

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

**Veränderungen der biomechanischen Hauteigenschaften im  
Verlauf der Wundheilung oberflächlich dermalen  
Hautdefekte im Tiermodell**

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

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

**vorgelegt von**

**Engelke, Anne-Sophie**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Rothenberger  
2. Berichterstatter: Professor Dr. H.-M. Häfner

Tag der Disputation: 12.03.2019

*Für meine Kinder*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
1 Einleitung .....	1
1.1 Aufbau der Haut .....	3
1.1.1 Epidermis.....	3
1.1.2 Dermis .....	3
1.1.3 Subcutis .....	4
1.1.4 Haut von Nagern.....	4
1.2 Wundheilung .....	5
1.2.1 Exsudative Phase .....	6
1.2.2 Proliferative Phase.....	7
1.2.3 Reparationsphase.....	8
1.3 Brandwunden, Einteilung in Verbrennungsgrade .....	8
1.4 Entstehung der Hautelastizität.....	10
1.5 Messmethoden der Hautelastizität .....	11
1.5.1 Rotationsverfahren mit dem Dermal Torque Meter DTM 310 .....	11
1.5.2 Resonanz-Laufzeitmessung mit dem Reviscometer .....	11
1.5.3 Ansaugprinzip, Messung durch das Cutometer .....	11
1.6 Wundauflagen .....	12
1.7 Wissenschaftliche Fragestellung .....	13
2 Material und Methoden .....	15
2.1 Material.....	15
2.1.1 Wundauflagen.....	15
2.2 Messmethoden der Hautelastizität mit dem Cutometer .....	18
2.3 Versuchsablauf.....	21
2.3.1 Versuchstierkollektiv und Unterbringung.....	21

# Inhaltsverzeichnis

---

2.3.2	Ablauf der Operation .....	22
2.3.3	Datenerhebung .....	24
2.4	Datenauswertung und Speicherung .....	25
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Dokumentation des postoperativen Wundheilungsprozesses bei zwei Ratten, jeweils eine aus Gruppe I und Gruppe II .....	26
3.1.1	Gruppe I, Wundbehandlung mit Suprathel und Biobrane .....	26
3.1.2	Gruppe II, Wundbehandlung mit dem Collagen Cell Carrier und Kontrollwunde .....	28
3.2	Statistik .....	31
3.2.1	Hautelastizität: Ue-Parameter (berechnete Elastizität) .....	31
3.2.2	Hautelastizität: R8-Parameter (Gesamtelastizität) .....	34
3.2.3	Hautelastizität: R0-Parameter (maximale Dehnung der Haut) .....	36
3.2.4	Vergleich der Medianwerte für die verschiedenen Wundauflagen, gesunder Haut und unbehandelter Wunde .....	39
3.2.5	Berechnung des Mittelwertes von Ue, R0, R8 .....	42
3.2.6	Vergleich des R0, R8 und Ue Wertes .....	44
3.2.7	Vergleich des Endergebnisses von Tag 84 .....	45
4	Diskussion .....	47
	Zusammenfassung .....	56
	Literaturverzeichnis .....	58
	Erklärung zum Eigenanteil .....	64
	Danksagung .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abk</b>	<b>Abkürzung</b>
DALYs	disability-adjusted life years
CCC	Collagen Cell Carrier
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
kg	Kilogramm
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ca.	circa
cm	Zentimeter
mm	Millimeter
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
al.	Alii
MPa	Megapascal
N	Newton
µm	Mikrometer

## 1 Einleitung

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Mit einer Größe von 1,5 m<sup>2</sup> – 2 m<sup>2</sup> und einem Gewicht zwischen 7 – 10 kg, was etwa 15 % des Körpergewichts entspricht (Kanitakis, 2002, Gruber and Schmuth, 2014, Pratsinis et al., 2018), übertrifft sie die anderen Organe in ihrer Größe bei weitem. Entsprechend wichtig ist dieses Organ für das Überleben des Menschen. Es stellt eine Schutzbarriere gegen die unterschiedlichsten Gefahren für den menschlichen Körper dar. So schützt es unter anderem vor dem Eindringen von Keimen sowie vor mechanischen, chemischen, immunologischen und thermischen Noxen (Proksch et al., 2008, Gruber and Schmuth, 2014, Pratsinis et al., 2018).

Die Haut stellt jedoch nicht nur ein Schutzschild gegen die Außenwelt dar, sie ist auch Verbindungsglied zwischen Organismus und Natur. Durch ihre Funktion als Sinnesorgan nimmt sie über spezielle Rezeptoren für den Menschen wichtige Informationen wie Schmerzen, Temperatur, Druck und Vibration wahr (Seehra and Silver, 2006, Olry and Haines, 2000).

Zudem ist sie an der Aufrechterhaltung der Homöostase beteiligt, vor allem im Hinblick auf die Temperaturregulation sowie die Stabilisation des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Proksch et al., 2008, Gruber and Schmuth, 2014).

In drei Schichten unterteilt, ist sie perfekt auf ihre Aufgaben vorbereitet (Leroy et al., 2014). Wird die Barrierschicht jedoch verletzt, kann die Haut an dieser Stelle ihre Aufgaben nicht mehr so erfüllen wie es notwendig wäre, eine schnelle Wundheilung ist also entscheidend (Proksch et al., 2008, Gruber and Schmuth, 2014, Kerkhoff et al., 2012).

Vor allem Brandwunden stellen eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Mit einer Inzidenz von ca. 1,1 auf 100.000 Menschen pro Jahr weltweit sind sie sehr häufig (Lee et al., 2016, nach\_WHO\_Fact\_Sheet\_burns). Jedes Jahr sterben schätzungsweise 180.000

Menschen an Verbrennungen, ca. 11 Millionen Menschen benötigen medizinische Versorgung aufgrund einer Verbrennung (Peck, 2011, nach\_WHO\_Fact\_Sheet\_burns). Die häufig daraus resultierende Morbidität führt nicht selten zu Depressionen bei den betroffenen Patienten. Die Inzidenz der Depressionen variiert je nach Lokalisation und Ausdehnung der Wunde sowie dem Grad der körperlichen Einschränkung (Hoogewerf et al., 2014). Zudem sind Verbrennungen ein Hauptgrund für die Zunahme an disability-adjusted life years (DALYs), vor allem in Ländern mit geringerem Einkommen (Peck, 2011). Somit ist eine optimale Versorgung mit gutem Outcome eine extrem wichtige Aufgabe. Unterschiedliche Wundauflagen können die Narbenbildung verringern, die Heilung beschleunigen und vor allem die Schmerzen während des Heilungsprozesses minimieren, wodurch das Leben des Patienten deutlich verbessert wird (Schwarze et al., 2007a, Baranoski and Ayello, 2012). Die Entscheidung für die perfekte Wundauflage ist jedoch nicht einfach und bisher konnte die Narbenbildung noch nicht vollständig verhindert werden. Somit ist es unerlässlich, weiter an Wundauflagen zu forschen. Ziel der für diese Arbeit vorliegenden Studien war es, das Outcome einer Wunde nach der Behandlung mit einer noch nicht im klinischen Alltag etablierten Wundauflage mit bereits zwei etablierten zu vergleichen. Hauptaugenmerk lag hierbei auf den Veränderungen der Hautelastizität während der Abheilung oberflächlich dermaler Wunden, welche mit den verschiedenen Wundauflagen behandelt wurden. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass Verbrennungswunden noch immer zu ausgeprägten Narbenbildungen sowie zu großen körperlichen und seelischen Einschränkungen der Patienten führen können. Bisher konnte noch keine Wundauflage gefunden werden, welche die Narbenbildung verhindert und somit die Hautelastizität vollständig erhalten kann. Die Studie sollte dazu beitragen, die Wundbehandlung von Brandopfern zu optimieren.

## 1.1 Aufbau der Haut

Die Haut ist in drei Schichten unterteilt, Epidermis, Dermis und Subcutis. Epidermis und Dermis sind abermals in verschiedene Schichten unterteilt.

### 1.1.1 Epidermis

Der Begriff Epidermis stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Worten epi (über) und dermis (Haut) zusammen. Es bezeichnet die Oberhaut der Wirbeltiere. Sie ist also die äußerste Hülle des Körpers und somit die Barriere nach außen. Sie ist ein mehrschichtig verhornendes Plattenepithel, welches sich in 5 Schichten unterteilen lässt. Zuerst liegt das Stratum corneum, auch Hornschicht genannt, dieser folgt das Stratum lucidum, die Glanzschicht, gefolgt vom Stratum granulosum, der Körnerschicht, und dem Stratum spinosum, der Stachelzellschicht. Das Stratum basale, die Basalzellschicht, ist die unterste Schicht, von hier aus wird die Epidermis durch mitotisch aktive Stammzellen stetig neu gebildet. Dieser Vorgang benötigt im Durchschnitt ca. 4 Wochen (Gruber and Schmuth, 2014). Entsteht eine Wunde, kann die Proliferation der Keratinozyten, aus welchen die Epidermis zu 90 % besteht (Leroy et al., 2014), deutlich erhöht werden, um einen zügigen Wundschluss zu erreichen (Gruber and Schmuth, 2014). Zudem befinden sich Merkel-Zellen in der Basalzellschicht, welche als Druckrezeptoren fungieren (Gaiser and Gaiser, 2018).

Die Dicke der Epidermis variiert stark. Je nachdem, welche Eigenschaft und Aufgabe der jeweilige Hautabschnitt hat, misst die Dicke zwischen ca. 0,05 mm an den Augenlidern und 1,5 mm an den Fußsohlen.

### 1.1.2 Dermis

Die Dermis, eine bindegewebige Schicht, liegt direkt unter der Epidermis und unterteilt sich in zwei Unterschichten, das Stratum papillare und das Stratum retikuläre. Das Stratum papillare liegt der Basalzellschicht der Epidermis an. Es ist stark vaskularisiert und besteht vorzugsweise aus lockerem Bindegewebe sowie Kollagen Typ I und III (Leroy et al., 2014). Es enthält Zellen der Abwehr

und multiple freie Nervenendigungen, welche Schmerzen und auch Juckempfinden weiterleiten.

Das Stratum reticulare besteht ebenfalls aus Bindegewebe, dies ist jedoch straffer als im Stratum papillare und enthält vor allem Kollagenfasern des Typs I. Das Stratum papillare spielt durch seine mechanische Widerstandsfähigkeit eine große Rolle für die Hautelastizität (Gruber and Schmuth, 2014, Seehra and Silver, 2006).

### **1.1.3 Subcutis**

Die Subkutis besteht vorzugsweise aus Bindegewebe sowie unterschiedlichen Mengen und Arten von Fettgewebe. Je nach Lokalisation übernimmt das Fettgewebe unterschiedliche Aufgaben als Baufett, Wärmeisolator, Depotfett oder Druckpolster. Zudem fungieren die dort lokalisierten Makromoleküle durch ihre wasserbindenden Eigenschaften als Wasserspeicher. Auch die meisten Schweißdrüsen reichen bis in die Subkutis hinab und dienen als Wärmeregulatoren. Die hier sitzenden Vater-Pacini-Körperchen nehmen Vibration und Druck wahr (Gruber and Schmuth, 2014, Olry and Haines, 2000).

### **1.1.4 Haut von Nagern**

Will man Forschungsergebnisse von Tieren auf Menschen übertragen, muss man Versuchstiere wählen, deren Eigenschaften, in unserem Beispiel die der Haut, dem Menschen sehr ähnlich sind. Um die Aussagekraft der Ergebnisse aus Tierversuchen abzuschätzen, sollten jedoch ebenfalls die Unterschiede betrachtet werden. Die Haut der Ratte ist der des Menschen ähnlich, jedoch gibt es auch erwähnenswerte Unterschiede. Ein Vergleich der Haut des Menschen und der Ratte ist in Tabelle 1 aufgeführt (Volk and Bohling, 2013, Dorsett-Martin, 2004).

# Einleitung

---

Tabelle 1: Vergleich der humanen Haut und der Rattenhaut

<b>Menschenhaut</b>	<b>Rattenhaut</b>
Epidermis	Epidermis
Basalmembran	Basalmembran
Dermis	Dermis
	Panniculus carnosus
Hauttyp: fest	Hauttyp: lose
Wundheilung: hauptsächlich durch Epithelialisierung oder Granulation	Wundheilung: hauptsächlich durch Verschluss durch Kontraktion

Hervorzuheben ist der Panniculus carnosus, eine in der Subcutis liegende quergestreifte Muskelschicht, welche bei Nagetieren den Wundverschluss durch Kontraktion möglich macht. Bei den Menschen kommt dieser Muskel nur noch rudimentär vor und entspricht in etwa dem Platysma (Greenwood, 2010, Naldaiz-Gastesi et al., 2016, R., 1925).

Es gibt noch weitere Unterschiede, wie die Behaarung oder die Produktion von Vitamin C, welche für unsere Forschung weniger relevant sind und auf die nicht näher eingegangen wird (Dorsett-Martin, 2004).

## 1.2 Wundheilung

Die Wundheilung läuft generell in 3 Phasen ab. Die exsudative Phase, welche ca. 3 Tage andauert, die proliferative Phase mit einer Dauer von insgesamt 4 Tagen, also Tag 4 bis Tag 7, und die Reparationsphase mit Beginn ab Tag 8 (Scheithauer and Riechelmann, 2003, Pratsinis et al., 2018). Abbildung 1 zeigt die Wundheilung in der exsudativen Phase.

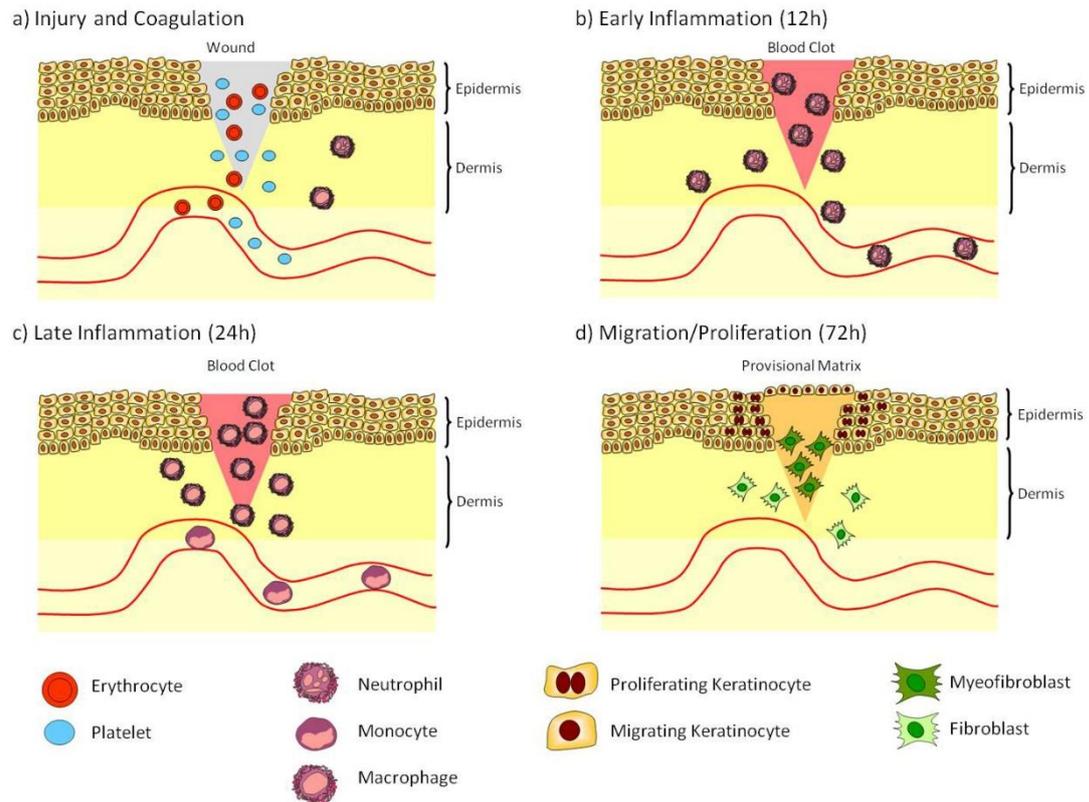


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wundheilung (aus Kerkhoff et al. Exp Dermatol. 2012; 21:822-826).

Es folgt eine grobe chronologische Abfolge der chemischen und zellulären Abläufe während der Wundheilung.

## 1.2.1 Exsudative Phase

Wird die Haut verwundet, kommt es innerhalb kurzer Zeit zur Rötung, Schwellung, Schmerz und Functio laesa im Sinne einer physiologischen Entzündungsreaktion. Dies sind die makroskopisch sichtbaren Folgen der Vasodilatation, ausgelöst durch erhöhten Kapillardruck und erhöhter Permeabilität der Kapillarwände (Scheithauer and Riechelmann, 2003, Pratsinis et al., 2018).

Nach der Beschädigung von Blutgefäßen muss zunächst eine Hämostase erreicht werden. Kommen Thrombozyten mit der beschädigten Gefäßwand in Kontakt, werden sie aktiviert. Sie sezernieren Wachstumsfaktoren, zudem

kommt es zu einer Thrombozytenaggregation, was wiederum eine Vasokonstriktion initiiert. Zur gleichen Zeit wird Fibrinogen in Fibrin umgewandelt, welches zumindest vorübergehend die Wunde verschließt. Dockt das Fibrin an die aktivierten Thrombozyten an, folgt das Einbauen des Blutthrombus in die Wunde (Laurens et al., 2006, Scheithauer and Riechelmann, 2003, Werner and Grose, 2003, Pratsinis et al., 2018). Die Wachstumsfaktoren sind biochemische Mediatoren, welche, nachdem sie sezerniert wurden, bei unterschiedlichen Zellen entweder die DNA-Synthese induzieren oder Zellen in der Ruhephase wieder aktivieren, je nachdem welche Zellen für die Wundheilung gerade benötigt werden (Bartold and Raben, 1996, Scheithauer and Riechelmann, 2003). Durch Zytokine werden Leukozyten-Monozyten- und neutrophile Granulozyten in die Wundheilungszone gelockt, um bereits eindringende Bakterien abzutöten (Werner and Grose, 2003, Pratsinis et al., 2018).

### **1.2.2 Proliferative Phase**

Makroskopisch erkennt man nach ca. 4 Tagen den Beginn der proliferativen Phase. Bereits nach 2 - 4 Stunden beginnt jedoch auf mikroskopischer Ebene die Reepithelialisierung (Scheithauer and Riechelmann, 2003). Durch Zytokine angelockt wandern proliferative Zellen, unter anderem Fibroblasten, in die Wunde ein und beginnen mit der Proteinsynthese, also der Bildung von Prokollagen I und III. Nach einer ausreichenden Kollagenbildung zerstören sich die Zellen durch Apoptose. Auch Keratinozyten und Angioblasten nehmen ihre Arbeit auf (Scheithauer and Riechelmann, 2003, Martin and Nunan, 2015, Pratsinis et al., 2018). Angioblasten beginnen mit der Angiogenese, welche ungefähr am Tag 5 bis 6 ihr Maximum erreicht (Thompson et al., 1991). Auch die Angiogenese ist durch Chemotaxis und Wachstumsfaktoren getriggert, welche wiederum aufgrund des niedrigen Sauerstoffpartialdrucks und eines erniedrigten pH-Wertes in der Wunde sezerniert werden (Scheithauer and Riechelmann, 2003, Martin and Nunan, 2015, Pratsinis et al., 2018).

### **1.2.3 Reparationsphase**

In der Reparationsphase sezernieren die Fibroblasten Kollagen des Typs I, III und V. Diese werden zu Kollagenbündeln. Durch diesen Vorgang wird das Granulationsgewebe abgebaut und durch Kollagenvorstufen ersetzt. Am Ende des Umbaus hören die Fibroblasten auf, sich mitotisch zu vermehren. Das Kollagen wird im Anschluss remodelliert. Protofibrillen werden zu Mikrofibrillen, aus diesen wird eine Kollagenfibrille und mehrere dieser bilden eine Kollagenfaser (Birk et al., 1990, Pratsinis et al., 2018). Unter diesen Umbaumaßnahmen beginnt die Narbe zu schrumpfen und neues Epithel, welches durch Mitosen in der Basalzellschicht entsteht, schließt die noch vorhandene Wundoberfläche. Es beginnt eine Differenzierung der Fibroblasten in Myofibroblasten, welche eine Wundkontraktion bewirken. Die Gefäßneubildung lässt ebenfalls nach und die Narbe verblasst. Nach Woche 3 nimmt die Stabilität der Wunde kaum mehr zu (Scheithauer and Riechelmann, 2003, Pratsinis et al., 2018).

### **1.3 Brandwunden, Einteilung in Verbrennungsgrade**

Die Therapie und das Outcome bei Brandwunden hängt hauptsächlich vom Ausmaß und der Tiefe der Verbrennung ab. Es gibt 4 unterschiedliche Schweregrade. Diese sind wie folgt:

Verbrennungsgrad I:

Bei Grad I liegt eine oberflächliche Verbrennung mit Rötung und Schwellung der Haut vor, wobei nur die Epidermis betroffen ist. Die Wunde blutet auf Manipulation. Die Verletzung ist komplett reversibel und extrem schmerzhaft. Auf Druck wird die Wundoberfläche weiß, die Rekapillarierungszeit ist sehr kurz (Hettiaratchy and Papini, 2004, Yoshino et al., 2016, Vaughn and Beckel, 2012, Hanson, 2005, Hermans, 2005).

Verbrennungsgrad II a und b:

Betroffen ist die Epidermis und ein Teil der Dermis, es bilden sich Blasen. Die Verletzung ist vor allem im Grad IIa extrem schmerzhaft und nur in diesem Schweregrad komplett reversibel. Bei tieferer Dermis-Beteiligung liegt der Schweregrad IIb vor und es kommt zur Narbenbildung. Die Schmerzen sind eher dumpf und weniger intensiv, da bereits einige Nervenenden zerstört wurden. Die Rekapillarierungszeit ist verlangsamt oder nicht mehr vorhanden (Hettiaratchy and Papini, 2004, Yoshino et al., 2016, Vaughn and Beckel, 2012, Hanson, 2005, Hermans, 2005).

Verbrennungsgrad III:

Bei diesem Schweregrad sind die Epidermis, die gesamte Dermis und die Subcutis betroffen. Schwarze oder weiße Nekrosen und Blasen bilden sich auf der Haut. Die Verletzung ist irreversibel und geht mit starker Narbenbildung einher, falls keine operative Therapie durchgeführt wird und die Wunde sekundär heilt. Die Verbrennung ist, nachdem sie erfolgt ist, kaum schmerzhaft, da die Nervenenden vollkommen zerstört sind. Auch Blutgefäße werden zerstört (Hettiaratchy and Papini, 2004, Yoshino et al., 2016, Vaughn and Beckel, 2012, Hanson, 2005, Hermans, 2005). Abbildung 2 ist eine schematische Darstellung der verbrannten Hautschichten von Grad I bis Grad III.

Verbrennungsgrad IV:

Alle Hautschichten sowie das darunter liegende Gewebe, zum Beispiel Knochen, Faszien oder Muskeln sind betroffen. Die Verletzung ist irreversibel ohne Spontanheilungstendenz (Hanson, 2005, Muangman et al., 2006, Hermans, 2005).

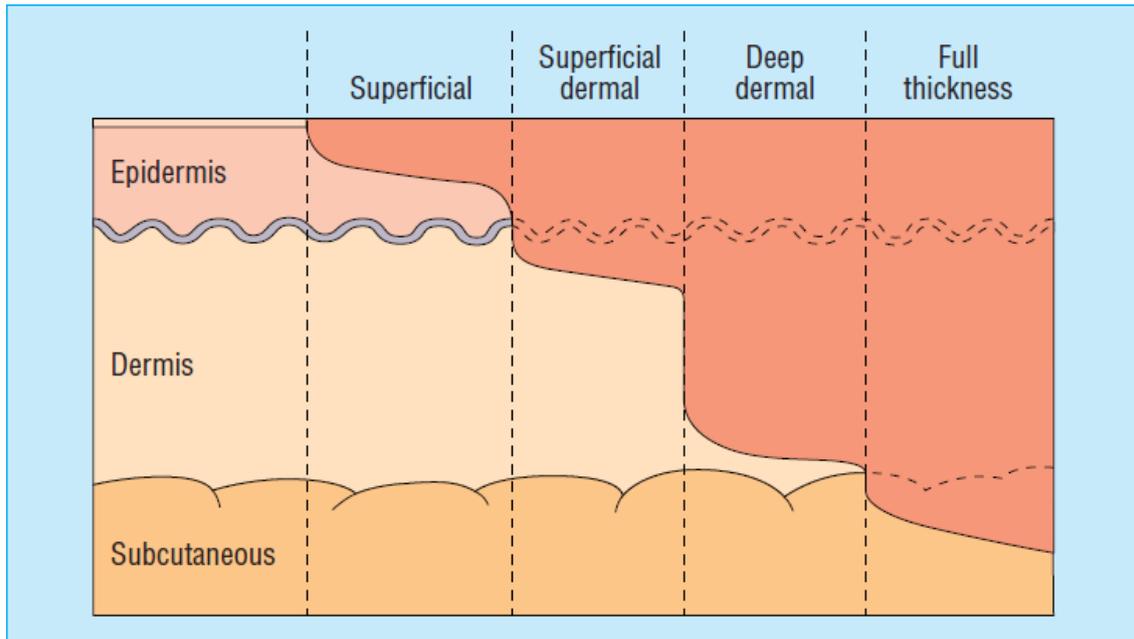


Abbildung 2: Darstellung verbrannter Hautschichten entsprechend der Verbrennungsgrade. Grad I (Superficial), Grad IIa (Superficial dermal), Grad IIb (Deep dermal) Grad III (Full thickness) (aus Hettiaratchy, S., et al.; BMJ, 2004. 329(7457): p. 101-3).

## 1.4 Entstehung der Hautelastizität

Das Stratum reticulare ist Teil der Dermis und bestimmt die Elastizität der Haut. Durch diese Schicht wird die Haut reißfest sowie reversibel dehnbar. Die im Stratum reticulare vorhandenen Fibroblasten bilden zwei unterschiedliche Kollagenarten aus, welche sich zunächst zu Fibrillen und dann zu Bündeln zusammenfügen. Diese Kollagenarten, Kollagen I und III, bilden mit Elastin die Hauptbausteine für die Wundkontraktion (Everett and Sommers, 2013). Da Kollagen auch 70 – 80 % des Trockengewichts der Haut ausmacht, wovon ca. 80 % Kollagen I sind, ist es auch insgesamt der wichtigste Baustoff der Haut (Seehra and Silver, 2006). Kollagenfasern sind sehr zugfest und nur wenig in sich dehnbar, die dennoch ausgeprägte Dehnbarkeit entsteht durch ihre wellenförmige Anordnung. Wird die Haut nun durch Zug beansprucht werden die Kollagenfasern lediglich „geglättet“ und würden in ihrer gestreckten Ausrichtung bleiben. Im selben Verband verlaufende elastische Fasern sind reversibel dehnbar und sorgen dafür, dass nach Beendigung der Zugkraft die

Kollagenfasern wieder in ihre alte wellenförmige Ausgangslage zurückgebracht werden.

### **1.5 Messmethoden der Hautelastizität**

Es gibt verschiedene Verfahren um die Hautelastizität zu messen. Es folgt eine Auswahl der gängigsten Messmethoden.

#### **1.5.1 Rotationsverfahren mit dem Dermal Torque Meter DTM 310**

Mit dem Dermal Torque Meter (Dia-Stron Ltd, Broomall, USA) werden die zu untersuchenden Hautstellen mit einer konstanten Drehkraft von 10 mNm über einen festgelegten Zeitraum von etwa 10 Sekunden deformiert. Im Anschluss werden multiple Parameter wie z. B. Dehnbarkeit, maximale Dehnbarkeit und Rückbildung sowie bleibende Verformbarkeit durch den Grad der Rotation gemessen (Boyce et al., 2000).

#### **1.5.2 Resonanz-Laufzeitmessung mit dem Reviscometer**

Mit dem Reviscometer (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) lässt sich die Viskoelastizität der Haut messen, in dem es die Ausbreitungsgeschwindigkeit von akustischen Schockwellen misst. Hierfür benötigt man 2 Sensoren, welche in die zu messende Hautstelle eingebracht werden. Einer der Sensoren ist ein Emitter, der andere ein Detektor. Nach Applikation einer Schockwelle wird die Zeit bestimmt, in welcher sich die Welle vom Emitter zum Detektor ausbreitet. Diese Geschwindigkeit hängt von den mechanischen Eigenschaften der Haut ab. Diese Messung wird auf 4 Achsen vorgenommen, also von 0°- 180°, 45°- 225°, 90° - 270°, 135°- 315°. Zuletzt berechnet das Reviscometer die Durchschnittswerte der Messungen auf den 4 Achsen, der ermittelte Wert ergibt die Viskoelastizität der Haut (Fanian et al., 2013).

#### **1.5.3 Ansaugprinzip, Messung durch das Cutometer**

Wie der Titel schon sagt funktioniert das Cutometer (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) über ein Ansaugprinzip, bei welchem die zu untersuchende Haut

mit einem definierten Vakuum über eine festgelegte Zeit angesaugt wird. Darauf folgt eine bestimmte Zeit unter normalem Umgebungsdruck. Durch die Berechnung des Unterschieds zwischen der maximalen Deformation und Deformation nach Beendigung des Vakuums, können die mechanischen Eigenschaften der Haut berechnet werden (Draaijers et al., 2004).

### **1.6 Wundauflagen**

Es gibt verschiedene Wundauflagen, die auf unterschiedliche Art die Wundheilung beschleunigen sollen und daher unterschiedliche Funktionen besitzen. Die „ideale“ Wundauflage würde alle Funktionen erfüllen. Wichtige Funktionen sind, das ideale Milieu aufrechterhalten, in dem es Feuchtigkeit spendet bzw. aufrechterhält oder überflüssiges Exsudat aufnimmt. Zudem muss es frei von toxischen Substanzen sein, keine Allergene enthalten, die Wunde vor weiteren Traumata von außen schützen, durchsichtig sein, um den Heilungsverlauf beobachten zu können, antimikrobielle und antivirale Eigenschaften besitzen sowie thermisch isolierend fungieren bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des Gasaustausches. Das Entfernen der Wundauflage darf keine Schmerzen oder weitere Verletzungen bei den Patienten verursachen. Zudem ist ein hoher Tragekomfort gewünscht, die Wundauflage sollte preiswert sein und möglichst wenige Wechsel sollten während der Behandlung notwendig sein. Aktuell gibt es für jedes Problem eine passende Wundauflage, jedoch erfüllt keine davon alle Erwartungen, sodass es z.B. noch immer zu Mazerationen bei hoch exsudativen Wunden kommt. Auch allergische Reaktionen oder ein Wiederaufreißen der Wunde bei stark anhaftenden Wundauflagen kommen vor, um nur einige Komplikationen zu nennen (Jones et al., 2006). Eine Eigenschaft, die ebenfalls sehr wünschenswert aber bisher noch keine Wundauflage aufweist, ist die Vermeidung von Narbenbildung und somit die Verminderung der Hautelastizität. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse der Studien zu den klinisch bereits etablierten und häufig verwendeten Wundauflagen Biobrane (Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland) und Suprathel (Polymedics Innovations GmbH, Dekendorf,

Deutschland) mit dem neu entwickelten und bislang noch nicht am Menschen zugelassenen Collagen Cell Carrier (Viscofan BioEngineering, Weinheim, Deutschland) verglichen. Die Indikation für die bereits etablierten Wundaufgaben Biobrane und Suprathel besteht bei der Behandlung von Verbrennungswunden zweiten Grades, bei Suprathel sogar zweitgradigen Verbrennungen mit drittgradigem Anteil, sowie bei Spalthautentnahmestellen. Die Hersteller von Biobrane führen noch die Behandlung von Hautspenderarealen an, die Hersteller von Suprathel berichten über die Möglichkeit der Behandlung von epidermalen und dermalen Wunden sowie von Schürfwunden (nach\_Herstellerangaben\_Biobrane, nach\_Herstellerangaben\_Suprathel). Der Collagen Cell Carrier ist eine neu entwickelte, sterile, nicht-quervernetzte Membran aus bovinem Kollagen I. Dieser ist jedoch noch nicht für den Einsatz am Menschen zugelassen. Aktuell dient er noch als Plattform für Zellwachstum und zeigte als solche in vorangegangenen Studien sehr gute Ergebnisse (nach\_Herstellerangaben\_CCC). Aufgrund verschiedener Eigenschaften kann der Collagen Cell Carrier auch als Wundaufgabe fungieren und möglicherweise bessere Ergebnisse erzielen, als es mit den etablierten Auflagen möglich ist. Beispielsweise schafft diese Membran gute Kulturbedingungen für die Induktion osteogener Differenzierung und die Erhaltung der Zellviabilität (Schmidt et al., 2011, Rahmanian-Schwarz et al., 2014).

### **1.7 Wissenschaftliche Fragestellung**

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung einer neu entwickelten Kollagenmatrix, basierend auf einem aus dem Rind gewonnenen Kollagen Typ I, (Collagen Cell Carrier, Viscofan BioEngineering, Weinheim, Germany) auf die Wundheilung zu testen und mit 2 bereits etablierten Wundaufgaben zu vergleichen. Hauptaugenmerk lag hierbei auf den Veränderungen der Hautelastizität während der Abheilung oberflächlich dermalen Wunden, welche mit den verschiedenen Wundaufgaben behandelt wurden. Die zum Vergleich herangezogenen Wundaufgaben waren eine biosynthetische Wundaufgabe (Biobrane, Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland) und eine

synthetische Wundauflage (Suprathel, Polymedics Innovations GmbH, Denkendorf, Deutschland). Hierfür wurden die Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie herangezogen, in welcher unter standardisierten Bedingungen oberflächlich dermale Wunden gesetzt, mit 3 unterschiedlichen Wundauflagen behandelt und regelmäßig die Hautelastizität während der Wundheilung über einen Zeitraum von 3 Monaten gemessen und evaluiert wurde. Diese wurden mit den Ergebnissen von Wunden verglichen, welche ohne Wundauflage heilen mussten.

## 2 Material und Methoden

Das Versuchstierkollektiv für die vorliegende, experimentelle Tierversuchsreihe zur Veränderungen der biomechanischen Hauteigenschaften im Verlauf der Wundheilung oberflächlich dermaler Hautdefekte, bestand aus 28 adulten männlichen Lewis Ratten (LEW/Crl Strain Code: 004) von der Firma Charles River aus Sulzfeld, Deutschland. Die Versuchsreihe wurde von der zuständigen Tierschutzkommission genehmigt und nach den allgemeingültigen, internationalen Richtlinien für Labortiere durchgeführt (Versuchs-Nr. AT1/09).

### 2.1 Material

Im Folgenden werden die 3 in der Versuchsreihe verglichenen Wundauflagen näher beschrieben und die im Anschluss verwendeten Messinstrumente und Operationsutensilien erklärt.

#### 2.1.1 Wundauflagen

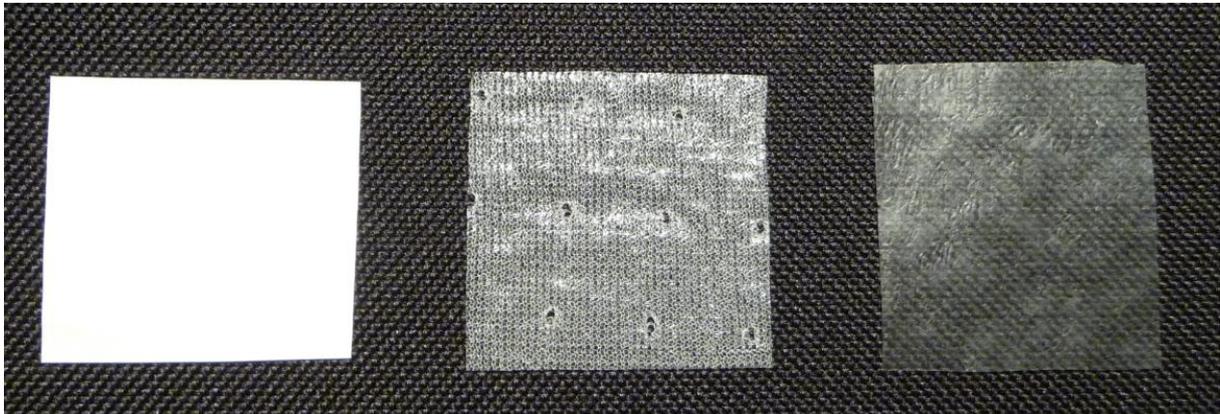


Abbildung 3: verwendete Wundauflagen. Von links nach rechts: Suprathel, Biobrane, Collagen Cell Carrier

##### 2.1.1.1 Biobrane

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die biosynthetische Wundaufgabe Biobrane (Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland) vornehmlich für die

Behandlung von Verbrennungswunden zweiten Grades sowie von Hautspenderarealen gedacht (nach\_Herstellerangaben\_Biobrane, Whitaker et al., 2007). Es ist eine bereits lang erprobte Wundauflage, welche 1979 zum ersten Mal zum Einsatz kam. Laut Studienlage können Schmerzen, Flüssigkeitsverlust, Heilungsdauer und Krankenhausaufenthaltsdauer durch den Einsatz von Biobrane verringert werden, auch der Pflegeaufwand wird geringer (Lal et al., 2000). Es besteht aus einer etwa 6 µm dicken, semipermeablen Silikonmembran mit darin verankertem Nylongewebe, welches 360 µm dick ist. Auf der der Wunde zugewandten Seite sind Kollagenpeptide verankert, welche für eine Schmerzreduktion sorgen (Gerding et al., 1990, Whitaker et al., 2007). Poren in der Membran machen es möglich, dass das Wundexsudat nach außen tritt, somit ist ein Verbleiben der Wundauflage auf der Wunde bis zur Reepithelialisierung möglich. Ein weiterer Vorteil der Poren ist, dass Blut und Serum durch die extrem flexible Membran dringen können und diese an Ort und Stelle fixieren. Somit verbleibt sie ohne zu verrutschen auf der Wunde bis sie sich von selbst löst (Whitaker et al., 2007, nach\_Herstellerangaben\_Biobrane).

### **2.1.1.2 Suprathel**

Die Indikation für den Einsatz von Suprathel (Polymedics Innovations GmbH, Dekendorf, Deutschland) besteht für epidermale und dermale Wunden, sowie an Spalthautentnahmestellen, Schürfwunden und zweitgradigen Verbrennungen, bis zu zweitgradigen Verbrennungen mit drittgradigem Anteil (nach\_Herstellerangaben\_Suprathel). Die mikroporöse Membran ist ein synthetisches Copolymer, bestehend aus 70 % Polylactid (Polymilchsäure), Trimethylencarbonat und ε-Caprolacton. Sie ist 70-150 µm dick und weist bei einem 80%igen Porenanteil Poren mit einer Größe zwischen 2-50 µm Größe auf. Da sie sich um 250 % ihrer Ausgangsgröße dehnen lässt, ist das Aufbringen auch an Konturen möglich. Die Poren gewährleisten, dass das Wundexsudat nach außen dringen kann, zugleich wird die Wunde vor dem Austrocknen geschützt. Da die Membran durch den Kontakt mit der Wunde transparent wird, kann das Wundbett über die gesamte Heilungsdauer beobachtet werden, ohne die Wundauflage wechseln zu müssen (Schwarze et al., 2007b). Die Membran wird zunächst auf ein infektfreies, debridiertes Wundbett aufgebracht und verbleibt auf der Wunde, bis sie sich nach der Reepithelialisierung von selbst ablöst. Laut Studienlage können

durch den Einsatz von Suprathel Schmerzen, Blutungen und Flüssigkeitsverlust verringert werden, auch die Infektionsrate konnte signifikant reduziert werden (Schwarze et al., 2007a, Uhlig et al., 2007). Die Behandlungsdauer nahm ab und auch der Pflegeaufwand wurde geringer. Lediglich die hohen Materialkosten sind bei Suprathel, ebenso wie bei Biobrane, ein einschränkender Faktor beim Einsatz dieser Wundauflage (Kaartinen and Kuokkanen, 2011, Highton et al., 2013, Rashaan et al., 2017, Schwarze et al., 2007b, nach\_Herstellerangaben\_Suprathel).

### **2.1.1.3 Collagen-Cell-Carrier**

Da Kollagen das am häufigsten vorkommende Protein im menschlichen Gewebe ist, liegt es nahe, dies im Wundheilungsprozess und somit bei der Herstellung von Wundauflagen zu nutzen (Pachence, 1996). Der Collagen Cell Carrier (Viscofan BioEngineering, GmbH, Weinheim, Deutschland) ist eine sterile, nicht quervernetzte Membran, welche aus bovinem Kollagen I besteht, das aus der Dermis von Rindern gewonnen wird. Da sie durch einen kontinuierlichen Fließpressprozess hergestellt wird, kann die Membrandicke je nach Bedarf zwischen 20 – 200 µg variiert werden. Auch die Größe der Membran ist bereits bei der Herstellung variabel. Sie zeichnet sich durch eine hohe mechanische Stabilität und eine hohe Elastizität aus, des Weiteren zeigt sie gute hämostatische und zellbindende Eigenschaften. Zudem konnte eine nur niedrige Antigenität nachgewiesen werden (Rahmanian-Schwarz et al., 2014, Rahmanian-Schwarz et al., 2012b, nach\_Herstellerangaben\_CCC). In einer groß angelegten in vitro Studie wurde gezeigt, dass sie gute Kulturbedingungen schafft, um z. B. osteogene Differenzierung zu induzieren. Die Proliferationsrate der auf dem Collagen Cell Carrier angesiedelten Zellen entsprach in etwa der auf herkömmlichen Kulturplatten und auch die verbleibende Zellviabilität nach 24 h und die Adhärenz der in weiteren Versuchsreihen getesteten Zellen war gut (Schmidt et al., 2011). In vitro bleibt die Membran über Wochen beständig und wird nicht aufgelöst. In vivo wiederum, ist sie nach einigen Wochen komplett biologisch abgebaut (Rahmanian-Schwarz et al., 2014). Da das Material in feuchtem Zustand transparent wird, kann der Wundgrund durchgängig beobachtet werden (Rahmanian-Schwarz et al., 2012b, nach\_Herstellerangaben\_CCC).

### 2.2 Messmethoden der Hautelastizität mit dem Cutometer

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, funktioniert das Cutometer (Cutometer® MPA 580, Courage + Khazaka elektronik GmbH, Köln, Deutschland) über ein Ansaugprinzip, bei welchem die zu untersuchende Haut mit einem definierten Vakuum über eine bestimmte Zeit von einer Sonde eingesaugt wird und anschließend nach Beendigung des Vakuums die Sonde wieder verlässt. Die zu untersuchende Haut dringt je nach Festigkeit unterschiedlich tief in die Messsonde ein und begibt sich, je nach Elastizität, wieder in den Ursprungszustand zurück. Zwei in dem Cutometer befindliche Spiegelprismen leiten einen Lichtstrahl von einer Lichtquelle zu einer Empfängerdiode. Je nachdem wie tief die Haut in die Sonde eindringen konnte, verändert sich die an der Empfängerdiode ankommende Lichtintensität. Hieraus lässt sich die Festigkeit der Haut als auch die Elastizität berechnen. Die Eindringtiefe in mm/s kann nun als Grafik dargestellt werden. Die daraus berechneten Messparameter geben Aufschluss über die elastischen und viskoelastischen Eigenschaften der Haut (Draaijers et al., 2004, Lee et al., 2016, nach\_Herstellerangaben\_Cutometer). Für unsere Versuche wurde eine Messsonde mit einem Durchmesser von 6 mm gewählt. Im Funktionsmodus 1 wurde ein Unterdruck von 300mbar über 3 Sekunden generiert (Ansaugzeit), worauf eine 3 Sekunden andauernde Relaxationszeit folgte. Abbildung 4 zeigt das Cutometer mit seinen Sonden, in Abbildung 5 wird eine Messung der Hautelastizität dargestellt.



Abbildung 4: Cutometer MPA 580. 1: Messsonde (Modifizierte Geräteabbildung des Herstellers, mit Genehmigung von Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)

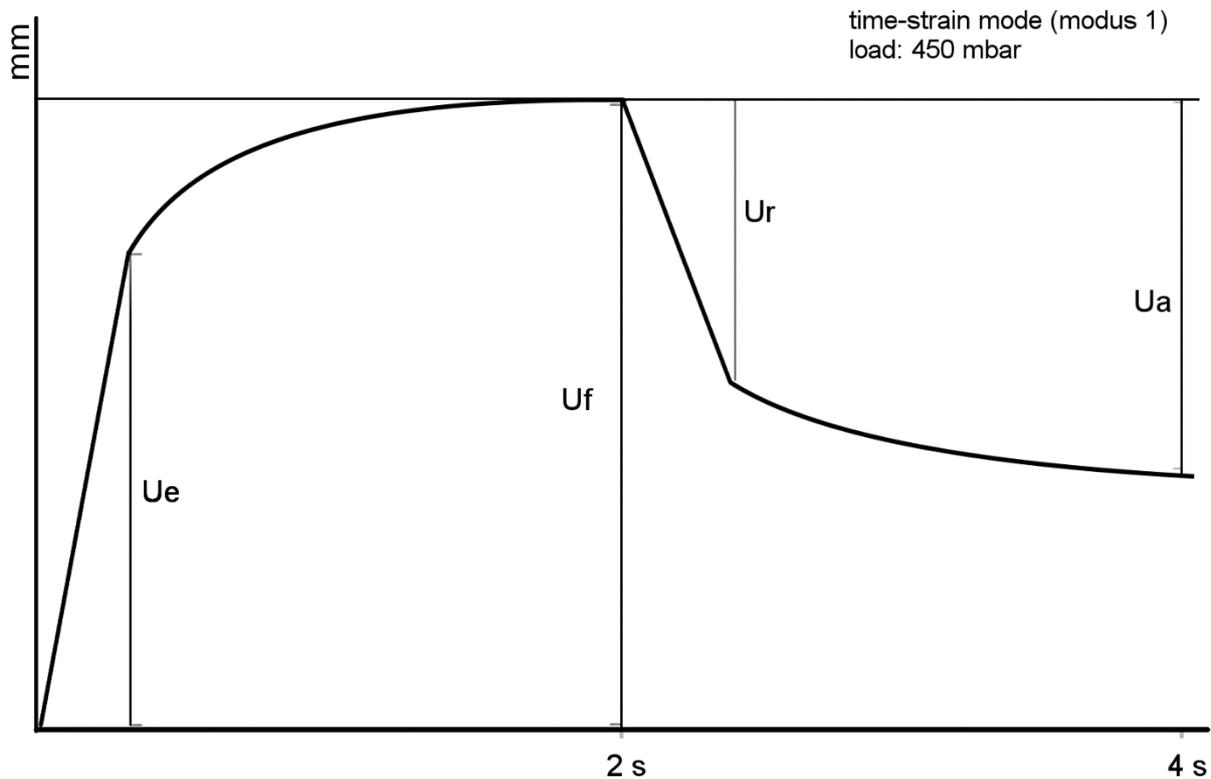


Abbildung 5: Visuelle Darstellung einer Cutometermessung: X-Achse: Zeit in Sekunden, y-Achse: Eindringtiefe der Haut in die Messsonde in mm (aus Held, M., et al., Wounds, 2016. 28(9): p. 334-340).

Folgende Messparameter wurden hierbei erhoben: R0, R8 und Ue.

R0 entspricht  $U_f$ , also die maximale Dehnung der Haut; diese variiert je nach Festigkeit der Haut und repräsentiert das passive Verhalten der Haut zur Kraft. Je niedriger die Werte von R0 sind, desto höher ist die Festigkeit der Haut.

R5: elastischer Anteil des Ansaug-Anteils versus elastischer Anteil des Relaxationsparts.

R7 Anteil der Elastizität an der Gesamtkurve

R8 =  $U_a$ : Geschmeidigkeit oder auch Gesamtelastizität. Bedeutet komplette Relaxierung der Haut, nachdem der Unterdruck beendet wurde. Je deutlicher sich der Wert Richtung R0 nähert, desto höher ist die Elastizität der Haut.

$U_e = (R_7 \times R_0) / R_5$ : Elastizität oder auch berechnete Elastizität, dieser Parameter wird nicht automatisch von dem Cutometer berechnet, häufig jedoch in der Literatur verwendet.

Die in den vorliegenden Studien erhobenen Parameter wurden bereits in vielen anderen Publikationen verwendet und gelten somit als die besten Vergleichswerte (Draaijers et al., 2004, van Zuijlen et al., 2001).

Es gibt verschiedene Messmethoden zur Analyse von Brandwunden, auch im Hinblick auf die Elastizität und Viskoelastizität der Haut. In einer systematischen Literaturrecherche konnte jedoch gezeigt werden, dass das Cutometer aktuell am geeignetsten für die Messung der Elastizität und Viskoelastizität der Haut ist (Lee et al., 2016). Auch andere Forscher kamen zu dem Ergebnis, dass Messungen mit dem Cutometer eine hohe Zuverlässigkeit und Validität haben (Draaijers et al., 2004).

### **2.3 Versuchsablauf**

#### **2.3.1 Versuchstierkollektiv und Unterbringung**

Das Versuchstierkollektiv für die vorliegende Tierversuchsreihe besteht aus 28 adulten männlichen Lewis Ratten von der Firma Charles River aus Sulzfeld, Deutschland.

Die Ratten wogen bei Versuchsbeginn 280 ( $\pm 12$ ) g und waren zwischen 6 und 8 Wochen alt. Sie wurden über 12 Wochen in einem durchsichtigen Kunststoffkäfig bei einer durchschnittlichen Raumtemperatur von 22°C und einem Tag-/Nachtzyklus von je 12 Stunden gehalten. Die Einstreu für die Ställe der Tiere wurde vor der Nutzung mittels Autoklavierung sterilisiert. Die Nahrung entsprach der gängigen Tiernahrung für Nager und wurde, so wie Flüssigkeit, den Tieren unbegrenzt zur Verfügung gestellt. Zudem erfolgten regelmäßige veterinärmedizinische Untersuchungen. Nach einer Eingewöhnungszeit wurden am Tag 0 die Operationen durchgeführt, um die standardisierten Wunden auf dem Rücken der Tiere zu setzen und die zu vergleichenden Wundauflagen aufzubringen. Noch am selben Tag erfolgten unter Narkose Messungen der Wunden sowie gesunder Haut der Ratten zum Vergleich. Im weiteren Verlauf folgten regelmäßige Untersuchungen der Wunden im Abstand

von 10 Tagen, bis der Versuch nach 84 Tagen geplant beendet wurde (Held et al., 2016).

### **2.3.2 Ablauf der Operation**

Die Operationen wurden in einem sterilen, eigens für Tieroperationen geeigneten Raum durchgeführt. Vor Operationsbeginn wurden alle Ratten mit einer einmaligen, schnell wirkenden, intraperitonealen Anästhesie betäubt. Diese bestand aus einer Kombination aus Fentanyl, einem am  $\mu$ -Opioidrezeptor agonistisch wirkenden synthetischen Opioid (0,0005 mg/kg KG; Ratiopharm, Ulm, Deutschland), Medetomidin, eine am  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor-agonistisch wirkende Substanz aus der Gruppe der Imidazole (0,15 mg/kg KG, Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) und Midazolam, ein am  $\alpha$ 3-GABA-A-Rezeptor wirkendes Benzodiazepinderivat (2mg/kg KG, Ratiopharm, Ulm, Deutschland)(Rahmanian-Schwarz et al., 2012a). Sobald keinerlei Reflexe der Tiere mehr nachweisbar waren, wurde fortgefahren. Zunächst wurde der Rücken der Tiere mit einem elektrischen Rasierer (Aesculap Favorita IIM B.Braun Vet Care GmbH, Tuttlingen, Deutschland) rasiert und im Anschluss desinfiziert. Sodann folgte eine exakte Markierung der zu setzenden Wundgröße mit einem sterilen Stift. Länge, Breite und Tiefe der Wunde (2,5 cm x 2 cm x 0,3mm) wurden in einem GA 643 Acculan Dermatome (Aesculap, Tuttlingen, Deutschland) eingestellt. Nach lateraler Fixierung der Rattenhaut auf Unterstützungsplatten wurde mittels des Dermatoms die Haut in der eingezeichneten Größe und Tiefe entnommen. Dies erfolgte jeweils links und rechts der Wirbelsäule der Ratte, sodass am Ende bei 28 Ratten 56 uniforme Wunden gesetzt waren. Im Anschluss wurden die Tiere randomisiert in 2 Gruppen zu je 14 Tieren aufgeteilt und die Wunden mit den bereits erwähnten Wundaufgaben versorgt. In Gruppe I wurden die Wunden der einen Seite mit Suprathel (Polymedics Innovations GmbH, Dekendorf, Deutschland) versorgt, die Wunden der anderen Seite mit Biobrane (Smith & Nephew GmbH, Hamburg, Deutschland). In Gruppe II wurde die eine Seite mit der neuen Wundaufgabe dem Collagen Cell Carrier (Viscofan BioEngineering, GmbH, Weinheim, Deutschland) behandelt. Die andere Seite blieb unbehandelt als Kontrollwunde. Alle Wundaufgaben wurden exakt der Wundgröße entsprechend zurechtgeschnitten und mit Klammern fixiert. Sie blieben auf der Wunde, bis sie sich von selber lösten, im Anschluss wurden auch die Klammern entfernt.

## Material und Methoden

---

Postoperativ wurde zur Antagonisierung der Anästhesie eine Mischung aus Naloxon, einem Opioidantagonisten (0,12 mg/kg KG, Firma Siegfried Hameln, Hameln, Deutschland), Flumazenil einem Benzodiazepin Antagonisten (0,2mg/kg KG, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) und Atipamezol, einem  $\alpha$ 2-Adrenorezeptor-Antagonisten (0,75 mg/kg KG Albrecht GmbH, Aulendorf, Deutschland) appliziert. Im Anschluss folgte eine einmalig subkutan injizierte Analgesie der Ratten mit Carprofen (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland), einem Cyclooxygenase-Hemmer (2 mg/kg KG) (Rahmanian-Schwarz et al., 2012a).

Abbildung 6-8 zeigen den chronologischen Ablauf der Operation der Versuchstiere.



Abbildung 6: Einzeichnung des Operationsareals am rasierten Rücken an der narkotisierten Ratte.



Abbildung 7: Entstandene Wunden nach Entnahme der Haut mittels Akkudermatom.

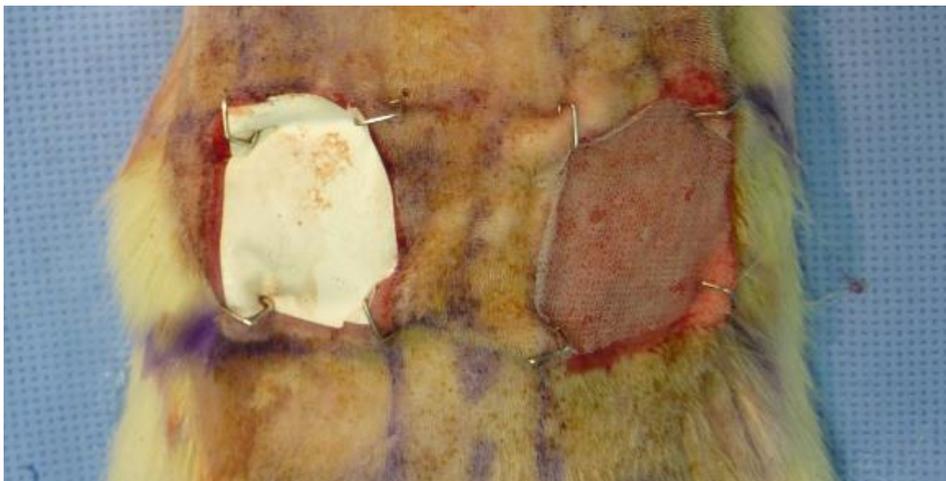


Abbildung 8: Mittels Wundauflagen gedeckte Wunden: links: Suprathel, rechts: Biobrane.

### 2.3.3 Datenerhebung

Um den Fortschritt der Wundheilung und die Auswirkung der unterschiedlichen Wundauflagen zu dokumentieren, wurden ab Tag 0 alle 10 Tage bis zum Tag 80 Messungen mit dem Cutometer auf den Wundflächen vorgenommen. Einmalig wurde zu Beginn der Messungen auch die Elastizität der Haut an einer unverletzten Stelle vorgenommen, um Vergleichswerte zu behandelter Haut zu ermitteln. Eine zusätzliche Messung wurde am Tag 84 durchgeführt, an dem das Experiment offiziell beendet wurde. Ergänzend sollte hier erwähnt werden, dass sich alle Wundauflagen zum ersten postoperativen Messungstag, also Tag 10, selbstständig von der Wunde

gelöst hatten. Alle Messungen wurden unter derselben Narkose durchgeführt, die auch am Operationstag verwendet wurde, da Bewegungen der Ratten zu Messfehlern am Cutometer geführt hätten.

Nach Erhebung aller Daten wurden die Ratten am Tag 84 mittels eines CO<sub>2</sub>-haltigen Gases euthanasiert.

### **2.4 Datenauswertung und Speicherung**

Die Messwerte der mittels Cutometer erhobenen Daten wurden auf einem Monitor dargestellt und parallel über eine integrierte Schnittstelle auf einem PC gespeichert. Im Anschluss wurden diese mittels Wechseldatenträger (USB-Stick) auf einen Auswertungscomputer übertragen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 20 (IBM, Armonk, USA). Die Messdaten wurden mittels Wilcoxon-Rangsummentest (Mann-Whitney U Test) ausgewertet. Die statistische Relevanz wurde bei 5 %, also  $P \leq 0,05$  festgelegt. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Boxplots.

## 3 Ergebnisse

Im Folgenden wird zunächst die makroskopische Wundheilung der Läsionen im Verlauf über die Zeit unter der Therapie mit den verschiedenen Wundauflagen dargestellt. Im Anschluss folgt die Auswertung der Messergebnisse zur Veränderung der Hautelastizität, welche mittels Cutometer ermittelt wurden.

### 3.1 Dokumentation des postoperativen Wundheilungsprozesses bei zwei Ratten, jeweils eine aus Gruppe I und Gruppe II

#### 3.1.1 Gruppe I, Wundbehandlung mit Suprathel und Biobrane

Abbildung 9 zeigt eine Ratte am Tag 0 postoperativ. Der Rücken der Ratte wurde rasiert, die Felder in welchen die Wunden gesetzt werden sollten, markiert und anschließend eine oberflächlich dermale Wunde gesetzt. Links im Bild sieht man die Wunde welche mit Suprathel behandelt wurde, rechts im Bild die Wunde, welche mit Biobrane behandelt wurde.

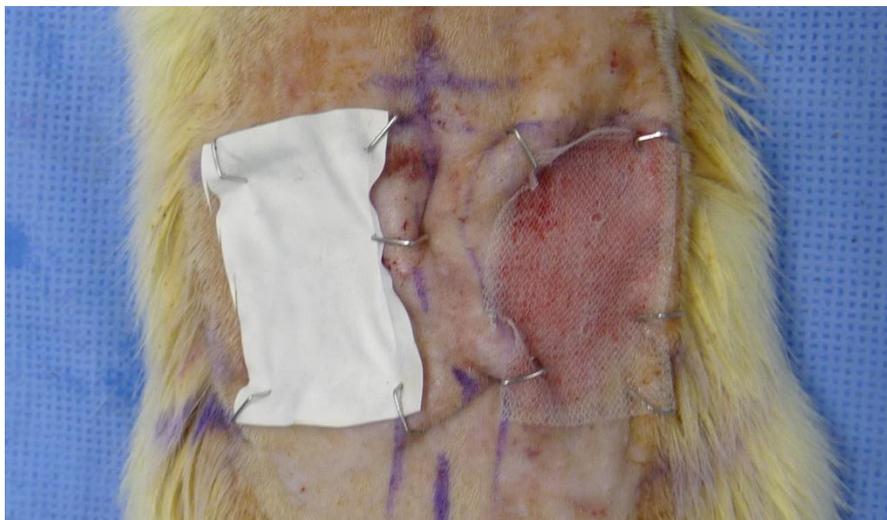


Abbildung 9: Ratte postoperativ am Tag 0, links im Bild die Wundbehandlung mit Suprathel, rechts im Bild die Wundbehandlung mit Biobrane.

Bereits am Tag 10 hatten sich alle Wundauflagen von den Wunden gelöst. In Abbildung 10 sind die Wunden postoperativ am Tag 20 dargestellt, also schon einige Tage nachdem sich die Wundauflagen lösten. Die mit Suprathel behandelte Wunde war noch etwas gerötet, die mit Biobrane behandelte Wunde war fast nicht mehr von der sie umgebenden Haut abgrenzbar.

## Ergebnisse

---



Abbildung 10: Tag 20 postoperativ, die Wundauflagen haben sich bereits von selbst gelöst und die Hautklammern wurden entfernt. Links im Bild die Wunde nach Behandlung mit Suprathel, rechts im Bild nach Behandlung mit Biobrane.

Am Tag 40 postoperativ waren beide Wunden schon gut verheilt. Die Haare der Ratte waren nachgewachsen. Um die Wunden gut beurteilen zu können, wurden die Ratten nochmals an den Stellen der Wunden rasiert. In Abbildung 11 ist die behandelte Ratte am Tag 40 dargestellt.



Abbildung 11: Tag 40 postoperativ, links im Bild die Wunde nach Behandlung mit Suprathel, rechts im Bild nach Behandlung mit Biobrane.

## Ergebnisse

---

Am Tag 84 zeigten sich die Wunden makroskopisch deutlich kleiner. Lediglich zwei kleine, leicht blutige Hautläsionen waren noch sichtbar, welche leider durch etwas zu viel Druck beim rasieren gesetzt wurden. In Abbildung 12 sieht man die Ratte am Tag 84, dem letzten Tag der Untersuchung.



Abbildung 12: Tag 84 postoperativ, links im Bild die Wunde nach Behandlung mit Suprathel, rechts im Bild nach Behandlung mit Biobrane.

### **3.1.2 Gruppe II, Wundbehandlung mit dem Collagen Cell Carrier und Kontrollwunde**

Abbildung 13 zeigt eine Ratte am Tag 0 postoperativ. Der Rücken der Ratte wurde wie bei der in Abbildung 9 gezeigten Ratte rasiert, markiert und die normierten Wunden gesetzt. Links im Bild sieht man die Wunde, welche ohne Wundauflage heilte, rechts im Bild die Wunde, welche mit dem Collagen Cell Carrier behandelt wurde.

## Ergebnisse

---

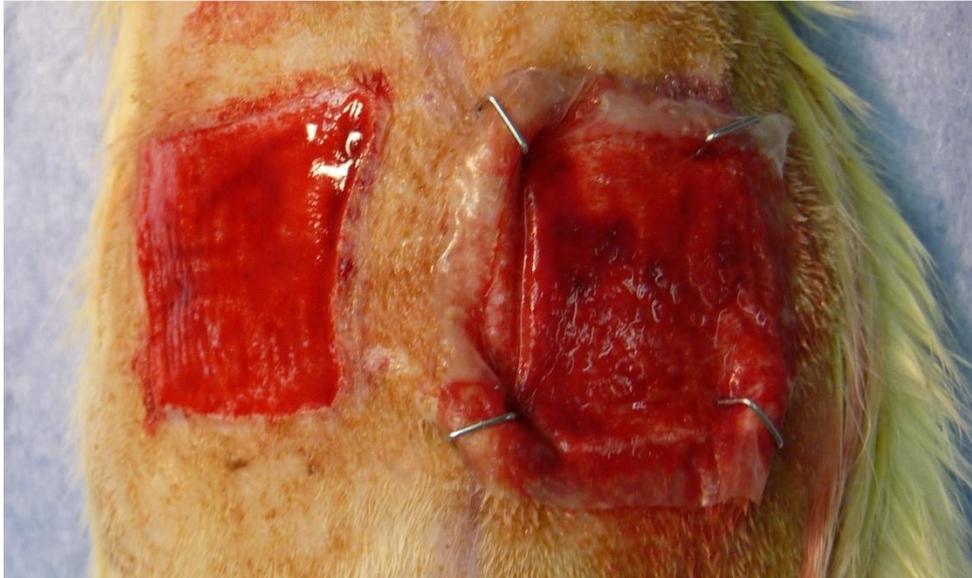


Abbildung 13: Tag 0 postoperativ, links im Bild Kontrollwunde ohne Wundauflage, rechts die Wunde nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier.

Am Tag 20 waren beide Wunden makroskopisch reizfrei. Der Collagen Cell Carrier hatte sich bereits vor Tag 10 gelöst. Abbildung 14 zeigt die Ratte am Tag 20.



Abbildung 14: Tag 20 postoperativ, links im Bild Kontrollwunde ohne Wundauflage, rechts im Bild die Wunde nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier, dieser hat sich bereits selbständig abgelöst und die Klammern wurden entfernt.

Am Tag 40 hatte sich im Vergleich zu Tag 20 makroskopisch nicht viel verändert, die Wunden waren makroskopisch reizfrei und heilten gut. In Abbildung 15 ist die Ratte am Tag 40 zu sehen.



Abbildung 15: Tag 40 postoperativ, links im Bild Kontrollwunde ohne Wundauflage, rechts im Bild die Wunde nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier.

Am Tag 84 waren die Wunden makroskopisch beinahe vollständig verheilt und fast nicht mehr von der Umgebung zu unterscheiden. Abbildung 16 zeigt die Ratte am Tag 84 postoperativ.



Abbildung 16: Tag 84 postoperativ, links im Bild Kontrollwunde ohne Wundauflage, rechts im Bild die Wunde nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier.

## 3.2 Statistik

### 3.2.1 Hautelastizität: Ue-Parameter (berechnete Elastizität)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Berechnung der Hautelastizität im Verlauf der Wundheilung, welche mittels Cutometer ermittelt wurden, beschrieben. Verglichen werden die Parameter für unbehandelte Haut und für die Wunden, welche mit Suprathel, Biobrane und dem Collagen-Cell-Carrier versorgt wurden. In den Boxplots (siehe unten), die die Verläufe der Messwerte während des Beobachtungszeitraums darstellen, sind die Markierungen „\*“ oder „ns“ gezeigt. Das Sternchen (\*) steht hierbei für eine signifikante Abweichung der Messwerte von denen für die unbehandelte Wunde, „ns“ steht für einen nicht signifikanten Unterschied. Die Werte der unbehandelten Wunde wurden mit denen gesunder Haut verglichen.

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der Elastizität bei unbehandelten Wunden. Auffällig ist, dass der Median-Wert der Hautelastizität am Tag 10 zunächst deutlich absinkt, im Verlauf ändert sich lediglich der Interquartilsabstand etwas, der Median-Wert bleibt jedoch fast gleich niedrig bis es zwischen Tag 30 und 40 zu einem Umschlagspunkt kommt. Hier steigt der Medianwert deutlich an, um im Verlauf langsam, aber sukzessive abzusinken. Am Tag 80 ist das niedrigste Niveau mit der niedrigsten Spannweite erreicht, um am Tag 84 wieder leicht anzusteigen.

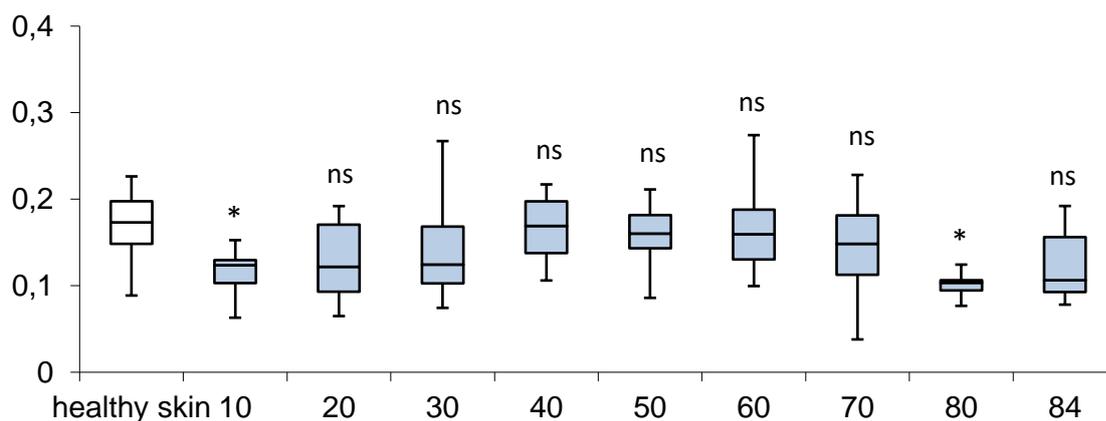


Abbildung 17: Verlauf der Hautelastizität der unbehandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut.

## Ergebnisse

Abbildung 18 zeigt den Verlauf von Ue, nachdem die Wunde an Tag 0 mit Suprathel behandelt wurde. Zunächst erfolgt ein Abfall des Median-Wertes bis Tag 10 postoperativ, wobei sogleich zwischen Tag 10 und 20 ein erster Umschlagspunkt erreicht ist und der Median-Wert deutlich zunimmt. Ein zweiter Umschlagspunkt mit einem Abfall des Medians ist am Tag 30 zu verzeichnen. Ab Tag 40 sinkt die Schwankungsbreite der Elastizität deutlich, zwischen Tag 40 und 80 ist lediglich ein geringer Anstieg zu verzeichnen, um am Tag 84 etwas unter den Wert für gesunde Haut abzufallen.

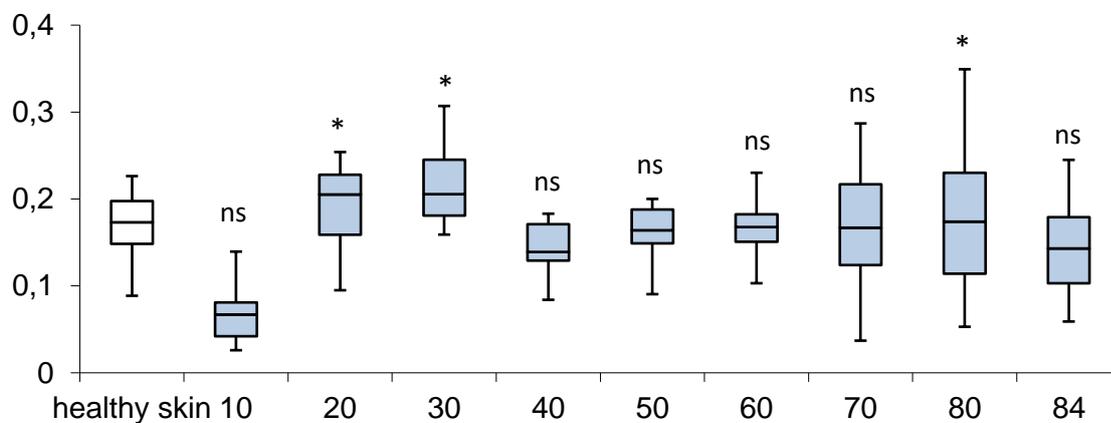


Abbildung 18: Verlauf der Hautelastizität der mittels Suprathel behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

In Abbildung 19 sieht man den Verlauf von Ue, nachdem die Wunde an Tag 0 mit Biobrane behandelt wurde. Der Verlauf des Median-Wertes für die Elastizität ist sehr ähnlich wie bei Suprathel, nur dass der Anstieg des Medianwertes am Tag 30 postoperativ noch deutlicher war als bei Suprathel. Auch hier gab es zwischen Tag 30 und 40 einen Umschlagspunkt, mit einem deutlichen Abfall des Median-Wertes, welcher sich in den folgenden Tagen nur noch wenig veränderte. Am Ende lag der Median-Wert unter dem der gesunden Haut.

## Ergebnisse

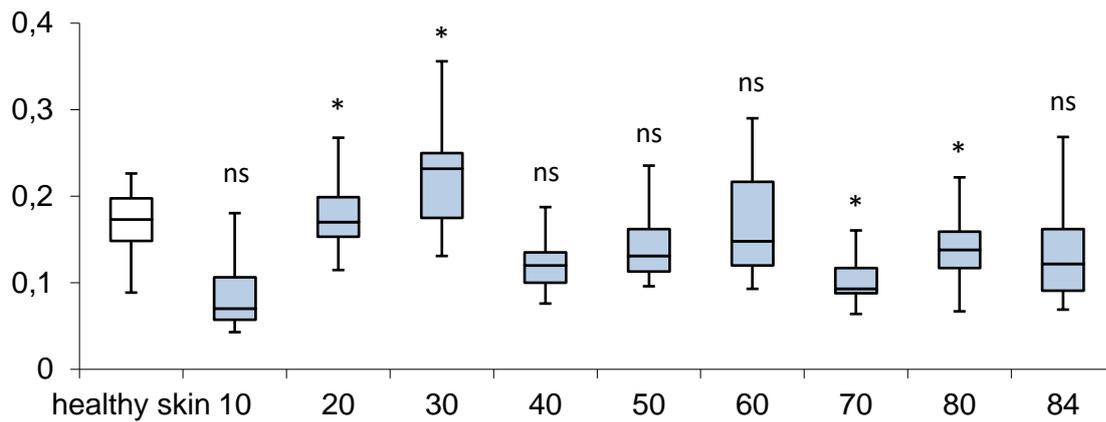


Abbildung 19: Verlauf der Hautelastizität der mittels Biobrane behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

Abbildung 20 zeigt den Verlauf von Ue nach der Behandlung der Wunden mit dem Collagen Cell Carrier. Anders als bei den vorherigen Wundaufgaben stellt sich das Maximum des Medians der Hautelastizität erst nach Tag 40 und nicht schon nach Tag 30 dar. Dennoch folgt auch hier ein Abfall des Medianwertes ab Tag 40, jedoch mit einem leichten Anstieg zu Tag 84. Auch hier lag der letzte Median-Wert unter dem für gesunde Haut.

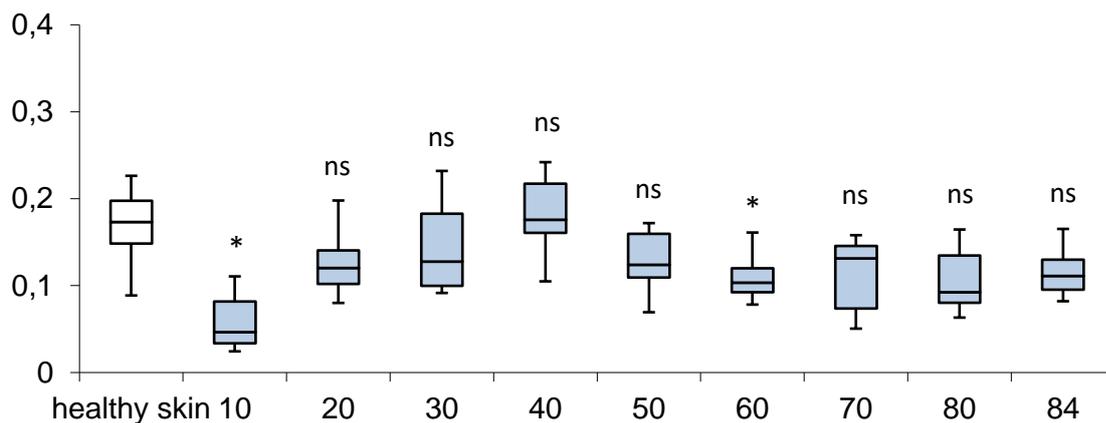


Abbildung 20: Verlauf der Hautelastizität der mittels Collagen Cell Carrier behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

## 3.2.2 Hautelastizität: R8-Parameter (Gesamtelastizität)

Abbildung 21 zeigt den Verlauf der Gesamtelastizität der Haut bei einer unbehandelten Wunde. Zunächst lässt sich ein sukzessiver Abfall des Median-Wertes über die ersten 30 Tage beobachten. Zwischen Tag 30 und 40 liegt der erste Umschlagspunkt. Bis Tag 60 schwanken die Werte, um dann stetig bis Tag 80 abzufallen. Lediglich bei Tag 84 ist wieder ein leichter Anstieg des Medians zu verzeichnen. Auffällig ist der Interquartilsabstand am Tag 80, welcher deutlich schmaler ausfällt als an den anderen Messtagen.

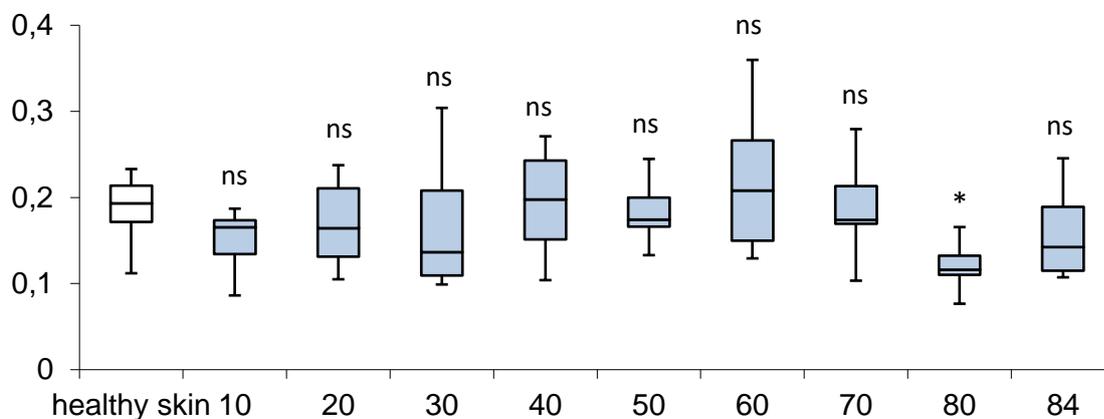


Abbildung 21: Verlauf der Hautelastizität der unbehandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut.

Die Verläufe des Median-Wertes für die Gesamtelastizität der Haut sind bei den Wundaufgaben Biobrane und Suprathel sehr ähnlich (Abbildungen 22 und 23) und werden daher zusammengefasst beschrieben. Zunächst erfolgt ein deutlicher Abfall des Median-Wertes am Tag 10, worauf ein Umschlagspunkt zwischen Tag 10 und Tag 20 folgt, an welchem die Median-Werte bis Tag 30 deutlich ansteigen. Danach ist der zweite Umschlagspunkt mit einem deutlichen Abfall des Medians zu verzeichnen. Der Median-Wert von Suprathel ändert sich von da ab bis Tag 80 kaum, um zuletzt noch etwas abzusinken. Der Median-Wert von Biobrane sinkt bereits am Tag 70 etwas, steigt nochmals an, um dann ebenfalls am Tag 84 etwas abzusinken. Die Median-Werte der Haut liegen bei beiden Wundaufgaben am Tag 84 unter dem von gesunder Haut.

## Ergebnisse

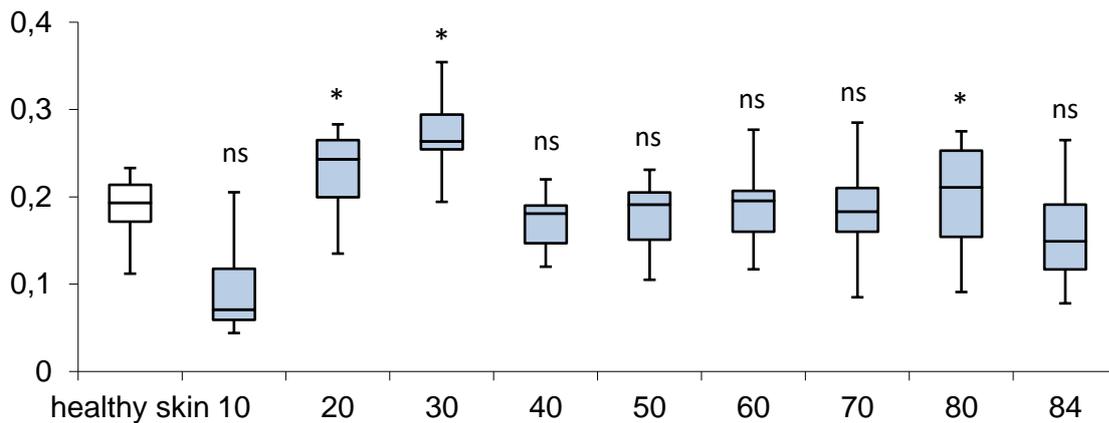


Abbildung 22: Verlauf der Hautelastizität der mittels Suprathel behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

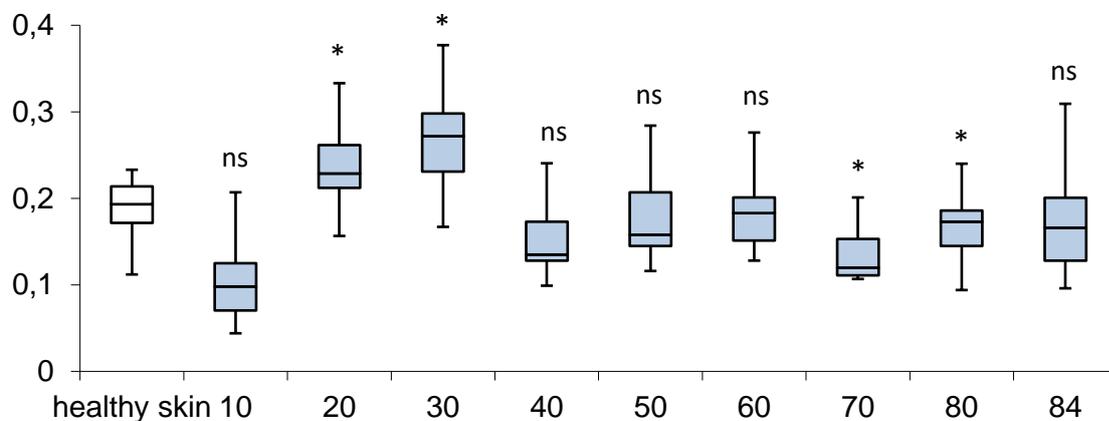


Abbildung 23: Verlauf der Hautelastizität der mittels Biobrane behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

Abbildung 24 zeigt den Verlauf der Gesamtelastizität der Haut während und nach der Behandlung der Wunde mit dem Collagen Cell Carrier. Zunächst ist der erste Umschlagspunkt wie bei den anderen Wundaufgaben am Tag 10 mit einem

## Ergebnisse

deutlichen Abfall des Median-Wertes zu beobachten. Darauf folgt ein Anstieg bis Tag 40. Ab dem Tag 40 ist ein sukzessiver Abfall des Median-Wertes zu beobachten bis zu einem leichten Anstieg am Tag 84.

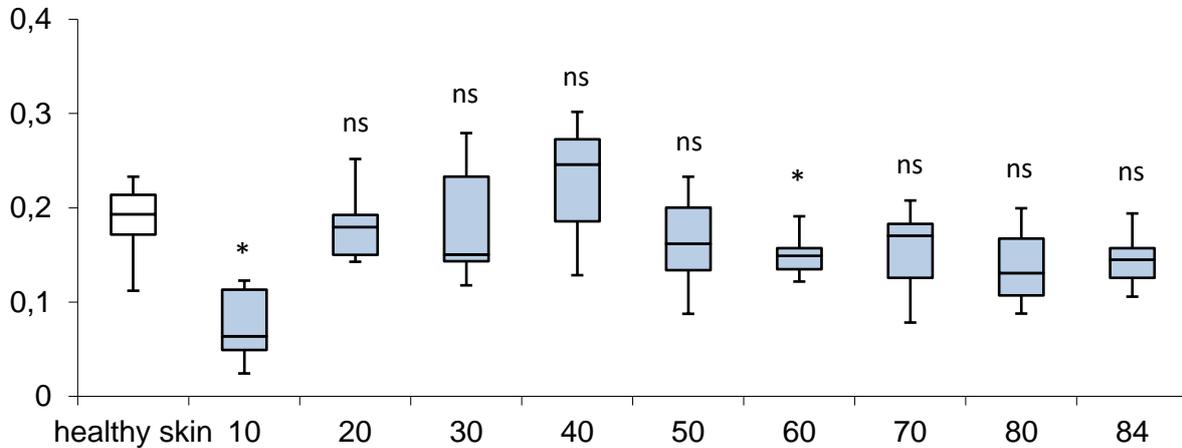


Abbildung 24: Verlauf der Hautelastizität der mittels Collagen Cell Carrier behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

### 3.2.3 Hautelastizität: R0-Parameter (maximale Dehnung der Haut)

Abbildung 25 zeigt den Verlauf der Festigkeit der Haut während der Heilungszeit der unbehandelten Wunde. Wie bereits im Kapitel Material und Methoden erklärt, steht R0 für die Festigkeit der Haut. Je niedriger die R0-Werte sind, desto fester ist die Haut. In Abbildung 25 zeigt sich, dass der Median der R0-Werte im Verlauf der ersten 30 Tage leicht absinkt, bis zwischen Tag 30 und 40 der erste Umschlagspunkt erreicht wird, an welchem der Median-Wert wieder ansteigt. Ein zweiter Umschlagspunkt ist am Tag 60 zu beobachten. Der Interquartilsabstand variiert stetig und unabhängig vom Ab- oder Anstieg des Median-Wertes.

## Ergebnisse

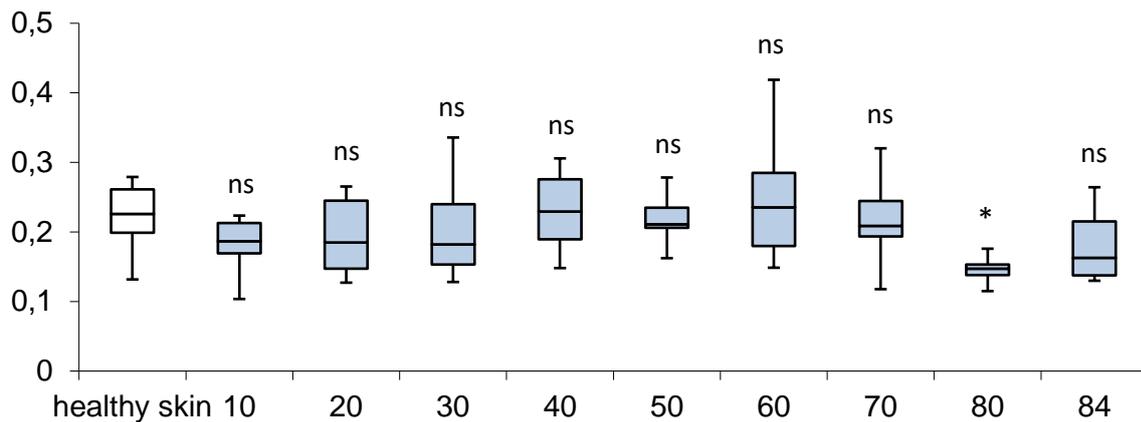


Abbildung 25: Verlauf der Hautelastizität der unbehandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur gesunden Haut.

Abbildung 26 zeigt die Veränderung der Hautelastizität während der Heilungsphase von den mit Suprathel behandelten Wunden. In dieser Abbildung kann man den ersten Umschlagspunkt zwischen Tag 0 und Tag 10 beobachten. Es kommt hier zu einem deutlichen Abfall des Medians und darauffolgend zu einem deutlichen Anstieg bis Tag 30. Zwischen Tag 40 und 80 sind die Median-Werte bei Suprathel beinahe konstant, lediglich der Interquartilsabstand nimmt ab Tag 70 zu, von Tag 80 auf Tag 84 ist eine leichte Abnahme des Medians zu verzeichnen.

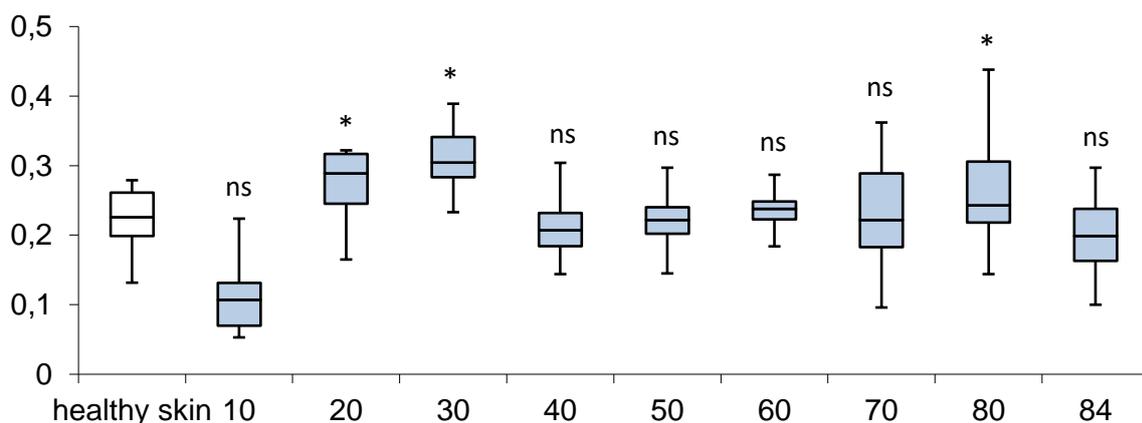


Abbildung 26: Veränderung der Hautelastizität der mittels Suprathel behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

## Ergebnisse

Der Verlauf der Elastizität der Haut nach und während der Behandlung mit Biobrane wird in Abbildung 27 dargestellt, und stellte sich beinahe analog zu Suprathel dar. Bei Biobrane sind jedoch einige Schwankungen des Medianwertes zu beobachten, mit ebenfalls einem leichten Abfall des Medianwertes von Tag 80 auf Tag 84.

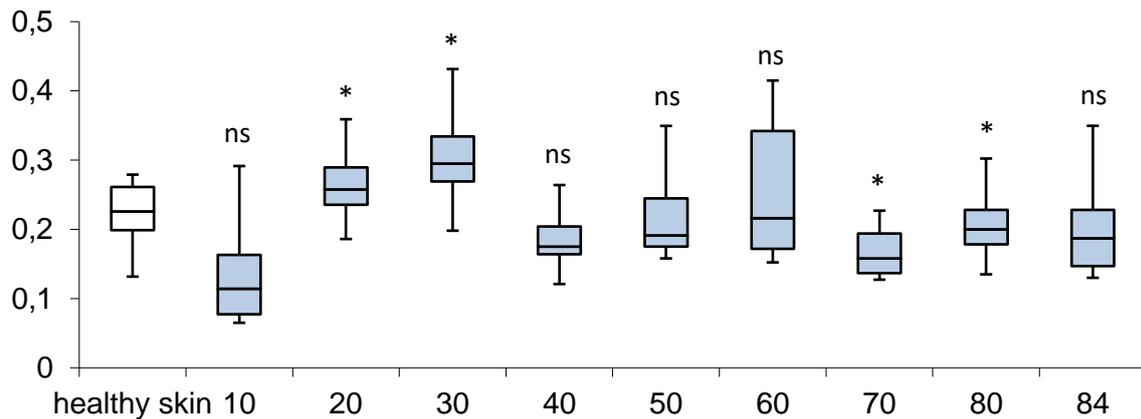


Abbildung 27: Verlauf der Hautelastizität der mittels Biobrane behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

Der Verlauf der Elastizität nach und während der Behandlung der Wunde mit dem Collagen Cell Carrier wird in Abbildung 28 dargestellt. Hier zeigt sich zunächst ein starker Abfall des Median-Wertes von Tag 0 auf Tag 10, mit einem sofortigen und andauernden Anstieg bis Tag 40. Im Verlauf sinkt der Median-Wert beinahe konstant, um zwischen Tag 80 und Tag 84 nochmals leicht anzusteigen.

## Ergebnisse

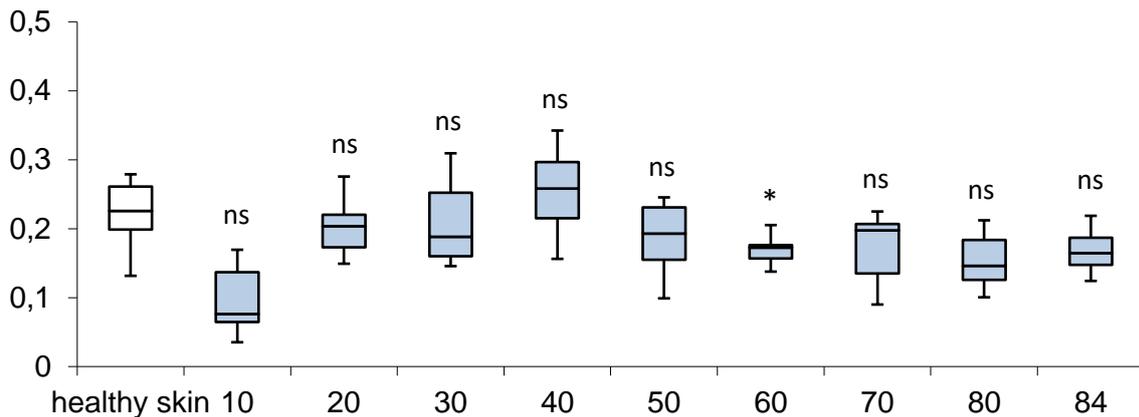


Abbildung 28: Verlauf der Hautelastizität der mittels Collagen Cell Carrier behandelten Wunden. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut („healthy skin“) dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert der Hautelastizität. \*: signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde, ns: kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

### 3.2.4 Vergleich der Medianwerte für die verschiedenen Wundauflagen, gesunder Haut und unbehandelter Wunde

Tabelle 2: Medianwerte von R0, R8 und Ue.

<b>R0</b>	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,226									
Unbehandelte Wunde		0,187	0,185	0,182	0,230	0,211	0,235	0,209	0,147	0,163
CCC		0,076	0,204	0,188	0,259	0,193	0,173	0,198	0,146	0,165
Suprathel		0,107	0,289	0,305	0,207	0,222	0,238	0,222	0,243	0,199
Biobrane		0,114	0,258	0,295	0,175	0,191	0,216	0,158	0,200	0,187
<b>R8</b>										
	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,193									
Unbehandelte Wunde		0,166	0,164	0,137	0,198	0,174	0,208	0,174	0,116	0,143
CCC		0,064	0,180	0,150	0,246	0,162	0,149	0,170	0,131	0,145
Suprathel		0,071	0,243	0,264	0,181	0,191	0,196	0,183	0,211	0,149
Biobrane		0,098	0,229	0,272	0,135	0,158	0,183	0,120	0,173	0,166
<b>Ue</b>										
	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,173									
Unbehandelte Wunde		0,124	0,122	0,125	0,169	0,160	0,160	0,148	0,103	0,106
CCC		0,046	0,120	0,128	0,176	0,124	0,103	0,131	0,092	0,111
Suprathel		0,067	0,205	0,205	0,139	0,164	0,168	0,167	0,174	0,143
Biobrane		0,070	0,170	0,232	0,120	0,131	0,148	0,093	0,138	0,122

## Ergebnisse

In Tabelle 2 sind die Median-Werte für alle Messparameter zusammengefasst. In dieser wird nochmals deutlich, dass die Werte aller Wunden am Tag 10 abfallen.

In Abbildung 29 sind die Verläufe der Median-Werte von Ue bei Behandlung mit Collagen Cell Carrier (CCC), Suprathel und Biobrane sowie für unbehandelte Haut verglichen. Hier erkennt man deutlich die erhöhte Elastizität der Haut am Tag 20-30 nach der Behandlung mit Suprathel und Biobrane im Vergleich zu den unbehandelten Wunden und den mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden. Die Kurve der Wunde, welche mit dem Collagen Cell Carrier behandelt wurde, verläuft ähnlich wie die der unbehandelten Wunde.

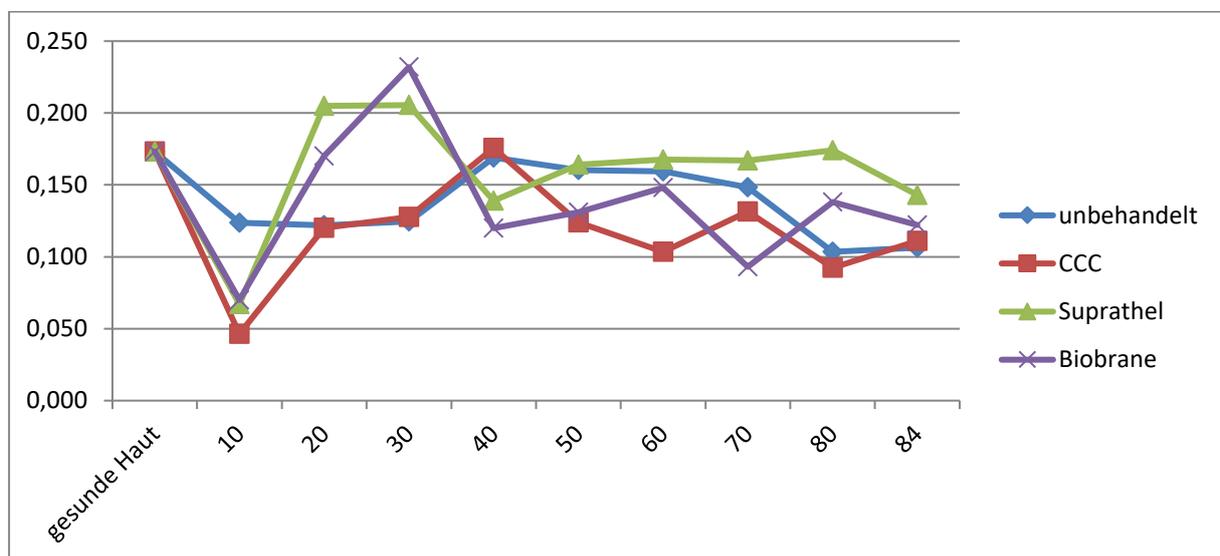


Abbildung 29: Verläufe der Medianwerte von Ue im Vergleich. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert als Median.

Die in Abbildung 30 verglichenen Median-Werte von R0 verlaufen sehr ähnlich wie die von Ue. Auch hier ähneln sich die Kurven für Suprathel und Biobrane, während die Kurve für den Collagen Cell Carrier eher der für die unbehandelte Wunde entspricht.

## Ergebnisse

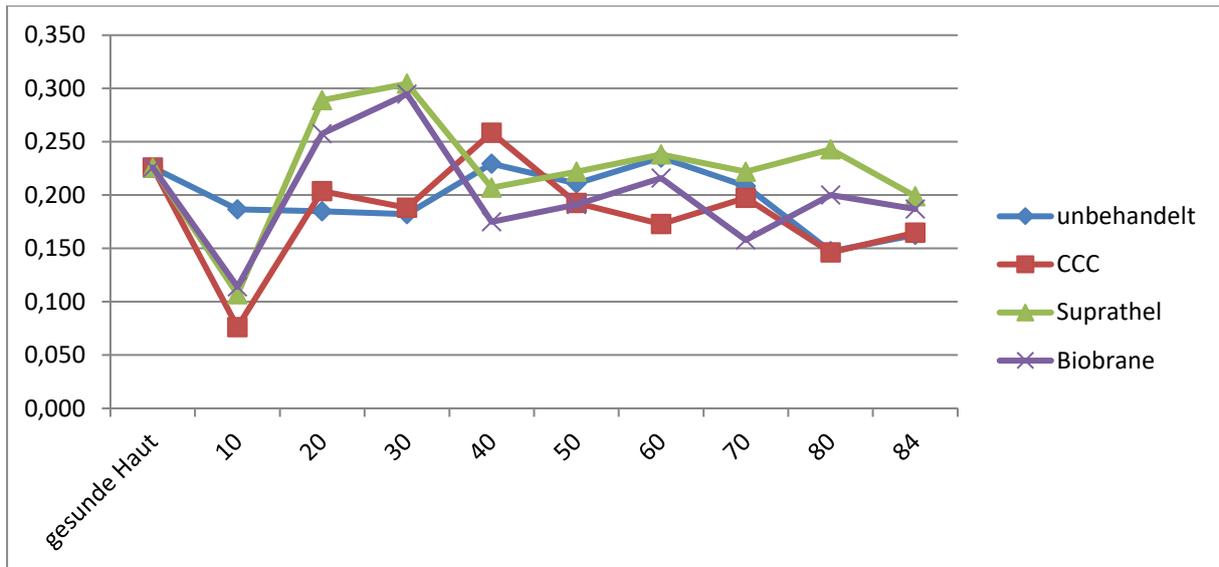


Abbildung 30: Verläufe der Medianwerte von R0 im Vergleich. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert als Median.

Abbildung 31 zeigt den Vergleich der Verläufe der Median-Werte von R8. Die Median-Werte der Wunden, welche mit Biobrane und Suprathel behandelt wurden, zeigen wieder eine deutlich erhöhte Elastizität der Wunde zwischen den Tagen 20-30, während eine Erhöhung bei der Behandlung mit dem Collagen-Cell Carrier am Tag 40 erfolgt. Auffällig ist das Endergebnis am Tag 84, an welchem lediglich die mit Biobrane behandelten Wunden einen etwas höheren Median-Wert aufzeigen als die drei anderen Wunden.

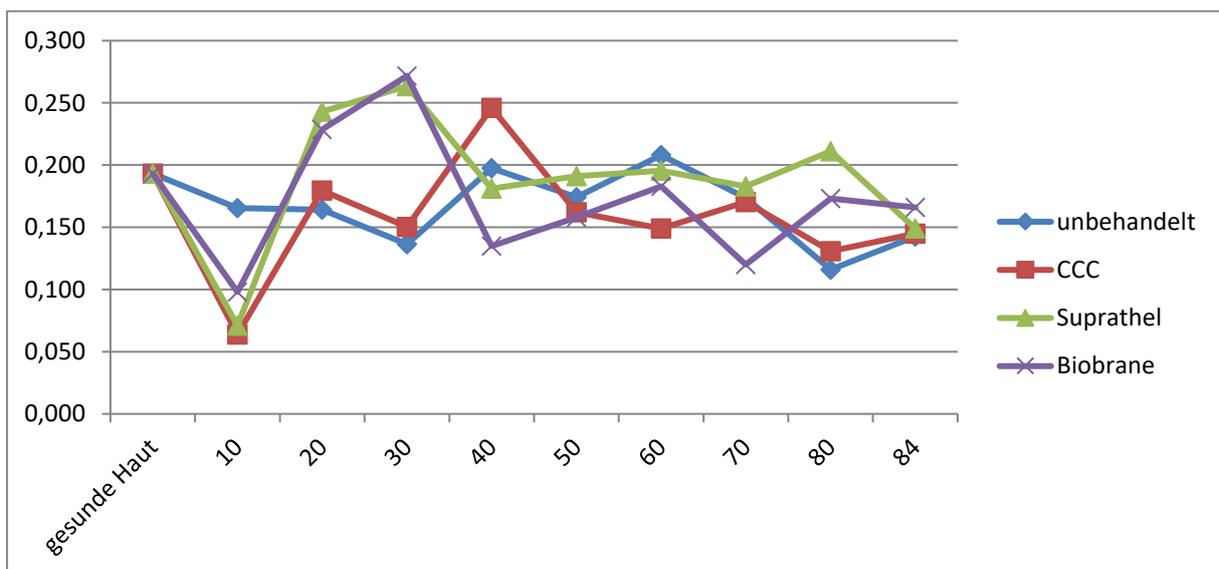


Abbildung 31: Verläufe der Medianwerte von R8 im Vergleich. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert als Median.

## Ergebnisse

### 3.2.5 Berechnung des Mittelwertes von Ue, R0, R8

Tabelle 3: Mittelwerte von Ue, R0 und R8.

<b>R0</b>	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,221									
Unbehandelte Wunde		0,187	0,185	0,182	0,230	0,211	0,235	0,209	0,147	0,163
CCC		0,076	0,204	0,188	0,259	0,193	0,173	0,198	0,146	0,165
Suprathel		0,123	0,273	0,313	0,215	0,225	0,241	0,229	0,266	0,202
Biobrane		0,131	0,265	0,303	0,190	0,215	0,248	0,167	0,207	0,199
<b>R8</b>	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,186									
Unbehandelte Wunde		0,166	0,164	0,137	0,198	0,174	0,208	0,174	0,116	0,143
CCC		0,064	0,180	0,150	0,246	0,162	0,149	0,170	0,131	0,145
Suprathel		0,102	0,230	0,271	0,171	0,181	0,194	0,194	0,196	0,162
Biobrane		0,108	0,240	0,271	0,155	0,174	0,190	0,134	0,163	0,168
<b>Ue</b>	Tag 0	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
Gesunde Haut	0,168									
Unbehandelte Wunde		0,124	0,122	0,125	0,169	0,160	0,160	0,148	0,103	0,106
CCC		0,046	0,120	0,128	0,176	0,124	0,103	0,131	0,092	0,111
Suprathel		0,079	0,191	0,217	0,146	0,159	0,168	0,165	0,183	0,140
Biobrane		0,093	0,183	0,221	0,133	0,152	0,167	0,103	0,139	0,136

Es erfolgte eine Berechnung der Mittelwerte, welche hier zusätzlich aufgeführt werden, um zu schauen, ob es ins Gewicht fällt, dass die Verteilungen der Messwerte bei einigen Proben an manchen Tagen unsymmetrisch waren. Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte für alle Messparameter in Zahlen. Hier sieht man nochmals die fast analog verlaufenden Werte von den mit Biobrane und Suprathel behandelten Wunden, sowie die der unbehandelten Wunde und der mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunde. In Abbildung 32 sind die Verläufe der Mittelwerte von Ue bei Behandlung mit Collagen Cell Carrier (CCC), Suprathel und Biobrane sowie für unbehandelte Haut verglichen. Ähnlich wie bei den Median-Werten erkennt man deutlich die erhöhte Elastizität der Haut am Tag 20-30 nach der Behandlung mit Suprathel und Biobrane, im Vergleich zu den unbehandelten Wunden und den mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden. Die Kurve der Wunde, welche mit dem Collagen Cell Carrier behandelt wurde, hat zu fast allen Zeitpunkten den

## Ergebnisse

niedrigsten Mittelwert und somit die niedrigste Elastizität. Lediglich am Tag 84 übertrifft sie leicht den Mittelwert der unbehandelten Wunde.

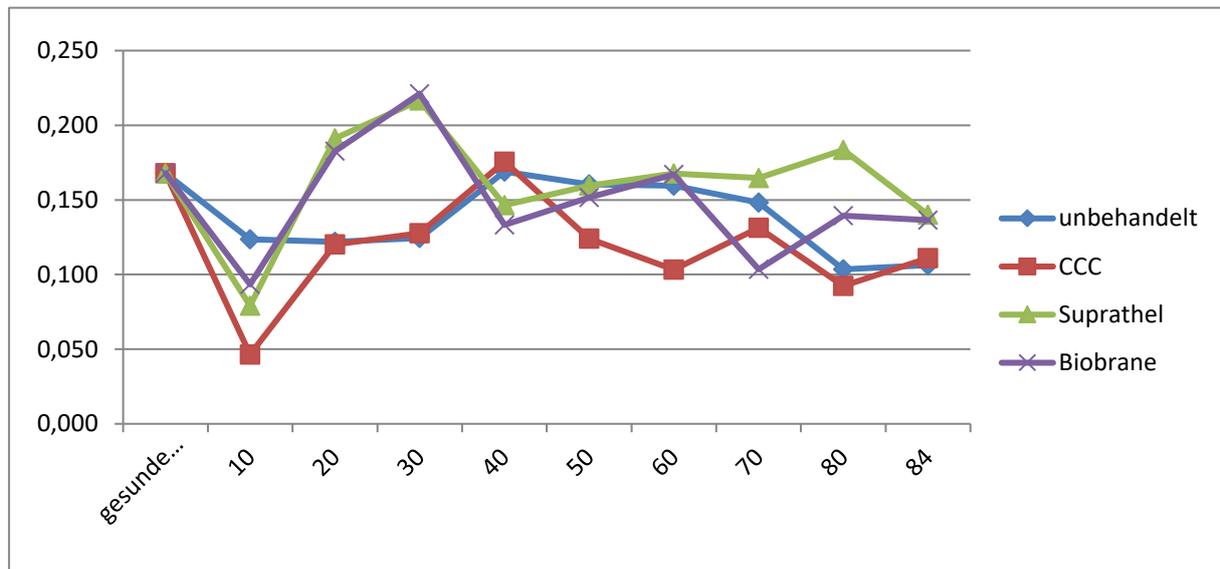


Abbildung 32: Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte der Ue-Parameter. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: Ue-Wert als Mittelwert.

In Abbildung 33 wird der Verlauf der Mittelwerte des R0-Parameters dargestellt. Auch hier ist der Mittelwert der mit Suprathel und Biobrane behandelten Wunden meist höher als der Mittelwert der unbehandelten oder der mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden.

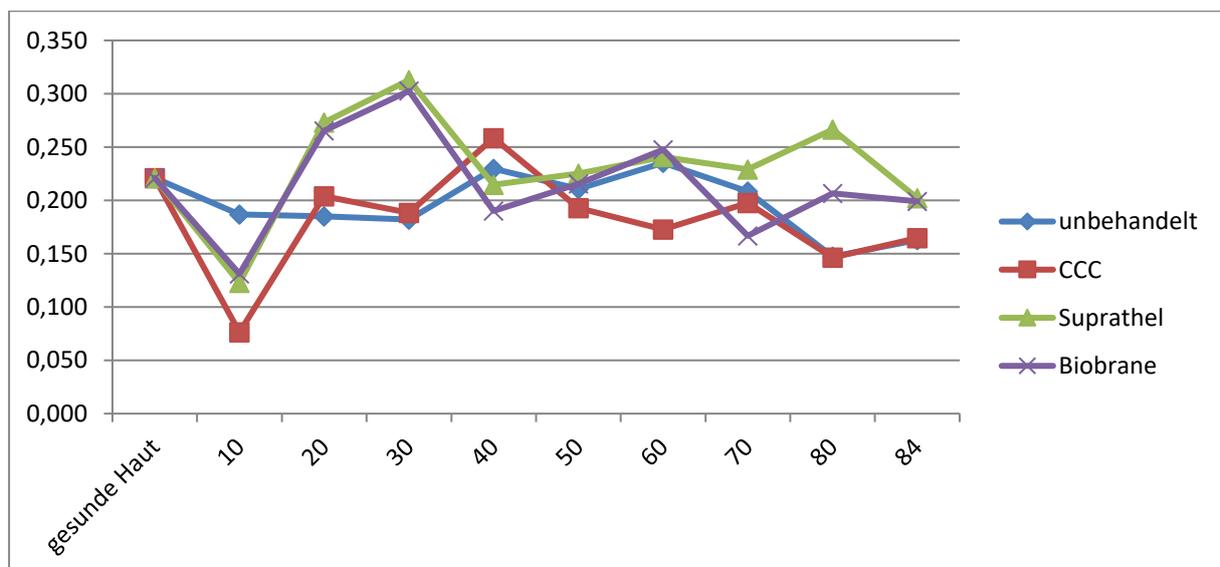


Abbildung 33: Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte der R0-Parameter. X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: R0-Wert als Mittelwert.

## Ergebnisse

Abbildung 34 zeigt den Verlauf der Mittelwerte des R8-Parameters. In dieser Abbildung fällt vor allem auf, dass sich die Mittelwerte am Tag 84 weniger unterscheiden als die der Ue- und R0-Parameter. Der grundsätzliche Verlauf ist jedoch in allen Abbildungen ähnlich: Suprathel und Biobrane zeigen vergleichbare Verläufe der Hautelastizität und das Ergebnis des Collagen Cell Carrier verläuft gleichartig wie bei der unbehandelten Wunde.

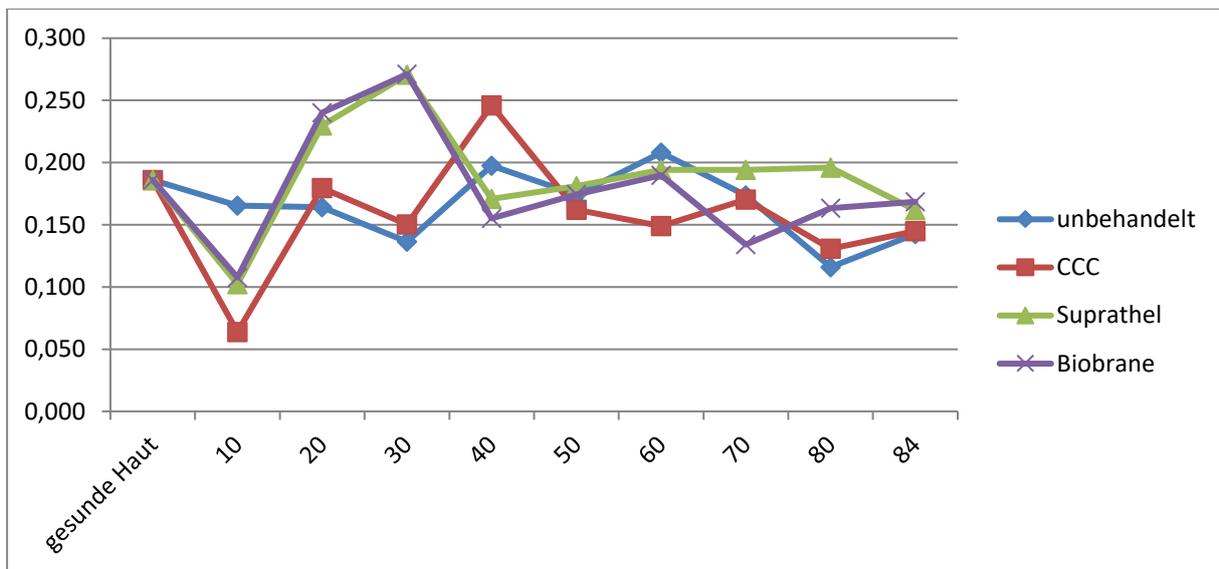


Abbildung 34: Darstellung des Verlaufes der Mittelwerte der R8-Parameter X-Achse: Zeit in Tagen, wobei an Tag 0 die gesunde, unbehandelte Haut dargestellt ist. Y-Achse: R8-Wert als Mittelwert.

### 3.2.6 Vergleich des R0, R8 und Ue Wertes

Tabelle 4: P-Werte für R0, R8 und Ue für die mittels Wundaufgaben behandelten Wunden im Vergleich zur unbehandelten Wunde.

<b>R0</b>	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
CCC	0,085	0,752	0,760	0,284	0,142	0,018	0,107	0,477	0,501
Suprathel	0,060	0,012	0,000	0,520	0,713	0,935	0,640	0,001	0,372
Biobrane	0,121	0,012	0,001	0,117	0,912	0,900	0,028	0,001	0,447
<b>R8</b>	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
CCC	0,003	0,663	0,586	0,154	0,225	0,013	0,159	0,186	0,506
Suprathel	0,070	0,030	0,001	0,224	0,777	0,399	0,763	0,002	0,875
Biobrane	0,145	0,013	0,001	0,098	0,541	0,363	0,010	0,005	0,658
<b>Ue</b>	Tag 10	Tag 20	Tag 30	Tag 40	Tag 50	Tag 60	Tag 70	Tag 80	Tag 84
CCC	0,008	0,977	0,984	0,347	0,062	0,006	0,119	0,561	0,528
Suprathel	0,131	0,025	0,010	0,225	0,905	0,985	0,495	0,004	0,467
Biobrane	0,422	0,037	0,012	0,120	0,769	0,968	0,029	0,007	0,572

## Ergebnisse

---

In der Tabelle 4 werden nacheinander die Werte R0, R8 und Ue von den Wunden, welche mit Wundauflage behandelt wurden, mit den Werten unbehandelter Haut verglichen. Aufgelistet sind hier die p-Werte, also die Berechnung der Signifikanz eines Ergebnisses. Liegt der p-Wert unter 0,05 so ist ein Ergebnis als signifikant zu werten. Die signifikanten Ergebnisse wurden orange hinterlegt. Auffällig ist, dass vor allem die Zwischenergebnisse während der Behandlung mit Suprathel und Biobrane von den Ergebnissen unbehandelter Haut abweichen. Am Tag 84 ist der Unterschied jedoch bei keiner Wundauflage signifikant.

### 3.2.7 Vergleich des Endergebnisses von Tag 84

Tabelle 5: Vergleich des Endergebnisses an Tag 84 zwischen Wunden, welche mit Suprathel und Biobrane behandelt wurden, und Wunden, welche mit dem Collagen Cell Carrier behandelt wurden.

Parameter	Wundauflage	p-Wert an Tag 84 (im Vergleich zu Collagen Cell Carrier)
<b>R0</b>	Suprathel	0.1030
	Biobrane	0.1393
<b>R8</b>	Suprathel	0.4211
	Biobrane	0.2529
<b>Ue</b>	Suprathel	0.1778
	Biobrane	0.2409

Tabelle 6: Vergleich des Endergebnisses an Tag 84 zwischen Wunden, welche mit Biobrane behandelt wurden, und Wunden, welche mit Suprathel behandelt wurden.

Parameter	Wundauflage	p-Wert an Tag 84 (im Vergleich zu Suprathel)
<b>R0</b>	Biobrane	0.8979
<b>R8</b>	Biobrane	0.7771
<b>Ue</b>	Biobrane	0.8714

Mittels T-Test wurde statistisch getestet, ob sich die Messergebnisse nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier von den Ergebnissen der mit den etablierten Wundauflagen behandelten Wunden unterscheiden. In Tabelle 5 zeigt

## Ergebnisse

---

sich, dass dies nicht der Fall war. Allerdings ergab der Test, dass sich die Hautelastizität der Wunde nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier signifikant von der Elastizität von gesunder Haut unterschied. Bei den Wunden, welche mit Biobrane und Suprathel behandelt wurden, konnte dieser Unterschied nicht beobachtet werden. Zudem wurde mittels T-Test berechnet, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen der Hautelastizität der Wunden gibt, welche mit Biobrane und mit Suprathel behandelt wurden. Dies war nicht der Fall, wie sich in Tabelle 6 zeigt. Als Marker für den Heilungserfolg wurde die Hautelastizitätswerte an Tag 84 genommen

Tabelle 7: Vergleich des Endergebnisses an Tag 84 zwischen Wunden, welche mit Suprathel, Biobrane oder dem Collagen Cell Carrier (CCC) behandelt wurden, und gesunder Haut.

Parameter	Wundauflage	p-Wert an Tag 84 (im Vergleich zu gesunder, un behandelter Haut)
<b>R0</b>	Keine (unbehandelt)	0.1622
	CCC	0.0192
	Suprathel	0.5260
	Biobrane	0.4645
<b>R8</b>	Keine (unbehandelt)	0.2858
	CCC	0.0339
	Suprathel	0.3785
	Biobrane	0.5110
<b>Ue</b>	Keine (unbehandelt)	0.0836
	CCC	0.0083
	Suprathel	0.3131
	Biobrane	0.2534

Mit dem T-Test wurde berechnet, ob es eine signifikante Abweichung zwischen der Hautelastizität der Wunden, welche mittels Biobrane, Suprathel oder dem Collagen Cell Carrier behandelt wurden und der Hautelastizität gesunder, un behandelter Haut gibt. Lediglich nach Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier, zeigt sich ein signifikanter Unterschied wie sich in Tabelle 7 zeigt.

### 4 Diskussion

Hauptziel dieser Studie war es, Veränderungen der biomechanischen Hauteigenschaften im Verlauf der Wundheilung oberflächlich dermalen Hautdefekte im Tiermodell darzustellen, wobei die Auswirkungen unterschiedlicher Wundauflagen evaluiert wurden. Die ersten beiden Wundauflagen, Suprathel und Biobrane, sind bereits auf dem Markt etabliert und in mehreren Studien untersucht worden, der Collagen Cell Carrier ist noch nicht für den Einsatz am Menschen zugelassen und daher klinisch noch nicht etabliert. Das Hauptaugenmerk lag auf den biomechanischen Eigenschaften der Haut und auf der Veränderung der Hautelastizität während der Wundheilung, welche durch regelmäßige Messungen mit dem Cutometer dargestellt wurde (Held et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es initial, nach Erzeugen der Wunde, in allen Behandlungsgruppen (Suprathel, Biobrane und Collagen Cell Carrier) sowie in der Kontrollgruppe tendenziell zu einem Abfall der Hautelastizität gekommen ist. Dies ist durch den Verlust der Epidermis und Teilen der Dermis zu erklären. Bereits bei der zweiten Messung (Tag 20) kam es in den Behandlungsgruppen und in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der Elastizität. Dieser Anstieg war in den Behandlungsgruppen größer als in der Kontrollgruppe und spricht daher für eine schnellere Regeneration der Hautelastizität und damit Beschleunigung der Wundheilung durch eine Wundaufgabe. In den mit Biobrane und Suprathel behandelten Gruppen kam es bis zum Tag 30 zu einer Zunahme der Hautelastizität während der Wundheilung, was hauptsächlich durch den Wiederaufbau der kollagenen Bestandteile der Haut zu erklären ist. Erst ab dem Tag 40 kam es zur Abnahme der Hautelastizität in den mit Biobrane und Suprathel behandelten Gruppen. Dieser Übergang von einer zunächst erfolgten Zunahme und anschließender Abnahme der Hautelastizität wird als Beginn der Narbenbildung gedeutet, ohne dass es makroskopisch Zeichen einer hypertrophen Narbe oder Wundheilungsstörung gegeben hätte. Am Ende des Untersuchungszeitraumes, also nach 84 Tagen, liegt die Hautelastizität in beiden Gruppen unter der von gesunder, unbehandelte Haut, wobei der Unterschied nur bei dem Collagen Cell Carrier signifikant war und weist darauf hin, dass eine folgenlose Abheilung der oberflächlich dermalen Wunden nicht stattgefunden hat. Im Vergleich hierzu fiel der

Umschlagspunkt zwischen Zunahme und Abnahme der Hautelastizität in den mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden und den unbehandelten Wunden geringer aus und erfolgte 10 Tage später als bei Biobrane und Suprathel. Dies wird als eine im Vergleich zu den mit Biobrane und Suprathel behandelten Wunden verzögerte Wundheilung gedeutet, bei der es auch erst verzögert zur Ausbildung der weniger elastischen Narbe kommt. Am Ende des Messzeitraumes kam es auch bei der mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Gruppe und der unbehandelten Wunde zur geringeren Elastizität im Vergleich zur gesunden, unbehandelten Haut. Am Tag 84 konnte kein signifikanter Unterschied der Median- und Mittelwerte der Parameter  $U_e$ ,  $R_0$  und  $R_8$  zwischen den mit Wundaufgaben behandelten Wunden und der Kontrollgruppe (unbehandelte Wunde) gezeigt werden. Die Messwerte des letzten Messzeitpunktes zeigen, dass es trotz Behandlung zu einer reduzierten Elastizität und damit reduzierten Hautqualität in allen Behandlungsgruppen im Vergleich zu gesunder, unbehalteter Haut kommt und damit noch weitere Untersuchungen für die konservative Behandlung von oberflächlich dermalen Wunden notwendig sind. Da sich die Werte aber über die gesamte Behandlungsdauer von 12 Wochen änderten und teilweise signifikant von denen der unbehalteten Wunde unterschieden, wäre es auch interessant, sich nach längerer Zeit die Narben anzusehen.

Die Wundheilungszeit stellt für die Narbenentwicklung einen entscheidenden Faktor dar. Die statistische Wahrscheinlichkeit, vor allem für eine hypertrophe Narbenbildung, steigt bei einer Überschreitung der Wundheilungszeit von 14 Tagen deutlich an (Deitch et al., 1983). Bei einer Wundheilungszeit zwischen 14 und 21 Tagen betrug die Rate der hypertrophen Narben in der Studie von Deitch et al. bereits ein Drittel der Wunden, bei einer Wundheilungszeit über 21 Tagen sogar bei 78 %. In einer weiteren prospektiven, kontrollierten klinischen Studie konnte belegt werden, dass jede Verkürzung der Wundheilungszeit, zum Beispiel durch geeignete Wundaufgaben, die Narbenbildung verringert. In dieser Studie wurden iatrogen gesetzte Wunden einmal mit und einmal ohne Wundaufgabe behandelt. Die Wundheilungszeit sowie auch die Narbenbildung waren bei den iatrogenen Verletzungen (OP-Wunde), welche mit einer Wundaufgabe behandelten wurden, kürzer und weniger ausgeprägt. Hier konnte nochmals dargestellt werden, wie

wichtig eine schnelle Wundheilung für die Narbenqualität ist (Werdin et al., 2018, Deitch et al., 1983).

### **Diskussion über die Wahl der Versuchstiere und Methoden**

Da die vorliegende Arbeit auf einer tierexperimentellen Studie basiert, liegen die Vorteile der Standardisierung klar auf der Hand. Die räumlichen-, klimatischen- und Lebensbedingungen waren bei allen Tieren exakt gleich. Zudem war es möglich, die Tiere exakt nach Alter, Größe und Gewicht zu selektieren. Insbesondere die Standardisierung der Wunden hinsichtlich Tiefe der Verletzung und exakte Größenausdehnung ist ein entscheidender Vorteil im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Heilungsverläufe. Da die Operation und die Messungen bei allen Tieren am selben Tag erfolgten, gab es auch keine Abweichungen in der Dauer der Wundheilung zwischen den Versuchen oder Abweichungen bezogen auf die Zeitdauer der Behandlung mit einer Wundauflage.

Ein weiterer Vorteil der Studie ist die Verwendung des bereits lang etablierten Cutometers für Hautelastizitätsmessungen. Dieses hat sich in mehreren Studien als äußerst geeignet für die Messung der Hautelastizität erwiesen (Lee et al., 2016, Draaijers et al., 2004). Die Eignung verschiedener Methoden zur Messung der Elastizität und Viskoelastizität der Haut wurde in einer groß angelegten Studie durch ein Forscherteam aus Großbritannien untersucht. So suchten sie in Science, PubMed und der Cochrane Datenbank nach Literatur, in welcher objektiv Messungen zu Brandwunden gemacht wurden. 157 Artikel konnten letztendlich verwendet werden und das Ergebnis zeigte, dass das Cutometer für die Messung der Viskoelastizität am geeignetsten ist (Lee et al., 2016). Somit können wir sicher sein, dass unsere Ergebnisse mit dem für den heutigen Forschungsstand geeignetsten Gerät erzielt wurden. Es gibt aber auch Nachteile bei der Nutzung des Cutometers. Trotz langjährigen Einsatzes in Kliniken und vielen Studien über den sinnvollen Einsatz des Cutometers, gibt es noch keine genauen Referenzwerte für die Messdaten. Ein Grund dafür könnte sein, dass es multiple Datensätze geben müsste, für Personen unterschiedlichen Alters und Geschlechts, da sich ja bekanntermaßen die Hautelastizität im Alter verändert und auch von Geschlecht zu Geschlecht verschieden ist. Auch müssten eventuell andere Faktoren wie Rauchen,

Sonneneinstrahlung, Alkohol und Ernährung beachtet werden. Somit können im Moment nur die Veränderungen der Hautelastizität im Verlauf der Wundheilung bei einer Person oder in einer Gruppe von standardisierten Versuchstieren sinnvoll verglichen werden. Auch die Möglichkeit, verschiedene Messsondengrößen nutzen zu können, ist sinnvoll. Beachtet man die unterschiedliche Beschaffenheit der Haut an den verschiedenen Körperstellen und natürlich auch den signifikanten Unterschied zwischen narbiger oder durch Krankheit veränderter Haut, welche in kleine Sonden gar nicht eingesogen werden kann und zarter empfindlicher Haut, für die der Unterdruck bei großen Sonden zu stark wäre. Dennoch birgt auch dies eine nicht zu vernachlässigende Fehlerquelle, möchte man die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen vergleichen (Selbmann, 2012). Einfacher und genauer wäre es, mit einem Instrument zu arbeiten, für welches exakte Referenzwerte vorliegen, die zu einem exakten Vergleich herangezogen werden können. Da das Cutometer einfach in der Handhabung und bereits weltweit bekannt ist und bei vielen Studien sowie in der Klinik eingesetzt wurde, ist zu überlegen, ob es nicht möglich wäre, Referenzwerte für gesunde Haut, bestimmte Hautareale und den entsprechenden Messsondengrößen zu bestimmen. Es wäre sicher eine sehr große Probandenanzahl notwendig, um ausreichend vergleichbare Daten zu produzieren, was wiederum einen langen Zeitraum beanspruchen würde. Für die Forschung wäre es auf lange Sicht sicher von Vorteil.

Eine Limitation der Studie ist die Wahl der Ratte als Wundheilungsmodell. Für erste in vivo-Untersuchungen ist dieses Modell jedoch häufig aufgrund der Vorteile, wie geringe Kosten, einfache Handhabbarkeit und ausreichend hohe Anzahl an Versuchstieren und Wunden, unumgänglich. Um die Ergebnisse der Studie auf den Menschen übertragen zu können, sollte die Haut der Versuchstiere der Haut der Menschen möglichst ähnlich sein. Bereits in der Einleitung wurde die Menschenhaut mit der Haut der Nager verglichen, welche über viele Hautschichten hinweg sehr ähnlich aufgebaut ist. Eine große Differenz gibt es jedoch beim Panniculus carnosus, welcher lediglich in der Haut der Nager nachzuweisen ist, nicht aber in der humanen Haut. Hier lässt sich argumentieren, dass die gesetzten Wunden lediglich bis zur Dermis reichen, der Panniculus carnosus jedoch darunter liegt. Beachtet man hierbei wiederum den Wundverschluss bei Menschen und Nagern, ist der Wundverschluss durch Kontraktion bei den Ratten ein wesentlicher Bestandteil des

Heilungsprozesses, dies kann die Beurteilung der Wundheilung jedoch stark beeinflussen (Greenwood, 2010, Naldaiz-Gastesi et al., 2016, R., 1925).

Um ein menschenhautähnlicheres Modell zu wählen, könnte eine weitere Versuchsreihe mit Schweinehaut, welche der humanen Haut sehr ähnelt und bei der die Hautkontraktion bei der Wundheilung keine zentrale Rolle spielt, diskutiert werden (Winter, 1962, Choe et al., 2018, Sullivan et al., 2001). Speziell die Haut des Yucatan hairless micropigs ist klinisch, strukturell und immunhistochemisch der humanen Haut extrem ähnlich und würde möglicherweise noch spezifischere, für die Menschenhaut aussagekräftigere Resultate erbringen als die Haut von Nagern (Lavker et al., 1991).

### **Diskussion der Ergebnisse**

Sieht man sich die Ergebnisse nochmals im Einzelnen an, fällt zunächst Elastizitätsverlust der Haut am Tag 10 postoperativ auf. Dieser ist bei den mit einer Wundauflage behandelten Wunden sogar deutlicher als bei der unbehandelten Wunde. Sieht man jedoch auf den Ausgangswert der unbehandelten Haut, ist der Unterschied durchgehend eklatant. Das ist am ehesten das Resultat des Substanzdefektes. Die Kollagenfasern, welche für die Hautelastizität sorgen, wurden bei der Verwundung teilweise entfernt oder verletzt und müssen nun, wie bereits in der Einleitung beschrieben, im Laufe der Wundheilung wieder ersetzt werden. In den folgenden Tagen kommt es zu einer forcierten Wundheilung durch Aktivierung der mitotischen Prozesse in den Zellen, es kommt zu einer überschießenden Produktion von Kollagen und Elastin und die Haut wird elastischer. Der nachfolgende „Umschlagspunkt“ zwischen Tag 30 oder 40 ist ein Zeichen für die Umstrukturierung des Kollagens und Festigung des Gewebes. Mit Abnahme der Hautelastizität nimmt die Narbenbildung zu, welche durch Umbauprozesse erreicht wird, während dieser Prozesse zeigt sich die Hautelastizität schwankend. Zuletzt zeigen sich Median- und Mittelwert der Parameter  $U_e$ ,  $R_0$  und  $R_8$  der mit Biobrane behandelten Wunde steigend, sodass auf ein besseres Outcome bezogen auf die Hautelastizität gehofft werden kann, würde man die mit Biobrane behandelte Wunde noch länger beobachten.

Da die Hautelastizität während des Wundheilungsprozesses deutlichen Schwankungen unterliegt und die Parameter zeitweise signifikant über denen der unbehandelten Wunde liegen, bedeutet dies, dass sich die Wunde bedeutend durch die Wundaufgaben verändern lässt. In Bezug auf Schmerzen, Blutungen und Flüssigkeitsverlust aber auch Infektionsrate und Behandlungsdauer konnten bereits verbesserte Ergebnisse durch die Wundaufgaben Suprathel und Biobrane nachgewiesen werden (Schwarze et al., 2007a, Uhlig et al., 2007, Lal et al., 2000). Auch der Einfluss auf die Hautelastizität wurde mit den oben genannten Studien dargelegt. Nun muss eine Möglichkeit gefunden werden, die zunächst sehr positive Entwicklung der Hautelastizität aufrechtzuerhalten und den Umbauprozess in Narbengewebe aufzuhalten. Dies sollte nach Möglichkeit in einem menschenhautähnlicheren Modell wie dem Schwein untersucht werden. Wenn man die Hypothese verwendet, dass es zwischen dem Tag 30 und 40 zum Beginn einer Narbenbildung kommt, stellt sich die Frage, ob durch eine frühzeitige Behandlung der Wunde, noch vor makroskopisch erkennbarer überschießender Narbenbildung, ein besseres Langzeitergebnis der Hautelastizität erzielt werden kann. Gängige Methoden zur Behandlung bzw. zur Prophylaxe einer hypertrophen Narbe sind Narbenmassage, Kortison-Infiltration, Kompressionstherapie und Silikonauflagen (Hammer-Hansen et al., 2015). Wenn man nun direkt nach der Abheilung der Wunde mit der Narbentherapie beginnen würde, wäre die Entwicklung der Hautelastizität im weiteren Verlauf und im Vergleich zur Abheilung ohne Narbentherapie, von großem Interesse. Dies sollte in Folgestudien berücksichtigt werden.

### **Messgerät**

Die Veränderungen der biomechanischen Hauteigenschaften können mittels Cutometer dargestellt werden. Mittlerweile ist bekannt, dass insbesondere die Messwerte  $U_f$  und  $U_e$  von der Dehnbarkeit der elastischen und kollagenen Fasern abhängig sind (Draaijers et al., 2004). Die elastischen und kollagenen Fasern finden sich in der extrazellulären Matrix, neben der Matrix ist die hier vorliegende Grundsubstanz aus Proteoglykankomplexen und Glucosaminoglykanen wie Hyaluronan und Glykoproteinen insbesondere für die viskoelastischen Eigenschaften von Bedeutung (Takema et al., 1994). Durch den mengen- und dickenmäßig

wesentlich größeren Anteil stellt die Dermis hierbei im Vergleich zur Epidermis die entscheidende Hautschicht bei der Cutometer-Messung dar.

Durch die Messung der Hautelastizität können objektive Messparameter erhoben werden, die einen Einblick in funktionelle Parameter nach einer Behandlung liefern können (Rennekampff et al., 2006, Fong et al., 1997). Bisher wurden die biomechanischen Eigenschaften der Haut insbesondere für hypertrophe Narben und Kelloide beschrieben (Dobrev, 1999, Fong et al., 1997), über die frühen Veränderungen der Hautelastizität während der Wundheilung und den Einfluss unterschiedlicher Wundaufgaben war bislang kaum etwas bekannt.

Vom Cutometer werden multiple Parameter gemessen und dargestellt. Draaijers et al. konnten jedoch nachweisen, dass die Messwerte der Parameter  $U_f$ ,  $U_a$ ,  $U_r$ ,  $U_e$ , und  $U_v$  miteinander korrelieren. Sie stellten damit die Hypothese auf, dass für eine Vergleichbarkeit der Messwerte bereits die Verwendung eines einzelnen Parameters ausreichend ist (Draaijers et al., 2004). Betrachtet man die Literatur bezüglich der Cutometer-Messungen, so werden die Parameter  $U_e$ ,  $R_0$  und  $R_8$  am häufigsten verwendet und eignen sich daher am besten für die Vergleichbarkeit (Draaijers et al., 2004, van Zuijlen et al., 2001).

### **Vorarbeiten zur Nutzbarkeit des Collagen Cell Carriers**

In einer vorausgehenden Studie wurde bereits die Hautqualität nach Abheilung von oberflächlich dermalen Wunden nach Behandlung mittels Biobrane, Suprathel und CCC sowie unbehandelter Haut hinsichtlich epidermaler Zellzahl und Dicke der Epidermis untersucht (Held et al., 2015). Hierbei konnte kein Unterschied zwischen Biobrane und Suprathel dargestellt werden, bei den mittels CCC behandelten Wunden kam es allerdings zu einer höheren epidermalen Zellzahl und epidermalen Schichtdicke, was als Verbesserung der Hautqualität gedeutet wurde (Held et al., 2015).

In vorangegangenen Studien wurden zunächst die *in vitro* Biokompatibilität und die *in vitro* Eigenschaften sowie die mechanische Belastbarkeit des CCC überprüft (Schmidt et al., 2011). Hier konnte eine hervorragende *in vitro* Biokompatibilität demonstriert werden. Die mechanischen Eigenschaften wurden mittels Tensile-Tests

überprüft. Hierbei konnte eine maximale Kraft bis zum Reißen der Proben im trockenen Zustand mit 8,1 N und im nassen Zustand mit 2,7 N dargestellt werden. Hieraus ließ sich eine Bruchfestigkeit von 38,6 MPa im trockenen und 7,7 MPa im nassen Zustand berechnen. Die Proben ließen sich hierbei um 19 % (nass) bzw. 9 % (trocken) elongieren. Hier konnte auch sowohl die Möglichkeit des einfachen Anzüchtens von Zellen, als auch eine Weiterdifferenzierung der Zellen auf der Wundaufgabe sowie das Überleben der Zellen über einen Zeitraum von mehreren Wochen auf der Wundaufgabe *in vitro* dargestellt werden (Schmidt et al., 2011).

Die weiteren Materialeigenschaften wie Handling, Nähbarkeit und *in vitro* Biokompatibilität des Collagen Cell Carriers wurden ebenfalls bereits untersucht (Rahmanian-Schwarz et al., 2014). Hierbei stellte sich im Rattenmodell eine hervorragende Biokompatibilität sowie vollständige Biodegradation und eine einfache Handhabbarkeit des Materials dar. Aufgrund der geringen Dicke der Membran, im trockenen Zustand von 15 bis 25µm und im feuchten Zustand von 35 – 45µm, ist die Membran sehr flexibel und lässt sich auf jeder Oberfläche problemlos anpassen. Trotz der geringen Schichtdicke ist sie äußerst stabil und lässt sich gut durch Annähen befestigen und zurecht schneiden, ohne auseinander zu fallen oder zu reißen (Schmidt et al., 2011, Rahmanian-Schwarz et al., 2014).

Die *in vivo* Biokompatibilität wurde durch die histologische Evaluation von Wunden nach subkutan implantierten Collagen Cell Carrier im Rattenmodell beobachtet. Nach 42 Tagen war die Wundaufgabe komplett biologisch abgebaut, zudem zeigte sich eine nur sehr geringe Infiltration von Entzündungszellen um die implantierte Wundaufgabe und ein vollständiger Ersatz durch autologes Gewebe, insbesondere Binde- und Fettgewebe, nach 3 Monaten (Rahmanian-Schwarz et al., 2014).

Trotz der vielen positiven Ergebnisse in den eben genannten Vorarbeiten, zeigten sich in unserer Studie die Wundaufgaben Biobrane und Suprathel dem Collagen Cell Carrier überlegen, wobei der Heilungsprozess anhand der Veränderung der Hautelastizität charakterisiert wurde.

### **Schlussfolgerung aus der Arbeit**

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von 3 Wundauflagen bezogen auf das Outcome der Hautelastizität miteinander verglichen. Lediglich während der Heilungsphase konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Auswirkungen der verschiedenen Wundauflagen untereinander, aber auch im Vergleich mit der unbehandelten Wunde gefunden werden. Nach den veranschlagten 12 Wochen Beobachtungszeit war das Ergebnis der Hautelastizität in fast allen Gruppen nahezu gleichwertig. Lediglich die mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden zeigten am Ende des Behandlungszeitraum eine signifikant niedrige Hautelastizität im Vergleich zur gesunden Haut. Hiermit ist jedoch lediglich nachgewiesen, dass unter der Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier die in dieser Studie untersuchte Hautelastizität im Tiermodell nicht zufriedenstellend wiederhergestellt werden kann. Weitere entscheidende Eigenschaften wie beispielsweise die Aufrechterhaltung des idealen Milieus, antimikrobielle Eigenschaften oder die Aufrechterhaltung des Gasaustausches wurden nicht untersucht. Somit kann nicht abschließend geklärt werden, ob der Collagen Cell Carrier grundlegend ungeeignet ist, um als Wundauflage zu fungieren. In vorangegangenen Studien zeigten sich bereits einige positive Ergebnisse, welche durch die Behandlung mit dem Collagen Cell Carrier erzielt werden konnten. Somit ist es wichtig, sich auf die Vorteile des Collagen Cell Carriers zu besinnen und weitere Untersuchungen anzuregen, welche die spezifischen Eigenschaften des Collagen Cell Carriers untersucht. Eine Studie, welche das Outcome von Wunden nach einer Spalthauttransplantation des Spenderareals unter Behandlung mit dem Collagen Cell Carriers untersucht, wäre eine interessante und vielversprechende Möglichkeit. Weitere Studien, welche die Möglichkeiten des Einsatzes des Collagen Cell Carriers im Bereich von Gewebezüchtungen und regenerativer Medizin testen, wären sicher auch vielversprechend, da hierfür bereits in oben genannten vorangegangenen Studien die Eigenschaften des Collagen Cell Carriers bezüglich der Biokompatibilität, Zellviabilität und Differenzierung von Zellen getestet wurden und dieser sich als äußerst geeignet darstellte.

### Zusammenfassung

Wunden, insbesondere Brandwunden, stellen Ärzte immer wieder vor große Herausforderungen bei der Versorgung, da sie das Wohlbefinden der Menschen physisch- und psychisch auch nach abgeschlossener Heilung stark beeinflussen können. Durch Narbenbildung können dauerhafte ästhetische, funktionell und schmerzhafte Einschränkungen entstehen, welche einen hohen Leidensdruck erzeugen können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Veränderungen der biomechanischen Hauteigenschaften im Verlauf der Wundheilung oberflächlich dermaler Hautdefekte im Tiermodell darzustellen, wobei die Auswirkung unterschiedlicher Wundaufgaben getestet wurde. Das Hauptaugenmerk lag auf der Veränderung der Hautelastizität während und nach Abschluss der Wundheilung.

Hierfür wurden 28 Lewis Ratten in 2 Gruppen unterteilt und ihnen paravertebral jeweils 2 oberflächlich dermale Wunden gesetzt. Diese wurden in Gruppe 1 jeweils mit den Wundaufgaben Biobrane und Suprathel versorgt, in Gruppe 2 wurde eine Wunde mit dem neuartigen Collagen Cell Carrier versorgt, die zweite Wunde blieb als Kontrollwunde ohne Wundaufgabe.

Bereits am Tag 0 wurde die Hautelastizität der gesunden Haut gemessen. Ab Tag null wurde nun alle 10 Tage die Hautelastizität der Wunden mittels Cutometer gemessen, eine letzte Abschlussuntersuchung wurde nach 12 Wochen am Tag 84 durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten zunächst einen deutlichen Abfall der Hautelastizität am Tag 10 postoperativ, lediglich die Wunde ohne Wundaufgabe zeigte einen signifikanten, jedoch deutlich geringeren Abfall als die anderen Wunden. Bereits am Tag 20 bis 30 nahm die Elastizität der Haut vor allem bei den Wunden, welche mit Suprathel und Biobrane behandelt wurden, zu. Zwischen Tag 30 bis 40 kam es bei Biobrane und Suprathel zu einem Umschlagspunkt mit anschließender Abnahme der Hautelastizität, was als Beginn der Narbenbildung gedeutet wird. Dieser Umschlagspunkt zeigte sich bei den unbehandelten Wunden sowie bei den mit dem Collagen Cell Carrier behandelten Wunden erst 10 Tage später. Anschließend nahm die Hautelastizität in den Behandlungsgruppen sukzessive, wenn auch mit einigen

## Zusammenfassung

---

Schwankungen nach oben, ab, sodass am Tag 84 keine Wundauflage ein signifikant besseres Outcome verzeichnen konnte als die Kontrollgruppe.

Betrachtet man nun den Aufbau der Studie, die Versuchstiere, die Geräte, welche verwendet wurden, und die Dauer der Messungen, ergeben sich Möglichkeiten zur Optimierung. Die Rattenhaut ist der des Menschen sehr ähnlich. Auffällig ist jedoch das Vorhandensein des Panniculus Carnosus in der Rattenhaut, welcher die Wundbehandlung durch Kontraktur deutlich beschleunigt und bei diesen Tieren ein wesentlicher Bestandteil der Wundheilung ist. Die Kontraktur der Wunde ist beim Menschen hingegen weniger bedeutsam, auch, da beim Menschen kein entsprechender Muskel vorhanden ist, der eine massive Kontraktion durchführen könnte. Hier wäre eine Studie mit Schweinehaut zu diskutieren, welche dem Menschen noch ähnlicher ist als Rattenhaut.

Das Cutometer ist nach aktueller Studienlage sehr gut geeignet für die Messung der Hautelastizität, leider fehlen eindeutige Referenzwerte für gesunde Haut, sodass sich die Ergebnisse nur schwierig mit den Ergebnissen aus anderen Studien vergleichen lassen. Die Vergleichbarkeit ist zusätzlich erschwert, weil unterschiedliche Sondengrößen zur Messung zur Verfügung stehen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigt sich insbesondere bei dem Collagen Cell Carrier ein Wiederanstieg der Hautelastizität zum letzten Kontrolltag. Eine weitere Zunahme nach 12 Wochen wäre also nicht auszuschließen und auch ein letztendlich besseres Outcome im Vergleich zur unbehandelten Haut wäre möglich, wenn die Messungen noch etwas länger durchgeführt worden wären.

Abschließend betrachtet stellt man zwischenzeitlich eine deutliche Verbesserung der Hautelastizität während der Wundbehandlung mit Hilfe der Wundauflagen fest, somit sollten dringend weitere Studien folgen, welche untersuchen, wie man die gewonnene Hautelastizität durch bestimmte Wundauflagen oder Medikamente stabilisieren und die folgende Narbenbildung unterbinden könnte.

### Literaturverzeichnis

- BARANOSKI, S. & AYELLO, E. A. 2012. Wound dressings: an evolving art and science. *Adv Skin Wound Care*, 25, 87-92; quiz 92-4.
- BARTOLD, P. M. & RABEN, A. 1996. Growth factor modulation of fibroblasts in simulated wound healing. *J Periodontal Res*, 31, 205-16.
- BIRK, D. E., ZYCBAND, E. I., WINKELMANN, D. A. & TRELSTAD, R. L. 1990. Collagen fibrillogenesis in situ. Discontinuous segmental assembly in extracellular compartments. *Ann N Y Acad Sci*, 580, 176-94.
- BOYCE, S. T., SUPP, A. P., WICKETT, R. R., HOATH, S. B. & WARDEN, G. D. 2000. Assessment with the dermal torque meter of skin pliability after treatment of burns with cultured skin substitutes. *J Burn Care Rehabil*, 21, 55-63.
- CHOE, C., SCHLEUSENER, J., LADEMANN, J. & DARVIN, M. E. 2018. Human skin in vivo has a higher skin barrier function than porcine skin ex vivo-comprehensive Raman microscopic study of the stratum corneum. *J Biophotonics*, e201700355.
- DEITCH, E. A., WHEELAHAN, T. M., ROSE, M. P., CLOTHIER, J. & COTTER, J. 1983. Hypertrophic burn scars: analysis of variables. *The Journal of trauma*, 23, 895-8.
- DOBREV, H. 1999. Non-invasive monitoring of the mechanical properties of keloids during cryosurgery. *Acta Derm Venereol*, 79, 487-8.
- DORSETT-MARTIN, W. A. 2004. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen*, 12, 591-9.
- DRAAIJERS, L. J., BOTMAN, Y. A., TEMPELMAN, F. R., KREIS, R. W., MIDDELKOOP, E. & VAN ZUIJLEN, P. P. 2004. Skin elasticity meter or subjective evaluation in scars: a reliability assessment. *Burns*, 30, 109-14.
- EVERETT, J. S. & SOMMERS, M. S. 2013. Skin viscoelasticity: physiologic mechanisms, measurement issues, and application to nursing science. *Biol Res Nurs*, 15, 338-46.
- FANIAN, F., MAC-MARY, S., JEUDY, A., LIHOREAU, T., MESSIKH, R., ORTONNE, J. P., SAINTHILLIER, J. M., ELKHYAT, A., GUICHARD, A., KENARI, K. H. & HUMBERT, P. 2013. Efficacy of micronutrient supplementation on skin aging and seasonal variation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Interv Aging*, 8, 1527-37.
- FONG, S. S., HUNG, L. K. & CHENG, J. C. 1997. The cutometer and ultrasonography in the assessment of postburn hypertrophic scar--a preliminary study. *Burns*, 23 Suppl 1, S12-8.

- 
- GAISER, M. R. & GAISER, T. 2018. Langerhans and Merkel: a nervous epidermal dispute. *Virchows Arch*, 472, 281-284.
- GERDING, R. L., EMERMAN, C. L., EFFRON, D., LUKENS, T., IMBEMBO, A. L. & FRATIANNE, R. B. 1990. Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine. *Ann Emerg Med*, 19, 121-4.
- GREENWOOD, J. E. 2010. Function of the panniculus carnosus--a hypothesis. *Vet Rec*, 167, 760.
- GRUBER, R. & SCHMUTH, M. 2014. [The barrier function of normal skin. Morphologic and functional aspects of the skin barrier]. *Hautarzt*, 65, 234-40.
- HAMMER-HANSEN, N., DAMSGAARD, T. E. & RODGAARD, J. C. 2015. [Scar prophylaxis and treatment]. *Ugeskr Laeger*, 177, V05150384.
- HANSON, R. R. 2005. Management of burn injuries in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 21, 105-23.
- HELD, M., ENGELKE, A. S., TOLZMANN, D. S., RAHMANIAN-SCHWARZ, A., SCHALLER, H. E. & ROTHENBERGER, J. 2016. Biomechanical Skin Property Evaluation for Wounds Treated With Synthetic and Biosynthetic Wound Dressings and a Newly Developed Collagen Matrix During Healing of Superficial Skin Defects in a Rat Models. *Wounds*, 28, 334-340.
- HELD, M., ROTHENBERGER, J., ENGELKE, A. S., TOLZMANN, D. S., ESFAHANI, B. J., SCHALLER, H. E. & RAHMANIAN-SCHWARZ, A. 2015. Evaluation of commonly used temporary skin dressings and a newly developed collagen matrix for treatment of superficial wounds. *Adv Skin Wound Care*, 28, 551-4.
- HERMANS, M. H. 2005. A general overview of burn care. *Int Wound J*, 2, 206-20.
- HETTIARATCHY, S. & PAPINI, R. 2004. Initial management of a major burn: II--assessment and resuscitation. *BMJ*, 329, 101-3.
- HIGHTON, L., WALLACE, C. & SHAH, M. 2013. Use of Suprathel(R) for partial thickness burns in children. *Burns*, 39, 136-41.
- HOOGWERF, C. J., VAN BAAR, M. E., MIDDELKOOP, E. & VAN LOEY, N. E. 2014. Impact of facial burns: relationship between depressive symptoms, self-esteem and scar severity. *Gen Hosp Psychiatry*, 36, 271-6.
- JONES, V., GREY, J. E. & HARDING, K. G. 2006. Wound dressings. *BMJ*, 332, 777-80.
- KAARTINEN, I. S. & KUOKKANEN, H. O. 2011. Suprathel((R)) causes less bleeding and scarring than Mepilex((R)) Transfer in the treatment of donor sites of split-thickness skin grafts. *J Plast Surg Hand Surg*, 45, 200-3.
- KANITAKIS, J. 2002. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol*, 12, 390-9; quiz 400-1.

- 
- KERKHOFF, C., VOSS, A., SCHOLZEN, T. E., AVERILL, M. M., ZANKER, K. S. & BORNFELDT, K. E. 2012. Novel insights into the role of S100A8/A9 in skin biology. *Exp Dermatol*, 21, 822-6.
- LAL, S., BARROW, R. E., WOLF, S. E., CHINKES, D. L., HART, D. W., HEGGERS, J. P. & HERNDON, D. N. 2000. Biobrane improves wound healing in burned children without increased risk of infection. *Shock*, 14, 314-8; discussion 318-9.
- LAURENS, N., KOOLWIJK, P. & DE MAAT, M. P. 2006. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost*, 4, 932-9.
- LAVKER, R. M., DONG, G., ZHENG, P. S. & MURPHY, G. F. 1991. Hairless micropig skin. A novel model for studies of cutaneous biology. *Am J Pathol*, 138, 687-97.
- LEE, K. C., DRETZKE, J., GROVER, L., LOGAN, A. & MOIEMEN, N. 2016. A systematic review of objective burn scar measurements. *Burns Trauma*, 4, 14.
- LEROY, M., LABBE, J. F., OUELLET, M., JEAN, J., LEFEVRE, T., LAROCHE, G., AUGER, M. & POULIOT, R. 2014. A comparative study between human skin substitutes and normal human skin using Raman microspectroscopy. *Acta Biomater*, 10, 2703-11.
- MARTIN, P. & NUNAN, R. 2015. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*, 173, 370-8.
- MUANGMAN, P., ENGRAV, L. H., HEIMBACH, D. M., HARUNARI, N., HONARI, S., GIBRAN, N. S. & KLEIN, M. B. 2006. Complex wound management utilizing an artificial dermal matrix. *Ann Plast Surg*, 57, 199-202.
- NACH\_HERSTELLERANGABEN\_BIOBRANE. smith&nephew Deutschland. Available: <http://www.smith-nephew.com/deutschland/fachgebiete/wundmanagement/verbrennungsbehandlung/biobrane/> [Accessed 07.07.2018].
- NACH\_HERSTELLERANGABEN\_CCC. Viscofan BioEngineering Deutschland. Available: <http://www.viscofan-bioengineering.com/collagen-products/research-grade/collagen-cell-carrier> [Accessed 07.07.2018].
- NACH\_HERSTELLERANGABEN\_CUTOMETER. Courage&Khazaka Deutschland. Available: <http://www.courage-khazaka.de/index.php/de/neuigkeiten/49-deutsch/produkte/wissenschaftlich/157-cutometer-d> [Accessed 07.07.2018].
- NACH\_HERSTELLERANGABEN\_SUPRATHEL. PolyMedics Innovations GmbH Deutschland. Available: [http://www.polymedics.de/wp-content/uploads/2016/04/MA-P-ONE\\_PAGE\\_DE\\_2017-08-FIN-Web.pdf](http://www.polymedics.de/wp-content/uploads/2016/04/MA-P-ONE_PAGE_DE_2017-08-FIN-Web.pdf) [Accessed 07.07.2018].
- NACH\_WHO\_FACT\_SHEET\_BURNS. World Health Organization. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns> [Accessed 10.08.2018].

- 
- NALDAIZ-GASTESI, N., GOICOECHEA, M., ALONSO-MARTIN, S., AIASTUI, A., LOPEZ-MAYORGA, M., GARCIA-BELDA, P., LACALLE, J., SAN JOSE, C., ARAUZO-BRAVO, M. J., TROUILH, L., ANTON-LEBERRE, V., HERRERO, D., MATHEU, A., BERNAD, A., GARCIA-VERDUGO, J. M., CARVAJAL, J. J., RELAX, F., LOPEZ DE MUNAIN, A., GARCIA-PARRA, P. & IZETA, A. 2016. Identification and Characterization of the Dermal Panniculus Carnosus Muscle Stem Cells. *Stem Cell Reports*, 7, 411-424.
- OLRY, R. & HAINES, D. E. 2000. NEUROwords. 9. Vater, Pacini, Wagner, Meissner, Golgi, Mazzoni, Ruffini, Merkel and Krause: were their nerves all on edge? *J Hist Neurosci*, 9, 311-3.
- PACHENCE, J. M. 1996. Collagen-based devices for soft tissue repair. *J Biomed Mater Res*, 33, 35-40.
- PECK, M. D. 2011. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*, 37, 1087-100.
- PRATSINIS, H., MAVROGONATOU, E. & KLETSAS, D. 2018. Scarless wound healing: From development to senescence. *Adv Drug Deliv Rev*.
- PROKSCH, E., BRANDNER, J. M. & JENSEN, J. M. 2008. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*, 17, 1063-72.
- R., L. O. 1925. A morphological study of the panniculus carnosus and its genetical relationship to the pectoral musculature in rodents. *American Journal of Anatomy*, 35, 283-302.
- RAHMANIAN-SCHWARZ, A., HELD, M., KNOELLER, T., AMR, A., SCHALLER, H. E. & JAMINET, P. 2012a. The effect of repetitive intraperitoneal anesthesia by application of fentanyl-medetomidine and midazolam in laboratory rats. *J Invest Surg*, 25, 123-6.
- RAHMANIAN-SCHWARZ, A., HELD, M., KNOELLER, T., STACHON, S., SCHMIDT, T., SCHALLER, H. E. & JUST, L. 2014. In vivo biocompatibility and biodegradation of a novel thin and mechanically stable collagen scaffold. *J Biomed Mater Res A*, 102, 1173-9.
- RAHMANIAN-SCHWARZ, A., KNOELLER, T., HELD, M., JUST, L., SCHALLER, H. E. & HIRT, B. 2012b. Improvement of skin quality using a new collagen scaffold in acute burns and reconstructive surgery: an in vivo evaluation of split skin graft transplantation in a rat model. *Dermatol Surg*, 38, 1338-45.
- RASHAAN, Z. M., KRIJNEN, P., ALLEMA, J. H., VLOEMANS, A. F., SCHIPPER, I. B. & BREEDERVELD, R. S. 2017. Usability and effectiveness of Suprathel((R)) in partial thickness burns in children. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 43, 549-556.
- RENNEKAMPFF, H. O., RABBELS, J., REINHARD, V., BECKER, S. T. & SCHALLER, H. E. 2006. Comparing the Vancouver Scar Scale with the cutometer in the assessment of donor site wounds treated with various dressings in a randomized trial. *J Burn Care Res*, 27, 345-51.

- 
- SCHEITHAUER, M. & RIECHELMANN, H. 2003. [Review part I: basic mechanisms of cutaneous woundhealing]. *Laryngorhinootologie*, 82, 31-5.
- SCHMIDT, T., STACHON, S., MACK, A., ROHDE, M. & JUST, L. 2011. Evaluation of a thin and mechanically stable collagen cell carrier. *Tissue Eng Part C Methods*, 17, 1161-70.
- SCHWARZE, H., KUNTSCHER, M., UHLIG, C., HIERLEMANN, H., PRANTL, L., NOACK, N. & HARTMANN, B. 2007a. Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 33, 850-4.
- SCHWARZE, H., KUNTSCHER, M., UHLIG, C., HIERLEMANN, H., PRANTL, L., NOACK, N. & HARTMANN, B. 2007b. Suprathel, a new skin substitute, in the management of donor sites of split-thickness skin grafts: results of a clinical study. *Burns*, 33, 850-4.
- SEEHRA, G. P. & SILVER, F. H. 2006. Viscoelastic properties of acid- and alkaline-treated human dermis: a correlation between total surface charge and elastic modulus. *Skin Res Technol*, 12, 190-8.
- SELBMANN, K. 2012. Querschnittsstudie zur Ermittlung von biomechanischen Hauteigenschaften mittels Cutometer® und Reviscometer® zur Ableitung von Richtwerten für gesunde Haut.
- SULLIVAN, T. P., EAGLSTEIN, W. H., DAVIS, S. C. & MERTZ, P. 2001. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen*, 9, 66-76.
- TAKEMA, Y., YORIMOTO, Y., KAWAI, M. & IMOKAWA, G. 1994. Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. *Br J Dermatol*, 131, 641-8.
- THOMPSON, W. D., HARVEY, J. A., KAZMI, M. A. & STOUT, A. J. 1991. Fibrinolysis and angiogenesis in wound healing. *J Pathol*, 165, 311-8.
- UHLIG, C., RAPP, M., HARTMANN, B., HIERLEMANN, H., PLANCK, H. & DITTEL, K. K. 2007. Suprathel-an innovative, resorbable skin substitute for the treatment of burn victims. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 33, 221-9.
- VAN ZUIJLEN, P. P., VLOEMANS, J. F., VAN TRIER, A. J., SUIJKER, M. H., VAN UNEN, E., GROENEVELT, F., KREIS, R. W. & MIDDELKOOP, E. 2001. Dermal substitution in acute burns and reconstructive surgery: a subjective and objective long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg*, 108, 1938-46.
- VAUGHN, L. & BECKEL, N. 2012. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: burn classification and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 22, 179-86.
- VOLK, S. W. & BOHLING, M. W. 2013. Comparative wound healing--are the small animal veterinarian's clinical patients an improved translational model for human wound healing research? *Wound Repair Regen*, 21, 372-81.

- 
- WERDIN, F., TENENHAUS, M., BECKER, M. & RENNEKAMPFF, H. O. 2018. Healing Time Correlates With the Quality of Scaring: Results From a Prospective Randomized Control Donor Site Trial. *Dermatol Surg*, 44, 521-527.
- WERNER, S. & GROSE, R. 2003. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*, 83, 835-70.
- WHITAKER, I. S., WORTHINGTON, S., JIVAN, S. & PHIPPS, A. 2007. The use of Biobrane (R) by burn units in the United Kingdom: A national study. *Burns*, 33, 1015-1020.
- WINTER, G. D. 1962. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*, 193, 293-4.
- YOSHINO, Y., OHTSUKA, M., KAWAGUCHI, M., SAKAI, K., HASHIMOTO, A., HAYASHI, M., MADOKORO, N., ASANO, Y., ABE, M., ISHII, T., ISEI, T., ITO, T., INOUE, Y., IMAFUKU, S., IRISAWA, R., OGAWA, F., KADONO, T., KAWAKAMI, T., KUKINO, R., KONO, T., KODERA, M., TAKAHARA, M., TANIOKA, M., NAKANISHI, T., NAKAMURA, Y., HASEGAWA, M., FUJIMOTO, M., FUJIWARA, H., MAEKAWA, T., MATSUO, K., YAMASAKI, O., LE PAVOUX, A., TACHIBANA, T. & IHN, H. 2016. The wound/burn guidelines - 6: Guidelines for the management of burns. *J Dermatol*, 43, 989-1010.

### **Erklärung zum Eigenanteil**

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

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind Teil einer größeren Studie zum Wundheilungsverlauf im Rattenmodell. Die Erarbeitung des Gesamtstudienmodells sowie die operative Versuchsdurchführung, darunter auch Operation und Cutometer-Messungen wurden nicht von mir persönlich, sondern von anderen Mitgliedern des Forschungsteams durchgeführt.

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

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

### **Danksagung**

Nach intensiver Arbeit bin ich froh, dass meine Dissertation fertiggestellt ist. Somit möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mich während der Fertigstellung mit Rat und Tat unterstützt und an Tiefpunkten wiederaufgebaut haben.

Großer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Jens Rothenberger für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung der Arbeit. Er stand mir jederzeit mit seinem Fachwissen und konstruktiven Vorschlägen zur Seite.

Außerdem möchte ich mich bei dem Team des Gesamtstudienmodells für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Für Korrekturvorschläge möchte ich meinen Eltern und meinem Ehemann danken.

Ein herzlicher Dank gilt ebenfalls meinen Eltern, Schwiegereltern und meinem Ehemann, die mir durch regelmäßige Kinderbetreuung stets den Rücken freigehalten haben und auch sonst immer für eine positive Stimmung gesorgt haben, wenn während der Arbeit Hürden zu überwinden waren.

Die Widmung gilt meinen Kindern, die mich täglich aufs Neue glücklich machen.