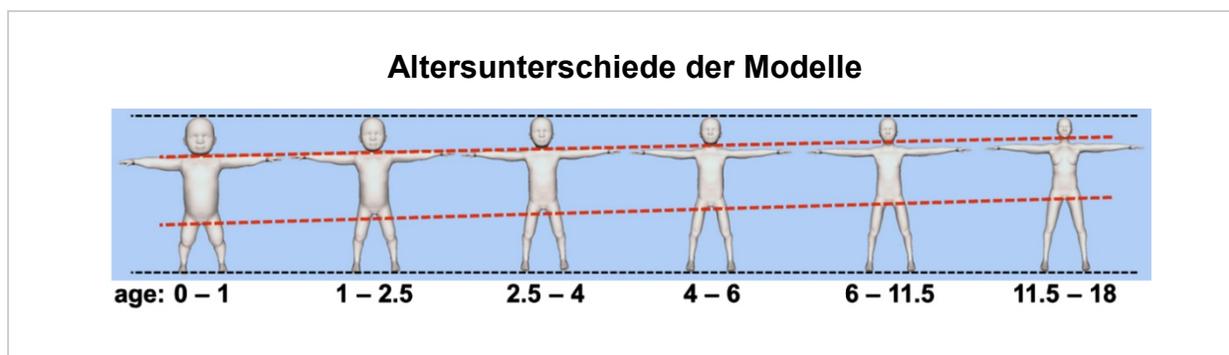


Abbildung 5: BurnCase 3D Altersmodelle⁴

Bei der Berechnung der Dummies für verschiedene Altersklassen werden die Verhältnisse der Körperoberfläche mittels der Angaben zum Alter und Körpervolumen angepasst.

⁴ Mit freundlicher Genehmigung von M. Giretzlehner Fa. RISC Software GmbH

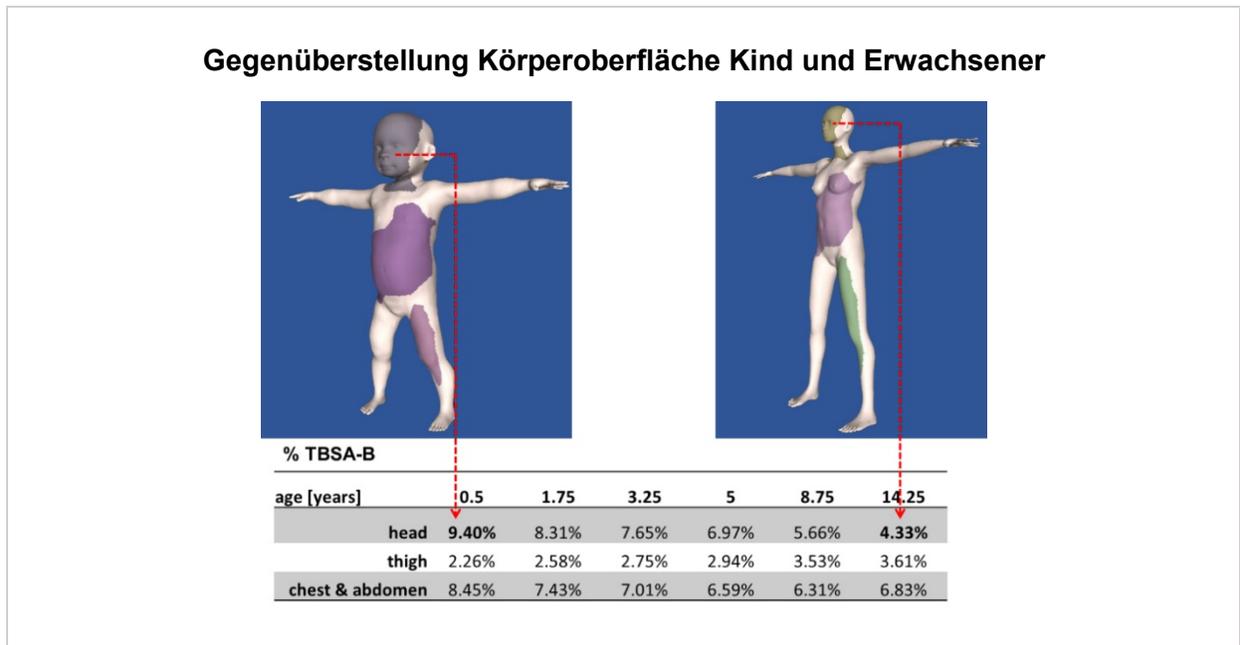


Abbildung 6: BurnCase 3D Alter - Körperoberflächen⁵

Bei der Gegenüberstellung der Körperoberfläche und dem Alter wird vor allem die Wichtung der Oberfläche des Kopfes, Rumpfes oder der unteren Extremität deutlich.

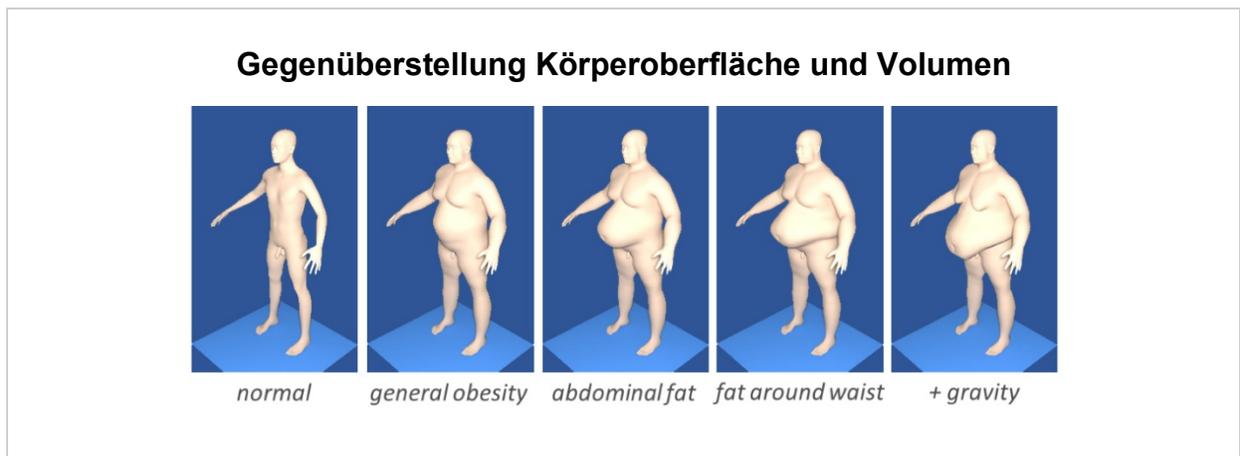


Abbildung 7: BurnCase 3D Körpervolumina⁶

Auch unterschiedliche Körpervolumina können mittels Angaben von Körpergröße und Gewicht berücksichtigt werden.

^{5,6} Mit freundlicher Genehmigung von M. Giretzlehner Fa. RISC Software GmbH

Fotoüberblendung und exakte Übertragung der verbrannten Körperoberflächen auf das Modell

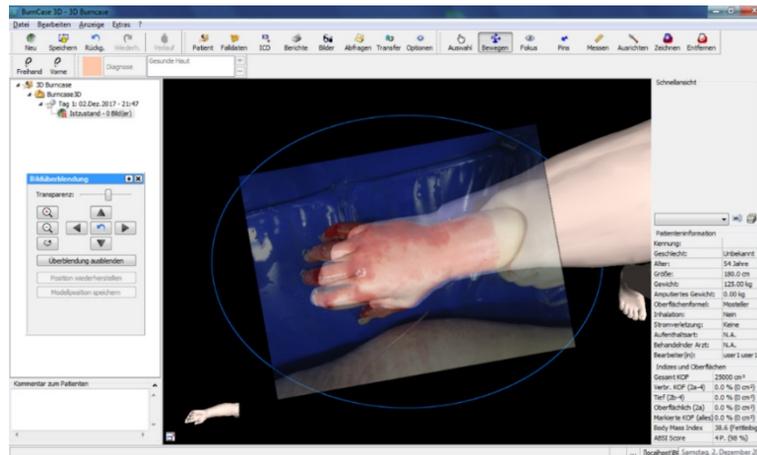


Abbildung 8a

Wurde ein 3D-Dummy für den jeweiligen Patienten erstellt, kann das verbrannte Körperareal mithilfe eines Fotos exakt auf den Dummy übertragen werden.

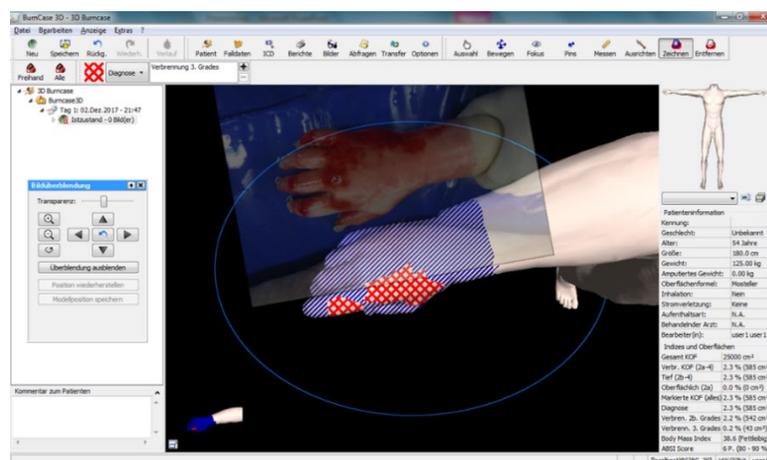


Abbildung 8b

Durch Festlegung der Areale der Verbrennungsgrade (hier drittgradige Verbrennung rot) berechnet BurnCase 3D automatisch die jeweiligen Flächen in cm^2 aus.

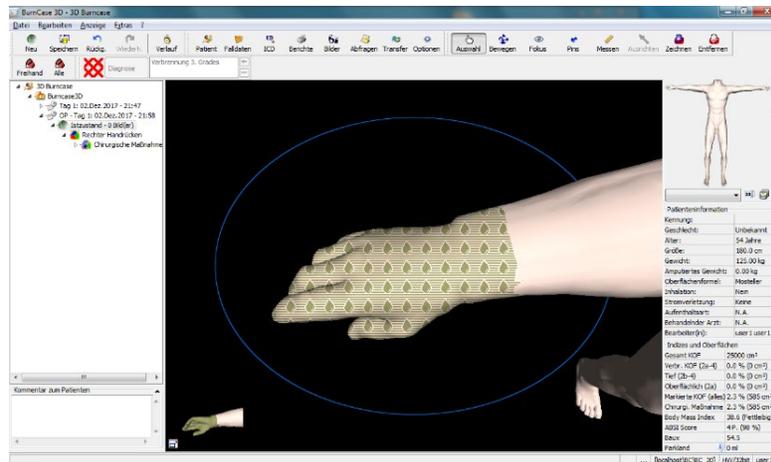


Abbildung 8c

Auch die Fläche der einzelnen Behandlungsschritte – wie hier dargestellt das chirurgische Debridement – kann exakt berechnet werden.

Abbildung 8 a, b, c: Anwendung BurnCase 3D⁷

2.3.2 Cutometermessung

Die Beurteilung der Narbenqualität wurde mittels Cutometer dual MPA 580 der Firma Courage + Khazaka Cologne Germany untersucht (Abb. 9 und 10). Die Cutometer-Messung ist heutzutage die am weitesten verbreitete Methode zur Messung der Haut- und Narbenelastizität (57). Die Patienten wurden hierfür ein Jahr nach der initialen Behandlung mit NexoBrid® einbestellt. Die Elastizität und Viscoelastizität der intakten Haut wurde mit der im Narbengewebe veränderten Haut verglichen.

⁷Original Anwendungsbeispiel eines Studienpatienten

Cutometer dual MPA 580



Abbildung 9: Cutometer dual MPA 580 (Fa. Courage + Khazaka Cologne)⁸

Prinzip der Cutometermessung: Die Hautfestigkeit wird durch den Widerstand während der Ansaugphase ermittelt (Abb. 10). Die Elastizität wird bei Wegfall des Unterdrucks gemessen, wenn die Haut wieder in den ursprünglichen Normalzustand retrahiert.

Die Messung beruht auf einem optischen Messsystem, wobei die Lichtintensität je nach Eindringtiefe der Haut unterschiedlich stark ist. Aus dieser Messung ergibt sich eine Kurve (Eindringtiefe in mm/Zeit), aus der sich unterschiedliche Messparameter berechnen lassen. Bei jeder Messung wird das Ansaugen dreimal ausgeführt und die Daten werden mit Hilfe des Software-Programms ausgewertet.

⁸ Aufnahme: Flavia Radke

Handhabung des Cutometers



Darstellung des Auflegens der Cutometersonde auf die Haut

Abbildung 10: Cutometeranwendung⁹

Dabei entstehen ein Kurvendiagramm und mehrere Messparameter, welche in einer Excel Tabelle dargestellt werden.

Die Haut selbst hat sowohl visköse als auch elastische Eigenschaften. Diese werden in dem Kurvendiagramm verdeutlicht (Abb. 11). In der Kurve werden sowohl die Ansaug- als auch die Relaxationsphase dargestellt. In jedem Teil der Kurve kommt es zunächst zu einem steilen Anstieg bzw. Abfall, um dann jeweils abzuflachen. Im Bereich des steilen Anstiegs wird die Elastizität der Haut $U_e = U_f - U_v$ (sofortige Deformation (U_e) = maximale Deformation (U_f) - verspätete Deformation (U_v)), im Bereich des Abflachens hingegen die visköse Beschaffenheit der Haut U_v (verspätete Deformation) dargestellt. Bei theoretischem Vergleich der viskoelastischen Haut mit z. B. einem hochelastischen Luftballon, wird der visköse Anteil der Haut im Kurvenverlauf durch die Abflachung deutlich. Dieser Anteil der Kurve ist bei einem Luftballon nicht vorhanden – die Kurve fällt

⁹ Aufnahme: Flavia Radke

in dem Teil der Relaxationsphase genauso steil ab, wie sie in der Ansaugphase gestiegen ist (Abb. 12).

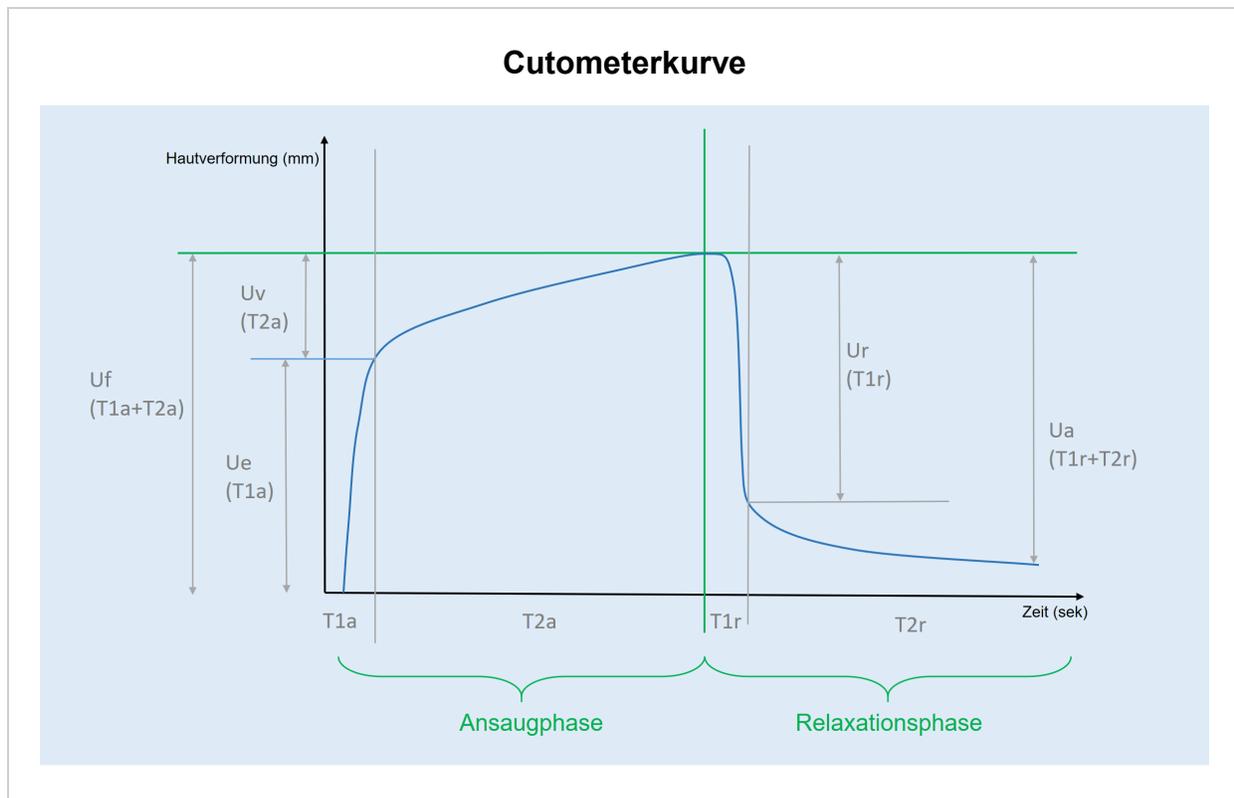


Abbildung 11: Kurvendiagramm Haut¹⁰

Die Kurve zeigt die Verformungseigenschaft (Viskoelastizität) unserer Haut. Es zeigt sich in der Relaxationsphase eine Abflachung, welche der viskösen Eigenschaft der Haut entspricht.

T1 = elastischer Anteil (Definition Elastizität: Eigenschaft von Materialien, deren Verformung ausschließlich von der Höhe und Kraft abhängig ist und die nach Wegfall dieser Kraft prompt in die ursprüngliche Form zurückkehrt (z. B. Luftballon))

¹⁰ Gezeichnet: Flavia Radke

T2 = visköser Anteil (Definition Viskosität: Newtonsches Reibungsgesetz: die Viskosität definiert sich durch die Verformung des Materials abhängig von der Kraft und Zeit. Außerdem ist sie abhängig von der Temperatur und dem applizierten Druck.)

Ue (sofortige Deformation), Uv (verspätete Deformation), Uf (maximale Deformation), Ur (sofortige Retraktion), Ua (finale Retraktion)

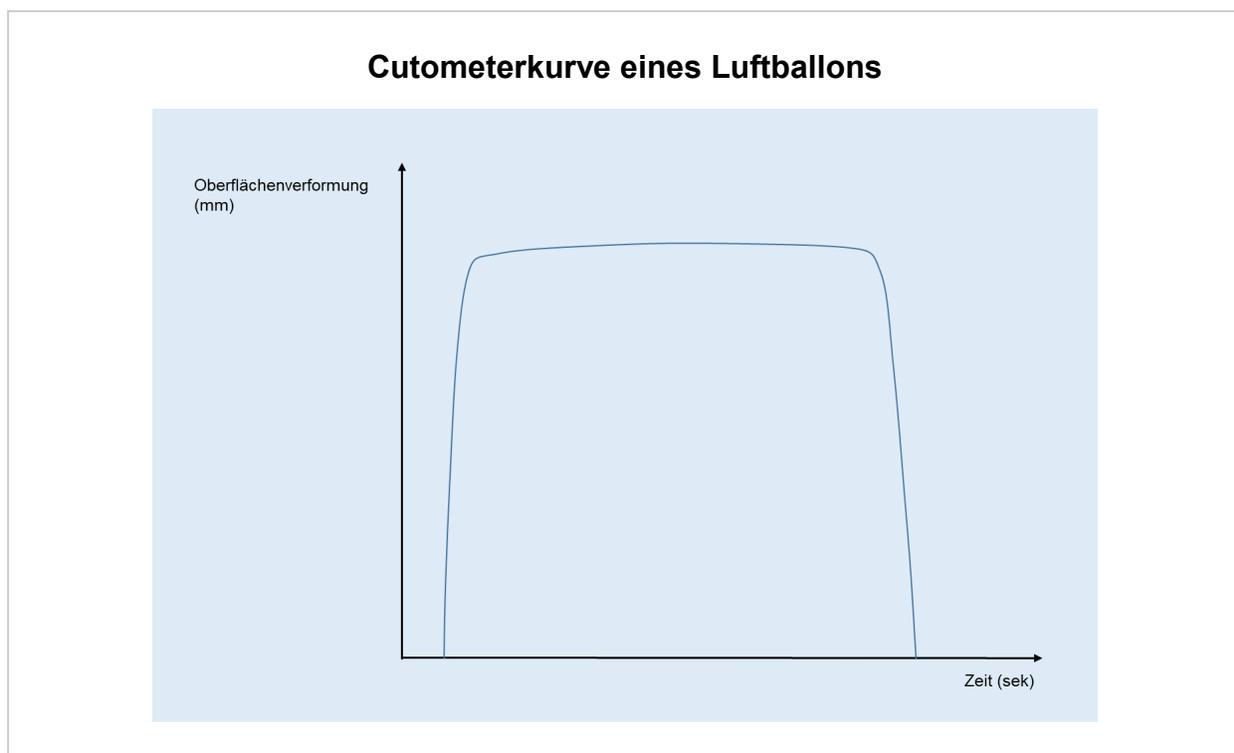


Abbildung 12: Kurvenbeispiel Luftballon¹¹

Im Gegensatz zur Haut besitzt die Kurve eines hochelastischen Luftballons keine viskösen Anteile. Der Luftballon zeigt keine Verformungseigenschaften auf, sondern zeichnet sich durch seine starke Rückstellkraft aus (Siehe Anhang 1: Cutometerparameter).

¹¹ Gezeichnet: Flavia Radke

2.3.2.1 Cutometereinstellungen

In den Einstellungen wurde eine Ansaugzeit von 2 Sek. benutzt, einen Unterdruck von 450 mbar, eine Relaxationszeit von 2 Sek., sowie 3 Wiederholungen. Die „Total Time“ betrug 12 Sek. und die Öffnung der Sonde 6mm. In der Nachuntersuchung mit NexoBrid® wurde der Fokus auf die Messungen: R0 (Gesamtelastizität), R2 (Bruttoelastizität), R6 (Viskoelastizität) und R7 (biologische Elastizität) gesetzt. Diese sind die am meisten publizierten Werte in der Literatur (58).

2.3.3 Colormetermessung

Mit dem DSM II ColorMeter® (Fa. Cortex Technologie, Denmark) wird nicht-invasiv die Vaskularisation/Hautrötung (Erythem) sowie die Hautpigmentation (Melanin) bestimmt. Hierfür wird die Sonde des Gerätes zunächst zur Referenzbestimmung auf die intakte Haut gesetzt, bevor dann mittels reflektiver Spektroskopie die quantitativen Werte ermittelt werden (Abb. 13). Diese Methode basiert auf der unterschiedlichen Lichtabsorption von Rot und Grün durch Hämoglobin und Melanin. Blut erscheint grün, da das Hämoglobin rotes Licht reflektiert und grünes Licht absorbiert, wohingegen das braune Melanin Licht aller Wellenlängen absorbiert (57). Die Messung wird dann dreimal wiederholt und ein Mittelwert gebildet. Danach werden auf gleiche Weise die Werte für die jeweils benachbarten narbigen Bereiche bestimmt. Die Werte werden als Index bestimmt:

$$\text{Erythema Index} = \frac{100 \log x I_r}{I_g}$$

$$\text{Melanin Index} = \frac{100 \log x 1}{I_g}$$

I_r = reflected intensity 620+/-30nm

I_g = reflected intensity 550+/-30nm

Formel 1: Colormeter Indizes

DSM II ColorMeter® - Darstellung des Auflegens des Cutometers auf die Haut



Abbildung 13: Colormeter¹²

2.4 Neutral-Null-Methode

Aufgrund von Vernarbung der Verbrennungswunden kann es zu einer Bewegungseinschränkung kommen. Das Bewegungsausmaß wird mithilfe der Neutral-Null-Methode dokumentiert (59). Die Gelenkbewegungen werden hierbei in Winkelgrade gemessen, wobei der stehende Patient mit herabhängenden Armen die Ausgangstellung (Null-Stellung) repräsentiert. Liegt bereits eine Gelenkkontraktur vor, wird die Ausgangs-Nullstellung nicht erreicht.

Die Handgelenksbeweglichkeit wurde entsprechend ihrer Bewegungsgrade in zwei Ebenen gemessen. Die Beweglichkeit der Langfinger wird anhand der Fingerkuppenabstände zur Hohlhandbeugefalte sowie zur verlängerten Handrückenlinie dokumentiert. Die Beweglichkeit des Daumens wird im Grund- und Endgelenk, sowie durch Abspreizung in der Handebene bzw. auch die Opposition rechtwinklig zur Handebene gemessen (Abb.14).

¹² Aufnahmen: Flavia Radke

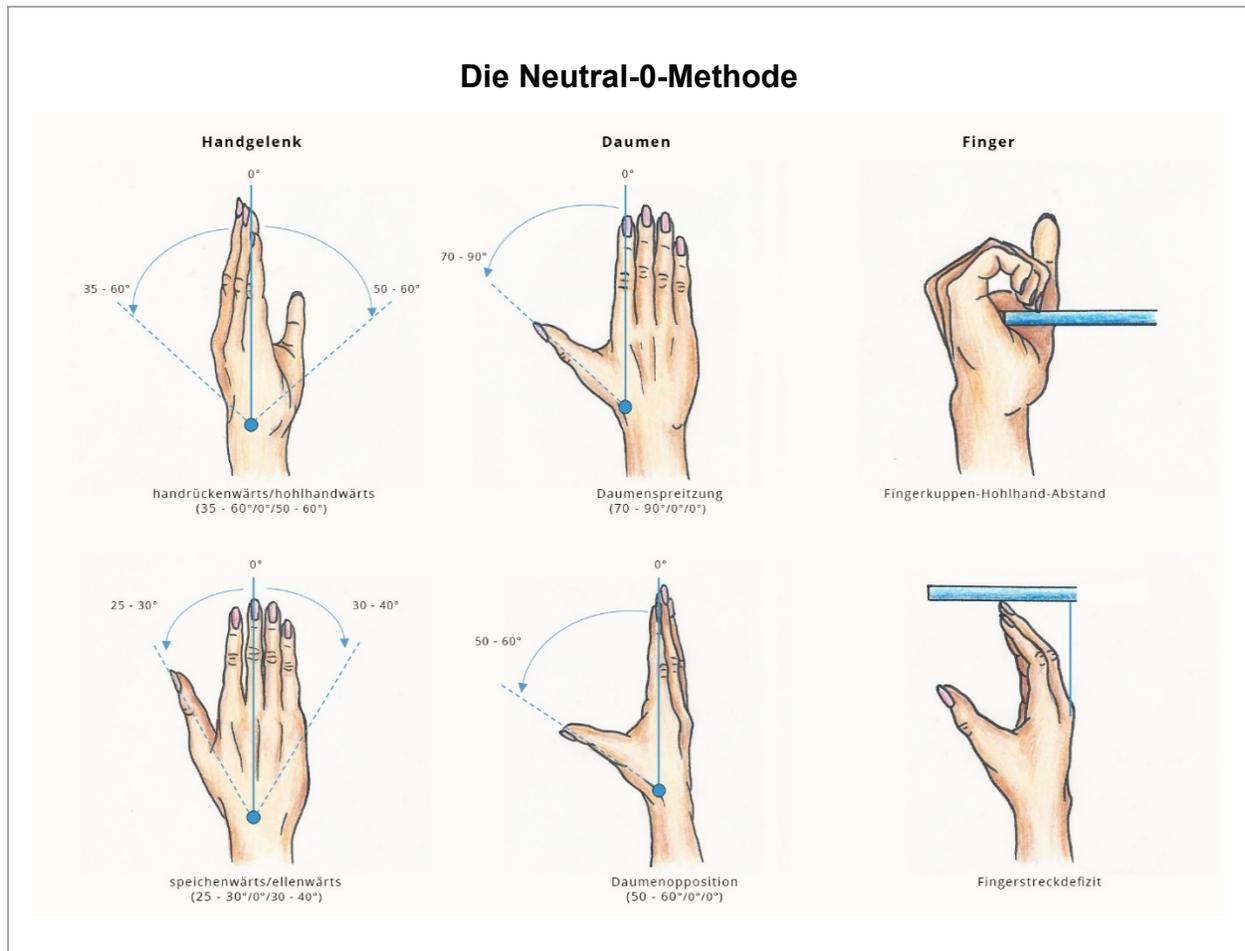


Abbildung 14: Neutral-0-Methode¹³

¹³ Gezeichnet: Flavia Radke

2.5 Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Die Narbenbeurteilungsskala – The Patient and Observer Scar Assessment Scale – POSAS (siehe Anhang 2) wurde 2004 entwickelt (60) und 2005 überarbeitet (61). Diese setzt sich aus zwei Skalen zusammen, dem Observer Scar Assessment Scale (OSAS) und dem individuellen Patient Scar Assessment Scale (PSAS). Der erste Untersucherteil beinhaltet die sechs Kategorien mit jeweils zwei bis fünf Subkategorien sowie die Gesamtbeurteilung: Durchblutung (blass, pink, rot, lila, gemischt), Pigmentierung (Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung, gemischt), Dicke (dicker, dünner), Relief (mehr, weniger, gemischt), Geschmeidigkeit (biegsam, steif, gemischt) und Oberfläche (erweitert, kontrakt, gemischt). Der zweite Teil befasst sich mit der subjektiven Empfindung des Patienten und beinhaltet die Fragen Schmerz, Juckreiz, Farbe, Geschmeidigkeit, Dicke und Gleichmäßigkeit, sowie eine erneute Gesamtbeurteilung. Für die Beantwortung und Bewertung der Kategorien steht eine zehnstufige Skala zur Verfügung, in welcher 1 Punkt für „normale Haut“ bzw. „keine Beschwerden“ und 10 Punkte für die „schlimmste vorstellbare Narbe“ und „stärkste Beschwerden“ stehen. Insgesamt kann eine Gesamtpunktzahl von 6 bis 60 Punkten erreicht werden - je niedriger die Punktzahl, desto mehr entspricht die Narbe der normalen Haut. Zu beiden Assessment-Teilen gehört auch jeweils eine Gesamteinschätzung der Narbe sowohl durch den Untersucher als auch durch den Patienten. Hierbei können erneut bis zu 10 Punkte verteilt werden, welche allerdings in der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt werden.

Die POSAS hat unter den standardisierten Untersuchungsinstrumenten die umfangreichste Skala, da sie als einzige die subjektive Empfindung des Patienten in die Bewertung mit einschließt (62).

2.6 Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score)

Mithilfe des DASH-Scores (siehe Anhang 3) wird die subjektive Bewertung der Patienten hinsichtlich der Schwierigkeiten der Alltagsbewältigung und damit der Zufriedenheit hinsichtlich des Outcomes der Verbrennungsbehandlung evaluiert (63-65). Der Score beinhaltet 30 Fragen, die sich auf die Bereiche Alltags- und Freizeitaktivitäten, Schmerzen, Rollenverhalten und soziale Kontakte beziehen. Der Patient kann zwischen fünf Antwortmöglichkeiten wählen, von „keine Schwierigkeiten“ oder „keine Symptome“ bis zu „Aktivität ist nicht möglich“ oder „sehr starke Symptome“ wählen. Jede Frage wird mit mindestens 1 Punkt und höchstens 5 Punkten bewertet. Dabei bedeutet ein niedriger Score keine bis geringe Einschränkungen und ein hoher Score erhebliche Schwierigkeiten.

Der Gesamtscore wird mithilfe einer Formel errechnet (Formel 1). Hierbei werden die Einzelscores der jeweiligen Aufgaben addiert. Diese ergeben einen Rohwert, welcher im Minimum 30 und im Maximum 150 Punkte beträgt.

Die Formel lautet:

$$\text{DASH Score} = \frac{R - R_{\text{Min}}}{R_{\text{Range}} / 100}$$

| | |
|--------------------|-------------------------------|
| R | Rohwert |
| R_{Min} | Niedrigster möglicher Rohwert |
| R_{Range} | Mögliche Spanne des Rohwerts |

$$\text{DASH Score} = \frac{R - R_{\text{Min}}}{1,2}$$

Formel 2: DASH Formel

Die mögliche Spanne des Rohwerts ist der niedrigste mögliche Rohwert subtrahiert vom Rohwert (30). Die Spanne liegt zwischen 0 und 120. Somit ergibt die mögliche Spanne des Rohwerts/100 = 1,2.

Das Endergebnis des DASH-Scores liegt nach Anwendung der Formel zwischen 0 und 100. Ein niedriger DASH-Score zeichnet sich durch geringe oder keine Einschränkungen und ein hoher Score durch erhebliche Einschränkungen der abgefragten Bereiche aus.

Der DASH-Fragebogen wurde dem Patienten nach der Untersuchung zum Ausfüllen vorgelegt.

2.7 Statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Die statistischen Auswertungen der Ergebnisse wurden mit Hilfe der Programme IBM SPSS Statistics 24, USA für Microsoft Windows berechnet. Die Grafiken und Tabellen wurden ebenfalls mit diesen Programmen erstellt.

2.7.1 Statistische Analyse

Zur statistischen Untersuchung wurden Mittelwertvergleiche und Häufigkeitstests wie die Chi-Quadrat Korrelationen nach Pearson sowie Paarigen-Zwei-Stichproben-t-Tests genutzt. Das angestrebte Signifikanzniveau liegt bei $<0,05$. Die dazugehörigen Grafiken entsprechen Balkendiagrammen und Boxplots. Eine Fallzahlkalkulation entfällt, da es sich um eine Anschlussuntersuchung handelt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenverteilung und Wundcharakteristik

Insgesamt wurden in die NexoBrid®-Follow-Up Examination (Hersteller MediWound Germany GmbH) 37 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 47 (SD±16,5) Jahren eingeschlossen, welche von Dezember 2013 bis Dezember 2015 eine Verbrennung an der Hand und Handgelenksregion erlitten. Es handelte sich um 8 Frauen (21,6%) und 29 Männer (78,4%). Von diesen 37 Patienten hatten 27 Patienten eine Verletzung beider Hände und bei 10 Patienten war eine Hand betroffen, sodass sich insgesamt 64 Wunden ergaben. Die durchschnittliche verbrannte Körperoberfläche (vKOF) insgesamt betrug 17,7% (SD±17,1). Die durchschnittliche verbrannte Körperoberfläche, welche in dieser Studie mit NexoBrid® behandelt wurde, betrug an den Händen 3,2%. Hierbei konnten 8,11% der Wunden als III°ig, 18,9% als gemischt IIb-III°ig und 73,0% als zusammengefasst IIb°ig und IIa-IIb°ig definiert werden. Oberflächliche Verbrennungen Grad IIa wurden nicht mit NexoBrid® behandelt und daher nicht berücksichtigt.

Von diesen 37 Patienten konnten 15 Patienten bzw. insgesamt 26 Narben (bei 11 Patienten waren beide Hände und bei 4 Patienten eine Hand betroffen) innerhalb eines Zwei-Jahres-Follow-Ups nachuntersucht werden.

3.1.1 Patientenverteilung und Verbrennungscharakteristik

| | |
|---|--|
| Ausgangsdaten | NexoBrid® Nachuntersuchung |
| Patientenanzahl | 37 |
| Durchschnittsalter in Jahren | Mean±SD 46,8±16,5 |
| Anzahl Männer (Prozent) | 29 (78,4%) |
| Anzahl Frauen (Prozent) | 8 (21,6%) |
| Anzahl der klinisch nachuntersuchten Patienten (Anzahl der Hände) | 15 (26: 11x Hände bds., 4x eine Hand) |
| Durch BurnCase 3D berechnete Flächen | NexoBrid® Nachuntersuchung |
| Durchschnittlich verbrannte Körperoberfläche in cm ² (Prozent) | 17,7 cm² (17,1%) (n=37) |
| Durchschnittlich mit NexoBrid® behandelte Körperoberfläche in cm ² (Prozent) | 3,2 cm² (1,5%) Hände 7,9 cm² (9,4%) Gesamtkörper (n=37) |
| Drittgradige Verbrennungen in % (Anzahl der Patienten) | 8,1% (3) |
| Gemischt IIb-III-gradige Verbrennungen in % (Anzahl der Patienten) | 18,9% (7) |
| Gemischt IIa-IIb und IIb-gradige Verbrennungen in % (Anzahl der Patienten) | 73,0% IIa-IIb (9) + IIb (18) = (27) |
| IIa-gradige Verbrennungen in % | 0% (nicht untersucht) |

Tabelle 1: Patienten und Verbrennungscharakteristiken

3.2 Teil 1 - Kurzfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=37)

3.2.1 Zusätzlich chirurgisches Debridement

Die Zeit vom Unfall bis zur Behandlung mittels NexoBrid® betrug durchschnittlich $2,1 \pm 1,7$ (Range 0-7) Tage (n=37).

Patienten, die ein zusätzliches chirurgischen Debridement benötigten, erhielten dieses durchschnittlich 8,28 Tage (Range 2-27) nach dem Unfall bzw. 6,31 Tage nach NexoBrid® (n=18).

Insgesamt benötigten 48,6% (n=18/37) der Patienten nach der NexoBrid®-Behandlung ein zusätzliches chirurgisches Debridement.

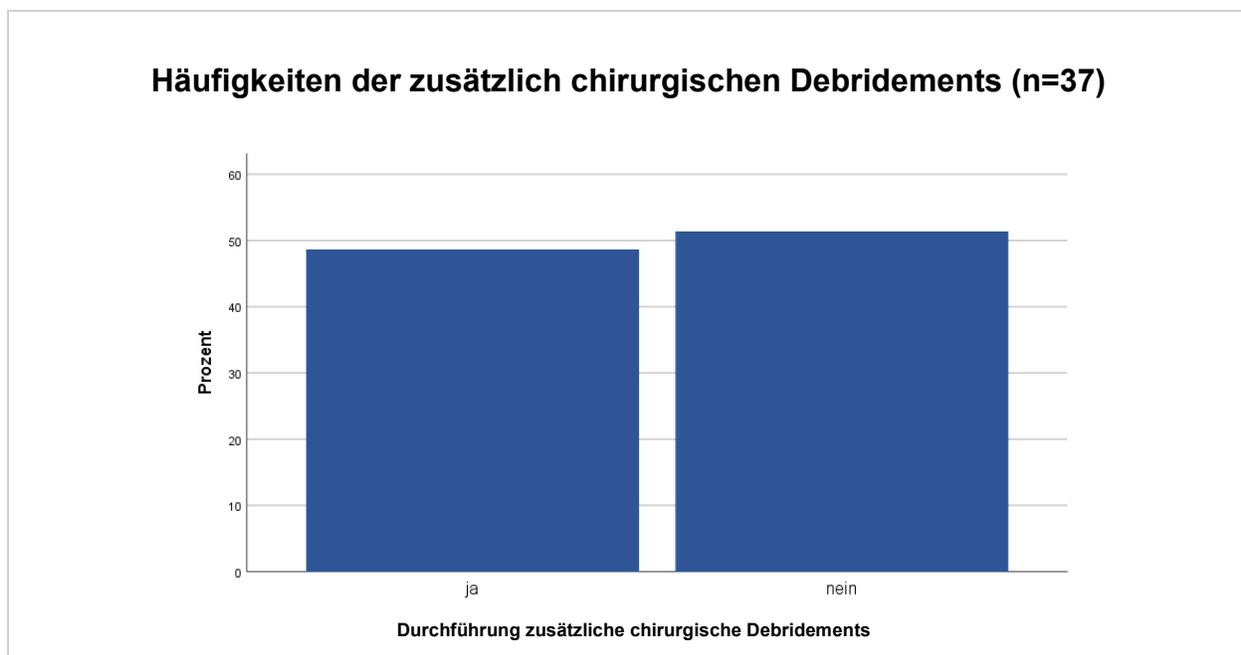


Abbildung 15: Auswertung chirurgische Debridements

Der prozentuale Anteil der Wundfläche, die ein zusätzlich chirurgisches Debridement im Behandlungsverlauf benötigte, betrug 44,6%.

3.2.2 Hauttransplantationen

22 der 37 Patienten (59,5%), welche zuvor mit NexoBrid® behandelt wurden, erhielten durchschnittlich 14,18 Tage (Range 3-27) nach dem Unfall eine Spalthauttransplantation. Nach NexoBrid®-Behandlung waren es durchschnittlich 12,73 Tage (Range 2-26) bis zur Spalthauttransplantation.

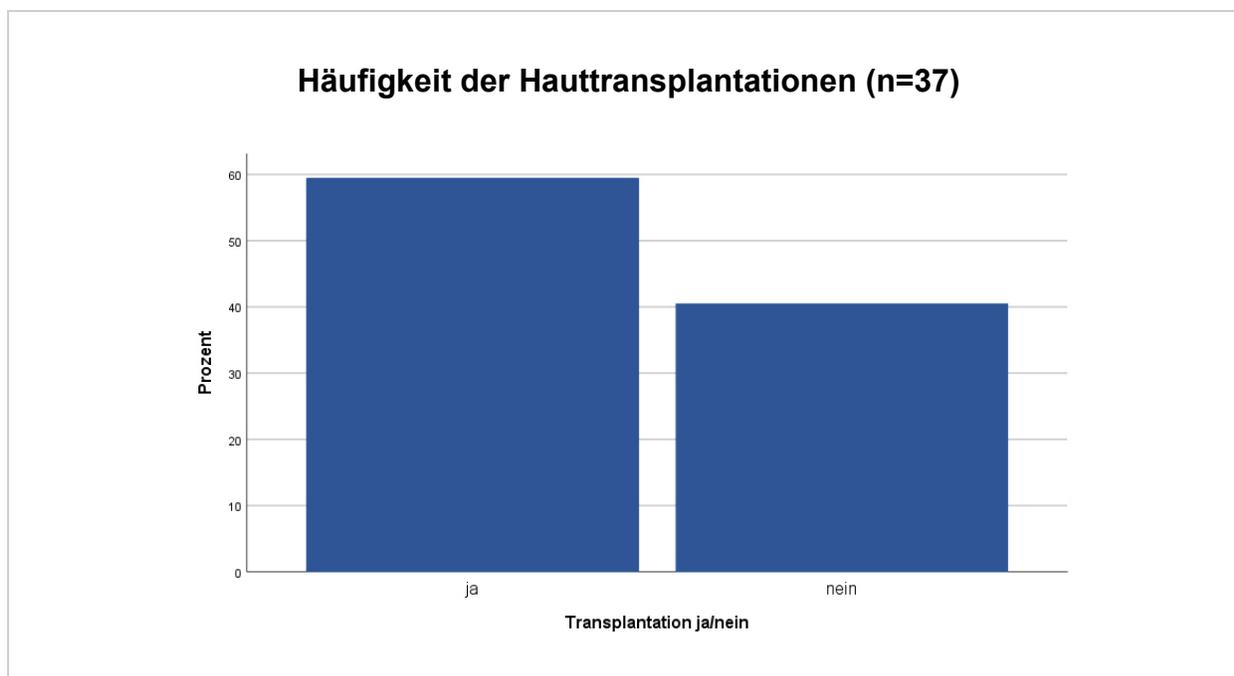


Abbildung 16: Auswertung Hauttransplantationen

Gemessen an der ursprünglich mit NexoBrid® behandelten Wundfläche wurden hierbei 55,9% der Fläche mit einem Hauttransplantat versehen.

3.2.3 Wundheilung

Die Zeit bis zur kompletten Wundheilung ab dem Unfalltag betrug in dem nachuntersuchten Patientengut 45,62 Tage (Range 11-113).

Die Zeit bis zur Wundheilung wurde in eine Wundheilung mit und ohne Transplantation (in Tagen) geteilt:

3.2.3.1 Wundheilung ohne Hauttransplantation

Die Zeit vom Unfallereignis bis zur kompletten Wundheilung ohne Hauttransplantation betrug bei 15 Patienten durchschnittlich 28,87 Tage (Range 11-50), gemessen ab der Behandlung mit NexoBrid® waren es durchschnittlich 26,13 Tage (Range 8-48).

3.2.3.2 Wundheilung mit Hauttransplantation

Bei den 22 Patienten mit Hauttransplantation zeigte sich eine Zeit vom Unfallzeitpunkt bis zur kompletten Wundheilung von durchschnittlich 57,05 Tagen (Range 14-113). Ab der Behandlung mit NexoBrid® brauchten die Wunden durchschnittlich 55,59 Tage (Range 12-112) bis zur vollständigen Wundheilung.

3.2.4 Escharotomien

In dieser Follow-Up Examination musste kein Patient nach einer NexoBrid®-Behandlung zusätzlich escharotomiert werden. Es entstand kein Kompartmentsyndrom.

3.2.5 Zeitpunkt der kompletten Escharentfernung

Nach durchschnittlich 8,65 Tagen (Range 1-26) wurden in der vorliegenden Studie durch NexoBrid® durchschnittlich über 90% des Eschars entfernt (Definition: Wundheilung >95% (29), Eschar removal: >90%(66)).

| Verbrennungsgrad | Chirur. Debr. | Kein chirur. Debr. | SHTx | Ohne SHTx |
|-------------------------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| IIb-III°ig +III°ig (27%=10 Pat.) | 70% = 7 Pat. | 30% = 3 Pat. | 70% = 7 Pat. | 30% = 3 Pat. |
| IIa-IIb°ig+IIb°ig (73%=27 Pat.) | 37% = 10 Pat. | 63% = 17 Pat. | 48% = 13 Pat. | 52% = 14 Pat. |

Tabelle 2: Verbrennungsgrad zu Revision

| Kurzfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® | |
|--|---------------------------|
| Zusätzlich durchgeführtes Debridement | 48,6% (n=18/37) |
| Durchgeführte Spalthauttransplantationen | 59,9% (n=22/37) |
| Zeit der kompletten Wundheilung in Tagen | 45,62±26,29 |
| Wundheilung ohne Hauttransplantation in Tagen | 28,87±14,38 (n=15) |
| Wundheilung mit Hauttransplantation in Tagen | 57,05±26,64 (n=22) |
| Durchgeführte Escharotomien | 0% (0/37) |
| Zeitpunkt der kompletten Escharentfernung in Tagen | 8,65±5,1 |

Tabelle 3: Übersicht kurzfristige Ergebnisse

3.3 Teil 2 - Langfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=15)

3.3.1 Patient and Observer Scar Assessment Scale

Bei den 15 nachuntersuchten Patienten bzw. 26 Händen wurde im Observer Scar Assessment Scale durchschnittlich ein Wert von $14,8 \pm 4,63$ (Range 6-60) (n=15) erreicht. Bei Patienten, welche sich beide Hände verbrannten, wurde die schwerer verletzte Hand untersucht.

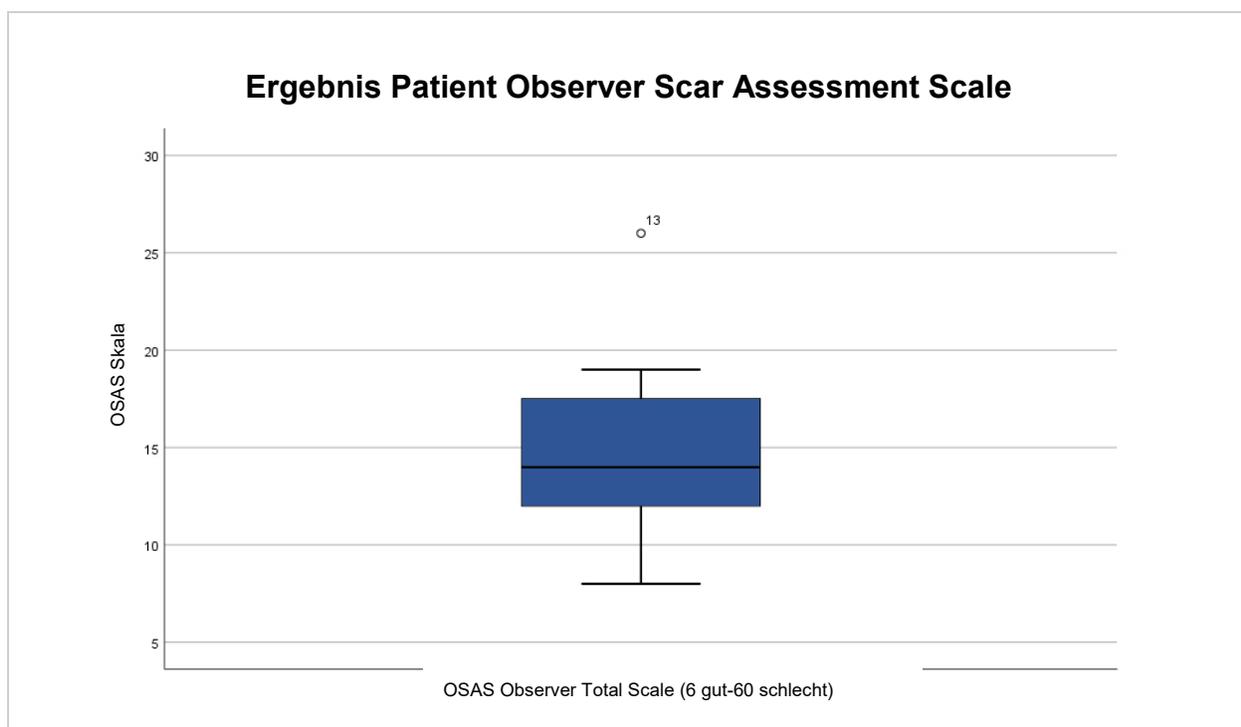


Abbildung 17: Boxplot OSAS

3.3.2 Durchgeführte Korrekturingriffe

Im Zweijahres-Follow-Up Examinationszeitraum musste von insgesamt 15 Patienten bei einem Patienten (2,7%) nach dem enzymatischen Debridement der verbrannten Hand im Verlauf eine operative Narbenkorrektur durchgeführt werden.

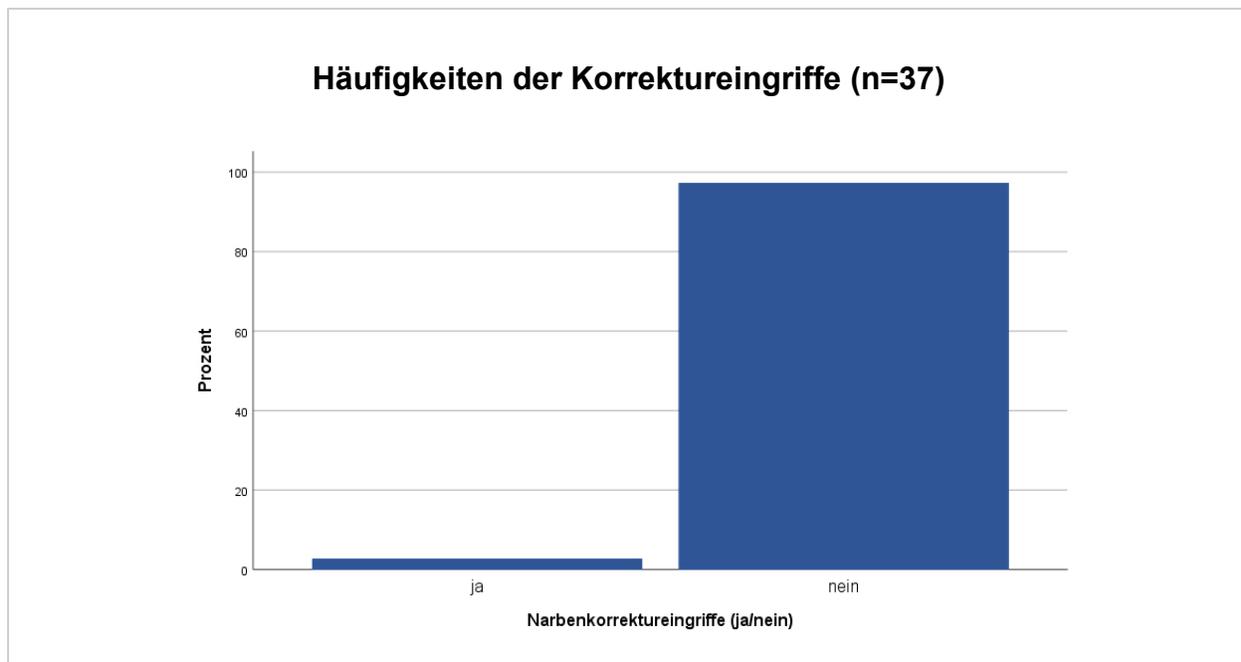


Abbildung 18: Auswertung Korrekturingriffe

3.3.3 Zufriedenheitsscore Disability of arm, shoulder and hand DASH

Bezüglich der Zufriedenheitseinschätzung zeigte sich, dass der DASH Score im Durchschnitt bei 25,6 lag. Die Einschränkung durch die verletzten Hände im Alltag ist insgesamt als mäßig anzusehen.

3.3.4 Korrelation Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) mit dem Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Bei der Korrelation des Zufriedenheitsscores (DASH) mit dem Patient and Observer Scar Assessment Scale zeigt sich, dass die Korrelation nach Pearson im Vergleich DASH zum OSAS eine Korrelation von $r=-0,123$ nicht signifikant ist. Das heißt, es besteht keine Korrelation zwischen den beiden Tests. Auch in der Korrelationsuntersuchung zwischen DASH und PSAS bzw. DASH und POSAS konnte keine Signifikanz aufgezeigt werden. Das heißt, dass ein gutes Ergebnis im Zufriedenheitsscore demnach nicht gleich ein gutes Ergebnis bei der Narbenbeurteilung bedeutet, bzw. eine schlechte Zufriedenheit lässt nicht automatisch auf eine schlechte Narbenqualität schließen.

Langzeitergebnisse NexoBrid® - Nachuntersuchung

| | |
|----------------------------|---|
| Korrelation DASH and OSAS | r=-0,123 (Korrelation nach Pearson) p=0,662 (Signifikanz 2-seitig) |
| Korrelation DASH and PSAS | r=0,043 (Korrelation nach Pearson) p=0,878 (Signifikanz 2-seitig) |
| Korrelation DASH and POSAS | r=-0,030(Korrelation nach Pearson) p=0,915 (Signifikanz 2-seitig) |

Tabelle 4: Korrelation DASH – POSAS

3.3.5 Cutometermessungen

Zur weiteren Objektivierung der Narbenqualität wurde eine Cutometer- und Colormetermessung durchgeführt.

Bei der Narbenhaut sind die Bruttoelastizität (Wert R2) und die biologische Elastizität (Wert R7) signifikant erhöht im Vergleich zur intakten Haut (R2: p=0,004, R7: p=0,015). Die anderen Werte (Gesamtelastizität=R0 und die Viscoelastizität=R6) sind im Bereich der vernarbten Haut nicht signifikant verändert (R0: p=0,293; R6: p= 0,797) verglichen zum Bereich der normalen Haut (siehe Tabelle 8).

| Mittelwerte Cutometermessung | normale Haut | Narbenhaut |
|---------------------------------|--|--|
| R0 | Mean±SD 0,21±0,26 Range: 0,02-0,73 Median: 0,48 | Mean±SD 0,16±0,20 Range: 0,03-0,75 Median: 0,13 |
| R2 | Mean±SD 0,53±0,25 Range: 0,16-0,82 Median: 0,51 | Mean±SD 0,73±0,10 Range: 0,53-0,89 Median: 0,66 |
| R6 | Mean±SD 0,44±0,21 Range: 0,17-0,93 Median: 0,27 | Mean±SD 0,45±0,14 Range: 0,19-0,67 Median: 0,44 |
| R7 | Mean±SD 0,36±0,18 Range: 0,1-0,63 Median: 0,37 | Mean±SD 0,51±0,08 Range: 0,39-0,58 Median: 0,46 |

Tabelle 5: Auswertung Cutometermessung

| | |
|--------------------|---|
| Langzeitergebnisse | NexoBrid® - Nachuntersuchung (n=15) |
|--------------------|---|

| | |
|--|--|
| R0 Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,293 Sig. (2-seitig) Mean±SD 0,054±0,19 |
| R2 Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,004 Sig. (2-seitig) Mean±SD -0,202±0,22 |
| R6 Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,797 Sig. (2-seitig) Mean±SD -0,011±0,16 |
| R7 Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,015 Sig. (2-seitig) Mean±SD -0,151±0,20 |

Tabelle 6: Auswertung Cutometermessung zur Narbenhaut

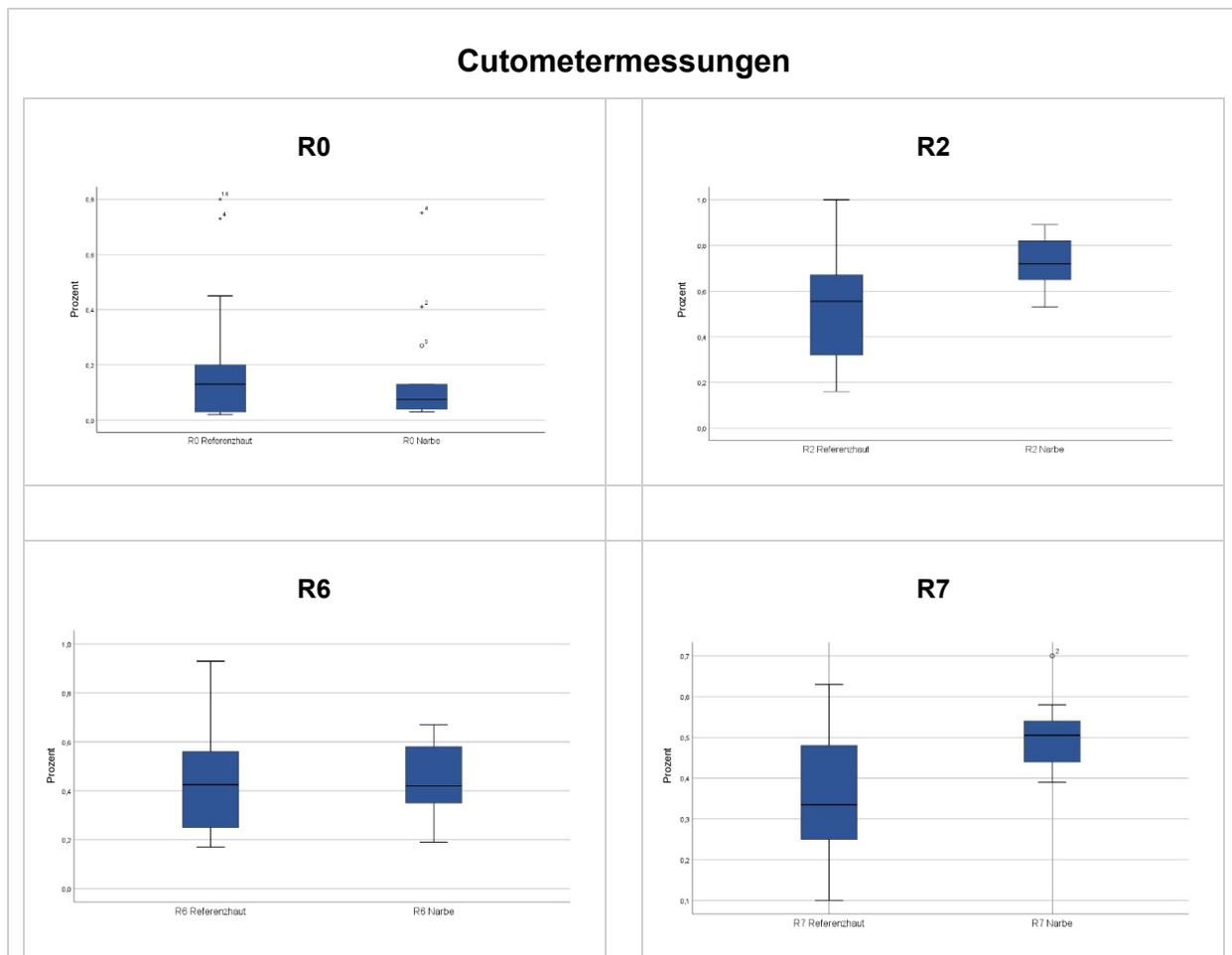


Abbildung 19: Boxplots Cutometermessung

3.3.5.1 Cutometermessungen in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Cutometermessung in Abhängigkeit vom Alter kann sowohl bei der intakten Haut als auch bei der vernarbten Haut nach NexoBrid® Behandlung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 9).

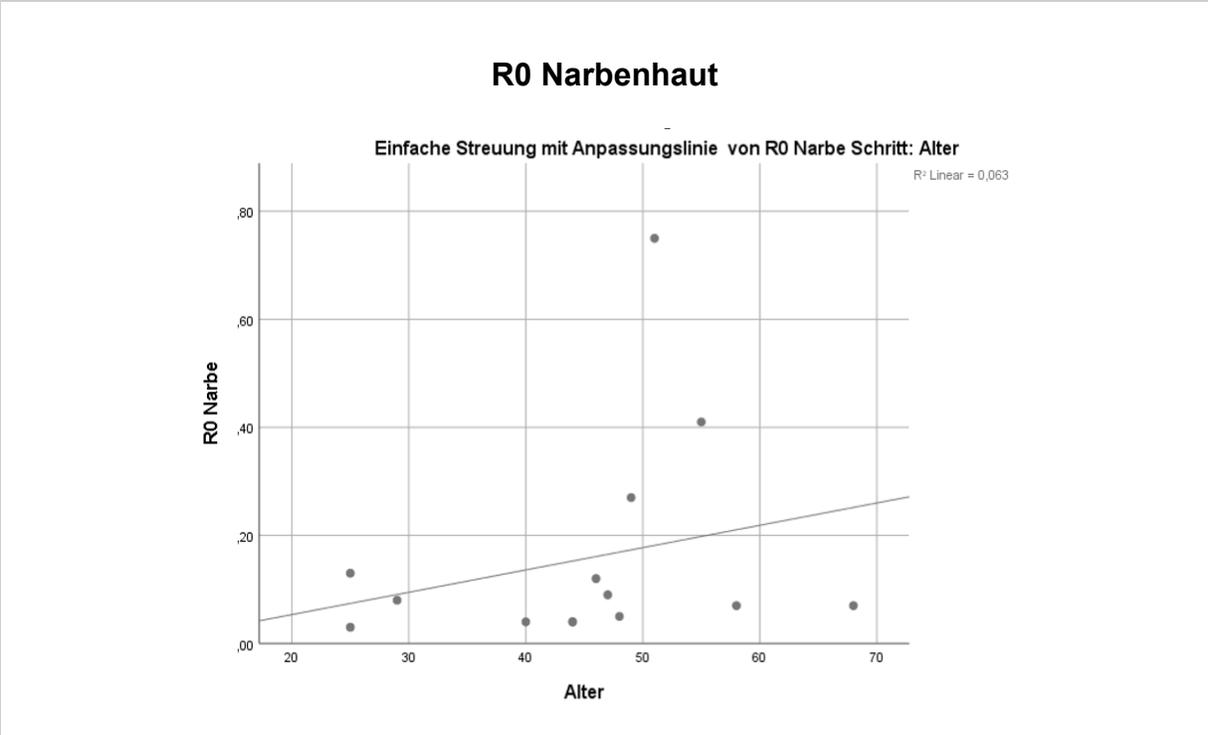
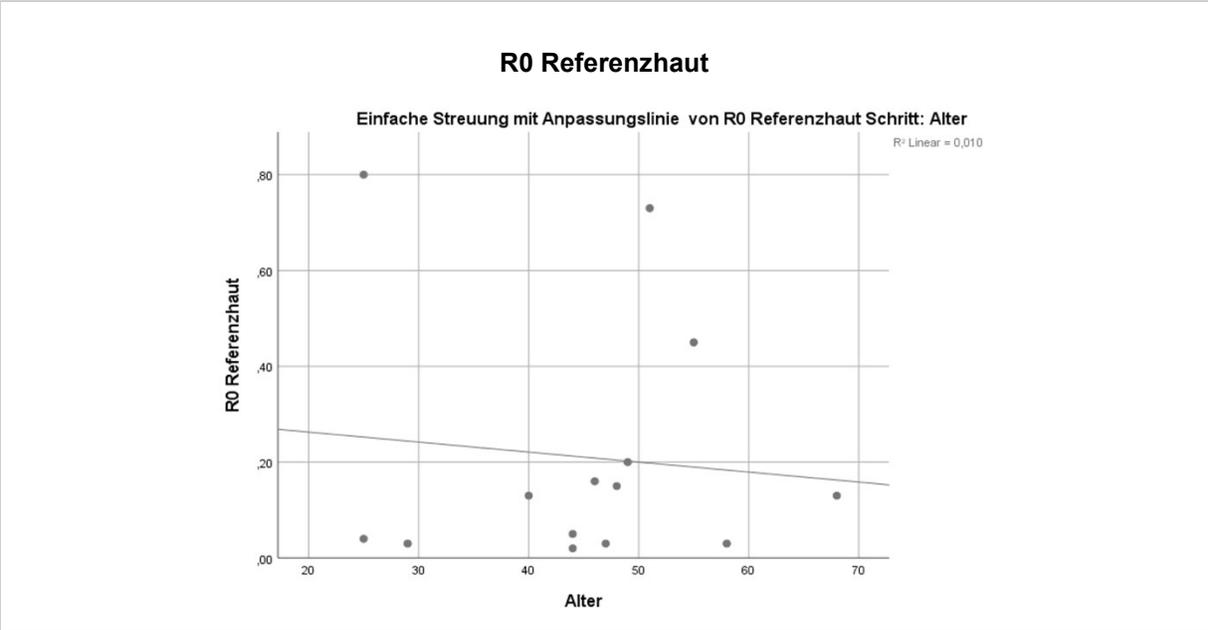
Es konnte nicht verifiziert werden, dass ein höheres Alter mit einer schlechteren oder ein jüngeres Alter mit einer besseren Elastizität einhergeht. Dies gilt sowohl im Bereich der intakten Haut als auch im vernarbten Hautbereich.

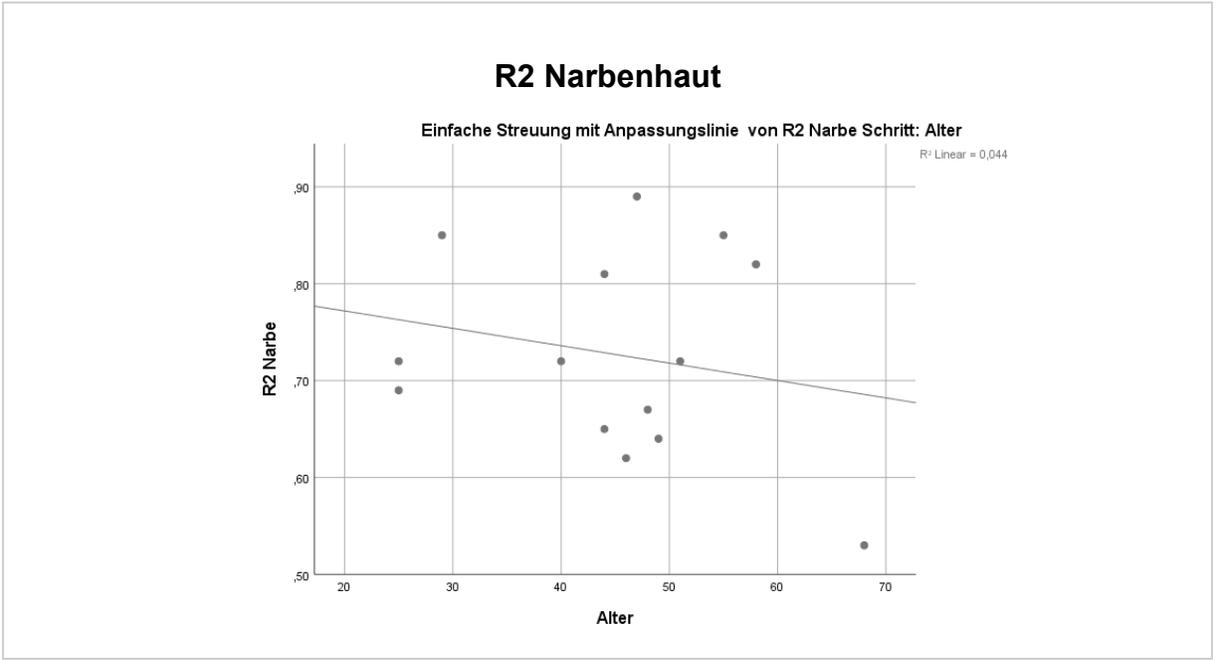
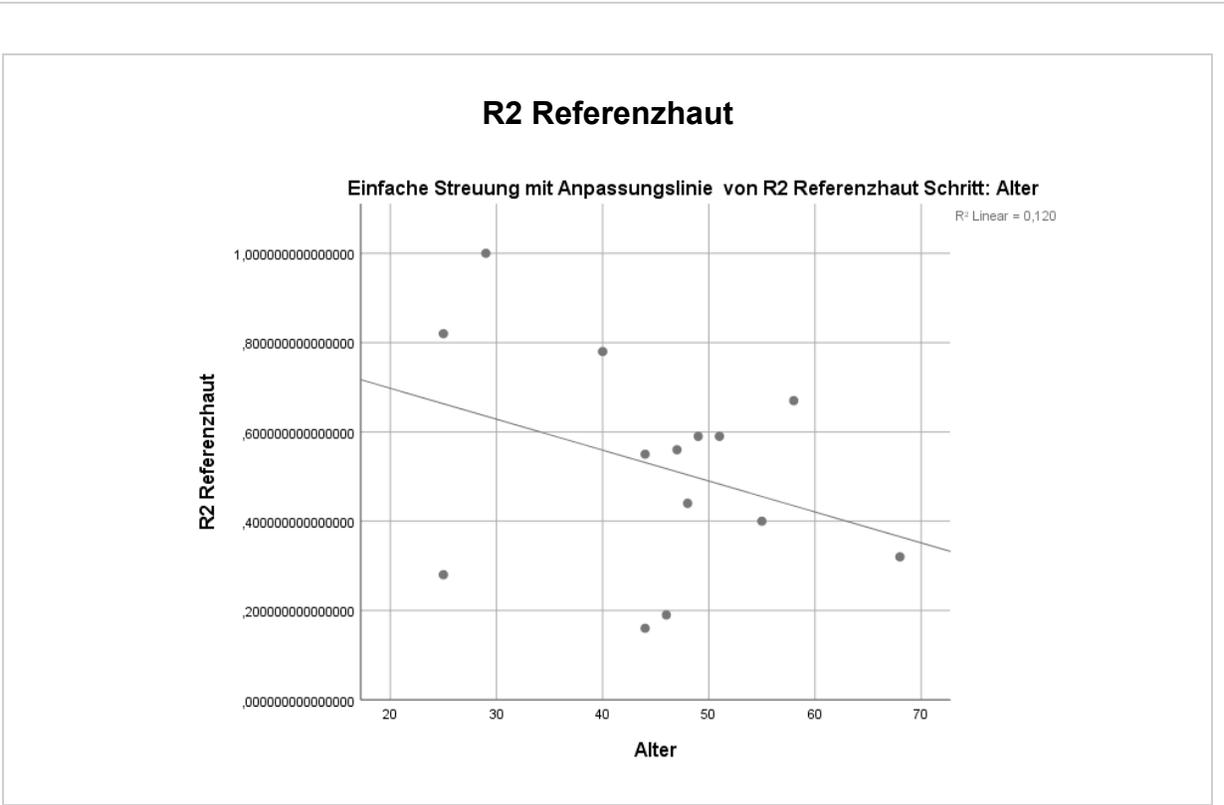
Langzeitergebnisse NexoBrid® - Nachuntersuchung

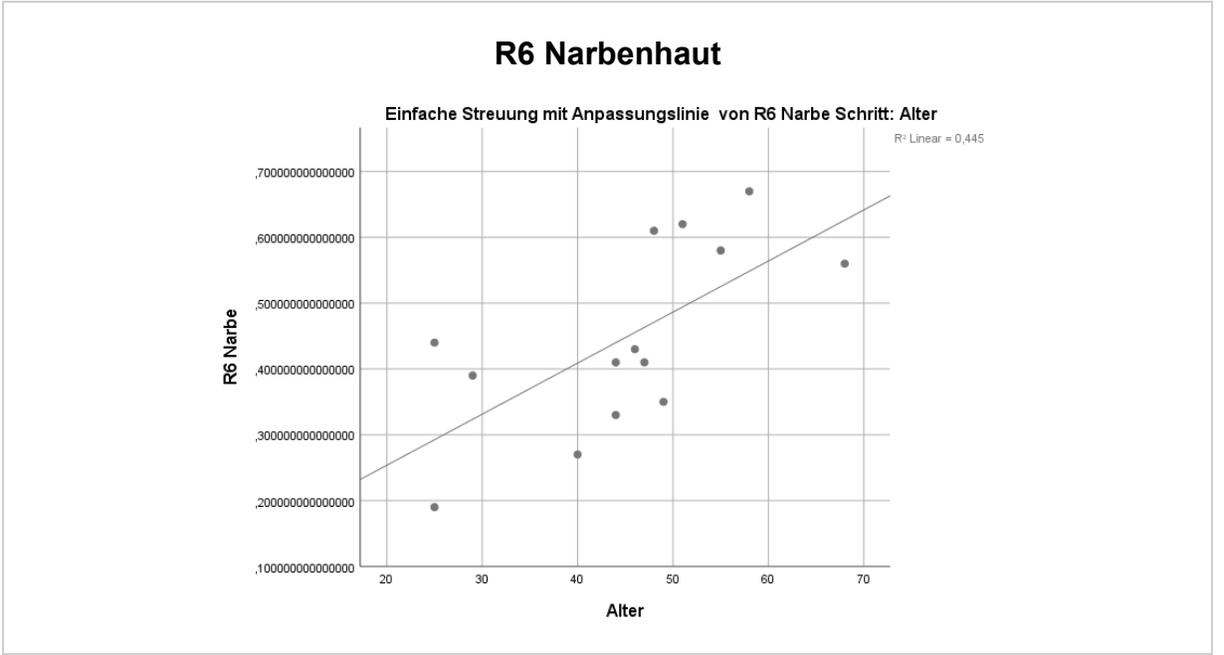
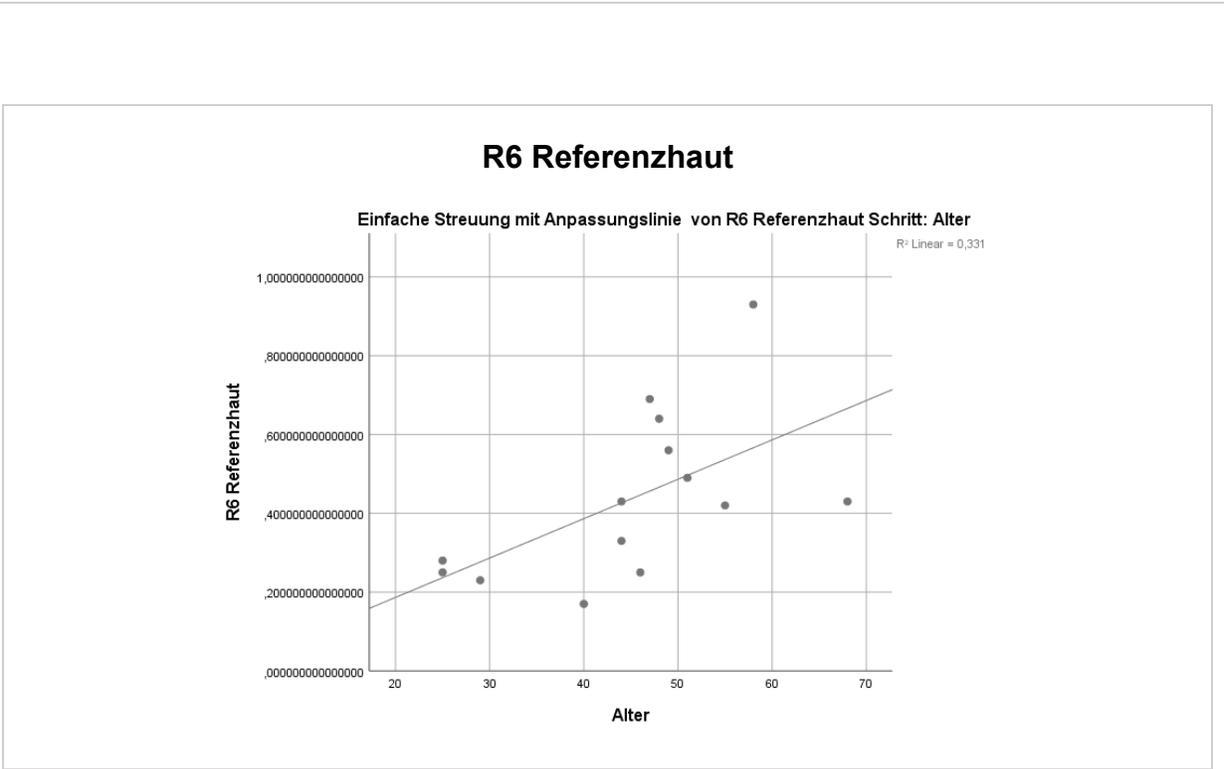
| | |
|--|---|
| Cutometer Parameter R0 (Gesamtelastizität) Vergleich normale Haut zum Alter | r=-0,181 (Korrelation nach Pearson) p=0,537 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R0 (Gesamtelastizität) Vergleich Narbenhaut zum Alter | r=0,249 (Korrelation nach Pearson) p=0,392 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R2 (Bruttoelastizität) Vergleich normale Haut zum Alter | r=0,109 (Korrelation nach Pearson) p=0,710 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R2 (Bruttoelastizität) Vergleich Narbenhaut zum Alter | r=0,265 (Korrelation nach Pearson) p=0,359 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R6 (Viskoelastizität) Vergleich normale Haut zum Alter | r=0,347 (Korrelation nach Pearson) p=0,224 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R6 (Viskoelastizität) Vergleich Narbenhaut zum Alter | r=0,127 (Korrelation nach Pearson) p=0,665 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R7 (Biolog. Elastizität) Vergleich normale Haut zum Alter | r=0,103 (Korrelation nach Pearson) p=0,726 (Signifikanz 2-seitig) |
| Cutometer Parameter R7 (Biolog. Elastizität) Vergleich Narbenhaut zum Alter | r=-0,117 (Korrelation nach Pearson) p=0,692 (Signifikanz 2-seitig) |

Tabelle 7: Auswertung Cutometermessung zum Alter

Cutometermessung in Abhängigkeit vom Alter







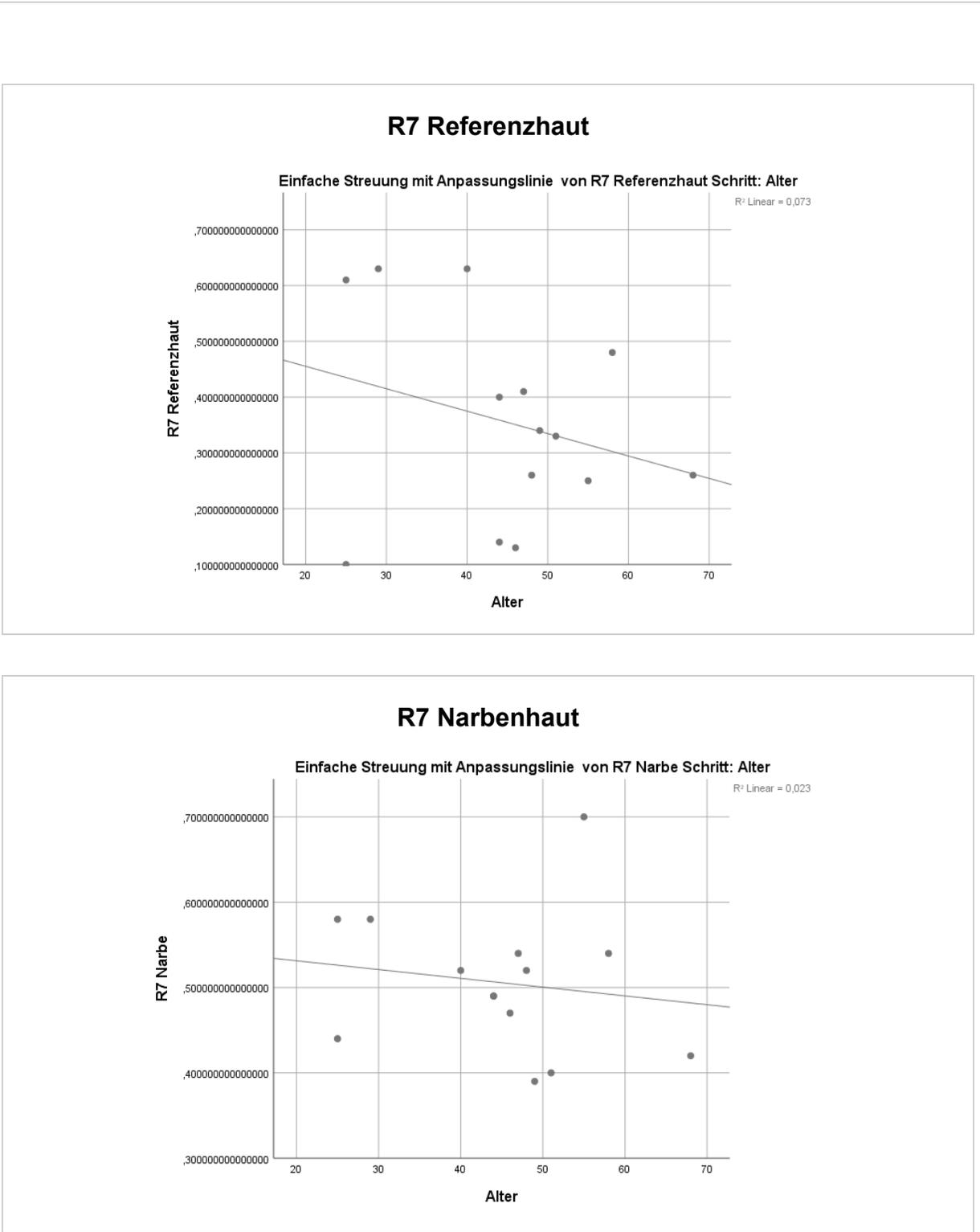


Abbildung 20: Streupunktdiagramm Cutometer zum Alter

In der Abbildung 20 zeigt sich, dass die Streupunktdiagramm-Auswertung von R0 (Gesamtelastizität), R2 (Bruttoelastizität), R6 (Viskoelastizität) und R7 (Biologische Elastizität) bezüglich der Narbenhaut und der Referenzhaut eine nahezu identische Verteilung in Bezug auf das Alter aufweist. Es zeigt sich keine Korrelation, das heißt keine altersabhängigen Unterschiede in der Evaluation der Narben- oder Referenzhaut.

3.3.6 Colormetermessungen

Neben der Hautelastizität wurde mit der Colormetermessung das Erythem - also die Hyper- oder die Hypovaskularisation oder das Melanin - also die Hyper- oder die Hypopigmentation bestimmt.

In dieser Untersuchung konnte eine erhöhte Signifikanz ($p=0,025$) für die Colormetermessung des Erythems aufgezeigt werden. Hier kommt es im Vergleich zur intakten Haut immer zu Veränderungen - in diesem Fall eine Zunahme der Vaskularisation - in der mit NexoBrid® behandelten vernarbten Haut (siehe Tabelle 10).

| Langzeitergebnisse | NexoBrid® - Nachuntersuchung (n=15) |
|----------------------|---|
| Hypervaskularisation | 9 |
| Hypovaskularisation | 4 |
| Keine Veränderung | 2 |

Tabelle 8: Häufigkeiten Vaskularisation

Bei der Melaninmessung konnte keine signifikante Veränderung mittels Colormeter gemessen werden. Es kommt bei der vernarbten Haut zu keiner vermehrten Hypo- oder Hyperpigmentation (siehe Tabelle 11).

| | |
|--------------------|---|
| Langzeitergebnisse | NexoBrid® - Nachuntersuchung (n=15) |
|--------------------|---|

| | |
|-------------------|---|
| Hyperpigmentation | 5 |
| Hypopigmentation | 8 |
| Keine Veränderung | 2 |

Tabelle 9: Häufigkeiten Pigmentation

| | | |
|----------------------------------|--------------|------------|
| Mittelwerte Colormetermessung | normale Haut | Narbenhaut |
|----------------------------------|--------------|------------|

| | | |
|--------------|---|--|
| Colormeter E | Mean±SD 16,75±3,66 Range: 10,69-22,05 Median: 17,55 | Mean±SD 18,92±3,78 Range: 12,44-25,65 Median: 22,39 |
| Colormeter M | Mean±SD 37,34±10,92 Range: 13,59-49,22 Median: 31,41 | Mean±SD 36,35±5,20 Range: 28,9-44,25 Median: 39,42 |

Tabelle 10: Auswertung Colormetermessung

Langzeitergebnisse NexoBrid® -
Nachuntersuchung
(n=15)

| | |
|---|--|
| Colormeter E (Erythem-Hyper/Hypovaskularisation) Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,025 Sig. (2-seitig) Mittelwert -2,176 |
| Colormeter M (Melanin-Hyper/Hypopigmentation) Vergleich normale Haut zur Narbenhaut | p=0,692 Sig. (2-seitig) Mittelwert 0,997 |

Tabelle 11: Auswertung Colormetermessung zur Narbenhaut

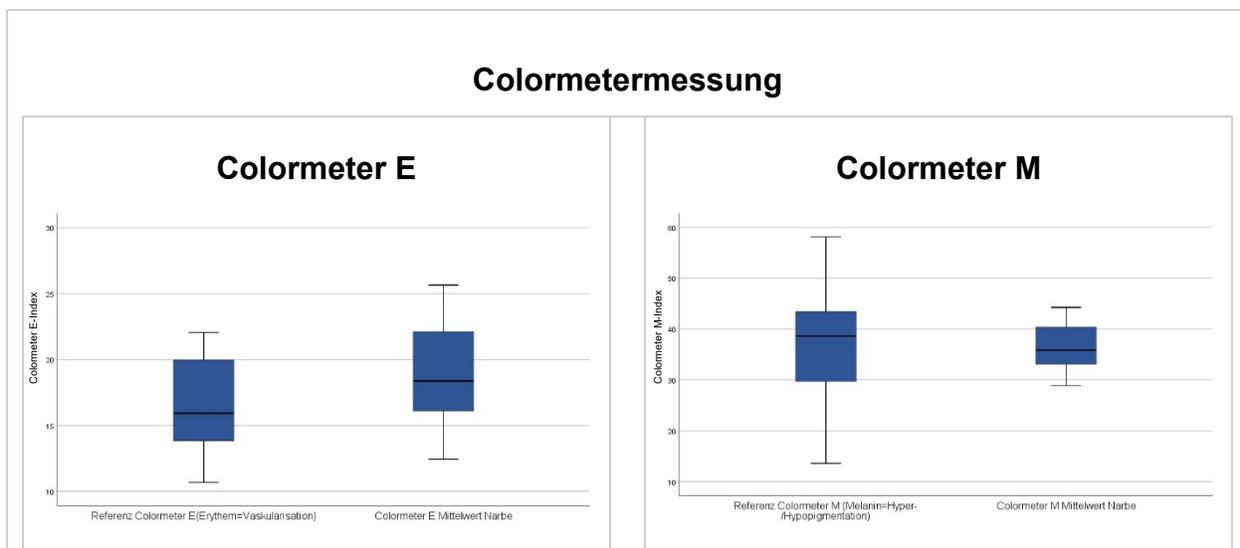


Abbildung 21: Boxplots Colormetermessung

3.3.6.1 Colormetermessungen in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Colormetermessung der intakten bzw. vernarbten Haut im Vergleich zum Alter der Patienten konnten keine signifikanten Veränderungen eruiert werden. Es konnte nicht dargestellt werden, dass es eine Veränderung der Hyper- oder Hypopigmentation als auch Hyper- oder Hypovaskularisation für einen jüngeren Patienten im Gegensatz zu einem älteren Patienten gibt (siehe Tabelle 14).

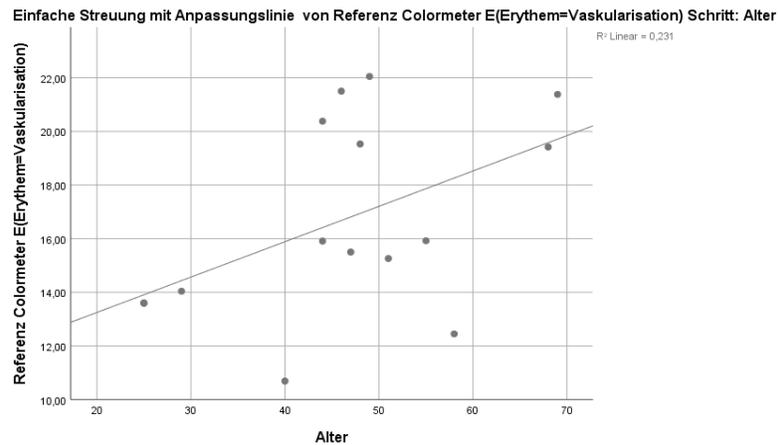
Langzeitergebnisse NexoBrid® - Nachuntersuchung

| | |
|---|--|
| Colormeter E (Erythem-Hyper/Hypovaskularisation) der normalen Haut im Vergleich zum Alter | <p>r=0,480 (Korrelation nach Pearson)</p> <p>p=0,070 (Signifikanz 2-seitig)</p> |
| Colormeter E (Erythem-Hyper/Hypovaskularisation) der Narbenhaut im Vergleich zum Alter | <p>r=-0,120 (Korrelation nach Pearson)</p> <p>p=0,670 (Signifikanz 2-seitig)</p> |
| Colormeter M (Melanin-Hyper/Hypopigmentation) der normalen Haut im Vergleich zum Alter | <p>r=0,432 (Korrelation nach Pearson)</p> <p>p=0,108 (Signifikanz 2-seitig)</p> |
| Colormeter M (Melanin-Hyper/Hypopigmentation) der Narbenhaut im Vergleich zum Alter | <p>r=-0,085 (Korrelation nach Pearson)</p> <p>p=0,763 (Signifikanz 2-seitig)</p> |

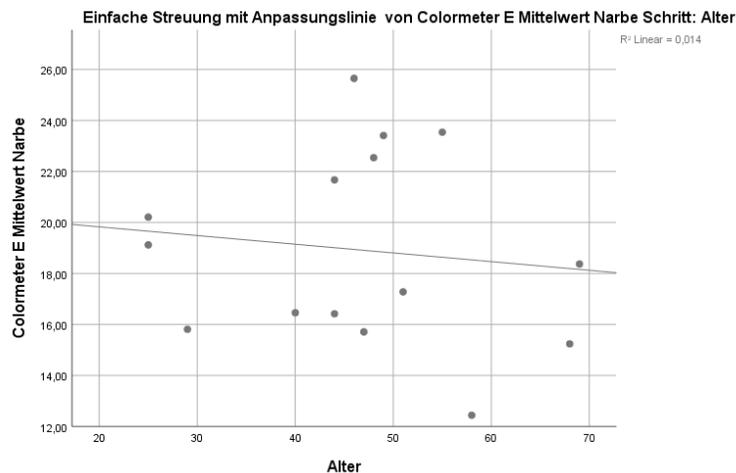
Tabelle 12: Auswertung Colormetermessung zum Alter

Colormetermessung in Abhängigkeit vom Alter

Colormeter E Referenzhaut



Colormeter E Narbenhaut



Diese Streupunktdiagramme zeigen, dass es altersunabhängig eine nahezu identische Verteilung der Referenzhaut zur Narbenhaut in Bezug auf die Erythem Messung gibt. Es zeigt sich keine Korrelation der abhängigen Variablen.

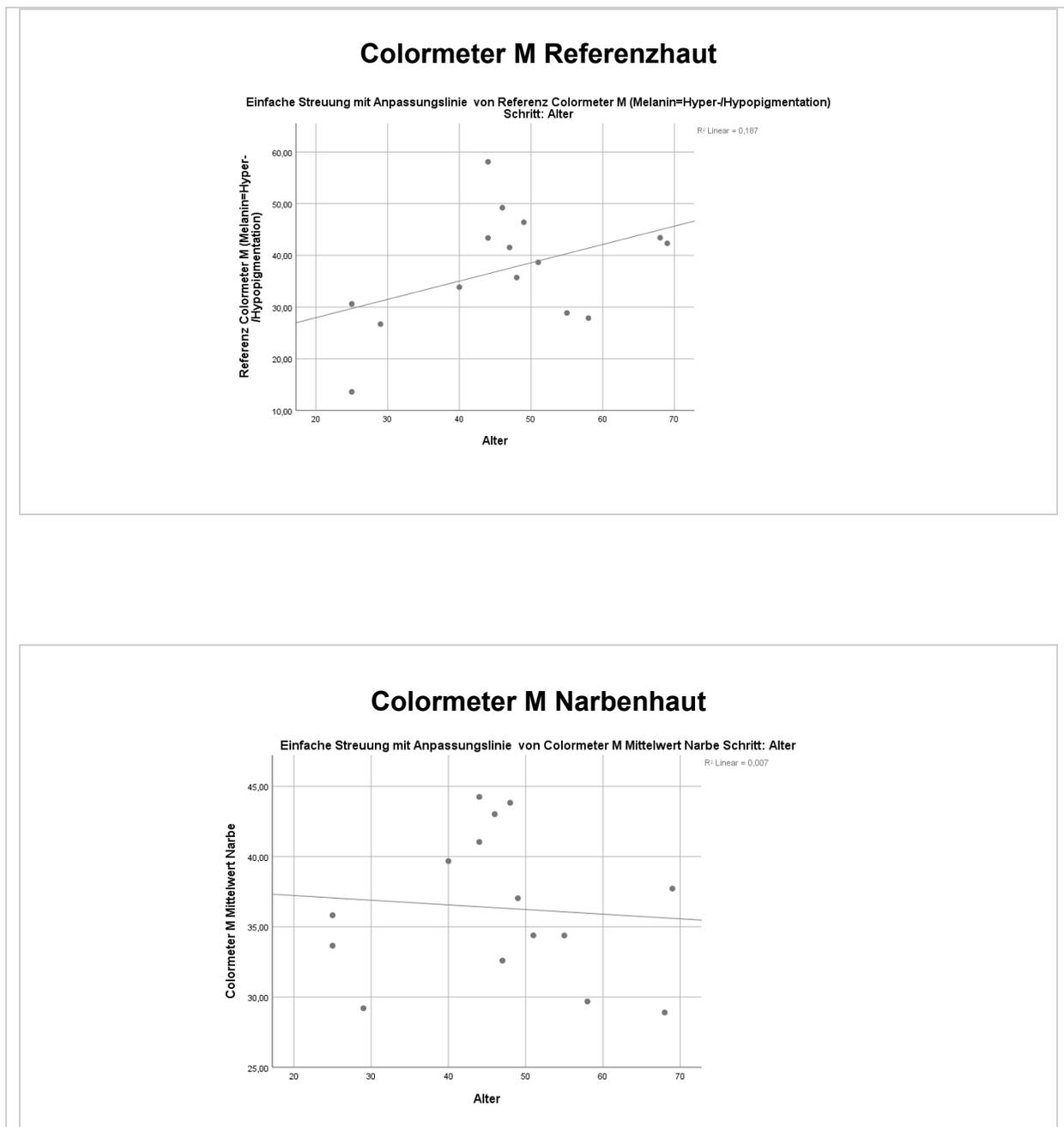


Abbildung 22: Streupunktdiagramm Colormeter zum Alter

Auch bei der Begutachtung der Melaninverteilung zeigt sich zwischen der Referenz- und Narbenhaut in Bezug auf das Alter eine nahezu identische Verteilung im Streupunktdiagramm. Es ergibt sich erneut keine Korrelation.

3.3.7 Neutral – 0 – Methode

Bei der Messung der Gelenke nach der Neutral-0-Methode konnten bei 8 Patienten eine Bewegungsfreiheit und bei 7 Patienten teilweise geringgradige Einschränkungen bezüglich der Flexion und Extension sowohl an den Handgelenken als auch an den Fingergelenken gemessen werden (Siehe Anhang 4: Patientendaten Neutral-0-Methode).

4. DISKUSSION

4.1 Therapiemöglichkeiten

Nach aktueller Leitlinie ist das chirurgische Debridement nach wie vor der Goldstandard zur Behandlung von tiefschichtigen Verbrennungswunden (2).

Von Nachteil ist, dass im Rahmen des chirurgischen Debridements häufig auch gesundes Gewebe mit entfernt wird. In Ihrer Studie demonstrierten Gurfinkel et al. (20), dass bei einem tangentialen Debridement in über 90% der Fälle neben nekrotischem Gewebe auch vitale Gewebeanteile mit entfernt wurden. Durchschnittlich macht das vitale Gewebe 42% der insgesamt exzidierten Hautschicht aus. In einem Viertel der Fälle wurde der Eschar noch nicht einmal vollständig entfernt (20). Letztlich sind die Nekrosektomie und die Hauttransplantation häufig mit einem schlechten ästhetischen und funktionellen Ergebnis verbunden (29).

Die Suche nach einer selektiveren und effektiveren Methode zum Wunddebridement war in den letzten Jahrzehnten daher stets aktuell, wobei insbesondere das enzymatische Debridement in den Fokus gerückt ist. Während viele untersuchte debridierende Agentien wie Chymotrypsin, Trypsin oder Vibrolysin nicht den Einzug in den klinischen Alltag fanden, konnte ein Konzentrat proteolytischer Enzyme aufgrund seiner Wirkungsweise überzeugen (6).

Am 18.12.2012 wurde NexoBrid® durch die European Medicines Agency (EMA) als orphan drug (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Inzidenzen <5/10 000) zum minimal invasiven Debridement tiefer Verbrennungswunden zugelassen. Das proteolytische Enzymgemisch ist seit Ende 2013 in erster Linie an geschulten Schwerstbrandverletzentren in Verwendung (67). Wie bereits beschrieben ist NexoBrid® eine bromelainbasierte Mixtur proteolytischer Enzyme, die aus der Ananaspflanze gewonnen wird (43).

Im Rahmen der Zulassungsstudie (29) konnten bereits entscheidende Vorteile der NexoBrid®-Anwendung aufgezeigt werden. In der multizentrischen, randomisierten und

kontrollierten Studie wurden dabei zwischen 2006 und 2009 insgesamt 182 Patienten eingeschlossen. Dieser zufolge ermöglicht das enzymatische Debridement eine effektive und selektive Abtragung des Verbrennungsschorfes bei Verbrennung II.-III. Grades. Verglichen mit der Standardtherapie waren signifikant weniger chirurgische Eingriffe inkl. Hauttransplantationen notwendig. Zudem konnten durch die Anwendung von NexoBrid® die risikobehafteten Escharotomien vollständig vermieden werden.

Im Vergleich zu dem chirurgischen Debridement war NexoBrid® nicht mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen verbunden (68).

4.2 Untersuchungsablauf

In dieser Studie lag der Fokus ausschließlich auf die Verbrennungen an der Hand. Schätzungen zur Folge sind in 80% der Fälle bei Schwerstbrandverletzten die Hände mitbeteiligt, weshalb diese Körperregion mit zu den am häufigsten betroffenen zählt (1). Dabei können selbst kleine Verbrennungen oder daraus resultierende Narben die Handmotorik massiv einschränken. Der Erhalt und die Wiederherstellung der Handfunktion sind deshalb essenziell für das alltägliche Leben eines jeden einzelnen.

Bereits in der Zulassungsstudie kam der Hand besondere Aufmerksamkeit zuteil, wobei die Handverbrennungen in einer Untergruppe gesondert untersucht wurden. Verglichen mit der chirurgischen Standardtherapie konnte das enzymatische Debridement einen frühzeitigen Wundverschluss bewirken und bessere Langzeitergebnisse erzielen (29).

Daran anknüpfend war die Behandlung der Hände in den letzten sechs Jahren, neben den Gesichtsverbrennungen, eine der am häufigsten evaluierten Anwendungen des enzymatischen Debridements (48).

Obwohl das enzymatische Debridement im stationären Setting ablaufen kann und nicht im Operationssaal erfolgen muss, so ist das Verfahren ein sehr mühsames und nimmt viel Zeit in Anspruch. Nach der pre-soaking Phase ist eine Einwirkungszeit von 4h vorgesehen mit anschließender Abtragung der Nekrosen und Anlage eines antiseptischen Verbandes. Während der gesamten Behandlung muss dabei die Überwachung des Patienten durch

klinisches Personal gewährleistet werden, insbesondere, weil die Anwendung häufig einer kontinuierlichen Analgosedierung bedarf (29).

Da eine derart intensive und zeitaufwendige Überwachung häufig nur in speziellen Verbrennungszentren ermöglicht werden kann, ist die Anwendung von NexoBrid® insbesondere diesen vorbehalten und wird dadurch örtlich limitiert.

Welchen Einfluss Lokal- und Regionalanästhetika sowie Sedativa auf die Wirkungsweise von NexoBrid® haben, ist bisher nicht erforscht. Abweichend von der aktuellsten Empfehlung des europäischen Konsensus von 2020, bei isolierten Verbrennungen der unteren/oberen Extremität eine Regionalanästhesie zu verwenden, kam im Rahmen der Untersuchung eine Analgosedierung mit Propofol/Sufenta zum Einsatz (48). Einen verfälschenden Effekt auf die Ergebnisse darf man dennoch als gering ansehen, da alle Probanden identischen Narkosebedingungen ausgesetzt waren.

4.3 Studienmodell

Für die Studie wurde ein retrospektives Design gewählt und im Zeitraum Dezember 2013 bis Dezember 2015 insgesamt 37 Patienten im Alter von 20 bis 84 Jahren (Durchschnittsalter Mean \pm SD 46,84 \pm 16,5 Jahre) eingeschlossen. 22 Patienten haben an dem Teil 2 der klinischen Nachuntersuchung nicht teilgenommen. Gründe hierfür waren, dass die Patienten nicht erreicht werden konnten oder nicht an der Studie teilnehmen wollten. Untersucht wurden dabei ausschließlich IIb-III°ige Verbrennungen im Bereich einer oder beider Hände. Die Intention war es dabei, das Medikament und dessen Outcome in der klinischen Anwendung mit einer normal-selektierten Patientenpopulation außerhalb der Zulassungsstudie zu vergleichen.

Der Vorteil eines retrospektiven Modells ist der bereits vorhandene Datenpool. Die Datenauswertung kann unter Betrachtung der speziellen Fragestellung direkt erfolgen.

Ähnlich dem Vorgehen in anderen Studien wurden die Studienteilnehmer nach einem standardisierten Schema nachuntersucht (29).

Das Behandlungsergebnis wurde anhand von Fragebögen zur Narbenbeschaffenheit und zur Lebensqualität evaluiert. Um möglichst objektive, reproduzierbare und detaillierte Ergebnisse zu erzielen, wurden auch technische und objektive Messmethoden wie die Colormeter- und Cutometermessung verwendet.

4.4 Patientenverteilung und Wund- und Verbrennungscharakteristik

In dieser retrospektiven Studie wurden 37 Patienten aus einem Zweijahresbehandlungszeitraum eingeschlossen. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist im Vergleich zu anderen Studien, die teils multizentrischen Datenerhebungen nachgingen, hoch (29, 69). Hier wurden bei Rosenberg 31 und bei Cordts 16 Patienten untersucht.

Der überwiegende Patientenanteil war mit 78,4% männlichen Geschlechts. Die Geschlechterverteilung ist somit vergleichbar mit den Angaben der Literatur. Die Erklärung in der ungleichen Verteilung liegt in der Prädisposition durch entsprechende berufliche Tätigkeiten, aber auch in einer erhöhten Risikobereitschaft (70, 71).

So fiel auch hier bei den männlichen Patienten Unfallursachen wie Gasexplosionen, Brandbeschleunigeranwendungen und Arbeiten an elektrischen Leitungen auf. Bei den Frauen dominierten Unfälle im häuslichen Umfeld wie beispielsweise Fettverbrennungen oder Heißwasserverbrühungen.

Beim Blick auf das Durchschnittsalter der Patienten zeigte sich im Vergleich zu Rosenberg et al. ein höheres Alter (durchschnittlich 46,8 Jahren im Vergleich zu 32,4 Jahre, Rosenberg 2013 (29)). Ein erhöhtes Alter kann einen erheblichen Einfluss auf die Wundheilung ausüben (72). Durch eine verminderte Durchblutung kommt es zu einer schwächeren Oxygenierung der Wunde und damit zu einer verlängerten Wundheilung, wenn auch letztendlich im Ergebnis zu keiner schlechteren Qualität derselben (73, 74).

Die Patienten in dieser Studie hatten mit 17,7% ein erheblich größeres Verbrennungsflächenausmaß als die Patienten der Zulassungsstudie (11,3%, (29)). Faktoren wie das verbrannte Areal bezogen auf die Gesamtoberfläche (TBSA) und das

Patientenalter haben weitreichenden Einfluss auf die Verbrennungsschwere, was sich auf Untersuchungsaspekte wie die Wundheilungsdauer oder die Notwendigkeit von Transplantationen deutlich auswirkt (75).

Die präoperative Einschätzung der Verbrennungstiefe erfolgte aufgrund des äußeren Erscheinungsbildes der Wunde und wurde anhand der allgemeinen Standards eingeteilt. Da es sich um eine subjektive Einschätzung des Betrachters handelte, war die Gradeinteilung von dessen Erfahrungswerten abhängig (76).

Die Problematik wird in der Literatur zahlreich diskutiert. Hlava und Heimbach zeigten auf, dass nur 75% der zuvor visuell eingeteilten Verbrennungswunden mit der nachfolgenden operativen oder konservativen Therapie übereinstimmen (77, 78). Auch Schulz et al. (66) stellten bei ihrer Untersuchung, welche sich ausschließlich mit verbrannten Hände befasst, eine Überschätzung der verbrannten Oberfläche fest.

4.5 Teil 1 - Kurzfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid®(n=37)

4.5.1 Zusätzlich chirurgisches Debridement

Die Anzahl an erforderlichen operativen Debridements nach NexoBrid®-Therapie war im Vergleich zu Rosenberg (28) hoch (48,6% vs. 9,7%, Rosenberg 2013). Der Grund dafür könnte in einem höheren Anteil von III°gradigen Verbrennungswunden in der vorliegenden Studie liegen. Während bei Rosenberg et al. lediglich 4,3% der Verbrennungen als III°ig eingestuft wurden, lag der Anteil in dieser Studie bei 27%.

Weiterhin lag das durchschnittliche Patientenalter in dieser Studie mit 46,8 Jahren höher als bei Rosenberg et al. mit 32,4 Jahren (29). Die Verbrennung der altersatropen und damit ausgedünnten Haut imponiert tiefer als bei noch jugendlicherer Haut (79, 80).

Grundsätzlich könnte die höhere Rate an zusätzlich erforderlichen Debridements nach NexoBrid® auch in dem zeitlichen Ablauf der Behandlung liegen. Die NexoBrid®-Behandlung wurde in einem frühen Therapieverlauf (im Durchschnitt 2,1 Tage) nach Verbrennung begonnen. Da die nekrotische Demarkierung der Verbrennung erst nach 72 Stunden abgeschlossen ist, können weitere Debridements erforderlich sein (81).

4.5.2 Hauttransplantation

Auffällig ist die Diskrepanz der Spalthauttransplantationsrate an den Händen von 59,5% der Patienten im Vergleich zu 4,2% in der Zulassungsstudie (29). Dies lässt sich durch die deutlich höhere Verbrennungsschwere erklären. III°ige Verbrennungen können nicht mehr spontan reepithelisieren und bedürfen einer Hauttransplantation mit ggf. zuvor erneutem chirurgischen Debridement, um zu verheilen.

4.5.3 Wundheilung

Die Wundheilungsdauer lag im Durchschnitt bei dem retrospektiv nachuntersuchten Patientengut bei 45,6 Tagen. Die Patienten ohne erforderliche Hauttransplantation zeigten nach 27,8 Tagen ab Unfall eine abgeschlossene Wundheilung. Der Vergleich zur

Rosenberg Studie zeigt einen ähnlichen Heilungsverlauf (25 Tage im Durchschnitt bei Patienten mit NexoBrid®-Behandlung (29)).

Bei den Patienten mit Spalthauttransplantation in der vorliegenden Studie verlängerte sich die Heilungszeit auf 57 Tage, was durch einen verspäteten Behandlungsbeginn zu erklären ist. Im Mittel erhielten die Patienten nach 14,2 Tagen nach Unfallereignis die Spalthauttransplantation.

4.5.4 Escharotomie

In dieser Studie wurde NexoBrid® im Durchschnitt 2,1 Tage nach dem Verbrennungsunfall aufgetragen. In keinem Fall war eine zusätzliche chirurgische Escharotomie notwendig. Dies deckt sich auch mit den Studienergebnissen von Krieger et al. (82, 83).

Die Escharotomie ist ein komplikationsträchtiges Verfahren. So beschrieben Brown et al. die Gefahren einer fehlerhaften und ineffektiven Escharotomie (84), welche in einem erhöhten Risiko für Kontrakturen und funktionellen Einschränkungen sowie von Gefäß- und Nervenverletzungen lagen.

Schon 1968 diskutierte Priutt die Kontroversen der Escharotomie (85). Burd postulierte aufgrund der zunehmenden Verschiedenheit der Lehre der Escharotomie-Prozedur, dass das Konzept der prophylaktischen Dekompression gefördert werden sollte (86). Hierzu gehörten Lagerungsmaßnahmen der Extremität auf Herzhöhe sowie qualitative und quantitative Flüssigkeitssubstitutionen. Engmaschige klinische und apparative Kontrollen z. B. Blutflussmessung mittels Doppler oder Puls-Oxymetrie sind obligat (87).

Erste enzymatische Verfahren zur Vermeidung von Kompartmentsyndromen wurden von Krieger und Rosenberg (37) untersucht. Sie zeigten, dass der Kompartimentdruck effektiv unter der Anwendung von Debridase® bei zirkulären Verbrennungswunden innerhalb von 30 Minuten gesenkt werden konnte und postulierten, dass chirurgische Escharotomien und ihre Komplikationen durch die Anwendung von enzymatischen Verfahren möglicherweise gänzlich vermieden werden könnten.

4.5.5 Zeitpunkt der kompletten Escharentfernung

Um die Effektivität von NexoBrid® zu überprüfen, wurden im RCT sowohl die Entfernung von >90% des Eschars in Tagen als auch die Notwendigkeit der zusätzlichen chirurgischen Debridements näher betrachtet. Hierbei konnte in der Studie von Rosenberg et al. die Zeit bis zur Entfernung von >90% des Eschars signifikant von 8,7 Tagen (SOC) auf 2,2 Tage (RCT-NXB) reduziert werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden durchschnittlich 8,7 Tage bis zur kompletten Entfernung des Eschars benötigt. Diese unterschiedlichen Werte erklären sich dadurch, dass in der zeitlichen Definition auch die Wunddynamik nach dem initialen enzymatischen Debridement miteinbezogen wurde. Hierbei konnte es durch Nachtiefen oder Pseudoescharbildung zu einer Verschlechterung der Wundsituation kommen, infolge dessen weitere chirurgische Debridementmaßnahmen notwendig wurden. Durch die retrospektive Erhebung der Daten anhand von Foto- und Aktendokumentation konnte erst von einem entsprechend vollständigen Debridement ausgegangen werden, sobald keine weiteren debridierenden Maßnahmen mehr notwendig waren. Gleichzeitig ist aber auch zu erwähnen, dass unmittelbar nach NexoBrid®-Anwendung ein regelhaftes und effektives Debridementergebnis vorlag.

4.6 Teil 2 - Langfristige Ergebnisse nach Behandlung mit NexoBrid® (n=15)

Die Langzeitbetrachtung dieser Studie bezieht sich auf die Evaluation der Narben- und Lebensqualität nach Behandlung mit NexoBrid®. In der Arbeit von Atiyeh (88) wird beschrieben, dass sich eine Narbe durchschnittlich in 6-8 Wochen entwickelt und ca. 6-18 Monate für die Reifung benötigt. Téot (89) fasste die allgemeinen Kriterien der Narbenqualität wie Farbe, Vaskularität, Breite, Höhe, Hypertrophie, Textur und Geschmeidigkeit zusammen. Vercelli (62) ging auf wesentliche Aspekte der Narbenuntersuchung ein. Hierzu gehören unter anderem die Patientenzufriedenheit, Auswirkung auf die Teilnahme am sozialen Leben sowie die Lebensqualität. Er bemerkte dabei aber, dass in der Literatur zurzeit noch kein allumfassendes Instrument zur Evaluierung einer Narbe existierte, welches alle Aspekte der Untersuchungen berücksichtigt.

4.6.1 Patient And Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

In dem OSAS erreichten die 15 nachuntersuchten Patienten einen Durchschnittswert von $14,8 \pm 4,63$ (Mean \pm SD) bei einer Range von 6-60. Das Ergebnis des OSAS-Tests befand sich mit einem durchschnittlichen Wert von 14,8 im unteren Viertel der OSAS-spezifischen Bewertungsskala, wobei ein niedrigerer Wert eine bessere Narbenqualität darstellt.

Laut Vercelli (90) ist die Modified Vancouver Scar Scale (MVSS) in der Literatur der zurzeit am weitesten verbreitete Narbenbewertungsbogen. Verglichen mit dem seit 2004 existierenden POSAS Bewertungsbogen ist der MVSS allerdings weniger umfangreich, da er nur den objektiven Teil des Untersuchers beinhaltet. Da Narben aber auch durch subjektive Qualitäten und Empfindungen des Patienten wie Schmerz oder Juckreiz den Alltag beeinflussen, stellt der POSAS für uns das ausführlichere Assessment-Tool dar.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Langzeitergebnissen bezüglich der Narbenbeurteilung der Patienten der Studie von Rosenberg et al. (29), die ausschließlich durch den MVSS ermittelt wurden, gegenüberstellen zu können, wurde der Observer Teil des POSAS extrahiert.

In der Literatur konnten Truong (91) und van de Kar (61) eine signifikante Korrelation zwischen dem MVSS und dem OSAS Teil des POSAS aufzeigen. Die Skala des MVSS reicht von 0 - 13, die des OSAS von 6 - 60.

In der Studie von Rosenberg et al. (29) erreichte die Standard of care-Gruppe (SOC) im Durchschnitt einen Wert von 4,05, die mit NexoBrid®-behandelte Gruppe 3,14 im MVSS. Beide Werte befinden sich im unteren Drittel der Bewertungsskala, wobei auch hier ein niedrigerer Wert eine bessere Narbenqualität darstellt.

Wohl wissentlich, dass beide Tests nicht direkt miteinander vergleichbar sind, letztendlich beide jedoch weitestgehend gleiche Bewertungsparameter innehaben, wurde der Versuch der Skalennormalisierung unternommen. Hier erreichten die Patienten der vorliegenden Studie durchschnittlich einen Wert von 26,9%, die Patienten der Rosenberg Studie in der NexoBrid®-Gruppe 24,15% und die der SOC Gruppe 31,15%.

Die Narbenqualität in dieser Studie weist vergleichbare Ergebnisse auf. Die mit NexoBrid® behandelten Patienten erreichten in beiden Studien ein besseres Narbenresultat als die chirurgisch debridierten Patienten. Zurzeit gibt es keine Alternative zum chirurgischen oder enzymatischen Debridement.

Bei Unterteilung des POSAS in Patient und Observer Teil fällt auf, dass im OSAS durchschnittlich ein besseres Ergebnis (14,8) als im PSAS (19,9) erreicht wird. Die Ergebnisse decken sich hierbei grundsätzlich mit denen in der Literatur (61). Die Beurteilung durch den OSAS fällt in der Regel besser aus, da somatische und vegetative Beschwerden des Patienten vom Beobachter nicht adäquat mitberücksichtigt werden können, den Patienten aber unter Umständen stark belasten.

4.6.2 Narbenkorrekturingriffe

In dieser Studie war nur in einem Fall (2,7%) eine operative Narbenkorrektur im Sinne einer seriellen Z-Plastik aufgrund von Funktionseinschränkungen der Hand durch konstringierende Narbenstränge notwendig. Ziel dabei war es, die motorische Funktion der Hand zu verbessern.

Laut Rosenberg et al. (29) erhielten 3,7% der NexoBrid®-Gruppe und der SOC-Gruppe 8,6% der Patienten einen Narbenkorrekturingriff, wobei sich diese Angaben auf alle Körperareale beziehen.

Die hier vorliegende Korrekturrate innerhalb dieses Zwei-Jahres-Follow-Ups war gering. Möglicherweise würde ein der Rosenberg Studie (29) vergleichbarer Follow-Up Examinationszeitraum von zwei bis vier Jahren höhere Korrekturraten aufzeigen.

Für das grundsätzlich gute Narbenergebnis kann im untersuchten Patientenkollektiv die üblicherweise konsequente Nachbehandlung mittels Kompressionswäsche sowie Physio- und Ergotherapie eine begünstigende Rolle spielen (3).

4.6.3 Ergebnisse des Zufriedenheitsscores Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score)

Die Ergebnisse des DASH-Zufriedenheitsscores lagen bei $25,60 \pm 30,91$ (Mean \pm SD), wobei sich die Bewertungsskala von null bis 100 erstreckt. Das Ergebnis liegt – ähnlich wie das OSAS-Outcome – im unteren Viertel. Die Lebensqualität im Alltag ist bei hoher Patientenzufriedenheit nur geringfügig eingeschränkt.

4.6.4 Korrelation Disability of arm, shoulder and hand (DASH-Score) mit dem Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

Hinsichtlich der Korrelation der unterschiedlichen Bewertungsbögen DASH und POSAS (bzw. OSAS oder PSAS) ergibt sich in der Korrelation nach Pearson keine Signifikanz. Daher ist die voneinander unabhängige Durchführung beider Tests sinnvoll. Eine schlechte Narbenbeurteilung (POSAS) geht nicht zwangsläufig mit einer schlechten Zufriedenheit im Alltag einher. Der POSAS resultiert aus einer Gesamtsumme von mehreren Faktoren, die wiederum durch eine individuelle Gewichtung der Patienten

bestimmt werden. Durch den Gebrauch und damit die Gewöhnung der Hand kann eine höhere Zufriedenheit im DASH-Score resultieren, als mit den POSAS-Ergebnis erwartet werden würde.

4.6.5 Cutometermessungen

Im Vergleich zur intakten Haut konnte eine signifikante Erhöhung der Bruttoelastizität (R2) ($p=0,004$) und der biologischen Elastizität (R7) ($p=0,015$) der Narbenhaut errechnet werden.

Der visköse Anteil R6 der Narbenhaut blieb nahezu gleich (normale Haut: $\text{Mean}\pm\text{SD}$ $0,44\pm 0,21$, Narbenhaut: $\text{Mean}\pm\text{SD}$ $0,45\pm 0,14$, $p=0,787$) und bei der Gesamtelastizität R0, welche die Auswirkung auf die Festigkeit der Haut aufzeigt, zeigte sich keine signifikante Veränderung (normale Haut: $\text{Mean}\pm\text{SD}$ $0,21\pm 0,26$, Narbenhaut: $\text{Mean}\pm\text{SD}$ $0,16\pm 0,20$, $p=0,293$). Allerdings nahm im Vergleich zur intakten Haut die Gesamtelastizität R0 der Narbenhaut durchschnittlich von $0,21\text{mm}$ (intakte Haut) auf $0,16\text{mm}$ (Narbenhaut) ab. Je kleiner der Wert, desto fester und weniger elastisch ist die Haut. Diese Messwerte korrelieren mit meiner Erwartung, dass eine Verbrennungsnarbe aufgrund von Hyperproliferation verdickt und damit weniger elastisch ist. Dennoch konnte keine Signifikanz diesbezüglich festgestellt werden.

Das signifikante Ergebnis der Bruttoelastizität (R2) und der biologischen Elastizität (R7) der Narbenhaut im Vergleich zur intakten Haut war nicht zu erwarten und erscheint paradox. In Bezug auf Elastizitätsmessungen der Narbe nach Anwendung von NexoBrid® gibt es bisher in der Literatur noch keine Vergleichswerte.

Nedelec (92) diskutierte, dass die Cutometer-Messung für starre Narben unverlässlich ist, da aufgrund der Rigidität beim Ansaugen ein Ceiling Effekt und damit Messfehler auftreten können.

Eine weitere Schwierigkeit bestünde darin, den genauen Messpunkt erneut zu treffen. Hierbei können Abweichungen der Werte auftreten. Außerdem ist vor allem die Messung

der Viskoelastizität von der Zeit und dem Druck abhängig. Da die Zeit konstant bleibt, können durch Veränderung der manuellen Druckkraft Messfehler entstehen.

Abschließend werden alle Untersuchungen von der Hautdicke beeinflusst, welche von vielen Faktoren wie Alter, Geschlecht und anatomischer Region abhängig ist (93). Auch die Applikation von feuchtigkeitsspendenden Kosmetikprodukten kann aufgrund der verbesserten plastischen Eigenschaften im Stratum Corneum die Dehnbarkeit erhöhen (94). Weiterhin sei die Oberflächenbeschaffenheit einer Narbe oftmals irregulärer als die der intakten Haut. Auch dies kann die Reliabilität der Messung beeinflussen (95).

All diese Faktoren weisen darauf hin, dass die Nutzung der Cutometermessung zur einzigen Verlaufskontrolle und Beurteilung der Narben nicht sinnvoll erscheint. In Kombination mit anderen Untersuchungs-Techniken stellt die Cutometermessung ein sinnvolles Instrument dar. Rennekampff (96) und Draaijers (95) zeigten zwar, dass es bezüglich der Validität der Dehnbarkeit der Haut nur eine schwache bis mäßige Korrelation zwischen dem Cutometer und dem POSAS sowie dem VSS gibt. Trotzdem postulierten sie, dass das Cutometer zurzeit das beste Instrument zur Elastizitätsmessung ist, vor allem aufgrund seiner hohen Praktikabilität, guten Reliabilität und angemessenen Validität. Es ist ein non-invasives Instrument, welches wiederholte Messungen ohne eine gesundheitliche Schädigung und ohne Interaktion mit der Krankheit zulässt (94).

4.6.6 Cutometermessungen in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Elastizitäts-Untersuchung in Abhängigkeit vom Alter konnte sowohl für die intakte Haut als auch für die Narbenhaut keine signifikanten Änderungen für die gemessenen Parameter (R0, R2, R6 und R7) aufgezeigt werden. Eine Korrelation zwischen Alter und Elastizität wurde daher nicht nachweisen. Die Annahme, dass eine ältere Haut - unabhängig davon ob intakte oder Narbenhaut - eine geringere Elastizität aufweist, kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Dobrev (94) hatte in seinen Studien beschrieben, dass die Veränderungen der maximalen Deformation der Haut (U_f) z. B. in Bezug auf das Alter variieren. U_f kann dabei unverändert, leicht erniedrigt oder leicht erhöht sein. Er beschrieb einen progressiven

Abfall der sofortigen Deformation (U_e) und verspäteten Deformation (U_v) im Alter. Im Falle der sofortigen Deformation lag dies an den elastischen Proportionen der Kollagenbündel, während die verspätete Deformation vom Abfall der Viskosität der interstitiellen Flüssigkeiten abhängig ist. Dies war wiederum aufgrund der geringeren Anzahl an Glucosaminoglycanen und des gelösten Kollagens zu erklären. Ein Ödem z. B. verursachte eine Ausdehnung der Kollagene und elastischen Bündel in Ruhe. Dies behindert die Möglichkeit der Haut, sich unter Vakuumapplikation auszudehnen, weshalb die Werte der sofortigen Deformation dann herabgesenkt seien. Weiterhin war die sofortige Deformation aufgrund der zunehmenden Elastosis, also der Faltenbildung der Haut im Alter, herabgesetzt.

Die Werte waren ebenfalls abhängig von der Öffnung des Messgeräts: mit einer 2 mm Öffnung konnte sogar eine erhöhte Dehnung aufgrund der ausgedünnten Epidermis und der Abnahme des dermalen inflammatorischen Ödems gemessen werden. Bei einer 8 mm Öffnung des Cutometers lagen erniedrigte Werte aufgrund der kollagenen Akkumulation und der erhöhten Steifheit der tieferen Hautschichten vor.

4.6.7 Colormetermessung

Im Rahmen der Colormeter E Messung (Erythem: Hyper- oder Hypovaskularisation) wurde durchschnittlich ein Wert von $16,75 \pm 3,66$ für die intakte Haut und $18,92 \pm 3,78$ für die Narbenhaut ermittelt. In der T-Testung mit verbundenen Stichproben ergab sich eine Signifikanz von 0,025. Die Narbenhaut zeigte sich somit gegenüber der intakten Haut signifikant hypervaskularisiert.

In der Colormeter M Messung (Melanin: Hyper- oder Hypopigmentation) zeigte sich an der intakten Haut durchschnittlich ein Wert von $37,34 \pm 10,92$ und an der Narbenhaut ein Wert von $36,35 \pm 5,20$. In der T-Testung konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Laut Martijn et al. (97) sei die Farbe der Narbe ein erheblicher Faktor zur Beurteilung der Narbenqualität, welche entweder mit einer Narbenevaluationsskala wie dem POSAS oder

mithilfe von Messgeräten eruiert werden kann. Sie empfehlen aufgrund der validen Messungen der Vaskularität als auch der Pigmentation die Nutzung des DSM II.

Amadue et al. untersuchten bereits 2003 (98) die Auswirkung der Vaskularisation in der Narbenentwicklung. Sie führten photomicrographische Untersuchungen mit immunhistochemischen Antikörpern gegen das α -smooth muscle actin, welches durch die Myofibroblasten exprimiert wird, durch. Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass normale Haut im Vergleich zur Narbenhaut keine Unterschiede bezüglich der Vaskularisation aufweist. Allerdings zeigten sich in hypertrophen Narben und Keloiden in der papillären Dermis sowohl ein erhöhtes Aufkommen an Gefäßen als auch Gefäßdilataationen. Die vermehrte Vaskularisation des Narbengewebes, die aus den Messungen hervorgeht, führe ich am ehesten auf die beginnende hypertrophe Narbenbildung zurück. Andererseits ist zu diskutieren, ob die Narbenreifung der Patienten bereits komplett abgeschlossen ist, oder das erhöht gemessene Erythem auf die reflektorische Dilatation bedingt durch die Hypoxie im Wundheilungsprozess zurückzuführen ist.

4.6.8 Colormetermessungen in Abhängigkeit vom Alter

Bezüglich der Colormeterparameter in Korrelation zum Alter des Patienten ergeben sich auch hier - wie schon bei der Elastizitätsmessung - keine signifikanten Unterschiede. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Nedelec et al. (99) überein.

4.6.9 Neutral-0-Methode

Nach Evaluierung der mit NexoBrid® behandelten Hände mit der Neutral-0-Methode, konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass acht Patienten (53,33%) bei der Beurteilung des gesamten Bewegungsausmaßes gar keine Einschränkungen aufwiesen und sieben Patienten (46,67%) nur leichte Einschränkungen der Beweglichkeit hatten. Auffällig ist hierbei, dass alle sieben Patienten zum einen beidseitige Handverbrennungen erlitten hatten und zum anderen eine Spalthauttransplantation erhielten. Dieses eingeschränkte funktionelle Ergebnis spiegelt sich auch in den Ergebnissen des DASH Scores wider.

Da entsprechende Ausgangswerte fehlen, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, ob bereits Funktionseinschränkungen der Hand vor dem Unfallereignis bestanden. Da die Anwendung der Neutral-Null-Methode an den betroffenen Händen vor der Verbrennung im realen Leben nicht umsetzbar ist, wäre lediglich der Vergleich zur Gegenseite eine Option, um die Follow-Up Ergebnisse mit dem Ursprungszustand zu vergleichen. Hierbei können aber Seitendifferenzen einen verfälschenden Effekt auf die Ergebnisse haben.

5. STUDIENBESCHRÄNKUNGEN

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind.

Dazu gehört die Wahl des Studienmodells. Der Nachteil eines solchen retrospektiven Studienmodells ist sicherlich die Datenqualität. Im Nachhinein besteht keine Möglichkeit, auf die Patientenkohorte, die Untersuchungsmethoden oder die Art der Dokumentation Einfluss zu nehmen. Daten, die unvollständig oder nicht plausibel sind, lassen sich nicht mehr ergänzen oder überprüfen (100). Im Hinblick auf die Ergebnisauswertung ist das Außerachtlassen von Expositionsfaktoren kritisch zu werten. Weitere Parameter wie Nikotinabusus, Vor- oder Begleiterkrankungen, die nachweislich einen wesentlichen Einfluss auf die Wundheilung haben können, wurden nicht berücksichtigt.

Weiterhin muss ich davon ausgehen, dass die Anwendung von NexoBrid® bezüglich der Beurteilung der Verbrennungsgradeinschätzung einer Lernkurve unterliegt. Aufgrund dieser neuen Behandlungsart ist es wichtig, dass Studien in Verbrennungszentren, welche das enzymatische Debridement häufig und regelmäßig anwenden, vorgenommen werden.

Die im Teil 2 klinisch nachuntersuchten 15 Patienten bilden lediglich eine kleine Fallzahl. Diese Nachuntersuchung zur Narbenbeurteilung sollte nach Festlegung einheitlicher Messparameter mit einer viel größeren Fallzahl eruiert werden.

Weiterhin gestaltet sich der Vergleich der subjektiv dokumentierten Parameter (POSAS und DASH) mit den objektiven Messungen (Cutometer und Colormeter) schwierig.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Eine uneingeschränkte Handmotorik ist immens wichtig für die Bewältigung des Alltags- und des Berufslebens. Aufgrund der anatomischen Beschaffenheit der Hand, mit oberflächlich verlaufenden Leitungsstrukturen, resultieren Verbrennungen in diesem Areal daher häufig in funktionellen und ästhetischen Einbußen. Das chirurgische Debridement ist seit jeher der Goldstandard bei der Behandlung von Brandverletzungen an der Hand. Die Suche nach selektiveren Therapiealternativen in der Akut- und Langzeitbehandlung von Verbrennungswunden ist nach wie vor Gegenstand der Forschung. Wie dem aktuellen europäischen Konsensus Papier (2020) zu entnehmen ist, stellt das enzymatische Debridement mit NexoBrid® eine sichere und verlässliche Behandlungsalternative zum chirurgischen Debridement dar (47). Das proteolytische Enzymkonzentrat erhielt bereits 2012 seine Zulassung und wurde im Rahmen dieser Studie zur Behandlung von Verbrennungswunden an den Händen eingesetzt.

Orientierend an den Zielsetzungen (s. Kapitel 1.9) kam ich zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. Annähernd die Hälfte der 37 eingeschlossenen Patienten (48,6%) erhielt nach der Behandlung mit Nexobrid® ein zusätzliches chirurgisches Debridement.
2. Bei mehr als der Hälfte der Fälle (59,5%) war nach der ursprünglich mit Nexobrid® behandelten Wundfläche eine Hauttransplantation zum definitiven Wundverschluss notwendig. Demzufolge waren in diesem Fall verglichen mit Rosenberg et al. (29) deutlich mehr chirurgische Folgedebridements und anschließende autologe Hauttransplantationen notwendig. Beide Phänomene sind dadurch zu erklären, dass in der vorliegenden Studie der Anteil an III°iger-Verbrennungswunden deutlich höher war. Die Zeit der Wundheilung verlief ähnlich.
3. Risikobehaftete Escharotomien konnten durch den Einsatz von NexoBrid® vollständig vermieden werden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von

Rosenberg et al. hat NexoBrid® auch bei den Studienteilnehmern eine effektive und selektive Entfernung des Verbrennungsschorfes bewirkt.

4. Die Wundheilungsdauer betrug im Mittel 45,6, ohne Hauttransplantation 28,9, mit Hauttransplantation 57,1 Tage.
5. In Bezug auf die Langzeitergebnisse ist hervorzuheben, dass trotz der für Narbenkontrakturen prädisponierender Lokalisation nur in 2,7% der Fälle ein Korrekturingriff notwendig war. Hinsichtlich der Cutometermessung zeigte sich eine signifikante Veränderung von R2 (Bruttoelastizität) und R7 (biologische Elastizität). In der Colormetermessung lag eine erhöhte Vaskularisation vor, aber keine signifikante Veränderung der Pigmentation. Auch eine relevante Korrelation der Ergebnisse zum Alter konnten nicht festgestellt werden. Unter Einbeziehung aller subjektiver und objektiver Messparameter zur Bewertung der Narbenqualität lässt sich schlussfolgern, dass die Narbe nach dem initialen enzymatischen Debridement der Verbrennungswunde an den Händen und angrenzenden Arealen der oberen Extremität eine ähnliche Qualität wie die umliegende intakte Haut aufwies. Eine bessere oder schlechtere Narbenentwicklung ausschließlich auf eine initiale Wundbehandlung mit NexoBrid® zurückzuführen, ist aus meiner Sicht nicht möglich. Hier spielen im Verlauf der frühen Wundheilung sowie der weiteren Narbenentwicklung zahlreiche weitere Faktoren (z. B. Wundinfektion, Nachbehandlungsschema inklusive Wundauflagen und Kompression) eine große Rolle. Vielmehr stellt NexoBrid® eine minimal invasive Möglichkeit des Debridements im Rahmen eines Gesamtbehandlungskonzeptes tiefer Verbrennungen dar.
6. Sowohl das Outcome im OSAS als auch im DASH waren zufriedenstellend. In der Neutral-0-Methode zeigten sich nur minimale Limitationen bei der Flexion und Extension. Bei insgesamt hoher Patientenzufriedenheit wurden die Einschränkungen im Alltag nur als sehr geringfügig gewertet.

Um evidenzbasierte Empfehlungen für die geeignete Nutzung von NexoBrid® bei der Behandlung von Verbrennungswunden aussprechen zu können, sind weitere prospektiv randomisierte Studien mit festgelegten Follow-Up Examinationszeitpunkten notwendig. Einheitliche postoperative Maßnahmen wie z. B. Wundauflagen oder Nachbehandlungsschemata (Kompressionshandschuh, Physio-Ergotherapie, Narbenmassage) sollten ebenfalls festgelegt werden. Außerdem wäre zu diskutieren, dass die Narben nach einem Zwei-Jahres-Follow-Up letztendlich noch unzureichend ausdifferenziert sind, so dass eine Folgeevaluation nach 24-48 Monaten sinnvoll wäre.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Popp D, Tapking C, Branski LK. [The burned hand - innovations and current research]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2019;51(5):347-55.
2. Verbrennungsmedizin DGfr. Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen[Leitlinie,01.08.2018.URL:https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinie_n/044001I_S2k_Thermische__Verletzungen_Erwachsene_2018-12-verlaengert.pdf. p 37, p.47.], abgerufen am 29.03.2020.
3. Bruck J, Müller F, Steen M. *Handbuch der Verbrennungstherapie*: Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG; 2002. p. 126-149, p. 44, p.264-269..
4. Jackson DM. [The diagnosis of the depth of burning]. *Br J Surg.* 1953;40(164):588-96.
5. Jacob M, Chappell D, Becker BF. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care.* 2016;20(1):319.
6. Lehnhardt M. HB, Reichert B. . *Verbrennungschirurgie*. 1 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p. 45-51, p. 99-104.
7. Pallua N, Machens HG, Becker M, Berger A. [Surgical prevention of post-traumatic infection by immediate necrectomy of burn wounds]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996;113:1144-8.
8. Demling RH, La Londe C. *Burn Trauma*: Thieme; 1989. p. 42-65.
9. Riede UE, Schäfer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie*: Thieme; 1995. p. 51-65.
10. Williams WG, Phillips LG, Herndon DN. *Total Burn Care*: W B Saunders Company LTD; 1996. p. 606-617.
11. Pallua N, von Bülow S. *Plastische Chirurgie - Klinik und Praxis*: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH - Unternehmensbereich ecomed Medizin, Landsberg; 2009. Kapitel II-2 , p.2.
12. Arturson MG. The pathophysiology of severe thermal injury. *J Burn Care Rehabil.* 1985;6(2):129-46.

13. Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG. Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas: Springer Vienna; 2010. p. 159-165.
14. Wallace AB. Burns; some experiences in local care. *Br J Plast Surg.* 1951;4(3):224-9.
15. Nagel TR, Schunk JE. Using the hand to estimate the surface area of a burn in children. *Pediatr Emerg Care.* 1997;13(4):254-5.
16. Pollack E. A "Handy" Rule for Burn Size Redefined. *Pediatr Emerg Care* 1997. nov 1, 1997.
17. Penfield W, Boldrey E. Somatic Motor And Sensory Representation In The Cerebral Cortex Of Man As Studied By Electrical Stimulation. *Brain.* 1937;60(4):389-443.
18. Orgill DP, Piccolo N. Escharotomy and decompressive therapies in burns. *J Burn Care Res.* 2009;30(5):759-68.
19. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma.* 1970;10(12):1103-8.
20. Gurfinkel R, Rosenberg L, Cohen S, Cohen A, Barezovsky A, Cagnano E, Singer AJ. Histological assessment of tangentially excised burn eschars. *Can J Plast Surg.* 2010;18(3):e33-6.
21. Rennekampff HO, Schaller HE, Wisser D, Tenenhaus M. Debridement of burn wounds with a water jet surgical tool. *Burns.* 2006;32(1):64-9.
22. Hamlin C. Compartment syndrome in the upper extremity. *Emerg Med Clin North Am.* 1985;3(2):283-91.
23. Rappl T, Regauer S, Wiedner M, Wittgruber G, Schintler M, Scharnagl E. [Clinical experiences using the Versajet system in burns: indications and applications]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2007;39(5):308-13.
24. Dissemond J, Kröger K, V ICW. Chronische Wunden: Diagnostik – Therapie – Versorgung: Elsevier Health Sciences; 2019.
25. Latenser BA, Miller SF, Bessey PQ, Browning SM, Caruso DM, Gomez M, Jeng JC, Krichbaum JA, Lentz CW, Saffle JR, Schurr MJ, Greenhalgh DG, Kagan RJ. National Burn Repository 2006: a ten-year review. *J Burn Care Res.* 2007;28(5):635-58.

26. Cubison TC, Pape SA, Jeffery SL. Dermal preservation using the Versajet hydrosurgery system for debridement of paediatric burns. *Burns*. 2006;32(6):714-20.
27. Hummel RP, Kautz PD, MacMillan BG, Altemeier WA. The continuing problem of sepsis-following enzymatic debridement of burns. *J Trauma*. 1974;14(7):572-9.
28. Klasen HJ. A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. *Burns*. 2000;26(3):207-22.
29. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovski A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*. 2014;40(3):466-74.
30. Winnick T, Davis AR, Greenberg DM. Physicochemical Properties of the Proteolytic Enzyme from the Latex of the Milkweed, *Asclepias Speciosa* Torr. Some Comparisons with Other Proteases : Iii. Kinetics of the Heat Inactivation of Papain, Bromelin, and Asclepain. *J Gen Physiol*. 1940;23(3):301-8.
31. Kenna MA, Cooper RA, Schrieber AD. Effect of papain on the interaction between human monocytes, erythrocytes, and IgG. *Blood*. 1975;46(2):245-52.
32. Guzman AV, Stein De Guzman MG. The enzymatic debridement of suppurations, necrotic lesions and burns with papain. *J Int Coll Surg*. 1953;20(6):695-702.
33. Connell JF, Jr., Rousselot LM. Indications for and application of debricin ficus protease. *Am J Surg*. 1959;98:685-92.
34. Altemeier WA, Coith R, Culbertson W, Tytell A. Enzymatic debridement of burns. *Ann Surg*. 1951;134(4):581-7.
35. Gant TD. The early enzymatic debridement and grafting of deep dermal burns to the hand. *Plast Reconstr Surg*. 1980;66(2):185-90.
36. Wachtel TL, Parks SN, Dimick AR. Early enzymatic debridement and grafting of burned hand: evaluating the Travase fastgraft method in deep dermal burns. *J Burn Care Rehab*. 1983;4:325-30.
37. Krieger Y, Rosenberg L, Lapid O, Glesinger R, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, Sagi A, Judkins K. Escharotomy using an enzymatic debridement agent for treating experimental burn-induced compartment syndrome in an animal model. *J Trauma*. 2005;58(6):1259-64.

38. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, Silberstein E, Sagi A, Rosenberg L. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns*. 2012;38(1):108-12.
39. Rosenberg L, Krieger Y, Silberstein E, Arnon O, Sinelnikov IA, Bogdanov-Berezovsky A, Singer AJ. Selectivity of a bromelain based enzymatic debridement agent: a porcine study. *Burns*. 2012;38(7):1035-40.
40. Hunter RG, Henry GW, Civin WH. The action of papain and bromelain on the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1957;73(4):875-80.
41. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol*. 1988;22(2):191-203.
42. Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(1):121-5.
43. Mediwound. About Nexobrid (2018) [URL: <https://www.nexobrid.com/about-us/about-nexobrid>] , abgerufen am 29.03.2020..
44. Mediwound. Prescribing Information 2018 [URL : <https://www.nexobrid.com/clinical-evidence/prescribing-information>], abgerufen am 29.03.2020..
45. Loo YL, Goh BKL, Jeffery S. An Overview of the Use of Bromelain-Based Enzymatic Debridement (Nexobrid(R)) in Deep Partial and Full Thickness Burns: Appraising the Evidence. *J Burn Care Res*. 2018;39(6):932-8.
46. Osinga R, Steiger P, Giovanoli P, Plock JA, Mannil L. [Burn wound treatment through enzymatic debridement: First experience in Switzerland]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2019;51(2):80-5.
47. Hirche C, Citterio A, Hoeksema H, Koller J, Lehner M, Martinez JR, Monstrey S, Murray A, Plock JA, Sander F, Schulz A, Ziegler B, Kneser U. Eschar removal by bromelain based enzymatic debridement (Nexobrid(R)) in burns: An European consensus. *Burns*. 2017;43(8):1640-53.
48. Hirche C, Kreken Almeland S, Dheansa B, Fuchs P, Governa M, Hoeksema H, Korzeniowski T, Lumenta DB, Marinescu S, Martinez-Mendez RS, Plock JA, Sander F, Ziegler B, Kneser U. Eschar removal by bromelain based enzymatic

- debridement (Nexobrid(R)) in burns: European consensus guidelines update. *Burns*. 2020;46(4):782-96.
49. Vogt PM. *Praxis der Plastischen Chirurgie*. 2011;X, 940. p.78..
 50. Berger A, Hierner R. *Plastische Chirurgie - Grundlagen Prinzipien Techniken*: Springer-Verlag; 2003. p. 343-403.
 51. Fong SS, Hung LK, Cheng JC. The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar--a preliminary study. *Burns*. 1997;23 Suppl 1:S12-8.
 52. Schulz A, Fuchs PC, Hans N, Oplander C, Valdez LB, Schiefer JL. Inhibition of Bromelain Activity During Enzymatic Debridement of Burn Wounds Pretreated With Frequently Used Products. *J Burn Care Res*. 2018;39(3):413-22.
 53. Haller HL, Dirnberger J, Giretzlehner M, Rodemund C, Kamolz L. "Understanding burns": research project BurnCase 3D--overcome the limits of existing methods in burns documentation. *Burns*. 2009;35(3):311-7.
 54. Parvizi D, Giretzlehner M, Wurzer P, Klein LD, Shoham Y, Bohanon FJ, Haller HL, Tuca A, Branski LK, Lumenta DB, Herndon DN, Kamolz LP. BurnCase 3D software validation study: Burn size measurement accuracy and inter-rater reliability. *Burns*. 2016;42(2):329-35.
 55. Giretzlehner M, Dirnberger J, Owen R, Haller HL, Lumenta DB, Kamolz LP. The determination of total burn surface area: how big is the difference? *Burns*. 2014;40(1):170-1.
 56. Berndtson AE, Sen S, Greenhalgh DG, Palmieri TL. Estimating severity of burn in children: Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score versus Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). *Burns*. 2013;39(6):1048-53.
 57. Verhaegen PD, van der Wal MB, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Objective scar assessment tools: a clinimetric appraisal. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(4):1561-70.
 58. Courage, Khazaka. *Information and Operating Instruction for the Cutometer dual MPA 580*: DK; 07/2014.
 59. Debrunner HU. *Gelenkmessung. Längenmessung. Umfangmessung. Neutral-0-Methode*: Bern: Inselspital; 1971. p. 1-56.

60. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, Tuinebreijer WE, Middelkoop E, Kreis RW, van Zijlen PPM. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(7):1960-5; discussion 6-7.
61. van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, Draaijers LJ, van der Horst CM, van Zijlen PP. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(2):514-22.
62. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, Stissi V, Franchignoni F. How to assess postsurgical scars: a review of outcome measures. *Disabil Rehabil.* 2009;31(25):2055-63.
63. Germann G, Harth A, Wind G, Demir E. [Standardisation and validation of the German version 2.0 of the Disability of Arm, Shoulder, Hand (DASH) questionnaire]. *Unfallchirurg.* 2003;106(1):13-9.
64. Jester A, Harth A, Wind G, Germann G, Sauerbier M. Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire: Determining functional activity profiles in patients with upper extremity disorders. *J Hand Surg Br.* 2005;30(1):23-8.
65. Lee EW, Chung MM, Li AP, Lo SK. Construct validity of the Chinese version of the disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (DASH-HKPWH). *J Hand Surg Br.* 2005;30(1):29-34.
66. Schulz A, Perbix W, Shoham Y, Daali S, Charalampaki C, Fuchs PC, J Schiefer. Our initial learning curve in the enzymatic debridement of severely burned hands- Management and pit falls of initial treatments and our development of a post debridement wound treatment algorithm. *Burns.* 2017;43(2):326-36.
67. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 37-198.*
68. West CTg. Enzymatisches Wunddebridement mit NexoBrid (Enzymkonzentrat auf Bromelainbasis) [Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; [URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2017/250-ops2017-bromelain-enzym-wunddebridement.pdf>], abgerufen am 29.03.2020

69. Cordts T, Horter J, Vogelpohl J, Kremer T, Kneser U, Hernekamp JF. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities - early single center experiences. *Bmc Dermatol.* 2016;16.
70. Waldron I, Johnston S. Why do women live longer than men? *J Human Stress.* 1976;2(2):19-30.
71. El-Menyar A, El-Hennawy H, Al-Thani H, Asim M, Abdelrahman H, Zarour A, Parchani A, Peralta R, Latifi R. Traumatic injury among females: does gender matter? *J Trauma Manag Outcomes.* 2014;8:8.
72. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World J Surg.* 2004;28(3):294-300.
73. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004;28(3):321-6.
74. Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(1):R179-84.
75. Forster NA, Zingg M, Haile SR, Kunzi W, Giovanoli P, Guggenheim M. 30 years later--does the ABSI need revision? *Burns.* 2011;37(6):958-63.
76. Heimbach D, Engrav L, Grube B, Marvin J. Burn depth: a review. *World J Surg.* 1992;16(1):10-5.
77. Hlava P, Moserova J, Konigova R. Validity of clinical assessment of the depth of a thermal injury. *Acta Chir Plast.* 1983;25(4):202-8.
78. Heimbach DM, Afromowitz MA, Engrav LH, Marvin JA, Perry B. Burn depth estimation--man or machine. *J Trauma.* 1984;24(5):373-8.
79. Lapiere CM. The ageing dermis: the main cause for the appearance of 'old' skin. *Br J Dermatol.* 1990;122 Suppl 35:5-11.
80. Levakov A, Vuckovic N, Dolai M, Kacanski MM, Bozanic S. Age-related skin changes. *Med Pregl.* 2012;65(5-6):191-5.
81. Kamolz LP, Kitzinger HB, Karle B, Frey M. The treatment of hand burns. *Burns.* 2009;35(3):327-37.
82. Krieger Y, Rubin G, Schulz A, Rosenberg N, Levi A, Singer AJ, L Rosenberg, Y Shoham. Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017;30(3):198-204.

83. Fischer DA, Prentice WS. Feasibility of home care for certain respiratory-dependent restrictive or obstructive lung disease patients. *Chest*. 1982;82(6):739-43.
84. Brown RL, Greenhalgh DG, Kagan RJ, Warden GD. The adequacy of limb escharotomies-fasciotomies after referral to a major burn center. *J Trauma*. 1994;37(6):916-20.
85. Pruitt BA, Jr., Dowling JA, Moncrief JA. Escharotomy in early burn care. *Arch Surg*. 1968;96(4):502-7.
86. Burd A, Noronha FV, Ahmed K, Chan JY, Ayyappan T, Ying SY, Pang P. Decompression not escharotomy in acute burns. *Burns*. 2006;32(3):284-92
87. Piccolo NS, Piccolo MS, Piccolo PD, Piccolo-Daher R, Piccolo ND, Piccolo MT. Escharotomies, fasciotomies and carpal tunnel release in burn patients--review of the literature and presentation of an algorithm for surgical decision making. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2007;39(3):161-7.
88. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(5):468-92; discussion 93-4.
89. Teot L. Scar evaluation and management: recommendations. *J Tissue Viability*. 2005;15(4):6-14.
90. Vercelli S, Ferriero G, Bravini E, Stissi V, Ciceri M, Rossetti S, Bianchi S, Sartorio F. Cross-cultural adaptation, reproducibility and validation of the Italian version of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS). *Int Wound J*. 2017.
91. Truong PT, Lee JC, Soer B, Gaul CA, Olivotto IA. Reliability and validity testing of the Patient and Observer Scar Assessment Scale in evaluating linear scars after breast cancer surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(2):487-94.
92. Nedelec B, Correa JA, Rachelska G, Armour A, LaSalle L. Quantitative measurement of hypertrophic scar: interrater reliability and concurrent validity. *J Burn Care Res*. 2008;29(3):501-11.
93. Lee KC, Dretzke J, Grover L, Logan A, Moiemmen N. A systematic review of objective burn scar measurements. *Burns Trauma*. 2016;4:14.
94. Dobrev HP. A study of human skin mechanical properties by means of Cutometer. *Folia Med (Plovdiv)*. 2002;44(3):5-10.

95. Draaijers LJ, Botman YA, Tempelman FR, Kreis RW, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*. 2004;30(2):109-14.
96. Rennekampff HO, Rabbels J, Reinhard V, Becker ST, Schaller HE. Comparing the Vancouver Scar Scale with the cutometer in the assessment of donor site wounds treated with various dressings in a randomized trial. *J Burn Care Res*. 2006;27(3):345-51.
97. van der Wal M, Bloemen M, Verhaegen P, Tuinebreijer W, de Vet H, van Zuijlen P, Middelkoop E. Objective color measurements: clinimetric performance of three devices on normal skin and scar tissue. *J Burn Care Res*. 2013;34(3):e187-94.
98. Amadeu T, Braune A, Mandarim-de-Lacerda C, Porto LC, Desmouliere A, Costa A. Vascularization pattern in hypertrophic scars and keloids: a stereological analysis. *Pathol Res Pract*. 2003;199(7):469-73.
99. Nedelec B, Forget NJ, Hurtubise T, Cimino S, de Muszka F, Legault A, Liu WL, de Oliveira A, Calva V, Correa JA. Skin characteristics: normative data for elasticity, erythema, melanin, and thickness at 16 different anatomical locations. *Skin Res Technol*. 2016;22(3):263-75.
100. Weiß C, Bucsky P. *Basiswissen Medizinische Statistik*: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p.269

8. ANHÄNGE

Anhang 1: Cutometerparameter

| | | |
|-------------|-------|--|
| F-Parameter | R0 | Uf: maximale Eindringtiefe und damit Festigkeit (Widerstandskraft zum Ansaugen), Ergebnis = Entfernung in mm; je kleiner Wert, desto fester (weniger elastisch) die Haut |
| | R1/R4 | Uf-Ua: Zeit, in der sich die Haut in den Ausgangszustand zurückbildet, Ergebnis = Entfernung in mm |
| | R2 | Ua/Uf: Bruttoelastizität (Ansaugen vs. Zurückbilden), je näher der Wert an 1, desto elastischer die Haut, Ergebnis = % |
| | R3/R9 | „Ermüdungseffekte“ für wiederholtes Ansaugen/Entspannen, Ergebnis = Entfernung in mm |
| | R5 | Ur/Ue: Nettoelastizität (elastischer Teil während des Ansaugens vs. Elastischer Teil während des Entspannens), Ergebnis = % |
| | R6 | Uv/Ue: Viskoelastizität, je kleiner der Wert, desto höher die Elastizität, Ergebnis = % |
| | R7 | Ur/Uf: Anteil der Elastizität an der Kurve, je näher der Wert an 1, desto elastischer die Haut, Ergebnis = % |
| | R8 | Ua: Gesamtrückbildung nach Abstellen des Unterdrucks, Ergebnis = Entfernung in mm |
| F-Parameter | F1/F2 | Fläche oberhalb der Kurve – je elastischer die Haut, desto kleiner die Fläche |
| | F3 | Fläche innerhalb der Kurve für die „Ermüdungserscheinung“ |
| | F4 | Fläche unterhalb der Kurve – Widerstand gegen den Unterdruck (Festigkeit) |
| Q-Parameter | Q0 | Maximale Entspannungsfläche |
| | Q1 | Gesamtentspannungsanteil |
| | Q2 | Elastische Entspannung |
| | Q3 | Viskoelastische Entspannung |

Anhang 2: POSAS Fragebogen

POSAS Patient scale

The Patient and Observer Scar Assessment Scale v2.0 / EN

Date of examination: _____

Name of patient: _____

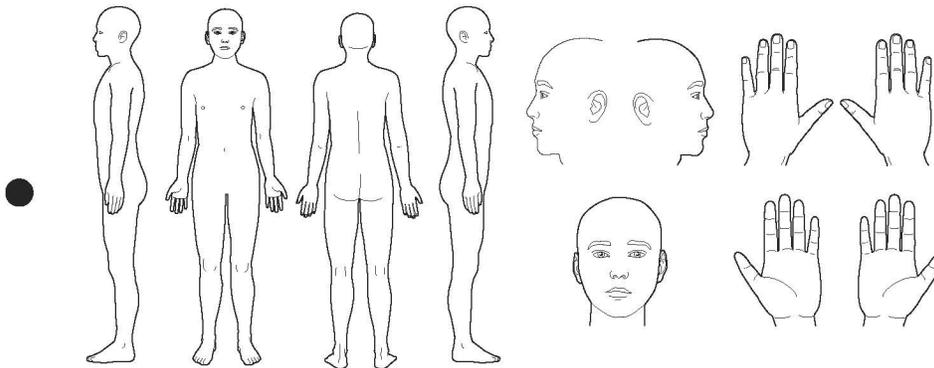
Observer: _____

Location: _____

Date of birth: _____

Research / study: _____

Identification number: _____



1 = no, not at all yes, very much = 10

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

HAS THE SCAR BEEN PAINFUL THE PAST FEW WEEKS?

HAS THE SCAR BEEN ITCHING THE PAST FEW WEEKS?

1 = no, as normal skin yes, very different = 10

IS THE SCAR COLOR DIFFERENT FROM THE COLOR OF YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?

IS THE STIFFNESS OF THE SCAR DIFFERENT FROM YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?

IS THE THICKNESS OF THE SCAR DIFFERENT FROM YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?

IS THE SCAR MORE IRREGULAR THAN YOUR NORMAL SKIN AT PRESENT?

1 = as normal skin very different = 10

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

WHAT IS YOUR OVERALL OPINION OF THE SCAR COMPARED TO NORMAL SKIN?

COPYRIGHT © RRM-VAN ZUULEN, BEVERWIJK-NL

POSAS Observer scale

The Patient and Observer Scar Assessment Scale v2.0 / EN

Date of examination: _____

Name of patient: _____

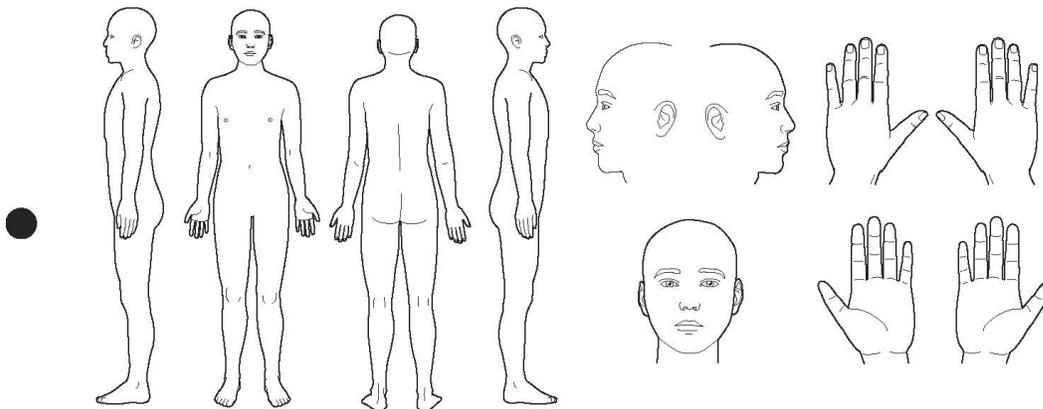
Observer: _____

Location: _____

Date of birth: _____

Research / study: _____

Identification number: _____



| | 1 = normal skin | | | | | | | | | | worst scar imaginable = 10 | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| PARAMETER | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | CATEGORY |
| VASCULARITY | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | PALE PINK RED PURPLE MIX |
| PIGMENTATION | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | HYPO HYPER MIX |
| THICKNESS | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | THICKER THINNER |
| RELIEF | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | MORE LESS MIX |
| PLIABILITY | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | SUPPLE STIFF MIX |
| SURFACE AREA | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | EXPANSION CONTRACTION MIX |
| OVERALL OPINION | <input type="radio"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Explanation

The observer scale of the POSAS consists of six items (vascularity, pigmentation, thickness, relief, pliability and surface area). All items are scored on a scale ranging from 1 ('like normal skin') to 10 ('worst scar imaginable'). The sum of the six items results in a total score of the POSAS observer scale. Categories: boxes are added for each item. Furthermore, an overall opinion is scored on a scale ranging from 1 to 10. All parameters should preferably be compared to normal skin on a comparable anatomic location.

Explanatory notes on the items:

- **VASCULARITY** Presence of vessels in scar tissue assessed by the amount of redness, tested by the amount of blood return after blanching with a piece of Plexiglas
- **PIGMENTATION** Brownish coloration of the scar by pigment (melanin); apply Plexiglas to the skin with moderate pressure to eliminate the effect of vascularity
- **THICKNESS** Average distance between the subcuticular-dermal border and the epidermal surface of the scar
- **RELIEF** The extent to which surface irregularities are present (preferably compared with adjacent normal skin)
- **PLIABILITY** Suppleness of the scar tested by wrinkling the scar between the thumb and index finger
- **SURFACE AREA** Surface area of the scar in relation to the original wound area

Anhang 3: DASH Fragebogen

D A S H - Fragebogen

ID Nr.: _____

(Deutsche Adaptation: Gehrman, Harth, Wind)

Der vorliegende Fragebogen beschäftigt sich sowohl mit Ihren Symptomen als auch Ihren Fähigkeiten, bestimmte Tätigkeiten / Aktivitäten auszuführen.

Bitte beantworten Sie alle Fragen gemäß Ihrem Zustand in der letzten Woche, indem Sie einfach die entsprechende Zahl einkreisen.

Es ist nicht entscheidend, mit welchem Arm oder Hand Sie Ihre Tätigkeiten / Aktivitäten ausüben. Antworten Sie einfach entsprechend Ihrer Fähigkeiten, egal wie Sie die Aufgaben meistern konnten.

Teil A:

Bitte Schätzen Sie Ihre Fähigkeiten ein, folgende Tätigkeiten / Aktivitäten in der letzten Woche auszuführen, indem Sie die entsprechende Zahl einkreisen.

| | keine Schwierigkeiten | wenig Schwierigkeiten | merkliche Schwierigkeiten, aber machbar | erhebliche Schwierigkeiten | nicht möglich |
|--|-----------------------|-----------------------|---|----------------------------|---------------|
| 1. Ein Marmeladen-, Einmach-, Honigglas öffnen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Schreiben | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Schlüssel umdrehen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Eine Mahlzeit zubereiten | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Eine schwere Tür aufstoßen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Etwas auf ein Regal über Kopfhöhe stellen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|---|----------------------------|---------------|
| 7. Schwere Hausarbeit (Boden putzen, Wände abwaschen) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Garten- oder Hofarbeit | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Betten machen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | keine Schwierigkeiten | wenig Schwierigkeiten | merkliche Schwierigkeiten, aber machbar | erhebliche Schwierigkeiten | nicht möglich |
| 10. Eine Einkaufstüte oder Aktenkoffer tragen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Schwere Gegenstände tragen (über 10 kg) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Eine Glühbirne über Kopf auswechseln | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Haare waschen oder fönen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Den Rücken waschen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Einen Pullover anziehen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Ein Messer benutzen, um Lebensmittel zu schneiden | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Freizeitaktivitäten, die wenig körperliche Anstrengung verlangen (z. B. Karten spielen, Stricken, usw.) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Freizeitaktivitäten, bei denen Sie Ihren Arm mit mehr oder weniger | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| Anstrengung benutzen (z. B. Tennis, Heimwerken, Golf, usw.) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 19. Freizeitaktivitäten, bei denen Sie Ihren Arm frei bewegen (Badminton, Frisbee, Squash) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Am Straßenverkehr teilnehmen oder öffentliche Verkehrsmittel benutzen, um von einem Platz zum anderen zu gelangen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Sexuelle Aktivität | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

22. In welchem Ausmaß haben Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme Ihren normalen sozialen Kontakt zu Familie, Freunden, Nachbarn oder anderen Gruppen während der letzten Woche beeinflusst?

| | | | | |
|-----------------|------|----------|----------|--------|
| überhaupt nicht | kaum | merklich | deutlich | extrem |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

23. Waren Sie in der vergangenen Woche durch Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme in Ihrer Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten eingeschränkt?

| | | | | |
|-----------------|------|----------|----------|--------|
| überhaupt nicht | kaum | merklich | deutlich | extrem |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Teil B:

Bitte schätzen Sie die Schwere der folgenden Symptome während der letzten Woche ein. (Bitte kreisen Sie die entsprechende Zahl ein)

| | keine | wenig | mittel | erheblich | extrem |
|---------------------------------------|-------|-------|--------|-----------|--------|
| 24. Schmerzen in Schulter, Arm, Hand | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. Schmerzen in Schulter, Arm, Hand, | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

nachdem Sie eine bestimmte Tätigkeit ausgeführt haben

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 26. Kribbeln (Nadelstiche) in Schulter, Arm, Hand | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. Schwächegefühl in Schulter, Arm, Hand | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. Steifheit in Schulter, Arm, Hand | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

29. Hatten Sie in der letzten Woche Schlafstörungen wegen der Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand?

| | | | | |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|---|
| keine Schwierigkeiten | wenig Schwierigkeiten | merkliche Schwierigkeiten | erhebliche Schwierigkeiten | soviel Schwierigkeiten, ich nicht schlafen konnte |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

30. Durch meine Probleme in Schulter, Arm oder Hand fühle ich mich weniger fähig, mein Selbstvertrauen ist eingeschränkt und ich kann mich weniger nützlich machen.

| | | | | |
|---------------------------|-----------------|---|-----------|----------------|
| stimme überhaupt nicht zu | stimme nicht zu | weder Zustimmung noch Ablehnung, weiß nicht | stimme zu | stimme sehr zu |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Teil C:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den Einfluss, das Ihr Schulter-, Arm- oder Handproblem auf das Spielen Ihres Musikinstrumentes oder das Ausüben Ihres Sports hat.

Wenn Sie mehr als ein Instrument oder mehr als eine Sportart ausführen, so geben Sie bitte an, welches Instrument oder welche Sportart für Sie am wichtigsten ist:

Bitte kreisen Sie die Zahl ein, die Ihre körperlichen Fähigkeiten in der letzten Woche am besten beschreibt.

Hatten Sie irgendwelche Schwierigkeiten:

| | keine Schwierigkeiten | wenig Schwierigkeiten | merkliche Schwierigkeiten, aber machbar | erhebliche Schwierigkeiten | nicht möglich |
|--|-----------------------|-----------------------|---|----------------------------|---------------|
| 1. In der üblichen Art und Weise Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Wegen der Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. So gut wie Sie es gewohnt waren, Ihr Musikinstrument zu spielen oder Sport zu treiben | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Ihre gewohnte Zeit mit dem Spielen Ihres Musikinstrumentes oder mit Sporttreiben zu verbringen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Anhang 4: Patientendaten Neutral-0-Methode

| Neutral-0-Methode | Pat 3 | Pat 6 | Pat 8 | Pat 11 | Pat 12 | Pat 13 | Pat 14 | Pat 15 |
|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| re Handgelenk Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li Handgelenk Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| re radial/ulnar | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li radial/ulnar | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| Beugedefizit re D2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit re D3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit re D4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit re D5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit li D2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit li D3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit li D4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Beugedefizit li D5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit re D2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit re D3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit re D4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit re D5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit li D2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit li D3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit li D4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Streckdefizit li D5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| re DaumenGG Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li DaumenGG Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| re DaumenEG Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li DaumenEG Ex/Flex | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| re Daumen Abd/Add | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li Daumen Abd/Add | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| re Daumenopposition | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| li Daumenopposition | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei | frei |
| re Pinch D2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| re Pinch D3 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| re Pinch D4 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| re Pinch D5 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| li Pinch D2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| li Pinch D3 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| li Pinch D4 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| li Pinch D5 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |
| re Handspanne | 21 | 24 | 19 | 18 | 22 | 20 | 22 | 20 |
| li Handspanne | 20 | 22 | 20 | 23 | 21 | 20 | 22 | 20 |
| re Umfang HG | 19 | 21,5 | 19 | 18 | 20 | 18 | 19 | 17 |
| li Umfang HG | 18 | 21 | 19 | 18 | 21 | 17,5 | 19 | 17 |
| re Umfang Mittelhand | 22 | 25,5 | 22 | 23 | 22 | 20 | 25 | 19 |
| li Umfang Mittelhand | 21 | 26 | 22 | 22,5 | 23 | 19,5 | 25 | 19 |

| Neutral-0-Methode | Pat 1 | Pat 2 | Pat 4 | Pat 5 | Pat 7 | Pat 9 | Pat 10 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| re Handgelenk Ex/Flex | 35-0-45 | 50-0-60 | 50-0-60 | 0-5-0 | 40-0-70 | frei | 0-0-50 |
| li Handgelenk Ex/Flex | 50-0-65 | 60-0-55 | 50-0-70 | 0-15-15 | 50-0-60 | 25-0-45 | 25-0-40 |
| re radial/ulnar | 35-0-20 | 25-0-35 | 30-0-40 | 0-10-0 | 30-0-30 | frei | 10-0-5 |
| li radial/ulnar | 40-0-30 | 35-0-45 | 40-0-40 | 0-10-5 | 25-0-35 | 35-0-35 | 30-0-20 |
| Beugedefizit re D2 | 0 | 0 | 0 | 8 | 3 | 0 | 7 |
| Beugedefizit re D3 | 0 | 0,5 | 0 | 8,5 | 2 | 0 | 5,5 |
| Beugedefizit re D4 | 0 | 0 | 0 | 8,5 | 3 | 0 | 2,5 |
| Beugedefizit re D5 | 0 | 0 | 0 | 6,5 | 4 | 0 | / |
| Beugedefizit li D2 | 0 | 0 | 0 | 2,5 | 0 | 0 | 5 |
| Beugedefizit li D3 | 0 | 0 | 0 | 2 | | 0 | 5,5 |
| Beugedefizit li D4 | 0 | 0 | 2 | 1,5 | 0 | 0 | 5 |
| Beugedefizit li D5 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0,5 | 4 |
| Streckdefizit re D2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 5 |
| Streckdefizit re D3 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 | 8 |
| Streckdefizit re D4 | 0 | 0 | 0 | 6,5 | 0 | 0 | 7 |
| Streckdefizit re D5 | 2 | 0 | 0 | 5 | 1,5 | 0 | / |
| Streckdefizit li D2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 6 |
| Streckdefizit li D3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 7 |
| Streckdefizit li D4 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 6 |
| Streckdefizit li D5 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 3,5 |
| re DaumenGG Ex/Flex | 0-0-30 | 0-0-20 | 0-0-65 | 0-0-10 | 0-0-30 | frei | 0-0-45 |
| li DaumenGG Ex/Flex | 0-0-40 | 0-0-20 | 0-0-50 | 0-0-20 | 0-0-45 | frei | 0-0-0 |
| re DaumenEG Ex/Flex | frei | frei | 0-0-45 | 0-0-10 | 45-0-0 | frei | 45-0-0 |
| li DaumenEG Ex/Flex | frei | frei | 0-0-50 | 0-0-10 | frei | 0-0-45 | 0-0-45 |
| re Daumen Abd/Add | 0-0-50 | 0-0-50 | 0-0-55 | 0-0-10 | 0-0-40 | frei | 0-0-10 |
| li Daumen Abd/Add | 0-0-60 | 0-0-50 | 0-0-45 | 0-0-10 | 0-0-45 | 0-0-50 | 0-0-30 |
| re Daumenopposition | 0-0-40 | 0-0-40 | 0-0-50 | 0-0-10 | 0-0-35 | frei | 0-0-10 |
| li Daumenopposition | 0-0-60 | 0-0-40 | 0-0-50 | 0-0-10 | 0-0-45 | frei | 0-0-5 |
| re Pinch D2 | ja | ja | ja | nein | ja | ja | nein |
| re Pinch D3 | ja | ja | ja | n | ja | ja | ja |
| re Pinch D4 | ja | ja | ja | nein | ja | ja | nein |
| re Pinch D5 | ja | ja | ja | nein | ja | ja | nein |
| li Pinch D2 | ja |
| li Pinch D3 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | nein |
| li Pinch D4 | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein |
| li Pinch D5 | ja | ja | ja | nein | ja | nein | nein |
| re Handspanne | 19 | 21 | 22 | 15 | 17 | 23 | 10 |
| li Handspanne | 21 | 21 | 21 | 18 | 18 | 20 | 11 |
| re Umfang HG | 18 | 17,5 | 19 | 20,5 | 17,5 | 20 | 18,5 |
| li Umfang HG | 17,5 | 17 | 19 | 19 | 17 | 21 | 16,5 |
| re Umfang Mittelhand | 22 | 21 | 25 | 23,5 | 20 | 23 | 18 |
| li Umfang Mittelhand | 1 | 21 | 25 | 23 | 19 | 24 | 18 |

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Flavia Radke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Einfluss enzymatischen Debridements II-III°iger Verbrennungen mittels NexoBrid® auf chirurgische Behandlungsnotwendigkeiten und Langzeitergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Handverbrennungen

/

Influence of enzymatic debridement of II-III degree burns with NexoBrid® on surgical treatment necessity and long term results with special consideration of hand burns

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Es bestehen keinerlei Beziehung zur Marke NexoBrid® der Firma MediWound und daher vollständige Unbefangenheit sowie kein Interessenkonflikt.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

20.10.2020

Datum

Unterschrift

10. CURRICULUM VITAE

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11. DANKSAGUNG

Auf diesem Wege möchte ich mich herzlich bei vielen lieben Menschen bedanken, ohne deren Mithilfe und Unterstützung diese Dissertationsschrift nicht zustande gekommen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Delmo Walter und Herrn Dr. Hartmann für die Themenvergabe, die hervorragende Betreuung und die freundliche Hilfe bei der Ausarbeitung dieser Dissertation.

Außerordentlich möchte ich mich zudem bei Dr. Sander für die intensive Betreuung bedanken. Ohne seine mühevollen Geduld sowie seine Motivation wäre diese Arbeit in diesem Umfang nicht zustande gekommen. Mir werden stets zweckdienliche Diskussionen auf intellektueller und persönlicher Ebene, kritische Betrachtungen, konstruktive Anmerkungen sowie moralischer Beistand in Erinnerung bleiben.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten, welche mit ihrer freiwilligen Teilnahme an den Untersuchungen und ihrem offenen Entgegenkommen die Durchführung dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.

Bezüglich der Hilfe in Fragen IT, Statistik und Cutometerhandhabung möchte ich mich bei Herrn Schilling, Herrn Güthoff, Herrn Giretzlehner und Herrn PD Dr. Lumenta bedanken, welche sich für mich Zeit nahmen und mir mit Rat und Tat beiseite standen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinen Wegbestreitern Maren von Loh, Özlem Aksünger und Kyra von Horn, welche mich immer wieder in schwierigen Zeiten motiviert, mich unterstützt und mit dem Korrekturlesen meiner Arbeit unendlich viel geholfen haben. Wahre Freunde sind von unschätzbarem Wert.

Abschließend gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, meinem Bruder und vor allem meinem Ehemann und meiner Tochter. Ihre permanente Unterstützung und ihr Verständnis haben meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht. Für euren Rückhalt und eure Liebe während meiner gesamten Studien- und Promotionszeit möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken.