

Aus dem Lehrstuhl für Pathologie
Professor Dr. med. Matthias Evert
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Celine Luise Seigel

2024

Aus dem Lehrstuhl für Pathologie
Professor Dr. med. Matthias Evert
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Celine Luise Seigel

2024

Dekan:	Prof. Dr. med. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christoph Brochhausen-Delius
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Stephan Schreml
Tag der mündlichen Prüfung:	22. April 2024

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER DISSERTATION

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Aufbau der Arbeit

2.2 Durchführung der Literaturrecherche

2.3 Verwendete Software

3. LITERATURDISKUSSION

3.1 Thermische Läsionen

3.1.1 Epidemiologie

3.1.2 Ursachen von thermischen Läsionen

3.1.2.1 Verbrennungen

3.1.2.2 Verbrühungen

3.1.2.3 Elektroschäden

3.1.2.4 Verätzungen

3.1.2.5 Erfrierungen

3.1.2.6 Weitere Ursachen

3.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese thermischer Läsionen

3.1.3.1 Lokale Reaktionen der Haut

3.1.3.2 Stadieneinteilung

3.1.3.3 Komplikationen

3.1.3.3.1 Verbrennungskrankheit

3.1.3.3.2 Inhalationstrauma

3.1.3.3.3 Weitere Komplikationen

3.1.3.4 Prognostische Faktoren

3.2 Histopathologische Veränderungen nach thermischen Läsionen

3.2.1 Bezug zu den Verbrennungsstadien

3.2.2 Strukturelle Veränderungen der Gewebefasern

3.3 Elektrochirurgie

3.3.1 Grundprinzip und geschichtlicher Hintergrund

3.3.2 Begriffsdefinitionen

3.3.3 Physikalische Grundlagen

3.3.4 Anwendungstechniken

- 3.3.5 Histologische Veränderungen bei elektrochirurgischen Eingriffen
- 3.3.6 Vor- und Nachteile der Elektrochirurgie
- 3.3.7 Anwendungsbereiche der Elektrochirurgie
- 3.4 Wundheilung von thermischen Läsionen
 - 3.4.1 Stadien der Wundheilung
 - 3.4.1.1 Entzündungsphase
 - 3.4.1.2 Proliferative Phase
 - 3.4.1.3 Reparative Phase
 - 3.4.1.4 Narbenphase
 - 3.4.2 Komplikationen der Wundheilung
 - 3.4.3 Chronifizierung von thermischen Läsionen
 - 3.4.4 Möglichkeiten zum Monitoring sowie Signalmoleküle und Mediatoren zur Optimierung der Wundheilung
- 3.5 Therapie
 - 3.5.1 Akutbehandlung
 - 3.5.2 Maßnahmen zur lokalen Wundversorgung
 - 3.5.3 Therapeutisches Vorgehen bei Erfrierungen
 - 3.5.4 Zusammenfassung der Therapie und Nachsorge
- 4. DISKUSSION
- 5. ZUSAMMENFASSUNG
- 6. ANHANG
 - 6.1 Abbildungsverzeichnis
 - 6.2 Tabellenverzeichnis
 - 6.3 Abkürzungsverzeichnis
- 7. LITERATURVERZEICHNIS
- 8. DANKSAGUNG

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER DISSERTATION

Mit einer Fallzahl von mehr als einer halben Million Brandverletzter pro Jahr in Deutschland und davon über 2000 intensivpflichtigen Patienten (Stand 2018) sind thermische Läsionen in der Literatur ein häufig diskutiertes Thema (Rennekampff et al. 2020). In diese jährlich erhobene Fallzahl fließen allerdings lediglich die Fälle von Brandverletzungen ein, die zu einer ärztlichen Behandlung, stationären Aufnahme oder zum Todesfall führen. Kleinere thermische Läsionen hingegen werden statistisch meist nicht erfasst. Deshalb ist davon auszugehen, dass die absolute Fallzahl deutlich höher anzusetzen ist, was die Notwendigkeit von intensiver Erforschung auf diesem Teilgebiet der Medizin unterstreicht.

Die prozentual häufigste Ursache für thermische Läsionen der Haut stellt mit 44,9% die Verbrennung durch eine direkte Flammeneinwirkung dar. Neben den ebenfalls häufig auftretenden Verbrühungen (25,9%), kommt es außerdem aufgrund von Explosionen, dem Kontakt zu heißen Gegenständen, Elektrounfällen und chemischen Noxen zu Brandverletzungen (Rennekampff et al. 2020). Da thermische Läsionen, die durch den Einfluss von elektrischem Strom entstehen, mit circa (ca.) 5% nur einen kleinen Anteil an der Gesamtheit aller Brandverletzungen ausmachen, werden deren Auswirkungen auf das Gewebe in der aktuellen Literatur häufig nur oberflächlich diskutiert. Im Gegensatz dazu sind die thermischen Veränderungen bei der Elektrochirurgie relativ gut untersucht (Elliott 1966; Tucker et al. 1997). Die gewebespezifischen Veränderungen, die sich entsprechend der Ursache der thermischen Läsion unterscheiden lassen, sollen anhand von Literaturdaten weiter zusammenfassend diskutiert werden.

Häufig steht die stadienabhängige Therapie von thermischen Läsionen im Mittelpunkt. Dabei werden neben der Notfall- und Akutbehandlung von Brandverletzungen sowie der autologen Hauttransplantation immer mehr moderne Hautersatzmaterialien, also synthetische und natürliche Dressings und Tissue-Engineering-Strategien intensiv untersucht, so dass sich der aktuelle Stand der Forschung sehr schnell weiterentwickelt (Daigeler et al. 2015; Meurer et al. 2009; (Vig et al. 2017).

Interessante Ansätze bieten Publikationen zur Erforschung von Parametern, die eine Aussage über den Verlauf der Wundheilung treffen lassen. Die Pathophysiologie der Wundheilung ist hierbei als ein kaskadenartiger Prozess, in den zelluläre und humorale Funktionsparameter involviert sind, relativ gut bekannt (Brochhausen et al.

2012; Brochhausen et al. 2011; Behm et al. 2012). Immer mehr in den Mittelpunkt rücken deshalb Überlegungen zu möglichen Zielmolekülen, die einen Einfluss auf die Wundheilung, insbesondere nach Brandverletzungen unterschiedlicher Ursache, nehmen können. Offen bleibt bisher, ob dabei Erkenntnisse über akute und chronische Wunden, die nicht durch thermische Noxen entstanden sind, auf Brandverletzungen übertragbar sind.

Diese Literaturarbeit soll neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen aus der aktuellen Literatur identifizieren und im Hinblick auf neue Therapiemethoden und Möglichkeiten zum Monitoring von Brandwunden unterschiedlicher Genese diskutieren. Dabei werden zunächst die Grundlagen des Themas, also die geweblichen Veränderungen bei Brandverletzungen, deren mögliche Ursachen sowie die Folgen von Brandverletzungen erläutert. Es folgt ein Überblick über die histopathologischen Veränderungen der Brandwunde, wobei ein Bezug zu den gängigen Stadieneinteilungen hergestellt werden soll.

Ein besonderes Augenmerk soll auf thermische Schäden durch elektrischen Strom gelegt werden. Als Beispiel für die thermischen Gewebeveränderungen durch Stromeinwirkungen soll die Elektrochirurgie herangezogen werden, da sowohl die Pathophysiologie als auch die Gewebeveränderungen gut in der Literatur belegt sind. In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob aus dem Wissen der Elektrochirurgie allgemeine Rückschlüsse auf die pathophysiologischen Veränderungen durch Stromeinwirkung bei Stromunfällen gezogen werden können.

Einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit stellen die Auswirkung der Pathophysiologie der Brandwunden und deren Einfluss auf die Wundheilung dar. In diesem Zusammenhang sollen aus der aktuellen Literatur innovative Mediatoren und Signalmoleküle identifiziert werden, die entweder interessante Zielmoleküle für neue Therapiestrategien zur Optimierung der Wundheilung darstellen oder aber Hinweise zur Ausbreitung der Gewebeschädigung über die eigentliche Wundfläche hinaus und zum Schweregrad der Gewebeverletzung geben. Dieser Aspekt soll in der Arbeit anhand von aktuellen Publikationen diskutiert werden und in einem Ausblick über die Möglichkeit zur experimentellen Testung neuer potenzieller Mediatoren und Signalmoleküle aufgezeigt werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Aufbau der Arbeit

Bei der vorliegenden Dissertationsschrift „Neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen“ handelt sich um eine strukturierte Literaturlarbeit, basierend auf standardisierten Rechercheergebnissen auf Plattformen medizinischer Fachliteratur. Im ersten Teil der Arbeit wird die aktuelle Literatur zum Thema zusammenfassend erläutert. Dabei stehen thermische Läsionen, deren Wundheilung sowie das therapeutische Vorgehen im Fokus. Nach der Betrachtung von epidemiologischen und ätiologischen Gesichtspunkten, liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Pathophysiologie und Pathogenese sowie auf histologischen Charakteristika von thermischen Läsionen. Des Weiteren bildet die Elektrochirurgie einen Unterpunkt des Hauptteils der Arbeit. Dabei werden nach Betrachtung des geschichtlichen Hintergrunds, außerdem die physikalischen Grundlagen, verschiedene Anwendungstechniken und -bereiche sowie histologische Veränderungen nach elektrochirurgischen Eingriffen beschrieben. Nach genauerer Betrachtung der Wundheilung von thermischen Läsionen der Haut, rückt abschließend deren Therapie in den Mittelpunkt der Arbeit. Augenmerk soll dabei sowohl auf das gängige Therapieschema als auch auf moderne therapeutische Ansätze gelegt werden. Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der kritische Betrachtung von Signalmolekülen und Parametern zur Optimierung der Wundheilung. Es folgt die vergleichende Betrachtung der histologischen Auswirkungen nach elektrochirurgischen Eingriffen mit der Histologie von thermischen Läsionen, die durch den Einfluss von elektrischem Strom entstanden sind. Des Weiteren werden moderne Verfahren zur Herstellung von Hautersatzmaterialien fokussiert, wobei besonders Ansätze zum Tissue-Engineering diskutiert werden.

2.2 Durchführung der Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden die gängigen Plattformen medizinischer Fachliteratur herangezogen. Dabei kam die Public Medline-Oberfläche, kurz PubMed der Medline-Datenbank der National Library of Medicine (NLM) zum Einsatz. Es folgten weiterführende Recherchen und Volltextsuchen mithilfe der Suchmaschine Google Scholar. Neben Fachpublikationen, die in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden und in elektronischen Datenbanken hinterlegt sind, wurden zudem aktuelle Buchpublikationen berücksichtigt. Zunächst wurden die wichtigsten

Suchbegriffe definiert. In der Online Ausgabe des Roche Lexikon Medizin findet man unter dem Begriff „Brandwunde“ außerdem den Begriff „Verbrennung“ (englisch „burn“). Dem Stichwort „Verbrennung“ wurde bei der Online-Suche nach Büchern über die Universitätsbibliothek Regensburg noch „der Haut“ beigefügt, um die Ergebnisse fachlich zu begrenzen. Dabei wurden 225 Ergebnisse aufgelistet. Nach einer ersten Sichtung der Literatur, folgten schließlich zahlreiche themenorientierte Recherchen über die Medline-Datenbank. Die Literaturrecherche wurde im Zeitraum 04.2018 - 07.2022 durchgeführt. Die Zahlenangaben im weiteren Verlauf entsprechen der abschließenden Recherche am 25.07.2022. Entsprechend der Gliederung der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bei der Literaturrecherche zunächst drei Schwerpunkte gesetzt. Diese waren Brandwunden (burns), Elektrochirurgie (electrosurgery) und Wundheilung (wound healing). Die Suche wurde jeweils auf Reviews begrenzt. Schließlich erfolgte eine weitere Einschränkung der Suchergebnisse entsprechend ihres Erscheinungsjahres (siehe Tabelle 1 - 3).

Im weiteren Verlauf rückten dann die folgenden Begriffe in den Vordergrund der Literaturrecherche: Brandwunden und deren Auswirkungen auf das Gewebe – Veränderungen der Gewebefasern – Einflüsse der Pathophysiologie der Brandwunde auf die Wundheilung – Chronifizierung von Brandwunden – Zielmoleküle zur Optimierung der Wundheilung – Therapiemaßnahmen – topische Behandlungsmöglichkeiten von Brandwunden – Débridement – Antiseptika – Hautersatzmaterialien – Hauttransplantationsverfahren – Tissue Engineering – Skingineering

Tabelle 1: Literaturrecherche zum Thema Brandwunden

burns	Einträge gesamt	Reviews	Reviews, 5 Jahre	Reviews, 1 Jahr
anatomy and histology OR classification	7115	491	64	10
diagnosis OR diagnostic imaging	3041	420	48	4
epidemiology OR ethnology OR etiology	26465	2195	260	40
pathology OR physiology OR physiopathology	17059	1358	133	13
mortality	2523	135	10	-
complications	12627	1160	141	28
drug therapy	4630	352	46	17
immunology	1976	192	12	-
metabolism	6843	392	41	6
microbiology	1948	102	9	2
rehabilitation OR nursing	2346	249	26	-

therapy OR radiotherapy	30924	3048	402	63
surgery	8435	594	71	11

Tabelle 2: Literaturrecherche zum Thema Elektrochirurgie

electrosurgery				
	Einträge gesamt	Reviews	Reviews, 5 Jahre	Reviews, 1 Jahr
history OR classification	53	9	1	-
instrumentation OR standards OR methods	2284	262	15	3
adverse effect	798	103	7	1
rehabilitation	2	-	-	-
therapeutic use OR therapy	811	104	7	1

Tabelle 3: Literaturrecherche zum Thema Wundheilung

wound healing				
	Einträge gesamt	Reviews	Reviews, 5 Jahre	Reviews, 1 Jahr
anatomy and histology OR classification	6268	665	158	47
cytology	23	-	-	-
diagnosis OR diagnostic imaging	2324	200	47	5
epidemiology OR ethnology OR etiology	12589	1588	398	61
physiology OR pathology OR physiopathology	37614	6148	1032	145
economics	17	1	-	-
prevention and control	2734	398	67	11
complications	2591	223	36	8
drug effects OR drug therapy OR pharmacology	22424	2115	506	65
immunology OR genetics OR enzymology	4131	729	205	30
metabolism	1133	120	38	8
microbiology	121	14	1	-
rehabilitation OR nursing	134	21	3	-
radiotherapy OR therapy	8934	1080	227	38
surgery OR transplantation	4198	345	60	13

2.3 Verwendete Software

Tabelle 4: Verwendete Software

Programm	Hersteller / Lieferant
Adobe Illustrator	Adobe Inc., San José, CA, USA
Citavi 6	Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz
Microsoft® Power Point 2019	Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland
Microsoft® Word 2019	Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland
PhotoStudio 5	ArcSoft Inc., Fremont, CA, USA

3. LITERATURDISKUSSION

3.1 Thermische Läsionen

3.1.1 Epidemiologie

Deutschlandweit stellen thermische Läsionen eine häufige Diagnosegruppe dar, die jährlich bei etwa 17.000 Patienten die stationäre Aufnahme erforderlich macht. Bei durchschnittlich 4000 Patienten pro Jahr erfolgt die Behandlung in einem speziell ausgewiesenen Zentrum für Brandverletzte. Es ist anzunehmen, dass die tatsächliche Anzahl von Brandverletzten pro Jahr noch deutlich höher anzusetzen ist, da nur die stationär aufgenommenen Fälle und solche, die letal verlaufen, in die aufgeführte Statistik eingehen. Etwa 350.000 Patienten werden jährlich von niedergelassenen Ärzten aufgrund thermischer Läsionen behandelt. Das Ausmaß der thermischen Läsion umfasst dabei ein weites Spektrum und reicht von kleinflächigen Brandblasen bis hin zu schwersten Verletzungen der Haut, die bei jährlich ca. 10% der Patienten letal verlaufen. Die Letalität ist dabei seit dem Jahr 2002 um 30% zurückgegangen, was auf immer spezialisierter und besser ausgestattete Verbrennungszentren und modernere Behandlungsstrategien schließen lässt (Lehnhardt et al. 2016; Malisiewicz et al. 2018; Hartmann and Ottomann 2010; Adams and Trentz 2007; Daigeler et al. 2015; Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2021).

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben pro Jahr weltweit ca. 300.000 Menschen allein infolge von direkter Feuereinwirkung. Hinzu kommen weitere Todesopfer nach Verbrühungen, chemischen oder elektrischen Verbrennungen, dann meist infolge von Arbeitsunfällen. Auffällig erscheint, dass nach geographischer Verteilung die Mehrheit der letal verlaufenden thermischen Läsionen in Niedrig- und Mitteleinkommensländern vor allem in afrikanischen und südostasiatischen Regionen vorkommt (WHO 2008). Im Laufe des Lebens erleiden ca. 20% aller Menschen eine behandlungsbedürftige thermische Läsion, wobei die Ursache dieser Verletzung sehr unterschiedlicher Natur sein kann (siehe auch 3.1.2 Ursachen von thermischen Läsionen) (Adams and Trentz 2007). Gemäß des Verbrennungsregisters der deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV) konnten für das Jahr 2020 (Jan. - Dez.) bei 37 teilnehmenden Kliniken 3558 brandverletzte Patienten dokumentiert werden, davon sind 73% Kinder. Zum Zeitpunkt der Klinikeinlieferung sind Erwachsene durchschnittlich 48,3 Jahre und Kinder 3,0 Jahre alt. Die

Patientengruppe der Erwachsenen besteht zu 71% aus Männern und zu 29% aus Frauen. Bei den Kindern unterscheiden sich die geschlechtsspezifischen Fallzahlen weniger deutlich, durchschnittlich 58% der Patienten sind Jungen und 42% Mädchen. In 73% der Fälle ereignen sich thermische Läsionen im häuslichen Umfeld, in 18% der Fälle handelt es sich um einen Arbeitsunfall. Lediglich 1% der thermischen Verletzungen entstehen infolge eines Verkehrsunfalls. Nicht zu vergessen sind außerdem thermische Läsionen mit suizidaler Absicht, die ca. 5% ausmachen.

Bei stationärer Aufnahme des Patienten folgt ein in seiner Dauer entsprechend des Verbrennungsgrades stark variierender, im Mittel ca. zwölf-tägiger Klinikaufenthalt (Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2021; Bruch, H.P., Trentz O. 2013; Rennekampff et al. 2020).

3.1.2 Ursachen von thermischen Läsionen

Thermische Läsionen sind auf ein breites Spektrum verschiedenster Ursachen zurückzuführen. Dies ist besonders in Bezug auf die Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung (Lehnhardt et al. 2016).

Bei Erwachsenen ist die Verbrennung durch eine offene Flamme oder eine Verpuffung (rund 55%) die häufigste Ursache der thermischen Läsion. Des Weiteren sind mit ca. 22% aller Fälle Verbrühungen sehr häufig. Außerdem treten Explosionsverletzungen (ca. 5%), Kontaktverbrennungen durch Feststoffe (ca. 6%) und Verletzungen durch elektrischen Strom (ca. 5%) auf. Letztere stellen eine Sonderform der thermischen Läsion dar. Der übrige Anteil der thermischen Verletzungen ist auf Sonneneinwirkung, Fettverbrennungen, Reibungen oder ähnliches zurückzuführen. Chemische Verätzungen hingegen (ca. 3%) zählen genau genommen nicht zu den thermischen Läsionen. Die durch Einwirkung von Säuren oder Laugen entstandenen Schädigungen der Haut rufen dennoch mit thermischen Läsionen vergleichbare pathologische Veränderungen hervor, weshalb sie hier der Vollständigkeit halber aufgeführt werden. Bei Kindern ist typischerweise die Verbrühung mit rund 75% die häufigste Ursache der thermischen Läsion (Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2021; Daigeler et al. 2015; Malisiewicz et al. 2018; Bruch, H.P., Trentz O. 2013; Rennekampff et al. 2020).

3.1.2.1 Verbrennungen

Die Verbrennung infolge direkter Flammeinwirkung, also eine durch zu starke Hitze verursachte Schädigung des Gewebes, stellt beim Erwachsenen die häufigste Ursache einer thermischen Läsion dar. Weitere Ursachen für diese lokale Hyperthermie und ihre Folgen können auch Wärmestrahlen oder aber heiße Gase sein. Entscheidend für den Schweregrad und somit auch für die Prognose des Traumas ist die mittlere Temperatur der Flamme, sowie die Dauer der Hitzeeinwirkung. Sekundär spielen prognostisch außerdem das Patientenalter sowie die Lokalisation der Läsion eine Rolle. Durch die große Variabilität dieser Parameter ist die Verbrennungstiefe, also die vertikale Ausdehnung histologisch nachweisbarer Veränderungen im Gewebe und das Verbrennungsausmaß (bezogen auf die betroffene Körperoberfläche) oft unterschiedlich ausgeprägt. Im Falle einer Verpuffung (Deflagration; ein rasch ablaufender Verbrennungsvorgang) ist die Einwirkzeit beispielsweise meist sehr kurz, weshalb das Verbrennungsausmaß eher beschränkt ist. Das Risiko eines Inhalationstraumas hingegen ist in diesem Fall, aufgrund der schweren Schädigung der Schleimhäute der oberen und unteren Atemwege, sehr hoch (Lehnhardt et al. 2016; Malisiewicz et al. 2018; Bruch, H.P., Trentz O. 2013; Riede et al. 2004). Kommt die Haut in Kontakt mit heißen Gegenständen zum Beispiel aus Metall oder Kunststoff spricht man von einer Kontaktverbrennung. Dabei ist das Ausmaß der thermischen Läsion meist begrenzt, allerdings muss entsprechend der Einwirkdauer und der Temperatur des Gegenstandes mitunter mit sehr tiefen dermalen Läsionen (Grad III - IV) gerechnet werden (Lehnhardt et al. 2016).

3.1.2.2 Verbrühungen

Eine ebenfalls häufig auftretende Ursache von thermischen Läsionen ist die Verbrühung mit heißem Wasser, Wasserdampf oder anderen heißen Flüssigkeiten. Das Ausmaß der thermischen Läsion wird in diesem Fall durch die Dauer der Hitzeeinwirkung und durch die Art der Flüssigkeit bestimmt. Entsprechend dieser beiden Einflussparameter ist der Schaden bei zähen, dickflüssigen Substanzen, aufgrund der dadurch oft längeren Einwirkdauer, schwerer.

Gerade bei Kindern spielt die Verbrühung eine entscheidende Rolle und ist bei dieser Patientengruppe die häufigste Ursache aller auftretenden thermischen Läsionen. Durch die kindliche Unerfahrenheit sind besonders Unfälle mit siedendem oder kochendem Wasser häufig (Lehnhardt et al. 2016; Riede et al. 2004). Eine

Besonderheit dieser Form der thermischen Läsionen besteht darin, dass nach Verbrühungen die sogenannte (sog.) Verbrennungskrankheit (siehe auch 3.1.3.3.1 Verbrennungskrankheit) in der Regel nicht auftritt (Reinhold 2011).

3.1.2.3 Elektroschäden

Läsionen der Haut, die durch den Einfluss von elektrischem Strom entstehen, machen mit ca. 5% einen sehr geringen Anteil an der Gesamtheit aller thermischen Läsionen aus (Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2021; Daigeler et al. 2015; Malisiewicz et al. 2018; Rennekampff et al. 2020). Entscheidender Faktor bezüglich der pathophysiologischen Auswirkungen von elektrischem Strom auf den Körper ist die Spannung. Nach Unfällen mit Niederspannung, also mit Spannungen < 1000 Volt (V), treten meist geringere Verletzungen auf. Unfälle dieser Art ereignen sich oftmals im Haushalt, also mit der gängigen Netzspannung von 230 V. Die Auswirkungen des elektrischen Stroms sind dann in den meisten Fällen lokal begrenzt, systemische Komplikationen treten selten auf und die Verbrennungstiefe ist gering. Hochspannungsunfälle hingegen, also elektrische Spannungen von > 1000 V führen zu schwerwiegenden lokalen und systemischen Auswirkungen. Entsprechend der Spannungshöhe bildet der Körper beziehungsweise (bzw.) die Hautbarriere einen elektrischen Widerstand, infolgedessen es zu einer starken Hitzeentwicklung und einer ausgeprägten Nekrose kommt. Neben der lokalen Koagulationsnekrose folgen bei Beteiligung der Muskulatur außerdem ein enormer Anstieg des Myoglobins im Serum und Urin (es färbt sich typischerweise braun) sowie häufig auch kardiale Komplikationen. Deshalb treten bei Hochspannungsunfällen meist schwere systemische Folgen auf und machen eine intensivmedizinische Betreuung der Patienten mit Volumensubstitution und meist radikal chirurgischen Maßnahmen zwingend erforderlich. Ein elektrophysikalisches Phänomen stellen sog. Lichtbögen dar. Dabei kommt es in der Nähe von Hochspannungsleitern zum Stromfluss durch ein normalerweise nicht-leitendes Gas. Dies kann unter anderem durch eine hohe Luftfeuchtigkeit begünstigt werden, es entsteht ein Spannungsüberschlag. Infolgedessen kann es zu schweren Folgen für den Organismus kommen, die nicht allein auf die entstehende Hitze, sondern auch auf die hohe freigesetzte Energie zurückzuführen sind. Es resultieren leichte bis schwere ausgedehnte Verbrennungen, die mitunter mit explosionsartigen Weichteilläsionen einhergehen. Die für Elektrounfälle charakteristischen und makroskopisch erkennbaren

Strommarken (siehe auch 4. Diskussion) können bei dieser Form fehlen (Lehnhardt et al. 2016).

3.1.2.4 Verätzungen

Dermale Läsionen, die nicht auf eine thermische Noxe zurückzuführen sind, entstehen durch die Einwirkung von Säuren oder Laugen auf der Haut. Infolge derer kommt es zwar eher selten zur Nekrose der Hautweichteile, jedoch verhalten sich chemische Verätzungen histopathologisch ähnlich den thermischen Läsionen, sodass sie gemäß der in der Verbrennungsmedizin gängigen Therapiestrategien (siehe auch 3.5 Therapie) behandelt und der Vollständigkeit halber hier aufgeführt werden. Das Ausmaß der Verätzung der Haut entspricht der Konzentration der ätzenden Substanz, wobei Säuren zu Koagulationsnekrosen, Laugen hingegen, durch ihre Reaktion mit körpereigenen Proteinen, zu Kolliquationsnekrosen führen. Eine sofortige Neutralisation, möglichst noch am Unfallort, stoppt die Ausbreitung der Verätzung. Eine Sonderstellung nehmen Verätzungen durch Flusssäure (HF) ein. Die wässrige Lösung von Fluorwasserstoff, farblos und hochgiftig, weist eine sehr hohe Lipidlöslichkeit auf. Sie bindet körpereigenes Kalzium und Magnesium, wird sehr schnell resorbiert und penetriert die Hautbarriere tief. Verätzungen mit Flusssäure sind umgehend durch Unterspritzung mit Kalziumglukonat zu neutralisieren.

Im weiteren Behandlungsverlauf von dermalen Verätzungen ist, wie bei den thermischen Läsionen, entsprechend der Verätzungstiefe über die Therapie zu entscheiden. Meist ist bei entsprechender Tiefe der Läsion ein vollständiges Débridement des betroffenen Areals und eine Hauttransplantation erforderlich (Lehnhardt et al. 2016).

3.1.2.5 Erfrierungen

Durch Kälte induzierte thermische Läsionen treten in Zentraleuropa selten auf. Den Angaben aus mehreren westdeutschen Verbrennungszentren zufolge besteht ein Verhältnis von 1:35 von kälteinduzierten zu hitzeinduzierten thermischen Läsionen (gemessen über einen Zeitraum von zehn Jahren) (Sachs et al. 2015).

Entsprechend des Grades der Temperaturminderung und der Einwirkdauer treten Erfrierungen unterschiedlichen Ausmaßes auf. Besonders häufig kommen Erfrierungen an den Akren vor, was nicht selten eine Amputation nötig macht. Verschlimmert wird das Ausmaß dieser Art der thermischen Läsion dabei durch

Immobilisation und Nässe, was auf eine zusätzliche Einschränkung der Mikrozirkulation zurückzuführen ist (Malisiewicz et al. 2018).

3.1.2.6 Weitere Ursachen

Therapeutisch eingesetzte ionisierende Strahlen sind eine Ursache für die Auslösung einer Radiodermatitis, die in unterschiedlicher Ausprägung bei rund 95% dieser Patientengruppe auftritt. Aufgrund der zytotoxischen Eigenschaften der Strahlung kommt es zur Zellapoptose, akut inflammatorischen Prozessen und zum Gewebeuntergang, was mit typischen klinischen Symptomen wie dem Erythem, Erwärmung, Pruritus und Schmerzen einhergeht. In besonders schweren Fällen sind auch Blasen, Erosionen und Ulzerationen der Haut möglich. Gemäß dem National Cancer Institute werden die Folgen der ionisierenden Strahlung in vier Schweregrade eingeteilt. Verbrennungen der Haut können bei der diagnostischen oder therapeutischen Bestrahlung mit sehr hoher Dosis entstehen (Bray et al. 2016; Singh et al. 2016).

Weiterhin sollte dem in gängigen Pfeffersprays enthaltenen Capsaicin Augenmerk gelten. Das Fettsäureamid führt bei versehentlichem oder vorsätzlichem Einsatz im Auge oder bei Inhalation zu mitunter schwerwiegenden Folgen. Bei Kontakt zu den Augen kommt es zu einer Reizung der Konjunktiven mit Schwellung und starken Schmerzen, in gravierenden Fällen mitunter zum Visusverlust. Bei Inhalation folgt ein starker Hustenreiz bis hin zum Bronchospasmus. Die augenärztliche Untersuchung von chemischer Verbrennung des Auges sowie die Kontrolle im Hinblick auf ein Inhalationstrauma sind unumgänglich. Durch Bindung an Vanilloidrezeptoren reizt Capsaicin auf zellulärer Ebene primär Nozizeptoren und inaktiviert diese dann sekundär, es folgen starke Schmerzen, eine neurogene Entzündungsreaktion und die Freisetzung von Neuropeptiden (Voegeli and Baenninger 2014).

3.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese thermischer Läsionen

In Folge der thermischen Läsion kommt es zu einer Reihe von pathophysiologischen Veränderungen mit unterschiedlichsten Auswirkungen auf den Organismus. Neben dem Verlust der natürlichen Hautbarriere als Schutz gegenüber äußeren Einflüssen spielt die Haut als größtes Organ des Menschen eine essentielle Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Wärmehaushaltes sowie beim Stoffaustausch. Außerdem übernimmt die Haut wesentliche Funktionen als Sinnesorgan (Moll et al. 2005).

3.1.3.1 Lokale Reaktionen der Haut

Schon scheinbar niedrige Temperaturen ab 45 Grad Celsius (°C) führen bei ausreichend langer Applikationsdauer (ab ca. einer Stunde) zu ersten thermisch bedingten Schädigungen der Haut, wie Eiweißdegeneration und Funktionsverlust von Enzymen. Bei einer Temperatur von 69 °C reicht bereits die Einwirkzeit von 1 Sekunde (s), um erste dermale Zellnekrosen hervorzurufen (Dugan and Nance 1977).

Dies verdeutlicht, dass das Zusammenspiel aus der Art der schädigenden Noxe und zwei weiteren Faktoren, nämlich der Temperatur und der Einwirkdauer, das Ausmaß der thermischen Schäden der Haut bestimmt.

Mit steigender Temperatur, ab durchschnittlich 60 °C, kommt es zur Denaturierung körpereigener Proteine, wodurch eine Koagulationsnekrose hervorgerufen wird. Nach primärer Vasokonstriktion folgt eine Dilatation der Gefäße und die Stase der Blutzirkulation sowie die konsekutive Bildung von Thromben. Die Extravasation von Flüssigkeit ins Interstitium, der veränderte kolloidosmotische Druck im Plasma und veränderte Kapillarinfiltrationskoeffizienten fördern die Bildung eines starken Ödems. Durch das Ödem wird der Druck im Gewebe erhöht, wodurch die Perfusion noch zusätzlich verschlechtert wird. Diese geweblichen Veränderungen breiten sich im zeitlichen Verlauf zunehmend aus und erschweren eine frühe prognostische Aussage (Daigeler et al. 2015; Lehnhardt et al. 2016; Bruch, H.P., Trentz O. 2013).

Im Hinblick auf Erfrierungen entstehen durch direkte Kälteeinwirkung vergleichbare zelluläre Schäden. Pathophysiologisch bilden sich aufgrund der einwirkenden Kälte extrazelluläre Eiskristalle aus, die die Zellmembran schädigen und aufgrund eines geänderten osmotischen Gradienten zu einer intrazellulären Dehydratation führen. In dessen Folge kommt es ebenfalls zum Zelluntergang (Petroni et al. 2014).

Nach Jackson (1953) unterscheidet man innerhalb der thermischen Läsion drei Zonen, die sich von innen nach außen schalenförmig anordnen: die Koagulationszone, die Stasezone und die Hyperämiezone (siehe auch 3.2 Histopathologische Veränderungen nach thermischen Läsionen).

3.1.3.2 Stadieneinteilung

Thermische Läsionen werden unabhängig ihrer zugrundeliegenden Ursache entsprechend der Verbrennungstiefe in unterschiedliche Grade eingeteilt. Dabei werden gemäß den Schichten der Haut, also der Epidermis, Dermis und Subkutis, meist drei, vereinzelt auch vier Grade unterschieden. Bei Grad I betreffen die pathologischen Auswirkungen der thermischen Läsion die Epidermis, bei Grad II die Epidermis und Dermis, bei Grad III reichen die Auswirkungen bis ins subkutane Fettgewebe. Zum Teil differenziert man in der Literatur noch einen vierten Grad, bei dem die thermische Läsion in noch tiefergelegenen Schichten, so zum Beispiel bis in die Muskulatur, reicht, was auch häufig unter dem Begriff Verkohlung oder Karbonisierung aufgeführt wird.

In Stadium II unterscheidet man außerdem die Untergruppe IIa, bei der obere Dermisanteile betroffen sind und epidermale Stammzellen nahe der Basalmembran sowie nahe der Hautanhangsgebilde erhalten bleiben und die Untergruppe IIb, bei der auch tiefe Dermisanteile beschädigt sind. Den Stadien entsprechend können klinische und histologische Merkmale zugeordnet werden, wobei ein fließender Übergang zwischen den Graden besteht (siehe auch 3.2. Histopathologische Veränderungen nach thermischen Läsionen). Des Weiteren ist der Schmerzverlauf für die drei bzw. vier Grade charakteristisch. Die Schmerzen nehmen zunächst stark zu, sind ab Grad IIb jedoch in der Regel stark reduziert, da die in der Dermis gelegenen Schmerzrezeptoren beschädigt sind (Daigeler et al. 2015; Lehnhardt et al. 2016; Bruch, H.P., Trentz O. 2013).

Entsprechend dem prozentualen Anteil der verbrannten Körperoberfläche (VKOF) bzw. dem „total body surface area“ (TBSA) wird das Ausmaß der thermischen Läsion bestimmt. Man differenziert zwischen leichteren Läsionen mit einer VKOF $\leq 15\%$ und schwereren Läsionen mit einer VKOF $\geq 15\%$ (Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2021).

Gemäß der Neuner-Regel nach Wallace (1951) teilt man einzelnen Körperpartien einen Anteil von 9% bzw. einen Anteil eines Vielfachen von 9% an der gesamten Körperoberfläche zu und kann so das Ausmaß der thermischen Läsion grob

abschätzen. Zu beachten ist, dass bei Kindern eine andere Verteilung verwendet wird, da der Schädel im Verhältnis zum restlichen Körper größer ist, man spricht in diesem Fall von der modifizierten Neuner-Regel (Abbildung 1).

Eine weitere Möglichkeit, um die von der thermischen Läsion betroffene Körperoberfläche abzuschätzen, bietet der Größenvergleich mit der Handinnenfläche (Palm und Langfinger). Dieser kommt vor allem bei weniger großflächigen Verbrennungen (weniger als 15% der Körperoberfläche) oder fleckiger Verteilung der Läsionen zum Einsatz. Dabei umfasst die Handinnenfläche inklusive der Finger des Patienten ca. 1% seiner Körperoberfläche ((Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. 2016; Lehnhardt et al. 2016; Bruch, H.P., Trentz O. 2013; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2021).

Ein im Vergleich dazu in Deutschland seltener verwendetes Verfahren zur Abschätzung der Verletzungsschwere und Dokumentation der VKOF ist die Lund-Browder-Chart (Lund and Browder 1944). In diese Berechnung fließen Faktoren wie das Lebensalter und unterschiedliche Körperproportionen mit ein. Körpergröße und Gewicht hingegen werden vernachlässigt, was zu Ungenauigkeiten führen kann (Haller et al. 2012). Nur erfahrenen Anwender sollten auf diese Tabelle zurückgreifen, da außerdem eine blickdiagnostische Einschätzung der Verbrennungstiefe erforderlich ist. Im Falle der Erstversorgung sind andere Möglichkeiten der Abschätzung der Verletzungsschwere vorzuziehen.

In einigen Verbrennungszentren findet zwischenzeitlich zudem eine computergestützte, dreidimensionale Erfassung der Verbrennungsfläche ihre Anwendung (Haller et al. 2009).

Erfrierungen werden ebenfalls nach den betroffenen dermalen Schichten in vier Stadien eingeteilt. Dabei wird der Grad der thermischen Läsion erst nach Erwärmen der betroffenen Gewebepartie bestimmt. Des Weiteren besteht der Einfachheit halber die Möglichkeit, lediglich oberflächliche (entspricht Grad I und II) und tiefe Erfrierungen (entspricht Grad III und IV) zu unterscheiden (McIntosh et al. 2014).

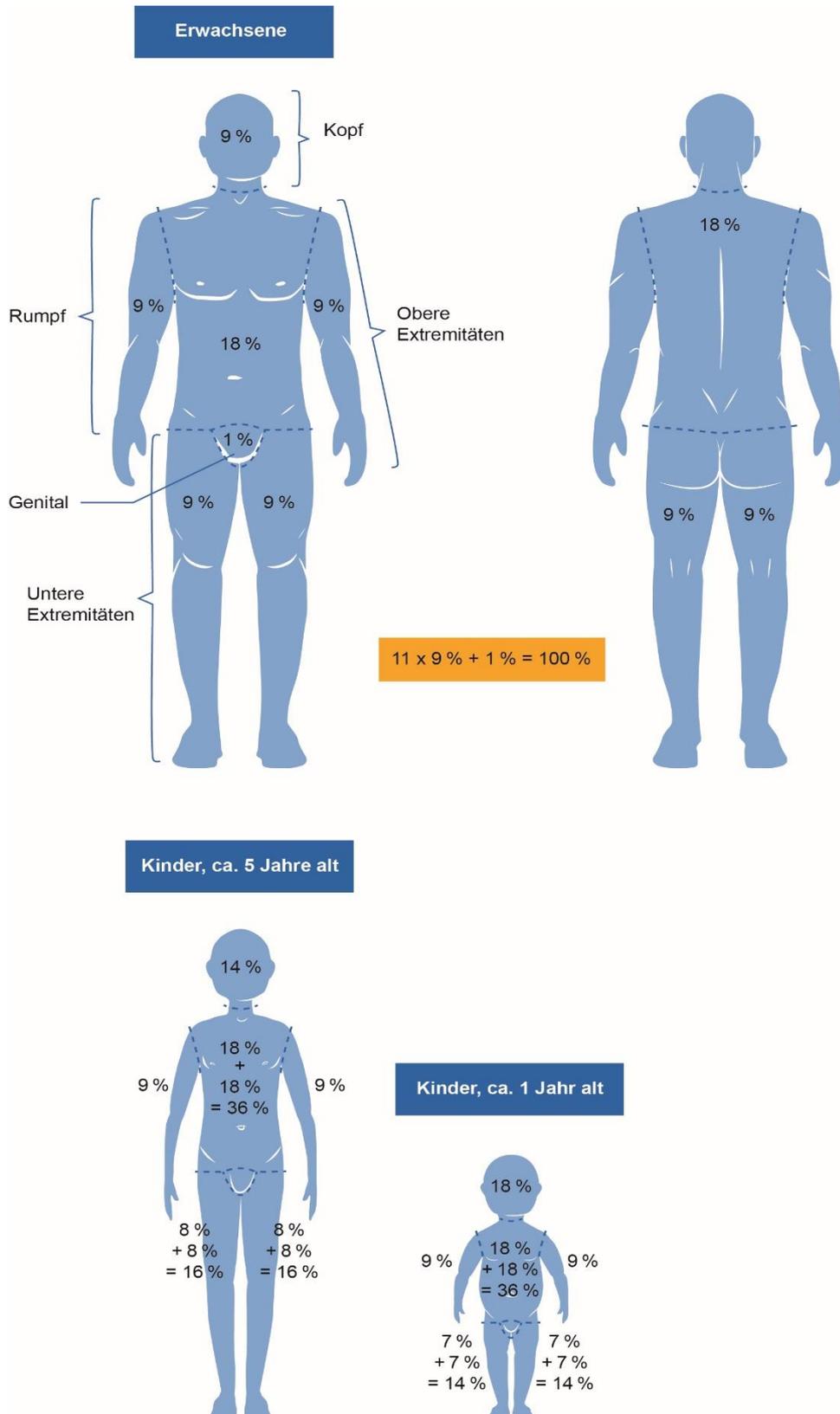


Abbildung 1: Neuner Regel nach Wallace

Sie dient zur Abschätzung der verbrannten Körperoberfläche. Dem Kopf und den oberen Extremitäten kommen jeweils 9%, dem kompletten Rumpf 36%, den unteren Extremitäten jeweils 18% und dem Genitale 1% der Körperoberfläche zu. Die modifizierte Neuner Regel mit angepassten prozentualen Anteilen gilt bei Kindern und Kleinkindern zur Abschätzung des Verbrennungsausmaßes.

3.1.3.3 Komplikationen

3.1.3.3.1 Verbrennungskrankheit

Nach thermischen Läsionen kommt es durch den Verlust der natürlichen Schutzbarriere der Haut zu einem starken Flüssigkeitsverlust. Einen noch entscheidenderen Anteil an diesem Flüssigkeitsverlust hat jedoch die Verbrennungskrankheit, die als systemische Folge von thermischen Läsionen eine entscheidende Rolle spielt.

Dabei gilt die Faustregel, dass bei Erwachsenen ab Verbrennungen zweiten Grades und einer VKOF von 20% mit der Verbrennungskrankheit gerechnet werden muss, bei Kindern bereits ab einer VKOF von 10%, bei Säuglingen schon ab 5% (Malisiewicz et al. 2018). Aufgrund der entstandenen Koagulationsnekrose werden verschiedenste Zellfragmente, Mediatoren, Toxine und proteolytische Enzyme freigesetzt. Zum besseren Verständnis der darauffolgenden immunologischen Reaktion kann das „Zwei-Hit Modell“ angewendet werden. Mit dem „First-Hit“ ist dabei das Eintreten der thermischen Läsion gemeint. Der „Second-Hit“, der eine Vielzahl von körpereigenen Reaktionen des Organismus nach sich zieht und sepsisassoziierte Symptome hervorruft (Groeneveld 1990), wird durch die Einwirkung von Mikroorganismen, nämlich durch die Freisetzung von Endotoxinen (Lipopolysaccharide aus gramnegativen Bakterienwänden) und die darauffolgende Einwanderung von Makrophagen, eingeleitet. Neben dem „Zwei-Hit-Modell“ wird ebenfalls das „Modell der posttraumatischen Immunsuppression“ häufig diskutiert. Nach diesem wird das Immunsystem durch die thermische Läsion zunächst stimuliert, im weiteren Verlauf allerdings kommt es zur reaktiven Immunsuppression, bei der vor allem die Proliferation der T-Zellen, in geringerem Ausmaß auch die der B-Zellpopulation betroffen ist (Schlüter et al. 1991). Es kommt durch eine gestörte Signaltransduktion schließlich zu einer fehlregulierten Immunantwort (Ottomann and Hartmann 2004; Lehnhardt et al. 2016).

Durch die Freisetzung der oben genannten Toxine und Mediatoren (Interleukine und TNF) aus Makrophagen, Lymphozyten und dem Endothel, vor allem in den ersten beiden Tagen nach dem Trauma, kommt es im weiteren Verlauf zu einer systemischen Inflammationsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) mit den typischen Symptomen einer Entzündung: der Leukozytose, einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), Fieber und häufig einer Tachykardie sowie einer Tachypnoe. Außerdem wird eine gesteigerte Gefäßpermeabilität

eingeleitet, woraufhin eine Flüssigkeitsverschiebung in den Extravasalraum folgt. Das sog. Kapillarleck („capillary leak“) führt zum Verlust von großen Mengen an Flüssigkeit, die aus den Gefäßen ins Interstitium übertreten und so zur Bildung eines Verbrennungsödems führen. Durch den nun geringeren Anteil an Wasser im Blut folgt konsekutiv eine Anämie und Thrombozytopenie sowie eine gesteigerte intravasale Gerinnung mit dem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren. Der enorme Verlust von intravasalem Flüssigkeitsvolumen und der zusätzliche Flüssigkeitsverlust über die verbrannte Körperoberfläche führen zu einem Verbrennungsschock (Volumenmangelschock), der einen akut lebensbedrohlichen Zustand darstellt. Aus diesem Grund muss schon präklinisch die adäquate Flüssigkeitssubstitutionstherapie zur Kreislaufstabilisierung eingeleitet werden, welche prognostisch eine essentielle Rolle einnimmt (Abbildung 2) (Malisiewicz et al. 2018; Lehnhardt et al. 2016).

Andere systemische Folgen betreffen die Schädigung weiterer Körperorgane, die ebenfalls durch die Freisetzung von Toxinen initiiert wird. So kann es zu renalen, kardialen, pulmonalen (siehe auch 3.1.3.3.2 Inhalationstrauma) oder neurologischen Fehlfunktionen und toxinbedingten Multiorganschäden kommen. Kommt es zudem zu einem schnellen Anstieg der Kreatinkinase und des Myoglobins im Serum, was auf den Zerfall von Skelettmuskulatur zurückzuführen ist, können so die Nierentubuli obstruiert und geschädigt werden. Es stellt sich eine akutes, rhabdomyolyseassoziiertes, Nierenversagen, eine sog. Crush-Niere, ein. Ebenfalls nierenschädigend wirkt sich die Hypovolämie aus, die eine renale Ischämie hervorruft. Kardiovaskulär führt die Hypovolämie letztendlich zur kardialen Depression. Diese wird zusätzlich durch eine massive Ausschüttung von Mediatoren innerhalb der Sepsis gesteigert und kann auch durch die konsekutiv gesteigerte Freisetzung von Katecholaminen nicht verhindert werden, da die stimulierte Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) -Synthetase in den Myozyten eine reduzierte Reaktivität darauf hervorruft (Ungureanu-Longrois et al. 1995).

In unmittelbarem Zusammenhang mit der Verbrennungskrankheit tritt wie oben beschrieben die gestörte Reaktionsbereitschaft der Immunsystems auf („Modell der posttraumatischen Immunsuppression“), die, besonders im Hinblick auf sekundäre Infektionen (siehe auch 3.1.3.3.3 Weitere Komplikationen), nicht zu unterschätzen ist. Im fortgeschrittenen Stadium können derartig schwerwiegende Folgen der thermischen Läsion zu einem Multiorganversagen und zum Tod des Patienten führen. Aus der oben beschriebenen Reaktionskaskade lassen sich außerdem

verschiedene Ansätze zur unmittelbaren Therapie nach thermischen Läsionen ableiten. Neben der bereits genannten sofortigen Flüssigkeitssubstitution spielen die Beatmung des Patienten, die Hämofiltration, die kardiopulmonale Stabilisierung, eine frühzeitige enterale Ernährung, Antibiotikagabe bei Wundinfektion und Exzisionstherapie eine wichtige Rolle. Zukünftig könnte auch die direkte Antagonisierung der signalvermittelnden Mediatoren einen möglichen wichtigen Ansatz zur Therapie darstellen (siehe auch 3.5 Therapie) (Daigeler et al. 2015; Malisiewicz et al. 2018; Reinhold 2011; Ottomann and Hartmann 2004; Lehnhardt et al. 2016).

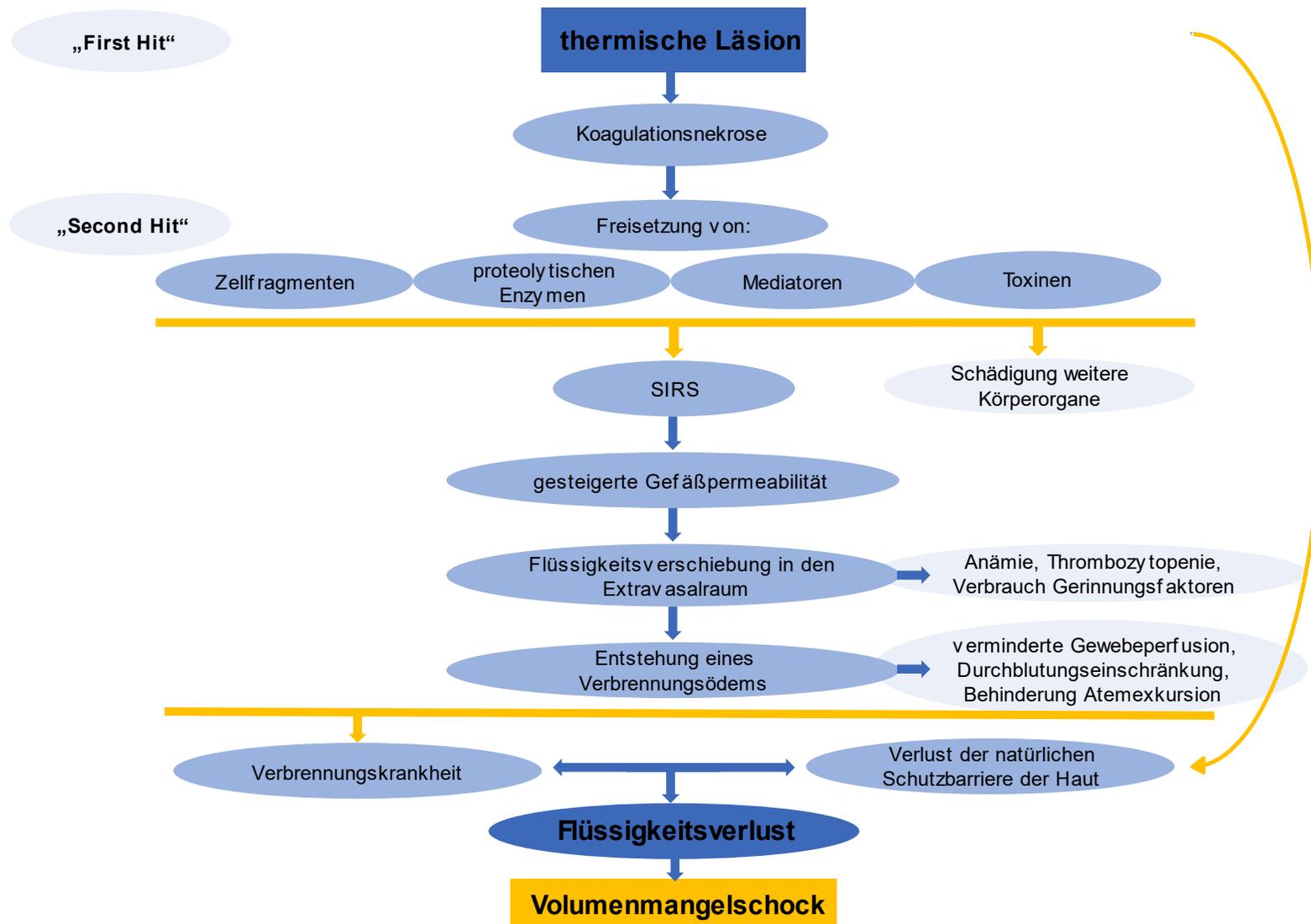


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Entstehung des Volumenmangelschocks: Die thermische Läsion löst als „First Hit“ die Freisetzung von Zellfragmenten, Mediatoren, Enzymen und Toxinen („Second Hit“) aus, die folglich den massiven Flüssigkeitsverlust nach Zerstörung der Schutzbarriere der Haut unterstützen.

3.1.3.3.2 Inhalationstrauma

Bei bis zu 30% aller schwerwiegenden thermischen Läsionen muss mit einem Inhalationstrauma gerechnet werden. Liegt beim Patienten ein Inhalationstrauma vor, so wird die Mortalitätsrate nach thermischen Läsionen entscheidend beeinflusst, was eine frühzeitige Diagnose und den unmittelbaren Therapiebeginn zwingend notwendig macht (Colohan 2010; Tredget et al. 1990; Shirani et al. 1987).

Das Inhalationstrauma wird per definitionem als eine Schädigung der Atemwege und Lunge durch das Einatmen von heißen oder schädigenden Gasen beschrieben (Gahr 2007).

Im Falle eines Brandtraumas verursacht das eingeatmete Rauchgas Schäden, die vor allem auf die thermische Energie, aber auch auf chemische Bestandteile und auf feste Partikel des Rauchs zurückzuführen sind. Dabei kommt es zu einer Schädigung der oberen und unteren Atemwege. Der eingeatmete Rauch führt dabei typischerweise zu thermisch bedingten Veränderungen der Atemwegsschleimhäute der oberen Atemwege. Sofern eine Explosion die Ursache der thermischen Läsion darstellt oder aber Wasserdampf eingeatmet wird, ist es wahrscheinlich, dass es ebenfalls zu einer subglottischen Schädigung der Schleimhäute kommt. Unmittelbar nach dem Trauma führt häufig eine starke Ödembildung zur Verlegung der Atemwege, die in vielen Fällen eine zügige Intubation erforderlich macht. Vor allem unterhalb der Glottis kommt es durch chemische Substanzen im Rauchgas und durch Rußpartikel zur Irritation der Schleimhaut. Mit einer Latenz von wenigen Stunden folgt eine entzündliche Reaktion. Durch den Untergang des intakten Gewebes und einer folgenden Makrophagenmigration kommt es zur chemotaktisch induzierten Einwanderung von Leukozyten und der Ausschüttung von Mediatoren, proteolytischen Enzymen und Sauerstoffradikalen, die Lungenparenchym schädigen und ein Kapillarleck ausbilden. Dies führt zu einer Ödembildung. Es kommt zum Untergang von Flimmerepithel, einem Mangel an Surfactant und konsekutiv zum Anstieg der Oberflächenspannung, einem Kollaps der Alveolen und einem erhöhten Atemwegwiderstand. Zusätzlich wird das bereits geschädigte Gewebe häufig von opportunistischen Erregern besiedelt, die dann eine Pneumonie hervorrufen. Zu Beginn äußert sich das Inhalationstrauma in einer bronchokonstriktorisch bedingten Hyperreaktivität der Atemwege unterhalb der Trachea, es treten unter anderem Heiserkeit, Stridor, Atemnot und Tachypnoe auf. Im weiteren Verlauf des Inhalationstraumas kommt es schließlich zur Schocklunge, also zum akuten

Lungenversagen („acute respiratory distress syndrome", ARDS) (Lehnhardt et al. 2016; Demling 2008; Hunt et al. 1975).

Zur Beurteilung des Schweregrades kann eine fiberoptische Bronchoskopie durchgeführt werden (American Burn Association 2003; Hoppe and Klose 2005).

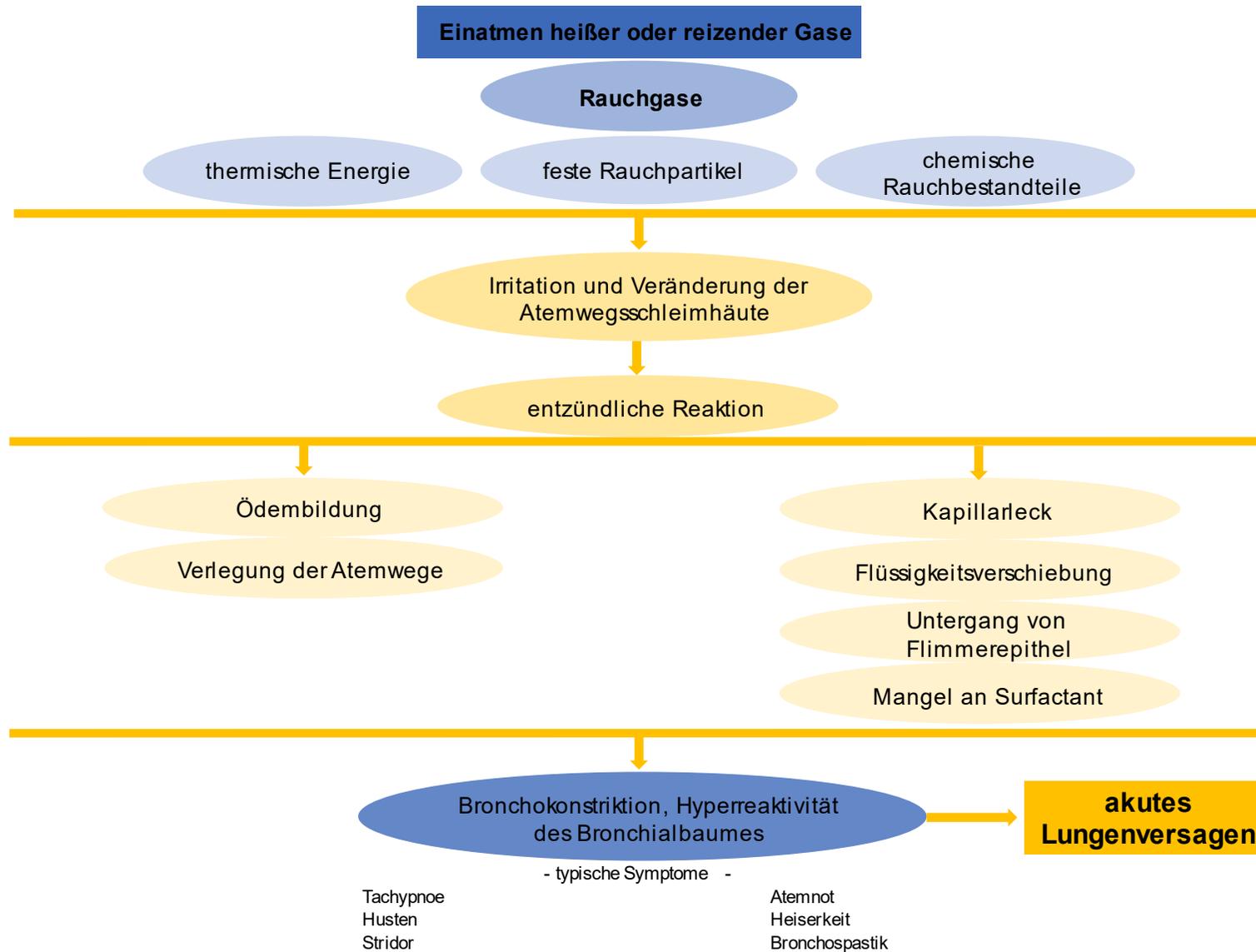


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Entstehung des Inhalationstraumas

3.1.3.3 Weitere Komplikationen

Eine der wichtigsten und schwerwiegendsten Komplikationen nach thermischen Läsionen ist die sekundäre Infektion der Wunde. Etwa drei Viertel aller Todesfälle nach Verbrennungstraumata sind auf eine Sepsis und Multiorganversagen zurückzuführen. Dabei ist das Risiko für eine sekundäre Infektion besonders hoch, wenn > 30% der Körperoberfläche von der thermischen Läsion betroffen sind, die Läsion tief ins Gewebe reicht oder die Wunde eine überdurchschnittlich lange Zeit offen bleibt und die Wundversorgung erst verzögert erfolgen kann (Rafla and Tredget 2011).

Besonders in den Wochen zwei bis vier nach dem Trauma ist das Risiko einer Sekundärinfektion sehr hoch. Die Wundfläche wird zunächst meist von endogenen grampositiven Organismen besiedelt, typischer Weise von Staphylokokken, Streptokokken und Corynebakterien. Im weiteren posttraumatischen Verlauf verschiebt sich das Keimspektrum dann in den gramnegativen Bereich, einer der typischen (Leit-) Keime ist z.B. *Escherichia coli*. Zusätzlich können Infektionen mit Problemkeimen wie Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA), resistenten Enterokokken oder mit *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) auftreten, was mit einem besonders schweren Verlauf der Sekundärinfektion assoziiert wird. Neben den bakteriellen Infektionen kann es auch zu Pilzinfektionen (vorwiegend der *Candida*-Spezies, seltener Schimmelpilze beispielsweise der Gattung *Aspergillus* oder *Mucor*) oder zu Virusinfektionen kommen. Die Häufigkeit von Pilzinfektionen nach thermischen Läsionen hat mit dem vermehrten Einsatz von antimikrobiellen Lokaltherapeutika und Breitbandantibiotika stetig zugenommen. Besonders Schimmelpilzinfektionen können ernste Folgen nach sich ziehen, da diese sehr aggressiv und invasiv wachsen (Lehnhardt et al. 2016; Horvath et al. 2007).

Schwerwiegende Sekundärinfektionen mit septischem Verlauf und möglichem Multiorganversagen sollten nach den internationalen Richtlinien zur Behandlung einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks (Dellinger et al. 2013) mit Breitbandantibiotika oder falls nötig mit Kombinationen aus mehreren Antibiotika behandelt werden. Im Falle einer Pilzinfektion sollte die Therapie mit Antimykotika eingeleitet werden (Rafla and Tredget 2011; Lehnhardt et al. 2016).

Dennoch sind bislang keine generellen Empfehlungen zur prophylaktischen Antibiotikatherapie nach thermischen Läsionen vorhanden, da die konsekutive

Wundinfektion nach prophylaktischer Antibiose häufig nicht verhindert werden konnte (Ugburo et al. 2004).

Besonders nach thermischen Läsionen, die auf den Einfluss von elektrischem Strom zurückzuführen sind und bei Erfrierungen ist das Auftreten des Kompartmentsyndroms eine Komplikation, mit der besonders in den ersten 48 h nach dem Trauma gerechnet werden muss. Durch die thermische Noxe bzw. den Einfluss des elektrischen Stroms kommt es zu einem Anschwellen der Muskulatur und einer Ischämie im Muskelgewebe. Bei funktionell intakten Faszien folgt meist eine messbare rapide Drucksteigerung auf über 30 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg). Typischerweise klagen betroffene Patienten, solange sie wach und nicht intubiert sind, über zunehmend starke Schmerzen im betroffenen Bereich, dabei handelt es sich meist um eine Extremität. Die bei Palpation auftretende Pulslosigkeit der Extremität ist ein weiteres Kriterium und spätes Symptom des Kompartmentsyndroms. Ist der Patient nicht ansprechbar muss das medizinische Fachpersonal posttraumatisch zu jeder Zeit mit dem Auftreten des Kompartmentsyndroms rechnen, mögliche Symptome rechtzeitig erkennen und therapeutische Schritte umgehend einleiten. Um ausgedehnte Muskelnekrosen, die typischerweise mit einem im Blutserum deutlich erhöhten Kreatinkinasewert korrelieren, zu vermeiden, ist eine sofortige chirurgische Dekompression durch Spaltung der Muskelfaszie einschließlich angrenzender Kompartimente (Fasziotomie) durchzuführen. Der genaue Wert der Kreatinkinase im Serum kann gleichzeitig als prognostischer Anhaltspunkt für die Überlebenschance des Patienten, aber auch für die Notwendigkeit einer Amputation der betroffenen Extremität, gewertet werden (Kopp et al. 2004; Lehnhardt et al. 2016). Intraabdominell führt bereits eine Druckerhöhung auf 10 mmHg zu einer Darmwandischämie und unter Umständen einer konsekutiven Durchwanderungsperitonitis, weshalb eine frühe enterale Ernährung (beginnend 6 h nach dem Trauma) zu empfehlen ist (Davis et al. 1987). Grundsätzlich sind bei thermischen Läsionen, im Besonderen aber bei Verätzungen, außerdem Augenschäden durch einen entsprechenden Facharzt abzuklären (Voegeli and Baenninger 2014).

Wird ein Patient mit Erfrierungen stationär behandelt, muss ebenfalls mit einer Vielzahl von möglichen Komplikationen gerechnet werden. Akut auftreten können unter anderem eine Hypothermie, Thrombosen, eine akute Niereninsuffizienz (Crush-

Niere), sowie eine feuchte Gangrän, die eine Sepsis und den Tod des Patienten nach sich ziehen kann.

Zu den möglichen Langzeitfolgen nach thermischen Läsionen zählen periphere neurovaskuläre Dysfunktionen. Bei Erfrierungen im Kindesalter können auch Störungen des Wachstums durch Schäden der Epiphyse nicht ausgeschlossen werden. Gerade bei Verbrühungen und Verätzungen sind zudem Keloide oder Strikturen wahrscheinlichere Spätfolgen als bei thermischen Läsionen anderer Genese (Malisiewicz et al. 2018).

3.1.3.4 Prognostische Faktoren

Prognostisch spielt die Ausdehnung der Verbrennung eine entscheidende Rolle. Ab einer Ausdehnung von 50 - 70% der thermischen Läsion auf der Körperoberfläche (die Berechnung erfolgt meist über die Neuner-Regel, siehe auch 3.1.3.2 Stadieneinteilung) ist die Prognose des Patienten äußerst kritisch. Ein weiterer entscheidender Faktor mit prognostischem Einfluss ist das Lebensalter des Patienten, das addiert mit dem prozentualen Anteil der verbrannten Körperoberfläche den einfachen Verbrennungsindex oder auch klassischen Baux-Score ergibt. Dabei sind Werte über 100 ungünstig. Als dritter der wichtigsten Faktoren, die zusammen die Prognose des Patienten entscheidend beeinflussen, wird das Vorliegen eines Inhalationstraumas beschrieben (modifizierter Baux-Score) (Osler et al. 2010).

Eine noch genauer Aussage über die Prognose des Patienten kann mithilfe des „abbreviated burn severity index“ (ABSI) nach Tobiasen et al. (1982) getroffen werden. Dabei wird entsprechend dem Geschlecht, Alter, dem Vorliegen eines Inhalationstraumas, dem Schweregrad der Läsion und dem prozentualen Anteil der verbrannten Körperoberfläche ein Wert errechnet, dem eine gute bis infauste Prognose, sowie eine prozentuale Überlebensrate zugeteilt wird. Ab 10 Punkten muss dabei mit einer Sterberate von > 50% gerechnet werden (Tabelle 5).

Neben den bereits genannten Punkten spielen auch der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten unter Berücksichtigung von kardiologischen, pulmonalen, renalen und endokrinologischen Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit (KHK), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) oder chronischer Alkoholabusus und mögliche Begleitverletzungen eine wichtige prognostische Rolle (Colohan 2010; Hörbrand et al. 2003).

Einen weiteren Anhaltspunkt zur Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten nach thermischen Läsionen und zum klinischen Outcome kann, besonders im Falle von Erfrierungen und Läsionen, die durch den Einfluss von elektrischem Strom entstehen, der Serumwert der Kreatinkinase geben (Kopp et al. 2004). Des Weiteren wird über die Aussagekraft des Albuminwertes im Serum nach großflächigen thermischen Läsionen diskutiert (Aguayo-Becerra et al. 2013).

Tabelle 5: ABSI - abbreviated burn severity index; in Anlehnung an Tobiasen et al. (1982)

Kriterien		Bewertung (Punkte) = ABSI
<u>Geschlecht</u>	weiblich	1
	männlich	0
<u>Alter</u>	0 – 20	1
	21 – 40	2
	41 – 60	3
	61 – 80	4
	81 – 100	5
<u>Verbrennung</u>		
Tiefe	Grad - III Läsion	1
Fläche in % (VKOF)	1 – 10	1
	11 – 20	2
	21 – 30	3
	31 – 40	4
	41 – 50	5
	51 – 60	6
	61 – 70	7
	71 – 80	8
	81 – 91	9
	91 – 100	10
<u>Inhalationstrauma</u>		1

ABSI	Sterbewahrscheinlichkeit in %
2 – 3	< 1
4 – 5	2
6 – 7	10 – 20
8 – 9	30 – 50
10 – 11	60 – 80
12 – 13	> 90

3.2 Histopathologische Veränderungen nach thermischen Läsionen

3.2.1 Bezug zu den Verbrennungsstadien

Die nach Jackson (1953) eingeteilten Verbrennungszonen weisen unterschiedliche histologische Charakteristika auf. Man unterscheidet die Koagulations-, die Stase- und die Hyperämiezone.

Die sog. Koagulationszone charakterisiert das Zentrum der Läsion, als den Bereich, der durch die einwirkende Noxe unmittelbar und irreversibel geschädigt ist. Die Kompensationsmöglichkeiten der Zellen sind zu diesem Zeitpunkt erschöpft, Proteine die anfänglich nur in ihrer Funktion eingeschränkt waren, denaturieren und es kommt zu einer Koagulationsnekrose. Histopathologisch treten typische Zeichen einer irreversiblen pathologischen Zellschädigung auf. Der Zellkern lässt sich kaum mehr anfärben, er erscheint durch Schrumpfungsvorgänge und, da es zur Kondensation des Chromatins kommt (Karyopyknose), deutlich kleiner und dichter. Im weiteren Verlauf kommt es zur Fragmentierung des Chromatins, zum Zerfall der Kernmembran (Karyorrhesis) und unter Umständen zur kompletten Auflösung des Zellkerns (Karyolyse). Die betroffenen Zellen sind nach entsprechender histologischer Färbung azidophil. Die Zelle schwillt an, es entstehen Ausbuchtungen der Zellmembran, schließlich kommt es zu deren Zerstörung. Der Umriss der Zelle bleibt jedoch typischerweise grob erhalten. Nach außen schließt sich an die Koagulationszone die Stasezone an, die aufgrund einer gestörten Gewebepfusion sowohl Anteile mit deutlich geschädigten als auch mit völlig intakten Zellen aufweist. Die Stasezone ist von großem therapeutischen Interesse. Aufgrund der thermischen Schädigung ist die Kapillarperfusion eingeschränkt, es resultiert ein insgesamt verminderter Blutfluss. Geschädigte Zellen, die bereits in ihrer Funktion beeinträchtigt sind, können ein sog. „Abtiefen der Verbrennung“ oder „Nachbrennen“ auslösen. Dies ist dann der Fall, wenn aufgrund der Freisetzung von Mediatoren eine lokale Entzündungsreaktion ausgelöst wird und zusätzlich, durch eine vermehrte Ansammlung von vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen, eine Ischämie eintritt, sodass primär intakte oder nur leicht geschädigte Zellen nekrotisch werden. Unter diesen Substanzen spielen Prostaglandine, Thromboxane und Bradykinin eine wichtige Rolle (Heggens et al. 1980; Herndon et al. 1984; Nwariaku et al. 1996). Es entsteht ein Reaktionskreislauf, der zunächst zu einer lokalen Minderperfusion und schließlich zu einer fortschreitenden dermalen Ischämie mit Untergang der Zellfunktionen führt. Das Zusammenspiel zwischen Endothel, polymorphkernigen

Granulozyten und der Freisetzung vasoaktiver Mediatoren wirkt sich auch auf den Gesamtkreislauf des Organismus aus und kann schwerwiegende systemische Folgen nach sich ziehen (siehe auch 3.1.3.3 Komplikationen) (Heggens et al. 1980; Herndon et al. 1984; Morykwas et al. 1999; Nwariaku et al. 1996; Rowan et al. 2015). Die Gabe von antioxidativen Substanzen wie beispielsweise N-Acetylcystein bietet einen vielversprechenden therapeutische Ansatz, um das oben beschriebene „Nachbrennen“ der thermischen Läsion abzuschwächen bzw. zu verhindern und die darauffolgende Wundheilung so positiv zu beeinflussen (Deniz et al. 2013).

Die äußerste Zone definiert Jackson als die Hyperämiezone. Zellen in diesem Bereich sind vollständig vital und nicht von der Nekrose betroffen. Durch die starke Vasodilatation kommt es im Gewebe zu einer typisch gesteigerten Durchblutung und einer lokal begrenzten entzündlichen Reaktion. An der Hautoberfläche werden diese Vorgänge durch eine deutliche Hyperämie sichtbar (Lehnhardt et al. 2016; Hettiaratchy and Dziewulski 2004) (Abbildung 4).

Kältebedingte thermische Läsionen entstehen pathophysiologisch in vier Phasen. Zunächst kommt es zum Abkühlen des Gewebes, einer kältebedingten Vasokonstriktion und zur Gewebeischämie. Durch gleichzeitige neuronale Beteiligung treten Hyper- oder Parästhesien auf. Bei entsprechend langer Expositionszeit bilden sich in der zweiten Phase im Gewebe intra- und extrazelluläre Eiskristalle, die Protein- und Lipidveränderungen, Elektrolytshifts, die Dehydrierung der Zelle, Zellmembranlysen und schließlich den Zelluntergang hervorrufen und so die Freisetzung von Entzündungsmediatoren initiieren.

In der dritten Phase kommt es zur Stase der Gefäße. Es schließt sich die vierte Phase der späten Ischämie an, in der es dann zur Zerstörung der Mikrozirkulation und Gewebepfusion und somit zu einem verheerenden Zelluntergang kommt. Diese ischämische Hypoxämie führt zur Gewebnekrose, allerdings handelt es sich in diesem Fall nicht um eine Koagulationsnekrose wie bei hitzebedingten thermischen Läsionen. Ein weiterer Unterschied liegt in der posttraumatischen Angiogenese, die im Falle von Erfrierung wieder deutlich schneller einsetzt als bei ihrem hitzebedingten Pendant (McIntosh et al. 2014; Malisiewicz et al. 2018; Sachs et al. 2015; Petrone et al. 2014).

Unabhängig der Verbrennungsursache unterscheidet man außerdem vier Verbrennungsgrade (siehe auch 3.1.3.2 Stadieneinteilung), denen ebenfalls histopathologische Charakteristika zuzuordnen sind.

Zunächst treten im thermisch geschädigten Bereich ein Erythem und ein mehr oder weniger starkes Ödem auf (Grad I). Typisches Beispiel für eine thermische Läsion ersten Grades ist der Sonnenbrand. Im weiteren Verlauf bilden sich flüssigkeitsgefüllte Blasen (Grad IIa). Der Wundgrund erscheint zunächst feucht und unauffällig (re-)kapillarisiert, mit zunehmender Schädigung (Grad IIb und III) jedoch immer weniger durchblutet und trockener. Im dritten Grad nimmt der Turgor im Gewebe deutlich zu und Hautanhangsgebilde sind schwer geschädigt. Beim schwersten Grad von thermischen Läsionen (Grad IV) liegen verkohlte Strukturen frei (Lehnhardt et al. 2016).

Auf zellulärer Ebene reagieren die verschiedenen Moleküle der Zelle entsprechend ihrer Zusammensetzung unterschiedlich empfindlich auf die einwirkende Temperaturerhöhung. Dabei korreliert der Grad der Denaturierung von wichtigen zellulären Bestandteilen der Zelle mit der klinischen Manifestation nach thermischen Läsionen und letztendlich auch mit den entsprechenden Verbrennungszonen. Grundsätzlich kommt es dabei mit steigender Temperatur zu einer Zunahme der Entfaltung der Proteine und schließlich zu deren irreversiblen Denaturierung. Am sensibelsten reagiert dabei die Phospholipiddoppelschicht, diese Membrankomponente liegt bereits bei 45 °C zu 50% denaturiert vor, mit zunehmender Temperatur reagieren außerdem Membranproteine, nukleäre (Desoxyribonukleinsäure (DNA)/Ribonukleinsäure (RNA)) und mitochondriale Proteine, Proteine des Zytoskeletts und das Kollagen (Despa et al. 2005) (siehe auch 3.2.2 Strukturelle Veränderungen der Gewebefasern).

Bei thermischen Läsionen, die auf den Einfluss von elektrischem Strom zurückzuführen sind, kommt es ebenfalls zu typischen histologischen Veränderungen. Dabei spielt die Leitfähigkeit des Gewebes eine wichtige Rolle. Im Gewebe wird deren Leitfähigkeit durch ihren hohen Wasseranteil bestimmt und ist daher vor allem ionisch. Grundsätzlich wird die Leitfähigkeit des Gewebes außerdem mit steigender Frequenz des elektrischen Stroms im Bereich von 10 Herz (Hz) bis 100 GHz größer (Gabriel et al. 1996). Unterschiedliche Gewebe besitzen unterschiedliche Stromleitfähigkeiten. So besitzen Knochen den größten elektrischen Widerstand (R in Ohm (Ω)), gefolgt von Fettgewebe, Sehnen, der Haut, der Muskultur, Gefäßen und Nerven (Koshima et al. 1991).

Die beiden Variablen, die letztendlich die histologischen Veränderungen im Gewebe determinieren, sind die Stärke und die Geschwindigkeit der Wärmeentwicklung, die

ihrerseits wiederum durch eine Vielzahl von verschiedenen Parametern beeinflusst werden. Dabei spielen unter anderem die Eigenschaften des elektrischen Stroms, also die Spannung (U in Volt (V)), Stromstärke (I in Ampere (A)) oder Leistung (P in Watt (W)) eine wichtige Rolle. Gleichzeitig beeinflusst aber auch der Abstand des Gewebes zur Stromquelle und die Ladungsdichte den Grad der thermischen Veränderungen im Gewebe (Brill 2008; Tokar et al. 2013; Wu et al. 2000).

Bei thermischen Läsionen, die auf den Einfluss des elektrischen Stroms zurückzuführen sind, kommt es im Gewebe ebenfalls zu typischen Gewebeschäden und einer Vielzahl von histologisch nachweisbaren Veränderungen. Diese sind bei geringeren Temperaturen vergleichbar mit den Veränderungen nach thermischen Läsionen anderer Ursache. Zunächst treten dann vor allem Enzymfunktionsverluste und Denaturierungen, später Zellnekrosen auf. Entsteht die thermische Läsion allerdings unter dem Einfluss einer sehr hohen elektrischen Spannung, kommt es zu einem enorm schnellen Anstieg auf sehr hohe Temperaturen im Gewebe, was zu besonderen histologischen Merkmalen führt (siehe auch 3.3.5 Histologische Veränderungen bei elektrochirurgischen Eingriffen).

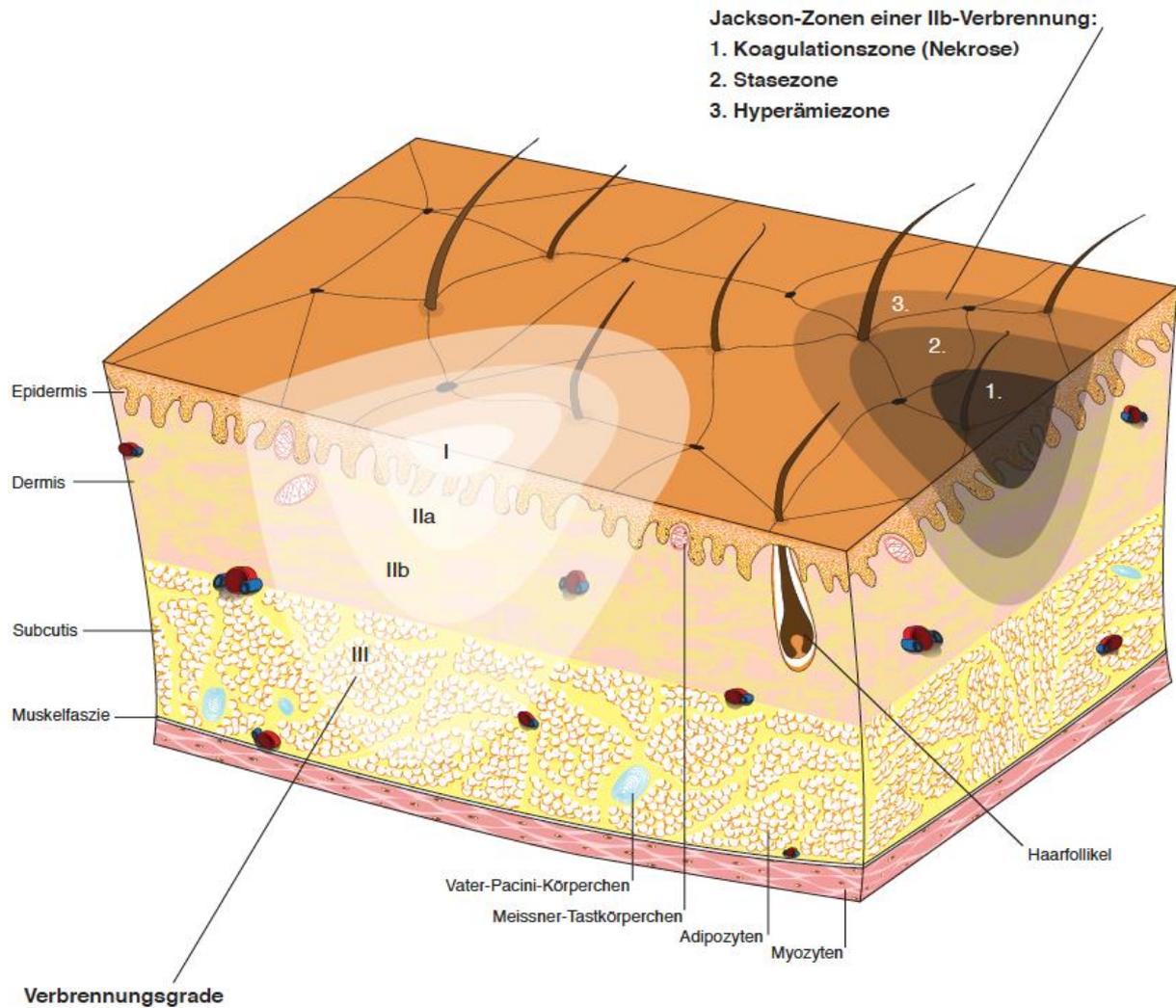


Abbildung 4: Zonen nach Jackson, Verbrennungsgrade I - III, Aufbau der Haut

Dargestellt sind die Zonen nach Jackson sowie die Verbrennungsgrade entsprechend der dermalen Schichten, unterschieden werden Grad I - III, bzw. selten auch Grad IV (hier nicht dargestellt; bis in tieferliegende Muskelschichten); Darstellung der Haut mit ihren drei Schichten Epidermis, Dermis und Subcutis. In der Epidermis dominieren Keratinozyten und Melanozyten, sie ist durch die Basalmembran von der darunterliegenden Dermis getrennt, welche auf zellulärer Ebene vorwiegend aus Fibroblasten besteht. Diese sezernieren die ECM (extrazelluläre Matrix). Darunter schließt sich die Subcutis (Hypodermis) an, die aus Fettgewebe besteht. Hautanhangsgebilde wie Schweiß- und Talgdrüsen, Haarfollikel und Druck-, Vibrations- und Schmerzsensoren befinden sich in allen drei Schichten.

3.2.2 Strukturelle Veränderungen der Gewebefasern

Histologisch sehr interessant erscheint der Einfluss der thermischen Noxe auf die Kollagenfasern der Haut. Das von Fibroblasten produzierte Kollagen ist mit einem Gesamtanteil von rund 25% das häufigste Protein des menschlichen Organismus. Als natürliches Strukturprotein ist es an allen Phasen der Wundheilung beteiligt, stimuliert die zelluläre Migration und ist bei der Neubildung von Geweben von essentieller Wichtigkeit. Es sind 25 Kollagenpolypeptide bekannt, die die über 28 verschiedenen Kollagentypen der extrazellulären Matrix (ECM) aufbauen. Dabei werden alle Kollagenpolypeptide intrazellulär innerhalb der Proteinbiosynthese hergestellt. In der Haut kommen überwiegend Kollagen Typ I, III und VII vor. Die Primärstruktur des Proteins besteht aus einer Polypeptidkette, in der repetitive Wiederholungen der Aminosäuresequenz Glycin-X-Y vorkommen, wobei X häufig Prolin und Y häufig Hydroxyprolin darstellt. Nach acht aufeinanderfolgenden posttranslationalen Modifikationen wird die Vorstufe des Proteins, das Prokollagen, das aus jeweils drei linksgängigen Helices (Sekundärstruktur) aufgebaut ist, welche sich wiederum räumlich zu einer rechtsgängigen Tripelhelix (Tertiärstruktur) anordnen, in den extrazellulären Raum freigesetzt. Die Enden des Propeptids werden proteolytisch prozessiert. Daraufhin folgt die Bildung der typischen Kollagenfibrillen, die durch kovalentes Crosslinking weiter stabilisiert werden. Durch die Anordnung der Fibrillen nach komplexen Mustern entstehen starke Kollagenfaserbündel, die zusammen mit anderen wichtigen Bestandteilen der ECM, allen voran Elastin, für die Zugfestigkeit und Elastizität der Haut verantwortlich sind (Traub and Piez 1971; Fietzek and Kühn 1976).

Die helikale Kollagenstruktur stellt trotzdem keinen stabilen Zustand dar. Über Faltungs- und Entfaltungsprozesse kann die entsprechende Faserelastizität sowie deren Festigkeit gewährleistet werden (Leikina et al. 2002).

Unter dem Einfluss sehr hoher Temperaturen über einen entsprechend langen Zeitraum verlieren Proteine zunächst ihre Funktion. Die Degeneration der ersten Proteine tritt dabei bereits ab Temperaturen von ca. 45 °C auf. Im weiteren zeitlichen Verlauf und mit einem zusätzlichen Temperaturanstieg folgt dann die irreversible Proteindenaturierung. Dabei werden im Falle von Kollagen die Wasserstoffbrücken, die die drei linksgängigen Helices zur Tripelhelix stabilisieren, aufgebrochen. Kollagen gehört dabei zur Gruppe der eher widerstandsfähigeren Proteine des Körpers, erst ein kontinuierlicher Temperaturanstieg auf über 58 °C bewirkt eine

langsame Denaturierung des Strukturproteins (Despa et al. 2005). Bei tiefen Verbrennungen kann es außerdem zur hitzeinduzierten Schrumpfung des dermalen Kollagens kommen. Besonders im Bereich der Extremitäten und in thorakalen Bereichen wird so häufig eine ausreichende Gewebedurchblutung bzw. die Atemmechanik beeinträchtigt. Ein starkes, posttraumatisch entstandenes Ödem fördert diese Begebenheit zusätzlich, sodass in vielen Fällen die notfallmäßige Escharotomie nötig wird (Lehnhardt et al. 2016).

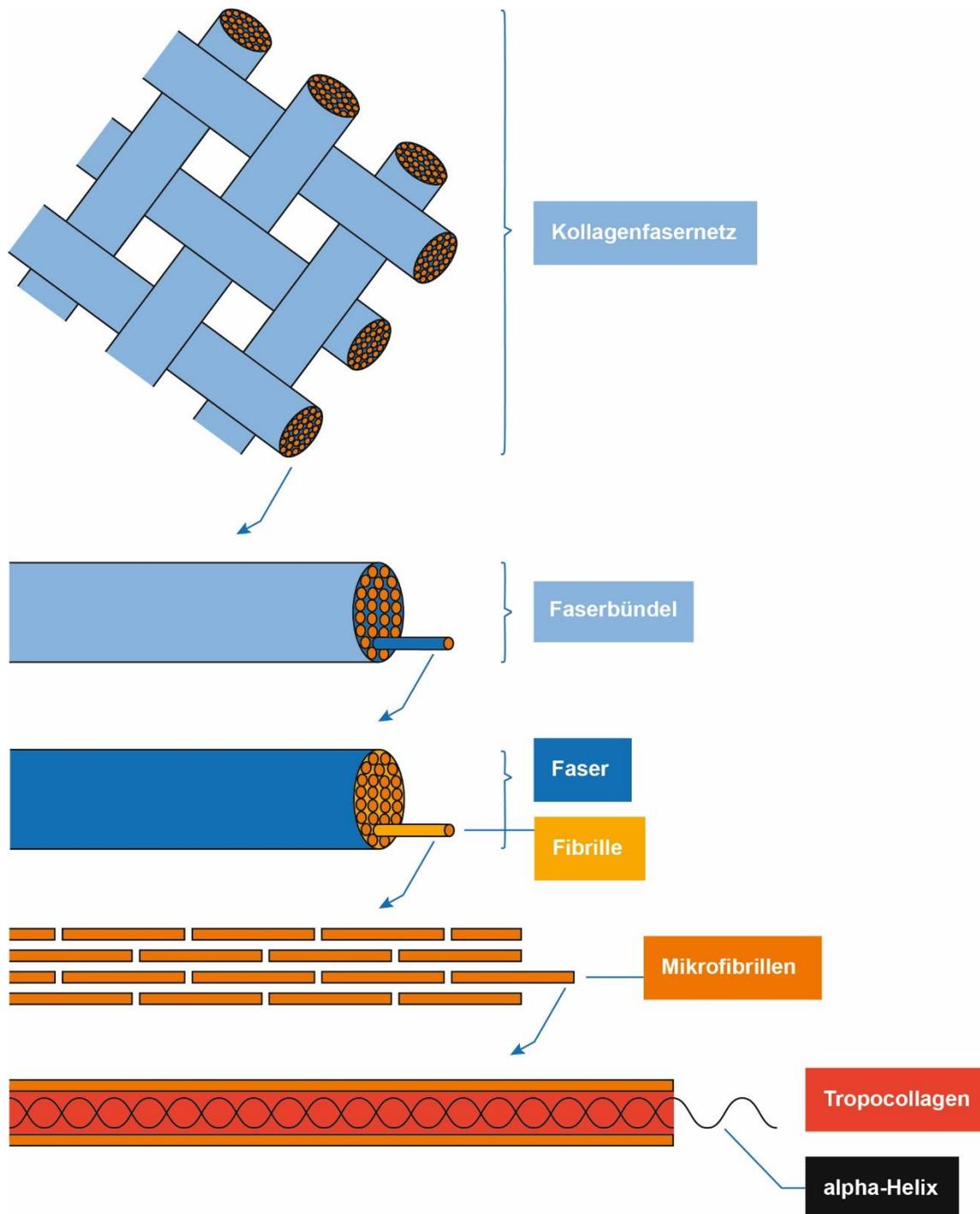


Abbildung 5: Kollagenkonfiguration

Das Kollagenfasernetz setzt sich aus Faserbündeln zusammen, welche aus einzelnen Fasern bestehen. Diese wiederum sind aus einem Bündel von Fibrillen, die Fibrillen aus einem Bündel von Mikrofibrillen aufgebaut. Eine Mikrofibrille bildet sich aus aneinandergereihten Tropocollagenmolekülen.

3.3 Elektrochirurgie

Der Begriff Elektrochirurgie beschreibt ein Verfahren, bei dem ein hochfrequenter Strom durch ein Gewebe geleitet und so ein spezifischer operativer Effekt erzielt wird. Bei der Durchleitung eines Stroms entsteht abhängig vom Gewebewiderstand Wärme, das heißt die Energie des elektrischen Stroms wird in Hitze umgewandelt. Folglich löst der Einsatz von elektrochirurgischen Instrumenten vor allem thermisch bedingte Veränderungen im Gewebe aus (Taheri et al. 2014a).

3.3.1 Grundprinzip und geschichtlicher Hintergrund

Das Grundprinzip der Verwendung von Hitze zur Blutungsstillung findet seinen Ursprung keineswegs in der modernen Zeit, sondern bereits vor einigen Jahrhunderten. Bereits in prähistorischen Zeiten verwendete man erhitzte Steine zur Stillung von akuten Blutungen. Mit dem Fortschritt der Technik gewinnt zunehmend der Einsatz von Elektrizität an Bedeutung, mit der Gewebe erhitzt und Blutungen kontrolliert werden können. Heutzutage sind elektrochirurgische Methoden aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken und kommen bei einem breiten Spektrum von verschiedenen Behandlungsmethoden häufig zum Einsatz (Taheri et al. 2014a; Massarweh et al. 2006).

Im geschichtlichen Rückblick reichen die Anfänge der Elektrochirurgie bis ins frühe 19. Jahrhundert zurück. Zu dieser Zeit verwendet der französische Physiker Antoine Henri Becquerel als Erster elektrischen Strom zum Erhitzen einer Nadel und erzielt so bei deren Anwendung auf Körpergewebe einen hämostatischen Effekt.

1891 gelingt es seinem Landsmann D'Arsonval erstmals einen hochfrequenten Strom mit > 20 kHz durch den menschlichen Körper zu leiten, ohne einen elektrischen Schock auszulösen. Nach diesem Prinzip entwickeln in den 20er-Jahren des 19. Jahrhunderts die Amerikaner Bovie und Cushing den ersten elektrochirurgischen Generator, dessen Grundprinzip bis heute verwendet wird. In den 1940-er Jahren erhält dann der bipolare Anwendungsmodus Einzug in die Elektrochirurgie (Law et al. 2014; Odell 1995; Sutton 1995; Cushing et al. 1928; d'Arsonval 1891).

3.3.2 Begriffsdefinitionen

Um spezifische Effekte von vorhersagbarem Ausmaß im Gewebe erzielen zu können, spielen bei der Verwendung von elektrischen Strömen grundsätzlich sowohl die Stärke als auch die Geschwindigkeit der Wärmeentwicklung eine wichtige Rolle (Tokar et al. 2013; Brill 1998).

Wird das Gewebe durch den elektrischen Strom erhitzt, die Temperatur steigt dabei aber nicht bis über den Siedepunkt, kommt es zur Denaturierung der Proteine im Gewebe. Man spricht in diesem Fall von Elektrokoagulation oder auch Kontaktkoagulation. Befindet sich die Elektrode nicht in direktem Kontakt zum Gewebe, sondern in minimalem Abstand zu diesem, kann die Ladung den Abstand überbrücken. Dabei entsteht typischerweise ein Funke, was zu der Bezeichnung Fulguration oder auch Spraykoagulation geführt hat.

Wird der oben beschriebene Temperaturanstieg im Gewebe sehr langsam eingeleitet, kommt es zur allmählichen Verdampfung des Wasseranteils und zur Austrocknung. Dieser Vorgang wird Desikkation genannt.

Im Gegensatz dazu kann das Gewebe aber auch sehr schnell sehr hoch, nämlich deutlich über den Siedepunkt erhitzt werden, wobei eine sofortige Verdunstung des Wasseranteils eintritt. In diesem Fall kommt es zur Fragmentierung des Gewebes. Diese Art der Elektrochirurgie wird zum Schneiden von Geweben, also zur sog. Elektrosektion verwendet. Darüber hinaus unterscheiden sich die histologischen Effekte im Schneidemodus entsprechend der Kontinuität der Stromdurchleitung durch das Gewebe. Wird der Strom kontinuierlich durch das Gewebe geleitet, kommt es zur oben beschriebenen Fragmentierung, wobei nur eine geringfügige Koagulation und Hämostase an den Schnitträndern auftritt. In diesem Fall spricht man vom sog. „Cutting Mode“. Bei immer wieder unterbrochenem Stromfluss hingegen, den sog. „Blend-“ oder „Coagulation Modes“ kommt es zu deutlich ausgeprägteren koagulativen und hämostatischen Effekten an den Inzisionsrändern (Taheri et al. 2014a).

Eine weitere Möglichkeit die Stromflussarten mit ihren entsprechenden Effekten zu unterscheiden bietet die Einteilung nach Tastgrad, dem Verhältnis der Impulsdauer zur Periodendauer. Dabei unterscheidet man einen reinen Schneidemodus (Tastgrad 100%), einen reinen Koagulationsmodus (Tastgrad ca. 6%) sowie einen sog. „Blend-Cut“ (Tastgrad zwischen 12% und 80%). Der Tastgrad wird geringer, sobald der Ladungsfluss unterbrochen wird. Dabei hat das Gewebe Zeit abzukühlen, was

erklärt, warum der Koagulationsmodus einen geringen Tastgrad besitzt. Im reinen Schneidemodus kommt es zur ununterbrochenen Erhitzung des Gewebes (Tokar et al. 2013; Bridenstine 1998) (Abbildung 6).

Ein gängiges Kriterium zur Beurteilung des erzielten Gewebeeffektes ist außerdem der Crest-Faktor oder auch Scheitelfaktor. Dieser Begriff aus der Elektrotechnik beschreibt das Verhältnis von Scheitelwert zu Effektivwert im Spannung-Zeit-Diagramm oder anders ausgedrückt das Verhältnis von Maximalspannung zu Durchschnittsspannung. Dieser Wert bleibt immer ≥ 1 . Je kleiner der Effektivwert ist, desto größer ist der Crest-Faktor. Die gängigen elektrochirurgischen Einstellungsmodi weisen dabei einen typischen Crest-Faktor auf: so entspricht der „Cut-Mode“ einem Crest-Faktor von ca. 2, der „Blend-Mode“ einem Crest-Faktor von ca. 2 - 5 und der „Coagulation-Mode“ einem Crest-Faktor von ca. 7 - 8. In Abbildung 7 wird deutlich, dass bei unterbrochenem Stromfluss der Effektivwert kleiner wird, somit also der Crest-Faktor steigt.

Der Elektrochirurgie gegenüber steht die Elektrokaustik. Bei dieser wird ein metallischer Körper, beispielsweise eine Nadel, Kugel oder Schlinge, mittels elektrischen Stroms erhitzt und dann auf dem Gewebe angewendet. Dabei werden in erster Linie oberflächliche Effekte erzielt, die rein durch die Hitze verursacht werden und in der Regel keine Veränderungen in den tiefen Schichten des Gewebes auslösen. Es fließt kein elektrischer Strom durch den Patienten (Swerdlow et al. 1974).

Von der oberflächlichen Elektrokaustik abzugrenzen ist zudem die Diathermie, die ursprünglich die therapeutische Hitzewirkung von hochfrequentem elektrischen Strom in tieferen Gewebeschichten beschreibt und später auch verwendet wird, um den Vorgang des Schneidens von Gewebe auszudrücken (Wilson 1953).

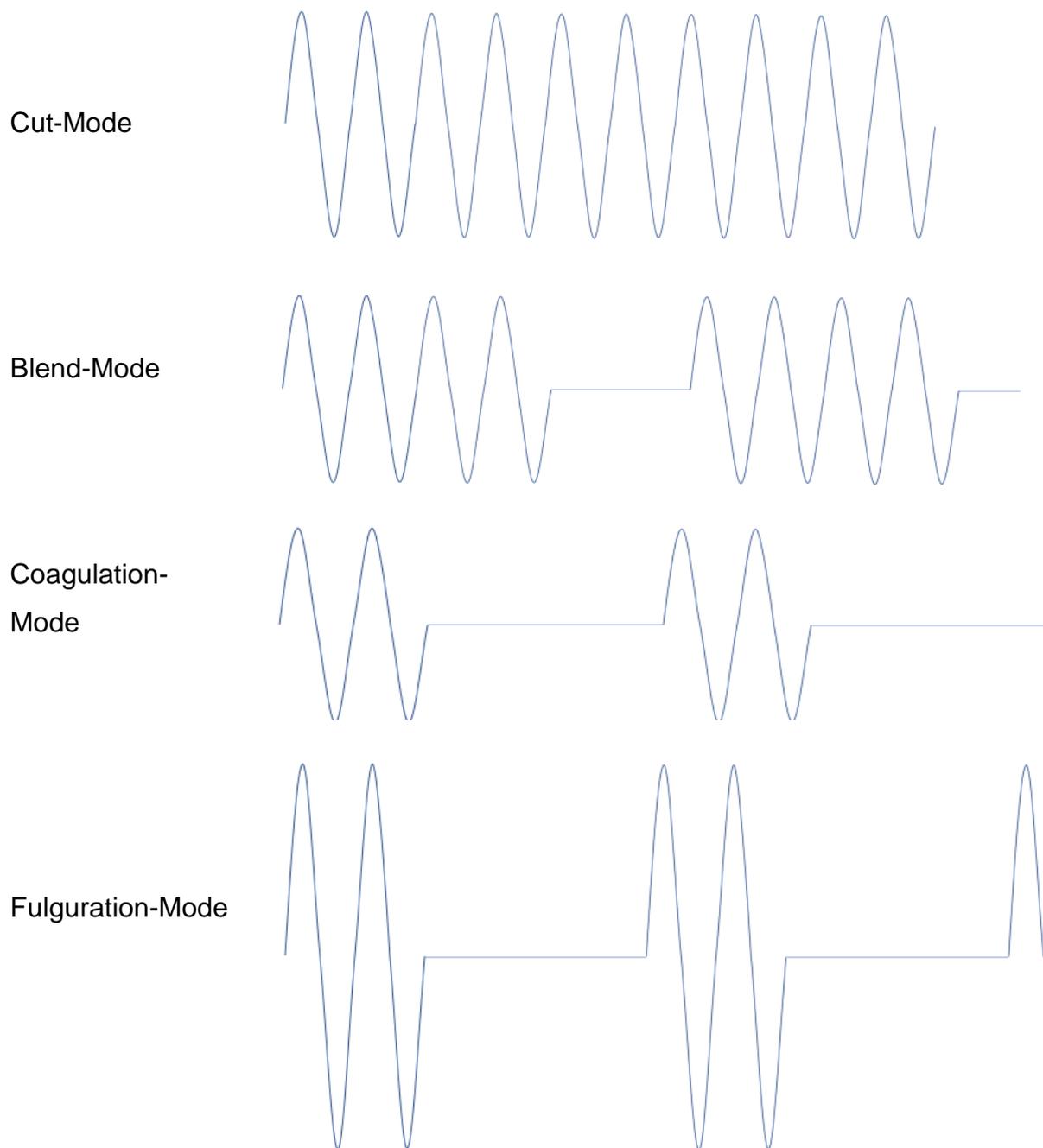


Abbildung 6: Verschiedene elektrochirurgische Einstellungsmodi „Cut-“, „Blend-“, „Coagulation-“ und „Fulguration-Mode“ sowie die graphische Auftragung (Spannung gegen Zeit). Im „Fulguration-Mode“ wird die höchste Maximalspannung (≥ 10.000 V) erreicht. Mit Spannungen unter 200 V befindet man sich im „Soft-Coagulation-Mode“, schneiden ist mit dieser Einstellung nicht möglich. Im „Cut-Mode“ beträgt die Maximalspannung durchschnittlich um die 300 V, dabei treten die geringsten koagulativen Effekte im Gewebe auf (Rey et al. 2010).

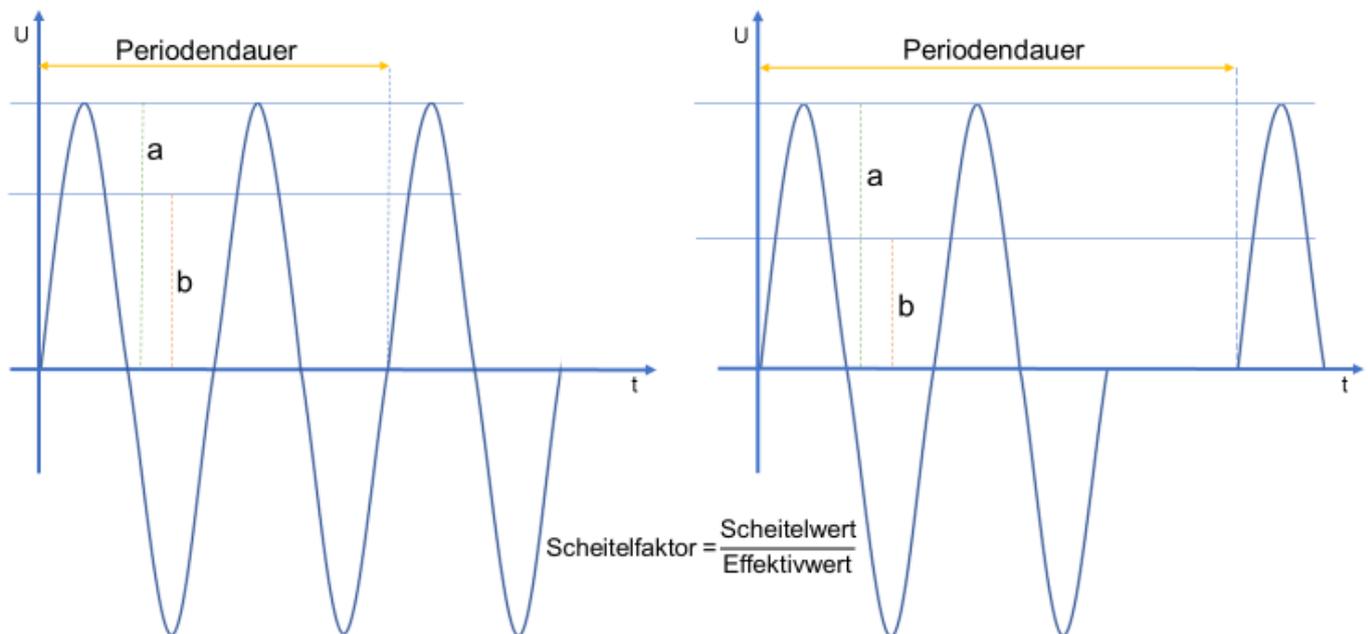


Abbildung 7: Spannung-Zeit-Diagramme bei unterschiedlichen elektrochirurgischen Einstellungsmodi. Scheitelwert (a) und Effektivwert (b) im Vergleich bei kontinuierlichem Stromfluss (links) und unterbrochenem Stromfluss (rechts).

3.3.3 Physikalische Grundlagen

Jede elektrochirurgische Einheit ist im Prinzip gleich aufgebaut: sie besteht aus einem Generator und zwei Elektroden. Sobald eine Spannung angelegt wird, fließt elektrische Ladung in Form von Elektronen vom Generator ausgehend von einer Elektrode zur zweiten Elektrode und wieder zurück zum Generator. In diesem Stromkreislauf liegt zwischen den Elektroden der Patientenkörper bzw. das Gewebe. In dem Moment, in dem die Elektronen auf Widerstand treffen, kommt es zur Entwicklung von Wärme. Der Gewebewiderstand, entsprechend dem jeweiligen Gewebe unterschiedlich groß, entscheidet dabei über das Ausmaß der Hitzeentwicklung und determiniert so histologische Veränderungen (Luciano et al. 1994; Brill 1998; Advincula and Wang 2008; Friedman 1973). Somit lässt sich die Wirkung von Elektrizität auf menschliches Gewebe durch das Ohm'sche Gesetz (Ohm 1825) beschreiben: die Stärke des durch ein Objekt fließenden Stroms (I) ist proportional der elektrischen Spannung (U). In einer Gleichung ausgedrückt gilt für den elektrischen Widerstand (R):

$$R = \frac{U}{I} = \text{const.}$$

Daraus folgt:

$$U = R \cdot I$$

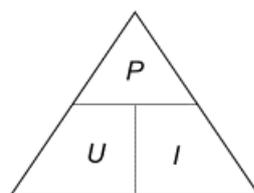
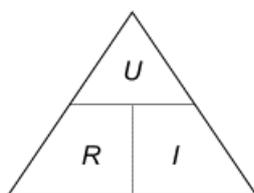
In diesem Stromkreis spielt die Art des Generators eine wichtige Rolle. Bis zu den 70-er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden Generatoren verwendet, die die Erde als Referenzelektrode verwenden, das heißt die Ladung fließt über die Erde ab. Die Ladung sucht sich dabei immer den Weg des geringsten Widerstandes, nicht den kürzesten Weg. Es ist also nicht sicher vorherzusagen welchen Weg die Elektronen bei der Ableitung nehmen. Dies kann unter Umständen zu verheerenden Komplikationen und Verbrennungen des Patienten führen. Aus diesem Grund haben sich inzwischen Generatoren durchgesetzt, die vom Erdboden isoliert sind und die Ladung über eine sog. Neutralelektrode zum Generator zurückleiten (Massarweh et al. 2006; Tokar et al. 2013).

Man unterscheidet zwei unterschiedliche Generatoren, entsprechend ihrer regulierbaren physikalischen Größe, nämlich Gleichspannungsgeneratoren und Generatoren mit automatischer Leistungsanpassung. Im klinischen Gebrauch am häufigsten sind Gleichspannungsgeneratoren. Bei diesem Generatortyp ist die Spannung die einstellbare Größe, die stufenweise am Display reguliert werden kann. Bei gleicher Spannung liefern diese Generatoren weniger Leistung in Geweben mit hohem Gewebewiderstand und mehr Leistung bei kleinem Gewebewiderstand.

Dabei gilt : $I = \frac{U}{R}$ sowie $P = U \cdot I$

Nach dem Einsetzen der ersten in die zweite Gleichung folgt:

$$P = \frac{U^2}{R}$$



R: elektrischer Widerstand

U: Spannung

I: Stromstärke

P: elektrische Leistung

Abbildung 8: Merkhilfen Ohm'sches Gesetz und elektrische Leistung

Sie sind anwendbar auf die jeweils drei Schreibweisen der resultierenden Gleichungen aus dem Ohm'schen Gesetz (links), sowie der elektrischen Leistung P (rechts). Die elektrische Leistung P beschreibt die in einer Zeitspanne umgesetzte elektrische Energie bezogen auf diese Zeitspanne.

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass der Chirurg bei Geweben mit hohem Widerstand eine höhere Spannungsstufe wählt, um eine ausreichende Leistung zu erhalten (Taheri et al. 2014b; Brill 2008).

Bei dem zweiten Typ von Generatoren mit automatischer Leistungsanpassung ist die Leistung (P in Watt (W)) die verstellbare Einheit. Dabei wird eine konstante Leistung in unterschiedlich widerstandsfähigen Geweben erreicht und somit derselbe chirurgische Effekt erzielt. Dabei ist zu beachten, dass die Leistung entsprechend der Berührungsfläche zwischen Elektrode und Gewebe stufenweise zu regulieren ist. Steigt die Berührungsfläche muss auch die Leistung höher eingestellt werden.

Letztendlich können beim Einsatz von elektrochirurgischen Geräten beide Arten von Generatoren zum Einsatz kommen. Meist entscheidet der Chirurg entsprechend seiner persönlichen Erfahrungswerte, welche Einheit er bevorzugt verwendet.

Neue Generatoren ermöglichen die Einstellung verschiedener Stromkurvenformen, die genaue Festlegung der Ausgangsleistung und bieten außerdem verschiedene Sicherheitstechnologien. Die stetige Weiterentwicklung der elektrochirurgischen Einheiten bietet somit die Möglichkeit Eingriffe immer gezielter und unter verbesserten Sicherheitsvorkehrungen durchführen zu können (Tokar et al. 2013).

Im Stromkreis haben neben dem Generator außerdem die beiden Elektroden eine wichtige Bedeutung. Dabei unterscheidet man die aktive und die passive Elektrode, die auch Neutralelektrode genannt wird (siehe auch 3.3.4 Anwendungstechniken) (Taheri et al. 2014b).

Grundsätzlich lassen sich die Effekte der Elektrochirurgie physikalisch über die Eigenschaften des elektrischen Stroms herleiten, die wiederum die Stärke und Schnelligkeit der Hitzeentwicklung beeinflussen. Der elektrische Strom kann dabei als Gleich- oder Wechselstrom fließen. Wird ein Gleichstrom durch ein Gewebe geleitet, tritt an der Berührungsfläche der Elektrode mit dem Gewebe ein elektrochemischer Prozess, nämlich die Elektrolyse, auf. Dieser Prozess führt zur Zerstörung der betroffenen Gewebeschicht. Um dies zu vermeiden, werden elektrochirurgische Einheiten immer mit Wechselstrom betrieben, dabei kann der Strom entsprechend des erwünschten Modus kontinuierlich oder unterbrochen fließen. Kommt die Elektrokaustik zum Einsatz, wird meist mit Gleichstrom gearbeitet, in seltenen Fällen kann aber auch Wechselstrom verwendet werden.

Auch bei der Verwendung von niederfrequenten Wechselströmen kommt es zu den beschriebenen elektrolytischen Veränderungen. Erst ab Frequenzen von größer 5 Hz

bis 10 kHz ändert sich die Stromrichtung der Ladung so schnell, dass sich die elektrochemisch induzierten Prozesse gegenseitig aufheben. Um die Elektrolyse des Gewebes zu vermeiden, sollten also hochfrequente Wechselströme zum Einsatz kommen (Christie 1928). Man kann sich das Prinzip der Elektrolyse aber auch in anderen medizinischen Teilgebieten zu Nutzen machen, so findet es beispielsweise Anwendung bei der Haarentfernung und bei der elektrochirurgischen Behandlung von Teleangiektasien (Hobbs et al. 1987; Kligman and Peters 1984; Kirsch 1984; Goldman, M. P. 2004).

Neben der Elektrolyse kann es bei der Verwendung von Gleich- oder niederfrequentem Wechselstrom auch zur Depolarisation der Zellmembrane und zu neuromuskulärer Reizung kommen. Diese Nebenwirkungen äußern sich beim Patienten in erster Linie durch Schmerzen, ungewollte Muskelkontraktionen oder sogar Herzrhythmusstörungen. Die neuromuskuläre Stimulation tritt bei Frequenzen ab 1 kHz immer seltener auf und ist ab 100 bis 300 kHz vernachlässigbar, da sich die Ladungsverteilung so schnell umkehrt, dass keine Effekte mehr auftreten (Turrell 1926; Christie and Loomis 1929; d'Arsonval 1891). Das verdeutlicht, dass der ideale Frequenzbereich elektrochirurgischer Einheiten nach unten hin begrenzt ist. Die obere Begrenzung wird aus Sicherheitsgründen definiert, sodass der standardisierte Frequenzbereich, der für den medizinischen Gebrauch geeignet erscheint, bei ca. 0,3 - 5 MHz liegt. Dies deckt den Bereich der Frequenz von Radiowellen (Mittelwellenrundfunk AM 526,5 kHz - 1,61 MHz), weshalb die Elektrochirurgie in niedrigeren Frequenzbereichen auch Radiofrequenzchirurgie genannt wird.

Ein Wechselstrom kann wie bereits erwähnt unterbrochen werden. Eine gängige Art dieser Unterbrechung ist der Kondensator. Er besteht vom Grundprinzip her aus zwei leitenden Platten, zwischen denen sich ein nicht-leitendes Medium befindet (Dielektrikum). Beim Beladen des Kondensators formieren sich auf einer Seite eine Vielzahl von Elektronen, diese Seite des Kondensators ist negativ geladen. Auf der anderen Seite befinden sich im Vergleich dazu weniger Elektronen. Diese Seite ist daher positiv geladen. Kommt es beim Wechselstrom nun zur Umkehrung der Stromrichtung der Elektronen wird die zunächst negativ geladene Platte positiv und die positiv geladene Platte negativ. Entscheidend ist die Frequenz des Wechselstroms, da hochfrequente Ströme den Kondensator einfacher durchlaufen als niederfrequente Ströme. Eine vollständige Isolierung des Wechselstroms im Stromkreis ist nie möglich, da Kabel gegenseitig sowie mit leitenden Objekten in ihrer

Nähe einen Kondensator bilden können und somit immer ein geringfügiger Teil der Energie auf diese Art und Weise verloren geht. Diese sog. Leckströme können unter Umständen Verbrennungen am Patienten oder Personen, die mit dem Kabel in Berührung kommen, verursachen und stellen somit ein Sicherheitsrisiko dar.

Deshalb werden aus Sicherheitsgründen zwar hochfrequente Wechselströme verwendet, jedoch keine Frequenzen über 5 MHz, um das Risiko von Verbrennungen der Patienten weitgehend zu minimieren. (Taheri et al. 2014a; Bridenstine 1998).

3.3.4 Anwendungstechniken

Besteht der elektrochirurgische Stromkreislauf neben dem Generator aus einer aktiven sowie einer passiven Elektrode, spricht man vom monopolaren Modus. Kommen im Stromkreislauf hingegen zwei aktive Elektroden zum Einsatz handelt es sich um den sog. bipolaren Modus.

Beim monopolaren Modus tritt die Ladung von der aktiven Elektrode ausgehend ins Gewebe über und breitet sich im Körper aus, bis sie schließlich über eine möglichst großflächige Neutralelektrode wieder zurück zum Generator geleitet wird. Diese Neutralelektrode sollte deshalb möglichst großflächig gewählt werden, damit die Ladungsdichte möglichst gering bleibt und die Gewebeerwärmung so minimal gehalten wird.

Diese Neutralelektrode kann entweder leitend oder kapazitiv sein. Die leitende Neutralelektrode ist über eine leitende Beschichtung, beispielsweise aus Metall, direkt mit der Patientenhaut verbunden. Handelt es sich hingegen um eine kapazitive Neutralelektrode befindet sich eine Isolierschicht auf der leitenden Metallfolie, sodass der Patient nicht in direkten Kontakt damit kommt. In diesem Fall bildet sich physikalisch betrachtet ein Kondensator aus, bestehend aus Patientenhaut und isolierter Elektrode, das heißt zwischen diesen „Kondensatorplatten“ fließt ein kapazitiver Strom. Im Falle von intraoperativen Komplikationen, die auf die elektrochirurgische Einheit zurückzuführen sind, ist meist das falsche Anbringen oder ein Verrutschen dieser Elektrode die Ursache von Verbrennungen (siehe auch 3.3.6 Vor- und Nachteile der Elektrochirurgie) (Eggleston and Maltzahn 2000; Taheri et al. 2014b). Der monopolare Modus ist mit Vorsicht zu verwenden, da sich die Ladung ungehindert von der aktiven Elektrode in Richtung Neutralelektrode ausbreitet, dabei allerdings nur ein begrenzter Bereich Körpervolumen zur Verfügung steht. Besonders in den Extremitäten, wie zum Beispiel an Fingern, muss daher mit thermisch bedingten Schäden gerechnet werden, da die relative Elektronendichte durch das

begrenzte Körpervolumen höher ist und es folglich auch zu einer stärkeren Wärmeentwicklung im Gewebe kommt (Taheri et al. 2014b).

Im bipolaren Modus, bestehend aus zwei aktiven Elektroden, fließt die Ladung nur durch das Gewebe, das sich zwischen den beiden Elektroden befindet. Meist handelt es sich um ein Instrument in Form einer Pinzette, deren beide Arme die zwei aktiven Elektroden darstellen. Dieser Modus kommt vorwiegend zur Koagulation und Hämostase zum Einsatz und findet somit in vielen Fachdisziplinen seine Anwendung. Da die Elektronen in diesem Fall nur eine sehr kurze Strecke zwischen den beiden Elektroden fließen und dann direkt abgeleitet werden, ist nur ein kleiner Bereich des Körpergewebes direkt von den thermischen Auswirkungen betroffen, nämlich der Teil, den die Pinzette umfasst. Es wird deutlich weniger Schaden im umliegenden Gewebe verursacht, da die Ladung direkt wieder abgeleitet wird. Außerdem ist das Risiko einer entfernten Verbrennung verglichen mit dem monopolaren Modus deutlich geringer (Brill 2008; Rioux 2007; Malis 2006).

Der Bereich, der die aktive Elektrode umgibt, also dort, wo eine hohe Ladungsdichte auftritt, ist primär von den Auswirkungen der Wärmeentwicklung betroffen. In einem homogenen Medium und parallel angesetzten Elektroden ist die Wärmeentwicklung direkt an den Elektroden am größten, der Wärmegradient verläuft zum Inneren des Gewebes hin abnehmend. Dabei findet die Hitzeerzeugung aber lediglich im Gewebe statt, beide Elektroden hingegen bleiben kalt (Christie and Binger 1927; Bettman and Crohn 1927).

So lässt sich auch eindeutig der Unterschied zur Elektrokaustik feststellen. In diesem Fall wird ein metallisches Instrument erhitzt, das zur oberflächlichen Anwendung auf Gewebe gut geeignet ist. Es wird allerdings kein Strom durch den Patienten geleitet und tiefere Gewebeschichten sind von den Hitzeeffekten nicht bzw. nur geringfügig betroffen (Taheri et al. 2014a).

Neben dem mono- und bipolaren Modus wird auch die mono- und biterminale Elektrochirurgie unterschieden. Als sog. monoterminale Elektrochirurgie wird eine monopolare Einheit bezeichnet, bei der keine Neutralelektrode verwendet wird. Die Ladung fließt im Stromkreislauf vom Generator, über die aktive Elektrode, durch den Patienten, schließlich über die Erde und zurück zum Generator.

Da die maximale Ausgangsleistung bei fehlender Neutralelektrode deutlich geringer ist, eignet sich die monoterminale Chirurgie nur für bestimmte Indikationen, ein sauberer Schnitt kann beispielsweise nicht erzielt werden. Zudem birgt dieses

Verfahren generell ein relativ hohes Risiko für Komplikationen. Die Gefahr der monoterminalen Elektrochirurgie besteht darin, dass schwere Verbrennungen des Patienten auftreten können. Kommt ein elektrisch leitender Gegenstand in Berührung mit dem Patienten kann es unter Umständen vorkommen, dass sich die Ladung den Weg des geringsten Widerstandes zur Erde durch diesen Gegenstand sucht. Entscheidend ist dann die Berührungsfläche zwischen dem Gegenstand und dem Patienten. Ist die Fläche klein, kommt es an dieser Stelle zu einer immens hohen Ladungsdichte und somit auch zu einer starken Wärmeentwicklung und daraus resultierend zu Verbrennungen. Diese Tatsache führt dazu, dass die monoterminalen Elektrochirurgie nur in Ausnahmefällen unter ganz besonders hohen Sicherheitsvorkehrungen angewendet werden sollte. Grundsätzlich ist die Verwendung einer Neutralelektrode zu empfehlen, da das Risiko von Verbrennungen deutlich geringer ist und zudem eine höhere Ausgangsleistung erreicht werden kann. Im biterminalen Modus findet sich im Stromkreis neben der aktiven Elektrode immer auch eine zweite Elektrode. Entweder handelt es sich dabei um eine zweite aktive Elektrode (bipolarer Modus) oder aber um die Neutralelektrode (monopolarer Modus), die direkt mit dem Patientenkörper verbunden ist. Die Begriffe mono- und biterminal geben also letztendlich an, mit wie vielen Elektroden der Patient in Kontakt ist (Odell 1995; Taheri et al. 2014b).

Heutzutage werden standardisiert isolierte elektrochirurgische Einheiten verwendet, bei denen die Neutralelektrode von der Erde isoliert ist. Der Generator erzeugt nur dann eine Spannungsdifferenz, wenn die Neutralelektrode am Patienten richtig platziert angebracht wurde. Nichtsdestotrotz besteht auch unter strengen Sicherheitsvorkehrungen ein geringfügiges Risiko für Verbrennungen. Grund dafür können die unter 3.3.3 Physikalische Grundlagen beschriebenen Leckströme, die bei hochfrequentem Strom auftreten können, oder aber eine nicht korrekt angebrachte oder verrutschte Elektrode sein. In diesem Fall verkleinert sich die Kontaktfläche zwischen dem Patienten und der Neutralelektrode, was das Entstehen von Verbrennungen ebenfalls begünstigt.

Um dem entgegenzuwirken werden mittlerweile wie oben beschrieben standardisiert isolierte elektrochirurgische Einheiten verwendet. Daneben sind diese heutzutage meist zusätzlich in der Lage automatisch den Kontakt zwischen Patienten und Neutralelektrode und zwischen Generator und Elektroden zu überprüfen. Im Falle von unzureichender Berührungsfläche warnt ein Alarmton den Chirurgen vor

möglichen Komplikationen. Idealerweise wird die Neutralelektrode auf einer gut durchbluteten Hautoberfläche über Muskulatur und in unmittelbarer Nähe zum Operationsbereich angebracht (Covidien Energy-based Professional Education 2008; ECRI 2005; Edrich and Cookson 1987; Odell 1995).

3.3.5 Histologische Veränderungen bei elektrochirurgischen Eingriffen

Wird ein elektrischer Strom durch ein Gewebe geleitet kommt es zu typischen histologischen Veränderungen. Dabei spielt die Leitfähigkeit des Gewebes eine wichtige Rolle.

Materialien lassen sich entsprechend ihrer Leitfähigkeit klassifizieren, dabei muss man aufgrund des molekularen Aufbaus zwischen Metallen, Flüssigkeiten und Gasen unterscheiden. In biologischen Geweben wird die Leitfähigkeit größtenteils durch Flüssigkeiten und den hohen Wasseranteil der Gewebe bestimmt und ist daher vor allem ionisch. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass die Leitfähigkeit des Gewebes mit steigender Frequenz im Bereich 10 Hz bis 100 GHz größer wird (Gabriel et al. 1996). Die beiden Variablen, die letztendlich die erzielten histologischen Veränderungen determinieren, sind die Stärke und die Geschwindigkeit der Wärmeentwicklung, die ihrerseits wiederum durch eine Vielzahl von verschiedenen Parametern beeinflusst werden. Dabei spielen unter anderem die Eigenschaften des elektrischen Stroms, also die Spannung, Stromstärke oder Leistung eine wichtige Rolle. Gleichzeitig beeinflussen aber auch die Art des Ausgangsstroms („Cutting-Mode“, „Blend-Mode“ oder „Coagulation-Mode“), die Wellenart, die Elektrodenverweilzeit, der Abstand des Gewebes zur aktiven Elektrode und die Ladungsdichte den Grad der thermischen Veränderungen im Gewebe (Brill 2008; Tokar et al. 2013; Wu et al. 2000).

Die Wärmeentwicklung führt dann in der Folge zu thermisch bedingten Gewebeschäden und zu einer Vielzahl von histologisch nachweisbaren Veränderungen, die sowohl im mono- als auch im bipolaren Modus in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Wird ein Gewebe erhitzt, tritt ab 45 °C grundsätzlich eine Veränderung von regulatorischen Enzymen auf, die zu den ersten irreversiblen Gewebeschäden führen kann. Bei einem länger anhaltenden Temperaturanstieg auf über 55 °C wird eine Denaturierung von Proteinen histologisch nachweisbar. Der intrazelluläre Wasseranteil verdampft ab 90 °C vollständig (Desikkation), es kommt zur Gewebeschrumpfung und Hämostase. Im weiteren Verlauf bersten die Zellwände ab einer Temperatur von 100 °C (Vaporisation). Steigt die Temperatur auf über 250 °C kommt es zur sog. Verkohlung

des Gewebes (Karbonisierung) und die Gewebestandteile werden in ihre elementaren Fragmente zerlegt (Fragmentierung) (Brill 1998; Luciano et al. 1994). Histopathologisch wird eine deutliche Störung der Histoarchitektur der dermalen Schichten bemerkbar. Neben der häufig auftretenden Zellnekrose (Koagulationsnekrose) und der Elongation der Nuclei wird im Stratum basale typischerweise eine Vakuolisierung auffällig, da die Intra- und Extrazellulärflüssigkeiten verdampfen. In der Lamina propria kommt es zur Denaturierung von kollagenen Fasern. Das Ausmaß der Veränderungen und die Tiefe der Gewebeschädigung variiert in den tiefen Schichten (Stratum basale) allerdings unregelmäßig. Mikroskopisch erscheint der Übergang von beschädigtem Gewebe mit denaturierten Kollagenfasern zu intakten Strukturen in der Lamina propria fließend (Mausberg et al. 1993).

Die beiden elektrochirurgischen Modi, nämlich die mono- und die bipolare Elektrochirurgie, führen wie bereits oben erwähnt zu unterschiedlich ausgeprägten, histologisch nachweisbaren Auswirkungen. Im monopolaren Modus kommt es vor allem bei hoher Spannung und eher niedriger Stromstärke zur Desikkation also Austrocknung des Gewebes. Die histologischen Folgen sind deshalb auf den deutlich reduzierten Wassergehalt des Gewebes zurückzuführen: es kommt zur Zellschrumpfung, Vakuolisierung sowie Kondensierung und Elongation des Zellkerns. Im bipolaren Modus tritt bei eher niedrigerer Spannung und höherer Stromstärke die Koagulation des Gewebes ein, es entsteht dabei eine strukturlose homogene Zellmasse mit hyalinisiertem Erscheinungsbild (Elliott, JR 1966).

Grundsätzlich muss bedacht werden, dass die Auswirkungen des elektrischen Stroms im monopolaren und im bipolaren Modus nicht klar auf den Bereich zwischen den beiden Elektroden begrenzt bleiben, sondern es in periphereren Bereichen ebenfalls zu histologischen Veränderungen kommt. Besonders im monopolaren Modus spielt diese Tatsache eine entscheidende Rolle. Die Hitze entsteht zwar primär im Bereich, der die aktive Elektrode umgibt, nimmt von dieser ausgehend nach außen hin aber nur langsam ab. Dabei ist nicht genau vorherzusagen ab welcher Entfernung von der Elektrode keine histologisch nachweisbaren Veränderungen mehr auftreten. Sicher ist lediglich die Tatsache, dass die Schäden mit der Höhe und der Geschwindigkeit des Temperaturanstiegs korrelieren. Im Bereich der hohen Temperatur, unmittelbar um die aktive Elektrode, kommt es zu

einer Koagulationsnekrose, wobei die typische Zellstruktur und Gewebearchitektur verloren geht und eine homogene Zellmasse entsteht.

Die Auswirkungen des elektrischen Stroms rufen vor allem im monopolen Modus die oben beschriebenen Veränderungen hervor. Dennoch muss auch bei Anwendung des bipolaren Modus bedacht werden, dass es durch den elektrischen Strom auch entfernt des klar definierten Bereiches zwischen den beiden Elektroden zu histologischen Veränderungen kommen kann (Elliott 1966; Tucker et al. 1997).

Im Falle der Elektrosektion wird das Epithel und das Bindegewebe, das den Schnittändern am nächsten liegt, karbonisiert. Entlang der Schnittführung tritt dann eine deutlich ausgeprägte Koagulationszone mit typischen Kondensationen, Hyalinisierungen und dem Verlust der fibrillären Kollagenfasern auf. Betrachtet man die einzelnen Hautschichten, weist die Epidermis auf voller Schichtdicke einen nekrotischen Bereich auf. In der Dermis, die sich durch ihren hohen Anteil von Bindegewebe auszeichnet, tritt eine breite karbonisierte Zone auf. Diese findet sich auch im subkutanen Fettgewebe wieder, hier allerdings nicht so stark ausgeprägt wie in der Dermis, da in dieser Hautschicht der Anteil der Adipozyten steigt, während gleichzeitig weniger Kollagenfasern auftreten. Verglichen mit der monopolen Elektrochirurgie oder auch beispielsweise einem Kohlendioxid (CO)-Laser, der ebenfalls häufig Anwendung bei ähnlichen Eingriffen findet, werden bei der Verwendung der Radiofrequenzchirurgie im „Blend-Mode“ die geringsten thermisch bedingten Gewebeveränderungen und -schäden im eigentlich betroffenen Gewebebereich, sowie auch in peripher benachbarten Gewebebereichen verursacht. (Silverman et al. 2007). Beim bipolaren Schnitt treten weniger thermische Gewebeeffekte auf als beim Einsatz der monopolen Methode. Mikroskopisch untersuchte Gewebeschnitte, die weit entfernt der eigentlichen zentralen thermischen Gewebeveränderung liegen, können dennoch histopathologische Auffälligkeiten aufweisen, die mitunter aber nicht zwingend auf eine thermisch bedingte Ursache zurückzuführen sind. Dabei können unter anderem ein deutlich weniger blass angefärbtes Zytoplasma sowie vereinzelt kleinere, hyperchromatische Nuclei auftreten. Neben typischen Zellkernveränderungen treten auch thermisch bedingte, charakteristische Gefäßschäden auf. Vom Zentrum der Verbrennung nach peripher ausgehend zeigen sich mikroskopisch außerhalb der Nekrosezone beschädigte Blutgefäße. Es kann zu Einblutungen kommen. In diesen Bereichen wird eine konsekutive Neutrophileninfiltration auffällig. Neutrophile sind typischerweise bei

thermisch bedingten Gewebeeränderungen vorzufinden. Sie kommen allerdings selten unmittelbar nach Einwirkung der schädigenden Noxe im Bereich mit vollständiger Proteindenaturierung und Nekrose vor, da ihre Einwanderung durch die Zerstörung der Blutgefäße erschwert wird. Nach einiger Zeit findet man sie typischerweise am Rand der Nekrose sowie in Bereichen, in denen der Temperaturanstieg nicht so hoch war, wie im Zentrum der Läsion (Tucker et al. 1997).

Wird einer histopathologischen Untersuchung der Schnittränder eines Resektats eine essentielle Wichtigkeit beigemessen, empfiehlt es sich unbedingt auf die herkömmliche Skalpell-Chirurgie zurückzugreifen. Die histologischen Veränderungen, die im Gewebe durch den elektrischen Strom bzw. die Wärmeentwicklung bei Verwendung von elektrochirurgischen Geräten hervorgerufen werden, verfälschen die Gewebestruktur und Zellintegrität sehr stark. Aus diesem Grund lassen sich in der Folge keine eindeutigen histopathologischen Befunde im Bereich der Schnittränder erheben. Grundsätzlich sollte der Operateur beachten, dass das Gewebe durch den elektrischen Strom deutlich verändert wird und mögliche Pathologien nicht mehr eindeutig zugeordnet und klassifiziert werden können (Kashkouli et al. 2008; Taheri et al. 2014b; Hambley et al. 1988).

Außerdem sollte auf den Einsatz von elektrochirurgischen Methoden, genauer gesagt der Elektrosektion, verzichtet werden, wenn eine primäre Wundheilung angestrebt wird. In diesem Fall ist ebenfalls die einfache Skalpell-Chirurgie zu bevorzugen. Ein sauberer Schnitt ohne Wärmeentwicklung in angrenzenden Gewebeabschnitten ist eine Grundlage für eine Heilung per primam. (Taheri et al. 2014b).

Außerdem kann bei der Anwendung von elektrochirurgischen Strömen postoperativ eine erhöhte Bildung von Bindegewebe beobachtet werden. Es kommt zu einer gesteigerten Kollagenablagerung, histologisch wird eine Fibrose deutlich. Wird der elektrische Strom auf Muskelgewebe angewendet, kann ein Verlust an Muskelfasern nachgewiesen werden, die Muskeldichte wird reduziert und das Gewebe wird ebenfalls bindegewebig durchsetzt (Courey et al. 1999).

3.3.6 Vor- und Nachteile der Elektrochirurgie

Die Elektrochirurgie wird häufig als Alternative zur herkömmlichen (Stahl-) Skalpell-Chirurgie, aber auch zu neueren Methoden wie der Ultraschall- oder Laserchirurgie aufgeführt. Dabei weist sie verschiedene Vor- und Nachteile auf.

Als großen Vorteil der Elektrosektion ist die gleichzeitige Hämostase zu nennen, durch die ein unnötiger Blutverlust vermieden werden kann. Des Weiteren lässt sich so auch die Operationszeit deutlich verkürzen. Es muss zudem kein Fremdmaterial, wie Gefäßclips oder Ligaturen, angebracht werden, wodurch das Wundinfektionsrisiko gesenkt werden kann (Glover et al. 1978; Odell 1995).

Als nachteilig wird die Tatsache beschrieben, dass es bei Verwendung von elektrischem Strom immer auch zu einer Hitzeentwicklung im angrenzenden Gewebe kommt und damit auch gesunde Strukturen beschädigt werden. So kann die Hitze beispielsweise intakte Gefäße beschädigen, was zu einer verzögerten Wundheilung oder auch zu Wunddehiszenzen führt. Kommt es zu einer Schädigung der sensorischen Nerven sind oftmals starke postoperative Schmerzen die Folge (Tipton et al. 1975; Keenan et al. 1984; Glover et al. 1978).

Außerdem kann eine verzögerte Reepithelialisierung nach Anwendung von elektrochirurgischen Instrumenten im Gewebe nachgewiesen werden, die im monopolen Modus besonders stark ausgeprägt ist. Ebenso kommt es im mono- und bipolaren Modus zu einer verminderten Zugfestigkeit der Wunde (Sinha and Gallagher 2003; Glover et al. 1978).

Generell müssen bei der Anwendung von elektrischen Strömen im OP selbstverständlich immer strenge Sicherheitsvorkehrungen herrschen, um gravierende Komplikationen zu vermeiden. Es können bei nicht korrektem Anbringen oder falscher Ausrichtung der Neutralelektroden schwere Verbrennungen des Patienten auftreten. Zudem sollte darauf geachtet werden, dass elektrisch leitende und geerdete Gegenstände den Stromkreis nicht stören (Eggleston and Maltzahn 2000; Gendron 1988). Des Weiteren kann es zu Interferenzen mit anderen elektrischen Geräten wie beispielsweise Herzschrittmachern kommen. Diese Interferenzen stellen eine akute Lebensbedrohung des Patienten dar, sie treten vor allem bei der Anwendung des monopolen Modus auf. Aus diesem Grund sollte die monopolare Elektrochirurgie bei dieser Patientengruppe vermieden werden (Riordan et al. 1997; Hayes et al. 1996). Es kann an der aktiven Elektrode auch zu Funkenbildung kommen. Daher sollten keine brennbaren Materialien, Flüssigkeiten

oder Gase in unmittelbarer Nähe verwendet werden. Ein weiteres Risiko birgt der Vaporisationsrauch, der bei der Anwendung von elektrochirurgischen Strömen entsteht. Er enthält potenziell mutagene Bestandteile. Die Sicherheit des Patienten, sowie aller anwesenden Personen im OP muss stets gewährleistet sein (Smith and Smith 2001; Huschak et al. 2009; Sinha and Gallagher 2003).

3.3.7 Anwendungsbereiche der Elektrochirurgie

Die Elektrochirurgie findet bei einer Reihe von Eingriffen ihre Verwendung. Dabei gibt es viele Bereiche der Medizin, in denen das elektrochirurgische Vorgehen mittlerweile den Goldstandard darstellt.

Alle elektrochirurgischen Einheiten bieten mit dem Koagulationsmodus die Möglichkeit unerwünschte Blutungen zu vermeiden oder Spontanblutungen effektiv zu kontrollieren. Dabei kann der monopolare (durch Abklemmen des Gefäßes und Durchleitung eines monopolaren Stroms) oder der bipolare Modus (meist durch bipolare Klemmen) zum Einsatz kommen (Rey et al. 2010; Taheri et al. 2014b). Aus diesem Grund stellt das Verfahren vor allem bei Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie beispielsweise der Polypektomie, eine sehr gute Alternative zur herkömmlichen Methode dar. Die Polypektomie wird vorzugsweise mittels monopolarer Elektrochirurgie im „Blend-“ oder „Coagulation-Mode“ durchgeführt. Weitere Beispiele für Operationen, die mit elektrochirurgischen Einheiten durchgeführt werden, sind die Sphinkterotomie, die sowohl im „Cut-“ oder „Blend-Mode“ durchgeführt werden kann (Macintosh et al. 2004), oder die endoskopische mukosale Resektion (EMR) bzw. die endoskopische submukosale Dissektion (ESD) (Rey et al. 2010; Tokar et al. 2013; Saito et al. 2007). Auch eine Vielzahl von gynäkologischen Eingriffen, wie beispielsweise die Salpingotomie oder die Behandlung der Endometriose werden mittels elektrochirurgischer Laparoskopie durchgeführt (Sutton 1995; Law et al. 2014). Des Weiteren kommt bei immer mehr dermatologischen und ästhetischen Eingriffen die Durchleitung von elektrischen Strömen zum Einsatz.

Einige benigne und maligne Hauttumoren lassen sich durch eine Kombination aus Kürettage sowie meist elektrischer Desikkation, seltener auch Fulguration oder Kauterisation behandeln, was in diesen speziellen Fällen eine gute Alternative zur klassischen Exzisionstherapie darstellt und im Vergleich dazu dann häufig schneller und kosteneffektiver durchzuführen ist. Das Therapieverfahren sollte jedoch kritisch hinterfragt und nur nach eindeutiger histologischer Diagnose angewendet werden. Im

Zweifelsfall und besonders bei Tumoren mit hoher Rezidivrate sollte auf eine klassische Therapiestrategie zurückgegriffen werden (Sheridan and Dawber 2000; Zwald 2013; Rodriguez-Vigil et al. 2007).

Zudem existieren in der ästhetischen Chirurgie Methoden zur Haarentfernung und Hautverjüngung. So können zum Beispiel unter anderem Cellulitebehandlungen (Alexiades-Armenakas et al. 2008a), Blepharoplastiken, Face Liftings (Alexiades-Armenakas et al. 2008b), Haaransatzkorrekturen sowie Bauchdeckenstraffungen elektrochirurgisch durchgeführt werden. Dermatologisch findet die Elektrochirurgie zudem ihre Verwendung bei der Behandlung von Teleangiektasien, zur Korrektur von Aknenarben (Gold and Biron 2012), bei der Abtragung von Rhinophymen, sowie bei der Entfernung von Naevi oder von seborrhoischen Keratosen (mittels Draht-Schlaufen) (Bridenstine 1998; Taheri et al. 2014b). Wird die Elektrochirurgie bei laparoskopischen Eingriffen verwendet, kommt vor allem der bipolare Modus zum Einsatz. Dabei wird meist eine Art chirurgische Pinzette verwendet (Schumpelick 2013; Guller et al. 2004).

Bei der Anwendung des monopolaren Modus darf nicht vergessen werden, dass es durch Leckströme, kapazitive oder direkte Kopplung oder durch Versagen der Isolierung zu unerwünschten Komplikationen, meist in Form von Verbrennungen, kommen kann (siehe auch 3.3.6 Vor- und Nachteile der Elektrochirurgie). Treten diese Verbrennungen beispielsweise an einem Hohlorgan auf, kann es durch die ausgelöste Gewebenekrose zu einer Perforation des Organs kommen. Diese kann, falls sie zunächst unbemerkt bleibt, zu einer Peritonitis führen und bringt den Patienten in einen akut lebensbedrohlichen Zustand.

Da minimalinvasive Eingriffe aber auch in Zukunft in vielen medizinischen Teilgebieten zunehmen werden, sollte trotz der genannten Risiken die Anwendung des monopolaren Modus bei der Laparoskopie weiterhin eine Alternative darstellen. Unter strengen Sicherheitsvorkehrungen und mit der nötigen Expertise des Chirurgen erscheint das Verfahren vielversprechend (Odell 1995; Law et al. 2014; (Jaiswal and Huang 2017). In jüngster Zeit gewinnt bei minimalinvasiven Eingriffen neben der mono- und bipolaren Elektrochirurgie auch hochfrequenter Ultraschall zunehmend an Bedeutung (Grube et al. 2022).

3.4 Wundheilung nach thermischen Läsionen

Die Pathophysiologie der Wundheilung ist als ein kaskadenartiger Prozess, in den zelluläre und humorale Funktionsparameter involviert sind, relativ gut verstanden. Dabei kommt es zu einem komplexen Zusammenspiel zwischen ortsständigen Zellen, wie Keratinozyten, Fibroblasten und Endothelzellen sowie eingewanderten humoralen Zellen und Zytokinen. Man unterscheidet mehrere Wundheilungsphasen, infolge derer es entsprechend des Ausmaßes der Läsion zur reparativen Regeneration des Gewebes kommt. Diese Regeneration kann nach oberflächlichen thermischen Läsionen von geringem Ausmaß vollständig erfolgen, was bedeutet, dass die physiologische dermale Histoarchitektur wiederhergestellt wird (*restitutio ad integrum*). Im Falle von hochgradigen thermischen Läsionen, ab Grad IIb, die tiefere retikuläre Dermisanteile betreffen, kommt es allerdings zu einer unvollständigen pathologischen Regeneration des Gewebes. Das bedeutet, dass das ursprünglich spezialisierte Gewebe durch einfaches faserreiches und funktionell minderwertiges Gewebe ersetzt wird (*restitutio cum defectum*). So kommt es nach thermischen Läsionen meist zu einer großflächigen Narbenbildung, die funktionelle Einbußen, Schmerzen und für den Patienten kosmetisch nicht akzeptable Ergebnisse mit sich bringt und weitere Therapieschritte zur Narbenkorrektur erforderlich macht.

3.4.1 Stadien der Wundheilung

Dermale Läsionen heilen in drei eigenständigen Phasen, bevor das Narbenstadium eingeleitet wird. Dabei ist der Verlauf und die Kapazität der Wundheilung abhängig von der Pathophysiologie und Pathogenese der Läsion. Im Allgemeinen unterscheidet man die primäre Wundheilung, die Wundheilung unter Schorf sowie die sekundäre Wundheilung. Im Falle von thermischen Läsionen liegen die Wundränder meist weit voneinander entfernt und begrenzen einen großflächigen Gewebedefekt. Es erfolgt dann die Heilung *per secundam*, was bedeutet, dass der betroffene Bereich in einem phasenweise ablaufenden Heilungsprozess, der unmittelbar nach der Verletzung einsetzt, zunächst durch Granulationsgewebe und schließlich narbig ersetzt wird. Die Prozesse der Wundheilung lassen sich drei eigenständigen und unterschiedlich langen Phasen zuordnen, die sich zum Teil überlappen. Der exsudativen Entzündungsphase (die resorptive Phase ist hier inbegriffen) folgt die proliferative Phase, abschließend wird die Reparationsphase eingeleitet, die mit dem Narbenstadium der Wundheilung endet. Jegliche Dysregulation einer dieser Phasen

kann zu einer verlängerten Heilungsdauer oder verstärkter Narbenbildung führen (Schilling 1968; Allgöwer 1956).

Die dermale Histoarchitektur weist eine sehr hohe Komplexität auf und steht im Mittelpunkt intensiver Erforschung. Um die dermale Wundheilung zu unterstützen und zu verbessern, werden bewährte Methoden des Wundmanagements, wie Hauttransplantate oder Wunddressings, die seit Jahren ihre Anwendung finden, immer mehr von modernen Ansätzen unterstützt. Strategien zum Tissue-Engineering und die Therapie mit Wachstumsfaktoren oder Zytokinen erzielen so bereits vielversprechende klinische Ergebnisse, weisen ein sehr hohes Potenzial auf und erfordern in Zukunft den Nachweis ihres Nutzens durch groß angelegte Studien (Singer and Boyce 2017; Boyce and Lalley 2018).

3.4.1.1 Entzündungsphase

Aufgrund der thermisch induzierten Gewebetraumatisierung kommt es, neben einem Verlust der natürlichen Schutzbarriere der Haut gegen Umwelteinflüsse, auch zu einem Verlust der Hautfunktionen wie beispielsweise der Fähigkeit zur Thermoregulation oder zur Vitamin-D Synthese. Unmittelbar nach dem thermischen Trauma legt der Organismus primär Augenmerk auf die Blutungskontrolle, was bedeutet, dass die primäre und sekundären Hämostase eingeleitet werden und ablaufen. So kommt es zur Blutstillung und Blutgerinnung (Davie et al. 1991). Daran beteiligte Zellen und Moleküle wie aktivierte Thrombozyten, Kollagen, Thrombin oder Fibronectin setzen Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, die dann die erste Phase der Wundheilung, die Entzündungsphase, einleiten. Die durch das thermische Trauma entstandene Koagulationsnekrose und der damit verbundene Untergang einer Vielzahl von dermalen Zellen initiieren ebenfalls die Freisetzung proinflammatorisch wirksamer Mediatoren, Toxine und proteolytischer Enzyme. Als Chemokine fungierende Substanzen locken nun weitere Zellen ins Wundbett. Das nach abgelaufener Hämostase entstandene Fibrinnetz dient dabei als Gerüst entlang dessen die Migration stattfindet. Keratinozyten setzen beispielsweise vermehrt Interleukin-1 (IL-1) frei und locken so zusammen mit weiteren Mediatoren wie „tumor necrosis factor-alpha“ (TNF- α), „transforming growth factor-beta“ (TGF- β) oder verschiedenen bakteriellen Molekülen Neutrophile ins Wundbett. Nach ca. 48 Stunden folgen außerdem Monozyten, diese differenzieren sich im Gewebe unter dem Einfluss von TGF- β zu Makrophagen. Die eingewanderten neutrophilen Granulozyten und Makrophagen produzieren ihrerseits Entzündungsmediatoren wie

Interleukin-4 (IL-4) oder TGF- β (Clark 2001). So kommt es durch die Rekrutierung von Entzündungszellen folglich zur Einleitung der ersten Phase der Wundheilung, einer exsudativen Inflammationsreaktion, die durchschnittlich etwa 4 bis 6 Tage in Anspruch nimmt. Neutrophile Granulozyten unterstützen Makrophagen und beseitigen durch ihre Fähigkeit zur Phagozytose als Teil der zellulären Immunabwehr potenzielle Erreger sowie Zelltrümmer. Durch die Freisetzung von proteolytischen Enzymen (Proteasen) werden Bakterien und zugrunde gegangene Gewebereste verdaut. Intakte Gewebereiche werden durch Protease-Inhibitoren geschützt. Außerdem sind Neutrophile sowie Makrophagen, Monozyten, Endothelzellen und Fibroblasten in der Lage freie Sauerstoffradikale, sog. „reactive oxygen species“ (ROS), freizusetzen und reinigen so das Wundbett. Gehen die Neutrophilen durch Apoptose zugrunde, werden sie von Makrophagen phagozytiert. Aktivierte Entzündungszellen produzieren ihrerseits selbst Wachstumsfaktoren und Zytokine. Makrophagen beispielsweise vermitteln so außerdem die Angiogenese, eine Fibrosierung und synthetisieren Stickstoffmonoxid (NO) (Broughton et al. 2006; Witte and Barbul 2002). Die exsudative Entzündung geht also fließend in die resorptive Phase über. Beendet wird dieses erste Stadium der Wundheilung nicht, wie lange Zeit angenommen, von alleine, sondern durch spezifische Stoppsignale, nämlich durch die von Thrombozyten und Leukozyten in einer transzellulären Biosynthese gebildeten Lipoxine (LX) (Serhan and Chiang 2004). Mit dem Ende der Entzündungsphase wird nun die zweite Phase der Wundheilung, die proliferative Phase, eingeleitet.

3.4.1.2 Proliferative Phase

Nach ca. drei Tagen wird die Entzündungsphase beendet, nun folgt der Ersatz des traumatisierten und zugrunde gegangenen Gewebes durch Granulationsgewebe (etwa ab Tag 4 bis Tag 14). Im Mittelpunkt der proliferativen Phase steht die Epithelialisierung, die Angiogenese und die Bildung einer (vorübergehenden) extrazellulären Matrix. Die sich im Wundgebiet befindlichen Makrophagen, Bindegewebszellen und Thrombozyten setzen Wachstumsfaktoren frei. Eine wichtige Rolle zur Anregung der epithelialen Proliferation und Chemotaxis spielen die durch Thrombozyten und Makrophagen produzierten „epithelial growth factor“ (EGF) und „transforming growth factor-alpha“ (TGF- α) (Lawrence and Diegelmann 1994). Die Epithelialisierung beginnt allerdings bereits unmittelbar posttraumatisch nach Anregung durch inflammatorische Zytokine (IL-1 und TNF- α), die die Genexpression

von „keratinocyte growth factor“ (KGF)-Genen hochregulieren. Fibroblasten synthetisieren dann KGF-1 und -2, sowie Interleukin-6 (IL-6), was die dem Wundbereich benachbarten Keratinozyten zur Migration, Proliferation und Differenzierung anregt (Smola et al. 1993). Unter anderem ausgelöst durch die vorliegende akute Hypoxie und ROS-Freisetzung wird gleichzeitig durch Liberation von den Wachstumsfaktoren „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), „fibroblast growth factor“ (FGF) und Angiogenin die Gefäßneubildung stimuliert. VEGF wird dabei hauptsächlich von Keratinozyten, aber auch von Makrophagen, Fibroblasten, Thrombozyten und endothelialen Zellen freigesetzt (Hopf et al. 2005; Sen et al. 2002). Es kommt nun zu Endothelaussprossungen aus intakten, dem Wundbett benachbarten Kapillaren und zu deren Vermehrung. Schließlich entstehen ganze Kapillarschlingen und somit ein neues Gefäßnetzwerk.

Auch Fibroblasten werden durch „platelet derived growth factor“ (PDGF), der unter anderem von Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten selbst freigesetzt wird, sowie EGF und FGF zur Migration ins Wundbett angeregt. Sie werden aktiviert, beginnen mit der Kollagensynthese und proliferieren. Als Reaktion auf ihre Anregung durch PDGF synthetisieren Fibroblasten außerdem die extrazelluläre Matrix, die in ihrer vorübergehenden Zusammensetzung hauptsächlich aus Typ-III Kollagen, Glykosaminoglykanen und Fibronectin aufgebaut wird (Pierce et al. 1991). Die Hauptaufgabe von TGF- β ist die Steuerung der Produktion der extrazellulären Matrix. Das Zytokin regt so unter anderem Fibroblasten zur Synthese von Typ-I Kollagen an und fährt die Produktion von Matrix-Metalloproteasen (MMPs) herunter bzw. steigert indirekt die Produktion von deren Gewebeinhibitoren (Goldman, R. 2004). Beendet werden diese Prozesse durch „interferon-inducible protein-10“ (IP-10). Bei größeren Wunden, wie häufig auch im Falle von thermischen Läsionen, löst TGF- β außerdem durch die Umwandlung von Fibroblasten zu Myofibroblasten die Wundkontraktur aus (Yang et al. 1997).

Besonders wichtige Funktionen erfüllen wie bereits oben erwähnt neben TGF- β auch PDGF sowie „connective tissue growth factor“ (CTGF), die sich jeweils durch spezifische Aufgaben charakterisieren lassen. So besitzen Wachstumsfaktoren der Familie TGF- β neben den bereits erwähnten profibrotischen Eigenschaften ebenfalls die Fähigkeit zur Induktion von CTGF. PDGF stimuliert Kollagenasen und die Produktion von extrazellulärer Matrix, außerdem führt er zur chemotaktisch gesteuerten Einwanderung von Bindegewebszellen. Nach der durch

Wachstumsfaktoren regulierten Einwanderung von mesenchymalen Stammzellen ins Gewebe werden diese durch proliferative Stimuli in Fibroblasten umgewandelt, die mit der Kollagenproduktion beginnen. Die Fibroblasten, die Makrophagen, die neu entstandenen Gefäße, das unreife Kollagen und die extrazelluläre Matrix bilden zusammen das Granulationsgewebe, das den ursprünglichen dermalen Defekt nun ausfüllt. Parallel zur Bildung des Granulationsgewebes wird der Beginn der Reepithelialisierung initiiert, die mit der allmählichen Differenzierung, Proliferation und Migration von epidermalen Keratinozyten einhergeht. Damit ist die zweite Phase der Wundheilung abgeschlossen.

3.4.1.3 Reparative Phase

In der reparativen Phase (Remodeling), die ab dem 8. posttraumatischen Tag einsetzt und mitunter 2 Jahre dauern kann, steht die Verbesserung der Gewebestabilität im Zentrum. Dazu wird die Bildung einer kollagenfaserreichen extrazellulären Matrix mithilfe des Zytokins TGF- β stimuliert. Das Gewebe wird dann durch das Zusammenspiel aus MMPs und deren Inhibitoren entsprechend seinen Anforderungen modelliert und stabilisiert. Die MMPs werden ihrerseits durch unterschiedliche Konzentrationen von TGF- β , PDGF, IL-1 und EGF reguliert. So soll das primär vorhandene Granulationsgewebe in Narbengewebe umgewandelt werden. Dabei folgt die Reihenfolge der Bildung der ECM einem festen Muster. Zunächst setzt sich die ECM vorwiegend aus Fibrin und Fibronectin zusammen, die als Grundgerüst dienen (Kurkinen et al. 1980). Fibroblasten synthetisieren dann weitere Bestandteile, die in dieses Gerüst eingelagert werden. Das sind vor allem Glykosaminoglykane, Proteoglykane und andere Proteine (Witte and Barbul 1997). Diese temporäre Variante der ECM wird im zeitlichen Verlauf zunehmend durch die Produktion und Einlagerung von Kollagen verbessert und stabilisiert. Dabei verändert sich der prozentuale Anteil von Typ-I und Typ-III Kollagen grundlegend. In der gesunden, intakten Haut überwiegt Typ-I Kollagen mit 80 - 90%, während 10 - 20% Typ-III Kollagen enthalten sind. Granulationsgewebe hingegen weist mit ca. 30% einen auffällig hohen Anteil an Typ-III Kollagen auf (Bailey et al. 1975). Im Rahmen der beschriebenen Remodeling-Prozesse wird Typ-III Kollagen dann wieder durch Typ-I Kollagen ersetzt, so dass der Anteil des Typ-III Kollagens in reifen Narben wiederum nur noch 10% ausmacht.

Diese Prozesse des Remodelings sind essentiell für den weiteren Verlauf der Narbenbildung und können bei gestörtem Ablauf Ursache für Wunddehiszenzen oder

für eine Chronifizierung der Wunde werden. Kommt es zu einer Überproduktion an Narbengewebe sind hypertrophe Narben oder Keloide die Folge (siehe auch 3.4.1.4 Narbenphase) (Ehrlich and Krummel 1996).

Fibroblasten differenzieren sich unter dem Einfluss von TGF- β zu Myofibroblasten und weisen so eine gesteigerte Kontraktilität auf. Sie besitzen die Fähigkeit auf veränderte mechanische Eigenschaften der Matrix adaptiv zu reagieren. So korreliert die Morphologie der Fibroblasten mit der Zusammensetzung der Matrix. Mit Zunahme der zellulären Dichte und Steifigkeit der Matrix bilden Fibroblasten ihr dendritisches Netzwerk zurück und erscheinen eher sternförmig und bipolar. Erst dann kann TGF- β die Fibroblasten stimulieren, sie differenzieren sich zu Myofibroblasten und es kann eine isometrische Spannung aufgebaut werden, die einen Zustand beschreibt, in dem interne und externe Kräfte ausgeglichen sind und bei Zellkontraktion weder eine Verkürzung noch eine Verlängerung der Zelle auftritt. Fibroblasten werden bei diesen Vorgängen vor allem durch PDGF und Lysophosphatidsäure (LPA) stimuliert (Grinnell 2003).

Die gesteigerte Kollagensynthese, die zum einen durch eine erhöhte Anzahl an Fibroblasten, aber ebenso durch eine höhere Produktion von Kollagen pro Zelle zustande kommt, hält posttraumatisch für vier bis fünf Wochen an. Dabei formieren sich die neugebildeten dünnen Fasern primär ungeordnet, später parallel zur Hautoberfläche. Erst im Verlauf der Zeit werden die Fasern dicker und widerstandsfähiger und ordnen sich annähernd ihres ursprünglichen Korbgeflechtmusters an (Ehrlich and Krummel 1996). Die Kollagenzusammensetzung in Narben wird dennoch auch nach jahrelanger Reifung nie ganz der Kollagenzusammensetzung von unverletzter Haut entsprechen. Dementsprechend wird auch die Widerstandskraft der Wunde nie 100% ihrer ursprünglichen Widerstandskraft erreichen (Forrest 1983). Neben der Neubildung und Umwandlung des Bindegewebes wird außerdem die reparative Epithelialisierung weiter fortgeführt. Im Bereich der basalen Epidermis werden zunächst die festen desmosomalen Zellverbindungen unter dem Einfluss von PDGF und sog. „scatter factors“, die aus Fibroblasten freigesetzt werden, aufgelockert (Stoker et al. 1987). Epidermale Zellen und Haarfollikel werden vorwiegend durch TNF dazu stimuliert ihr Zytoskelett zu restrukturieren, alles wird für die Zellmigration vorbereitet. Schließlich folgt die epitheliale Migrationsphase, in der Epidermiszellen entlang der Wundränder einwandern und im Anschluss unter dem Einfluss von epithelialen

Wachstumsfaktoren proliferieren. So wird die Wunde allmählich, von den äußeren Rändern ausgehend, nach zentral verschlossen. Sobald das Wundgebiet vollständig reepithelialisiert ist, folgt die epitheliale Rückbildungsphase, die durch eine Kontaktinhibition eingeleitet wird. Die Proliferation der Epidermiszellen kommt so zum Erliegen, außerdem ordnen sich die Zellen in ihrer typischen dermalen Formation. Die anfängliche Hypertrophie der Epidermis bildet sich allmählich zurück. Durch die apoptotische Rückbildung des Gefäßnetzes verliert die Narbe im zeitlichen Verlauf ihre typische rote Farbe.

3.4.1.4 Narbenphase

Den bisher beschriebenen Stadien der sekundären Wundheilung folgt abschließend die Narbenphase. Sind nach thermischen Läsionen tiefe Dermissschichten in Mitleidenschaft gezogen, kommt es zu einer Defektheilung (*restitutio cum defectum*), in deren Folge der betroffene Gewebebereich durch überschießende Reparaturprozesse faserreich ersetzt wird und es zur Entstehung von Narben kommt. Dabei unterscheidet man im Allgemeinen fibröse und sklerotische Narben. Letztere erscheinen sehr wulstig, hart und unelastisch und neigen im zeitlichen Verlauf zusätzlich zu Schrumpfungen.

Ein typischer Prozess während der Narbenphase ist außerdem der langsame Umbau von Typ-III Kollagen in das stabilere und strapazierfähigere Typ-I Kollagen. Dadurch nimmt die Zugfestigkeit der Narbe deutlich zu und erreicht wieder bis zu 80% der Zugfestigkeit von gesunder Haut. Rupturen und Dehiszenzen werden seltener, die Narbe ist deutlich widerstandsfähiger. Diese Umwandlung des Kollagentyps kann beim Erwachsenen bis zu 1,5 Jahre und bei Kindern und Jugendlichen sogar noch deutlich mehr Zeit in Anspruch nehmen.

Je nach Lokalisation und Größe der Narbe kommt es zu starken funktionellen Einbußen und Schmerzen. Die Narbentherapie sollte deshalb unbedingt frühzeitig, wenn möglich bereits präventiv eingeleitet und konsequent über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Behandlungsmethoden zur Therapie der verschiedenen Narbentypen. Neben klassischen konservativen Maßnahmen, wie Narbenmassagen, der Druck-, Kryo-, Strahlen- oder Lasertherapie, der Verwendung von Silikonfolien oder medikamentösen Therapieansätzen (zum Beispiel der Injektion von Glukokortikoiden), werden außerdem plastisch-operative Techniken angewandt (Worret and Vogt 2004).

Nach thermischen Läsionen können zudem wulstige, scharf begrenzte, hypertrophe Narben auftreten, bei denen es im Gegensatz zu den seltener vorkommenden Keloiden zu einer spontanen Rückbildung kommen kann. Bei hypertrophen Narben ordnen sich die desorganisierten Fibrillen schichtweise übereinander zu einem Knoten an. Keloide hingegen sind gutartige Bindegewebstumoren, ihr Wachstum verläuft kontinuierlich über die Wundränder hinaus. In ihrem Fall ordnen sich dicke Banden von Kollagenfasern, bestehend aus jeweils zahlreichen dünnen, dicht gepackten Kollagenfibrillen, parallel zueinander an (Ehrlich et al. 1994). So führen sie zu starken kosmetischen und funktionellen Beeinträchtigungen, erzeugen einen quälenden Pruritus, brennen und vermindern die allgemeine Lebensqualität des Patienten. Ihre Pathogenese ist bislang nicht vollständig verstanden. Grundlegend ist aber von einer erhöhten Aktivität der Keratinozyten, Entzündungszellen und Fibroblasten, die vermehrt Zytokine wie TGF- β , PDGF oder CTGF produzieren, sowie deren verminderter Apoptoserate auszugehen (Butler et al. 2008). Prinzipiell sollten hypertrophe Narben und Keloide durch präventive Maßnahmen möglichst vermieden werden. Therapeutisch stehen unterschiedlich effektive Behandlungsansätze zur Verfügung, wie beispielsweise die Kryo-, Laser- oder Radiotherapie oder die intraläsionale Injektion von Glukokortikosteroiden, über deren Einsatz beschwerdeabhängig entschieden wird. Primär sollten Keloide und hypertrophe Narben aufgrund ihrer Rezidivhäufigkeit konservativ behandelt werden (Aschoff 2014).

Neben den beschriebenen funktionellen Einbußen, die mit einer ausgeprägten Narbenbildung einhergehen, sind auch die psychosozialen Auswirkungen von großflächigen Narben nicht zu unterschätzen, sodass eine angemessene und individuelle psychotherapeutische Betreuung, neben der eigentlichen Narbentherapie, von Anfang an eine essentielle Rolle im Rehabilitationsprozess des Patienten spielt.

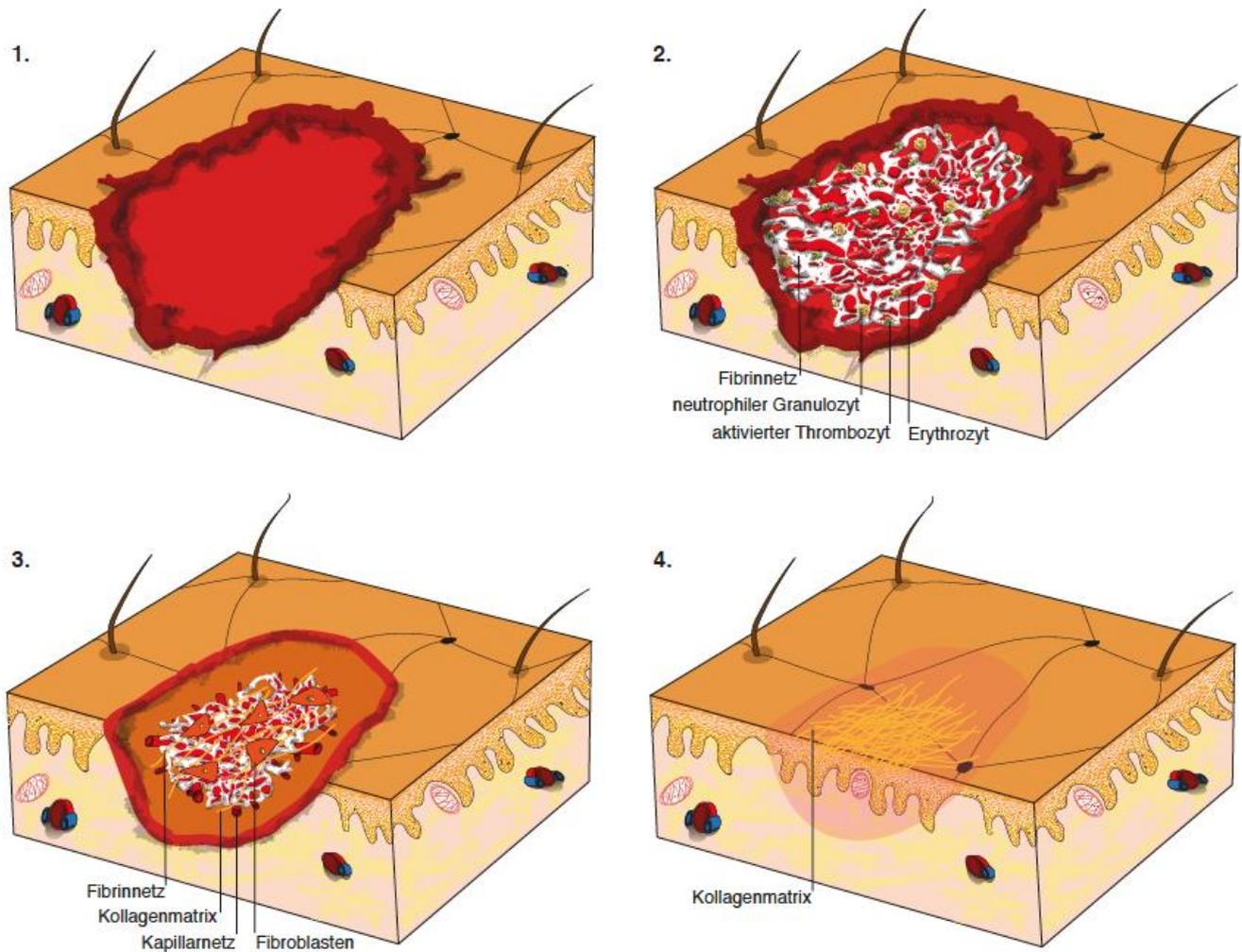


Abbildung 9: Stadien der Wundheilung nach thermischem Trauma

1. Zustand unmittelbar nach dem Trauma: es liegt eine schwere Verbrennung vor, die bis ins subkutane Fettgewebe reicht; 2. Phase der exsudativen Entzündung: es kommt zur zytokingesteuerten Einwanderung von Entzündungszellen in das fibrinbedeckte Wundbett; 3. proliferative Phase der Wundheilung: es kommt zur Vaskularisation und Migration von Fibroblasten, die mit der Synthese von Kollagenfasern beginnen; 4. reparative Phase der Wundheilung: die Kollagenfasern ordnen sich allmählich in ihrer ursprünglichen Formation an, es kommt zur Migration von Epidermiszellen und letztlich zur vollständigen Reepithelialisierung

3.4.2 Komplikationen der Wundheilung

Die Wundheilung nach thermischen Läsionen der Haut kann durch eine Vielzahl von Faktoren negativ beeinflusst werden. Dass unter anderem bei Rauchern, Diabetespatienten und unter Zytostatikatherapie mit einer verzögerten Wundheilung gerechnet werden muss, ist allgemein bekannt (Guo and DiPietro 2010). Außerdem können andere Stoffwechsellagen und Störungen der Durchblutung oder Blutgerinnung zu einer verzögerten Reparatur führen. Eine wichtige Rolle spielt außerdem die Ernährung nach thermischen Läsionen. Da der Organismus sich in einer katabolen Ausnahmesituation befindet, muss unbedingt auf den Ausgleich des erhöhten Kalorienbedarfs und auf die Nahrungszusammensetzung geachtet werden. Eine unzureichende Nährstoffversorgung führt mitunter zu schwerwiegenden Komplikationen wie einer Immundysfunktion, einer gestörten Wundheilung oder Infektionen. Neben den Hauptnährstoffen Kohlenhydraten, Proteinen und in begrenztem Maße auch Lipiden, ist im Hinblick auf die Heilung besonders auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin C, Vitamin A, Eisen, Zink und Selen zu achten (Kremer et al. 2010; Hunt et al. 1984).

Besonders im Alter muss mit einer verlängerten Heilungsdauer gerechnet werden. Es kommt zu einer generalisierten Gewebeatrophie, einer Verdünnung der Haut und einer abnehmenden Vaskularisierung. Diese intrinsischen Faktoren, die zu einer Veränderung der Zellen und des Bindegewebes führen sowie einige extrinsische Parameter, unter denen besonders der Einfluss von UV-Strahlung zu nennen ist, reduzieren die Widerstandsfähigkeit und das Regenerationspotenzial der Haut im Vergleich zu jungen Menschen deutlich (Jacobson and Flowers 1996). Des Weiteren können Wundrupturen, Wunddehiszenzen oder sekundäre Wundinfektionen als Komplikationen der Wundheilung auftreten. Die Keloidbildung spielt nach thermischen Läsionen ebenfalls eine wichtige Rolle, deutlich seltener tritt *Caro luxurians* auf, wobei es sich um eine überschießende Bildung von Granulationsgewebe handelt. In wenigen Fällen kann die physiologische Wundheilung auch durch die Bildung eines Seroms, eines Granuloms oder einer traumatischen Epidermiszyste beeinträchtigt werden (Riede et al. 2004).

3.4.3 Chronifizierung von thermischen Läsionen

Die physiologische Wundheilung läuft meist über einen Zeitraum von wenigen Tagen bis ca. zwei Wochen ab, bevor das oft langwierige Narbenstadium eingeleitet wird. Zeigt eine dermale Läsion jedoch keine Anzeichen von Heilungsprozessen, ist ab einem Zeitraum von drei Monaten von einer Chronifizierung auszugehen. Meist sind Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie venöse Insuffizienzen Ursache dafür, dass die Stadien der Wundheilung nicht regelrecht ablaufen können. Auch bei Rauchern, übermäßigem Alkoholkonsum oder Fettleibigkeit ist mit schlecht heilenden dermalen Defekten oder gar einer Chronifizierung von Wunden zu rechnen. Chronische Wunden stellen in Deutschland mit bis zu 1,8 Millionen Patienten jährlich ein schwerwiegendes sozioökonomisches Problem dar, führen zu einer signifikant hohen Morbidität und Mortalität und verursachen durch die aufwendige und langwierige Behandlung immense Kosten (Diener et al. 2017; Powers et al. 2016). Dies verdeutlicht die Wichtigkeit weiterführender intensiver Forschung auf diesem Gebiet, um noch detailliertere Erkenntnisse über die molekularen und zellulären Charakteristika von chronischen Wunden zu erhalten und diese für eine gezielte Beeinflussung des Wundmilieus nutzen zu können.

Die Wundheilung läuft über komplexe Signalwege als kaskadenartiger Prozess ab und nur das Zusammenspiel aus Wachstumsfaktoren und Zytokinen ermöglicht die exakte Regulation der zellulären Antwort auf dermale Läsionen. Der Entstehungsmechanismus chronischer Wunden ist bislang nicht gänzlich geklärt. Prädisponierende Faktoren sind unter anderem die Wundinfektion, eine Hypoxie des Gewebes und eine unausgewogene Ernährung. Charakteristisch erscheint, dass die meisten chronischen Wunden im Entzündungsstadium der Wundheilung persistieren (Loots et al. 1998). Dabei werden neben einem Ödem, stark erhöhte Konzentrationen an proinflammatorisch wirksamen Zytokinen, Proteasen und ROS, die die Entzündung aufrechterhalten, sowie ein vermindertes Auftreten von Wachstumsfaktoren (EGF, KGF, PDGF), eine reduzierte Migration von Keratinozyten und ein hoher pH-Wert im Zentrum der Wunde auffällig (Eming et al. 2007; Telgenhoff and Shroot 2005).

Klinisch in Erscheinung treten chronische dermale Läsionen typischerweise mit einer überdurchschnittlich starken Fibrin-Ablagerung sowie zahlreichen Anteilen an

nekrotischem Gewebe, die auf die anhaltenden Entzündungsprozesse zurückzuführen sind. Ein typisches Kennzeichen stellen außerdem die Inseln von Granulationsgewebe bzw. Epithelzellen innerhalb der entzündeten Fläche dar. Nach Hunt et al. (1972) ermöglicht nur eine suffiziente Oxygenierung die von den Inseln von proliferativ aktiven Zellen ausgehende fortschreitende Heilung der Wunde, welche allerdings meist durch die vorliegende aggressive Entzündungssituation unterbunden wird.

Besonders die erhöhte Aktivität von Proteasen nimmt eine essentielle Rolle im Chronifizierungsprozess ein, da diese einen unkontrollierten Zytokinabbau triggern. Dabei rücken Matrix-Metalloproteasen und Serinproteasen, vor allem die Elastase, aber auch Plasminogenaktivatoren, in den Fokus. Sie weisen in chronischen Wunden erhöhte Gewebekonzentrationen und eine gesteigerte Aktivität auf. Die Elastase synthetisiert die Umwandlung von pro-MMPs zu funktionsfähigen MMPs, die bei der proteolytischen Zersetzung von Kollagen beteiligt sind. Zudem bindet sie auch direkt an natives Kollagen und initiiert dessen Abbau. Therapeutische Ansätze zielen deshalb auf die Eliminierung der Elastase, um den Chronifizierungsprozess der Wunde so zu unterbrechen. Des Weiteren ist bei chronischen Wunden das Zusammenspiel aus MMPs und ihren Gewebeinhibitoren gestört. Unter physiologischen Bedingungen ergänzen sich die beiden und sorgen so für einen dynamischen Auf- und Abbau der ECM. In chronischen Wunden hingegen kommen die Gewebeinhibitoren deutlich seltener vor und die MMPs weisen gleichzeitig erhöhte Konzentrationen auf (Barrick et al. 1999; Vaalamo et al. 1996; Lobmann et al. 2002).

Des Weiteren treten in chronischen Wundbereichen alternde Zellpopulationen von Fibroblasten, Keratinozyten und Makrophagen, welche durch den von reaktiven Sauerstoffverbindungen verursachten oxidativen Stress auf Dauer ihre physiologische Funktion einstellen, sowie eine stark verminderte Anzahl an funktionsfähigen Stammzellen, auf (Frykberg and Banks 2015).

Eine ebenfalls entscheidende Rolle bei der Chronifizierung von dermalen Läsionen spielt die Dysregulation wichtiger Signalübertragungsmechanismen, beispielsweise des JAK/STAT-Signalwegs (Janus-Kinase/signal transducer and activator of transcription), der Signale für Hormone, Wachstumsfaktoren und Zytokine umwandelt und die Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose reguliert (Jere et al. 2017).

Neueren Studien zufolge begünstigen zudem bestimmte mikrobielle Spezies, die das Wundbett besiedeln, die Chronifizierung von dermalen Läsionen. So konnten rund 30 verschiedene Mikroorganismen identifiziert werden, die an deren Pathogenese beteiligt sind (Wolcott et al. 2016).

Therapeutisch steht eine Vielzahl von Behandlungsansätzen zur Therapie von chronischen Wunden zur Verfügung. Primär spielen verschiedene Methoden zur Wundsäuberung, also das gründliche Wunddébridement und gegebenenfalls die Abszessdrainage eine wichtige Rolle. Das Wunddébridement erfolgt chirurgisch, autolytisch, enzymatisch, mechanisch oder als Biodébridement. Im Anschluss an die Reinigung des Wundbetts folgt in der Regel der topische oder systemische Einsatz von Antibiotika oder von lokalen Antiseptika. Wunddressings werden stetig weiterentwickelt und optimiert und bieten präventive und therapeutische Ansätze. Außerdem muss immer auf ein ausreichend feuchtes Milieu im Wundbereich geachtet werden. Besonders Wunddressings auf Basis von nativem Kollagen stehen dabei im Mittelpunkt von zahlreichen Forschungsansätzen (Fleck and Simman 2010). Durch unterschiedliche Herstellungsprozesse und verschiedene Zusätze entstehen Wundauflagen mit antiinfektiösen, antiinflammatorischen, antifibrotischen oder analgetischen Eigenschaften, die die Angiogenese fördern und gute Bedingungen für einen physiologisch ablaufenden Heilungsprozess schaffen. Im weiteren Verlauf kommen sekundäre Methoden zum Verschluss der Wunde, wie die Eigenhauttransplantation oder im Labor gezüchtete Hauttransplantate sowie moderne Tissue-Engineering-Strategien zum Einsatz.

Modernen Behandlungsstrategien chronischer Wunden zufolge kommt außerdem der Vakuumtherapie und der hyperbaren Sauerstofftherapie ein heilungsfördernder Nutzen zu (Bhattacharya and Mishra 2015).

3.4.4 Möglichkeiten zum Monitoring sowie Signalmoleküle und Mediatoren zur Optimierung der Wundheilung

Thermische Läsionen der Haut entstehen durch eine Vielzahl verschiedener Ursachen (siehe auch 3.1.2 Ursachen von thermischen Läsionen). Die Pathophysiologie der Wundheilung ist dabei gut verstanden. Immer mehr in den Mittelpunkt rücken deshalb Überlegungen zu möglichen Zielmolekülen, die einen Einfluss auf die Wundheilung, insbesondere nach Brandverletzungen unterschiedlicher Ursache, nehmen können. Dabei stellt sich die Frage, ob der Heilungsverlauf thermischer Läsionen anhand spezieller Parameter überwacht und der physiologische Ablauf der Wundheilung beeinflusst werden kann.

Es besteht die Möglichkeit anhand von spezifischen Laborparametern, beispielsweise Laktat, eine Aussage über die Schwere der Verbrennung und über die damit einhergehende Prognose des Patienten zu treffen. So konnte nachgewiesen werden, dass der Wert des Plasmalaktats unmittelbar nach dem Trauma, sowie die Laktatclearance nach 24 h nützliche Parameter im Hinblick auf die Überlebenschancen des Patienten darstellen. Offen bleibt allerdings ob anhand des Plasmalaktatwertes eine Aussage zum Verlauf der Wundheilung oder zur Pathophysiologie der zugrundeliegenden thermischen Läsion getroffen werden kann (Kamolz et al. 2005).

Des Weiteren bieten Wachstumsfaktoren und Zytokine, welchen eine essentielle regulatorische Rolle in allen Phasen der Wundheilung zukommt, einen naheliegenden therapeutischen Ansatzpunkt zur Optimierung der Heilung.

Die Verwendung von PDGF als Homodimer PDGF-BB, bestehend aus zwei identischen Polypeptidketten BB, beschleunigt die Wundheilungsphasen und führt zu einer schneller eingeleiteten Matrixablagerung (Pierce et al. 1991). Da die Wachstumsfaktoren und Zytokine allerdings relativ schnell durch Proteasen abgebaut werden, sollten sie, um ihr Potenzial im Wundbett voll ausschöpfen zu können, in eine Fibrin-Biomatrix, die als Schutz vor den Proteasen dient (Mittermayr et al. 2016) oder in ein Gerüst aus Hyaluronsäure, das die Wachstumsfaktoren langsam freisetzt, eingebaut werden (Su et al. 2014).

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt auf der Entwicklung von verschiedenen Sensoren und Bildgebungsverfahren, anhand derer eine Aussage über den Verlauf bzw. das Stadium der Wundheilung getroffen werden kann. Ziel ist es ein ideales Milieu für die Heilungsprozesse zu schaffen oder diese zu überwachen. Dabei rückt

eine Reihe von extrazellulären Signalparametern, die die Gewebeentwicklung steuern und Einfluss auf die Wundheilung nehmen, in den Vordergrund.

Bereits in den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts stellt sich heraus, dass Heilungsvorgänge verlangsamt oder verschlechtert werden, wenn die dermale Läsion austrocknet. Dementsprechend ist heutzutage der Erhalt eines feuchten Milieus eine essentielle Eigenschaft von modernen Wundaufgaben (Winter 1962). Messungen zur Wundfeuchtigkeit ergeben beispielsweise Aufschluss über den optimalen Zeitpunkt zum Wechsel eines Hautersatzmaterials.

Weiterhin werden biologische und chemische Eigenschaften des Wundexsudats und Gewebeproben aus dem Bereich der dermalen Läsion herangezogen, um vorkommende Bakterienstämme qualitativ und quantitativ zu analysieren sowie den Temperaturverlauf, den pH-Wert und die Oxygenierung, verschiedene Enzymaktivitäten, Stickstoffmonoxidlevels, den Glucosewert oder wie bereits beschrieben Laborparameter wie beispielsweise das Laktat zu überwachen. Seltener sind auch Proben von Blut, Urin, Schweiß oder Speichel diagnostisch sinnvoll (Harding et al. 2007). Mithilfe von in das Wund dressing integrierten drahtlosen Sensoren erfolgt so zum Beispiel die kontinuierliche Aufzeichnung des Temperaturverlaufs im Wundbett, wodurch eine Aussage über den Status einer möglichen Chronifizierung oder einer Infektion der Wunde getroffen werden kann (Armstrong et al. 2007).

Mithilfe von feinsten Sensoren ist nach dem gleichen Grundprinzip außerdem das Vorkommen von spezifischen Stoffwechselprodukten von bestimmten Bakterien detektierbar, welche wiederum typischerweise mit einer Infektion der Wunde assoziiert werden. Nach Sharp et al. (2008) kommen hierbei Carbon-Fasern zum Einsatz.

So lässt sich eine Besiedelung des Wundbetts mit *P. aeruginosa* durch das Vorkommen von Pyocyanin detektieren, äquivalent dazu dient Harnsäure als Indikator für die Anwesenheit von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) sowie ebenfalls *P. aeruginosa* (Dargaville et al. 2013; Sharp et al. 2008).

Eine weitere Option zur Differenzierung von Bakterien stellt der Einsatz von porösem Silizium (pSi) als optischer Biosensor dar. So lassen sich beispielweise gramnegative Bakterien detektieren. Eine pSi Mikrokavität wird dazu mit einem Rezeptor für typische Membranbestandteile dieser Bakterien beschichtet. Eine entsprechende Änderung des Photolumineszenz-Spektrums signalisiert dann die Anwesenheit von

gramnegativen Bakterien (Fauchet 1997; Chan et al. 2001). Neben dem unspezifischen Nachweis von Bakterien ist es außerdem möglich mithilfe einer Antikörper-gekoppelten pSi Mikrokavität Enzyme wie beispielsweise MMPs zu detektieren (Martin et al. 2011).

Eine lokale Überwärmung, eines der klassischen Entzündungszeichen, wird ebenfalls mit einer Infektion der Wunde assoziiert. Wie schon seit Längerem bekannt, tritt eine Erhöhung der lokal gemessenen Temperatur bei diabetischen Fußulzera (Armstrong et al. 2007) oder Dekubitalgeschwüren auf. Der Temperaturanstieg lässt sich aber ebenfalls heranziehen, um die Infektion einer Wunde mit anderer zugrundeliegender Pathophysiologie festzustellen, ohne, dass offensichtliche Veränderungen der Wunde darauf bereits hinweisen würden. Es gibt bereits einige Ansätze und Überlegungen die Temperatur innerhalb einer Wunde kontinuierlich aufzuzeichnen. So existieren Modelle zu modernen Wunddressings, die mithilfe von Sensoren den Temperaturverlauf innerhalb der Wunde drahtlos detektieren (Matzeu et al. 2011).

Des Weiteren können der pH-Wert und der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) durch ihre Messung Aufschluss über die Heilungsprozesse einer Wunde geben. pH-Wert und Oxygenierung sind außerdem ausschlaggebend für eine optimale Zellproliferation und Migration sowie Proteinsynthese. Ein von der Norm abweichender pH-Wert kann Hinweis auf eine mögliche Infektion der Wunde geben (Schreml; Szeimies and Karrer et al. 2010). Die stetige Kontrolle des extrazellulären pH-Wertes sowie der Gewebeoxygenierung stellt deshalb einen interessanten Parameter zur Beurteilung des Heilungsverlaufs dar. Dabei erfolgt die Messung des Sauerstoffpartialdrucks klassisch entweder mithilfe der Clark Elektrode (Clark et al. 1953), oder wie inzwischen weit verbreitet mittels polarographischer Oxymetrie. Die Messung des pH-Wertes wird üblicher Weise mit der seit Jahrzehnten verwendeten Glaselektrode durchgeführt (Harrison and Walker 1979). Beide Messmethoden ermöglichen allerdings nur eine stichprobenartige Messung und stellen lediglich eine Momentaufnahme der Parameter dar. Bisweilen ist das Fehlen von Messmethoden, die eine kontinuierliche, *in vivo* Aufzeichnung und Darstellung dieser Parameter erlauben eine komplexe Problematik. Die Entwicklung von neuen Messmethoden von pH und pO_2 stellt deshalb einen zentralen Forschungsansatz dar. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die pH-Wert Messung neben der beschriebenen klassischen Methode außerdem mittels neuerer Methoden erfolgen: so kommen klassische sowie neu

entwickelte pH-Indikator-Farbstoffe, inzwischen aber auch innovative Methoden zur drahtlosen pH-Messung zum Einsatz.

Die neu entwickelten acidochromen Farbstoffe absorbieren entsprechend des vorliegenden pH-Wertes unterschiedliche Wellenlängen des sichtbaren Lichts und bieten so die Möglichkeit zur optischen pH-Wert Überwachung im Bereich von pH 3 - pH 12. Durch Überführen und Kopplung an eine Rastermatrix lassen sich unterschiedliche pH-Werte innerhalb einer Wunde als pH-Map erfassen (Mohr et al. 2008; Trupp et al. 2010). Nach einem ähnlichen Prinzip verwenden Schreml et al. (2012) einen sprühbaren ratiometrischen Lumineszenz-pH-Sensor, der auch auf unebenen Wundoberflächen gleichmäßig angebracht werden kann. So ist es möglich den pH-Wert *in vivo*, non-invasiv und ohne Beeinträchtigung der Wundheilung zu visualisieren. Im weiteren zeitlichen Verlauf beschreiben Schreml et al. (2014), basierend auf dem bisherigen Konzept des Lumineszenz-pH-Sensors, die Weiterentwicklung ihres Prinzips zum dualen pH- und pO_2 -Sensor. Die Autoren belegen anhand ihrer Messungen einen auf der Wundfläche von chronischen Wunden zentripetal zunehmenden extrazellulären pH-Wert (pH_e). Je weiter entfernt von den Wundrändern gemessen wird, desto höhere Werte nimmt der pH_e an. Gleiches kann allerdings für pO_2 nicht nachgewiesen werden, was darauf schließen lässt, dass der pH-Gradient nicht nur durch die fehlende epidermale Barriere zustande kommt. Der in der Wundperipherie niedrigere pH-Wert hemmt die Zellproliferation und Lebensdauer von Keratinozyten, deren Migration und Rate der Freisetzung von den entzündungsvermittelnden IL-6 und -8 sowie den Verschluss der Wunde.

Im physiologischen Geweben liegt der pH_e bei $\geq 7,2 - 7,4$, der intrazelluläre pH-Wert (pH_i) liegt zwischen $6,9 - 7,2$. Niedrige extrazelluläre pH-Werte beeinträchtigen den Zellmetabolismus. Es entsteht ein pH-Gradient zwischen intra- und extrazellulären Bereichen ($pH_e < pH_i$), der die Zelle schädigt und letztendlich zur Zelloptose führt. Dabei spielen eine Reihe bereits bekannter Ionenkanäle und Rezeptoren zur Nozizeption von chemischen Reizen eine wichtige Rolle. Langfristiges Ziel ist es mithilfe der Identifikation der jeweiligen spezifischen Expressionsprofile dieser Schlüsselmoleküle therapeutische Ansätze für spezielle pathologische Zustände, die mit einer Gewebeazidose und Schmerzen einhergehen, abzuleiten (Pattison et al. 2019). Ackermann et al. (2021) ordnen den protonengesteuerten Kationenkanälen ASIC1 und ASIC2 („acid-sensing ion channels“) sowie TRPV1 und TRPV4 („transient

receptor potential vanilloid channels“), die bei niedrigem pH_e aktiviert werden, spezifische Expressionsprofile bei soliden Hauttumoren zu. Mit vergleichbarer Zielsetzung betrachten Förch et al. (2021) die Expressionsprofile der TWIK-verwandten säureempfindlichen Kaliumkanäle TASK1 und TASK3 („TWIK-related acid-sensitive potassium channels“) sowie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren 31 und 151 („G-protein-coupled receptors“). Diese pH-empfindlichen Membranproteine werden bei abfallendem pH_e -Wert aktiviert. Tumorzellen besitzen einen komplexen Mechanismus zur Regulation des pH_i und schützen sich so vor der säurebedingten Apoptose. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob eine Untersuchung der Expressionsprofile dieser Ionenkanäle auch Aufschluss über den Ablauf der Wundheilung oder Hinweis auf eine mögliche Chronifizierung geben könnte.

Um den pH-Wert kontinuierlich und drahtlos aufzeichnen zu können, entwickeln Sridhar and Takahata 2009 ebenfalls eine innovative Methode. Ihr Grundprinzip basiert auf zwei zueinander ausgerichteten Spulen, deren gegenseitige Induktivität entsprechend ihres Abstandes zueinander messbar wird. Zwischen die Spulen bringen die Autoren eine Kombination aus Wund dressing und einem pH-sensiblen Hydrogel, das bei pH-Änderung an- bzw. abschwilt, was sich wiederum als Änderung der Induktivität messen lässt. So kann der pH-Wert kontinuierlich aufgezeichnet werden.

Ein anderer Ansatz, der allerdings nicht in ein Wund dressing integrierbar ist, sondern als Point-of-Care-Testing angewendet werden soll, basiert auf dem Vorkommen von endogener Harnsäure im Wundexsudat und deren Abhängigkeit vom pH-Wert. Phair et al. (2011) messen den pH-Wert indirekt über eine Änderung des Oxidationspotenzials der Harnsäure.

Verschiedene Studien belegen außerdem, dass ein dauerhafter pH-Anstieg *in vivo* mit einer Chronifizierung der Wunde oder mit einer Infektion mit starker bakterieller Besiedlung assoziiert wird. Außerdem fungiert ein pH-Gradient als zentraler Regulator der Zellproliferation und -migration, wobei ein niedriger pH-Wert dabei mit einer Hemmung der Zellproliferation zusammenhängt. Wie Sharpe et al. (2009) belegen, haben Keratinozyten und Fibroblasten ein Proliferationsmaximum im Bereich um pH 7,5. Dabei tolerieren Keratinozyten minimale Schwankungen des pH-Wertes besser als Fibroblasten.

Der pH-Wert nimmt zudem Einfluss auf die Reparatur der dermalen Läsion und kann den Wundverschluss bei ungünstigen Bedingungen stören. Akute Wunden,

eiternde Wunden, Wunden mit nekrotischem Anteil sowie chronische Wunden weisen beim Fortschreiten der Heilungsprozesse einen sauren pH-Wert auf. Weiterhin hat der pH-Wert einen wichtigen Einfluss auf die Konformität und Aktivität von Enzymen, beispielsweise von Proteinasen, denen eine essentielle Rolle in der Remodeling Phase der Wundheilung zukommt. Enzyme haben zum Teil unterschiedliche Aktivitätsbereiche und nur geringfügige Änderungen des pH-Wertes können mitunter einen kompletten Funktionsverlust von endogenen aber auch therapeutisch applizierten Wundenzymen auslösen. So kann ein saurer pH-Wert unter anderem die proteolytische Aktivität von Proteinasen verringern (Schneider et al. 2007; Schreml; Szeimies and Karrer et al. 2010).

Ein weiterer Marker, der mit dem bereits beschriebenen pH-Wert korreliert und mit dessen Hilfe eine Aussage über die Wundheilung getroffen werden kann, ist die Expression des Natrium-Protonen-Antiporters-1 („sodium-hydrogen antiporter-1“, NHE-1) an den Wundrändern. NHE-1 befindet sich in der Zellmembran metabolisch aktiver Zellen und reguliert durch den Antiport von Wasserstoffprotonen und Natrium den extrazellulären pH-Wert. Ein entscheidender Faktor, der Hinweis auf eine Chronifizierung der Wunden gibt, ist die Entstehung eines pH-Gradienten innerhalb der Wundfläche. Dies ist nach zentripetal mit einem zunehmenden Anstieg des pH-Wertes in den alkalischen Bereich und der dortigen Stagnation verbunden. Die Expression des Antiporters während den physiologisch aufeinander folgenden Wundheilungsphasen verläuft charakteristisch und lässt eine Aussage über das Heilungsstadium treffen. Zunächst ist die Expression von NHE-1 an den Wundrändern identisch mit der in intakter Epidermis und Dermis (Tag 1 der Heilung). Im weiteren Verlauf kommt es zu einem signifikanten Anstieg der NHE-1 Levels an den Wundrändern und folglich der Ausbildung eines pH-Gradienten innerhalb der Wunde (peripher kommen niedrigere pH-Werte, zentral höhere pH-Werte vor). Dabei korreliert die NHE-1 Expression mit dem extrazellulären pH-Wert. Kommt es zu einem pH-Abfall, wodurch die Zellproliferation und Migration von Keratinozyten gehemmt wird, wird die NHE-1 Expression herunter reguliert. Höhere pH-Werte tragen so möglicherweise zu einer beschleunigten Zellmigration und zum Wundverschluss bei (Haverkamp et al. 2017; Schreml et al. 2014).

Auf gleicher Weise kommt es auch bei Gewebehypoxie zu einer Störung der Wundheilung (Schreml et al. 2014). Die Oxygenierung im Gewebe ist für den regelrechten Ablauf der Wundheilung von essentieller Bedeutung und hat unter

anderem Einfluss auf die Zellproliferation, -migration und Proteinsynthese. Beinahe jeder Schritt läuft sauerstoffabhängig ab (Hopf and Rollins 2007).

Außerdem ist Sauerstoff für die Adenosintriphosphat (ATP)-Gewinnung obligat und deshalb für sämtliche Prozesse mit erhöhtem Energiebedarf, wie beispielsweise für die Reparatur von Geweben, unabdingbar. Des Weiteren spielt die sauerstoffabhängige NADPH-Oxidase eine wichtige Rolle, da sie für die Bildung von Superoxidanionen (O_2^-) verantwortlich ist, die später zu reaktiven Sauerstoffspezies (ROS; siehe auch 3.4.1.1 Entzündungsphase) umgewandelt werden. Die freien Sauerstoffradikale haben unterschiedliche Aufgaben und spielen ihrerseits eine essentielle Rolle in der Abwehr von Mikroorganismen sowie bei der Chemotaxis von Neutrophilen (Allen et al. 1997). Sie haben aber auch Einfluss auf die Freisetzung von Zytokinen, die Zellproliferation und die Angiogenese (Soneja et al. 2005). Bezüglich der Angiogenese stellt eine akut auftretende Hypoxie den initialen Auslöser dar, der verschiedene an der Wundheilung beteiligte Zellen zur Synthese von VEGF anregt. Eine anhaltende Hypoxie hingegen hemmt die Gefäßneubildung (Hopf et al. 2005). Ebenfalls abhängig vom Sauerstoffpartialdruck verläuft die Kollagensynthese, im Rahmen der proliferativen Phase der Wundheilung. Dabei wird die Kollagensynthese sowie die Proliferation der Fibroblasten bei akuter Hypoxie stimuliert, wohingegen ein anhaltender verminderter Sauerstoffpartialdruck die Prozesse herunterreguliert (Siddiqui et al. 1996). Nach Hopf et al. (1997) erhöht bereits eine geringfügige Abnahme des subkutanen Sauerstoffpartialdrucks das Risiko einer bakteriellen Infektion einer chirurgischen Wunde. Im weiteren Verlauf der Wundheilung spielt der Sauerstoffpartialdruck in der Remodeling Phase eine wichtige Rolle: Fibroblasten wandeln das provisorische Kollagen Typ-III in den stabileren Typ-I um, Myofibroblasten kontrahieren (Tomasek et al. 2002) und es werden MMPs unter anderem von Makrophagen und Keratinozyten freigesetzt.

Auch im Chronifizierungsprozess spielt die Oxygenierung der Wunde eine entscheidende Rolle, was die Bedeutung von Sauerstoff für eine physiologische Wundheilung unterstreicht. So misst Sheffield (1998) einen Sauerstoffpartialdruck pO_2 von 5 - 20 mmHg in chronischen Wunden und 30 - 50 mmHg im Vergleichsgewebe mit physiologischer Wundheilung. Vielversprechende Ansätze bietet wie beschrieben also die genaue Betrachtung der Pathophysiologie der Chronifizierung von Wunden. So offenbart das detaillierte Verständnis des Ablaufs dieser Prozesse therapeutische Ansatzpunkte, um Faktoren und Parameter zu

identifizieren, die neben dem bereits genannten pH-Wert sowie der Oxygenierung, einen positiven Einfluss auf den Ablauf der Wundheilungsphasen nehmen oder gar Chronifizierungsprozesse unterbinden können. Eine zentrale Rolle bei der Chronifizierung von dermalen Läsionen kommt der Elastase zu. Diese greift als regulatorisches Enzym in den Auf- und Abbau der ECM ein und erfüllt zwei wesentliche Aufgaben: die Umwandlung von pro-MMPs zu aktiven Matrix-Metalloproteasen, die am proteolytischen Abbau von nativem Kollagen und Kollagenfragmenten beteiligt sind sowie den direkten Kollagenabbau durch Bindung an das Strukturprotein. Die Eliminierung der Elastase stellt somit einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt dar und zielt auf ein Schlüsselenzym im Chronifizierungsprozess (Barros et al. 2012). Des Weiteren konnte man feststellen, dass die Verkürzung der Entzündungsphase die Wundheilung, vor allem im Hinblick auf die Narbenbildung, positiv beeinflusst. Die lokale Modulation der Entzündungsreaktion durch bioaktive Substanzen wie beispielsweise Proteinase, ROS, antioxidative Substanzen, kationische Peptide oder Eicosanoide, stellt einen weiteren vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar. So soll beispielsweise die topische Anwendung von Hemmern der Cyclooxygenase-2 (COX-2) die Wundheilung nachweislich verbessern, ohne negative Effekte auf die sich anschließende Reepithelialisierung oder auf die Zugfestigkeit der Wunde zu haben (Szpadarska and DiPietro 2005; Wilgus et al. 2003).

Ein weiteres Zielmolekül zur Verlaufsbeobachtung der Wundheilung akuter und chronischer Wunden stellt die Glucose im Wundexsudat dar. Toncelli et al. (2018) entwickeln kostengünstige Ethanolamin-Polyborat-Komplexe zur optischen, nicht-enzymatischen Glucosebestimmung via Fluoreszenz-Messung. Dabei ist der Komplex in der Lage die Glucosekonzentrationen in akuten sowie chronischen Wunden zu messen.

Einige der grundlegenden Erkenntnisse über die Wundheilung ermöglichen wie bereits beschrieben den Einsatz von modernen Hautersatzmaterialien, die die Wundheilung nachweislich fördern oder beschleunigen. Mittels moderner Tissue-Engineering-Strategien finden Hautersatzmaterialien besonders auch bei thermischen Läsionen häufig Einsatz, da sie die dermale Wunde abdecken und so vor äußeren Einflüssen schützen. Gängige Beispiele von Hautersatzmaterialien, die nach thermischen Läsionen eingesetzt werden, sind Biobrane®, Alloderm®, Transcyte®, Suprathel® oder Orcel®, welche jeweils spezifische

Zusammensetzungen und unterschiedliche, indikationsspezifische Eigenschaften aufweisen (siehe auch 3.5.2 Maßnahmen zur lokalen Wundversorgung) (Zeng et al. 2018; Schwarze et al. 2008).

Neue Ansätze bietet die Erforschung zur Injektion mesenchymaler Stammzellen (MSC). Dabei kommt die entzündungshemmende Wirkung der Stammzellen zum Tragen, die intradermal injiziert das TNF- α -stimulierte Gen 6 (TSG-6) freisetzen. TSG-6 wirkt gewebeprotectiv und antiinflammatorisch (Day and Milner 2019). Es unterdrückt die Liberation von TNF- α durch aktivierte Makrophagen und verändert gleichzeitig das Verhältnis von TGF- β 1 zu TGF- β 3, sodass durch einen höheren Anteil an TGF- β 3 ein antifibrotischer Effekt ausgelöst wird. TSG-6 besitzt also das Potenzial die Wundheilung positiv zu beeinflussen, indem es die Makrophagenaktivierung, Entzündungsprozesse und die Fibrose limitiert (Qi et al. 2014). So kann im weiteren Heilungsverlauf auch von einer verminderten Wahrscheinlichkeit auf hypertrophe Narbenbildung ausgegangen werden (Wang et al. 2015).

Auf molekularer Ebene wurde unlängst außerdem die microRNA-132 (miR-132) als Regulator der Wundheilung identifiziert. Sie leitet den Übergang des Entzündungsstadiums in die proliferative Phase der Heilung ein (Li et al. 2015). Nach Sundaram et al. (2013) spielen auch posttranskriptional wirksame, dynamische Änderungen der Genexpression eine Rolle in Bezug auf die Wundheilung und auf die Chronifizierung von dermalen Läsionen. Auch bei physiologischer Heilung kommt es posttranskriptional häufig zur Expression zweier unterschiedlicher Genprodukte von nur einem zugrundeliegenden Transkript. Die Expression der microRNA-198 (miR-198) wird beispielsweise beim Auftreten einer dermalen Läsion gestoppt, stattdessen wird „follistatin-related protein-1“ (FSTL-1) exprimiert, was die Migration von Keratinozyten begünstigt und die Wundheilung voranbringt. Ein verzögertes oder fehlendes Umschalten dieses Vorgangs führt zu chronischen Wunden, wie beispielsweise diabetischen Ulzera, bei denen die Expression der miR-198 ununterbrochen weitergeht. Gentherapeutische Therapiestrategien bieten so in Zukunft eine weitere potenzielle Möglichkeit die Wundheilung zu beeinflussen und zu verbessern (Ross 2021).

3.5 Therapie

Im Mittelpunkt der Therapie von thermischen Läsionen steht das Ziel des Wundverschlusses mithilfe patienteneigener Epidermis. Dazu muss eine den Verbrennungsstadien angepasste und individuell auf den Patienten abgestimmte Therapie eingeleitet werden. Zunächst erfolgen allgemeine Maßnahmen zur Akutbehandlung der thermischen Läsion, die vor allem auf die Stabilisierung der Vitalparameter des Patienten ausgerichtet sind. Entsprechend der Verbrennungstiefe, dem Verbrennungsausmaß sowie den patientenspezifischen Heilungsprozessen ist im Anschluss daran bei leichteren thermischen Läsionen ein spontaner Wundverschluss möglich. In schwereren Fällen jedoch ist eine Hauttransplantation notwendig, um das primäre Therapieziel zu erreichen.

3.5.1 Akutbehandlung

Die ambulante Therapie von Verbrennungen ersten und zweiten Grades ist bei Erwachsenen ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen bis zu einer VKOF von maximal 10% möglich.

Bei größerer oder tieferer Ausdehnung (ab Grad IIb) der thermischen Läsion oder aber bei entsprechend schweren Begleitverletzungen oder Allgemeinerkrankungen des Patienten ist unbedingt eine stationäre Aufnahme erforderlich. Kinder sollten unabhängig vom Verbrennungsgrad grundsätzlich stationär betreut werden, ebenso Erwachsene mit Verbrennungen im Gesicht, im Anogenitalbereich, an den Händen und Füßen oder mit gelenküberschreitenden Läsionen. Entsprechend dem Schweregrad der thermischen Läsion sollte der Patient bei einer VKOF $\geq 15 - 20\%$ intensivmedizinisch behandelt und idealer Weise in ein ausgewiesenes Verbrennungszentrum verlegt werden. Bei Kindern sind diese Maßnahmen bereits ab einer VKOF von 10%, bei Säuglingen schon ab 5% zu ergreifen (Reinhold 2011).

Am Unfallort sollten Patienten von entsprechenden Fachkräften geborgen werden. Die Erstversorgung erfolgt nach dem gängigen ABCD-Schema, dabei ist unbedingt auf Begleitverletzungen, die mit der thermischen Läsion einhergehen, zu achten (Malisiewicz et al. 2018). Es sollten umgehend ein bis zwei großlumige peripher-venöse Zugänge gelegt und mit der Flüssigkeitssubstitution begonnen werden, um einem Verbrennungsschock frühzeitig entgegenzuwirken. Dabei finden gepufferte Vollelektrolytlösungen (isotone, kristalloide Lösungen, wie beispielsweise Ringer-Laktat oder -Azetat) in der Akuttherapie von Verbrennungstraumata am häufigsten Anwendung. In den meisten Verbrennungszentren werden zunächst kristalloide

Infusionen während der ersten 24 Stunden nach dem Trauma verabreicht, kolloidale Lösungen hingegen werden, solange das Kapillarleck vorliegt, in diesem Zeitraum vermieden. Nur bei sehr großflächigen Verbrennungen, die mit einem Inhalationstrauma einhergehen und der Schwerverbrannte nicht oder nur unter stetiger Zufuhr von Kristalloiden zu stabilisieren ist, können Kolloide bereits nach frühestens 8 Stunden eingesetzt werden (Küntscher and Hartmann 2004). Dabei gibt es verschiedene Formeln zur Errechnung des Volumens und festgelegte Intervalle zur Verabreichung der Flüssigkeit, wie zum Beispiel die Parklandformel (4 ml Ringer-Lösung x Körpergewicht (KG in kg) x VKOF (%) = zu substituierende Flüssigkeitsmenge in Millilitern (ml) (Baxter and Shires 1968).

Gleichzeitig sollte eine adäquate Schmerztherapie eingeleitet werden, um den primär eintretenden akuten Wundschmerz herabzusetzen. Opioidanalgetika stellen das Mittel der ersten Wahl dar. Alternativ oder in Kombination können neben den Opioiden auch nichtsteroidale Antiphlogistika verabreicht werden. Neben dem Wundschmerz dominieren bis zum Abschluss der Wundheilung auch iatrogen verursachte Schmerzen, die durch Maßnahmen zur Wundversorgung wie zum Beispiel durch das Wunddébridement entstehen. Nach Abschluss der Wundheilung kann es dann zu einem starken Pruritus und / oder zu neuropathischen Schmerzen kommen. Maßnahmenbedingte Schmerzen werden in der Regel durch eine Kombination aus Ketamin und einem Sedativum wie zum Beispiel Midazolam therapiert. Im weiteren Behandlungsverlauf wird die Schmerztherapie bei nicht ausreichender Analgesie nach dem gängigen Stufenschema der WHO weitergeführt (Gallagher et al. 2000).

Tritt bereits am Unfallort eine pulmonale Insuffizienz oder eine Verlegung der Atemwege durch das Inhalationstrauma oder durch eine Gesichtsverletzung auf, muss die Intubation an Ort und Stelle erfolgen. Sofern es der Zustand des Patienten erlaubt ist die Intubation (falls dann nötig) in der Klinik durchzuführen.

Der Transport des Patienten erfolgt bei schweren Verbrennungen entsprechend des Schweregrades der thermischen Läsion, deren Ausdehnung, den vorliegenden Begleitverletzungen, bei Verdacht auf ein Inhalationstrauma, bei Stromverletzungen und bestimmten patientenspezifischen Einflussfaktoren (u.a. Alter und Vorerkrankungen) in ein ausgewiesenes Verbrennungszentrum, bei leichteren Verbrennungen in naheliegende Kliniken oder ambulante Einrichtungen. Unabhängig davon ist beim Transport in besonderem Maße auf den Schutz des Patienten vor

Auskühlung zu achten. Dabei ist die thermische Läsion mit sterilen trockenen Kompressen zu verbinden und der Patient zum Beispiel mit Metalline® Folie, warmen Infusionen oder auch Heizstrahlern warm zu halten. Bei Verätzungen ist ein sofortiges Abspülen der chemischen Substanz unter fließendem Leitungswasser nötig (Malisiewicz et al. 2018).

Entgegen der weitverbreiteten Meinung sollte kein übermäßiges Kühlen der thermischen Läsion erfolgen, was zwar eine temporäre Schmerzlinderung verschafft, aber gleichzeitig eine Hypothermie sowie das Ausbreiten der lokalen Schäden im Gewebe begünstigt. Handwarmes sauberes Wasser kann bei kleineren thermischen Läsionen in begrenztem Ausmaß zur Kühlung angewendet werden (Daigeler et al. 2015; Reinhold 2011; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2016).

Die stationäre Aufnahme eines Schwerbrandverletzten in ein Verbrennungszentrum erfolgt über den Schockraum der Einrichtung, der in besonderem Maße für die Behandlung von Brandverletzten ausgestattet ist. So sollen dort unter anderem eine hohe Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit sowie der Einsatz von Heizstrahlern eine Hypothermie des Patienten verhindern. Im Falle von mechanischen und vital bedrohlichen Begleitverletzungen sollten erste diagnostische Untersuchungen, wie beispielsweise eine computertomografische Aufnahme, über die unfallchirurgische Abteilung der Klinik eingeleitet werden.

Das Vorgehen im Schockraum wird nach einem standardisierten Schockraumprotokoll mit festem schematischem Ablauf durchgeführt. Der interdisziplinäre Austausch zwischen Traumateteam und Chirurgen muss dabei so früh wie möglich beginnen. Zunächst erfolgt die anamnestiche Abklärung von möglichen Risikofaktoren und aktuellen Medikationen, vom Unfallhergang und allen bisher eingeleiteten Maßnahmen, wenn möglich mit dem Patienten selbst, sollte dieser nicht ansprechbar sein mit dem behandelnden Notarzt. Unter stetiger Überwachung und Stabilisierung der Vitalparameter werden nun verbrannte Kleidungsstücke sowie mögliche Fremdkörper mithilfe von sterilem warmem Wasser entfernt. Im Anschluss folgen ein erstes vorsichtiges Débridement und die Reinigung des Patienten, oberflächliche Wundabschürfungen und lockere Blasen werden entfernt, außerdem wird eine gründliche Rasur durchgeführt.

Dann werden die bisherigen Zugänge des Patienten überprüft und gesichert. Daraufhin erfolgt die Anlage eines zentralvenösen Katheters, eines Blasenkatheters

oder einer suprapubischen Blasenfistel sowie einer Magensonde zur enteralen Ernährung. Eine frühe enterale Ernährung (Beginn 6 Stunden posttraumatisch) ist die beste Prophylaxe zum Erhalt der Darmmotilität und gewährleistet die Zufuhr der erforderlichen Kalorienmenge. Darüber hinaus wird dem Patienten Blut zur Labordiagnostik entnommen, optional kann eine mikrobiologische Untersuchung veranlasst werden. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines Inhalationstraumas müssen entsprechende diagnostische und therapeutische Schritte (siehe auch 3.1.3.3 Komplikationen) eingeleitet werden. Sofern mit einem ARDS als Folge des Inhalationstraumas zu rechnen ist, sind besondere Beatmungsstrategien und Lagerungstherapien sowie pharmakologische Maßnahmen zu berücksichtigen. Für die Einleitung weiterer Therapiemaßnahmen ist die genaue Beurteilung und Fotodokumentation des Verbrennungsausmaßes und der Verbrennungstiefe der thermischen Läsion von essentieller Bedeutung. Sehr hilfreich für die Einschätzung des Verbrennungsstadiums können dabei diagnostische Tests wie der sog. Kompressen- oder der Spateltest sein. Dabei wird anhand der Schmerzempfindung des Patienten bzw. der Rekapillarisation des Wundgrundes die Tiefenausdehnung der thermischen Läsion abgeschätzt und gleichzeitig die Notwendigkeit einer operativen Therapie analysiert (Reinhold 2011; Malisiewicz et al. 2018; Hartmann and Ottomann 2010; Daigeler et al. 2015; Henzler et al. 2004; Lehnhardt et al. 2016). Nach Einschätzung des Ausmaßes der VKOF sowie des Stadiums der thermischen Läsion nach Jackson folgen nun weitere Therapieschritte.

Besonders bei zirkulären, tiefen Verbrennungen im Thoraxbereich muss zunächst umgehend die Atemmechanik überprüft werden, um etwaige Beeinträchtigungen, die durch eine subkutane Schwellung zustande kommen können, frühzeitig zu erkennen. Gegebenenfalls ist eine notfallmäßige Entlastungsescharotomie indiziert. Meist ist dabei die Inzision des Verbrennungsschorfes ausreichend und eine Eröffnung der sich darunter befindlichen Muskelfaszie nicht nötig. Bei zirkulär ausgedehnten thermischen Läsionen der Extremitäten und der damit einhergehenden Gefahr einer Zirkulationsstörung ist ein analoges Vorgehen ratsam. Bei Verdacht auf Vorliegen des Kompartmentsyndroms besteht ebenfalls die Notwendigkeit einer umgehend chirurgischen Dekompressionstherapie. In diesem Fall allerdings ist die Muskelfaszie unbedingt zu inzidieren (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2016). Bei Einleitung der akuten Therapiemaßnahmen muss

außerdem eine ausreichend vorhandene Tetanusprophylaxe des Patienten abgeklärt und im Zweifelsfall der Impfstatus aufgefrischt werden.

3.5.2 Maßnahmen zur lokalen Wundversorgung

Im Anschluss an diese ersten akuten Behandlungsmaßnahmen erfolgen die weiteren Therapieschritte stadienabhängig. Primäres Therapieziel ist es vor allem die Wundinfektion zu verhindern, sekundär rücken dann die Wiederherstellung der Funktionalität des Gewebes und ästhetische Aspekte in den Mittelpunkt der Therapie. Dabei unterscheidet man grundsätzlich zwischen konservativen und operativen Behandlungsstrategien. Die konservative Therapie erfolgt in der Regel mit Salben, Cremes und Gelen. Konservativ behandelte thermische Läsionen, die nach 14 Tagen jedoch noch nicht abgeheilt sind, stellen eine Operationsindikation dar. Das operative Vorgehen umfasst die chirurgische Wundsäuberung sowie die Deckung der Wunde. In beiden Fällen ist der Verschluss der Wunde mit patienteneigener Epidermis das langfristige Ziel (Lehnhardt et al. 2016).

Zusätzlich muss immer eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution gewährleistet sein, um einem hypovolämischen Schock vorzubeugen. Dabei gibt man in den ersten 24 h Ringer-Laktat oder -Azetat Lösung, deren zu substituierende Menge nach der sog. Parkland-Formel nach Baxter errechnet werden kann (siehe auch 3.5.1 Akutbehandlung) (Baxter and Shires 1968; Haberal et al. 2010).

Neben der sukzessiven Flüssigkeitssubstitution sollte bei höhergradigen thermischen Läsionen auch auf den frühen Beginn einer enteralen Ernährung geachtet werden. Diese ist der parenteralen Ernährungsvariante eindeutig überlegen, da unter anderem die Darmschleimhautbarriere erhalten, die intestinale Permeabilität herabgesetzt und ein positiver Effekt auf die Reduktion von enterogenen Infektionen eingeleitet wird (Andel et al. 2003; Peng et al. 2001). Der deutlich erhöhte Kalorienbedarf des Patienten kann mithilfe der folgenden Faustformel errechnet werden: $25 \text{ kcal/kg/d} + 30\text{--}40 \text{ kcal} \times \text{VKOF} (\%)$ (Lehnhardt et al. 2016).

Um eine Infektion zu vermeiden müssen thermische Läsionen unabhängig von ihrem Stadium zunächst gründlich gesäubert werden. Drittgradige Verbrennungen sollten nach dem Prinzip der Frühnekrosektomie (Janzekovic 1970) innerhalb der ersten 48 - 72 h, sobald sich der Flüssigkeitshaushalt des Patienten normalisiert hat, chirurgisch versorgt und anschließend mit temporärem oder definitivem Hautersatz gedeckt werden. Bei geringgradigen thermischen Läsionen (Stadium IIa oder IIb) kann das Zeitfenster, in welchem das chirurgische Débridement, also die Entfernung des avitalen Gewebes, zu erfolgen hat, prolongiert werden, allerdings nur so lange keine Infektion der Wunde vorliegt bzw. sich der Patient in einem stabilen

Allgemeinzustand befindet. Maßnahmen zur Wundsäuberung haben sich im Verlauf der Zeit stetig weiterentwickelt. Neben den chirurgischen Standardverfahren der tangentialen und epifaszialen Nekrosektomie kommen immer mehr moderne Techniken, so unter anderem die Dermabrasion, hydrochirurgische Methoden wie beispielsweise mittels Versajet® (Rennekampff et al. 2006) oder enzymatische Débridementsubstanzen (Rosenberg et al. 2004) zum Einsatz. Diese erweisen sich als deutlich weniger traumatisierend, schonen vitale Dermisanteile und unterstützen so die Wundheilung, was im Langzeitverlauf gute funktionelle und für den Patienten ästhetisch akzeptable Ergebnisse erzielt. NexoBrid® eine enzymatisch wirksame Substanz auf Basis des Ananasenzym Bromelain findet beispielsweise in Europa seit 2012 Anwendung (Rosenberg et al. 2014).

Auch bei thermischen Läsionen, die durch den Einfluss von elektrischem Strom entstehen, müssen die strommarkennahen Gewebereiche revidiert werden. Diese sollten auf Muskelnekrosen untersucht und dann gegebenenfalls débridiert werden. Im Anschluss an die Wundsäuberung hat sich die geschlossene Wundbehandlung mittels desinfizierenden Oberflächentherapeutika und Fettgazen sowie der optionale Einsatz von temporären Hautersatzmaterialien bewährt. Zur topischen Infektionsprophylaxe und -behandlung finden am häufigsten silberhaltige Stoffe wie zum Beispiel Silbersulfadiazin (Atiyeh et al. 2007) oder weitere Antiseptika wie Polyhexamethylenbiguanid (Polyhexanid; PHMB), Povidon (PVP)-Jod, Mafenid oder Octenidin Anwendung. Die topische Applikation der Antiseptika spielt dabei eine Schlüsselrolle in der Behandlung von bereits akut infizierten und chronischen Wunden und ist der systemischen Antibiose aufgrund der sehr effektiven lokalen Wirksamkeit sowie reduzierten systemischen Nebenwirkungen überlegen (Steinsträsser et al. 2008).

Silberhaltige Präparate kommen standardisiert zum Einsatz. Dabei spielen vor allem Silbersulfadiazin sowie Silber-Nitrat oder Silbersulfadiazin-Chlorhexidin eine wichtige Rolle. Neuere Produkte, wie die Wundauflage Acticoat®, zielen auf eine prolongierte und kontrollierte Freisetzung von nanokristallinen Silberpartikeln in einem feuchten Wundmilieu, reduzieren die Häufigkeit der nötigen Verbandswechsel deutlich und sollen somit unter anderem den Patientenkomfort verbessern (Atiyeh et al. 2007). Trotz einer effektiven antiseptischen Wirkung verlangsamen Silberverbindungen die Wundheilung (Cho Lee et al. 2005) und haben einen zytotoxischen Effekt (Hirsch et al. 2009; Lam et al. 2004). Außerdem kommt es zur Ausbildung des sog.

Pseudoeschars, also Resten von nekrotischem Gewebe, der die Beurteilung der Wunde erschwert (Oaks and Cindass 2022). Auch weitere herkömmliche Antiseptika wie Octenidin, PVP-Jod oder PHMB weisen einen deutlichen toxischen Effekt auf. So belegen Hirsch et al. (2009) für die genannten Wirkstoffe eine Reduktion der Zellvitalität und -proliferation von humanen Fibroblasten und Keratinozyten *in vitro*. Produkte mit dem Hauptwirkstoff Polyhexanid zeichnen sich durch ein sehr breites antimikrobielles Spektrum aus, fehlend ist lediglich die Wirksamkeit gegen Viren und Pilze. PHMB hat im direkten Vergleich die geringsten toxischen Effekte auf humane Fibroblasten und Keratinozyten und kaum negative Einflüsse auf die Zellproliferation und die Wundheilung (Hirsch et al. 2009). Unbedingt zurückhaltend sollte es allerdings auf Knorpelflächen angewendet werden, da bei längerer Einwirkdauer eine Toxizität gegenüber Chondrozyten nachgewiesen ist (Röhner et al. 2011).

Mafenid wirkt gut gegen typische in Brandwunden vorkommende gramnegative Bakterienstämme und besitzt außerdem die Fähigkeit tief in den Wundschorf vorzudringen, was eine Verwendung zur Infektionsprophylaxe auch bei thermischen Läsionen dritten Grades ermöglicht. Allerdings wirkt Mafenid ebenfalls nachweislich toxisch auf basale Keratinozyten und hemmt die Zellproliferation (McCauley et al. 1992).

Octenidin wirkt nach einer Einwirkdauer von ca. einer Minute für rund 24 Stunden gegen ein breites bakterielles Spektrum, außerdem gegen Pilze und lipophile Viren. Es kommt bei akuten und chronischen Wunden, zur Haut- und Schleimhautdesinfektion sowie bei MRSA-besiedelten Patienten zum Einsatz. Die Anwendung sollte nur äußerlich erfolgen, auf eine längere Einwirkzeit als empfohlen ist zu verzichten, da es sonst zu massiven Reaktionen der umliegenden Gewebe kommen kann, was einen adäquaten Abfluss beispielsweise über eine Drainage stets unabdingbar macht (Schupp and Holland-Cunz 2009).

Ein Problem stellen biofilmbildende Bakterien wie *P. aeruginosa*, das auch bei der Chronifizierung von Wunden eine entscheidende Rolle spielt, oder MRSA dar. Ihre Matrix aus Biopolymeren bietet ihnen einen guten Schutz gegenüber der wirtseigenen Immunabwehr sowie topisch applizierten Desinfektionsmitteln. In diesem Fall hat sich eine Kombination aus PHMB und dem Tensid Betain bewährt. Letzteres löst den Biofilm zunächst auf, bevor PHMB dann antiseptisch wirksam werden kann (Kaehn 2010).

Einen weiteren Therapieansatz zur Behandlung von zweitgradigen dermalen Läsionen bietet die Erzeugung eines negativen Drucks (V.A.C.-System®), um so das Abtiefen der Verbrennung zu unterbinden. Bisweilen konnte belegt werden, dass durch eine Reduktion des in der Stasezone befindlichen Ödems die Mikrozirkulation aufrechterhalten, die Gewebepfusion verbessert und so die Progression der Koagulationszone verhindert werden kann (Haslik et al. 2004).

Ein für den Heilungsverlauf ideales Wundmanagement beinhaltet neben der topischen Infektionsprophylaxe auch die Verwendung einer geeigneten Wundaufgabe. Die konventionelle Methode der Wundversorgung mittels Paraffingaze und einem Feuchtverband wird zunehmend durch den Einsatz von Hautersatzmaterialien unterstützt. Dabei handelt es sich um temporäre synthetische Materialien, die die Wundfläche abdecken und somit die Epidermis vorübergehend ersetzen sollen, dabei allerdings nicht in den Organismus eingebaut werden. Diese Hautersatzmaterialien sind Gegenstand intensiver Forschung und unterliegen einer ständigen und rapiden Weiterentwicklung.

Heutzutage häufig verwendete Produkte, wie beispielweise Suprathel®, Biobrane® oder Aquacel® unterscheiden sich vor allem durch ihre unterschiedliche Zusammensetzung und dadurch bedingte spezifische Indikationsbereiche, Anwendungsmerkmale und Kosten. Auch eine mögliche Stimulation der Wundheilung durch Kombination mit Wachstumsfaktoren bietet einen interessanten Ansatz bei der Entwicklung von synthetischen Hautersatzmaterialien. Suprathel®, eine synthetische Milchsäuremembran aus Polylactid, findet bei zweitgradigen dermalen Läsionen nach Verbrennungen, Verbrühungen oder Verätzungen sowie bei Abschürfungen und auf Spalthautentnahmestellen Anwendung. Im direkten Vergleich mit der Polyurethanfolie Omiderm® kann bei Behandlung mit Suprathel® eine deutliche Schmerzreduktion belegt werden (Schwarze et al. 2008). Nach Applikation wird das Dressing transparent, weshalb die Wunde stets gut beurteilt und eine mögliche Wundinfektion frühzeitig erkannt werden kann. Dies reduziert insgesamt die Schmerzen, da nur oberflächliche Verbandsschichten getauscht werden müssen und die Wunde bei den selteneren Verbandswechseln deutlich weniger manipuliert wird. Innerhalb von 4 - 6 Wochen kommt es zur vollständigen Resorption des Produkts, es ist keine operative Entfernung notwendig. Im Durchschnitt weisen mit Suprathel® behandelte dermale Läsionen eine längere Heilungsdauer auf als thermische Läsionen, die direkt mit autologer Spalthaut gedeckt werden (Keck et al. 2012).

Trotzdem bietet Suprathel® ein ideales Wundmilieu und begünstigt die Epithelialisierung. Im Langzeitverlauf sind mit Suprathel® versorgte Wunden im Hinblick auf die Narbenstrukturierung sehr positiv zu bewerten. So gilt Suprathel® inzwischen als zuverlässiges temporäres epidermales Hautersatzmaterial, das bei zweitgradigen thermischen Läsionen sowie auf Spalthautentnahmestellen sehr häufig zur Anwendung kommt. Vor allem bei großflächigen dermalen Läsionen und gleichzeitig begrenzter Verfügbarkeit von intakter autologer Spalthaut, bietet es eine suffiziente und bewährte Behandlungsmöglichkeit (Keck et al. 2012; Lehnhardt et al. 2016). Als negativer Aspekt sind trotz des hervorzuhebenden guten Patientenkomforts die vergleichsweise hohen Kosten des Produkts zu nennen (Rahimi and Rezayatmand 2020; Schwarze et al. 2008).

Bei der Versorgung von Grad IIa-Verbrennungen sowie von Spalthautentnahmestellen bietet die Anwendung von Biobrane®, einem synthetischen Silikon-Nylon-Produkt, eine Alternative. In eine Silikonmembran wird ein Nylonnetz integriert. Daran befinden sich Kollagenpeptide, die sich bei Applikation mit dem Wundsekret verbinden und die Wundaufgabe so fixieren. Nach der Epithelialisierung der Läsion löst sich die Silikonmembran und kann entfernt werden. Biobrane® beschleunigt im Vergleich zu Brandwunden, die konventionell antiseptisch mit Silbersulfadiazin und Verbänden behandelt werden, die Reepithelialisierung und reduziert den Wundschmerz (Gerding et al. 1990). Es liegt allerdings, wie auch bei Suprathel®, keine antiseptische Wirkung vor, was im Falle einer Wundinfektion die Entfernung des Verbands und dessen Ersatz durch eine antimikrobiell wirksame Alternative zwingend nötig macht. Bezüglich seiner Kosteneffektivität ist Biobrane® als neutral einzuordnen, da seine verhältnismäßig teuren Herstellungskosten durch seltener notwendige Verbandswechsel und eine insgesamt verkürzte Behandlungsdauer ausgeglichen werden (Busche et al. 2009; Lehnhardt et al. 2016).

Das synthetische Hautersatzmaterial Aquacel®, eine Karboxymethylzellulose, gehört zur Gruppe der Hydrofaserverbände. Bei Kontakt zum Wundsekret kommt es zur Ausbildung eines kohäsiven Gels, das außerdem pathogene Keime wie *P. aeruginosa* oder *S. aureus* aufnehmen, einschließen und somit immobilisieren kann. Durch die hohe Wasserbindungskapazität und Speicherung des Wundsekrets wird ein feucht warmes Wundmilieu geschaffen, das die Wundheilung begünstigt (Walker et al. 2003). Dabei erfolgt die Flüssigkeitsaufnahme stets vertikal, weshalb eine

Mazeration der Wundumgebung bei überlappender Applikation verhindert wird (Horn 2012). Im Bereich der Verbrennungsmedizin dient Aquacel® vor allem zur Versorgung von Spalthautentnahmestellen. Dabei weist Aquacel® im Vergleich zum konventionellen Paraffingazeverband eine deutliche Schmerzreduktion, eine bessere Reepithelialisierung sowie Narbenqualität und ökonomische Vorteile in Bezug auf seine Kosteneffektivität auf (Barnea et al. 2004).

Es gibt eine Vielzahl klinisch zugelassener synthetischer temporärer Hautersatzmaterialien. Die drei beschriebenen Produkte finden bei thermischen Läsionen zweiten Grades häufig Anwendung und sind daher beispielhaft herausgegriffen. Sie sind ihrerseits mit zahlreichen Modifikationen erhältlich. So beinhaltet Aquacel-Ag® zum Beispiel zusätzlich Silberionen zur Anwendung auf infizierten oder infektionsgefährdeten Wunden. Dabei ist allerdings die zytotoxische Eigenschaft von silberhaltigen Produkten im Hinterkopf zu behalten. Diese sollten im Bereich von schnell proliferierenden Zellen wie beispielweise auf Spalthautentnahmestellen oder auf oberflächlichen, nicht infizierten Verbrennungen nicht standardisiert zur Anwendung kommen (Paddle-Ledinek et al. 2006).

Vielversprechende Ergebnisse erzielt außerdem der Einsatz eines aus Phospholipid-Doppelschichten aufgebauten, hydrosomalen, PVP-Jod enthaltenden Wundgels (Repithel®), das die Wunde vor Infektionen schützt und gleichzeitig die Reepithelialisierung signifikant beschleunigt (Vogt et al. 2006). Das hydrosomale Wundgel, das verschiedene Wirkstoffkomponenten, die sich gegenseitig ergänzen, miteinander vereint, kommt mittlerweile standardisiert zum Einsatz. Nach der sterilen Applikation des Hautersatzmaterials wird die Wunde meist mit Fettgaze bedeckt und von außen mit zusätzlichen Kompressen und Binden versorgt. Das Wundgel besteht aus einem Hydrogel, Hydrosomen und PVP-Jod. Die Basis des Gels, das Hydrogel, besteht dabei aus Polyacrylat, einem Gelbildner, der von 90% Wasser umschlossen wird. Auf diese Weise wird bei Applikation auf eine dermale Läsion die Wunde stets feucht gehalten. Des Weiteren unterstützt das Polyacrylat zusätzlich das autolytische Wunddébridement (Paustian and Stegman 2003). Die Hydrosomen bestehen aus mehreren konzentrisch angeordneten Phospholipid-Doppelschichten, zwischen ihnen befindet sich Wasser. Das Phosphatidylcholin (Lecithin) der Lipiddoppelschichten ist Bestandteil von Zellmembranen und unterstützt auf diese Weise, sobald sich die Hydrosomen nach Applikation am Wundgrund anreichern und durch Abbau das Molekül freisetzen, die Reparatur und Neusynthese von Membranen. Dadurch

kommt es zu einer geförderten und schnelleren Wundheilung und zur Gefäß- und Gewebeneubildung (Langer et al. 2006). Die antimikrobielle Wirksamkeit des Wundgels wird durch das niedrigdosierte PVP-Jod gewährleistet. Es ist dabei in die Hydrosomen eingelagert, die eine besonders hohe Affinität zu prokaryotischen Zellen aufweisen. Durch den so zielgerichteten Einsatz des Antiseptikums kann dessen Konzentration sehr niedrig gehalten werden, was seinen toxischen Effekt auf Fibroblasten und Keratinozyten reduziert und sich so ebenfalls positiv auf die Heilungsprozesse auswirkt (Reimer et al. 2000). Das hydrosomale Wundgel kommt inzwischen nicht nur bei Entnahmestellen von Hauttransplantaten zum Einsatz, sondern stellt seinen Nutzen auch bei thermischen Läsionen unter Beweis (Hauser et al. 2007; Vogt et al. 2006). Neben dem beschriebenen hydrosomalen Wundgel kommen außerdem Hautersatzmaterialien auf Alginatbasis sowie Polyurethan-enthaltende Produkte wie beispielsweise das bereits erwähnte Omiderm® zum Einsatz. Alginathaltige Wunddressings wie Algisite M® oder SeaSorb® bilden bei Kontakt mit dem Wundexsudat unter Abgabe von Ca^{2+} -Ionen und Aufnahme von Na^{+} -Ionen ein Strukturgel aus, überschüssiges Exsudat wird absorbiert. Diese Produkte sind also besonders gut für exsudierende Wunden geeignet, wie beispielsweise Dekubitalgeschwüre oder diabetische Ulzera, sowie für zerklüftete oder unterminierte Wunden (Horn 2012). Bei der Behandlung von Brandwunden spielen sie nur eine untergeordnete Rolle.

Nachteilig ist der hohe Kalziumgehalt des Dressings. Dieser blockiert die Proliferation von Keratinozyten und sie entwickeln zu früh morphologische Eigenschaften von enddifferenzierten Zellen. Außerdem wird die Differenzierung von Fibroblasten und Endothelzellen beeinträchtigt (Doyle et al. 1996). Alginat-Dressings sollten, wenn eine unbeeinträchtigte Keratinozytenproliferation essentiell ist, nur mit Vorsicht zum Einsatz kommen. Ein möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung dieser Produkte wäre nach Suzuki et al. (1998) eine Reduktion der Kalziumionen im Dressing. Auch Dressings auf Polyurethanbasis wie zum Beispiel Omiderm® inhibieren die Zellproliferation und beeinflussen die Zellmorphologie. Bezüglich ihrer Zytotoxizität gibt es voneinander abweichende Einschätzungen (Paddle-Ledinek et al. 2006).

Entsprechend der gängigen Einteilung der Verbrennungstiefe in die Grade I bis III bzw. IV sind ab Stadium IIb auch tiefe Dermisanteile mit epidermalen Stammzellen nahe der Basalmembran sowie nahe der Hautanhangsgebilde betroffen. Verbrennungen dritten Grades reichen bis ins subkutane Fettgewebe. Diese sind

nicht mehr suffizient mit epidermalen Hautersatzmaterialien zu versorgen, vielmehr ist ein Dermisersatz unabdingbar. Es existieren unterschiedliche Materialien, die als Matrix auf den Gewebedefekt appliziert werden. Dieser Ersatz der Lederhaut wird nach und nach von ortsständigen Zellen besiedelt und vaskularisiert, schließlich wird das Ersatzgewebe von körpereigenen Zellen reorganisiert. Darüber wird temporär eine nicht resorbierbare Versiegelungsmatrix zum Schutz vor Feuchtigkeitsverlust und Bakterien oder vor einer Wundkontraktur angebracht. Alternativ erfolgt abhängig vom verwendeten Produkt und der Dicke des Dermisersatzes eine zeitgleiche Deckung mit dünner Spalthaut oder Keratinozytensheets (Wood et al. 2007). Prinzipiell unterscheidet man Produkte zum definitiven Dermisersatz aus dezellulierter humaner Leichenhaut und immunologisch inaktive Fasergerüste unterschiedlicher Zusammensetzung mit und ohne Fibroblasten. Außerdem können Produkte aus einer Kombination mit Kunststoffen zum temporären Dermisersatz verwendet werden (Kremer and Berger 2000).

Im historischen Rückblick kommt zunächst eine mit neonatalen allogenen Keratinozyten und Fibroblasten angereicherte dermo-epidermale Matrix aus bovinem Kollagen unter dem Produktnamen Apligraf® auf den Markt (Eaglstein et al. 1995). Dabei bleibt festzuhalten, dass allogenen Zellzusätzen lediglich wundheilungsfördernde Eigenschaften zukommen, der Wundverschluss ist nur mit autologen Zellen umsetzbar (Lehnhardt et al. 2016).

Im weiteren zeitlichen Verlauf stellt die Entwicklung von Integra® einen Meilenstein im Bereich des „Skinengineering“ dar. Es handelt sich um eine synthetische azelluläre bilaminäre Kollagen-Glykosaminoglykan-Matrix mit einer Silikonschicht, die als epidermale Schutzbarriere gegen Infektionen und Austrocknung fungiert (Stern et al. 1990). NovoSorb® ist ein weiteres, 2019 in Europa zugelassenes Produkt dieses Grundprinzips. Es wird bei höhergradigen thermischen Läsionen angewendet und handelt sich um eine hydrolytisch resorbierbare, offenzellige Matrix aus synthetischem Polymer. Zwei mm große Poren ermöglichen die Infiltration zellulärer Bestandteile und fördern die Rekonstruktion der Dermis. Nach ca. zwei bis drei Wochen ist die Neubildung der Dermis bei Anwendung eines der beiden Produkte abgeschlossen, die Versiegelungsmembran kann abgenommen werden. Es folgt nun ein Eigenhauttransplantat oder die Versorgung mit epidermalen Hautersatzmaterialien bzw. Keratinozytensheets (Greenwood et al. 2018; Matsumura et al. 2013).

Neben den bereits genannten synthetischen Hautersatzmaterialien stellt die Transplantation von allogener Fremdhaut (kryo- oder glycerokonserviert) eine weitere Möglichkeit zur temporären Versorgung der Wundfläche dar. Diese Methode ermöglicht aufgrund der biologischen Hauteigenschaften eine nahezu physiologische Wundabdeckung und somit eine sehr gute, aber gleichzeitig kostspielige Alternative zu den synthetischen temporären Hautersatzmaterialien. Die Sandwich-Technik bietet eine weitere Einsatzmöglichkeit allogener Haut, dabei wird die Fremdhaut mit einem weitmaschigen autologen Spalthauttransplantat kombiniert. Bei allen temporären Hautersatzmaterialien ist eine konsequente Wundkontrolle, um eine mögliche Infektion frühzeitig zu erkennen, sowie ein regelmäßiger Verbandswechsel von essentieller Bedeutung (Lehnhardt et al. 2016).

In seltenen Fällen lässt die klinische Situation eine sofortige Deckung mit autologer Spalthaut zu. Meist erfolgt die Spalthauttransplantation, aktuell nach wie vor Goldstandard, erst einige Zeit nach der Nekrosektomie, sobald ein gut rekapillarisiertes und vitaler Wundgrund vorliegt. Dann wird die komplette Epidermis, aber nur Teile der Dermis entnommen und transplantiert. So kann mithilfe von unterschiedlichen Deckungsverfahren, wie großflächigen „sheet graft“ Transplantaten, Transplantaten mit Gitternetzstruktur („mesh graft“) oder der Meek-Technik eine Körperoberfläche von bis zu 65% schrittweise suffizient gedeckt werden. Vollhauttransplantate und Lappenplastiken hingegen finden zur primären Deckung nach thermischen Läsionen nur noch sehr selten Anwendung (Giessler et al. 2004). Das Grundproblem autologer Transplantationsverfahren stellt nach wie vor das limitierte Angebot intakter Hautareale dar, was nahezu jedes der genannten Verfahren begrenzt. So sind beispielsweise maximal 2 - 3% der Körperoberfläche mit autologer Vollhaut zu decken. Moderne Tissue-Engineering-Strategien werden intensiv untersucht und bieten vielversprechende Ansätze zur Versorgung großflächiger Wundbereiche nach thermischen Läsionen und somit einen Ausweg aus der Problematik. Ziel ist die *in vitro* Züchtung von synthetischer oder biologischer Haut und Hautersatzmaterialien.

Im historischen Rückblick publizieren bereits in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts Rheinwald and Green (1975) erste Grundlagen zu im Labor gezüchteten Keratinozytentransplantaten nach Kultivierung auf einem Kollagengel. Nur einige Jahre später und bald standardisiert kommen dann kultivierte epidermale Transplantate („cultured epithelial autografts“, CEA) bei der Behandlung von

Brandverletzten zum Einsatz. Dabei ermöglicht die *in vitro* Züchtung und Transplantation von Keratinozyten die Deckung bei großflächig verbrannten Patienten. Innerhalb von 2 - 3 Wochen können so mehrlagige epidermale Zellverbände (CEA-Sheets) kultiviert und das ursprünglich entnommene Hautareal um den Faktor 500 vergrößert werden. Diese Zellverbände werden dann alleine oder in Kombination mit einem anderen Verfahren wie beispielsweise im Rahmen der Sandwich-Technik appliziert. Neben den beschriebenen Keratinozytensheets können alternativ auch Zellsuspensionen zum Einsatz kommen (Hunyadi et al. 1987). Dabei werden weniger differenzierte, proliferationsfähige Keratinozytenpopulationen im Idealfall aufgesprüht, was eine gleichmäßige Verteilung auf der Wunde ermöglicht. Eine langwierige Kultivierungsphase wird so vermieden. Bei Verbrennungen ersten und zweiten Grades (in der Regel ist hier Grad IIa gemeint) sind beide Varianten gut umsetzbar und es kann mit langfristig zufriedenstellenden postoperativen Ergebnissen gerechnet werden (Hartmann et al. 2007). Gleiches gilt allerdings nicht für Verbrennungen mit Verlust der Dermis, welche eine aufwändigere Behandlung erfordern. In diesem Fall muss zunächst die dermale Hautschicht wiederhergestellt werden, bevor eine Transplantation von Keratinozytensheets möglich ist.

So kann die Transplantation allogener Fremdhaut als Schutzbarriere erfolgen, um die Zeit der *in vitro* Keratinozytenkultivierung zu überbrücken. Allogene Transplantate heilen aufgrund der simultanen Immunsuppression Schwerbrandverletzter zunächst gut ein. Mit der Zeit kommt es allerdings zur Abstoßung epidermaler Anteile, die dermale Komponente hingegen wird teilweise inkorporiert. Im Anschluss erfolgt dann die Transplantation der CEA (Auxenfans et al. 2015). Wie bereits beschrieben existiert mittlerweile eine Vielzahl weiterer Methoden zu speziellen synthetischen dermalen Ersatzverfahren.

Im zentralen Mittelpunkt von aktuellen Forschungsansätzen zum sog. „Skingeering“ stehen nicht mehr primär die Abdeckung der Wunde und Herstellung einer mechanischen Schutzbarriere, sondern weiterreichende Aspekte. Nach dem biomimetischen Konzept wird eine Biofunktionalität des gezüchteten Gewebes angestrebt, das das Potenzial besitzt auf Veränderungen in der Umgebung zu reagieren (Meurer et al. 2009). Intakte Haut setzt sich aus einer komplexen dreidimensionalen Anordnung verschiedener Zellen wie Keratinozyten, Fibroblasten, Melanozyten, Endothelzellen und Immunzellen sowie Hautanhangsgebilden zum größten Organ des menschlichen Körpers zusammen (Abbildung 4). Ziel ist ein

adäquater Vollhautersatz, der auch Hautanhangsgebilde wie Schmerz-, Druck-, Vibrations- und Temperatursensoren sowie Talg- und Schweißdrüsen ersetzt und eine Zell-zu-Zell Kommunikation erlaubt (Halim et al. 2010; Böttcher-Haberzeth et al. 2010; Aleemardani et al. 2021). Dabei rückt die Interaktion zwischen Keratinozyten und Fibroblasten in den Mittelpunkt und unterstreicht die Bedeutung transzellulärer Signalwege, die von Botenstoffen wie TGF- β , PDGF, IL-1 und KGF gesteuert werden (Menon et al. 2012). Auch eine geeignete Trägersubstanz für die kultivierten zellulären Bestandteile des Hautersatzmaterials spielt eine wichtige Rolle. Aktuell gilt die Kombination aus synthetisch hergestelltem Dermisersatzmaterial und kultivierten Keratinozyten als suffiziente Zwischenlösung. So kommen unter anderem Produkte wie Apligraf®, Integra®, Matriderm® oder NovoSorb® zum klinischen Einsatz. In Zukunft gilt es diesen vielversprechenden Strategien weiter nachzugehen, um so schrittweise eine optimierte und individuelle Wundversorgung nach thermischen Läsionen zu ermöglichen.

3.5.3 Therapeutisches Vorgehen bei Erfrierungen

Bei den deutlich seltener auftretenden Erfrierungen resultieren mit hitzebedingten thermische Läsionen vergleichbare zelluläre Schäden. Deren Pathogenese muss allerdings differenziert betrachtet werden (siehe auch 3.1.3 Pathophysiologie und Pathogenese thermischer Läsionen). Therapeutisch ist bei Erfrierungen zunächst darüber zu entscheiden wie tief die Schäden ins Gewebe reichen. Sind nur oberflächliche Hautschichten betroffen (Grad I und II) und ist das Ausmaß der Läsion begrenzt, wobei sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand befindet, kann eine ambulante Versorgung ausreichen. Bei tieferen Erfrierungen (Grad III und IV) hingegen, die mit der Ausbildung von Eiskristallen einhergehen (siehe auch 3.1.3.1 Lokale Reaktionen der Haut), sollte der Patient stationär aufgenommen werden, da auch im Hinblick auf mögliche Komplikationen im Ernstfall schnell reagiert und die entsprechende Therapie eingeleitet werden muss.

Im Falle von oberflächlichen Erfrierungen ist das Erwärmen im Wasserbad bei 37°-39 °C über eine Dauer von 15 - 60 min. empfehlenswert, dem Wasser können idealer Weise antibakteriell wirksame Substanzen zugesetzt werden. Auf keinen Fall sollte das Wasser zu stark erhitzt werden, da meist eine ausgeprägte Hypästhesie vorliegt und so iatrogen verursachte Hitzeschäden nicht sofort bemerkt werden und die Gewebenekrose so noch verstärkt werden würde. Schwerwiegende Erfrierungen (ab Grad III) müssen entsprechend der gängigen Methoden chirurgisch demarkiert werden, gegebenenfalls ist eine Amputation des betroffenen Körperteils unumgänglich (Malisiewicz et al. 2018; McIntosh et al. 2014). Zunächst allerdings sollten bei Erfrierungen Maßnahmen gegen die Hypothermie des Patienten eingeleitet und dessen Flüssigkeitshaushalt überprüft werden. Eine systemische Antibiose ist bei der Akutbehandlung nur bei Risikopatienten empfehlenswert, der Tetanusschutz muss abgeklärt und gegebenenfalls aufgefrischt werden.

Einen weiteren Ansatz zur Akutbehandlung von Erfrierungen stellt die Hydrotherapie dar. Außerdem rücken rheologische Behandlungsansätze, also beispielsweise die Therapie mit Lysemedikamenten (z.B.: (recombinant) Tissue Plasminogen Activator, (r)tPA), Antikoagulanzen (Heparine), Thrombozytenaggregationshemmern (z.B.: Acetylsalicylsäure), Vasodilatoren (z.B.: Iloprost) oder auch Kombinationen aus mehreren Präparaten in den letzten Jahren immer wieder in den Mittelpunkt intensiver Forschung und erzielen beim Einsatz am Patienten vielversprechende Ergebnisse (McIntosh et al. 2014; Jones et al. 2017; Bruen et al. 2007).

Mehrere Tierstudien berichten weiterhin über den Nutzen der intravenösen Gabe von niedermolekularem Dextran (LMWD), um die Viskosität des Blutes herabzusetzen (Hämodilution). Dabei sollten zunächst Allergien ausgeschlossen werden. Dextran sollte des Weiteren wegen möglicher pharmakologischer Wechselwirkungen nicht zusammen mit anderen systemisch wirksamen Medikamenten verabreicht werden (Martinez Villen et al. 2002; Weatherley-White et al. 1964; Kapur et al. 1968).

Außerdem existieren Forschungsansätze zur Anwendung von Antiphlogistika wie Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure, um indirekt über eine Hemmung der Prostaglandin- bzw. Thromboxanausschüttung die dermale Ischämie und so auch die fortschreitende Gewebeschädigung einzuschränken. Beide Präparate sind gleichzeitig analgetisch wirksam und können bei simultan auftretenden schweren Schmerzen eingesetzt werden (Rainsford 2009; Heggens et al. 1987; Robson et al. 1980; Sachs et al. 2015; Murphy et al. 2000).

3.5.4 Zusammenfassung der Therapie und Nachsorge

Thermische Läsionen ersten Grades werden in der Regel ambulant mit glukokortikoidhaltigen Cremes, Lotionen oder Gels versorgt und anschließend mit Umschlägen gekühlt und ruhiggestellt (Tabelle 6).

Erosive Wundbereiche von thermischen Läsionen zweiten Grades werden steril mit nichtadhäsiven Wundauflagen abgedeckt, intakte Blasen sollten punktiert werden. Ziel der Therapie ist in den Stadien I und IIa die Spontanheilung, die Reepithelialisierung der Wunde geht dabei von den intakten Hautanhangsgebilden sowie Resten von Basalzellen der Basalmembran aus. Zur Ödemprophylaxe kann zusätzlich eine lokale Glukokortikoidtherapie eingeleitet werden. Die abgedeckten Wundbereiche sollten anschließend mithilfe von Metalline® Folie warmgehalten werden.

Ab thermischen Läsionen des Grades IIb, die durch eine Beteiligung der Dermis charakterisiert werden, ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert. Ein konsequentes chirurgisches Débridement mit anschließender temporärer Deckung der Wundfläche ist durchzuführen. Im Anschluss erfolgt sobald möglich eine Spalthauttransplantation oder aber die Versorgung der Wunde mithilfe von modernen Tissue-Engineering-Strategien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2021; Lehnhardt et al. 2016).

Sobald die Spalthauttransplantate suffizient eingehelt sind, muss eine frühe physiotherapeutische Rehabilitation eingeleitet werden, um möglichen Gelenkkontrakturen vorzubeugen. Die Bildung von hypertrophen Narben kann durch die konsequente Anwendung von Silikongelauflagen und individuellen Kompressionskleidungsstücken weitgehend kontrolliert werden. Dennoch kann es im weiteren Verlauf der Wundheilung zu Narben mit deutlichen ästhetischen und funktionellen Einbußen kommen, die weitere operative Eingriffe, wie Hauttransplantationen oder Lappenplastiken, nötig machen. Selbstverständlich muss außerdem für eine intensive psychologische Betreuung des mental meist schwer traumatisierten Patienten gesorgt werden (Daigeler et al. 2015; Davydow et al. 2009).

Tabelle 6: Stadienabhängige Therapie

Grad	Tiefe der Läsion	Behandlung	Therapieablauf	Prognose
I	Epidermis	in der Regel ambulant	Reinigung der Wunde, glukokortikoidhaltige Cremes, Lotionen, Gels, Ruhigstellen der Wunde	Spontanheilung mit vollständiger Reepithelialisierung, Heilung ohne Narbe
II a	Epidermis + Dermis (obere Dermisanteile betroffen, Stammzellen nahe der Basallamina + Hautanhangsgebilde intakt)	ambulant oder stationär	Reinigung der Wunde, Abdeckung mit nichtadhäsiven Wundauflagen, Punktion von Blasen	Spontanheilung mit vollständiger Reepithelialisierung, Heilung ohne Narbe möglich
II b	Epidermis + Dermis (tiefe Dermisanteile beschädigt)	stationär ggfs. intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Verbrennungszentrum	chirurgisches Débridement, topische Infektionsprophylaxe, temporäre Deckung, Hauttransplantation	Reepithelialisierung erfolgt über follikuläre Basalzellen, Heilung unter Narbenbildung
III	Schädigungen bis ins subkutane Fettgewebe	stationär ggfs. intensivmedizinisch in einem ausgewiesenen Verbrennungszentrum	chirurgisches Débridement, topische Infektionsprophylaxe, temporäre Deckung, Transplantation	Heilung nur nach Transplantation möglich

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2021; Lehnhardt et al. 2016; Daigeler et al. 2015)

4. DISKUSSION

Existieren gewebespezifische Unterschiede unter den thermischen Läsionen entsprechend ihrer zugrundeliegenden Pathophysiologie?

Die prozentual häufigste Form der Verbrennung wird durch den Kontakt zur offenen Flamme ausgelöst (ca. 45%, Stand 2018). Dabei erscheint der Vergleich mit den ebenfalls häufig auftretenden geweblichen Veränderungen bei Verbrühungen (ca. 26%), Kontaktverbrennungen (ca. 7%), Elektrounfällen (ca. 5%) und chemischen Verätzungen sowie bei den seltener vorkommenden Erfrierungen interessant (Rennekampff et al. 2020). Verbrennungen, die durch eine offene Flamme oder durch Kontakt zu heißen Gegenständen entstehen und Verbrühungen haben die Tatsache gemein, dass das Ausmaß der thermisch bedingten geweblichen Veränderungen durch die Temperaturhöhe und die Dauer der Hitzeeinwirkung maßgeblich beeinflusst wird. Je höher die Temperatur und je länger die Hitzeeinwirkung, desto ausgeprägter die geweblichen Veränderungen. Im Falle von Erfrierungen ist die Höhe und Dauer der Kälteeinwirkung ausschlaggebend. Bei chemischen Verätzungen spielt vor allem die Konzentration der Säure bzw. Lauge sowie deren Einwirkdauer eine entscheidende Rolle (Lehnhardt et al. 2016). Auch bei Elektrounfällen entscheidet letztendlich der Temperaturanstieg und die Einwirkdauer indirekt über das Ausmaß der geweblichen Veränderungen, im Vordergrund stehen hier die Eigenschaften des elektrischen Stroms, wie Spannung, Stromstärke, Leistung, Ladungsdichte und der Abstand zur Stromquelle (Brill 2008; Tokar et al. 2013).

In allen beschriebenen Fällen wird die gängige Unterscheidung der Verbrennungsgrade I - IV zur Einteilung der thermischen Läsionen herangezogen, die entsprechend den dermalen Schichten die Verbrennungstiefe beschreibt (Bruch, H.P., Trentz O. 2013). Dabei geht es allerdings nicht um spezielle histologische Veränderungen, sondern es wird lediglich unterschieden, ob die physiologische Histoarchitektur gestört ist oder nicht. Makroskopisch lassen sich den Verbrennungsgraden entsprechende Merkmale wie das Erythem, Blasenbildung, eine Schädigung der versorgenden Gefäße oder die Verkohlung zuordnen. Zur histologischen Beurteilung werden die Zonen nach Jackson (1953) herangezogen (Abbildung 4). Auch in diesem Fall werden dabei aber nicht die unterschiedlichen Verbrennungsursachen und eventuell auftretende spezifische histologische Merkmale berücksichtigt, sondern lediglich die drei Zonen, nämlich Koagulations-,

Stase- und Hyperämiezone differenziert betrachtet, denen jeweils histologische Hauptcharakteristika zugeordnet werden. Dabei hat die auslösende Noxe keinen Einfluss auf die histologischen Grenzen der drei genannten Zonen.

Grundlegend lässt sich also feststellen, dass sich die entscheidenden Einflussgrößen, die die geweblichen Veränderungen hervorrufen, nämlich Temperaturhöhe und Einwirkdauer der Noxe (Hitze, Kälte, chemische Substanz), unabhängig der tatsächlichen Verbrennungsursache ähneln bzw. gleichen. Dementsprechend können analoge mikro- und makroskopische Veränderungen konstatiert werden. Bei anhaltender Hitze kommt es bedingt durch die Temperatursensibilität von Proteinen und deren Denaturierung bei Überschreitung der Toleranzschwelle zu einer Koagulationsnekrose. Diese lässt sich mikroskopisch unter anderem anhand typischer Zellkerncharakteristika eindeutig diagnostizieren (Riede et al. 2004). Davon abzugrenzen sind die zellulären Vorgänge bei Erfrierungen. Die Gewebenekrose entsteht in diesem Fall aufgrund der Bildung von intra- und extrazellulären Eiskristallen, der konsekutiv geschädigten Mikrozirkulation und Gewebepерfusion und dem damit einhergehenden Zelluntergang (Macintosh et al. 2004). Histologisch jedoch lassen sich beide Formen der Zellnekrose im mikroskopischen Schnittbild kaum unterscheiden, obwohl es sich bei der kältebedingten Gewebnekrose genau genommen nicht um eine Koagulationsnekrose handelt. Merkmale wie mangelnde Kernfärbbarkeit, Karyopyknose und -lyse, die Eosinophilie des Zytoplasmas und der Verlust der Zellgrenzen finden sich in beiden Fällen.

Im Gegensatz zu den beschriebenen histologischen Gemeinsamkeiten treten jedoch auch einige, der Verbrennungsursache entsprechende, spezifische dermale Merkmale auf. So kommt es beispielsweise im Falle von chemischen Verätzungen bei Säureeinwirkung ebenfalls zu einer Koagulationsnekrose des betroffenen Gewebeareals. Davon abzugrenzen sind die Folgen bei Laugeneinwirkung. Hier tritt eine Kolliquationsnekrose ein, also eine „Verflüssigung“ des Gewebes durch eine Verseifung von Fetten und Proteolyse. Durch den hydrolytischen Gewebeabbau kommt ein rasches Auflösen der betroffenen Areale zustande. Es bilden sich charakteristische Pseudozysten und die Wundränder weisen im Vergleich zur Säureverätzung keine klare Begrenzung auf, zusätzlich entsteht ein starkes Ödem (Lehnhardt et al. 2016; Goertz et al. 2013).

Bei dermalen Veränderungen, die durch Einfluss von elektrischem Strom entstehen, kommt es ebenfalls zu einer Vielzahl von vergleichbaren geweblichen Veränderungen, ähnlich denen von Verbrennungswunden, die durch eine andere Noxe ausgelöst werden. Enzymfunktionsverlusten, folgt die Proteindenaturierung und letztendlich die Nekrose des betroffenen Gewebebereichs.

Sind Erkenntnisse aus der Elektrochirurgie und deren histopathologische Folgen übertragbar auf thermische Läsionen nach Elektrounfällen?

An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass Brandverletzungen, die durch elektrischen Strom ausgelöst werden, in der Literatur nur oberflächlich diskutiert werden, möglicherweise weil Elektrounfälle nur einen sehr kleinen Anteil der Gesamtheit aller Brandverletzungen (bis ca. 5%) ausmachen (Saracoglu et al. 2014). Des Weiteren könnte die geringe Anzahl an potenziellen Fällen, die eine histologische Untersuchung und Anfertigung von Schnittbildpräparaten überhaupt zulassen, einen möglichen Grund für die lückenhafte Untersuchung von dermalen Läsionen, die durch den Einfluss von elektrischem Strom ausgelöst wurden, darstellen. Im Gegensatz dazu kommt elektrischer Strom in der Elektrochirurgie gezielt zum Einsatz und die daraus resultierenden thermischen Veränderungen des Gewebes sind gut dokumentiert. Die Elektrochirurgie findet in vielen medizinischen Fachrichtungen Einsatz und im Großteil der Fälle kann beispielsweise ein Operationsresektat im Anschluss histologisch aufgearbeitet und untersucht werden. Hier stellt sich die Frage: Sind die Erkenntnisse aus der Elektrochirurgie auf thermische Läsionen nach Elektrounfällen übertragbar? Prinzipiell laufen in beiden Fällen auf zellulärer Ebene dieselben Prozesse ab. Ein elektrischer Strom durchfließt ein Gewebe, dessen spezifischer Gewebewiderstand entscheidet dann, primär beeinflusst durch die Art des Gewebes und die Eigenschaften des elektrischen Stroms, wie stark und wie schnell es zu einem Temperaturanstieg kommt. Bei entsprechend hohen Temperaturen kommt es zu einer Koagulationsnekrose.

In der Elektrochirurgie gibt es viele Modulationsmöglichkeiten, betrachtet man beispielsweise nur die Unterschiede zwischen mono- und bipolarem Modus (siehe auch 3.3.4 Anwendungstechniken). Dementsprechend ist es möglich durch eine Feinmodulation der entsprechenden Parameter gezielte gewebliche Veränderungen hervorzurufen. So kommt es im monopolaren Modus bei eher hoher Spannung und niedriger Stromstärke vorwiegend zur Desikkation des Gewebes, wohingegen im

bipolaren Modus eher niedrigere Spannungen und höhere Stromstärken eine Gewebekoagulation auslösen (Brill 1998; Luciano et al. 1994). Dermale Veränderungen treten in beiden Fällen allerdings nicht begrenzt auf einen bestimmten Gewebereich auf, sondern sind auch in peripheren Gewebereichen nachweisbar. Entscheidenden Einfluss auf die geweblichen Veränderungen nimmt zudem die Richtung des Stromflusses. Bei Gleichstrom kommt es an der Berührungsfläche zwischen Elektrode und Gewebe zu elektrolytischen Prozessen, welche sich im Falle von Wechselstrom bei entsprechend hoher Frequenz (erforderlich sind hier > 5 Hz) gegenseitig aufheben. Aus diesem Grund werden elektrochirurgische Einheiten immer mit Wechselstrom betrieben, die gängige Frequenz liegt hier zwischen 0,3 - 5 MHz.

Auch im Falle von Elektrounfällen spielen die bei Gleichstrom auftretenden elektrolytischen Prozesse eine untergeordnete Rolle. Gleichstrom kommt im Vergleich zu Wechselstrom deutlich seltener vor (zum Beispiel überwiegend in Leitungen von Stadtbahnen), die meisten Hochspannungsleiter werden mit Wechselströmen betrieben. Ebenso erhält man im Haushalt aus Steckdosen Wechselstrom mit einer durchschnittlichen Frequenz von 50 Hz. In diesem Frequenzbereich werden im Falle eines Elektrounfalls elektrolytische Prozesse aufgehoben, es kann allerdings immer noch zu neuromuskulären Reizungen kommen, weshalb Schmerzen, ungewollte Muskelkontraktionen oder Herzrhythmusstörungen auftreten können.

Elektrounfälle entstehen meist als Arbeitsunfälle von Elektroarbeitern oder Konstrukteuren, ebenfalls häufig betroffen sind spielende Kinder im häuslichen Umfeld (Saracoglu et al. 2014). Dabei ereignen sich rund 90% der Stromunfälle im Bereich der Niederspannung (per definitionem bis 1000 V), die restlichen 10% im Hochspannungsbereich (über 1000 V). Bei den statistisch am häufigsten auftretenden Niederspannungsunfällen im Haushalt handelt es sich meist um Vorfälle bei der gängigen Netzspannung von 230 V. Dabei kommt es hauptsächlich zu kardialen Arrhythmien und kleineren, lokal begrenzten Veränderungen. Erst bei höheren Spannungen treten schwerwiegendere dermale Läsionen sowie systemische Komplikationen auf. Entscheidender Faktor, der letztendlich aber die Aussagekraft über die Folgen bei Elektrounfällen limitiert, ist die Tatsache, dass nicht sicher vorhergesagt werden kann in welche Richtung die Elektronen den Körper durchfließen. Aus diesem Grund sind die Folgen bei Elektrounfällen wohl besser mit

der Elektrochirurgie im monopolaren Modus vergleichbar, bei welchem die Elektronen durch den Körper des Patienten über die Neutralelektrode zurück zum Generator fließen. Dabei wird die Neutralelektrode so großflächig wie möglich gestaltet, um die Ladungsdichte so gering wie möglich zu halten. Das größte Problem bei Elektrounfällen stellt die fehlende Neutralelektrode dar. In diesem Fall fließen die Elektronen unkontrolliert durch den Körper und schließlich über die Erde ab. Entscheidend ist die Lage der Ein- und Austrittsstelle des elektrischen Stroms und der Verlauf des Stroms durch den Körper. Elektronen suchen sich den Weg des geringsten Widerstandes, wobei zunächst Gefäße und Nerven, dann Weichteile und zuletzt Knochen durchflossen werden (Koshima et al. 1991). Sehr ungünstig ist ein Durchfluss von Arm zu Arm, da es in diesem Fall in Durchflussrichtung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer kardialen Schädigung kommt. Typischerweise treten an der Ein- und Austrittsstelle des elektrischen Stroms sog. Strommarken auf (Stade et al. 2015). An diesen Stellen kommt es histologisch zu einer Koagulationsnekrose der Epidermis. Makroskopisch lassen sich Strommarken als kleine, grauweiße, glänzende Hautveränderungen mit zentraler Eindellung identifizieren (Riede et al. 2004). Strommarken können als charakteristisches Merkmal von Elektrounfällen betrachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die bei Elektrounfällen ungewollt ausgelösten dermalen Veränderungen gut mit den in der Literatur bekannten histologischen Folgen bei Anwendung der Elektrochirurgie vergleichbar sind. Dabei gibt es allerdings eine Vielzahl von zum Teil schwer beeinflussbaren Parametern, die die Auswirkungen des elektrischen Stroms auf das Gewebe terminieren, weshalb eine genaue Aussage über die Folgen des Stromdurchflusses bei Elektrounfällen schwer zu treffen ist. Im Notfall steht das Überleben des Patienten im Vordergrund, was ein schnelles Handeln und die prompte Einleitung der Therapiemaßnahmen voraussetzen. Wie beschrieben gibt es also einige wenige, für die Ursache der thermischen Läsion charakteristische, gewebliche Veränderungen, zu denen Strommarken bei Elektrounfällen sowie die histologischen Merkmale einer Koagulationsnekrose bei Laugenverätzung zählen. Bei Entscheidungen bezüglich der einzuleitenden Akuttherapie mögen diese Punkte nur von sekundärer Wichtigkeit sein. Sehr interessant erscheint dies aber in Bezug auf die Wundheilung. Hier stellt sich die Frage, ob die zugrundeliegende Ursache der thermischen Läsion

Rückschlüsse auf den Verlauf der Wundheilung zulässt. An dieser Stelle sollten unbedingt weiterführende experimentelle Studien erfolgen.

Sind Erkenntnisse zu chronischen Wunden auf die Wundheilung nach thermischen Läsionen übertragbar? Lassen sich Zielmoleküle identifizieren, die den Verlauf der Wundheilung prognostizieren können?

Des Weiteren steht an dieser Stelle zur Diskussion, ob Erkenntnisse zu chronischen Wunden auf die Wundheilung nach thermischen Läsionen übertragbar sind und sich so eindeutige Zielmoleküle identifizieren lassen, anhand derer eine Aussage über den Verlauf der Wundheilung getroffen werden kann. Es stellt sich die Frage, ob es in Zukunft realistisch ist, eine mögliche Tendenz zur Chronifizierung der Wunde rechtzeitig zu detektieren. Deshalb ist es wichtig zunächst die grundlegenden Charakteristika von chronischen Wunden zu reflektieren (siehe auch 3.4.3 Chronifizierung von thermischen Läsionen).

Die bakterielle Kolonisation ist wie beschrieben eine der wesentlichen Voraussetzungen für die chronische Wundinfektion einer dermalen Läsion. Wolcott et al. (2016) belegen, dass eine spezielle Zusammensetzung des Mikrobioms der Wundfläche unabhängig ihres Wirtes eine Chronifizierung begünstigt. Die Autoren übertragen in ihrer Studie das Mikrobiom einer chronischen Wunde vom Menschen auf akute Wunden von Mäusen und rufen damit eine Chronifizierung der Läsion der Tiere hervor. Ein möglichst gezieltes antibiotisches Vorgehen zum richtigen Zeitpunkt könnte also möglicherweise die bakterielle Besiedelung mit den für die Chronifizierung essentiellen Bakterienstämmen verhindern.

Zudem spielt die Oxygenierung des Gewebes eine tragende Rolle im Ablauf der Wundheilung. Sie ist unter anderem bei der Abwehr von Mikroorganismen, bei der Zellproliferation und Angiogenese sowie bei der Kollagensynthese von essentieller Bedeutung. Bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck wird die Wundheilung stark beeinträchtigt und die Infektion der Wunde wird nach Hopf et al. (1997) deutlich wahrscheinlicher. Die hyperbare Sauerstofftherapie ist bei akuten und chronischen Wunden deshalb eine naheliegende und inzwischen bereits anerkannte Therapiemethode. Sie nimmt an vielen Stellen positiven Einfluss auf die Heilungsprozesse (Thom 2011). Kritisch zu hinterfragen sind die hohen Kosten der Methode, sowie das Risiko einer systemischen Sauerstofftoxikose. An dieser Stelle ist neben der direkten Beeinflussung der Oxygenierung von Geweben auch das

Monitoring des Sauerstoffpartialdrucks ein interessanter Diskussionspunkt. Eine Verlaufskurve der Oxygenierung innerhalb der dermalen Läsion ist ein potenzieller Parameter, der die kaskadenartigen Prozesse der Heilung zu überwachen vermag. Es seien deshalb zunächst die bereits genannten verschiedenen Möglichkeiten zur Messung der Oxygenierung genauer diskutiert (siehe auch 3.4.4 Möglichkeiten zum Monitoring sowie Signalmoleküle und Mediatoren zur Optimierung der Wundheilung). Dabei gibt es invasive und non-invasive sowie direkte und indirekte Methoden. Die indirekten Methoden beruhen auf einer Berechnung des Verhältnisses von oxygeniertem zu nicht-oxygeniertem Hämoglobin, gelten aber als relativ unpräzise. Präziser sind die direkten Methoden, die den Sauerstoff bzw. pO_2 messen. Unter diesen haben sich bisweilen polarographische Elektroden-Sauerstoffmesssysteme gegenüber der klassischen Clark-Elektrode durchgesetzt und zum Goldstandard entwickelt. Ein Vorteil der Methode ist ihre vielfältige Anwendbarkeit. Die polarographischen Elektroden können oberflächlich oder invasiv, in diesem Fall als Nadelelektrode, in der Wunde angebracht sowie subkutan implantiert werden. Die invasiven Methoden gelten allerdings aufgrund ihrer Applikationsart als schmerzhaft, sind relativ fehleranfällig und haben den Nachteil, dass beim Anbringen der Elektrode eine erneute Gewebeschädigung in Kauf genommen werden muss, die mit einer veränderten Zirkulation und somit verfälschten pO_2 Messergebnissen einhergeht (Schreml; Szeimies and Prantl et al. 2010; Vikram et al. 2007). Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass auch bei invasiver Messmethode keine Langzeitaufzeichnungen der Oxygenierung des Gewebes möglich sind. Es kommt durch die Elektrode selbst zu einem Sauerstoffverbrauch. Dieser wird durch das Gewebe angezogen, weshalb an der Elektrode lokal zu hohe Werte für pO_2 aufgezeichnet werden (Babilas et al. 2008). An dieser Stelle bedarf es unbedingt weiterer Forschung, um diese Messmethode zu optimieren. Die kontinuierliche Aufzeichnung der Gewebeoxygenierung wäre eine aussichtsreiche Möglichkeit zum Monitoring dermalen Läsionen. Eine genaue Verlaufskurve der Sauerstoffsättigung würde eine zuverlässige Aussage über den Ablauf der einzelnen Phasen der Wundheilung, sowohl von chronischen als auch von akuten dermalen Läsionen, ermöglichen. Babilas et al. (2008) geben mit der Verwendung von Luminescence Lifetime Imaging (LLI) (hier von Platin(II)-Octaethyl-Porphyrin) einen innovativen Anstoß zu einer alternativen Art zur Gewebe-Oxymetrie. 2014 verwenden Schreml et al. einen dualen Lumineszenz-Sensor zur gleichzeitigen Detektion von pH-Wert und pO_2 , welcher

eine kontinuierliche Aufzeichnung der beiden Parameter ermöglicht. Die Autoren belegen, dass ein Abfall des pH-Wertes in peripheren Bereichen einer chronischen Wunde bei zentripetal zunehmendem pH-Wert einen entscheidenden Einfluss auf Keratinozyten und den Verschluss der Wunde hat. Die gezielte Beeinflussung des pH-Wertes offenbart so interessante therapeutische Ansätze. Ein gezieltes Anheben des pH-Wertes vor allem in der Wundperipherie könnte beispielsweise mittels eines dynamischen Hydrogels (Burdick and Murphy 2012) eine gesteigerte Proliferation und zentrale Migration von Keratinozyten begünstigen und so die Wundheilung von chronischen Wunden positiv beeinflussen.

Des Weiteren beschreiben unabhängige Studien bei der vergleichenden Analyse des Wundfluids von akuten und chronischen dermalen Läsionen auffallend erhöhte Konzentrationen von proinflammatorisch wirksamen Zytokinen und Proteasen, sowie reduzierte Konzentrationen von Wachstumsfaktoren als ein weiteres Charakteristikum von chronischen Wunden (Mast and Schultz 1996; Medina et al. 2005; Yager and Nwomeh 1999). Einen offensichtlichen therapeutischen Ansatz bei der Behandlung von chronischen Wunden bildet also die gezielte Eliminierung bzw. Inhibition der Matrix-Metalloproteinasen und der Serinproteinasen, welche, wie unter 3.4.3 „Chronifizierung von thermischen Läsionen“ beschrieben, eine erhöhte Konzentration und proteolytische Aktivität in chronischen Wunden aufweisen und den regelrechten Ablauf der Wundheilung unterbinden. Die tatsächliche Umsetzung dieses Grundgedankens gestaltet sich allerdings schwierig, da die Inhibition der erwähnten Zielmoleküle sehr spezifisch und zu einem genauen Zeitpunkt erfolgen müsste, um den gewünschten Effekt zu erzielen. So können bereits Romer et al. (1996) im Tiermodell belegen, dass ein völliges Ausschalten des Plasminogen-exprimierenden Gens, das den Vorläufer der Serinprotease Plasmin bildet, sogar zu einer verzögerten Wundheilung führt.

In der Vergangenheit werden einige Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen wie Batimastat oder Marimastat zum Teil zu klinischen Studien zugelassen, erreichen mitunter die Phase III Studie, kommen aufgrund starker Nebenwirkungen allerdings nicht auf den Markt (Rothenberg et al. 1999). Zugelassene Medikamente dieser Wirkstoffgruppe wie Ilomastat oder Cipemastat finden ihre Anwendung aufgrund der Inhibition von spezifischen MMPs eher auf anderen Gebieten wie z.B. bei der Therapie von Arthritis (Hemmings et al. 2001).

Vielversprechend erscheint die gezielte Entwicklung von Mediatoren, die den durch Proteasen vermittelten Aktivitätsverlust von Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel VEGF verhindern. Lauer et al. entwickeln 2002 eine neue proteaseresistente VEGF-A Variante. Durch Inaktivierung der Plasminschnittstelle wird der proteaseinduzierte Aktivitätsverlust von VEGF verhindert. Wie auch Roth et al. (2006) im Tiermodell belegen, kommt es in der Folge zu einer gesteigerten Angiogenese und zum schnelleren Wundverschluss. An dieser Stelle müssen weitere Studien erfolgen, um den beschriebenen innovativen Ansatz in die Praxis umsetzen zu können.

Auch PVP-Jod wird nach ähnlichem Grundprinzip eine proteaseinhibierende Wirkung zugeschrieben (Vogt et al. 2001). Diese Erkenntnis trägt unter anderem maßgeblich zur Entstehung des inzwischen klinisch häufig eingesetzten hydrosomalen Wundtherapeutikums Repithel® bei (Vogt et al. 2006). Die Identifizierung von weiteren geeigneten Zielmolekülen zur Inhibition oder Eliminierung von Proteasen sowie die weitere präklinische Testung von bereits bekannten Mediatoren wird auch in Zukunft einen zentralen Forschungsansatz darstellen.

Als weiteres klassisches Charakteristikum von chronischen Wunden gilt die Tatsache, dass diese meist im Entzündungsstadium persistieren. Die Entzündungsphase wird unmittelbar nach Ablauf der Hämostase eingeleitet und von Wachstumsfaktoren und Zytokinen vermittelt, die eine wichtige Rolle als Modulatoren der Signalkaskade einnehmen. Eine Schlüsselrolle kommt dabei unter anderem TNF- α zu. Wie Streit et al. (2006) in einer klinischen Studie belegen ist die Inhibition des Zytokins mithilfe des monoklonalen Antikörpers Infliximab eine Möglichkeit, den Heilungsverlauf von chronischen Ulzera, die meist infolge einer chronisch venösen Insuffizienz auftreten, positiv zu beeinflussen. Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass es sich mit acht Patienten um ein kleines Patientenkollektiv handelt. Die Aussagekraft der Studie sollte in weiteren randomisierten klinischen Studien verifiziert werden. Zudem sollte man überprüfen, ob auch chronische Wunden mit anderer zugrundeliegender Pathophysiologie auf eine Behandlung mit dem Antikörper reagieren. Das Medikament kommt bisweilen hauptsächlich bei der Therapie von Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder rheumatoider Arthritis zum Einsatz (Fatima et al. 2020), über eine heilungsfördernde Wirkung auf chronifizierende Brandwunden kann bisher nicht berichtet werden. Im Jahr 2015 zeigen McInnes et al. *in vitro*, dass durch Kopplung von Infliximab an pSi Mikropartikel (pSi MPs) die dosierte Verabreichung des Antikörpers möglich ist. Die Autoren geben außerdem

den Ausblick, dass Infliximab mithilfe der pSi MPs auch in Wunddressings integriert werden kann und so, durch eine kontrollierte Freisetzung in das Wundbett, die Heilung von chronischen Wunden positiv zu beeinflussen vermag. Klinische Studien zur Anwendbarkeit dieses experimentellen Grundgedankens stehen noch aus.

Eine inzwischen bereits etablierte Methode zur Behandlung von chronischen Wunden, deren Grundprinzip genau genommen auch partiell auf der Beseitigung von entzündungsvermittelnden Substanzen liegt, ist die Vakuumbehandlung. Die Methode, die bei der Therapie von akuten Brandwunden bereits häufig eingesetzt wird, zielt hauptsächlich auf die Reduktion des Ödems und auf ein vermindertes Risiko des Nachtiefens der thermischen Läsion (Behr et al. 2008). An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob mittels Vakuumtherapie behandelte akute Brandwunden auch eine geringere Tendenz zur Chronifizierung aufweisen, was dann eventuell auf eine Beseitigung der entzündungsvermittelnden Zytokine zurückzuführen wäre.

Wie bereits beschrieben spielen Zytokine und Wachstumsfaktoren bei der Behandlung von chronischen Wunden eine wichtige Rolle. Sie sind Regulatoren der kaskadenartig ablaufenden Prozesse der Wundheilung und bieten außerdem einen Ansatzpunkt zur Entwicklung von modernen Tissue-Engineering-Strategien.

Über den JAK/STAT Signalweg, einem weiteren Beispiel für die zentrale Rolle von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, gelangen extrazelluläre Signale zum Nucleus und geben dort Informationen zur Transkription von Genen weiter, die unter anderem an der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt sind. Jere et al. (2017) sehen in der Photobiomodulation (PBM) einen therapeutischen Ansatz, um mithilfe von licht- oder laserlichtemittierenden Dioden die Wundheilung positiv zu beeinflussen, Schmerzen zu reduzieren und die Entzündungsreaktion abzuschwächen. Den Autoren zufolge induziert die PBM eine photochemische Reaktion innerhalb der Zellen. Unbedingt notwendig sind aber weiterführenden Studien, die die Chronifizierung von Wunden und die Wirkung der PBM auf Zellen sowie deren zelluläre und molekulare Mechanismen und Signalwege weiter erforschen. Möglicherweise kann die PBM in Kombination mit anderen therapeutischen Ansätzen die Behandlung von chronischen Wunden in Zukunft entscheidend voranbringen.

Zur gezielten Beeinflussung der Wundheilung stehen freie Sauerstoffradikale als ein weiteres Zielmolekül im Fokus der Forschung. Nach Keller et al. (2006) fördert eine dosierte Reduktion von ROS die Wundheilung. Prinzipiell erfüllen freie

Sauerstoffradikale zum Teil gegensätzliche Aufgaben. Einerseits spielen ROS bei der Abwehr von Bakterien eine immens wichtige Rolle und regulieren intrazelluläre Signalwege. Andererseits können ROS aber auch zu schweren Zellschäden führen und rufen einen erhöhten oxidativen Stress hervor. Nach den Autoren führt das Hochregulieren von Genen, die antioxidative Proteine exprimieren, zu einer verbesserten Wundheilung. In der Zukunft könnte, wie von Keller et al. vorgeschlagen, mithilfe gezielter experimenteller Forschung durch Induktion eines Transgens oder Deletion eines bereits vorhandenen Gens, die Wundheilung indirekt beeinflusst werden. Dabei handelt es sich um einen noch theoretischen Grundgedanken, dem es intensiver weiterführender Forschung bedarf. Neben der beschriebenen Beeinflussung durch die direkte Reduktion des oxidativen Stresses stellen auch antioxidative Substanzen eine Möglichkeit dar, die Wundheilung positiv zu beeinflussen. Eine gute antioxidative Wirkung wird Stickstoffmonoxid (NO) zugeschrieben, das durch die NO-Synthase sauerstoffabhängig synthetisiert wird. NO ist dafür verantwortlich das Hyperoxid-Anion O_2^- abzufangen, das Hauptverantwortlicher für oxidativen Stress ist. Außerdem ist NO in der Lage die Angiogenese, Remodelingprozesse und die Proliferation von Muskelzellen zu beeinflussen (Soneja et al. 2005). Nach Connelly et al. (2001) sollte eine rein antioxidative Wirkung von NO allerdings infrage gestellt werden. Das Stickoxid kann entsprechend seiner lokalen Konzentration den Transkriptionsfaktor NF-kappa B hoch- und herunterregulieren. NF-kappa B ist für die Expression verschiedener Proteine der Wirtsabwehr, so auch für die NO-Synthase, verantwortlich. NO agiert somit biphasisch und ist pro- und antiinflammatorisch wirksam. Aus diesem Grund muss die Rolle von NO als therapeutischer Ansatzpunkt, die Wundheilung positiv zu beeinflussen, kritisch hinterfragt werden. Aufgrund seines ubiquitären Vorkommens im menschlichen Körper und seiner biphasischen Aktivität, müsste eine gezielte Beeinflussung im Hinblick auf die Gewebereparation zu einem ganz genauen Zeitpunkt, topisch angewandt und sehr fein reguliert erfolgen, was nach aktuellem Stand der Forschung noch schwer zu erreichen erscheint.

Nach Schulz and Stechmiller (2006) könnte NO des Weiteren als Parameter zur Überwachung der Wundheilung eine interessante Rolle spielen. Die Autoren assoziieren von der Norm abweichende Levels von NO und seinen Metaboliten (Nitrate) mit gestörten Heilungsprozessen. Dies legt den Rückschluss nahe, dass eine Messung von NO im Wundfluid eine Aussage über den Heilungsverlauf

ermöglicht. Eine potenzielle Messmethode von NO bzw. seinen Metaboliten muss allerdings noch entwickelt werden. Die Autoren fordern deshalb die Entwicklung eines Schnelltests zur Bestimmung der NO-Konzentration im Wundfluid des Patienten. Außerdem regen sie eine gezielte lokale Inhibition von NO beispielsweise durch L-NAME (N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester), einem kompetitiven Hemmstoff der NO-Synthase, an und fordern randomisierte klinische Studien zu diesem Ansatz. Harding et al. (2007) geben, bei abweichenden Messlevels von NO, Vorschläge zu therapeutischen Maßnahmen, wie beispielweise der genauen Evaluation der Ernährung des Patienten, einer Arginin Supplementation oder einer topischen Applikation von NO als Gas oder Gel.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die beschriebenen Erkenntnisse über chronische Wunden mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Brandwunden übertragbar sind. Zentrales Problem stellt hierbei allerdings die mangelhafte klinische Untersuchung ihrer Anwendbarkeit auf chronifizierende Brandwunden dar. Diese Untersuchungen würden das Brückenglied zwischen Erkenntnissen zu chronischen Wunden wie dem Ulcus cruris venosum oder dem diabetischen Fußsyndrom und unserem bisherigen Wissen über akute Brandwunden bilden. Ein Grund für die eher seltene Thematisierung dieser Fragestellung sind mit Sicherheit die geringen Fallzahlen von Brandwunden mit chronischem Wundheilungsverlauf. Entscheidend, nicht zuletzt für die Entwicklung zukünftiger Therapeutika, ist die Frage, ob sich Brandwunden in ihrem Mikromilieu unabhängig der zugrundeliegenden Wundentität gleichen oder ob man, entgegen der bisher angenommenen Hypothese, spezifische Pathomechanismen differenziert betrachten muss. Die Beantwortung dieser Fragestellung könnte in Zukunft die bessere Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden (chronische Brandwunden eingeschlossen) ermöglichen.

Innovative Signalmoleküle und Zielparameter zum Monitoring und zur Optimierung der Wundheilung

Des Weiteren stellt sich die Frage ob aufgrund der spezifischen Pathophysiologie der thermischen Läsion eine Aussage über den Heilungsverlauf der Wunde getroffen werden kann und welche Parameter dabei eine entscheidende Rolle spielen. Die klinische Beurteilung des Verbrennungsgrades, also der Tiefe der thermischen Läsion, die als erste Einschätzung im Hinblick auf mögliche Komplikationen und akute Therapiemaßnahmen so früh wie möglich zu erfolgen hat, stellt häufig selbst

erfahrene Verbrennungschirurgen vor eine große Herausforderung. Klinisch wird primär deshalb meist eine vereinfachte dichotome Klassifikation in oberflächliche und tiefe dermale Läsionen vorgenommen, bevor dann die genaue Einteilung in die Verbrennungsstadien I - IV erfolgt. Aus diesem Grund werden heutzutage neben dieser anspruchsvollen klinischen Beurteilung häufig alternative und objektivere diagnostische Methoden wie Stanzbiopsien mit anschließender histologischer Untersuchung oder verschiedene Perfusionmesstechniken wie die Thermographie, Vitalfarbstoffe, die Videoangiographie und -mikroskopie oder die Laser-Doppler-Technik herangezogen, um den Verbrennungsgrad eindeutig zu bestimmen (Monstrey et al. 2008). Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass sich die Identifikation von Parametern, durch welche Rückschlüsse auf die Verbrennungsursache gezogen werden können, noch deutlich schwieriger gestaltet. Wie bereits diskutiert gibt es nur wenige spezifische Charakteristika, die Rückschlüsse auf die Ursache der thermischen Läsion geben, wie beispielsweise Strommarken nach Elektrounfällen oder das Auftreten einer Kolliquationsnekrose bei Laugenverätzungen.

Im histologischen Befund lässt sich die Grenze zwischen gesunden und nekrotischen dermalen Schichten und der Verbrennungsgrad der Läsion anhand der Zellvitalität und der Integrität von Geweben feststellen. Deshalb gilt diese Methode bis heute als Goldstandard zur Beurteilung der Verbrennungstiefe. Dabei sollte man bei genauer histologischer Untersuchung allerdings im Hinterkopf behalten, dass auch peripherer gelegene pathologische Veränderungen möglicherweise im Zusammenhang mit der thermischen Läsion stehen, dieser aber nicht mehr eindeutig zuzuordnen sind. Natürlich wären eindeutige histologische Merkmale, die Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Verbrennungsursache geben, um anschließende Therapiemaßnahmen patientenbezogen und individuell feinjustieren zu können, wünschenswert. Im Normalfall ist die Verbrennungsursache beim Eintreffen des Patienten in der Klinik aber bereits geklärt und weitere therapeutische Schritte können dementsprechend unter den behandelnden Ärzten abgestimmt werden. Therapeutisch spielt die Identifikation von Parametern, die eine Aussage über den Verlauf der Wundheilung treffen lassen, eine wichtigere Rolle als die Erforschung der Möglichkeiten zur Bestimmung der Verbrennungsursache. Eine genaue Verlaufskontrolle der Wundheilung anhand spezifischer Parameter bietet die Möglichkeit eventuell eintretende Wundheilungsstörungen oder

Chronifizierungsprozesse rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern bzw. deren Folgen abzuschwächen.

Eine neuere Methode, die photoakustische Technik, bietet einen interessanten Ansatz, um eine Aussage über den Verlauf der Wundheilung treffen zu können. Wie bereits durch Aizawa et al. 2008 beschrieben, kann anhand des photoakustischen Signals, nicht nur eine zum Goldstandard alternative Beurteilung der Verbrennungstiefe erfolgen, sondern auch eine Aussage über den mit einer Wundheilungsphase korrelierenden Verlauf der Angiogenese getroffen werden. Durch eine kontinuierliche Aufzeichnung der Messungen lassen sich die Wiederherstellung der Perfusion sowie charakteristische hämodynamische Veränderungen detektieren. Nach den damals noch im Tiermodell belegten Erkenntnissen, beschreiben Shrestha et al. 2020 den inzwischen breiten klinischen Einsatz der Methode. Die Bildung der ECM, die Angiogenese, der epitheliale Verschluss sowie die Bildung von Granulationsgewebe innerhalb der untersuchten Wundfläche können mittlerweile mithilfe der photoakustischen Technik eindeutig detektiert werden. Dadurch können immer genauere Rückschlüsse auf das aktuelle Stadium der Wundheilung einer thermischen Läsion getroffen werden. So deuten eine Hypervaskularisation und eine erhöhte Oxygenierung beispielsweise auf eine Entzündung hin. Die photoakustische Technik hat sich im Laufe der letzten Jahre zunehmend klinisch bewährt. Nun gilt es den Nutzen dieser vielversprechenden diagnostischen Methode in klinischen Studien weiter zu erproben, um ihr mögliches Potenzial zur genauen Verlaufskontrolle der Wundheilung und gegebenenfalls zur rechtzeitigen Detektion von Chronifizierungsprozessen in Zukunft voll ausschöpfen zu können.

Im Laufe der Jahrzehnte hat sich das Wundmanagement nach thermischen Läsionen kontinuierlich weiterentwickelt. Immer detailliertere Erkenntnisse über die kaskadenartig ablaufenden Prozesse der Heilung führen schrittweise zu grundlegend neuen Therapieansätzen. Im zeitlichen Verlauf wird deutlich, dass diese Entwicklungen zum einen zu moderneren und immer wieder neu modifizierten Wundaufgaben und Dressings führen (siehe auch 3.5.2 Maßnahmen zur lokalen Wundversorgung), sie aktuell aber auch die Entwicklung von Sensoren und Markern vorantreiben, die den Verlauf der Wundheilung beurteilen und überwachen können. An dieser Stelle erscheint es deshalb interessant den aktuellen Stand der Wissenschaft zu erörtern. Hierbei stellt sich die Frage welche Marker oder Sensoren

zur Beurteilung des Verlaufs der Wundheilung bereits klinisch erprobt sind und ihre Anwendung finden, in welchem Maße diese eingesetzt werden und wo für die Zukunft potenzielle Innovationen liegen, bezüglich derer es noch weiterer experimenteller oder klinischer Erforschung bedarf.

Harding et al. veröffentlicht im Jahr 2007 zusammen mit einer internationalen Expertengruppe eine Auflistung von verschiedenen Markern, die eine hohe diagnostische Bedeutsamkeit zur Beurteilung der Wundheilung einnehmen. Gleichzeitig betonen die Autoren die essentielle Wichtigkeit von weiterführender klinischer Forschung und prognostizieren deren für die Zukunft hohen Stellenwert im Wundmanagement. Gerade für Brandwunden ist dies von hoher Relevanz, da vor allem großflächige und tiefe dermalen Läsionen mit einem langwierigen Heilungsprozess verbunden sind.

Als bereits etablierte Marker zur Überwachung der Wundheilung haben sich der extrazelluläre pH-Wert sowie der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) erwiesen.

Dabei ist es wichtig zu unterscheiden, ob die pH-Messung kontinuierlich und drahtlos erfolgt oder aber eine Momentaufnahme, beispielweise als Point-of-Care-Testing darstellt und zur Durchführung eventuell vorhandene Bandagen von der Wunde abgenommen werden müssen. Die klassische Methode der pH-Messung mittels einer Glas-Mikroelektrode bildet den pH-Wert beispielweise an nur einer bestimmten Stelle ab, dabei ist keine Aussage über verschiedene pH-Bereiche innerhalb einer Wunde möglich (Harrison and Walker 1979). Sridhar and Takahata geben 2009 den Ansatz zu einer neuen Methode der pH-Messung. Sie kombinieren ein Wund dressing mit einem pH-sensiblen biokompatiblen Hydrogel, das bei pH-Wert Änderung an- bzw. abschwilt, was über eine Induktivitätsänderung zwischen zwei Spulen indirekt detektiert wird. Ihre Methode besticht im Vergleich zu vielen anderen Ansätzen aufgrund ihrer Integrationsfähigkeit des pH-Sensors in ein Wund dressing. Der pH-Wert wird kontinuierlich aufgezeichnet und stellt nicht nur eine Momentaufnahme dar. Sein Verlauf kann beobachtet und geringste Veränderungen so rechtzeitig detektiert werden. Trotz der innovativen Grundidee des Prinzips, handelt es sich um eine fehleranfällige Messmethode. Dies verdeutlicht, dass dem vielversprechenden Grundgedanken der Autoren noch experimentelle Testungen und Modifikationen folgen müssen, um die Theorie in die Praxis umzusetzen.

In seiner Anwendung klinisch bereits erprobt, findet ein dualer Lumineszenz-Sensor zur Detektion des pH-Wertes sowie des pO_2 , wie im vorausgegangenen Teil beschrieben, seine Anwendung (Schreml et al. 2012; Schreml et al. 2014).

Die Messung und die Verlaufsbeobachtung des pH-Wertes dienen aber nicht nur als Marker zur Kontrolle der Wundheilung, sondern bieten auch einen therapeutischen Ansatz. Durch die gezielte Beeinflussung des pH-Wertes kann beispielsweise eine bakterielle Kolonisation unterbunden werden. Dazu muss der transmembranöse pH-Gradient als treibende Kraft für eine bakterielle Besiedlung durch ein Absenken des extrazellulären pH-Wertes verringert werden. Ebenso geben Schreml et al. (2014) mit ihren Erkenntnissen theoretischen Anstoß zu der Annahme, dass durch die gezielte Beeinflussung des innerhalb einer chronischen Wunde peripher auftretenden verringerten pH-Wertes die Proliferation und zentrale Migration von Keratinozyten sowie der Wundverschluss verbessert werden kann.

Wie Haverkamp et al. (2017) belegen, korreliert die Expression des Na^+/H^+ -Antiporters NHE-1 mit dem Ablauf der einzelnen Phasen der Wundheilung. Möglicherweise bietet diese Erkenntnis einen weiteren Ansatz zum Monitoring des Heilungsverlaufs von Brandwunden. Dafür müsste ein Verfahren entwickelt werden, welches den typischen Verlauf der NHE-1 Expression wiedergibt. Den Autoren gelingt dies mittels Immunhistochemie, RNA-Isolation und quantitativer Polymerasekettenreaktion. Dafür sind allerdings mehrere Gewebebiopsien in kurzen zeitlichen Abständen notwendig, was das Verfahren zum routinemäßigen Einsatz infrage stellt. Ob eine indirekte Beeinflussung des pH-Wertes durch temporäre Blockade des NHE-1 Transporters einen kontrollierbaren positiven Einfluss auf die Wundheilung nehmen könnte, wäre ebenfalls weitere Untersuchungen wert. Wie Stock and Schwab (2006) belegen ist NHE-1 der wichtigste Transporter, der für den pH-Abfall in den Randgebieten der Wunde verantwortlich ist, weshalb die Hemmung von NHE1 einen vielversprechende therapeutischen Ansatz darstellt.

Für die Zukunft gilt es pH-Wert Änderungen, während der physiologisch ablaufenden Phasen der Wundheilung sowie bei chronischen Wunden noch genauer zu analysieren. So kann möglicherweise ein Zeitpunkt identifiziert werden, zu welchem es, mittels genauer Verlaufskontrolle des pH-Wertes und gegebenenfalls therapeutischer Intervention, gelingt die physiologische Wundheilung zu unterstützen und den Heilungsverlauf einer Wunde mit Tendenz zur Chronifizierung positiv zu beeinflussen. Zur klinischen Umsetzung dieser Methode bedarf es weiterer

Forschung, insbesondere mit Fokus auf Möglichkeiten zur kontinuierlichen pH-Wert Aufzeichnung und zur Darstellung der verschiedenen pH-Werte innerhalb einer Wunde als pH-Map.

Neben dem pH-Wert spielt auch die Oxygenierung wie im Hauptteil beschrieben einen nachgewiesenen Einfluss auf den Verlauf der Wundheilung. Es ist davon auszugehen, dass Erkenntnisse der erwähnten Autoren sich auf Brandwunden unterschiedlicher Pathophysiologie beziehen, wenn auch Studien speziell zu thermischen Läsionen mit akutem und chronischem Verlauf noch ausstehen.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt auf der qualitativen und quantitativen Analyse von vorkommenden Bakterienstämmen im Wundbett. Ziel ist es eine Entzündung zu detektieren bevor typische Entzündungszeichen wie Calor, Rubor, Tumor, Dolor und Functio laesa sowie im Verlauf purulentes Exsudat, Geruchsentwicklung oder systemische Entzündungszeichen auftreten.

Standardisiert kommen Wundabstriche sowie deren mikrobielle Untersuchungen zum Einsatz. Dabei handelt es sich, wie von Healy and Freedman (2006) beschrieben, einerseits um ein seit Jahren bewährtes, einfach durchzuführendes, kostengünstiges und non-invasives Verfahren. Andererseits kritisieren die Autoren aber einige Schwachpunkte der Analysemethode. So werden beim Abstrich nur oberflächliche Bakterien stichprobenartig entnommen. Welches Bakterienspektrum sich in tieferen Wundbereichen befindet, wird hingegen nicht repräsentativ analysiert. Neben dem klassischen Abstrich kann zur quantitativen Analyse bezüglich des vorliegenden Bakterienspektrums auch Pus oder eine Gewebeprobe untersucht werden. An dieser Stelle ist dennoch kritisch festzuhalten, dass keines der beschriebenen Verfahren eine Aussage über eine eventuelle Infektion der Wunde zulässt, bevor erste klassische Entzündungszeichen auftreten. Aktuelle Forschungsschwerpunkte fokussieren deshalb immer mehr die Entwicklung von Sensoren, welche die Stoffwechselprodukte von bestimmten Bakterien detektieren. Studien der letzten Jahre belegen, dass dies ein vielversprechender Ansatz ist, um eine Infektion zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erkennen und eine entsprechende Therapie, mit dem Ziel die Entzündung der Wunde zu verhindern, einzuleiten (Wolcott et al. 2016).

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis einer bakteriellen Besiedlung der Wunde ist der Einsatz von porösem Silizium (pSi) als Biosensor. Dieses Verfahren gilt als vergleichsweise robust, kostengünstig und einfach in seiner Anwendung. In Zukunft ist bei kontinuierlicher Weiterentwicklung des Verfahrens mit dem spezifischen

Nachweis einer bestimmten Bakterienart zu rechnen. Dennoch muss die Anwendbarkeit der Methode zum Monitoring des Heilungsverlaufs von Brandwunden kritisch hinterfragt werden. Mit dem Nachweis von beispielsweise gramnegativen Bakterien handelt es sich bezüglich der Prognose für den weiteren Verlauf der Wundheilung um einen sehr unspezifischen Marker. Diese Selektivitätsproblematik gilt als ein großer Nachteil. Erst der Nachweis einer spezifischen Bakterienart wäre zielführend. Interessant hingegen erscheint eine weitere Möglichkeit zur Anwendung einer pSi-Mikrokavität. So können mithilfe des Verfahrens außerdem Enzyme detektiert werden. Dabei ist es möglich, wie Martin et al. (2011) demonstrieren, die Anwesenheit von Matrix-Metalloproteinasen nachzuweisen, die beim Auf- und Abbau der ECM eine essentielle Rolle spielen. So könnte man die dauerhafte Anwesenheit von MMPs, die am proteolytischen Abbau von nativem Kollagen sowie Kollagenfragmenten beteiligt sind, möglicherweise als Indikator für einen Chronifizierungsprozess betrachten.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit anhand des aufgezeichneten lokalen Temperaturverlaufs innerhalb der Wunde auf eine Infektion zu schließen. So entwickeln Matzeu et al. (2011) eine Möglichkeit zur kontinuierlichen Aufzeichnung des Temperaturverlaufs unter einem Wund dressing bzw. unter einem angelegten Verband. Dabei messen die Autoren mithilfe eines RFID (radio-frequency identification)-Systems den temperaturabhängigen elektrischen Widerstand. Der aufgezeichnete kurvenförmige Verlauf spiegelt so die Temperaturschwankungen innerhalb der Wunde wider. Das System wird nach seiner Entwicklung an Freiwilligen unter Belastung getestet, danach fehlen allerdings weiterführende klinische Studien, weshalb die Methode zunächst vielversprechend erscheint, aber bis heute in der präklinischen Phase stagniert. Armstrong et al. (2007) demonstrieren in einer groß angelegten Studie anhand diabetischer Fußulzera, dass die infrarotgesteuerte Temperaturmessung sehr genaue Ergebnisse liefert, welche die Theorie des Temperaturanstiegs bei eintretender Infektion unterstützen. Die Verlaufsbeobachtung der Wundheilung von Brandwunden mittels Infrarotthermographie ist ein interessanter Ansatz, bedarf allerdings ebenfalls weiterer klinischer Forschung. Ein angelegter Verband muss zur Messung abgenommen werden, weshalb keine kontinuierliche Aufzeichnung des Temperaturverlaufs möglich ist (Dittrich 2011).

Ein weiteres Signalmolekül mit dem Potenzial den Heilungsverlauf von thermischen Läsionen zu überwachen, ist die Glucose. Toncelli et al. stellen 2018 mit ihren

Polyborat-Amin-Komplexen ein völlig neues innovatives Grundprinzip der optischen Glucose-Sensoren zur nicht-enzymatischen Glucosebestimmung vor. Diese kann anhand ihres charakteristischen Photolumineszenz-Emissionsprofil detektiert werden. Die Sensoren reagieren bei unterschiedlichen pH-Werten auf verschiedene Glucosekonzentrationen und zeigen zuverlässig eine eindeutig detektierbare Fluoreszenz im Bereich von 0 - 10 mmol. Damit entwickeln Toncelli et al. einen kostengünstigen Sensor, der für einen großflächigen Anwendungsbereich, unter anderem zum Wundmonitoring, geeignet erscheint. Für die Zukunft sagen die Autoren durch stetige Weiterentwicklung des Grundprinzips eine modifizierbare Selektivität des Sensors voraus. Stetige Aufzeichnungen der Glucosekonzentration mithilfe des beschriebenen Sensors unmittelbar nach Entstehung einer thermischen Läsion bieten eine Möglichkeit zum noch genaueren Monitoring der Wundheilung, was wiederum eine, auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmte, frühzeitige Intervention zulässt.

Wie Kamolz et al. (2005) beschreiben ist der Plasmalaktatwert sowie die Laktat-Clearance nach 24 Stunden ein nützlicher Marker, um eine Aussage zur Prognose des Patienten treffen zu können. Laktat ist ein wichtiges Stoffwechselprodukt im menschlichen Organismus und ein essentieller diagnostischer Parameter. Bei übermäßiger Bildung senkt Laktat den pH-Wert und es stellt sich eine Azidose ein, was unter anderem in Bezug auf den regelrechten Ablauf der Wundheilung zu berücksichtigen ist. Des Weiteren steht der Laktatwert in engem Zusammenhang mit der Gewebeoxygenierung. Eine Hyperlaktatämie deutet auf eine relevante Gewebehypoxie hin. So könnte eine dauerhafte Beobachtung des Serumlaktats oder die Messung des lokalen Laktats, also dem Laktatwert innerhalb der thermischen Läsion, einen charakteristischen Verlauf ergeben, der mit der Pathophysiologie der Läsion korreliert. Zudem wäre eine Aussage über die Wundheilung der dermalen Läsion möglich. Entsprechende weiterführende Forschungsansätze sollten in Zukunft bedacht werden.

Im Mittelpunkt der Forschung stehen zudem neue Erkenntnisse zur Stammzelltherapie. Qi et al. berichten 2014 über die intradermale Injektion mesenchymaler Stammzellen, welche die Heilungsprozesse der dermalen Läsion beschleunigt und im weiteren Verlauf der Reparatur zu einer verminderten Fibrose führt. Es handelt sich in der genannten Studie allerdings um ein Tiermodell mit Mäusen, weshalb die Ergebnisse kritisch zu betrachten sind und die Übertragbarkeit

auf den Menschen in weiterführenden Studien überprüft werden muss. Des Weiteren sind die Auswertungskriterien der aufgeführten Studie problematisch, da die aufgenommenen Fotos zur Beurteilung des Heilungsverlaufs zwar verblindet, aber dennoch von subjektiven Untersuchungsbeauftragten beurteilt wurden.

Außerdem ist zu erwarten, dass gentherapeutische Ansätze in Zukunft an Wichtigkeit gewinnen. Nach Li et al. (2015) spielt die miR-132 eine wichtige Rolle für den Ablauf der Wundheilung beim Übergang des exsudativen Entzündungsstadiums in die proliferative Phase. In der Entzündungsphase kommt es zu einem Hochregulieren der miR-132, deren Expression vor allem in epidermalen Keratinozyten durch die Zytokine TGF- β 1 und TGF- β 3 induziert wird. Sie erreicht in der sich anschließenden proliferativen Phase Höchstwerte. Die Autoren identifizieren den Übergang von der Entzündungs- zur Proliferationsphase als zentralen Schlüsselpunkt in der Wundheilung. Der Entwicklung einer chronischen Läsion, die mit einem Persistieren in der Entzündungsphase einhergeht, liegt ein abgeschwächtes TGF- β Signal und folglich eine verminderte messenger-RNA (mRNA)-Expression zugrunde. Dieses Erkenntnis unterstreicht die Notwendigkeit weiterführender Forschung, nicht zuletzt für die Behandlung chronischer Wunden. Die Autoren nennen des Weiteren zentrale Aufgaben der miR-132. Dazu zählt auch die Regulation der Zellproliferation sowie der Produktion von Zytokinen und Chemokinen in Keratinozyten. Die Studie belegt *in vivo* an Mäusen sowie *in vivo* und *ex vivo* am Menschen, dass eine Blockade der miR-132 zu einer verlängerten Wundheilung führt. Kritisch zu betrachten ist das mit 14 Probanden sehr kleine Patientenkollektiv. Auch andere Autoren wie beispielsweise Icli et al. (2016) befassen sich intensiv mit den zentralen Aufgaben von microRNAs und ihrer Rolle im Netzwerk der Genregulation. Eine Fehlregulation der Expression von unterschiedlichen microRNAs wird mit dem Auftreten diverser Krankheiten assoziiert, so zum Beispiel der diabetischen Retinopathie, der rheumatoiden Arthritis und einigen Krebserkrankungen. Diese Tatsache bietet einen vielversprechenden gentherapeutischen Ansatz.

Bewertet man nun abschließend das Potenzial der bisher erforschten Sensoren und Marker, mithilfe derer eine Aussage über den Verlauf der Wundheilung möglich ist, wird deutlich, dass sich große Unterschiede bezüglich deren Entwicklungsstandes konstatieren lassen. Einige gute Ansätze wie beispielsweise gentherapeutische Methoden oder die Injektion von mesenchymalen Stammzellen stehen noch am Anfang und bedürfen weiterer präklinischer Forschung. Andere Sensoren finden sich

bereits im klinischen Alltag wieder. So sind der pH-Wert, die Oxygenierung oder der Temperaturverlauf innerhalb der Wunde inzwischen etablierte und bewährte Marker in der Verlaufskontrolle und Behandlung von dermalen Läsionen.

Es stellt sich zudem die Frage, ob die aufgeführten Methoden wirklich sensibel genug sind, um die einzelnen Phasen der Wundheilung eindeutig zu differenzieren und im weiteren Verlauf kleinere Abweichungen als Zeichen einer nicht regelrecht ablaufenden Wundheilung zu identifizieren.

Eines der zentralen Probleme bei der Verwendung der verschiedenen (Bio-) Sensoren und Marker ist deren Handling. Um möglichst genaue Kontrollparameter zum Monitoring des Heilungsverlaufs von Brandwunden erhalten zu können, ist eine kontinuierliche Aufzeichnung der Zielparameter wünschenswert. Dies gestaltet sich in der Praxis und der tatsächlichen klinischen Umsetzung allerdings schwierig. Parameter wie die Temperatur oder der pH-Wert lassen sich zwar ohne Probleme außerhalb der Wunde aufzeichnen, der zentrale Wundbereich ist aber in den meisten Fällen durch Verbände abgedeckt, was die dauerhafte Messung der Parameter erschwert.

Einteilung der Hautersatzmaterialien, neue theoretische Ansätze und moderne Tissue-Engineering-Strategien

Als vielversprechende Innovation, die zum Teil schon Einzug in die Praxis erhält, gilt die Integration der Sensoren in Wunddressings bzw. Wundauflagen.

An dieser Stelle sollen deshalb Hautersatzmaterialien, die sich bereits im täglichen klinischen Gebrauch wiederfinden, vergleichend diskutiert, neue theoretische Ansätze hinterfragt sowie der aktuelle Stand der Forschung wiedergegeben werden. Abschließend erfolgt ein Ausblick in die Zukunft, in der modernen Tissue-Engineering-Strategien einen immer höheren Stellenwert erlangen.

Schon vor Jahrtausenden wurden bei der Behandlung von oberflächlichen Läsionen der Haut feuchte Wundumschläge getränkt in Öl, Honig, Milch oder Wein sowie Pflanzenextrakte und Teeblätter eingesetzt (Artz 1970). In den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts unterstreicht Winter (1962) mit seinen Erkenntnissen die für einen optimalen Heilungsverlauf essentielle Wichtigkeit eines feuchten Wundmilieus und legt so einen Meilenstein für die Gestaltung von Wunddressings. Im klinischen Alltag steht mittlerweile eine vielfältige Bandbreite unterschiedlicher Produkte zur Verfügung, weshalb sich die Auswahl einer geeigneten lokalen Wundaufgabe

schwierig gestaltet und selbst erfahrene Chirurgen vor Herausforderungen stellt. Diese Tatsache unterstreicht die genauere Betrachtung sowohl von synthetischen und natürlichen Hautersatzmaterialien als auch der Bedeutung von modernen Tissue-Engineering-Strategien. Welche Wundauflagen und Dressings sind bei thermischen Läsionen geeignet und nach welchen Kriterien lassen sich diese Produkte gruppieren? Zunächst sei deshalb Augenmerk auf eine Einteilung der Hautersatzmaterialien gelegt, die bereits auf dem Markt zugelassen sind und ihre Anwendung finden.

Das erste Kriterium zur Auswahl eines geeigneten Hautersatzmaterials stellt der Verbrennungsgrad des Patienten dar, was besonders in Bezug auf die klinische Vorgehensweise sinnvoll erscheint. Eine Anwendung von den im Hauptteil bereits beschriebenen Antiseptika ergänzt den Einsatz von Wundauflagen (siehe Tabelle 6). Bei den Verbrennungsgraden IIa und IIb sollten moderne temporäre Hautersatzmaterialien wie beispielsweise Suprathel® zum Einsatz kommen. Alternativ besteht die Möglichkeit klassische Feuchtverbände, also Fettgaze und feuchte Kompressen zu verwenden. Essentiell wichtig ist die Tatsache, dass ab Verbrennungsgrad IIb auch tiefe Dermisanteile mit epidermalen Stammzellen nahe der Basalmembran und nahe der Hautanhangsgebilde betroffen sind. In diesem Fall ist bei Verwendung von rein epidermalen Hautersatzmaterialien nicht mehr mit einer suffizienten Wundheilung zu rechnen, vielmehr ist zunächst ein Dermisersatz und dann eine Transplantation unumgänglich. Es lassen sich also die für geringgradige thermische Läsionen geeigneten synthetischen epidermalen Hautersatzmaterialien von der großen Gruppe der synthetischen Dermisersatzmaterialien für höhergradige Läsionen abgrenzen. Synthetischer temporärer epidermaler Hautersatz wie Suprathel® fördert die Wundheilung, erhält ein feuchtes Wundmilieu, hat schmerzlindernde Eigenschaften und wird in der Regel über einen Zeitraum von mehreren Wochen vollständig resorbiert bzw. die davon nicht resorbierbaren Anteile abgestoßen. Wichtig erscheint an dieser Stelle außerdem zu erwähnen, dass die genannten temporären epidermalen Hautersatzmaterialien häufig mit antiseptischen Zusätzen kombiniert werden. Dabei kommen die im Hauptteil bereits beschriebenen Antiinfektiva zum Einsatz. Ein zentrales Problem stellt deren Zytotoxizität dar. Eine effektive antiseptische Wirksamkeit und eine gleichzeitig möglichst vernachlässigbare negative Beeinflussung der ortsständigen Zellen sind kaum miteinander zu vereinen. Die Wundheilung ist ein komplexer kaskadenartig ablaufender Prozess, an dem eine

Vielzahl von unterschiedlichen Zellen und Faktoren beteiligt sind, welche äußerst empfindlich auf eine Beeinflussung durch antiseptisch wirksame Substanzen reagieren. Gerät dieses sensible Gleichgewicht ins Wanken, muss mit einer beträchtlichen Verzögerung der Wundheilung gerechnet werden. Im direkten Vergleich weist nach Hirsch et al. (2009) Polyhexanid *in vitro* die geringsten zytotoxischen Effekte auf und scheint die Wundheilung am wenigsten zu beeinflussen. Zukünftig sind unbedingt weiterführende toxikologische und zytotoxische Analysen erforderlich, um eine noch gezieltere Anwendung mit möglichst vernachlässigbaren Nebenwirkungen bei der Kombination von synthetischem Hautersatzmaterial und antiseptisch wirksamen Substanzen zu gewährleisten. Dressings mit Silberzusätzen sollten aufgrund ihrer starken Zytotoxizität möglichst nur in infizierten Wunden verwendet werden (Paddle-Ledinek et al. 2006).

Neben dem Verbrennungsgrad ist des Weiteren der prozentuale Anteil der verbrannten Körperoberfläche (VKOF (%)) des Patienten für weitere therapeutische Schritte ausschlaggebend. Entsprechend der VKOF kommen vor allem Spalthauttransplantate als aktueller Goldstandard, seltener Vollhauttransplantate und Lappenplastiken zum Einsatz. Damit ist es möglich eine Körperoberfläche von bis zu 65% mit autologer Haut zu versorgen. Die begrenzte Verfügbarkeit von transplantierbarer Haut stellt die Medizin vor eine immense Herausforderung. Eine definitive, einzeitige und suffiziente Wundversorgung auch von großflächigen thermischen Läsionen mit einer VKOF > 65% bleibt dabei das erstrebenswerte Ziel. An dieser Stelle erscheint es nun interessant die Gruppe des natürlichen Hautersatzes genauer zu untergliedern. Dabei ist es sinnvoll temporäre und definitive Methoden zu differenzieren. Allogene Fremdhaut kann allein oder in Kombination mit autologen Mesh-Grafts mithilfe der Sandwich-Technik zum Einsatz kommen und wird als temporäres Hautersatzverfahren betrachtet. In der Gruppe des natürlichen definitiven Hautersatzes sind die bereits erwähnten verschiedenen autologen Transplantatetechniken zu nennen.

Grundsätzlich kommt neben der beschriebenen Einteilung entsprechend des therapeutischen Vorgehens auch eine Untergliederung der Hautersatzmaterialien nach ihrer spezifischen Materialzusammensetzung infrage. Dabei erscheint eine Unterscheidung zwischen Silikonen, Kollagenen sowie natürlichen und synthetischen Polymeren sinnvoll.

Tissue-Engineering-Strategien stehen in vielen medizinischen Bereichen seit mehreren Jahrzehnten im Mittelpunkt zahlreicher Forschungsprojekte und nehmen in den einzelnen medizinischen Fachrichtungen eine wichtige Position ein. Besonders in der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie weisen sie eine lange Historie auf und bisweilen ist eine Reihe von Teilerfolgen zu verzeichnen (Meurer et al. 2009). Auch im Bereich der dermalen Ersatzverfahren spielen Methoden zum „Skinengineering“ eine aufstrebende Rolle und gewinnen zunehmend an Wichtigkeit. Dennoch muss man festhalten, dass die komplexe dreidimensionale Struktur der Haut die Entwicklung eines vollschichtigen *in vitro* kultivierten Hautersatzes nach wie vor schwer umsetzbar macht. Die individuelle Gestaltung von Hautersatzmaterialien im Rahmen des „Skinengineering“ erzielt in Langzeitstudien bezüglich der Geweberegeneration und Integration immer bessere Ergebnisse und offenbart somit ein großes Potenzial für die zukünftige Behandlung nicht nur von thermischen Läsionen, sondern auch von infizierten und chronischen Wunden. Im weiteren Verlauf der Diskussion sei deshalb auch auf diesen Punkt genauer eingegangen.

Im Rahmen des Tissue-Engineerings entstandene Hautersatzmaterialien sind in drei Gruppen einzuteilen: kultivierte autologe Keratinozyten (CEA), Dermisersatzmaterialien sowie mehrschichtiger zellbesiedelter autologer Hautersatz (Lehnhardt et al. 2016). Häufig findet man in der aktuellen Literatur auch eine Einteilung in dermale, epidermale sowie dermo-epidermale Verfahren, was im Wesentlichen der vorausgegangenen Einteilung entspricht. Entscheidendes Kriterium für beide Einteilungen ist der Verbrennungsgrad. So ist erneut das Ausmaß der thermischen Läsion in den tiefen dermalen Anteilen ausschlaggebend für die Anforderungen an ein *in vitro* kultiviertes Hautersatzmaterial. Dermale Hautersatzmaterialien finden aktuell meist Anwendung in Kombination mit autologen Spalthauttransplantaten oder Keratinozytensheets, die dann über Produkten wie Integra® oder Matriderm® appliziert werden. Keines der Verfahren ermöglicht bisher aber zufriedenstellende funktionelle und kosmetische Langzeitergebnisse, was eine weiterführende Forschung, vor allem in Richtung dermo-epidermaler Ersatzmaterialien unterstreicht (Böttcher-Haberzeth et al. 2010; Schneider et al. 2009).

Es existiert eine große Bandbreite an Ansätzen zur Herstellung von neuen Hautersatzmaterialien, die unterschiedliche Charakteristika aufweisen. Nicholas et al. (2016b) definieren eine Reihe von grundlegenden Eigenschaften, die für den

Entwicklungsprozess wichtig sind. Dazu gehören eine semipermeable Barrierefunktion, die Schaffung eines idealen Milieus zur Zellmigration, Anhaftung, Proliferation und Differenzierung, das Fehlen von toxischen und proinflammatorischen Eigenschaften, um eine Abstoßung zu verhindern, die Langlebigkeit und Formbarkeit des Produkts, seine biologische Abbaubarkeit sowie seine Kosteneffektivität.

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Körpers und organisiert sich in einer komplexen dreidimensionalen Struktur. Die Gestaltung der Hautersatzmaterialien basiert grundsätzlich auf drei wesentlichen Bestandteilen: einem Grundgerüst, bioaktiven Signalmolekülen, sowie verschiedenen Zellen. Jeder dieser Grundbestandteile bietet also einen Ansatzpunkt, um die Funktionalität sowie spezifische Anwendungsmerkmale eines im Rahmen des „Skengineering“ erzeugten Materials zu beeinflussen.

Das Grundgerüst besteht aus einer Kollagenmatrix, der unterschiedliche Zusätze mit verschiedenen Eigenschaften beigefügt werden. Dabei hat sich plastisch komprimiertes Kollagen Typ-I als idealer Hauptbestandteil in präklinischen Studien unter Beweis gestellt und kommt der physiologischen Zusammensetzung der natürlichen ECM nahe (Braziulis et al. 2012; Alekseeva et al. 2014). Es können aber auch weitere Kollagentypen in die Matrix integriert sein. Im Falle von Matriderm®, bei welchem das Grundgerüst aus bovinem Kollagen aufgebaut ist, kommen des Weiteren Kollagen Typ-III und -V zum Einsatz (Böttcher-Haberzeth et al. 2010). Ein nur aus Kollagen aufgebautes Gerüst ist mechanisch nicht belastbar. Aus diesem Grund ist wie Brown et al. (2005) berichten die plastische Kompression des Kollagens empfehlenswert. Alternativ kommt zur Stabilisierung des Kollagengerüsts auch ein Crosslinking mit Glykosaminoglykanen wie Chondroitinsulfat oder Hyaluronsäure infrage (Stuart and Panitch 2008; Kamel et al. 2013). Des Weiteren kann per Crosslinking in das kollagene Grundgerüst Chitosan eingebaut werden. Nach Sarkar et al. (2013) wird die Keratinozytenmigration sowie die Reepithelialisierung und somit die Wundheilung dadurch positiv beeinflusst.

Ebenso kann Gelatine, eine irreversibel denaturierte Form des Kollagens, alleine oder in Kombination mit nativem Kollagen als Gerüst des Hautersatzmaterials dienen (Shevchenko et al. 2014). Da Gelatine eine hohe Menge an Wasser zu absorbieren vermag, entsteht nach Abschluss des Herstellungsverfahrens, also beispielsweise des Gefriertrocknungsprozesses, ein poröses Grundgerüst, das die

Neovaskularisierung und Zellmigration unterstützt. Poröse Gerüste aus Kollagen und Gelatine oder aber Chitosan bieten zudem die Möglichkeit Wachstumsfaktoren und Zytokine zu inkorporieren. Diese werden dann allmählich freigesetzt und beeinflussen so die Wundheilung (Takemoto et al. 2008; Bhattarai et al. 2010).

Über die Porosität eines Gerüsts lassen sich ebenfalls einige grundlegende Eigenschaften des Hautersatzmaterials steuern. Je größer die Poren, desto höher die Zellproliferation, Migration und Vaskularisierung (Sunami et al. 2014; Joshi et al. 2013). Zur Kontrolle der Porosität haben sich vier Verfahren bewährt: das Lösungsmittelgießen und Auslaugen, die Gefriertrocknung, das Aufschäumen mit Gas und das Elektrospinnen. Eine neuere Technologie, die zunehmend an Bedeutung gewinnt, befasst sich mit dem dreidimensionalen (3D) Drucken von Biomaterialien. In vielen Teilgebieten der Medizin haben 3D-Drucker bereits Einzug gehalten (Chia and Wu 2015). Im Bereich des „Skingineering“ bieten diese die noch theoretische Möglichkeit zur präzisen Gestaltung der Porengröße sowie Geometrie des Grundgerüsts, haben aber noch Schwachpunkte in puncto Widerstandsfähigkeit und Verformbarkeit. Dies steht möglicherweise mit der aktuell noch begrenzten Dicke der mittels 3-D-Druck erzeugten Hydrogele in Zusammenhang. Dunn et al. (2006) weisen nach, dass das Zellwachstum *in vitro* in mehrschichtigen dreidimensionalen Gerüsten entsprechend des Sauerstoffangebots nur rund 200 µm ins Hydrogel reicht. Dennoch werden 3-D Drucker in Zukunft eine vielversprechende Möglichkeit zur Herstellung von Hautersatzmaterialien geben. Bis dahin bedarf es aber zahlreicher weiterführender humaner Studien, vorrangig *in vivo*. Als weiterer Zusatz kann Fibrin als Klebstoff auf dem Gerüst aufgetragen werden, um die Zelladhäsion und Migration zu unterstützen und dient gleichzeitig als Barriere zwischen dermalen und epidermalen Anteilen des Hautersatzmaterials (Han et al. 2010). Dem Kollagengerüst kann außerdem Elastin zugefügt werden. Elastin reguliert die Hautelastizität und kann die Wundkontraktion des Gerüsts reduzieren, die Narbenqualität verbessern und die Heilung insgesamt durch seine mechanischen und zellulären Eigenschaften unterstützen (Rnjak et al. 2011). Das klinisch zugelassene Hautersatzmaterial Matriderm®, das unter anderem Elastin enthält, verspricht nach Abheilung vollschichtiger dermaler Läsionen eine Elastizität, die der natürlicher Haut nahe kommt (Min et al. 2014). An dieser Stelle bleibt allerdings festzuhalten, dass Studien zum direkten Einfluss von Elastin auf die Hautzellen aktuell noch ausstehen. Weitere vielversprechende Zusätze zu im Rahmen des „Skingineering“ erzeugten

Hautersatzmaterialien, können das Polysaccharid Pullulan (Nicholas et al. 2016a), Alginat, das vor allem im Hinblick auf die zukünftig an Bedeutung gewinnenden 3D-Drucker zu erwähnen ist, Laminin oder biochemisch hergestellte Polymere sein. Auch deren Einsatz muss aber in weiterführenden präklinischen Studien erforscht werden (Nicholas et al. 2016b).

Eine zentrale Rolle spielen des Weiteren Zusätze von Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Als zweiter wichtiger Bestandteil der modernen Hautersatzmaterialien können sie Prozesse, die sich positiv auf die Wundheilung auswirken, fördern und gleichzeitig negative Vorgänge einschränken. So kann durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren die Zellmigration beschleunigt, die Neovaskularisierung gefördert, gleichzeitig aber auch eine Fibrose verhindert werden und somit die Geweberegeneration schneller, funktionell besser und ästhetisch anspruchsvoller vonstattengehen. Wachstumsfaktoren, die dabei bereits Anwendung finden oder aber ein vielversprechendes Potenzial aufweisen, sind zum Beispiel EGF, VEGF, TGF- β oder PDGF. Deren Anwendung muss jedoch noch weiter erforscht werden (Matsumoto and Kuroyanagi 2010; Xie et al. 2005; Pandit et al. 1999; Sun et al. 2007).

Wachstumsfaktoren und Zytokine steuern die kaskadenartig aufgebauten Signalwege der Wundheilung. Eine Beeinflussung dieser Prozesse ist äußerst komplex, da ein spezieller Wachstumsfaktor meist an mehreren Angriffspunkten ansetzt und unterschiedlichste Effekte erzielt. Aus diesem Grund gestaltet sich die präzise Beeinflussung eines bestimmten Zielparameters als schwierig. Die Inkorporation eines Wachstumsfaktors in ein Hautersatzmaterial hat meist mehrere, mitunter gegensätzliche Auswirkungen. So unterstützt VEGF beispielsweise die Angiogenese und Wundheilung, verstärkt gleichzeitig aber eine Fibrose und die Narbenbildung (Wilgus et al. 2008; Maurer et al. 2014). In Zukunft gilt es die verschiedenen Wechselwirkungen der unterschiedlichen Signalwege von Wachstumsfaktoren und Zytokinen weiter zu untersuchen. Es müssen eine wirksame Konzentration in situ identifiziert und geeignete Releasesysteme zur optimalen Freisetzung entwickelt werden, um so einen eindeutig vorhersagbaren und zielgerichteten Einsatz von Wachstumsfaktoren als Beigabe zu Hautersatzmaterialien zu realisieren.

Den dritten Bestandteil von Hautersatzmaterialien bilden optionale Zellzusätze. Der Zusatz von Zellen ist nicht zwingend notwendig, es existieren azelluläre

Hautersatzmaterialien wie beispielsweise Alloderm®, die lediglich die Einwanderung neuer dermaler Zellen entlang der Kollagenmatrix anregen. Vereinzelt hat sich allerdings herausgestellt, dass bereits vor Applikation ins Hautersatzmaterial integrierte Zellen die Wundheilung beschleunigen können. Dabei spielen vor allem Fibroblasten, Keratinozyten oder deren Kombination, mesenchymale Stammzellen oder Melanozyten eine wichtige Rolle (Nicholas et al. 2016b).

Nolte et al. (2008) messen vor allem verschiedenen Subpopulationen von Fibroblasten und aus dem Knochenmark gewonnenen autologen mesenchymalen Stammzellen ein enormes Potenzial für die Beeinflussung der dermalen Regenerationsfähigkeit bei und fordern zukünftig weiterführende *in vivo* Studien zu gezüchteten Hautersatzmaterialien. Dabei rücken auch unterschiedliche Differenzierungsgrade von Fibroblasten und die davon abhängige Zytokinfreisetzung in den Mittelpunkt der Forschung. So haben postmitotische Fibroblasten deutlich höhere Expressionswerte von KGF und TGF- β 1 als Progenitorzellen und stimulieren die Keratinozytenproliferation effektiver. Die Epidermis besteht zu einem Großteil aus Keratinozyten, welchen eine wichtige Barrierefunktion zukommt. Keratinozyten sind zudem essentiell für die Epithelialisierung während der Wundheilung, im Rahmen derer es zur Zellmigration ausgehend von den Wundrändern kommt. Die Zellen lösen ihre Zellkontakte auf, regulieren ihre Adhäsionsmoleküle herunter, wandern ins Wundbett ein und haften dort an (epithelial-mesenchymale Transition (EMT)). Nach ihrer Proliferation bilden sie eine basale Zellschicht aus und differenzieren sich dann im weiteren Verlauf zu den suprabasalen Zellschichten, nämlich dem Stratum spinosum, -granulosum, -lucidum und -corneum (Kalluri and Weinberg 2009; Pastar et al. 2014). Diese Migration der Keratinozyten wird unter anderem durch von Fibroblasten freigesetzten Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel KGF unterstützt. Dementsprechend empfehlen Parenteau et al. (1992) und Stark et al. (2004) die Integration von Fibroblasten in ein Hydrogel, um die Proliferation von Keratinozyten zu unterstützen, welche konsekutiv eine oberflächliche schichtförmige Epidermis ausbilden.

Außerdem geben sog. „custom made matrices“ einen vielversprechenden Ansatz zur Individualisierung und Verbesserung von Hautersatzmaterialien. Darunter versteht man die Kultivierung autologer Keratinozyten und Fibroblasten zur Integration in ein Grundgerüst. Hartmann-Fritsch et al. (2016) inokulieren eine Matrix aus einem Kollagen Typ-I Hydrogel mit nach einer Biopsie kultivierten autologen Keratinozyten

und Fibroblasten. Dabei stabilisieren sie das Hydrogel mit einem bioresorbierbaren netzartigen Gerüst, um bessere mechanische Eigenschaften des dermo-epidermalen Hautersatzes zu erreichen. Kritikpunkt bleibt an dieser Stelle allerdings die lange zelluläre Kultivierungszeit von drei bis vier Wochen. Diese Tatsache legt einen weiteren Forschungsansatz, nämlich die Entwicklung zur Beschleunigung der Kultivierungszeit autologer Zellen nahe. Bareither and Pollard (2011) fokussieren sich dabei auf eine spezielle Bioreaktoren-Technologie, von Raabe et al. (2013) kommen Ansätze zur Beeinflussung der zellulären Proliferations- und Differenzierungsfähigkeit mittels extrakorporaler Stoßwellen.

Stammzellen bieten aufgrund ihrer multipotenten Eigenschaft einen weiteren interessanten zellulären Zusatz zu Hautersatzmaterialien. Infrage kommen aus dem Knochenmark, aus Fettgewebe oder aus der Nabelschnur entnommene mesenchymale Stammzellen, die dazu in der Lage sind sich in verschiedene Zelltypen, wie Keratinozyten, Endothelzellen oder Perizyten zu differenzieren (Sasaki et al. 2008). Die Transplantation mesenchymaler Stammzellen vermag die Regenerationsfähigkeit der Haut zu beeinflussen, was als Erfolg versprechender therapeutischer Ansatz gilt (Fathke et al. 2004). Basiouny et al. (2013) demonstrieren im Tierversuch, dass die topische Injektion mesenchymaler, aus dem Knochenmark entnommener Stammzellen (BMSC) die Regeneration der Epidermis sowie die Reorganisation des Kollagens bei einem vollschichtigen Hautdefekt verbessert. Nach Badiavas and Falanga (2003) zeigt sich im Falle von chronischen Wunden die Transplantation von BMSCs der Versorgung mittels autologer Hauttransplantation sogar überlegen. Als limitierenden Faktor dieser Methode sollte man allerdings die begrenzte Verfügbarkeit sowie die Empfindlichkeit der BMSCs bedenken. Vielversprechend erscheint aktuell auch die Transplantation von Stammzellen, die aus dem Fettgewebe (AMSCs) gewonnen werden. In einer Studie erweist sich die Integration von AMSCs in ein dermales Hautersatzmaterial (Integra®) der Behandlung mit dem dermalen Hautersatzmaterial alleine hinsichtlich der Regenerationsfähigkeit überlegen (Meruane et al. 2012). Wichtig aufzuführen erscheint außerdem die Tatsache, dass die Differenzierung der Stammzellen entsprechend der mechanischen Eigenschaften des Substrats abläuft. Dies wird auch Mechanotransduktion genannt. Ein weiches Substrat unterstützt also eher die Differenzierung von MSCs in Richtung Fett-, Knorpel- oder Nervengewebe, harte Substrate in Richtung Knochen- oder Muskelgewebe (Park et al. 2011).

Entscheidender Ansatzpunkt im Hinblick auf Strategien zum „Skinengineering“ ist also die Festigkeit und Elastizität der Matrix, die der von natürlicher Haut gleichen sollte. Möglichkeiten zur Modifikation der Elastizität bieten der Einsatz unterschiedlicher Polymere zum Aufbau der Matrix sowie deren Konzentration, der Anteil der durch Crosslinking verknüpfter Polymere und verschiedene Zusätze wie beispielsweise Elastin (Okay 2009). Ein ideales Hydrogel sollte stabil genug sein, um beim Herstellungsprozess und der Applikation keinen Schaden zu nehmen, gleichzeitig sollten die dafür erforderlichen Einbußen seiner Elastizität aber möglichst gering gehalten werden, um eine gute zelluläre Migrationsfähigkeit aufrechtzuerhalten (Missirlis and Spatz 2014).

Als weiterer Zellzusatz kommen Endothelzellen aus den kleinsten Gefäßen, nämlich mikrovaskuläre Endothelzellen, infrage. Diese spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen und Heilungsvorgängen. Möglicherweise sind sie, eingebettet in eine dreidimensionale extrazelluläre Matrix aus vernetztem Fibrin oder Kollagen Typ-I bzw. porösen Biomaterialien, dazu in der Lage bei Kultivierung ein mikropilläres Netzwerk auszubilden. Dieses soll Anschluss an die Wundbettversorgung erhalten (Unger et al. 2007; Feng et al. 2013). Weitere Studien *in vivo* und Analysen zu den genauen Tissue-Engineering-Parametern stehen dazu aktuell noch aus. Melanozyten sind neben den Keratinozyten ebenfalls wichtiger zellulärer Bestandteil der Epidermis. Sie sind für die Melaninproduktion, dem Pigment, das für die Hautfarbe verantwortlich ist, zuständig. Zusätze dieser Zellen zu Hautersatzmaterialien unterstützen also die natürliche Färbung der neu gebildeten Haut und verbessern das ästhetische Langzeitergebnis (Hachiya et al. 2005). Prinzipiell sollten in Zukunft aber erst einmal die funktionellen Verbesserungen der Hautersatzmaterialien im Vordergrund stehen. Makrophagen bieten, aufgrund ihrer wichtigen Rolle beim Ablauf der Wundheilung und ihrer Fähigkeit zur Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine, möglicherweise einen weiteren effektiven zellulären Zusatz (Bechetoille et al. 2011). Dabei handelt es sich aktuell noch um einen theoretischen Grundgedanken. *In vitro* und *in vivo* Studien zu Makrophagen und ihrer Rolle bei der Vaskularisierung von Biomaterialien existieren bereits. So kann in mehreren *in vitro* Studien belegt werden, dass in verschiedene Biomaterialien integrierte Makrophagen einen positiven Einfluss auf die Vaskularisierung nehmen (Moore and West 2019). Fraglich bleibt zunächst, ob diese Erkenntnisse unabhängig des verwendeten Biomaterials gelten. *In vivo* Studien zu dieser Fragestellung

unterstreichen die Möglichkeit durch individuell modifizierte synthetische oder natürliche Biomaterialien gezielt Einfluss auf die von Makrophagen ausgelöste Gefäßformation nehmen zu können (Krieger et al. 2016). Bezüglich eines Zusatzes von gezüchteten Haarfollikeln und ekkrinen Schweißdrüsen beschränkt sich die Forschung bisweilen auf *in vitro* Untersuchungen, bietet aber dennoch einen naheliegenden und vielversprechenden Ansatz für die weitere Entwicklung und Verbesserung von vollschichtigen Hautersatzmaterialien (Sriwiriyanont et al. 2013; Huang et al. 2010). Weiterführende Studien zum Thema stehen aktuell aber noch aus. Deren tatsächliche Integration in Hautersatzmaterialien ist noch weit vom klinischen Einsatz entfernt.

Außerdem gilt es Zielmarker zu testen, mit deren Hilfe eine Aussage über die Qualität des Hautersatzmaterials getroffen werden kann. Diesbezüglich schlagen Lavoie et al. (2011) Zytokeratin 19 (K19) als Keratinozyten-Stammzellmarker für eine funktionsfähige Epidermis nach Transplantation eines Hautersatzmaterials vor. Alternativ beschreiben Li et al. (1998) Intergrin α -6 (in hoher Expression) in Kombination mit dem Transferrin-Rezeptor CD71 (niedrig exprimiert) als weiteren Marker für Keratinozyten-Stammzellen. Histologisch ist die Ausbildung einer Hornschicht als zuverlässiger Marker für den Abschluss der Differenzierung der Keratinozyten zu betrachten.

In Zukunft gilt es nun die gesammelten Erkenntnisse zur Entwicklung eines idealen vollschichtigen Hautersatzes zusammenzutragen. Dabei sollte der Schwerpunkt vor allem auf funktionellen Aspekten liegen, aber auch die Ästhetik der Hautersatzmaterialien darf keineswegs in den Hintergrund geraten. Darüber hinaus sollten vor allem *in vivo* Studien zu diesen im Rahmen des Tissue-Engineering hergestellten Hautersatzmaterialien in den zentralen Fokus gerückt werden. Es sind zahlreiche weiterführende randomisierte Kontrollstudien mit Langzeit-follow-up erforderlich, um eine evidenzbasierte Aussage über die Narbenbildung und Hautqualität nach der Verwendung von dermo-epidermalen Produkten treffen zu können.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Thermische Läsionen umfassen gewebespezifische Veränderungen, die durch Hitze oder Kälte hervorgerufen werden können. Chemische Noxen sowie die Durchleitung von elektrischem Strom verursachen mit thermischen Läsionen vergleichbare histopathologische dermale Veränderungen. Dabei beeinflussen letztlich die Temperaturhöhe und die Einwirkdauer der Noxe das Ausmaß des Gewebeschadens, welcher makroskopisch sowie mikroskopisch klassifiziert werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen herauszuarbeiten. Es soll eruiert werden, ob die gewebespezifischen Veränderungen Rückschlüsse auf die Ätiologie einer thermischen Läsion zulassen. Des Weiteren stehen Möglichkeiten zum Monitoring sowie zur gezielten Unterstützung der Wundheilung im Fokus der Arbeit. In einer umfassenden Literaturrecherche wurden im Zeitraum von 2018 bis 2022 Daten zusammengetragen.

In der vorliegenden Arbeit konnte deutlich gemacht werden, dass Erkenntnisse aus der Therapie von chronischen Wunden das Potenzial offenbaren, das Stadium der Wundheilung zu erkennen, auftretende Komplikationen rechtzeitig zu detektieren und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Brandwunden übertragbar sind. Eine Reihe von Faktoren nehmen Einfluss auf die Heilung chronischer Wunden, dazu zählen unter anderem der pH-Wert, die Oxygenierung, das Mikrobiom der Haut und der Gehalt an Wachstumsfaktoren. Daraus lassen sich einerseits diagnostische, zum Beispiel polarographische Elektroden-Sauerstoffmesssysteme und andererseits therapeutische Ansätze, wie die hyperbare Sauerstofftherapie, ableiten. Es fehlt zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch an evidenzbasierten Daten klinischer Studien, deren Ziel eine genaue histopathologische Untersuchung sowie die kontinuierliche Aufzeichnung von Parametern zum Monitoring der Wundheilungsprozesse sein sollte. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Wundheilung trägt zur stetigen Weiterentwicklung von modernen Wundaufgaben, Hautersatzmaterialien und Tissue-Engineering-Strategien bei. Dabei geht der Entwicklungstrend in Richtung personalisierte Medizin. Eine auf die patientenspezifische pathophysiologische Ausgangssituation individuell abgestimmte Therapiestrategie und eine Defektdeckung mit einem adäquaten Vollhautersatz nach biomimetischem Konzept sind dabei das langfristige Ziel.

6. ANHANG

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuner-Regel nach Wallace

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Entstehung des Volumenmangelschocks

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Entstehung des Inhalationstraumas

Abbildung 4: Zonen nach Jackson, Verbrennungsgrade I - III, Aufbau der Haut

Abbildung 5: Kollagenkonfiguration

Abbildung 6: Verschiedene elektrochirurgische Einstellungsmodi

Abbildung 7: Spannung-Zeit-Diagramme bei unterschiedlichen elektrochirurgischen Einstellungsmodi

Abbildung 8: Merkhilfen Ohm'sches Gesetz und elektrische Leistung

Abbildung 9: Stadien der Wundheilung nach thermischem Trauma

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturrecherche zum Thema Brandwunden

Tabelle 2: Literaturrecherche zum Thema Elektrochirurgie

Tabelle 3: Literaturrecherche zum Thema Wundheilung

Tabelle 4: Verwendete Software

Tabelle 5: ABSI - abbreviated burn severity index

Tabelle 6: Stadienabhängige Therapie

6.3 Abkürzungsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

ABSI	abbreviated burn severity index
AMSC	aus Fettgewebe gewonnene mesenchymale Stammzellen
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASIC	acid-sensing ion channel
ATP	Adenosintriphosphat
BMSC	aus Knochenmark gewonnene mesenchymale Stammzellen
bzw.	beziehungsweise
CA	Kalifornien, Bundesstaat der USA
ca.	circa = ungefähr, annähernd
CEA	cultured epithelial autograft = kultivierte epidermale Transplantate
CO ²	Kohlen(stoff)dioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX-2	Zyklooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
CTGF	connective tissue growth factor
DGV	deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECM	extrazelluläre Matrix
EGF	epithelial growth factor
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
<i>et al.</i>	und andere
<i>ex vivo</i>	außerhalb des Lebendigen
f.	und folgende (Seite)
ff	und folgende (Seiten)
FGF	fibroblast growth factor
FSTL-1	follistatin-related protein-1
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HF	Flusssäure
IL-1	Interleukin-1

IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
Inc.	Incorporated Company
<i>in vitro</i>	im Glas; außerhalb des Organismus durchgeführte Experimente
<i>in vivo</i>	im Lebendigen
IP-10	interferon-inducible protein 10
JAK/STAT	Janus-Kinase/signal transducer and activator of transcription
K19	Zytokeratin 19
KG	Körpergewicht
KGF	keratinocyte growth factor
KHK	koronare Herzkrankheit
LLI	Luminescence Lifetime Imaging
LMWD	low molecular weight dextran = niedermolekulares Dextran
L-NAME	N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester
LPA	Lysophosphatidsäure
LX	Lipoxine
miR-132	microRNA-132
miR-198	microRNA-198
MMP	Matrix-Metalloprotease
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MRSA	Methicillin-resistente Staphylokokken
MSC	mesenchymale Stammzellen
NHE-1	sodium-hydrogen antiporter-1
NLM	National Library of Medicine
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂ ⁻	Superoxidanion
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBM	Photobiomodulation
PDGF	platelet derived growth factor
PDGF-BB	platelet derived growth factor-BB
PHMB	Polyhexamethylenbiguanid = Polyhexanid
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pSi	poröses Silizium

pSi MPs	poröses Silizium Mikropartikel
PVP-Jod	Povidon-Jod
RFID	radio-frequency identification
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reactive oxygen species
S.	Seite bzw. Seiten
S. aureus	Staphylococcus aureus
SIRS	systemic inflammatory response syndrome = systemische Inflamationsreaktion
sog.	sogenannt
TBSA	total body surface area
TGF- α	transforming growth factor-alpha
TGF- β	transforming growth factor-beta
TGF- β 1	transforming growth factor-beta 1
TGF- β 3	transforming growth factor-beta 3
TNF- α	tumor necrosis factor-alpha
TRPV	transient receptor potential vanilloid channel
TSG-6	TNF- α stimulated gene 6 = TNF- α -stimuliertes Gen 6
USA	United States of America
VEGF	vascular-endothelial growth factor
VEGF-A	vascular-endothelial growth factor-A
VKOF (%)	Anteil der verbrannten Körperoberfläche in %
WHO	World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation
3-D	dreidimensional

Verwendete Maßeinheiten

A	Ampere
cal	Kalorie
d	Tag
g	Gramm
h	Stunde
Hg	Quecksilbersäule
Hz	Herz
l	Liter

m	Meter
mol	Mol
min	Minute
sec	Sekunde
V	Volt
W	Watt

Formelzeichen und Größe, (Einheit)

I	Stromstärke (A)
P	Leistung (W)
R	elektrischer Widerstand (Ω)
t	Zeit (sec)
U	Spannung (V)

Verwendete Präfixe für Maßeinheiten

G	Giga = Milliarde
k	Kilo = Tausend
m	Milli = Tausendstel
μ	Mikro = Millionstel
n	Nano = Milliardstel

Verwendete Sonderzeichen

$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
Ω	Ohm
%	Prozent
®	registered Trade Mark
&	und
\geq	größer oder gleich
\leq	kleiner oder gleich
>	größer
<	kleiner

7. LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann K, Wallner S, Brochhausen C, Schreml S. Expression Profiles of ASIC1/2 and TRPV1/4 in Common Skin Tumors. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 6024.
- Adams HA, Trentz O. Die Erstversorgung des polytraumatisierten Patienten. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. 2007(48):73–94.
- Advincula AP, Wang K. The evolutionary state of electrosurgery: where are we now? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(4):353–8.
- Aguayo-Becerra OA, Torres-Garibay C, Macias-Amezcuca MD, Fuentes-Orozco C, Chavez-Tostado MdG, Andalon-Duenas E, et al. Serum albumin level as a risk factor for mortality in burn patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7):940–5.
- Aizawa K, Sato S, Saitoh D, Ashida H, Obara M. Photoacoustic monitoring of burn healing process in rats. *J Biomed Opt*. 2008;13(6):64020.
- Aleemardani M, Trikić MZ, Green NH, Claeysens F. The Importance of Mimicking Dermal-Epidermal Junction for Skin Tissue Engineering: A Review. *Bioengineering (Basel)* 2021.
- Alekseeva T, Unger RE, Brochhausen C, Brown RA, Kirkpatrick JC. Engineering a microvascular capillary bed in a tissue-like collagen construct. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(19-20):2656–65.
- Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. Unipolar radiofrequency treatment to improve the appearance of cellulite. *J Cosmet Laser Ther*. 2008a;10(3):148–53.
- Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. Unipolar versus bipolar radiofrequency treatment of rhytides and laxity using a mobile painless delivery method. *Lasers Surg Med*. 2008b;40(7):446–53.
- Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg*. 1997;132(9):991–6.
- Allgöwer MD. The Cellular Basis of Wound Repair. *Br. J. Surg*. 1956;44(183):111.
- American Burn Association. Inhalation injury: Diagnosis. *J Am Coll Surg*. 2003;196(2):307–12.
- Andel H, Kamolz LP, Horauf K, Zimpfer M. Nutrition and anabolic agents in burned patients. *Burns*. 2003;29(6):592–5.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3 – Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen. 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-001l_S2k_Behandlung-thermischer-Verletzungen-des-Erwachsenen_2021-07.pdf.
- Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e. V. Verbrennungsregister - Jahresbericht 2017 für den Zeitraum Jan.-Dez. 2016. 2016. <https://www.verbrennungsmedizin.de/pdf/2017/Jahresbericht-VR-2017-gesamt.pdf>.

- Arbeitsgruppe Verbrennungsregister der Deutschen Gesellschaft für
Verbrennungsmedizin e. V. Verbrennungsregister - Jahresbericht 2021 für den
Zeitraum Jan. - Dez. 2020. 2021.
https://verbrennungsmedizin.de/files/dgv_files/pdf/jahresbericht/Jahresbericht%202021%20Klinik%20100%20gesamt.pdf.
- Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA.
Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-
risk patients. *Am J Med.* 2007;120(12):1042–6.
- Artz CP. Historical aspects of burn management. *Surg Clin North Am.*
1970;50(6):1193–200.
- Aschoff R. Therapy of hypertrophic scars and keloids. *Hautarzt.* 2014;65(12):1067-
77; quiz 1078-9.
- Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound
infection control and healing: Review of the literature. *Burns.* 2007;33(2):139–48.
- Auxenfans C, Menet V, Catherine Z, Shipkov H, Lacroix P, Bertin-Maghit M, et al.
Cultured autologous keratinocytes in the treatment of large and deep burns: a
retrospective study over 15 years. *Burns.* 2015;41(1):71–9.
- Babilas P, Lamby P, Prantl L, Schreml S, Jung EM, Liebsch G, et al. Transcutaneous
pO₂ imaging during tourniquet-induced forearm ischemia using planar optical
oxygen sensors. *Skin Res Technol.* 2008;14(3):304–11.
- Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived
cells. *Arch Dermatol.* 2003;139(4):510–6.
- Bailey AJ, Sims TJ, Le L, bazin S. Collagen polymorphism in experimental
granulation tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;66(4):1160–5.
- Bareither R, Pollard D. A review of advanced small-scale parallel bioreactor
technology for accelerated process development: current state and future need.
Biotechnol Prog. 2011;27(1):2–14.
- Barnea Y, Amir A, Leshem D, Zaretski A, Weiss J, Shafir R, Gur E. Clinical
comparative study of aquacel and paraffin gauze dressing for split-skin donor site
treatment. *Ann Plast Surg.* 2004;53(2):132–6.
- Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in
physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):410–22.
- Barros SC, Martins JA, Marcos JC, Cavaco-Paulo A. Characterization of potential
elastase inhibitor-peptides regulated by a molecular switch for wound dressings
applications. *Enzyme Microb Technol.* 2012;50(2):107–14.
- Basiouny HS, Salama NM, Maadawi ZME, Farag EA. Effect of bone marrow derived
mesenchymal stem cells on healing of induced full-thickness skin wounds in
albino rat. *Int J Stem Cells.* 2013;6(1):12–25.
- Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe
burns. *Ann N Y Acad Sci.* 1968;150(3):874–94.
- Bechetoille N, Vachon H, Gaydon A, Boher A, Fontaine T, Schaeffer E, et al. A new
organotypic model containing dermal-type macrophages. *Exp Dermatol.*
2011;20(12):1035–7.
- Behm B, Babilas P, Landthaler M, Schreml S. Cytokines, chemokines and growth
factors in wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):812–20.

- Behr B, Megerle KO, Germann G, Kloeters O. New concepts in local burn wound therapy. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2008;40(6):361–6.
- Bettman RB, Crohn NN. Diathermy in the production of deep temperature. *JAMA.* 1927;88(8):532.
- Bhattacharya S, Mishra RK. Pressure ulcers: Current understanding and newer modalities of treatment. *Indian J Plast Surg.* 2015;48(1):4–16.
- Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(1):83–99.
- Böttcher-Haberzeth S, Biedermann T, Reichmann E. Tissue engineering of skin. *Burns.* 2010;36(4):450–60.
- Boyce ST, Lalley AL. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care. *Burns Trauma.* 2018;6:4.
- Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):185–206.
- Braziulis E, Diezi M, Biedermann T, Pontiggia L, Schmucki M, Hartmann-Fritsch F, et al. Modified plastic compression of collagen hydrogels provides an ideal matrix for clinically applicable skin substitutes. *Tissue Eng Part C Methods.* 2012;18(6):464–74.
- Bridenstine JB. Use of ultra-high frequency electrosurgery (radiosurgery) for cosmetic surgical procedures. *Dermatol Surg.* 1998;24(3):397–400.
- Brill AI. Energy systems for operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998;5(4):333-45, quiz 347-9
- Brill AI. Bipolar electrosurgery: Convention and innovation. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;51(1):153–8.
- Brochhausen C, Schmitt VH, Rajab TK, Planck CNE, Kramer B, Wallwiener M, et al. Intraperitoneal adhesions--an ongoing challenge between biomedical engineering and the life sciences. *J Biomed Mater Res A.* 2011;98(1):143–56.
- Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CNE, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6):1256–74.
- Bronzino JD, editor. *The biomedical engineering handbook.* 3rd ed. Boca Raton, Florida [etc.]: CRC Press; 2006.
- Broughton G2, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
- Brown RA, Wiseman M, Chuo C-B, Cheema U, Nazhat SN. Ultrarapid Engineering of Biomimetic Materials and Tissues: Fabrication of Nano- and Microstructures by Plastic Compression. *Adv. Funct. Mater.* 2005;15(11):1762–70.
- Bruch, H.P., Trentz O., editor. *Berchtold Chirurgie.* 6th ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2013.
- Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE, Cochran A, Edelman LS, Saffle JR. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch Surg.* 2007;142(6):546-51; discussion 551-3.
- Burdick JA, Murphy WL. Moving from static to dynamic complexity in hydrogel design. *Nat Commun.* 2012;3:1269.

- Busche MN, Herold C, Schedler A, Knobloch K, Vogt PM, Rennekampff H-O. The Biobrane glove in burn wounds of the hand. Evaluation of the functional and aesthetic outcome and comparison of costs with those of conventional wound management. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2009;41(6):348–54.
- Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg.* 2008;206(4):731–41.
- Chan S, Horner SR, Fauchet PM, Miller BL. Identification of Gram negative bacteria using nanoscale silicon microcavities. *J Am Chem Soc.* 2001;123(47):11797–8.
- Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng.* 2015;9:4.
- Cho Lee A-R, Leem H, Lee J, Park KC. Reversal of silver sulfadiazine-impaired wound healing by epidermal growth factor. *Biomaterials.* 2005;26(22):4670–6.
- Christie RV. An experimental study of diathermy : VI. Conduction of high frequency currents trough the living cell. *J Exp Med.* 1928;48(2):235–46.
- Christie RV, Binger CA. An experimental study of diathermy : IV. Evidence for the penetration of high frequency currents through the living body. *J Exp Med.* 1927;46(5):715–34.
- Christie RV, Loomis AL. The relation of frequency to the physiological effects of ultra-high frequency currents. *J Exp Med.* 1929;49(2):303–21.
- Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:355–67.
- Clark LC, Wolf R, Ganger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J Appl Physiol.* 1953;6(3):189–93.
- Colohan SM. Predicting Prognosis in Thermal Burns With Associated Inhalational Injury: A Systematic Review of Prognostic Factors in Adult Burn Victims. *Journal of Burn Care & Research.* 2010;31(4):529–39.
- Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J Immunol.* 2001;166(6):3873–81.
- Courey MS, Fomin D, Smith T, Huang S, Sanders D, Reinisch L. Histologic and physiologic effects of electrocautery, CO2 laser, and radiofrequency injury in the porcine soft palate. *Laryngoscope.* 1999;109(8):1316–9.
- Covidien Energy-based Professional Education. Principles of Electrosurgery. 2008. http://www.asit.org/assets/documents/Prinicpals_in_electrosurgery.pdf.
- Cushing H, Bovie WT, Surgical Publishing Company of Chicago. Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors. Chicago: Surgical Pub. Co; 1928.
- d'Arsonval J-A. Action physiologique des courants alternatifs. *Seances Soc. Biol.* 1891(Vol. 3, no. 15):pp. 283-286.
- Daigeler A, Kapalschinski N, Lehnhardt M. Therapy of burns. *Chirurg.* 2015;86(4):389–401.
- Dargaville TR, Farrugia BL, Broadbent JA, Pace S, Upton Z, Voelcker NH. Sensors and imaging for wound healing: A review. *Biosens Bioelectron.* 2013;41:30–42.
- Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: Initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry.* 1991;30(43):10363–70.

- Davis CF, Moore FD, JR, Rodrick ML, Fearon DT, Mannick JA. Neutrophil activation after burn injury: contributions of the classic complement pathway and of endotoxin. *Surgery*. 1987;102(3):477–84.
- Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):796–809.
- Day AJ, Milner CM. TSG-6: A multifunctional protein with anti-inflammatory and tissue-protective properties. *Matrix Biol*. 2019;78-79:60–83.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228.
- Demling RH. Smoke inhalation lung injury: An update. *Eplasty*. 2008;8:e27.
- Deniz M, Borman H, Seyhan T, Haberal M. An effective antioxidant drug on prevention of the necrosis of zone of stasis: N-acetylcysteine. *Burns*. 2013;39(2):320–5.
- Despa F, Orgill DP, Neuwald J, Lee RC. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns*. 2005;31(5):568–77.
- Diener H, Debus E, Herberger SK, Heyer K, Augustin M, Tigges W, et al. Versorgungssituation gefäßmedizinischer Wunden in Deutschland. *Gefäßchirurgie*. 2017;22(8):548–57.
- Doyle JW, Roth TP, Smith RM, Li YQ, Dunn RM. Effects of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro. *J Biomed Mater Res*. 1996;32(4):561–8.
- Dugan RC, Nance FC. Enzymatic burn wound debridement in conventional and germ-free rats. *Surg Forum*. 1977;28:33–4.
- Dunn JCY, Chan W-Y, Cristini V, Kim JS, Lowengrub J, Singh S, Wu BM. Analysis of cell growth in three-dimensional scaffolds. *Tissue Eng*. 2006;12(4):705–16.
- Eagelstein WH, Iriondo M, Laszlo K. A composite skin substitute (graftskin) for surgical wounds. A clinical experience. *Dermatol Surg*. 1995;21(10):839–43.
- ECRI. Higher currents, greater risks: Preventing patient burns at the return-electrode site during high-current electrosurgical procedures. *Health Devices*. 2005;34(8):273–9.
- Edrich J, Cookson CC. Electrosurgical dispersive electrodes heat cutaneous and subcutaneous skin layers. *Med Instrum*. 1987;21(2):81–6.
- Eggleston JL, Maltzahn WW von, editors. Electrosurgical devices: In: Bronzino JD, editor. *The biomedical engineering handbook*. 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2000.
- Ehrlich HP, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair Regen*. 1996;4(2):203–10.
- Ehrlich HP, Desmoulière A, Diegelmann RF, Cohen IK, Compton CC, Garner WL, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am J Pathol*. 1994;145(1):105–13.
- Elliott JA. Electrosurgery. Its use in dermatology, with a review of its development and technologic aspects. *Arch Dermatol*. 1966;94(3):340–50.

- Eming SA, Kaufmann J, Löhner R, Krieg T. Chronic wounds. Novel approaches in research and therapy. *Hautarzt*. 2007;58(11):939–44.
- Fathke C, Wilson L, Hutter J, Kapoor V, Smith A, Hocking A, Isik F. Contribution of bone marrow-derived cells to skin: collagen deposition and wound repair. *Stem Cells*. 2004;22(5):812–22.
- Fatima R, Bittar K, Aziz M. Infliximab. In: StatPearls. Treasure Island (FL); 2020.
- Fauchet PM. Porous Silicon: Photoluminescence and Electroluminescent Devices. In: Lockwood DJ, ed. *Semiconductors and Semimetals : Light Emission in Silicon: From Physics to Devices*. Elsevier; 1997. p. 205–252.
- Feng X, Tonnesen MG, Mousa SA, Clark RAF. Fibrin and collagen differentially but synergistically regulate sprout angiogenesis of human dermal microvascular endothelial cells in 3-dimensional matrix. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:231279.
- Fietzek PP, Kühn K. The primary structure of collagen. *Int Rev Connect Tissue Res*. 1976;7:1–60.
- Fleck CA, Simman R. Modern collagen wound dressings: function and purpose. *J Am Col Certif Wound Spec*. 2010;2(3):50–4.
- Förch A, Wallner S, Zeman F, Ettl T, Brochhausen C, Schreml S. Expression of Proton-Sensitive GPR31, GPR151, TASK1 and TASK3 in Common Skin Tumors. *Cells* 2021, 11(1):27.
- Forrest L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. *Br J Surg*. 1983;70(3):133–40.
- Friedman J. The technical aspects of electrosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973;36(2):177–87.
- Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560–82.
- Gabriel C, Gabriel S, Corthout E. The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Phys Med Biol*. 1996;41(11):2231–49.
- Gahr RH. *Handbuch der Thorax-Traumatologie*. Hamburg: Einhorn-Press; 2007.
- Gallagher G, Rae CP, Kinsella J. Treatment of pain in severe burns. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(6):329–35.
- Gendron FG. *Unexplained patient burns: Investigating iatrogenic injuries*. Brea, CA: Quest Pub. Co; 1988.
- Gerding RL, Emerman CL, Efron D, Lukens T, Imbembo AL, Fratianne RB. Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine. *Ann Emerg Med*. 1990;19(2):121–4.
- Giessler GA, Deb R, Germann G, Sauerbier M. Primary treatment of burn patients. *Chirurg*. 2004;75(6):560–7.
- Glover JL, Bendick PJ, Link WJ. The use of thermal knives in surgery: Electrosurgery, lasers, plasma scalpel. *Curr Probl Surg*. 1978;15(1):1–78.
- Goertz O, Popp A, Kolbenschlager J, Vogelpohl J, Daigeler A, Ring A, et al. Intravital pathophysiological comparison of acid- and alkali-burn injuries in a murine model. *J Surg Res*. 2013;182(2):347–52.
- Gold MH, Biron JA. Treatment of acne scars by fractional bipolar radiofrequency energy. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14(4):172–8.

- Goldman, R. Growth factors and chronic wound healing: Past, present, and future. *Adv Skin Wound Care*. 2004;17(1):24–35.
- Goldman, M. P. Optimal management of facial telangiectasia. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):423–34.
- Greenwood JE, Schmitt BJ, Wagstaff MJ. Experience with a synthetic bilayer Biodegradable Temporising Matrix in significant burn injury. *Burns Open*. 2018;2(1):17–34.
- Grinnell F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol*. 2003;13(5):264–9.
- Groeneveld AB. Septic shock and multiple organ failure: treatment with haemofiltration? *Intensive Care Med*. 1990;16(8):489–90.
- Grube M, Weiss M, Walter CB, Neis F, Hoffmann S, Andress J, et al. Electrosurgery and Other Technical Advancements in Minimally Invasive Gynecological Surgery - An Update. *Surg Technol Int*. 2022;40.
- Guller U, Hervey S, Purves H, Muhlbaier LH, Peterson ED, Eubanks S, Pietrobon R. Laparoscopic versus open appendectomy: Outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg*. 2004;239(1):43–52.
- Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–29.
- Haberal M, Sakallioğlu Abali AE, Karakayali H. Fluid management in major burn injuries. *Indian J Plast Surg*. 2010;43(Suppl):S29-36.
- Hachiya A, Sriwiriyanont P, Kaiho E, Kitahara T, Takema Y, Tsuboi R. An in vivo mouse model of human skin substitute containing spontaneously sorted melanocytes demonstrates physiological changes after UVB irradiation. *J Invest Dermatol*. 2005;125(2):364–72.
- Halim AS, Khoo TL, Mohd Yusoff SJ. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. *Indian J Plast Surg*. 2010;43(Suppl):S23-8.
- 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.
- Haller HL, Giretzlehner M, Dirnberger J, Owen R. Medical documentation of burn injuries. In: Jeschke MG, Kamolz L-P, eds. *Handbook of burns*. Wien: Springer; 2012. p. 117–129.
- Hambley R, Hebda PA, Abell E, Cohen BA, Jegasothy BV. Wound healing of skin incisions produced by ultrasonically vibrating knife, scalpel, electrosurgery, and carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14(11):1213–7.
- Han C, Zhang L, Sun J, Shi H, Zhou J, Gao C. Application of collagen-chitosan/fibrin glue asymmetric scaffolds in skin tissue engineering. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010;11(7):524–30.
- Harding K, Becker K, Boykin J, Crossland M, Davis P. Diagnostics and wounds: A consensus document. *World Council of Enterostomal Therapists Journal*. 2007;29.
- Harrison DK, Walker WF. Micro-electrode measurement of skin pH in humans during ischaemia, hypoxia and local hypothermia. *J Physiol*. 1979;291:339–50.

- Hartmann B, Ottomann C. Flüssigkeits-, Schmerz-, und chirurgische Therapie des Verbrennungstraumas in den ersten Stunden nach Klinikaufnahme. *Notfall + Rettungsmedizin*. 2010;13(1):11–6.
- Hartmann B, Ekkernkamp A, Johnen C, Gerlach JC, Belfekroun C, Küntscher MV. Sprayed cultured epithelial autografts for deep dermal burns of the face and neck. *Ann Plast Surg*. 2007;58(1):70–3.
- Hartmann-Fritsch F, Biedermann T, Braziulis E, Luginbühl J, Pontiggia L, Böttcher-Haberzeth S, et al. Collagen hydrogels strengthened by biodegradable meshes are a basis for dermo-epidermal skin grafts intended to reconstitute human skin in a one-step surgical intervention. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(1):81–91.
- Haslik W, Kamolz L-P, Andel H, Meissl G, Frey M. The use of subatmospheric pressure to prevent burn wound progression: First experiences in burn wound treatment. *Zentralbl Chir*. 2004;129 Suppl 1:S62-3.
- Hauser J, Rossbach O, Langer S, Vogt P, Germann G, Steinau HU, et al. Local therapy of grade IIa burns: Efficacy and tolerability of a new hydrosome wound gel for the local treatment of grade IIa burns as compared with silver sulfadiazine ointment. *Unfallchirurg*. 2007;110(11):988–94.
- Haverkamp S, Heider J, Weiss KT, Haubner F, Ettl T, Schreml J, et al. NHE1 expression at wound margins increases time-dependently during physiological healing. *Exp Dermatol*. 2017;26(2):124–6.
- Hayes DL, Carrillo RG, Findlay GK, Embrey M. State of the science: pacemaker and defibrillator interference from wireless communication devices. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19(10):1419–30.
- Healy B, Freedman A. Infections. *BMJ*. 2006;332(7545):838–41.
- Heggens JP, Loy GL, Robson MC, Del Beccaro EJ. Histological demonstration of prostaglandins and thromboxanes in burned tissue. *J Surg Res*. 1980;28(2):110–7.
- Heggens JP, Robson MC, Manavalen K, Weingarten MD, Carethers JM, Boertman JA, et al. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med*. 1987;16(9):1056–62.
- Hemmings FJ, Farhan M, Rowland J, Banken L, Jain R. Tolerability and pharmacokinetics of the collagenase-selective inhibitor Trocade in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(5):537–43.
- Henzler D, Dembinski R, Kopp R, Hawickhorst R, Rossaint R, Kühlen R. Treatment of acute respiratory distress syndrome in a treatment center. Success is dependent on risk factors. *Anaesthesist*. 2004;53(3):235–43.
- Herndon DN, Abston S, Stein MD. Increased thromboxane B2 levels in the plasma of burned and septic burned patients. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(3):210–3.
- Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004;328(7453):1427–9.
- Hirsch T, Jacobsen F, Rittig A, Goertz O, Niederbichler A, Steinau HU, et al. A comparative in vitro study of cell toxicity of clinically used antiseptics. *Hautarzt*. 2009;60(12):984–91.
- Hobbs ER, Ratz JL, James B. Electrosurgical epilation. *Dermatol Clin*. 1987;5(2):437–44.

- Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH3, Jensen JA, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997;132(9):997-1004; discussion 1005.
- Hopf HW, Rollins MD. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(8):1183–92.
- Hopf HW, Gibson JJ, Angeles AP, Constant JS, Feng JJ, Rollins MD, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen*. 2005;13(6):558–64.
- Hoppe U, Klose R. Das Inhalationstrauma bei Verbrennungspatienten: Diagnostik und Therapie. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2005;42(5):425–39.
- Hörbrand F, Schrank C, Henckel-Donnersmarck G, Mühlbauer W. Integration of preexisting diseases and risk factors in the Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2003;38(3):151–7.
- Horn T. Wound dressings. Overview and classification. *Unfallchirurg*. 2012;115(9):774–82.
- Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, Chung KK, Hospenthal DR, Wade CE, et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg*. 2007;245(6):978–85.
- Huang S, Xu Y, Wu C, Sha D, Fu X. In vitro constitution and in vivo implantation of engineered skin constructs with sweat glands. *Biomaterials*. 2010;31(21):5520–5.
- Hunt TK, Niinikoski J, Zederfeldt B. Role of oxygen in repair processes. *Acta Chir Scand*. 1972;138(2):109–10.
- Hunt JL, Agee RN, Pruitt BA, JR. Fiberoptic bronchoscopy in acute inhalation injury. *J Trauma*. 1975;15(8):641–9.
- Hunt DR, Lane HW, Beesinger D, Gallagher K, Halligan R, Johnston D, Rowlands BJ. Selenium depletion in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1984;8(6):695–9.
- Hunyadi J, Farkas B, Bertényi C, Oláh J, Dobozy A. Keratinocyte grafting: covering of skin defects by separated autologous keratinocytes in a fibrin net. *J Invest Dermatol*. 1987;89(1):119–20.
- Huschak G, Steen M, Kaisers UX. Principles and risks of electrosurgery. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009;44(1):10–3.
- Icli B, Nabzdyk CS, Lujan-Hernandez J, Cahill M, Auster ME, Wara AKM, et al. Regulation of impaired angiogenesis in diabetic dermal wound healing by microRNA-26a. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;91:151–9.
- Jackson DM. The diagnosis of the depth of burning. *Br J Surg*. 1953;40(164):588–96.
- Jacobson RG, Flowers FP. Skin changes with aging and disease. *Wound Repair Regen*. 1996;4(3):311–5.
- Jaiswal A, Huang K-G. "Energy devices in gynecological laparoscopy - Archaic to modern era". *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6(4):147–51.
- Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970;10(12):1103–8.
- Jere SW, Abrahamse H, Houreld NN. The JAK/STAT signaling pathway and photobiomodulation in chronic wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;38:73–9.

- Jones LM, Coffey RA, Natwa MP, Bailey JK. The use of intravenous tPA for the treatment of severe frostbite. *Burns*. 2017;43(5):1088–96.
- Joshi VS, Lei NY, Walthers CM, Wu B, Dunn JCY. Macroporosity enhances vascularization of electrospun scaffolds. *J Surg Res*. 2013;183(1):18–26.
- Kaehn K. Polihexanide: a safe and highly effective biocide. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:7–16.
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420–8.
- Kamel RA, Ong JF, Eriksson E, Junker JPE, Caterson EJ. Tissue engineering of skin. *J Am Coll Surg*. 2013;217(3):533–55.
- Kamolz L-P, Andel H, Schramm W, Meissl G, Herndon DN, Frey M. Lactate: Early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns. *Burns*. 2005;31(8):986–90.
- Kapur BM, Gulati SM, Talwar JR. Low molecular dextran in the management of frostbite in monkeys. *Indian J Med Res*. 1968;56(11):1675–81.
- Kashkouli MB, Kaghazkanai R, Mirzaie AZ, Hashemi M, Parvaresh MM, Sasani L. Clinicopathologic comparison of radiofrequency versus scalpel incision for upper blepharoplasty. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24(6):450–3.
- Keck M, Selig HF, Lumenta DB, Kamolz LP, Mittlbock M, Frey M. The use of Suprathel((R)) in deep dermal burns: First results of a prospective study. *Burns*. 2012;38(3):388–95.
- Keenan KM, Rodeheaver GT, Kenney JG, Edlich RF. Surgical cautery revisited. *Am J Surg*. 1984;147(6):818–21.
- Keller U auf dem, Kumin A, Braun S, Werner S. Reactive oxygen species and their detoxification in healing skin wounds. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2006;11(1):106–11.
- Kirsch N. Telangiectasia and electrolysis. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984;10(1):9–10.
- Kligman AM, Peters L. Histologic changes of human hair follicles after electrolysis: a comparison of two methods. *Cutis*. 1984;34(2):169–76.
- Kopp J, Loos B, Spilker G, Horch RE. Correlation between serum creatinine kinase levels and extent of muscle damage in electrical burns. *Burns*. 2004;30(7):680–3.
- Koshima I, Moriguchi T, Soeda S, Murashita T. High-voltage electrical injury: electron microscopic findings of injured vessel, nerve, and muscle. *Ann Plast Surg*. 1991;26(6):587–91.
- Kremer M, Berger A. Perspektiven des künstlichen Hautersatzes: Vom biologischen Verband zur künstlichen Haut. *Dtsch Arztebl International*. 2000;97(18):A-1222.
- Kremer T, Harenberg P, Hernekamp F, Riedel K, Gebhardt MM, Germann G, et al. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J Burn Care Res*. 2010;31(3):470–9.
- Krieger JR, Ogle ME, McFaline-Figueroa J, Segar CE, Temenoff JS, Botchwey EA. Spatially localized recruitment of anti-inflammatory monocytes by SDF-1 α -releasing hydrogels enhances microvascular network remodeling. *Biomaterials*. 2016;77:280–90.
- Küntschner MV, Hartmann B. Zielparameter der Volumensubstitution nach Verbrennungstrauma. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2004;41(7):499–504.

- Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab Invest.* 1980;43(1):47–51.
- Lam PK, Chan ESY, Ho WS, Liew CT. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *Br J Biomed Sci.* 2004;61(3):125–7.
- Langer S, Botteck NM, Bosse B, Reimer K, Vogt PM, Steinau H-U, Mueller S. Effect of polyvinylpyrrolidone-iodine liposomal hydrogel on wound microcirculation in SKH1-hr hairless mice. *Eur Surg Res.* 2006;38(1):27–34.
- Lauer G, Sollberg S, Cole M, Krieg T, Eming SA. Generation of a novel proteolysis resistant vascular endothelial growth factor165 variant by a site-directed mutation at the plasmin sensitive cleavage site. *FEBS Lett.* 2002;531(2):309–13.
- Lavoie A, Fugère C, Fradette J, Larouche D, Paquet C, Beauparlant A, et al. Considerations in the choice of a skin donor site for harvesting keratinocytes containing a high proportion of stem cells for culture in vitro. *Burns.* 2011;37(3):440–7.
- Law KSK, Abbott JA, Lyons SD. Energy sources for gynecologic laparoscopic surgery: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(12):763–76.
- Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clin Dermatol.* 1994;12(1):157–69.
- Lehnhardt M, Hartmann B, Reichert B, editors. *Verbrennungschirurgie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2016.
- Leikina E, Merts MV, Kuznetsova N, Leikin S. Type I collagen is thermally unstable at body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(3):1314–8.
- Li A, Simmons PJ, Kaur P. Identification and isolation of candidate human keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):3902–7.
- Li D, Wang A, Liu X, Meisgen F, Grunler J, Botusan IR, et al. MicroRNA-132 enhances transition from inflammation to proliferation during wound healing. *J Clin Invest.* 2015;125(8):3008–26.
- Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia.* 2002;45(7):1011–6.
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol.* 1998;111(5):850–7.
- Luciano AA, Soderstrom RM, Martin DC. Essential principles of electrosurgery in operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994;1(3):189–95.
- Lund CC, Browder NC. The estimate of the areas of burn. *Surg Gyn Obstet.* 1944(79):352–8.
- Macintosh DG, Love J, Abraham NS. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(4):551–6.
- Malis LI. Electrosurgery and bipolar technology. *Neurosurgery.* 2006;58(1 Suppl):ONS1-12; discussion ONS1-12.

- Malisiewicz B, Meissner M, Kaufmann R, Valesky E. Physical and chemical emergencies in dermatology. *Hautarzt* 2018.
- Martin M, Taleb Bendiab C, Massif L, Palestino G, Agarwal V, Cuisinier F, Gergely C. Matrix metalloproteinase sensing via porous silicon microcavity devices functionalized with human antibodies. *Phys. Status Solidi C*. 2011;8(6):1888–92.
- Martinez Villen G, Garcia Bescos G, Rodriguez Sosa V, Morandeira Garcia JR. Effects of haemodilution and rewarming with regard to digital amputation in frostbite injury: An experimental study in the rabbit. *J Hand Surg Br*. 2002;27(3):224–8.
- Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):520–30.
- Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4(4):411–20.
- Matsumoto Y, Kuroyanagi Y. Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010;21(6-7):715–26.
- Matsumura H, Gondo M, Imai R, Shibata D, Watanabe K. Chronological histological findings of cultured epidermal autograft over bilayer artificial dermis. *Burns*. 2013;39(4):705–13.
- Matzeu G, Losacco M, Parducci E, Pucci A, Dini V, Romanelli M, Di Francesco F. Skin temperature monitoring by a wireless sensor. In: *IECON 2011 - 37th Annual Conference of IEEE Industrial Electronics*; 11/7/2011 - 11/10/2011; Melbourne, Vic, Australia. Piscataway, NJ: IEEE: IEEE; 2011. p. 3533–3535.
- Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1880–7.
- Mausberg R, Visser H, Aschoff T, Donath K, Kruger W. Histology of laser- and high-frequency-electrosurgical incisions in the palate of pigs. *J Craniomaxillofac Surg*. 1993;21(3):130–2.
- McCauley RL, Li YY, Poole B, Evans MJ, Robson MC, Heggors JP, Herndon DN. Differential inhibition of human basal keratinocyte growth to silver sulfadiazine and mafenide acetate. *J Surg Res*. 1992;52(3):276–85.
- McInnes SJP, Turner CT, Al-Bataineh SA, Airaghi Leccardi, Marta J I, Irani Y, Williams KA, et al. Surface engineering of porous silicon to optimise therapeutic antibody loading and release. *J Mater Chem B*. 2015;3(20):4123–33.
- McIntosh SE, Opacic M, Freer L, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update. *Wilderness Environ Med*. 2014;25(4 Suppl):S43-54.
- Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE. Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26(4):306–19.
- Menon SN, Flegg JA, McCue SW, Schugart RC, Dawson RA, McElwain DLS. Modelling the interaction of keratinocytes and fibroblasts during normal and abnormal wound healing processes. *Proc Biol Sci*. 2012;279(1741):3329–38.
- Meruane MA, Rojas M, Marcelain K. The use of adipose tissue-derived stem cells within a dermal substitute improves skin regeneration by increasing

- neoangiogenesis and collagen synthesis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(1):53–63.
- Meurer A, Brochhausen C, Kirkpatrick CJ. Tissue engineering - state of the art and in future. *Orthopade.* 2009;38(11):1007–8.
- Min JH, Yun IS, Lew DH, Roh TS, Lee WJ. The use of matriderm and autologous skin graft in the treatment of full thickness skin defects. *Arch Plast Surg.* 2014;41(4):330–6.
- Missirlis D, Spatz JP. Combined effects of PEG hydrogel elasticity and cell-adhesive coating on fibroblast adhesion and persistent migration. *Biomacromolecules.* 2014;15(1):195–205.
- Mittermayr R, Branski L, Moritz M, Jeschke MG, Herndon DN, Traber D, et al. Fibrin biomatrix-conjugated platelet-derived growth factor AB accelerates wound healing in severe thermal injury. *J Tissue Eng Regen Med.* 2016;10(5):E275-85.
- Mohr GJ, Müller H, Bussemer B, Stark A, Carofiglio T, Trupp S, et al. Design of acidochromic dyes for facile preparation of pH sensor layers. *Anal Bioanal Chem.* 2008;392(7-8):1411–8.
- Moll I, Jung EG, Augustin M. *Dermatologie: 119 Tabellen : [mit Blickdiagnosen und Quizfragen auf CD-ROM]*. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- Monstrey S, Hoeksema H, Verbelen J, Pirayesh A, Blondeel P. Assessment of burn depth and burn wound healing potential. *Burns.* 2008;34(6):761–9.
- Moore EM, West JL. Harnessing Macrophages for Vascularization in Tissue Engineering. *Ann Biomed Eng.* 2019;47(2):354–65.
- Morykwas MJ, David LR, Schneider AM, Whang C, Jennings DA, Canty C, et al. Use of subatmospheric pressure to prevent progression of partial-thickness burns in a swine model. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20(1 Pt 1):15–21.
- Murphy JV, Banwell PE, Roberts AH, McGrouther DA. Frostbite: pathogenesis and treatment. *J Trauma.* 2000;48(1):171–8.
- Nicholas MN, Jeschke MG, Amini-Nik S. Cellularized Bilayer Pullulan-Gelatin Hydrogel for Skin Regeneration. *Tissue Eng Part A.* 2016a;22(9-10):754–64.
- Nicholas MN, Jeschke MG, Amini-Nik S. Methodologies in creating skin substitutes. *Cell Mol Life Sci.* 2016b;73(18):3453–72.
- Nolte SV, Xu W, Rennekampff H-O, Rodemann HP. Diversity of fibroblasts--a review on implications for skin tissue engineering. *Cells Tissues Organs.* 2008;187(3):165–76.
- Nwariaku FE, Sikes PJ, Lightfoot E, Mileski WJ, Baxter C. Effect of a bradykinin antagonist on the local inflammatory response following thermal injury. *Burns.* 1996;22(4):324–7.
- Oaks RJ, Cindass R. Silver Sulfadiazine. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL); 2022.
- Odell RC. Electrosurgery: principles and safety issues. *Clin Obstet Gynecol.* 1995;38(3):610–21.
- Ohm GS. Vorläufige Anzeige des Gesetzes, nach welchem Metalle die Kontaktelektricität leiten. *Ann. Phys. Chem.* 1825;80(5):79–88.
- Okay O. General Properties of Hydrogels. In: Gerlach G, ed. *Hydrogel sensors and actuators: Engineering and technology.* Berlin: Springer; 2009. p. 1–14.

- Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the baux score. *J Trauma*. 2010;68(3):690–7.
- Ottomann C, Hartmann B. Die Pathophysiologie des Verbrennungstraumas. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2004;41(6):380–7.
- Paddle-Ledinek JE, Nasa Z, Cleland HJ. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):110S-118S; discussion 119S-120S.
- Pandit A, Ashar R, Feldman D. The effect of TGF-beta delivered through a collagen scaffold on wound healing. *J Invest Surg*. 1999;12(2):89–100.
- Parenteau NL, Bilbo P, Nolte CJ, Mason VS, Rosenberg M. The organotypic culture of human skin keratinocytes and fibroblasts to achieve form and function. *Cytotechnology*. 1992;9(1-3):163–71.
- Park JS, Chu JS, Tsou AD, Diop R, Tang Z, Wang A, Li S. The effect of matrix stiffness on the differentiation of mesenchymal stem cells in response to TGF- β . *Biomaterials*. 2011;32(16):3921–30.
- Pattison LA, Callejo G, St John Smith E. Evolution of acid nociception: ion channels and receptors for detecting acid. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019;374(1785):20190291.
- Paustian C, Stegman MR. Preparing the wound for healing: the effect of activated polyacrylate dressing on debridement. *Ostomy Wound Manage*. 2003;49(9):34–42.
- Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns*. 2001;27(2):145–9.
- Petrone P, Asensio JA, Marini CP. Management of accidental hypothermia and cold injury. *Curr Probl Surg*. 2014;51(10):417–31.
- Phair J, Newton L, McCormac C, Cardosi MF, Leslie R, Davis J. A disposable sensor for point of care wound pH monitoring. *Analyst*. 2011;136(22):4692–5.
- Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J Cell Biochem*. 1991;45(4):319–26.
- Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):607-25; quiz 625-6.
- Qi Y, Jiang D, Sindrilaru A, Stegemann A, Schatz S, Treiber N, et al. TSG-6 released from intradermally injected mesenchymal stem cells accelerates wound healing and reduces tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):526–37.
- Raabe O, Shell K, Goessl A, Crispens C, Delhasse Y, Eva A, et al. Effect of extracorporeal shock wave on proliferation and differentiation of equine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Am J Stem Cells*. 2013;2(1):62–73.
- Rafila K, Tredget EE. Infection control in the burn unit. *Burns*. 2011;37(1):5–15.
- Rahimi F, Rezayatmand R. Use of a biosynthetic wound dressing to treat burns: a systematic review. *J Wound Care*. 2020;29(Sup12):S16-S22.

- Rainsford KD. Ibuprofen: Pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009;17(6):275–342.
- Reimer K, Vogt PM, Broegmann B, Hauser J, Rossbach O, Kramer A, et al. An innovative topical drug formulation for wound healing and infection treatment: in vitro and in vivo investigations of a povidone-iodine liposome hydrogel. *Dermatology*. 2000;201(3):235–41.
- Reinhold U. Notfälle in Dermatologie und Allergologie: Ein Leitfaden für Dermatologen und Notärzte. 2nd ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2011.
- Rennekampff H-O, Schaller H-E, Wisser D, Tenenhaus M. Debridement of burn wounds with a water jet surgical tool. *Burns*. 2006;32(1):64–9.
- Rennekampff H-O, Mirastschijski U, Aumann E, Bargfrede H, Gille J, Haas R, et al. Improvement in burn wound care: summary of the AWMF guideline for the treatment of thermal injuries in adults. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2020;52(6):497–504.
- Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: The use of electrosurgical units. *Endoscopy*. 2010;42(9):764–72.
- Rheinwald JG, Green H. Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma. *Cell*. 1975;6(3):317–30.
- Riede U-N, Werner M, Schaefer H-E, editors. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
- Riordan AT, Gamache C, Fosko SW. Electrosurgery and cardiac devices. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2 Pt 1):250–5.
- Rioux J-E. Bipolar electrosurgery: a short history. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(5):538–41.
- Rnjak J, Wise SG, Mithieux SM, Weiss AS. Severe burn injuries and the role of elastin in the design of dermal substitutes. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011;17(2):81–91.
- Robson MC, DelBeccaro EJ, Heggors JP, Loy GL. Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. *J Trauma*. 1980;20(9):722–5.
- Rodriguez-Vigil T, Vázquez-López F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):91–5.
- Röhner E, Seeger JB, Hoff P, Dähn-Wollenberg S, Perka C, Matziolis G. Toxicity of polyhexanide and hydrogen peroxide on human chondrocytes in vitro. *Orthopedics*. 2011;34(7):e290-4.
- Romer J, Bugge TH, Pyke C, Lund LR, Flick MJ, Degen JL, Dano K. Impaired wound healing in mice with a disrupted plasminogen gene. *Nat Med*. 1996;2(3):287–92.
- Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, et al. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: A preliminary report. *Burns*. 2004;30(8):843–50.
- 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.

- Ross K. MiR equal than others: MicroRNA enhancement for cutaneous wound healing. *J Cell Physiol.* 2021;236(12):8050–9.
- Roth D, Piekarek M, Paulsson M, Christ H, Bloch W, Krieg T, et al. Plasmin modulates vascular endothelial growth factor-A-mediated angiogenesis during wound repair. *Am J Pathol.* 2006;168(2):670–84.
- Rothenberg ML, Nelson AR, Hande KR. New drugs on the horizon: matrix metalloproteinase inhibitors. *Stem Cells.* 1999;17(4):237–40.
- Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care.* 2015;19:243.
- Sachs C, Lehnhardt M, Daigeler A, Goertz O. The Triaging and Treatment of Cold-Induced Injuries. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(44):741–7.
- Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, et al. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc.* 2007;66(5):966–73.
- Saracoglu A, Kuzucuoglu T, Yakupoglu S, Kilavuz O, Tuncay E, Ersoy B, Demirhan R. Prognostic factors in electrical burns: a review of 101 patients. *Burns.* 2014;40(4):702–7.
- Sarkar SD, Farrugia BL, Dargaville TR, Dhara S. Chitosan-collagen scaffolds with nano/microfibrous architecture for skin tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(12):3482–92.
- Sasaki M, Abe R, Fujita Y, Ando S, Inokuma D, Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol.* 2008;180(4):2581–7.
- Schilling JA. Wound healing. *Physiol Rev.* 1968;48(2):374–423.
- Schlüter B, König W, Köller M, Erbs G, Müller FE. Differential regulation of T- and B-lymphocyte activation in severely burned patients. *J Trauma.* 1991;31(2):239–46.
- Schneider J, Biedermann T, Widmer D, Montano I, Meuli M, Reichmann E, Schiestl C. Matriderm versus Integra: a comparative experimental study. *Burns.* 2009;35(1):51–7.
- Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Arch Dermatol Res.* 2007;298(9):413–20.
- Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):257–68.
- Schreml S, Szeimies R-M, Karrer S, Heinlin J, Landthaler M, Babilas P. The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(4):373–8.
- Schreml S, Meier RJ, Weiss KT, Cattani J, Flittner D, Gehmert S, et al. A sprayable luminescent pH sensor and its use for wound imaging in vivo. *Exp Dermatol.* 2012;21(12):951–3.
- Schreml S, Meier RJ, Kirschbaum M, Kong SC, Gehmert S, Felthaus O, et al. Luminescent dual sensors reveal extracellular pH-gradients and hypoxia on chronic wounds that disrupt epidermal repair. *Theranostics.* 2014;4(7):721–35.
- Schulz G, Stechmiller J. Wound healing and nitric oxide production: too little or too much may impair healing and cause chronic wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2006;5(1):6–8.

- Schumpelick V, editor. *Operationsatlas Chirurgie*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
- Schupp CJ, Holland-Cunz S. Persistent subcutaneous oedema and aseptic fatty tissue necrosis after using octenisept. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(3):179–83.
- Schwarze H, Kuntscher M, Uhlig C, Hierlemann H, Prantl L, Ottomann C, Hartmann B. Suprathel, a new skin substitute, in the management of partial-thickness burn wounds: Results of a clinical study. *Ann Plast Surg*. 2008;60(2):181–5.
- Sen CK, Khanna S, Babior BM, Hunt TK, Ellison EC, Roy S. Oxidant-induced vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes and cutaneous wound healing. *J Biol Chem*. 2002;277(36):33284–90.
- Serhan CN, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: Entree for resolomics. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30(1):69–95.
- Sharp D, Forsythe S, Davis J. Carbon fibre composites: integrated electrochemical sensors for wound management. *J Biochem*. 2008;144(1):87–93.
- Sharpe JR, Harris KL, Jubin K, Bainbridge NJ, Jordan NR. The effect of pH in modulating skin cell behaviour. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):671–3.
- Sheffield PJ. Measuring tissue oxygen tension: a review. *Undersea Hyperb Med*. 1998;25(3):179–88.
- Sheridan AT, Dawber RP. Curettage, electrosurgery and skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2000;41(1):19–30.
- Shevchenko RV, Eeman M, Rowshanravan B, Allan IU, Savina IN, Illsley M, et al. The in vitro characterization of a gelatin scaffold, prepared by cryogelation and assessed in vivo as a dermal replacement in wound repair. *Acta Biomater*. 2014;10(7):3156–66.
- Shirani KZ, Pruitt BA, JR, Mason AD, JR. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg*. 1987;205(1):82–7.
- Shrestha B, DeLuna F, Anastasio MA, Yong Ye J, Brey EM. Photoacoustic Imaging in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020;26(1):79–102.
- Siddiqui A, Galiano RD, Connors D, Gruskin E, Wu L, Mustoe TA. Differential effects of oxygen on human dermal fibroblasts: acute versus chronic hypoxia. *Wound Repair Regen*. 1996;4(2):211–8.
- Silverman EB, Read RW, Boyle CR, Cooper R, Miller WW, McLaughlin RM. Histologic comparison of canine skin biopsies collected using monopolar electrosurgery, CO₂ laser, radiowave radiosurgery, skin biopsy punch, and scalpel. *Vet Surg*. 2007;36(1):50–6.
- Singer AJ, Boyce ST. Burn Wound Healing and Tissue Engineering. *J Burn Care Res*. 2017;38(3):e605-e613.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):277–92.
- Sinha UK, Gallagher LA. Effects of steel scalpel, ultrasonic scalpel, CO₂ laser, and monopolar and bipolar electrosurgery on wound healing in guinea pig oral mucosa. *Laryngoscope*. 2003;113(2):228–36.
- Smith TL, Smith JM. Electrosurgery in otolaryngology-head and neck surgery: principles, advances, and complications. *Laryngoscope*. 2001;111(5):769–80.

- Smola H, Thiekötter G, Fusenig NE. Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell interaction. *J Cell Biol.* 1993;122(2):417–29.
- Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep.* 2005;57 Suppl:108–19.
- Sridhar V, Takahata K. A hydrogel-based passive wireless sensor using a flex-circuit inductive transducer. *Sensors and Actuators A Physical.* 2009;155(1):58–65.
- Sriwiriyanont P, Lynch KA, McFarland KL, Supp DM, Boyce ST. Characterization of hair follicle development in engineered skin substitutes. *PLoS One.* 2013;8(6):e65664.
- Stade N, Kanz K-G, Biberthaler P. Emergency treatment of electrical injuries. *MMW Fortschr Med.* 2015;157(17):56–7.
- Stark H-J, Willhauck MJ, Mirancea N, Boehnke K, Nord I, Breitzkreutz D, et al. Authentic fibroblast matrix in dermal equivalents normalises epidermal histogenesis and dermoepidermal junction in organotypic co-culture. *Eur J Cell Biol.* 2004;83(11-12):631–45.
- Steinsträsser L, Hasler R, Hirsch T, Daigeler A, Langer S, Steinau HU. Future treatment options for chronic wounds. *Chirurg.* 2008;79(6):555–9.
- Stern R, McPherson M, Longaker MT. Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury. *J Burn Care Rehabil.* 1990;11(1):7–13.
- Stock C, Schwab A. Role of the Na/H exchanger NHE1 in cell migration. *Acta Physiologica (Oxf).* 2006;187(1-2):149–57.
- Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J. Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature.* 1987;327(6119):239–42.
- Streit M, Belezny Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor- α antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J.* 2006;3(3):171–9.
- Stuart K, Panitch A. Influence of chondroitin sulfate on collagen gel structure and mechanical properties at physiologically relevant levels. *Biopolymers.* 2008;89(10):841–51.
- Su Z, Ma H, Wu Z, Zeng H, Li Z, Wang Y, et al. Enhancement of skin wound healing with decellularized scaffolds loaded with hyaluronic acid and epidermal growth factor. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;44:440–8.
- Sun W, Lin H, Xie H, Chen B, Zhao W, Han Q, et al. Collagen membranes loaded with collagen-binding human PDGF-BB accelerate wound healing in a rabbit dermal ischemic ulcer model. *Growth Factors.* 2007;25(5):309–18.
- Sunami H, Yokota I, Igarashi Y. Influence of the pattern size of micropatterned scaffolds on cell morphology, proliferation, migration and F-actin expression. *Biomater Sci.* 2014;2(3):399–409.
- Sundaram GM, Common JEA, Gopal FE, Srikanta S, Lakshman K, Lunny DP, et al. 'See-saw' expression of microRNA-198 and FSTL1 from a single transcript in wound healing. *Nature.* 2013;495(7439):103–6.
- Sutton C. Power sources in endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1995;7(4):248–56.

- Suzuki Y, Nishimura Y, Tanihara M, Suzuki K, Nakamura T, Shimizu Y, et al.
Evaluation of a novel alginate gel dressing: cytotoxicity to fibroblasts in vitro and foreign-body reaction in pig skin in vivo. *J Biomed Mater Res.* 1998;39(2):317–22.
- Swerdlow DB, Salvati EP, Rubin RJ, Labow SB. Electrosurgery: Principles and use. *Dis Colon Rectum.* 1974;17(4):482–6.
- Szpaderska AM, DiPietro LA. Inflammation in surgical wound healing: friend or foe? *Surgery.* 2005;137(5):571–3.
- Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM.
Electrosurgery: part I. Basics and principles. *J Am Acad Dermatol.* 2014a;70(4):591.e1-591.e14
- Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM.
Electrosurgery: part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices. *J Am Acad Dermatol.* 2014b;70(4):607.e1-607.e12.
- Takemoto S, Morimoto N, Kimura Y, Taira T, Kitagawa T, Tomihata K, et al.
Preparation of collagen/gelatin sponge scaffold for sustained release of bFGF. *Tissue Eng Part A.* 2008;14(10):1629–38.
- Telgenhoff D, Shroot B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ.* 2005;12(7):695–8.
- Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1:131S-141S.
- Tipton WW, Garrick JG, Riggins RS. Healing of electrosurgical and scalpel wounds in rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(3):377–9.
- Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med.* 1982;11(5):260–2.
- Tokar JL, Barth BA, Banerjee S, Chauhan SS, Gottlieb KT, Konda V, et al.
Electrosurgical generators. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):197–208.
- Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(5):349–63.
- Toncelli C, Innocenti Malini R, Jankowska D, Spano F, Cölfen H, Maniura-Weber K, et al. Optical glucose sensing using ethanalamine-polyborate complexes. *J Mater Chem B.* 2018;6(5):816–23.
- Traub W, Piez KA. The chemistry and structure of collagen. *Adv Protein Chem.* 1971;25:243–352.
- Tredget EE, Shankowsky HA, Taerum TV, Moysa GL, Alton JD. The role of inhalation injury in burn trauma. A Canadian experience. *Ann Surg.* 1990;212(6):720–7.
- Trupp S, Alberti M, Carofiglio T, Lubian E, Lehmann H, Heuermann R, et al.
Development of pH-sensitive indicator dyes for the preparation of micro-patterned optical sensor layers. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 2010;150(1):206–10.
- Tucker RD, Platz CE, Landas SK. Histologic characteristics of electrosurgical injuries. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4(2):201–6.
- Turrell WJ. The Physico-chemical Action of Interrupted Currents in Relation to their Therapeutic Effects. *Proc R Soc Med.* 1926;20(2):103–16.

- Ugburo AO, Atoyebi OA, Oyenehin JO, Sowemimo GOA. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. *Burns*. 2004;30(1):43–8.
- Unger RE, Sartoris A, Peters K, Motta A, Migliaresi C, Kunkel M, et al. Tissue-like self-assembly in cocultures of endothelial cells and osteoblasts and the formation of microcapillary-like structures on three-dimensional porous biomaterials. *Biomaterials*. 2007;28(27):3965–76.
- Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(1):155–67.
- Vaalamo M, Weckroth M, Puolakkainen P, Kere J, Saarinen P, Lauharanta J, Saarialho-Kere UK. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP-1 expression in chronic and normally healing human cutaneous wounds. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):52–9.
- Vig K, Chaudhari A, Tripathi S, Dixit S, Sahu R, Pillai S, et al. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering. *Int J Mol Sci* 2017.
- Vikram DS, Zweier JL, Kuppusamy P. Methods for noninvasive imaging of tissue hypoxia. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(10):1745–56.
- Voegeli S, Baenninger PB. Severe chemical burn to the eye after pepper spray attack. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2014;231(4):327–8.
- Vogt PM, Hauser J, Rossbach O, Bosse B, Fleischer W, Steinau HU, Reimer K. Polyvinyl pyrrolidone-iodine liposome hydrogel improves epithelialization by combining moisture and antiseptics. A new concept in wound therapy. *Wound Repair Regen*. 2001;9(2):116–22.
- Vogt PM, Reimer K, Hauser J, Rossbach O, Steinau HU, Bosse B, et al. PVP-iodine in hydrosomes and hydrogel--a novel concept in wound therapy leads to enhanced epithelialization and reduced loss of skin grafts. *Burns*. 2006;32(6):698–705.
- Walker M, Hobot JA, Newman GR, Bowler PG. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL) and alginate dressings. *Biomaterials*. 2003;24(5):883–90.
- Wallace AB. The exposure treatment of burns. *The Lancet*. 1951;257(6653):501–4.
- Wang H, Chen Z, Li X-J, Li Ma, Tang Y-L. Anti-inflammatory cytokine TSG-6 inhibits hypertrophic scar formation in a rabbit ear model. *Eur J Pharmacol*. 2015;751:42–9.
- Weatherley-White RC, Sjoström B, Paton BC. Experimental studies in cold injury. II. The pathogenesis of frostbite. *J Surg Res*. 1964;4:17–22.
- World Health Organization. A WHO plan for Burn Prevention and Care. Geneva, World Health Organization, 2008.
- Wilgus TA, Vodovotz Y, Vittadini E, Clubbs EA, Oberyszyn TM. Reduction of scar formation in full-thickness wounds with topical celecoxib treatment. *Wound Repair Regen*. 2003;11(1):25–34.
- Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, Bergdall VK, DiPietro LA. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest*. 2008;88(6):579–90.

- Wilson D. Discussion on the present position of short-wave diathermy and ultrasonics. *Proc R Soc Med.* 1953;46(5):331–8.
- Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature.* 1962;193:293–4.
- Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):509–28.
- Witte MB, Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg.* 2002;183(4):406–12.
- Wolcott R, Sanford N, Gabriliska R, Oates JL, Wilkinson JE, Rumbaugh KP. Microbiota is a primary cause of pathogenesis of chronic wounds. *J Wound Care.* 2016;25(Sup10):S33-S43.
- Wood FM, Stoner ML, Fowler BV, Fear MW. The use of a non-cultured autologous cell suspension and Integra dermal regeneration template to repair full-thickness skin wounds in a porcine model: a one-step process. *Burns.* 2007;33(6):693–700.
- Worret WI, Vogt HJ. Narbentherapie in der Dermatologie. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(42):2819–24.
- Wu MP, Ou CS, Chen SL, Yen EY, Rowbotham R. Complications and recommended practices for electrosurgery in laparoscopy. *Am J Surg.* 2000;179(1):67–73.
- Xie W, Lindenmaier W, Gryzybowski S, Machens H. Influence of vascular endothelial growth factor gene modification on skin substitute grafted on nude mice. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2005;21(3):203–6.
- Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 1999;7(6):433–41.
- Yang CC, Lin SD, Yu HS. Effect of growth factors on dermal fibroblast contraction in normal skin and hypertrophic scar. *J Dermatol Sci.* 1997;14(2):162–9.
- Zeng R, Lin C, Lin Z, Chen H, Lu W, Lin C, Li H. Approaches to cutaneous wound healing: Basics and future directions. *Cell Tissue Res* 2018.
- Zwald F. Practice gaps. Immediate curettage and electrodesiccation following biopsy of suspected basal cell carcinoma at initial visit. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):981.

8. DANKSAGUNGEN

Mein bester Dank gilt Herrn Prof. Brochhausen für die freundliche Überlassung des Themas, für seine Betreuung sowie seine wertvollen Verbesserungsvorschläge und Anregungen. Ich danke Laura für ihre freundschaftliche Unterstützung sowie für die Anfertigung der Abbildungen meiner Doktorarbeit; meinen Freundinnen Christina und Theresa für ihre Gesprächsbereitschaft, für ihre kritischen Anmerkungen und ihre aufbauenden Worte, durch die sie mich sehr unterstützt haben. Ein herzliches Dankeschön gilt außerdem meinen Eltern und meinem Freund für die liebe Unterstützung und Motivation während der Fertigstellung dieser Arbeit. Ferner bedanke ich mich sehr bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg.

ERKLÄRUNG

„Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit: „Neue Aspekte zur Pathophysiologie der Haut bei thermischen Läsionen“ ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Dissertation wurde von folgenden Personen angeregt und ihre Ausarbeitung überwacht: Prof. Dr. Christoph Brochhausen-Delius, Institut für Pathologie, Universität Regensburg.“