

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

**Die Untersuchung der Wundheilung komplexer Wunden am Beispiel von  
Radialistransplantatentnahmestellen nach Behandlung mit autologen  
Wachstumsfaktoren  
Eine In-vivo-Studie.**

Christiane Elisabeth Müller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Dr. Florian Bauer
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 14.03.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2016 angenommen.

Meinen Eltern

1	Einleitung .....	1
1.1	Der freie Gewebetransfer und die Lappenplastik .....	4
1.2	Das Radialistransplantat.....	6
1.2.1	Die Radialistransplantathebung .....	8
1.3	Hauttransplantate .....	10
1.3.1	Das Vollhauttransplantat.....	11
1.3.2	Das Spalthauttransplantat.....	11
1.4	Wundheilung .....	12
1.4.1	Grundzüge der Wundheilung .....	12
1.4.2	Postoperative Wundheilungsstörungen .....	15
1.4.3	Die Rolle von Wachstumsfaktoren in der Wundheilung .....	16
1.5	Autologe Wachstumsfaktoren (WF) – plättchenreiches Plasma (PRP) .....	18
1.5.1	Anwendungsgebiete und Eigenschaften von WFs und PRP .....	18
1.5.2	Herstellungsverfahren von PRP .....	19
1.6	Zielsetzung .....	20
2	Material und Methode .....	21
2.1	Patientenkollektiv.....	22
2.1.1	Wundheilungsanamnese und Risikofaktoren.....	22
2.2	Klinischer Ablauf.....	23
2.2.1	Herstellung des autologen Thrombozytenkonzentrats .....	23
2.2.2	Bestimmung der Zentrifugationsparameter .....	27
2.2.3	Applikation des Thrombozytenkonzentrats .....	27
2.2.4	Bestimmung der Laborparameter .....	28
2.2.5	Klinische Dokumentation der Studienkriterien.....	28
2.2.6	Klinische Analyse der Wundheilung.....	29
2.2.7	Klinische Analyse der Transplantateinheilung.....	30
2.2.8	Klinische Analyse der Narbenbildung (Vancouver Scar Scale).....	31
2.2.9	Subjektive Schmerzbewertung.....	33

2.2.10	Morphometrische Bildanalyse .....	33
2.2.11	Analyse der Laborparameter.....	34
2.2.12	Statistische Auswertung.....	35
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Ergebnisse der klinischen Beurteilung der Wundheilung.....	36
3.1.1	Wundanamnese und Risikofaktoren .....	39
3.2	Ergebnisse der klinischen Analyse der Transplantateinheilung.....	40
3.3	Ergebnisse der klinischen Analyse der Narbenbildung (Vancouver Scar Scale).....	44
3.4	Ergebnisse der subjektiven Schmerzbewertung (Visuelle Analogskala) .....	45
3.5	Ergebnisse der morphometrischen Bildanalyse .....	46
3.6	Analyse der Laborparameter .....	49
3.6.1	Anreicherungsfaktor.....	49
3.6.2	TRAP-Test .....	51
4	Diskussion.....	52
4.1	Die Beeinflussung der Wundheilung.....	53
4.1.1	Störeinflüsse auf die Klinik der Wundheilung .....	53
4.1.2	Entnahmemorbiditäten und häufige Komplikationen an Radialistransplantatentnahmestellen .....	55
4.2	Die Beeinflussung der Wundheilung durch Thrombozytenkonzentrat .....	55
4.3	Transplantateinheilung .....	57
4.4	Vancouver Scar Scale .....	59
4.5	Subjektive Schmerzbewertung (Visuelle Analogskala).....	60
4.6	Morphometrische Bildanalyse .....	61
4.7	Dokumentation der Entnahmestelle.....	62
4.8	Analyse der Laborparameter .....	63
4.8.1	Thrombozytenausgangswert und -anreicherung.....	63
4.8.2	Der Einfluss des Anreicherungs-faktors auf die Wundheilung.....	64

4.8.3	TRAP-Test .....	66
4.9	Funktion und Aktivität der Wachstumsfaktoren .....	70
5	Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	72
5.1	Zusammenfassung .....	72
5.2	Schlussfolgerung .....	74
6	Literatur .....	75
7	Anhang .....	83
7.1	Beurteilung der Wundheilung .....	83
7.2	Beurteilung Transplantateinheilung .....	86
7.3	Beurteilung Vancouver Scar Scale .....	90
7.4	Wundanamnese und Risikofaktoren .....	93
8	Curriculum Vitae .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aminosäure
AUC	area under the curve
$\beta$ -FGF	Basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic fibroblast growth factor)
$\beta$ -TG	$\beta$ -Thromboglobulin
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CPDA	Citrat-Phosphat-Dextrose-Adenin
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
ELISA	enzyme-linked-immunosorbent-assay
g	Erdbeschleunigung
GOX	Glucoseoxidase
Hrsg.	Herausgeber
HRP	Meerrettichperoxidase
HBGF	Heparin-bindender Wachstumsfaktor (heparin binding growth factor)
IFN	Interferon
IGF	insulin-like growth factor
IL-1	Interleukin-1
ITN	Intubationsnarkose
KD	Kilodalton
KG	Kontrollgruppe
MG	Molekulargewicht
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
N.	Nervus
Pat.	Patient
PDGF	Wachstumsfaktor aus Blutplättchen
PRP	thrombozytenreiches Plasma (platelet-rich plasma)
RZB	Relative Zentrifugalbeschleunigung

SD	Standardabweichung (standard deviation)
SH	Spalthaut
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	Transformierender Wachstumsfaktor- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ )
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRAP	thrombin receptor activating peptide
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VH	Vollhaut
VSS	Vancouver Scar Scale
WF	Wachstumsfaktor
z. B.	zum Beispiel

Abb. 1	Rekonstruktive Leiter .....	1
Abb. 2	Die wichtigsten Entnahmeregionen für mikrovaskulär anastomosierte Transplantate von kranial nach kaudal .....	5
Abb. 3	Links: mit Spalthaut gedeckte Radialistransplantatentnahmestelle (Foto aus der vorliegenden Studie) rechts: eingeheilte Radialislappen im Bereich der unteren Zunge .....	7
Abb. 4	Morphologie eines Thrombozyten .....	16
Abb. 5	Übersichtsdarstellung mit A = EDTA Monovette, B = Trap Monovette, C = Adapter, D = CPDA Monovette, E = Eppendorfgesäß, F = Insulinspritze, G = Eppendorfgesäß, H = Kanülen zur Herstellung von PRP (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG; TU-München).....	24
Abb. 6	CPDA Monovette nach Zentrifugation 1 (Erythrozyten am Gefäßboden, Buffy Coat darüber, die oberste Schicht besteht aus zellarmem Plasma) (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München).....	25
Abb. 7	CPDA-Röhrchen nach der zweiten Zentrifugation (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma auf die Wundheilung von Spalthauttransplantatentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München).....	26
Abb. 8	Jeweils 1ml des fertig hergestellten PRP mit Resterythrozyten je Insulinspritze (siehe auch Gerlach, C. „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München).....	27



Abb. 9	Klinische Dokumentationsabfolge der Studienkriterien.....	29
Abb. 10	VAS Visuelle Analogskala Schmerz .....	33
Abb. 11	1 Ausgangsbild, 2 Umwandlung in ein 8- Bit Grauwertbild, 3 Analyse mit ImageJ (siehe auch Gerlach, C. „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München).....	34
Abb. 12	Boxplot-Darstellung zu Tab.4 und Tab. 5 – Beurteilung der Wundheilung für PRP vs KG T1 und T2 und PRP T1 vs T2, sowie KG T1 vs T2; signifikant bessere Wundheilung in der PRP Gruppe.....	37
Abb. 13	Links - Beispiel für Tag 10 PRP-Gruppe Score 0, rechts - Tag 10 KG Score 5; es sind deutliche Unterschiede zu erkennen. Die Wunde der KG weist Entzündungszeichen, nekrotische Areale und eine inhomogene Oberflächentextur auf. ....	38
Abb. 14	Boxplot- Darstellung zu Tab. 14 und 15 - Transplantateinheilung .....	42
Abb. 15	oben– PRP vs KG T1 (von links nach rechts), unten– PRP vs KG T2; der deutlichste Unterschied ist an T2 zu erkennen – die Wunde ist kontrahiert, die Oberfläche größtenteils mit Schorf bedeckt. ....	43
Abb. 16	Boxplot- Darstellung zu Tab.14 und 15 – Vancouver Scar Score.....	44
Abb. 17	Beispiel PRP vs KG T2 – kein signifikanter Unterschied bezüglich der Narbenbildung .....	44
Abb. 18	Boxplot- Darstellung für Tab. 16 und 17 – Schmerzintensität mittels VAS .....	46
Abb. 19	Boxplot- Darstellung für Tab. 20 und 21 .....	47
Abb. 20	<i>Beispiel PRP vs KG an T2</i> – deutliche Unterschiede der Inhomogenität; links - <i>PRP an T2</i> : die Oberflächentextur ist homogen, die Haut des Transplantats gleichmäßig blass rosa koloriert, kein Unterschied zur umliegenden Haut; rechts - <i>KG an T2</i> : die Oberflächentextur ist inhomogen, die Haut des Transplantats ist stark vernarbt bis nicht verheilt, Keloidbildungen sowie eine Kontraktion der gesamten Wunde sind zu erkennen, es liegt eine Wundheilungsstörung vor.....	48

Abb. 21	Korrelation von Thrombozytenausgangswert zu Anreicherungsfaktor; die vorliegende Stichprobe mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,39$ weist einen schwach linearen Zusammenhang auf. ....	50
Abb. 22	Patient 5 Anreicherungsfaktor 9,42 Links: Tag 10 postoperativ Rechts: Tag 60 postoperativ .....	64
Abb. 23	Patient 7 Anreicherungsfaktor 2,49 Links: Tag 10 postoperativ Rechts: Tag 60 postoperativ .....	64
Abb. 24	perioperatives Procedere bei Patienten mit normalem Thrombo- embolie-/Blutungsrisiko Dosierungsschema gilt für Patienten von 50-100 kg KG und bei normaler bis mäßig einge- schränkter Nierenfunktion 1 Je höher die Wochendosis, desto schneller der Abfall der INR nach Absetzen der OAK. 2 Einzelfallabwägung 3 orientierend an der OAK-Wochen-Dosis ggf. geringere Dosierung bei „Remarcumarisierung“ HRP=Hochrisikoprofylaxedosierung (z.B. Fragmin® P forte oder Clexane® 40 s.c.) MRP=Mittelrisikoprofylaxedosierung (z.B. Fragmin® P oder Clexane® 20) .....	69

## Tabellenverzeichnis

---

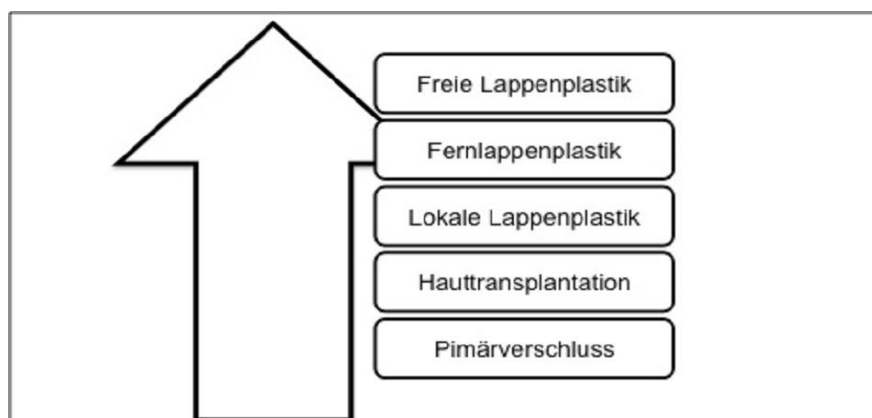
Tab. 1	Definition Gewebetransplantat und Lappenplastik.....	4
Tab. 2	Übersicht - Vor- und Nachteile der epi- und subfaszialen Dissektionsebenen eines Radialistransplantats.....	9
Tab. 3	Klassifikation Spalthauttransplantate.....	11
Tab. 4	Zeitliche Einteilung von Wundheilungsstörungen.....	15
Tab. 5	Übersicht über die einzelnen intrathrombozytären Granula und deren Inhalt.....	17
Tab. 6	Potentielle Risikofaktoren für eine regelrechte Wundheilung sind Nikotinabusus, Alkoholabusus, Diabetes mellitus.....	22
Tab. 7	Kriterien zur Beurteilung der Wundheilung; minimaler Score (=0) entspricht einer optimalen Wundheilung, maximaler Score (=5) entspricht einer sehr schlechten Wundheilung.....	29
Tab. 8	Kriterien zur Beurteilung der Transplantateinheilung; minimaler Score (=0) entspricht einer optimalen Transplantateinheilung, maximaler Score (=6) entspricht einer massiven Wundheilungs- störung.....	31
Tab. 9	Kriterien zur Beurteilung der Narbenbildung mittels Vancouver Scar Scale; minimaler Score (=0) entspricht einer optimalen Narbenbildung, maximaler Score (=14) entspricht der schlechtesten Narbenbildung.....	32
Tab. 10	Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und Kontrollgruppe an T1 und T2 zur Beurteilung der allgemeinen Wundheilung.....	36
Tab. 11	p-Werte und Signifikanz für PRP vs KG T1 und T2 und PRP T1 vs T2, sowie KG T1 vs T2; signifikant bessere Wundheilung in der PRP Gruppe an T1 (Tag 10 post OP).....	37
Tab. 12	Ermittlung der Scores zur Beurteilung des Wundheilungs- verlaufs; Patient 1 und 3 weisen die schlechteste Wundheilung innerhalb der KG auf.....	38
Tab. 13	Vorhandene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung bei den Patienten der PRP- Gruppe.....	39
Tab. 14	Vorhandene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung bei den Patienten der Kontrollgruppe.....	39

Tab. 15	Einfluss des Risikofaktors Nikotinabusus auf Wundheilung und Transplantateinheilung.....	40
Tab. 16	Mittelwerte +/- Standartabweichung der Summen für die PRP- und Kontrollgruppe an T1 und T2 .....	41
Tab. 17	p-Werte und Signifikanz für PRP vs KG T1 und T2 und PRP T1 vs T2, sowie KG T1 vs T2, signifikant ..... bessere Transplantateinheilung der PRP- Gruppe an T1 und T2 (Tag 10 und 60 post OP) .....	41
Tab. 18	Ermittlung des Scores zur Transplantateinheilung am Beispiel der Kontrollgruppe an T2; Pat. 1–10 weisen schlechte Ergebnisse bei der Transplantateinheilung auf.....	43
Tab. 19	Mittelwerte +/- Standartabweichung der Summen für die PRP- und Kontrollgruppe an T2 .....	44
Tab. 20	p-Wert und Signifikanz für PRP vs KG.....	44
Tab. 21	Mittelwerte +/- Standartabweichung der Summen für die PRP- und Kontrollgruppe an T1 und T2 .....	45
Tab. 22	p-Werte und Signifikanz für PRP vs KG T1 und T2 und PRP T1 vs T2, sowie KG T1 vs T2 .....	45
Tab. 23	Mittelwerte +/- Standartabweichung der Summen für die PRP- und Kontrollgruppe an T1 und T2 .....	46
Tab. 24	p-Werte und Signifikanz für PRP vs KG T1 und T2 und PRP T1 vs T2, sowie KG T1 vs T2; signifikant besser verheilte Wundareale an T2 innerhalb der PRP-Gruppe .....	47
Tab. 25	Thrombozytenausgangswerte, Anreicherung und Anreicherungsfaktor (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG,TU-München ).....	49

Tab. 26	Thrombozytenfunktion ermittelt durch einen TRAP Test (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozyten- reichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München).....	51
Tab. 27	Wundheilungsstörung- Systemische Störfaktoren .....	53
Tab. 28	Wundheilungsstörung- Lokale Störfaktoren .....	54
Tab. 29	Die wichtigsten Wachstumsfaktoren mit deren Zielzellen und Funktionen .....	71
Tab. 30	Beurteilung der Wundheilung PRP Gruppe Tag 10 .....	83
Tab. 31	Beurteilung der Wundheilung PRP-Gruppe Tag 60 .....	84
Tab. 32	Beurteilung Wundheilung KG Tag 10.....	85
Tab. 33	Beurteilung Wundheilung KG Tag 60.....	85
Tab. 34	Beurteilung Transplantateinheilung PRP- Gruppe Tag 10 .....	86
Tab. 35	Beurteilung Transplantateinheilung PRP- Gruppe Tag 60 .....	87
Tab. 36	Beurteilung Transplantateinheilung KG Gruppe Tag 10 .....	88
Tab. 37	Beurteilung Transplantateinheilung KG Tag 60 .....	89
Tab. 38	Beurteilung VSS PRP-Gruppe Tag 10 .....	90
Tab. 39	Beurteilung VSS PRP-Gruppe Tag 60.....	91
Tab. 40	Beurteilung VSS KG Tag 10 .....	92
Tab. 41	Beurteilung VSS KG Tag 60 .....	92
Tab. 42	Risikofaktoren innerhalb der PRP-Gruppe.....	93
Tab. 43	Risikofaktoren innerhalb der KG .....	94

# 1 Einleitung

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellt ein breit gefächertes Tätigkeitsfeld dar, das sich mit der präventiven, konservativen und vor allem operativen Behandlung von Erkrankungen, Verletzungen, Frakturen und Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich befasst. Ein wesentlicher Bestandteil dieses Therapiespektrums ist die plastisch-rekonstruktive Chirurgie. Sie findet zum Beispiel in der Traumatologie, der Wiederherstellungschirurgie sowie in der Fehlbildungs- und Tumorchirurgie Anwendung und steht dort vor komplexen Aufgaben. (Bundesärztekammer 2011 <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MLogbuch-18-FA-Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.pdf>, Stand 22.01.2015) Je ausgedehnter der zu versorgende Defekt, desto schwieriger und aufwendiger gestaltet sich die Behandlung. Dabei ist das Ziel der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie die Wiederherstellung der Form und Funktion der betroffenen Gewebe. Als großes Problem erweist sich dabei, dass die Defekte, die entweder durch ein Trauma, eine Fehlbildung oder die Entfernung größerer benigner oder maligner Raumforderungen entstanden sind, häufig nicht primär verschlossen werden können. Um dieser Schwierigkeit zu begegnen, ist ein sekundärer Defektverschluss mithilfe eines Transplantats indiziert. Zu Beginn der Behandlungsplanung muss im Sinne der „rekonstruktiven Leiter“ bedacht werden, wie der entstandene Defekt funktionell sowie ästhetisch zufriedenstellend wieder verschlossen werden kann. Die rekonstruktive Leiter (Abb. 1) stellt die Versorgung eines Defekts nach aufsteigender Schwierigkeit dar. (Dragu et al. 2008, S. 59-66)



**Abb. 1** Rekonstruktive Leiter (Kapalschinski et al. 2014, S. 1)

Bei 6 % aller Krebserkrankungen weltweit handelt es sich um Mundhöhlenkarzinome, 95 % davon sind Plattenepithelkarzinome. Dabei finden sich etwa 45 % am Mundboden und etwa 20 % am Zungenrand. Andere Lokalisationen wie im Bereich der Gingiva, der Oberlippe, der Wangenschleimhaut und dem Oberkiefer sind deutlich seltener. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Bei Männern tritt die Erkrankung etwa zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr auf, bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr. (Howaldt et al. 2000, S. 216-25) Die Therapie sollte in einem Tumorzentrum, bestehend aus Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Radiologie sowie Pathologie erfolgen. (Rodgers 1993, S.16-19, Suh et al. 2004, S. 258-66) Im Rahmen der chirurgischen Therapie entstehen Defekte, die aufgrund ihrer Ausdehnung oder Lokalisation einen primären Verschluss nicht möglich machen. Die Rekonstruktion der Resektionswunde erfordert in den allermeisten Fällen ein mikrovaskuläres Transplantat, dessen Einsatz im Operationsgebiet jedoch zu funktionellen und ästhetischen Einschränkungen führen kann. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie hat sich daher bei der Operationstechnik für reine Weichteildefekte der fasziokutane Unterarmlappen (Radialistransplantat) etabliert. Die Einheilraten der Transplantate betragen zwischen 90 und 95 %. (Bootz 1994, S. 538-42) Wenn neben Weichgewebe auch Knochen vom Tumor befallen ist, kann dieser ebenfalls rekonstruiert werden. In diesem Fall findet zum Beispiel das osteokutane Fibulatransplantat Anwendung. (Song et al. 1982, S. 21-26) Häufig kommt es an den Entnahmestellen zu sogenannten postoperativen Entnahmemorbiditäten. (Hölzle et al. 2008, S. 815-22) Laut Studien der letzten Jahre sind die am häufigsten auftretenden Komplikationen im Bereich der Radialistransplantatentnahmestelle eine verzögerte Wundheilung (etwa 22 %), Wundheilungsstörungen mit freiliegender Sehne postoperativ (zwischen 13 und 33 %), Verluste (etwa 16 %) und Teilverluste der Spalthaut (etwa 33 %) und ästhetische sowie funktionelle Einschränkungen im weiteren Verlauf. (Linß 1998, S. 110-15, Orlik et al. 2014, S.1, Swanson et al. 1990, S. 258-66) Dementsprechend wurden zahlreiche Untersuchungen zur Optimierung der Wundheilung allgemein und im Speziellen an Weichgewebsdefekten wie den Transplantatentnahmestellen durchgeführt. Zum Beispiel zeigt eine Studie von Christian et al. eine bessere Wundheilung bei der Weichgewebsregeneration im feuchten als im trockenen Milieu. (Christian et al. 2000, S. 32-36) Weiterhin wird in der Literatur die Anwendung

biologischer Stoffe (beispielsweise Amnionmembran oder Thrombozytenkonzentrate mit autologen Wachstumsfaktoren) zur Optimierung der Wundheilung beschrieben. Die Ergebnisse sind besonders für Weichgewebe vielversprechend. Die Verwendung der Amnionmembran ist in der Wundbehandlung bereits üblich. Es wurden besonders akzelerierende Effekte auf die Wundheilung in Studien bestätigt. Die Amnionmembran bietet, wie auch die Spalthaut, aufgrund der mechanischen und physiologischen Eigenschaften deutliche Vorteile gegenüber synthetischen Materialien. (Lo, Pope 2009, S. 935-40)

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung und Optimierung der Wundheilung ist die Verwendung autologer Wachstumsfaktoren beziehungsweise plättchenreichen Plasmas (platelet-rich plasma, PRP). PRP wird durch die Zentrifugation des Vollbluts von Patienten gewonnen. Es enthält hoch angereichert Thrombozyten. (Albanese et al. 2013, S. 23) In den letzten Jahren wurde PRP in einer Vielzahl von Anwendungsgebieten mit unterschiedlichem Erfolg getestet (Weichgewebs-, Knochen- und muskuloskelettale Defekte). (Anitua et al. 2007, S. 4551-60)

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Wirkung von autologem Thrombozytenkonzentrat auf den Heilungsverlauf einer mit Spalthaut gedeckten Entnahmestelle am Unterarm (Radialistransplantatentnahmestelle). Alle in dieser Studie untersuchten Patienten unterzogen sich der chirurgischen Therapie eines Plattenepithelkarzinoms mit einzeitiger Rekonstruktion mittels eines Radialistransplantats.

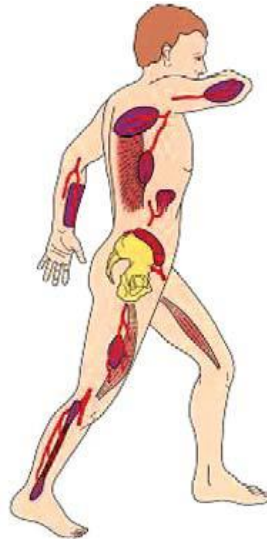


## 1.1 Der freie Gewebetransfer und die Lappenplastik

Freier Gewebetransfer	Lokale Lappenplastik
<p>Haut oder Gewebeteile unterschiedlichen Ursprungs werden aus ihrer ursprünglichen Umgebung entfernt und an anderer Stelle wieder eingefügt.</p>	<p>Lappen sind autologe Gewebe mit entweder zufällig angeordneter („random pattern“) oder axialer („axial pattern“) Gefäßversorgung. Das heißt, sie verfügen über eine arterielle und venöse Blutversorgung. Sie bestehen meist aus Haut und dem zugehörigen Unterhautgewebe, je nach Indikation auch aus Muskeln und/oder Knochen. Ein Gewebetransfer erfolgt in direkt benachbarte Regionen.</p>

**Tab. 1** Definition Gewebetransplantat und Lappenplastik (Endspurt Klinik 2013, Stand 09.03.2015)

Bewährte Entnahmeregionen für freie Gewebetransplantate und lokale Lappen sind solche, an denen konstante anatomische Verhältnisse vorliegen und eine technisch einfache Hebung möglich ist. (Urken et al. 1994, S. 633-40) Bei einer einzeitigen Tumorsektion mit Rekonstruktion kommt bei Defekten, die nicht primär verschlossen werden können, üblicherweise der freie Gewebetransfer zum Einsatz. Für den Erfolg einer Rekonstruktion dieser Art ist unter anderem die Auswahl einer geeigneten Lappenplastik entscheidend. Es stehen, je nach Indikation, verschiedene Entnahmestellen mikrovaskulärer Lappen zur Verfügung. (Abb. 2) Die gängigen Entnahmeregionen von kranial nach kaudal sind: Lateraler Oberarm-lappen, Skapulalappen, Latissimus-dorsi-Lappen, Radialis-lappen, Dünndarmtransplantat, Beckenkammtransplantat, Grazi-lis-lappen, anterolateraler Oberschenkel-/Vastus-lateralis-Lappen, Fibulatransplantat. Die Gewebetransplantation mit Spalt- oder Vollhaut erfolgt zur Deckung des Entnahmedefekts. (Hölzle et al. 2008, S.815-22)



**Abb. 2** Die wichtigsten Entnahmeregionen für mikrovaskulär-anastomosierte Transplantate von kranial nach kaudal (Hölzle et al. 2008, S. 815-22)

Unter den genannten Transplantaten hat sich in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zur Versorgung von intraoralen Weichteildefekten vor allem das Radialistransplantat bewährt. Dieses Transplantat ist besonders aufgrund seiner Form und Geschmeidigkeit gut zur Rekonstruktion von Defekten der Wange, der Zunge und des Mundbodens geeignet. (Bootz, Preyer 1994, S. 538-42) Für die knöcherne Rekonstruktion, die tumor- oder traumatisch bedingt nötig werden kann, eignen sich das osteokutane Fibulatransplantat, das Skapulatransplantat und das Beckenkammtransplantat. Das Skapulatransplantat und die Fibula können mit einer Hautinsel entnommen werden. Damit wird die Rekonstruktion kombiniert knöcherner und weichgewebiger Defekte möglich. Im Gegensatz zum Beckenkammtransplantat zeigen sich zum Beispiel beim Fibulatransplantat erfahrungsgemäß seltener Komplikationen an der Entnahmestelle. Der hohe Kortikalisgehalt des Fibulatransplantats und der Querschnitt bieten besonders geeignete Voraussetzungen für die Rekonstruktion des Unterkiefers. (Hallock 1988, S. 21-25, Hallock 1992, S. 94-96)

### 1.2 Das Radialistransplantat

Wie oben beschrieben, gehört das Radialistransplantat zu den freien mikrovaskulär-anastomosierten Lappen. Im Jahr 1981 wurde der Radialislappen, auch „Chinese flap“ genannt, in einer Studie von Yang et al. erstmals vorgestellt und hat sich über die Jahre als das Transplantat der Wahl zur Rekonstruktion von Weichgewebsdefekten im Kopf-Hals-Bereich bewährt. (Yang et al. 1997, S. 162-65) Das Radialistransplantat zeichnet sich durch eine konstante Anatomie und eine vergleichsweise einfache Hebung aus. Da die A. radialis bei der Entnahme des Transplantats geopfert wird, muss präoperativ zwingend festgestellt werden, ob die A. ulnaris durchgängig und zur Versorgung der Hand geeignet ist. (Kastenbauer, Aguilar 2005, S.323) Hierzu dient der modifizierte Allen-Test:

Der Behandler komprimiert gleichzeitig die A. radialis und die A. ulnaris, während der Patient mehrfach die Hand zur Faust schließt und öffnet. Die Hand wird durch die unterbrochene Blutzufuhr weiß. Die A. ulnaris wird isoliert freigegeben – nur wenn sich die Durchblutung aller Finger und der Handfläche sofort normalisiert, kann die A. radialis zur Transplantation herangezogen werden. Die Transplantatentnahme sollte am nicht dominanten Arm erfolgen. (Hirner, Weise 2008, S. 117)

Spezielle Indikationen für das Radialistransplantat in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sind die Wiederherstellung des Mundbodens, der lateralen Zunge und des hinteren Zungendrittels sowie des Pharynx. (Abb. 3) Die Vorteile liegen in der Anpassung an das umgebende Schleimhautniveau, in der geringen Dicke und in der Möglichkeit, die Zungenfunktion und -beweglichkeit zum Großteil zu erhalten. (Bootz 1988, S. 462-6, Horch et al. 1990, S. 44-47, Riediger, Ehrenfeld 1990, S. 39-44) Die A. radialis ist großkalibrig und zeigt nur selten anatomische Variationen; sie ist damit ausgesprochen gut zur Transplantation geeignet. Das Radialistransplantat zeichnet sich zudem durch ein hohes Reinnervationspotenzial sowie eine hohe mechanische Belastbarkeit aus, die zum Beispiel beim Tragen von Prothesen gewährleistet sein muss. Auch nach erfolgter Radiatio hat sich das Radialistransplantat als gut beanspruchbar bewährt. Nachteile ergeben sich aus der Entnahme der Hauptgefäßversorgung des Unterarms mit der A. radialis. (Hallock 1988, S. 21-25, Hallock 1992, S. 95, McGregor 1987, S. 83)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wundheilung der Entnahmestelle. Die Entnahme hinterlässt eine komplexe, tiefe Wunde. Dieser Entnahmedefekt kann im Normalfall nicht primär verschlossen werden. Er muss mit geeigneten

Transplantaten, meist Voll- oder Spalthaut, gedeckt werden. Bei der Einheilung eines freien Transplantats in einem Entnahmedefekt können Wundheilungsstörungen auftreten, die an dieser Entnahmeregion zu einer ästhetischen und funktionellen Einschränkung des Patienten führen können. Vor allem sollten die Flexorensehnen ihre physiologische Funktion beibehalten, um Bewegungseinschränkungen der Hand zu vermeiden. Zu den häufigsten Komplikationen zählen eine stark verzögerte Wundheilung innerhalb der ersten 14 Tage (Häufigkeit etwa 22%), Sehnenadhäsionen, die mit einer Einschränkung der Handgelenksstreckung einhergehen können, das Versagen des zur Deckung verwendeten Hauttransplantats (Häufigkeit zwischen 16 und 33%), das eine Exposition der Sehne nach sich ziehen kann (Häufigkeit etwa 13%), sowie muskuläre und nervale Defizite. (Bardsley et al. 1990, S. S.287, Brown et al. 1996, S. 991, Orlik et al. 2014, S.1, Richardson et al. 1997, S. 109-15, Swanson et al. 1990, S. 258)



**Abb. 3** Links: mit Spalthaut gedeckte Radialistransplantatentnahmestelle (Foto aus der vorliegenden Studie); rechts: eingeeilter Radialislapfen im Bereich der unteren Zunge (Niels Stensen Kliniken, 2014 <http://www.niels-stensen-kliniken.de/typo3temp/pics/9718a44c04.jpg>, Stand 22.09.2014)

### 1.2.1 Die Radialistransplantathebung

Zur Hebung eines Radialistransplantats eignet sich das gesamte Versorgungsgebiet der A. radialis, zu dem auch die radiodorsale Hautpartie des Unterarms gehört. Diese ist jedoch stärker behaart, weswegen dem ventralen Anteil des Versorgungsgebiets der Vorzug gegeben wird. Es werden im Wesentlichen zwei Ebenen zur Hebung des Transplantats unterschieden: die epifasziale und die subfasziale Dissektionsebene.

Beim epifaszialen Transplantat werden Kutis und Subkutis von der Entnahmestelle abpräpariert. Die Faszie kann im Entnahmebett verbleiben, es wird nur ein kleiner Streifen der Faszie über der A. radialis gehoben. Die wesentlichen Vorteile der epifaszialen Lappenhebung bestehen darin, dass durch das Belassen der Faszie die Gleitbewegungen der subfaszialen Muskulatur und der subfaszialen Sehnen postoperativ nicht beeinträchtigt werden und ein gut vaskularisiertes Wundbett zurückbleibt, das weniger anfällig für Wundheilungsstörungen ist. Außerdem wird der N. radialis bei diesem Vorgehen geschont. (Avery 2001, S.37-41)

Die überwiegend praktizierte Hebung ist jedoch die subfasziale Radialislappenhebung. Die entscheidenden Vorteile sind dabei die hohe Stabilität und die bessere Blutversorgung des fasziokutanen Lappens. Die Nachteile einer subfaszialen Hebung sind ästhetische und funktionelle Defizite, die durch das Freilegen von Muskeln und Sehnen entstehen können. (Tab. 2) (Boorman, Green 1986, S. 178, Song et al. 1982, S. 21-26)

Ebene der Radialislappenhebung	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<b>subfaszial</b>	Heben des Transplantats mit Faszie – dadurch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hohe Stabilität</b></li> <li>- <b>Gute Vaskularisierung</b></li> </ul>	Durch das Freilegen von Muskeln und Sehnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ästhetische und funktionelle Defizite im Entnahmeareal möglich</li> </ul>
<b>epifaszial</b>	Heben des Transplantats ohne Faszie – dadurch: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine postoperative Beeinträchtigung der Gleitbewegung von Muskeln und Sehnen</li> <li>- Ein gut vaskularisiertes Spenderareal postoperativ</li> <li>- Die Schonung des N. radialis</li> </ul>	Durch das Verbleiben der Faszie im Entnahmeareal: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringere Stabilität des Transplantats</li> </ul>

**Tab. 2** Übersicht über die Vor- und Nachteile der epifaszialen und der subfaszialen Dissektionsebenen eines Radialistransplantats

Die Lappenhebung erfolgt üblicherweise am distalen Ende des Unterarms. Der Vorteil liegt in einem längeren Gefäßstiel, jedoch kommt es dabei leicht zu einer Exposition der Flexorsehnen. (Oesterwitz et al. 2013, S. 53)

### 1.2.1.1 Versorgung des Entnahmedefekts

Die Hebung eines Radialislappens hinterlässt sowohl einen Haut- als auch einen Gefäßdefekt sowie exponierte Muskeln und Sehnen. Es entsteht eine komplexe, mehrschichtige Wunde. Der Gefäßdefekt wird nicht rekonstruiert, da Hand und Unterarm postoperativ über die A. ulnaris und deren Kollateralkreisläufe ausreichend versorgt werden. (Bardsley et al. 1990, S. 287, Meland et al. 1993, S.865) Das Ziel einer Wundversorgung sollte immer der primäre Verschluss sein. Ist der entstehende Hautdefekt nicht primär verschließbar, muss mithilfe geeigneter Transplantate die Wunde gedeckt werden. Das ist nach Hebung eines Radialistransplantats am Unterarm üblicherweise der Fall. Bewährt haben sich hier die freien Hauttransplantate wie das Voll- und das Spalthauttransplantat, die in die Transplantatentnahmestelle eingenäht werden. (Oesterwitz et al. 2013, S. 53-56) Das Transplantat muss postoperativ etwa 10 Tage fest an das Transplantatlager angeedrückt werden, um eine Revaskularisierung und Einheilung zu gewährleisten und das Ablösen des Transplantats durch Wundsekret zu vermeiden. Ab dem 10. Tag postoperativ kann der Verband bei unkompliziertem Verlauf entfernt werden und die Wundheilung offen stattfinden. (Rudigier, Meier 2014, S. 82-85)

### 1.3 Hauttransplantate

Man unterscheidet freie vaskuläre und avaskuläre Transplantate, zu denen die Spalt- und Vollhauttransplantate zählen, und lokale Hauttransplantate, wie zum Beispiel Schwenk- oder Rotationslappen. Für ein optimales ästhetisches Ergebnis sind ähnliche Oberflächencharakteristika der transplantierten Haut und des zu deckenden Areals ideal. In einigen anatomischen Regionen machen jedoch die Immobilität und die geringe Verfügbarkeit umliegender Haut die primäre lokale Deckung unmöglich. Zudem werden lokale Lappenplastiken von den Patienten aufgrund der häufig starken Narbenbildung zwischen Transplantat und Umgebung nicht immer toleriert. Wenn möglich, werden daher freie Transplantate bevorzugt. (Andreassi et al. 2005, S. 332-7) Die Voll- und die Spalthauttransplantate werden in den ersten Tagen ausschließlich durch Diffusion von Nährstoffen und Sauerstoff aus dem Empfängerbett versorgt. Je dünner das Transplantat, desto geringer ist das Risiko einer Transplantatnekrose, bedingt durch schlechte Trophik. Die obligaten Voraussetzungen für die Verpflanzung freier Transplantate sind:

- ein sauberes Wundbett ohne Infektion
- ein gut vaskularisiertes Wundbett
- ein passendes Transplantatlager (das günstigste Lager ist Muskelgewebe, weniger geeignet ist Fettgewebe, nicht geeignet sind Sehnen und Knochen) (Voggenreiter, Dold 2004, S. 93)

### 1.3.1 Das Vollhauttransplantat

Das Vollhauttransplantat ist ein avaskuläres Transplantat. Es besteht aus Epidermis und Korium bis zum subkutanen Fettgewebe. Indikationen für Vollhauttransplantationen sind zum einen der Transfer an stark beanspruchte Hautareale und zum anderen der Transfer an Areale, die ein Transplantat gleicher Farbe und Textur benötigen. Zur Hebung des Transplantats wird zunächst bis ins subkutane Fettgewebe inzidiert, um dann die Haut an der Grenzschicht der Dermis zur Subkutis zu exzidieren. Die Größe sollte um etwa 10–15% die benötigte Fläche überschreiten, da die Vollhaut nach Entnahme um etwa diesen Anteil schrumpft. Das Transplantat wird nach der Entfernung des Fettgewebes in den zu versorgenden Defekt eingenäht. Bei Bedarf kann zur besseren Wunddrainage die Oberfläche, außer im Gesicht, eingeritzt werden. Die Entnahmeorte der Wahl sind die Beugeseite der Unterarme oder die Leistengegend. (Voggenreiter, Dold 2004, S. 93-95)

### 1.3.2 Das Spalthauttransplantat

Das Spalthauttransplantat gehört ebenso zu den avaskulären Transplantaten. Spalthauttransplantate werden in drei Gruppen hinsichtlich ihrer Dicke unterteilt, die über die spätere Pigmentierungsstruktur und die funktionelle Qualität entscheidet (Tab. 3).

<b>Klasse</b>	<b>Dicke</b>
Dick (Padgett-Transplantate)	0,45–0,60 mm
Mittel (Blair-Brown-Transplantate)	0,30–0,45 mm
Dünn (Thiersch-Ollier-Transplantate)	0,15–0,30 mm

**Tab. 3** Klassifikation Spalthauttransplantate (Andreassi et al. 2005, S. 332-7, Chick 1988, S. 358)



Die Einheilung dünner Transplantate im Wundbett des Empfängerareals verläuft meist komplikationslos. Es bleiben im Bereich des Entnahmeareals kaum sichtbare oder störende Narben zurück. Als nachteilig zu bewerten sind unerwünschte und kaum kontrollierbare Schrumpfungen (je nach Körperregion, in die transplantiert wird, werden zwischen 18 und 50 % Kontraktion beschrieben), die zu starken Kontrakturen im Wundareal der Empfängerregion führen können. Der Grund liegt in den fehlenden Dermis-Anteilen. Deshalb verwendet man das dünne Transplantat fast ausschließlich an Stellen geringer Beanspruchung und Mobilität. (Altmeyer 2010, <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=3740> Stand 25.04.2015, Andreassi et al. 2005, S. 332-7, Rudolph 1976, S. 49, Wheeless 2012 [http://www.wheelsonline.com/ortho/split\\_thickness\\_skingrafts](http://www.wheelsonline.com/ortho/split_thickness_skingrafts) Stand 27.02.2015) Dicke Transplantate sind hinsichtlich funktioneller und ästhetischer Aspekte positiv zu bewerten, jedoch ist häufig die Trophik der Spalthaut im Empfängerbett problematisch. In der klinischen Routine werden heute überwiegend Spalthauttransplantate mittlerer Dicke verwendet. Sie entwickeln seltener sekundäre Kontraktionen, hinterlassen aber an den Entnahmestellen oft hypertrophe Narben, teilweise mit Keloidbildung. (Altmeyer 2010, <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=3740> Stand 25.04.2015)

Die Einheilung und Annahme transplantiertes Gewebe hängt entscheidend von der antigenen Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ab. Während autologe Transplantate vollständig angenommen werden können und somit die Gewebekontinuität dauerhaft wiederhergestellt werden kann, unterliegen homo- und heterologe Transplantate nach einem anfänglichen, scheinbaren Transplantatüberleben unumgänglich einer immunologischen Abstoßungsreaktion. (Andreassi et al. 2005, S. 332-7)

## **1.4 Wundheilung**

### **1.4.1 Grundzüge der Wundheilung**

Das grundsätzliche Ziel der Wundheilung ist die Restitutio ad integrum, die durch schnellstmöglichen Wundverschluss und zeitnahe Wiederherstellung der Funktion des beschädigten Gewebes erreicht wird. Die Wahl geeigneter Behandlungsmethoden ist obligate Voraussetzung für das Erreichen stabiler Verhältnisse in funktioneller sowie ästhetischer Hinsicht. (Ramasastry 2005, S. 195-

208) Ursprünglich wurde der Wundheilungsprozess in drei Phasen eingeteilt: die Inflammationsphase, die Proliferationsphase und die Reparationsphase. Während dieser Phasen finden komplexe Vorgänge und Interaktionen zwischen den beteiligten Zellen und Molekülen statt, die fließend ineinander übergehen. Deshalb wird nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen auf die strikte Unterscheidung verzichtet. (Broughton et al. 2006, S. 12)

### I. Hämostase und Inflammationsphase

Die erste Reaktion des Körpers auf die Wundsetzung ist die Kontrolle der Blutung. Die Phase beginnt sofort nach Eintreten der Verletzung und endet zwischen dem vierten und sechsten Tag. Durch die Verletzung der Gefäße erfolgen eine Vasokonstriktion sowie die Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade. Das entstandene Koagel besteht hauptsächlich aus Kollagen, Thrombozyten, Thrombin und Fibronectin. Diese Faktoren setzen Zytokine und Wachstumsfaktoren frei und initiieren die Inflammationsphase. Das Fibrinkoagel dient sowohl als Gerüst für einwandernde Zellen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen als auch zur Konzentration der Wachstumsfaktoren und Zytokine. (Broughton et al. 2006, S.12-34)

### II. Chemotaxis und Aktivierung

Sobald das Koagel formiert ist, sorgen zelluläre Signale für eine neutrophile Antwort. Die Entzündungsmediatoren akkumulieren, woraufhin Prostaglandine ausgeschüttet werden und die umliegenden Gefäße dilatieren. So werden unter anderem über Interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und neutrophile Granulozyten angelockt. Etwa 48–96 Stunden nach der Gewebeerletzung verwandeln sich eingewanderte Monozyten in Makrophagen. Die anschließende Aktivierung der Makrophagen ist der entscheidende Schritt für den Beginn der Proliferationsphase. Die Aufgabe der neutrophilen Granulozyten besteht hauptsächlich darin, mithilfe von unter anderem Proteasen einwandernde Bakterien und Zellschutt zu beseitigen. (Broughton et al. 2006, S. 12-34)

### III. Proliferationsphase

Die Proliferationsphase mit den Vorgängen der Epithelialisierung, der Angiogenese und der provisorischen Matrixbildung läuft zwischen dem vierten und dem 14. Tag

ab. Bereits kurze Zeit nach der Verletzung beginnt die Epithelialisierung, indem die Epithelzellen am Wundrand proliferieren und somit eine Barriere gegen Flüssigkeitsverlust sowie bakterielle Invasion und Besiedlung bilden. (Lawrence, Diegelmann 1994, S. 157) Die Regulation der Angiogenese erfolgt über die Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). Die Bildung neuer Gefäße erfolgt hauptsächlich durch Keratinozyten am Wundrand, aber auch durch Makrophagen, Fibroblasten und Thrombozyten. (Witte, Barbul 2002, S.406)

#### IV. Die Reparationsphase

Die Reparationsvorgänge beginnen etwa ab dem achten Tag nach der Verletzung und können bis zu einem Jahr andauern. Klinisch wird dieser letzten Phase die größte Bedeutung beigemessen. Bei Patienten mit unzureichender Matrixbildung, die von Grunderkrankungen herrühren kann, ist die Beanspruchbarkeit und Festigkeit der Wunde unter Umständen eingeschränkt. Bei vorliegender exzessiver Kollagensynthese folgen eine hypertrophe Narbenbildung oder sogar Keloidbildungen.

Die Matrixbildung läuft nach einem bestimmten System und Schema ab. Zu Beginn des Wundheilungsprozesses besteht die vorläufige Matrix hauptsächlich aus Fibrin und Fibronectin, die sowohl aus der Hämostase stammen als auch von Makrophagen freigesetzt werden. Fibroblasten synthetisieren Proteoglykane und Glykosamine, die in die vorläufige Matrix eingelagert werden. (Broughton et al. 2006, S. 12-34) Zu Beginn ist die Matrix noch sehr dünn und nachgiebig, sodass sich Fibroblasten, Neutrophile, Lymphozyten und Makrophagen mühelos fortbewegen können. Im Laufe der Zeit wird mit dem Fortschreiten des Wundheilungsprozesses und durch die Kollagenfibrillen die Matrix immer fester. (Eichholtz et al. 1993, S. 677) Persistierende mechanische Beanspruchung schafft pathologische Bedingungen im Sinne einer Kontraktur. Es resultieren hypertrophe oder verbreiterte Narben, die durch Myofibroblasten und die andauernde Kollagensynthese verursacht werden. (Grinell et al. 2003, S. 384) Das Kollagennetzwerk in Narbengewebe nimmt nie dieselbe organisierte Form annehmen wie dies in der unverletzten Haut der Fall war. Auch die Festigkeit erreicht nicht mehr ihren Ausgangswert. Nach einer Woche besitzt die Wunde lediglich 1 % ihrer endgültigen Widerstandsfähigkeit, nach drei Wochen sind es etwa 30 % und nach drei Monaten etwa 80 %. (Broughton et al. 2006, S. 12-34)

### 1.4.2 Postoperative Wundheilungsstörungen

Eine Abweichung der Wundheilung vom normalen Heilungsverlauf wird als Wundheilungsstörung bezeichnet. Dabei laufen die einzelnen Phasen der Wundheilung wie Inflammation, Exsudation, Proliferation und Reparatur nicht regulär ab. Besonders innerhalb der ersten Phasen treten Flüssigkeits- und Eiweißverluste auf, die eine Verzögerung der Wundheilung zur Folge haben oder bis zu deren Stagnation führen können. Klinisch imponieren diese Vorgänge beispielsweise in Form von Seromen, Hämatomen, Infektionen, Nekrosen oder Dehiszenzen. Häufige Risikofaktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung sind: genetische Vorbelastung, Stoffwechselerkrankungen, Alter, exogene Noxen sowie Mangel- und Fehlernährung. (Lippert, Assadian 2006, S. 34) Postoperative Wundheilungsstörungen werden grundsätzlich in oberflächliche und tiefe Wundinfektionen sowie in Infektionen von Organen oder Körperhöhlen unterteilt. Hinsichtlich des Zeitpunkts werden die frühe, die intermediäre und die späte Wundheilungsstörung unterschieden. (Tab. 4) (Peel, Taylor 1991, S.385)

<b>Wundheilungsstörung</b>	
früh	innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ
intermediär	innerhalb von 3 Monaten postoperativ
spät	mehr als 3 Monate postoperativ

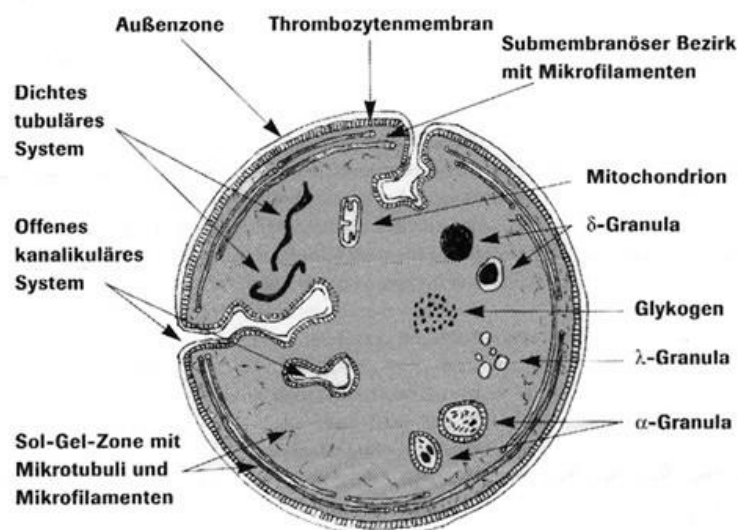
**Tab. 4** Zeitliche Einteilung von Wundheilungsstörungen (Peel, Taylor 1991, S. 385)

Abhängig von Faktoren wie Grunderkrankungen, dem Vorhandensein der Risikofaktoren, der Komplexität der Wunde und dem Operationsgebiet unterscheidet sich die Häufigkeit des Auftretens von Wundheilungsstörungen grundlegend. Für Radialistransplantatentnahmestellen, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht werden, gibt die Literatur besonders Wundheilungsstörungen in der Frühphase an. Die Häufigkeit liegt bei etwa 22%. (Swanson et al. 1990, S. 258)

### 1.4.3 Die Rolle von Wachstumsfaktoren in der Wundheilung

Wachstumsfaktoren initiieren und modulieren die Wundheilung gleichermaßen in Hart- und Weichgewebe. Sie werden von verschiedenen Zellen, unter anderem von Thrombozyten, freigesetzt. (Eppley et al. 2004, S.1502) Die vorliegende Studie befasst sich mit den Wachstumsfaktoren dieser Zellen.

Thrombozyten sind kernlose Blutplättchen, in deren Zytosol sich als Hauptbestandteile  $\alpha$ -Granula,  $\delta$ -Granula (dense bodies) und  $\lambda$ -Granula (Lysosomen) befinden, die unter anderem für die Ausschüttung der Wachstumsfaktoren verantwortlich sind (Morphologie Thrombozyten Abb. 4, Inhalt der Granula Tab. 5). Ihre physiologische Anzahl pro  $\mu\text{l}$  Blut liegt zwischen 150 000 und 380 000. Thrombozyten verfügen über zwei Arten von Membransystemen: ein geschlossenes und ein offenes tubuläres System. (Holmsen 1994, S.3, Linß 1998, S. 110)



**Abb. 4** Morphologie eines Thrombozyten (Roche, [http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia\\_ch/documents/broschueren/professional\\_diagnostics/coagulation/11672223001\\_DE\\_EA\\_Wissenswertes-zur-Gerinnung.pdf](http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/coagulation/11672223001_DE_EA_Wissenswertes-zur-Gerinnung.pdf), Stand 19.01.2015)

Granula	Inhalt
$\alpha$ -Granula	Vorwiegend Matrixproteine wie Fibronektin und Fibrinogen, Plättchenfaktor 4, $\beta$ -Thromboglobulin, Wachstumsfaktoren wie PDGF und TGF- $\alpha$ , diverse Gerinnungsfaktoren wie van-Willebrand-Faktor und Faktor V
$\delta$ -Granula (dense bodies)	Nukleotide (z.B. ADP), Metallionen, Serotonin
$\lambda$ -Granula (Lysosomen)	Saure Hydrolasen, Kathepsin, Heparinase

**Tab. 5** Übersicht über die einzelnen intrathrombozytären Granula und deren Inhalt (Holmsen 1994, S.3, Linß 1998, S. 110)

Durch eine Aktivierung der Thrombozyten verschmelzen die Granula mit der Oberflächenmembran und setzen so ihre Inhaltsstoffe frei. Wachstums- und Gerinnungsfaktoren werden ins Blutplasma ausgeschüttet und entfalten ihre biologische Funktion. (Nieuwenhuis et al. 1987, S. 838) Eine Thrombozytenaktivierung erfolgt zum Beispiel über Komplementfaktoren, Immunkomplexe, Bestandteile der subendothelialen Matrix oder über Faktoren der Gerinnungskaskade. In vivo geschieht das hauptsächlich über die mechanische Schädigung von Blutgefäßen. Die Endothelschicht wird verletzt und die subendotheliale Matrix liegt frei. Über die Matrixkomponenten Kollagen und van-Willebrand-Faktor wird die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten aktiviert. Über den Ablauf der Gerinnungskaskade wird Thrombin gebildet, was zu einer vollständigen Aktivierung der Thrombozyten führt und die Ausschüttung der in den  $\alpha$ -Granula befindlichen Wachstumsfaktoren zur Folge hat. (Holmsen 1994, S. 3-8)

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft geht man davon aus, dass alle Phasen der Geweberegeneration von einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren vermittelt und kontrolliert werden. Dies geschieht über die Modulation von Zellfunktionen und direkten Interaktionen mit den extrazellulären Domänen transmembranärer Rezeptoren. Obwohl die Rolle aller an der Wundheilung beteiligten Faktoren nicht genau bekannt ist, konnte man bereits deren hohen Nutzen nachweisen. Man unterteilt die Wachstumsfaktoren in fünf große Gruppen, die wiederum

unterschiedliche Faktoren beinhalten. Die fünf Gruppen sind der platelet-derived growth factor mit PDGF und VEGF, der epidermal growth factor mit EGF und TGF- $\alpha$ , der fibroblast growth factor mit aFGF, bFGF, KGF-1 und KGF-2, der transforming growth factor mit TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 und der insulin-like growth factor mit IGF-I und IGF-II. (Siegfried 1992, S. 233) Zum Beispiel ist der platelet-derived growth factor (PDGF) ein starkes Mitogen, der transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimuliert die Osteoprogenitorzellen zur Proliferation und hemmt in späteren Stadien die Zelldifferenzierung und Mineralisation, der insulin-like growth factor (IGF-I) scheint das Spätstadium der Differenzierung und die Aktivität von Osteoblasten zu bestimmen und der vascular endothelial growth factor (VEGF) induziert die endotheliale Zellproliferation und -migration und damit auch die Angiogenese. (Ferrara et al. 2003, S.669, Graves et al. 1989, S.209, Maeda et al. 2004, S. 552) Die Wachstumsfaktoren können die Zellfunktionen durch endokrine, parakrine, autokrine oder intrakrine Mechanismen beeinflussen. (Cross 2003, S. 531)

### **1.5 Autologe Wachstumsfaktoren (WF) – plättchenreiches Plasma (PRP)**

#### **1.5.1 Anwendungsgebiete und Eigenschaften von WFs und PRP**

Seit Jahrzehnten gibt es bereits Bemühungen, auf die komplexen Vorgänge der Wundheilung Einfluss zu nehmen und damit den Wundheilungsverlauf gezielt zu beschleunigen und zu optimieren. Ein Ansatz ist es, angereicherte körpereigene Wachstumsfaktoren auf die entsprechenden Wundareale aufzubringen. Im Jahr 1969 gelang es Schulte et al. die Konzentration von Thrombozyten und damit von Wachstumsfaktoren durch Zentrifugation von Vollblut zu erhöhen. Mit diesem angereicherten Eigenblut wurden Knochenhöhlen nach Zystektomie im Mund- und Kieferbereich aufgefüllt. Es resultierten geringere Koagulumretraktionen, was zu einer Koagulumstabilisierung mit erleichterter Revaskularisierung und daraus folgend zu einer optimierten Knochenregeneration führte. (Schulte 1969, S. 854) Dieses aus autologem Vollblut gewonnene Thrombozytenkonzentrat wird heute unter dem Begriff PRP verwendet. Im Jahr 1997 berichtete Whitman ebenfalls über den erfolgreichen Einsatz in der dentoalveolären Chirurgie. PRP bewirkte in dieser Studie die Verbesserung der Regeneration bei Sinusbodenelevationen, Mund-Antrum-Verbindungen, oronasalen Fisteln und Kieferspaltosteoplastiken. (Whitman et al. 1997, S. 1294-9) Entsprechend positive Ergebnisse lieferte im Jahr 1998 eine Studie

von Marx über den Einsatz von PRP zur Optimierung der Einheilung von Knochenaugmentaten im orofazialen Bereich. (Marx et al. 1998, S. 638) PRP wurde ebenso zur Behandlung von Weichteildefekten herangezogen. Zunächst erfolgte die Anwendung an chronischen Ulzera und muskuloskelettalen Defekten. Anitua wies beim Einsatz von PRP eine Stimulation der Anordnung des vaskularisierten Bindegewebes in heilenden Wunden nach. (Anitua et al. 2007, S. 4551) Jérôme A. H. Lindeboom führte im Jahr 2006 eine klinische Studie durch, um die Wirkung von PRP auf Wunden im Bereich der Mundschleimhaut zu untersuchen. Hierfür wurden 10 Patienten mit PRP behandelt und mit einer Placebo-Kontrollgruppe verglichen. Die Wundheilung beschleunigte sich signifikant in den ersten 10 Tagen bei den mit PRP behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe, während nach etwa zwei Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr festzustellen war. (Lindeboom et al. 2007, S. 133) Diese Untersuchungen legen den Schluss nahe, dass PRP besonders in der Frühphase der Wundheilung, in der in der Regel gehäuft Wundheilungsstörungen auftreten, einen stark stimulierenden Effekt auf die Gefäßregeneration hat. (Lindeboom et al. 2007, S. 133, Peel, Taylor 1991, S. 385) Ein weiterer Vorteil von autologen Wachstumsfaktoren gegenüber Wachstumsfaktoren anderen Ursprungs (z.B. allogenen, xenogenen) ist die immunologische Unbedenklichkeit. (Lee et al. 2008, S. 691)

### **1.5.2 Herstellungsverfahren von PRP**

Zur Herstellung von PRP wird autologes Vollblut zentrifugiert, um die einzelnen Bestandteile entsprechend ihres Sedimentationskoeffizienten voneinander zu trennen. Es haben sich drei Herstellungsverfahren durchgesetzt:

- geschlossene Blutbankmethode (z.B. Cell Saver, diskontinuierliche Zellseparation)
- offene Verfahren (z.B. Curasan-Methode, Friadent-Schütze, Anitua-PRGF)
- halbgeschlossene Verfahren (SmartPrep, PCCS) (Weibrich, Wagner 2003, S.3)

In der vorliegenden Studie kommt ein modifiziertes offenes Herstellungsverfahren zur Anwendung.



## 1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, den Effekt von autologen Wachstumsfaktoren, enthalten im PRP, auf die postoperativen Wundheilungsprozesse komplexer Wunden am Beispiel von Radialistransplantatentnahmestellen zu untersuchen. Die entsprechenden Parameter wurden zu zwei definierten Zeitpunkten erhoben.

Folgende Fragestellungen sind von Interesse:

- Hat die Verwendung von autologen WFs beziehungsweise PRP Einfluss auf den klinischen Wundheilungsprozess und damit auf die Transplantateinheilung?
- Zeigen sich Unterschiede in Bezug auf die Narbenbildung?
- Hat die Behandlung mit autologen WFs beziehungsweise PRP Einfluss auf das subjektive Schmerzempfinden des Patienten?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Thrombozytenausgangswert und dem Anreicherungsfaktor der Wachstumsfaktoren im PRP?
- In welchen Phasen treten Wundheilungsstörungen auf (früh, intermediär, spät)?

Aus der durchgeführten klinischen Studie ergaben sich zwei unterschiedliche Aufgabenstellungen, die von zwei Untersuchern bearbeitet wurden.

1. Die Untersuchung der Wundheilung komplexer Wunden am Beispiel von Radialistransplantatentnahmestellen nach Behandlung mit autologen Wachstumsfaktoren – eine In-vivo-Studie. (Durchgeführt von Christiane Müller)
2. Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie. (Durchgeführt von Caroline Gerlach)

## 2 Material und Methode

Der klinische Teil der vorliegenden Studie wurde gemeinsam mit der Doktorandin Caroline Gerlach durchgeführt. Es ergaben sich zwei Aufgabenstellungen, die in zwei unterschiedlichen Dissertationen jeweils separat dargestellt, untersucht und bewertet wurden.

1. Die Untersuchung der Wundheilung komplexer Wunden am Beispiel von Radialstransplantatentnahmestellen nach Behandlung mit autologen Wachstumsfaktoren – eine In-vivo-Studie. (Durchgeführt von Christiane Müller)
2. Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie. (Durchgeführt von Caroline Gerlach)

Der intraoperative Versuchsaufbau, das Patientenkollektiv, die Herstellung des PRP und die Erstellung und Analyse der Laborparameter entsprachen sich jeweils. Es wurde ebenso in beiden Arbeiten dieselbe morphometrische Bildanalyse durchgeführt. Folglich wurden bei der Analyse der Laborparameter dieselben Ergebnisse erzielt. (Siehe Kapitel 2.1, 2.2 (2.2.1–2.2.5, 2.2.10–2.2.12), 3.6 (3.6.1, 3.6.2))

Da beide Arbeiten zum Abgabezeitpunkt dieser Arbeit noch nicht veröffentlicht sind, kann nur ein Verweis auf die gemeinsame Studie erfolgen, diese aber nicht regelrecht zitiert werden.

## 2.1 Patientenkollektiv

Die Studie (Projekt-Nr. 2730/10) wurde bei der Ethikkommission angemeldet und von dieser geprüft und genehmigt. Es wurden folgende Einschlusskriterien bei der Auswahl der Patienten definiert:

1. Patienten mit einem Gewebedefekt, entstanden bei der Resektion eines Malignoms im Kopf-Hals-Bereich
2. Simultane Rekonstruktion des Defekts mittels eines mikrovaskulären Radialistransplantats aus dem Unterarm
3. Deckung der Radialistransplantatentnahmestelle mit Spalthaut vom Oberschenkel

Insgesamt nahmen 29 Patienten an der Studie teil, davon 11 weiblich und 18 männlich. 17 Patienten wurden mit PRP behandelt, 12 Patienten gehörten zur Kontrollgruppe. Die Auswahl erfolgte randomisiert. Das Durchschnittsalter lag bei 62 Jahren. 24 Stunden vor der geplanten Tumoroperation wurden alle Patienten schriftlich und persönlich über die Durchführung der Studie aufgeklärt und deren Einverständnis eingeholt.

### 2.1.1 Wundheilungsanamnese und Risikofaktoren

Für die Studie wurden potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung in einer sogenannten Wundheilungsanamnese erfasst.

<b>Risikofaktor</b>	<b>vorhanden</b>
Nikotinabusus	ja/nein
Alkoholabusus	ja/nein
Diabetes mellitus	ja/nein

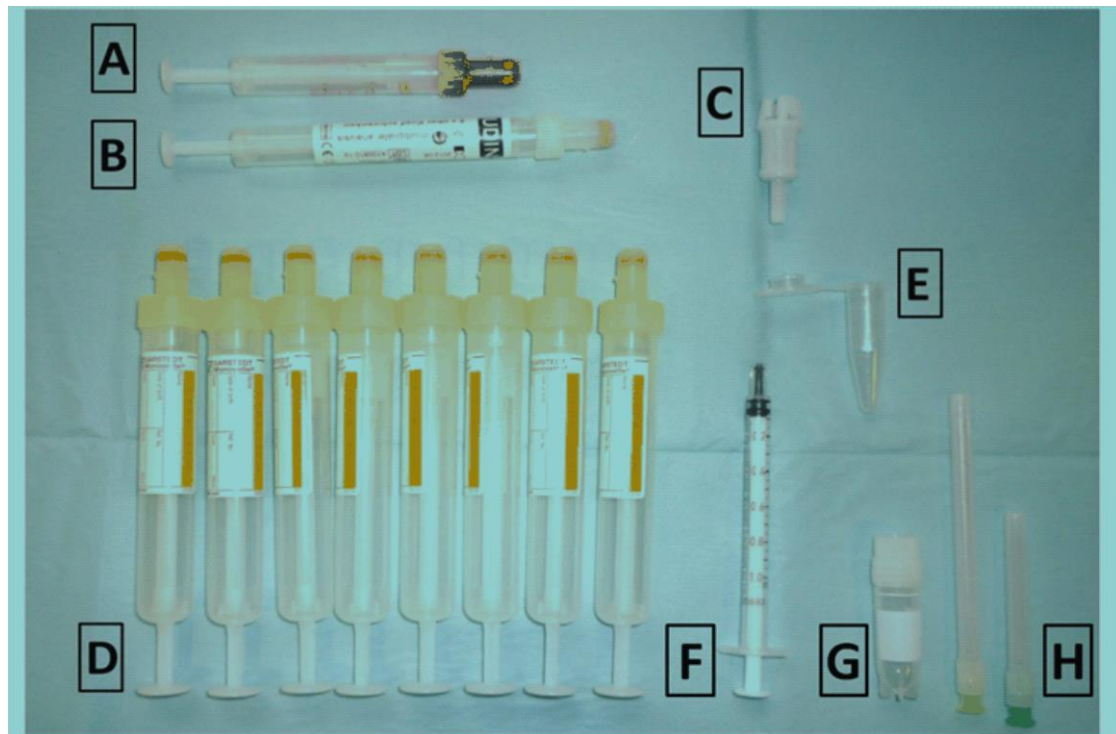
**Tab. 6** Potenzielle Risikofaktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung sind Nikotinabusus, Alkoholabusus und Diabetes mellitus

## 2.2 Klinischer Ablauf

### 2.2.1 Herstellung des autologen Thrombozytenkonzentrats

Folgende Instrumentarien und Geräte wurden für die Herstellung des autologen Thrombozytenkonzentrats (PRP), die Zählung der Thrombozyten und Wachstumsfaktoren und die Blutentnahme genutzt (Abb. 5):

- Zentrifuge Universal 32/32 R (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, D-78532 Tuttlingen)
- Rotor 1624 (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, D-78532 Tuttlingen)
- S-Monovette 8,5 ml CPDA (1 ml) (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)
- S-Monovette 2,7 ml EDTA (1,6 mg) (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)
- Einmalinjektionskanülen 0,90 x 70 mm u. 0,80 x 40 mm BL/LB (B. Braun Melsungen AG, D-34212 Melsungen)
- Multiadapter für S-Monovetten (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)
- Insulinspritze Olunifix 40 solo U-40 1 ml/40 I.U. (B. Braun Melsungen AG, D-34212 Melsungen)
- Eppendorfgesäß CryoPure 1,8 ml steril (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)
- Hirudin (Dynabyte GmbH, München)
- ELISA Quantikine Human PDGF-AB Immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN 55413)
- Multiplate®-System (Dynabyte GmbH, München), Geräte-Nr. 100148-MKC\_AA\_GE-G-Multiplate.1-0351
- Eppendorf-Zentrifuge 5415D (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)
- Eppendorf-Research-Pipette (SARSTEDT, D-51588 Nümbrecht)



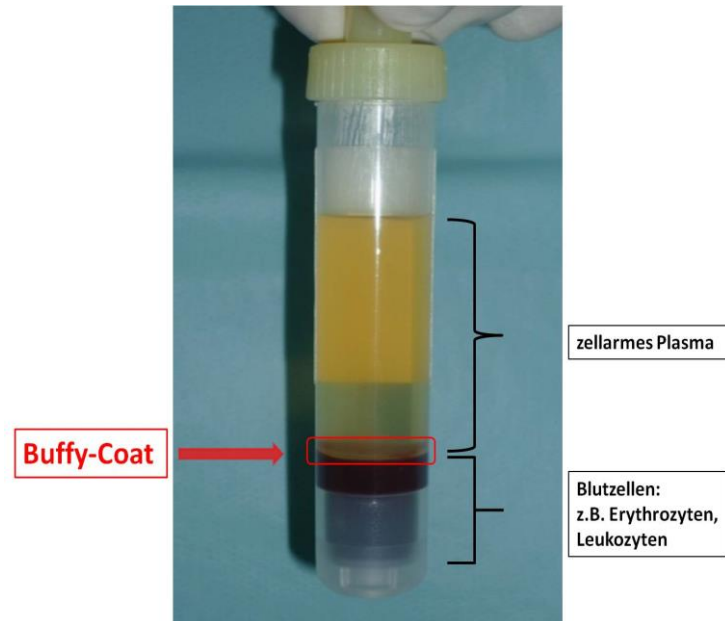
**Abb. 5** Übersichtsdarstellung mit A = EDTA-Monovette, B = Trap-Monovette, C = Adapter, D = CPDA-Monovette, E = Eppendorfgefäß, F = Insulinspritze, G = Eppendorfgefäß, H = Kanülen zur Herstellung von PRP (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

Zur Herstellung des (PRP) wurde wie folgt vorgegangen:

1. Entnahme von 68 ml Vollblut intraoperativ zu Beginn der Operation mit 8 CPDA-Monovetten 8,5 ml – arteriell oder venös. Schwenken der Monovette zur gleichmäßigen Vermischung von Blut und CPDA.
2. Entnahme einer weiteren Monovette Vollblut intraoperativ zu Beginn der Operation mittels EDTA-Monovette 2,7 ml zur Anfertigung eines großen Blutbildes und zur Bestimmung der Thrombozytenzahl.
3. Zentrifugation der 8 CPDA-Monovetten für 6 Minuten bei 1750 g (RZB).

Es ergibt sich folgende Fraktionierung (Abb. 6):

- Erythrozyten am Grund der Monovette.
- Darüber setzt sich der sogenannte Buffy-Coat ab, dieser entspricht einem Zellrasen aus Leukozyten und Thrombozyten.
- Die oberste Schicht besteht überwiegend aus Plasma.

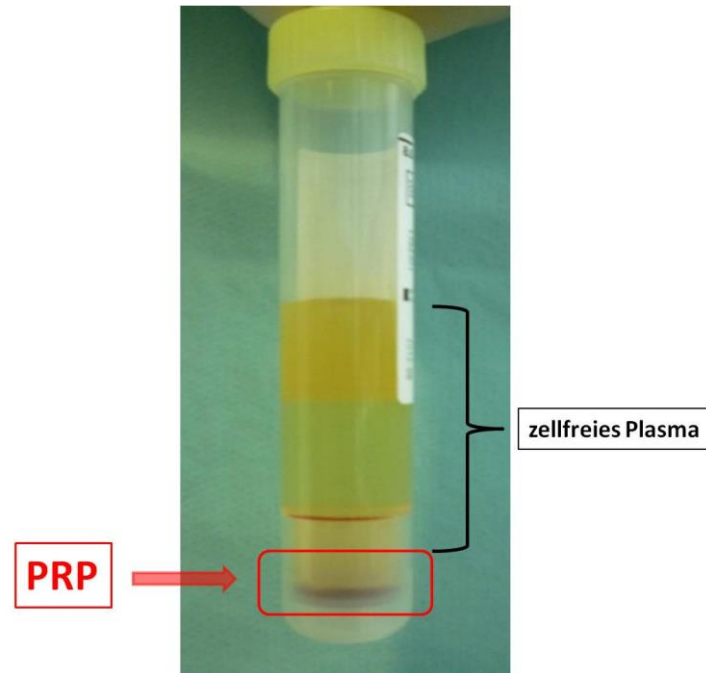


**Abb. 6** CPDA-Monovette nach der ersten Zentrifugation (Erythrozyten am Gefäßboden, Buffy-Coat darüber, die oberste Schicht besteht aus zellarmem Plasma) (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

4. Abpipettieren des Plasmaüberstands und des Buffy-Coats mit Neutralmonovetten und Kanülen. Es muss zusätzlich eine geringe Menge Erythrozyten mit abgenommen werden.
5. Überführen des abpipettierten Plasmas und des Buffy-Coats in eine leere Monovette und Zentrifugation für 9 Minuten bei 2250 g.

Es ergibt sich die Auftrennung in folgende Fraktionen (Abb. 7):

- Am Grund der Monovette befinden sich Erythrozyten, die vereinzelt vor der Zentrifugation mit abpipettiert wurden.
- Das Thrombozytenkonzentrat setzt sich direkt darüber ab.
- Die oberste Schicht besteht aus weitgehend zellfreiem Plasma



**Abb. 7** CPDA-Monovette nach der zweiten Zentrifugation (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

6. Abpipettieren des zellfreien Plasmas bis auf einen Überstand von 6 mm.
7. Aufziehen des Plasmaüberstands, des Thrombozytenkonzentrats und der restlichen Erythrozyten zusammen als plättchenreiches Plasma (PRP) in Insulinspritzen, welche zur Applikation des PRP auf die Wunde dienen (Abb. 8).

Aus 8 Monovetten (68 ml) Vollblut ließen sich insgesamt 4 ml PRP gewinnen. Davon wurden 2 ml auf die entsprechenden Wunden appliziert, die übrigen 2 ml wurden zur Labordiagnostik herangezogen.



**Abb. 8** Jeweils 1 ml des fertig hergestellten PRP mit Resterythrozyten je Insulinspritze (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

### 2.2.2 Bestimmung der Zentrifugationsparameter

Die Parameter für die Zentrifugation wurden in einem Vorversuch in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Medizintechnik der Technischen Universität München (Ordinarius: Prof. Wintermantel, Technische Universität München, Lehrstuhl für Medizintechnik, biokompatible Materialien und Prozesssysteme; Boltzmannstr. 15, 85748 Garching) im Zuge des Projekts RotiSan ermittelt. Es erfolgten ebenso In-vitro-Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Qualität der autologen Thrombozytenkonzentrate in Korrelation zur Ausgangszahl im Vollblut analysierten. Zusätzlich wurden die Blutentnahmeparameter und der Aktivierungszustand der Thrombozyten untersucht. Ziel der RotiSan-Studie war es, ein vollautomatisches Gerät zur einzeitigen PRP-Gewinnung produzieren zu können. Dabei wurden auch die Zentrifugationsparameter für die optimale Thrombozytenanreicherung festgelegt. Diese Parameter wurden für die vorliegende Studie zur klinischen Herstellung des PRP übernommen.

1. Zentrifugation 1750 g (RZB) für 9 min
2. Zentrifugation 2250 g (RZB) für 6 min

### 2.2.3 Applikation des Thrombozytenkonzentrats

Die Applikation des PRP erfolgte intraoperativ unmittelbar vor dem Einnähen des Spalthauttransplantats durch gleichmäßiges Beträufeln der Wunde mittels einer Insulinspritze. Anschließend wurde die Radialistransplantatentnahmestelle mit Spalthaut gedeckt. Das Spalthauttransplantat wurde mittels eines Schaumstoffverbandes an das Transplantatlager gepresst. Am 10. Tag postoperativ



wurde der Verband entfernt.

#### **2.2.4 Bestimmung der Laborparameter**

Die folgenden Parameter wurden bestimmt:

- Thrombozytenzahl (präoperativ und nach Anreicherung)
- Thrombozytenfunktion

##### ***Bestimmung der Thrombozytenzahl***

Die Bestimmung der absoluten Thrombozytenzahl im Vollblut und im PRP erfolgte mit dem Analysegerät Sysmex XE 5000-2 (L. Thomas: Labor u. Diagnose Geräte-Handbücher Sysmex Deutschland GmbH, D-22848 Norderstedt) im Labor des Instituts für klinische Chemie, Pathobiochemie und Hämatologie des Klinikums rechts der Isar.

##### ***Bestimmung der Thrombozytenfunktion***

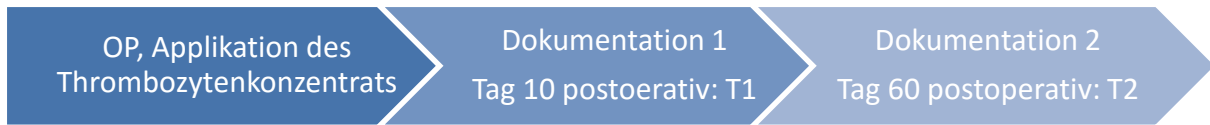
Die Aktivität der Thrombozyten wurde mithilfe des sog. TRAP-Tests gemessen. Als Analyt wurde das Multiplate®/TRAP (LOXO GmbH, Dossenheim) verwendet.

Das für diese Studie eingesandte Material zur Messung und Analyse bestand aus 1 ml autologem PRP in einer Monovette (4,5 ml, Hirudin-Mindestkonzentration 20 µg/ml). Die Messung erfolgte 30–90 min nach Herstellung des PRP, die Lagerung der Proben bei Raumtemperatur.

Es wurde zusätzlich intraoperativ ein kleines Blutbild erstellt. Hierzu erfolgte die Blutabnahme mit einer kleinen EDTA-Monovette (4,5 ml).

#### **2.2.5 Klinische Dokumentation der Studienkriterien**

Die Beurteilung der Kriterien der Wundheilung im Bereich der Radialistransplantatentnahmestelle erfolgte klinisch an den Tagen 10 und 60 postoperativ. (Abb. 9)



**Abb. 9** Klinische Dokumentationsabfolge der Studienkriterien

Eine zusätzliche Fotodokumentation erfolgte mit einer Coolpix S1® (Nikon, Japan) ebenso an Tag 10 und 60 postoperativ. Für die Analyse wurden die für die Wundheilung relevanten Kriterien erhoben und mittels eines subjektiven Scores von zwei unabhängigen Beobachtern beurteilt.

### 2.2.6 Klinische Analyse der Wundheilung

An den beiden oben genannten Dokumentationszeitpunkten wurden jeweils die gleichen 5 Kriterien einer Wundheilungsstörung erhoben (Tab. 7):

Kriterium	Punkte
Infektion	0
	1
Entzündung	0
	1
Wundsekretion	0
	1
Blutung	0
	1
Nekrotische Wundareale	0
	1

**Tab. 7** Kriterien zur Beurteilung der Wundheilung; minimaler Score (= 0) entspricht einer optimalen Wundheilung, maximaler Score (= 5) entspricht der schlechtesten Wundheilung

Die Kriterien Infektion und Entzündung wurden klinisch folgendermaßen unterschieden:

- **Infektion:** nicht regelrechte Gewebeverfärbung, purulente Oberfläche und abnorme Geruchsentwicklung, die klinisch bei einer bakteriellen Besiedlung der Wunde imponieren (Cutting, White 2005, S.28)
- **Entzündung:** die klassischen Entzündungszeichen Tumor, Rubor, Calor, Dolor und Functio laesa

Die Auswertung erfolgte mittels einer ja/nein-Entscheidung ohne Unterscheidung verschiedener Ausprägungsgrade. Dabei wurde für „ja“ ein, für „nein“ kein Punkt vergeben. Anschließend wurde die Summe daraus errechnet (maximal erreichbarer Score: 5). Ein Score von 0 entspricht einer regelrechten, komplikationsfreien, unkomplizierten Wundheilung, wohingegen 5 Punkte auf eine sehr starke Wundheilungsstörung hindeuten. Die Werte wurden jeweils mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

### **2.2.7 Klinische Analyse der Transplantateinheilung**

Neben den oben genannten Kriterien einer Wundheilungsstörung wurden fünf morphologische Kriterien zur Beurteilung der Transplantateinheilung erhoben. (Tab. 8). Es erfolgte die Dokumentation an den Tagen 10 und 60 postoperativ.

Die Beurteilung erfolgte mittels einer ja/nein-Entscheidung. Es wurde ein Score erstellt. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 6. Je höher die Punktzahl, desto mehr Komplikationen traten bei der Transplantateinheilung auf. Ein Score von 0 entspricht also einer komplikationslosen Transplantateinheilung, wohingegen ein Score von 6 einer massiven Wundheilungsstörung entspricht.

Anschließend wurde für jede Behandlungsgruppe zu jedem Beobachtungszeitpunkt eine Summe gebildet; die Summen wurden mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben statistisch verglichen. Die Erhebung aller aufgeführten Kriterien erfolgte durch visuelle Inspektion und palpatorische Untersuchung der Wunden mit anschließender Beurteilung der fotografischen Dokumentation.

Kriterium	Morphologie	Punkte
Transplantatoberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen	glatt anliegend	0
	Gewebeüberschuss oder Strikturen	1
Kontraktion	keine	0
	im Bereich des Spalthauttransplantats	1
	des gesamten Wundareals	1
Vertikale Stufenbildung zwischen Spalthauttransplantat und umliegendem Gewebe	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
Durchblutung im Transplantatbereich	regelrecht	0
	hypo- oder hyperämische Bereiche	1
Integrität des Transplantats	Sehne nicht sichtbar	0
	Sehne durchschimmernd oder freiliegend	1

**Tab. 8** Kriterien zur Beurteilung der Transplantateinheilung; minimaler Score (= 0) entspricht einer optimalen Transplantateinheilung, maximaler Score (= 6) entspricht einer massiven Wundheilungsstörung

### 2.2.8 Klinische Analyse der Narbenbildung (Vancouver Scar Scale)

Die Narbenbildung wurde mithilfe eines modifizierten Vancouver Scar Scales (VSS) analysiert. Die Beurteilung erfolgte im Hinblick auf Pigmentierung, Elastizität, Höhe und Durchblutung im Vergleich zur umliegenden gesunden Haut und wurde folgendermaßen unterteilt (Baryza, Baryza 1995, S. 595):

Die Werte des Parameters „Höhe“ entsprechen in dieser Studie dem Betrag der Differenz in mm, mit dem sich die untersuchte Wunde vom umgebenden Hautniveau unterscheidet. Durch die Entfernung des Radialtransplantats entsteht zunächst eine Wunde, die unterhalb des normalen Hautniveaus liegt, die endgültige Narbe kann jedoch, je nach Patient, auch erhaben sein. Aus diesem Grund eignet sich hier,

abweichend vom Standard-Scale, die Angabe des Betrags der Differenz in mm (Tab. 9).

Die Erhebung des Scores erfolgte lediglich an T2 (Tag 60 postoperativ), da zu T1 (Tag 10 postoperativ) die Wundheilungsvorgänge noch nicht abgeschlossen waren und die Vernarbung noch nicht eingetreten und damit nicht beurteilbar war. Die Erhebung der Kriterien wurde wie folgt durchgeführt:

- **Pigmentierung:** klinische Inspektion mit anschließender Beurteilung der fotografischen Dokumentation
- **Elastizität:** Palpation der Wunde
- **Höhe:** Vermessung der Wunde
- **Durchblutung:** klinische Inspektion mit anschließender Beurteilung der fotografischen Dokumentation

<p><b>Pigmentierung</b></p> <p>0 = normal</p> <p>1 = hypopigmentiert</p> <p>2 = gemischt</p> <p>3 = hyperpigmentiert</p>	<p><b>Elastizität</b></p> <p>0 = normal</p> <p>1 = geschmeidig</p> <p>2 = nachgiebig</p> <p>3 = derb</p> <p>4 = hart</p> <p>5 = Kontrakturen</p>
<p><b>Höhe</b></p> <p>0 = im umliegenden Hautniveau</p> <p>1 = &lt; 2 mm</p> <p>2 = 2–5 mm</p> <p>3 = &gt; 5 mm</p>	<p><b>Durchblutung</b></p> <p>0 = normal</p> <p>1 = rosa</p> <p>2 = rot</p> <p>3 = livide/bläulich</p>

**Tab. 9** Kriterien zur Beurteilung der Narbenbildung mittels Vancouver Scar Scale; minimaler Score (= 0) entspricht einer optimalen Narbenbildung, maximaler Score (= 14) entspricht der schlechtesten Narbenbildung

Der maximale Score liegt bei 14, was der denkbar ungünstigsten Narbenbildung entspricht, der niedrigste Score bei 0, was einer regelrechten Narbenbildung entspricht.

### 2.2.9 Subjektive Schmerzbewertung

Zusätzlich zur objektiven Beurteilung der Wundheilung durch den Untersucher erfolgte eine subjektive Schmerzbewertung durch den Patienten mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0 (= schmerzfreier Zustand) bis 10 (= größte vorstellbare Schmerzen). (Abb. 10)

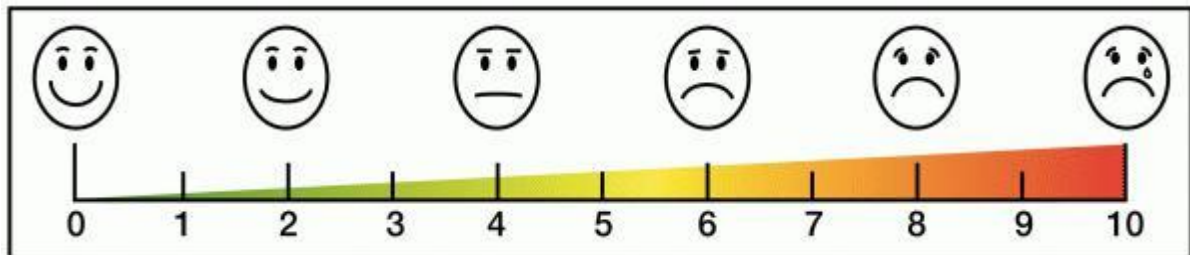


Abb. 10 Visuelle Analogskala Schmerz (Bührlen 2013, S. 7)

### 2.2.10 Morphometrische Bildanalyse

Es wurden die Bildbearbeitungsprogramme GIMP® (Michael Natterer, n.b.) und ImageJ® (Wayne Rasband, Bethesda/Maryland) zur Erfassung der Wundoberfläche genutzt. Die Bilder wurden folgendermaßen zur Beurteilung bearbeitet und präpariert (Abb. 11):

#### 1. Bild:

Öffnen des originalen Ausgangsbildes in GIMP®. Es erfolgte zunächst das exakte Zuschneiden. Die Begrenzung des Bildes ist der äußere Rand des Transplantats.

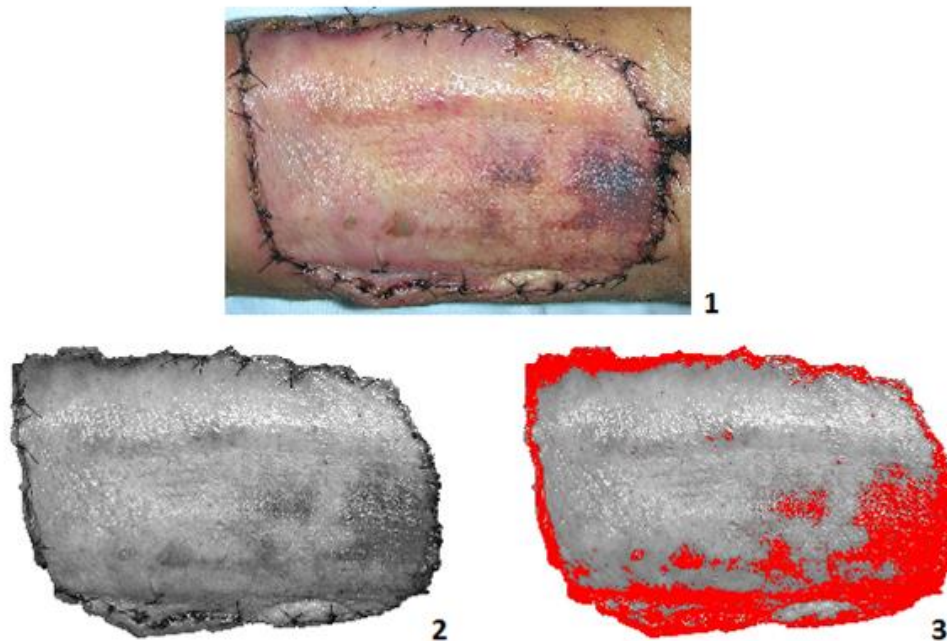
#### 2. Bild:

Alle Fotos wurden in dieselbe Form überführt, auf einen arbiträren Schwellenwert angepasst und in 8-Bit-Graustufenbilder umgewandelt. Dies wurde mit GIMP® durchgeführt. Das 8-Bit-Graustufenbild ist die Voraussetzung für die Analyse der Farbwertverteilung, die über das Programm ImageJ® erfolgt.

#### 3. Bild:

Über ImageJ® wurden die Unterscheidungskriterien und die Farbverteilung definiert. Es wurde ein arbiträrer Schwellenwert vom Untersucher gewählt. Dabei wurden zunächst an 10 Bildern die Schwellenwerte bestimmt und ein Mittelwert gebildet. Dieser Mittelwert wurde dann als Referenzwert für alle Bilder herangezogen. Ein Grauwert des Bildes entspricht klinisch deutlich sichtbaren Inhomogenitäten der Wundoberfläche. Die sogenannte *Area Fraction* gibt den Flächenanteil am gesamten Bild wieder, der als inhomogen angenommen werden kann. Auf Bild 3 sind diese

Bereiche rot gekennzeichnet und wurden entsprechend in der Vorbereitung festgelegt.



**Abb. 11** 1 Ausgangsbild, 2 Umwandlung in ein 8-Bit-Grauwertbild, 3 Analyse mit ImageJ® (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

Diese Analyse wurde zu jedem Dokumentationszeitpunkt durchgeführt.

### 2.2.11 Analyse der Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden statistisch ausgewertet:

- Thrombozytenzahl und Anreicherungsfaktor
- Thrombozytenfunktion

#### ***Thrombozytenzahl und Anreicherungsfaktor***

Zur Berechnung des Anreicherungsfaktors wurden die Thrombozytenzahlen unmittelbar vor Beginn der Operation im venösen Patientenvollblut und dann im PRP gemessen. Der Anreicherungsfaktor setzt sich folgendermaßen zusammen:

$$\text{Anreicherungsfaktor} = \frac{\text{Thrombozytenzahl im PRP}}{\text{Thrombozytenausgangswert}}$$

### ***Thrombozytenfunktion***

Zur Überprüfung der Aktivierbarkeit und der Thrombozytenfunktion wurde der in Kapitel 2.2.4 beschriebene Trap-Test mit den jeweiligen PRP-Proben durchgeführt. Die Überprüfung der physiologischen Thrombozytenfunktion erfolgte, um die Aktivierbarkeit und folglich die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren sicherstellen zu können. Die Analyse diente dem Ausschluss von eventuell vorliegenden Thrombozytenfunktionsstörungen.

#### **2.2.12 Statistische Auswertung**

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mittels eines t-Tests für unabhängige Stichproben. Verwendet wurde hierfür die Statistiksoftware GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc. CA 92037 USA). Es wurden Box-Whisker-Plot-Darstellungen gewählt. Als Signifikanzniveau ist  $p < 0,05$  definiert.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der klinischen Beurteilung der Wundheilung

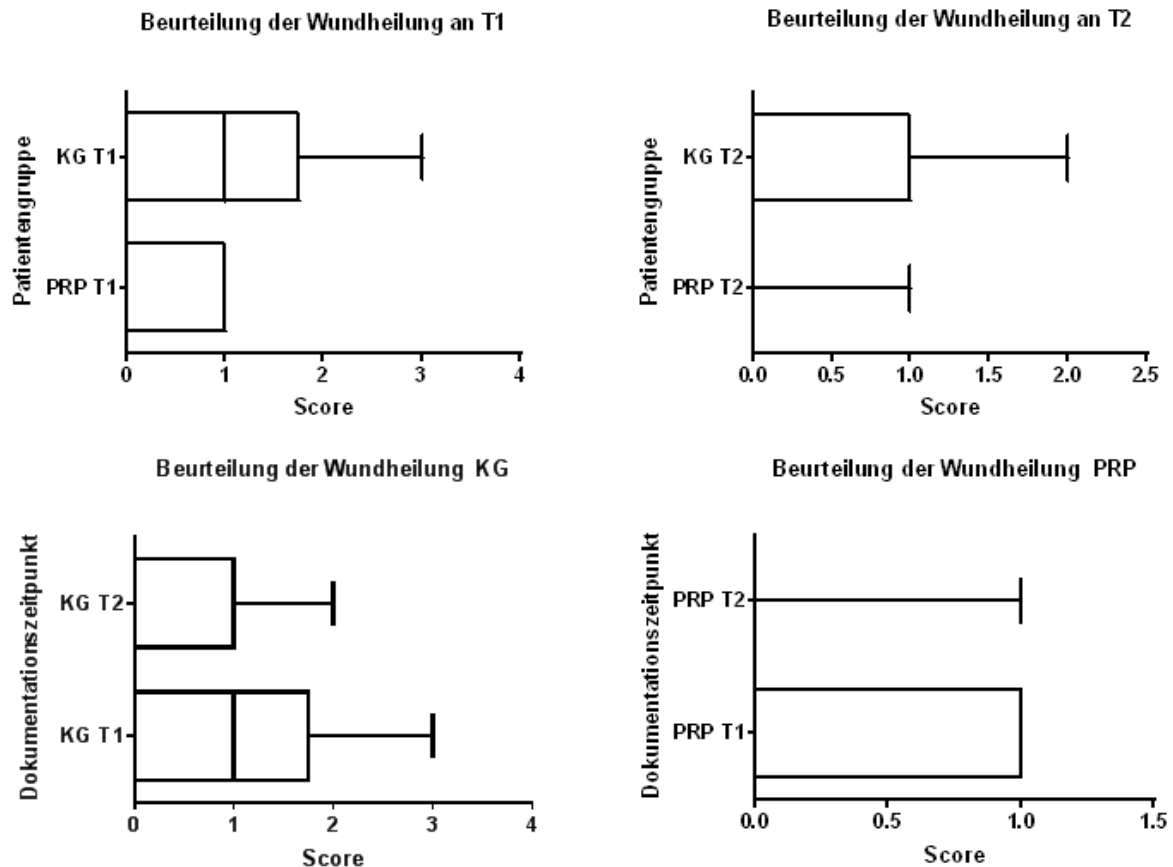
Die klinische Analyse der Wundheilung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied am ersten Untersuchungszeitpunkt Tag 10 postoperativ zwischen der PRP-Gruppe und der Kontrollgruppe (KG). Hierbei wies die PRP-Gruppe mit einem Mittelwert von 0,29 einen signifikant geringeren Gesamtscore auf als die KG mit 1,0 (0 = optimale Wundheilung, 5 = sehr starke Wundheilungsstörung). Die PRP-Gruppe zeigte eine signifikant bessere Wundheilung. An Tag 60 zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (Tab. 10 und Tab. 11, Abb. 12) Der Vergleich der Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten innerhalb der jeweiligen Gruppe ergab keine signifikanten Unterschiede. Zu 70%, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, wurden Parameter, die auf eine Wundheilungsstörung hindeuten, an T1 registriert (innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ).

	<i>Mittelwert +/- SD</i>
<i>PRP T1</i>	0,29 +/- 0,11
<i>PRP T2</i>	0,058 +/- 0,058
<i>KG T1</i>	1,00 +/- 0,32
<i>KG T2</i>	0,41 +/- 0,19

**Tab. 10** Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und die Kontrollgruppe an T1 und T2 zur Beurteilung der allgemeinen Wundheilung

	<i>p</i> -Wert	Signifikant ( <i>p</i> < 0,05)	Signifikante Verbesserung der Wundheilung mit PRP
<b>PRP vs. KG T1</b>	0,02	<b>ja</b>	<b>ja</b>
PRP vs. KG T2	0,05	nein	nein
PRP T1 vs. T2	0,07	nein	nein
KG T1 vs. T2	0,13	nein	nein

**Tab. 11** *p*-Werte und Signifikanz für PRP vs. KG T1 und T2 und PRP T1 vs. T2 sowie KG T1 vs. T2; signifikant bessere Wundheilung in der PRP-Gruppe an T1 (Tag 10 postoperativ)



**Abb. 12** Boxplot-Darstellung zu Tab. 4 und Tab. 5 – Beurteilung der Wundheilung für PRP vs. KG T1 und T2 und PRP T1 vs. T2 sowie KG T1 vs. T2; signifikant bessere Wundheilung in der PRP-Gruppe an T1 (Tag 10 postoperativ)

Der höchste Gesamtscore (schlechtester Wundheilungsverlauf) zeigte sich in der KG an insgesamt zwei Patienten an T1 und betrug 3 von maximal 5 Punkten. (Tab. 12)



**Abb. 13** Links: Beispiel für Tag 10 PRP-Gruppe Score 0; rechts: Beispiel für Tag 10 KG Score 3. Es sind deutliche Unterschiede zu erkennen; die Wunde der KG weist Entzündungszeichen, nekrotische Areale und eine inhomogene Oberflächentextur auf.

<b>Patient</b>	<i>Infektion</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Sekretion</i>	<i>Blutung</i>	<i>Nekrose</i>	<b>Score</b>
<b>1</b>	0	1	1	0	1	<b>3</b>
<b>2</b>	0	0	0	0	0	0
<b>3</b>	0	1	1	1	0	<b>3</b>
<b>4</b>	0	0	0	1	0	1
<b>5</b>	0	0	0	1	0	1
<b>6</b>	0	0	1	0	0	1
<b>7</b>	0	1	0	0	1	2
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0
<b>9</b>	0	0	0	0	1	1
<b>10</b>	0	0	0	0	0	0
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	0	0	0	0	0	0

**Tab. 12** Ermittlung der Scores zur Beurteilung des Wundheilungsverlaufs am Beispiel der Kontrollgruppe an T1; die Patienten 1 und 3 weisen die schlechteste Wundheilung innerhalb der KG auf.

### 3.1.1 Wundanamnese und Risikofaktoren

Risikofaktor PRP-Gruppe	Vorhanden
<i>Nikotinabusus</i>	13/17 = 76,5 %
<i>Alkoholabusus</i>	3/17 = 17,6 %
<i>Diabetes mellitus</i>	3/17 = 17,6 %

**Tab. 13** Vorhandene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung bei den Patienten der PRP-Gruppe

Risikofaktor Kontrollgruppe	Vorhanden
<i>Nikotinabusus</i>	9/12 = 75,0 %
<i>Alkoholabusus</i>	2/12 = 16,6 %
<i>Diabetes mellitus</i>	3/12 = 25,0 %

**Tab. 14** Vorhandene Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung bei den Patienten der Kontrollgruppe

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten mit Nikotinabusus, Alkoholabusus und Diabetes mellitus zwischen den untersuchten Gruppen. (Tab. 13 und Tab. 14)

3.1.1.1 Einfluss des Risikofaktors Nikotinabusus auf die Wundheilung und die Transplantateinheilung

	<b>PRP</b> <i>Signifikant bessere Wundheilung</i>		<b>Kontrollgruppe</b> <i>Signifikant bessere Wundheilung</i>	
	<i>Wundheilung</i>	<i>Transplantat-einheilung</i>	<i>Wundheilung</i>	<i>Transplantat-einheilung</i>
<i>Raucher T1</i>	ja	ja	nein	nein
<i>Nichtraucher T1</i>	ja	ja	nein	nein
<i>Raucher T2</i>	nein	ja	nein	nein
<i>Nichtraucher T2</i>	nein	ja	nein	nein

**Tab. 15** Einfluss des Risikofaktors Nikotinabusus auf Wundheilung und die Transplantateinheilung

An T1 wurde sowohl bei Rauchern als auch bei Nichtrauchern innerhalb der PRP-Gruppe eine signifikant bessere Wundheilung als innerhalb der Kontrollgruppe festgestellt. Dies trifft für die Scores Wundheilung und Transplantateinheilung zu. An T2 ergab sich eine bessere Transplantateinheilung innerhalb der PRP-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. (Tab. 15)

**3.2 Ergebnisse der klinischen Analyse der Transplantateinheilung**

Die klinische Analyse der Transplantateinheilung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied an den Untersuchungszeitpunkten T1 (Tag 10 postoperativ) und T2 (Tag 60 postoperativ) zwischen der PRP-Gruppe und der KG. Hierbei wies die PRP-Gruppe mit Mittelwerten von 2,35 (T1) und 2,47 (T2) einen signifikant geringeren Gesamtscore als die KG mit Mittelwerten von 3,33 (T1) und 4,00 (T2) auf (0 = optimale Transplantateinheilung, 6 = Wundheilungsstörung). (Tab. 16 und Tab. 17, Abb. 14 und Abb. 15) Die Transplantateinheilung innerhalb der PRP-Gruppe war an beiden Untersuchungszeitpunkten besser. Der Vergleich der Scores zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten innerhalb der jeweiligen Gruppe ergab keine signifikanten Unterschiede.

## Ergebnisse

	<i>Mittelwert +/- SD</i>
<i>PRP T1</i>	2,35 +/- 0,20
<i>PRP T2</i>	2,47 +/- 0,46
<i>KG T1</i>	3,33 +/- 0,41
<i>KG T2</i>	4,00 +/- 0,34

**Tab. 16** Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und die Kontrollgruppe an T1 und T2

	<i>p-Wert</i>	<i>Signifikant (p &lt; 0,05)</i>	<b><i>Signifikante Verbesserung der Transplantateinheilung mit PRP</i></b>
<b><i>PRP vs. KG T1</i></b>	0,02	ja	<b>ja</b>
<b><i>PRP vs. KG T2</i></b>	0,02	ja	<b>ja</b>
<i>PRP T1 vs. T2</i>	0,81	nein	nein
<i>KG T1 vs. T2</i>	0,23	nein	nein

**Tab. 17** p-Werte und Signifikanz für PRP vs. KG T1 und T2 und PRP T1 vs. T2 sowie KG T1 vs. T2, signifikant bessere Transplantateinheilung der PRP-Gruppe an T1 und T2 (Tage 10 und 60 postoperativ)

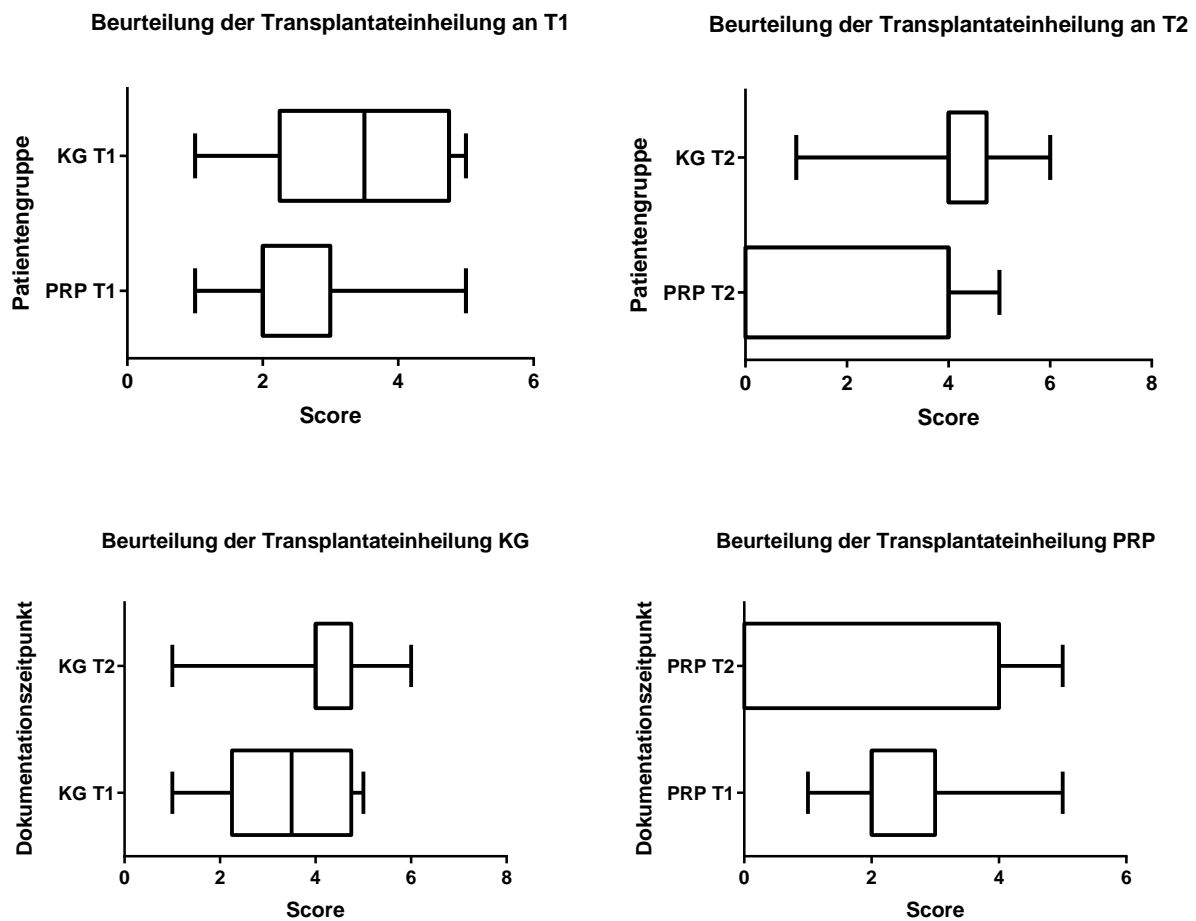


Abb. 14 Boxplot-Darstellung zu Tab. 14 und Tab. 15 – Transplantateinheilung

Ein Gesamtscore zwischen 4 und 6 von möglichen 6 Punkten und damit eine schlechte Transplantateinheilung zeigte sich in der KG an insgesamt 10 von 12 Patienten an T2. (Tab. 18)

Kriterien	Patienten 1–12											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Transplantatoberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Kontraktion	2	2	1	2	2	2	2	2	1	2	1	1
Vertikale Stufenbildung zwischen Spalthauttransplantat und umliegendem Gewebe	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Durchblutung im Transplantatbereich	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Integrität des Transplantats	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
<b>Score</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

**Tab. 18** Ermittlung des Scores zur Transplantateinheilung am Beispiel der Kontrollgruppe an T2; Pat. 1–10 weisen schlechte Ergebnisse bei der Transplantateinheilung auf.



**Abb. 15** oben: Beispiel PRP vs. KG T1 (von links nach rechts), unten: Beispiel PRP vs. KG T2 (von links nach rechts). Der deutlichste Unterschied ist an T2 zu erkennen – die Wunde ist kontrahiert, die Oberfläche größtenteils mit Schorf bedeckt.



### 3.3 Ergebnisse der klinischen Analyse der Narbenbildung (Vancouver Scar Scale)

Die klinische Analyse der Narbenbildung mittels Vancouver Scar Scale zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tab. 19 und Tab. 20, Abb. 16 und Abb. 17)

	Mittelwert +/- SD
PRP	3,82 +/- 0,58
KG	5,58 +/- 0,78

Tab. 19 Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und die Kontrollgruppe an T2

	p-Wert	Signifikant ( $p < 0,05$ )
PRP vs. KG	0,07	nein

Tab. 20 p-Wert und Signifikanz für PRP vs. KG

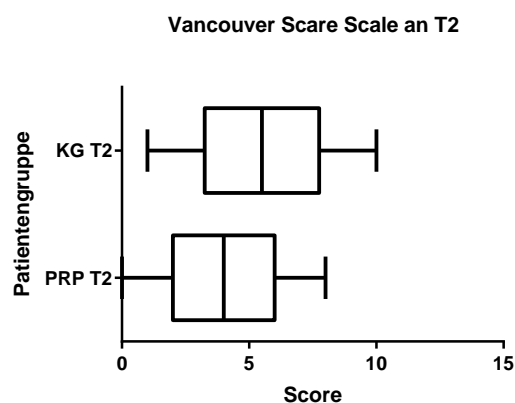


Abb. 16 Boxplot-Darstellung zu Tab. 14 und Tab. 15 – VSS



Abb. 17 Beispiel PRP vs. KG T2 – kein signifikanter Unterschied bezüglich der Narbenbildung

### 3.4 Ergebnisse der subjektiven Schmerzbewertung (Visuelle Analogskala)

Bei der subjektiven Schmerzempfindung, die mittels der Visuellen Analogskala (VAS) ermittelt wurde, bestehen innerhalb der zu vergleichenden Gruppen signifikante Unterschiede. (Tab. 21 und Tab. 22, Abb. 18).

Es besteht eine deutliche Verringerung der Mittelwerte der Schmerzintensität bei beiden Gruppen im Verlauf von T1 (PRP: 1,47, KG: 1,66) zu T2 (PRP: 0,29, KG: 0,25)

Die höchste Schmerzintensität innerhalb beider Gruppen betrug 4. Zwischen der PRP-Gruppe und der KG gibt es zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied bezüglich des subjektiven Schmerzempfindens.

	<i>Mittelwert +/- SD</i>
<i>PRP T1</i>	1,47 +/- 0,37
<i>PRP T2</i>	0,29 +/- 0,14
<i>KG T1</i>	1,66 +/- 0,51
<i>KG T2</i>	0,25 +/- 0,13

**Tab. 21** Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und die Kontrollgruppe an T1 und T2

	<i>p-Wert</i>	<i>Signifikant (p &lt; 0,05)</i>
<i>PRP vs. KG T1</i>	0,75	nein
<i>PRP vs. KG T2</i>	0,82	nein
<i>PRP T1 vs. T2</i>	0,006	ja
<i>KG T1 vs. T2</i>	0,01	ja

**Tab. 22** p-Werte und Signifikanz für PRP vs. KG T1 und T2 und PRP T1 vs. T2 sowie KG T1 vs. T2

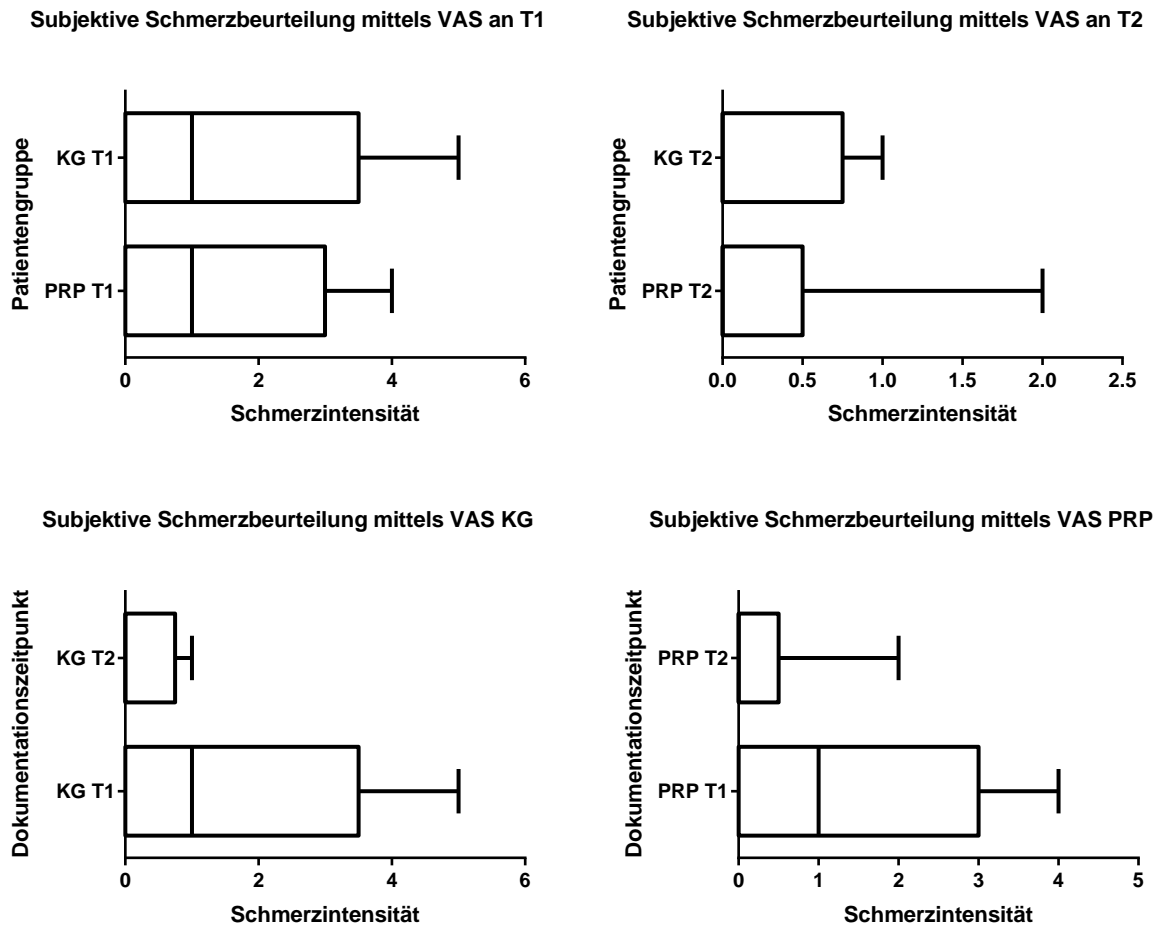


Abb. 18 Boxplot-Darstellung für Tab. 16 und Tab. 17 – Messung der Schmerzintensität mittels VAS

### 3.5 Ergebnisse der morphometrischen Bildanalyse

Die morphometrische Bildanalyse ergab an Tag 60 durchschnittlich 23,2% Inhomogenitäten auf den Wundflächen der Kontrollgruppe im Gegensatz zu 5,0% in der PRP-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. (Tab. 23 und Tab. 24, Abb. 19)

	Mittelwert +/- SD
PRP T1	8,25 +/- 1,82
PRP T2	4,95 +/- 1,12
KG T1	10,50 +/- 2,58
KG T2	23,21 +/- 3,83

Tab. 23 Mittelwerte +/- Standardabweichung der Summen für die PRP- und die Kontrollgruppe an T1 und T2

	<i>p</i> -Wert	Signifikant ( <i>p</i> < 0,05)	Signifikant homogenere Wundareale mit PRP
PRP vs. KG T1	0,47	nein	nein
<b>PRP vs. KG T2</b>	< 0,0001	<b>ja</b>	<b>ja</b>
PRP T1 vs. T2	0,13	nein	nein
KG T1 vs. T2	0,01	ja	kein PRP

Tab. 24 *p*-Werte und Signifikanz für PRP vs. KG T1 und T2 und PRP T1 vs. T2 sowie KG T1 vs. T2; signifikant besser verteilte Wundareale an T2 innerhalb der PRP-Gruppe

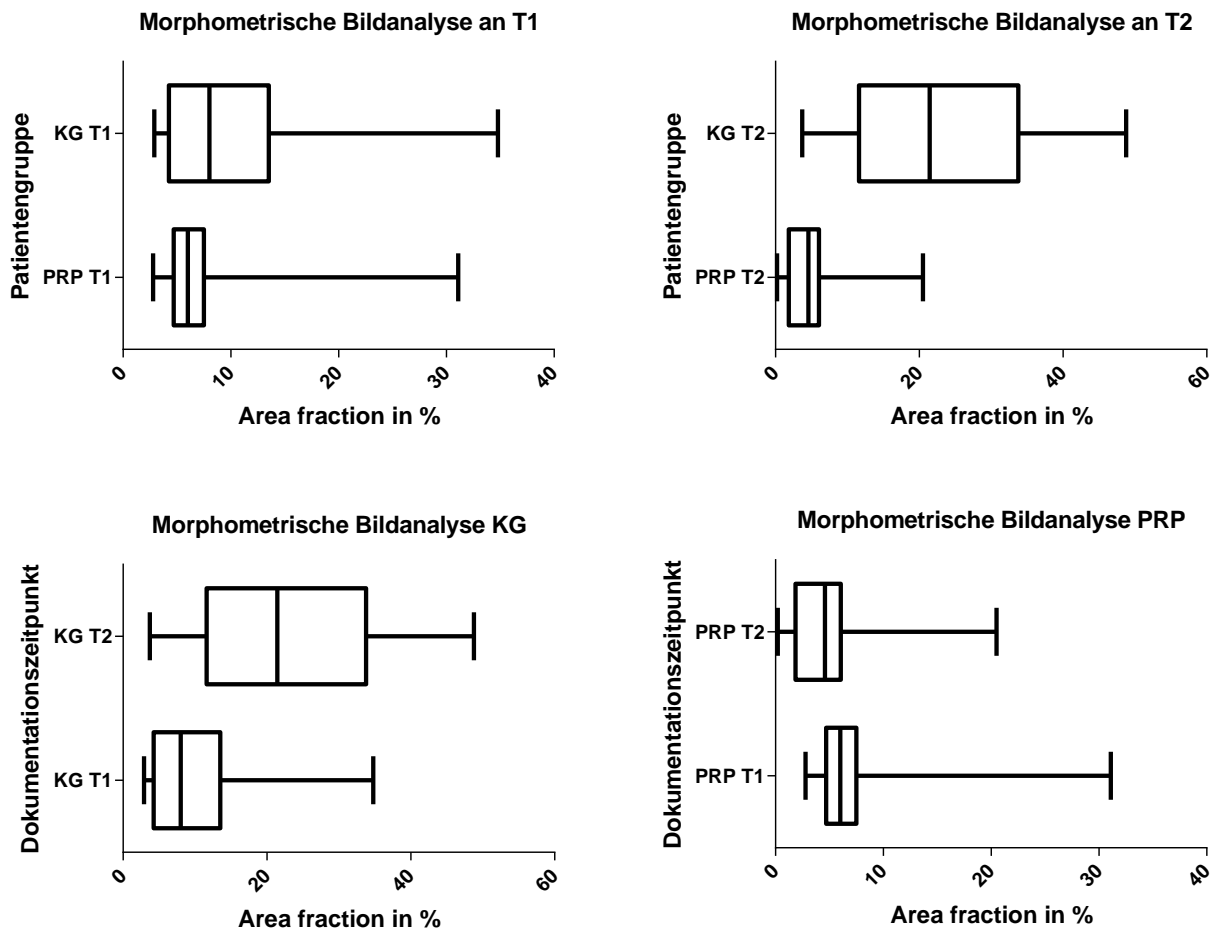
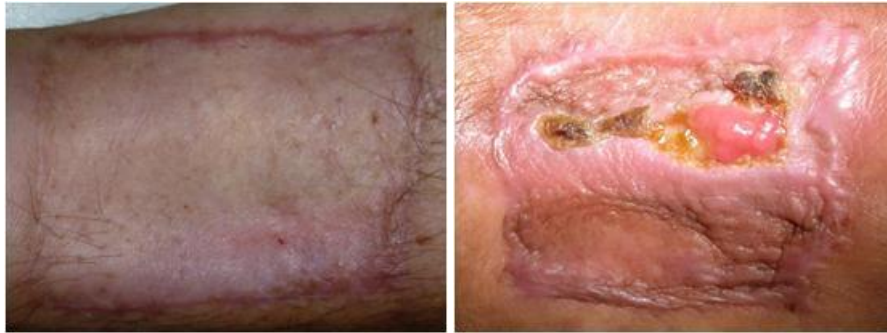


Abb. 19 Boxplot-Darstellung für Tab. 20 und Tab. 21



**Abb. 20**

*Beispiel PRP vs. KG an T2 – deutliche Unterschiede in der Inhomogenität; links: PRP an T2 – die Oberflächentextur ist homogen, die Haut des Transplantats gleichmäßig blass rosa koloriert, kein Unterschied zur umliegenden Haut; rechts: KG an T2 – die Oberflächentextur ist inhomogen, die Haut des Transplantats ist stark vernarbt bis nicht verheilt, Keloidbildungen sowie eine Kontraktion der gesamten Wunde sind zu erkennen, es liegt eine Wundheilungsstörung vor.*

### 3.6 Analyse der Laborparameter

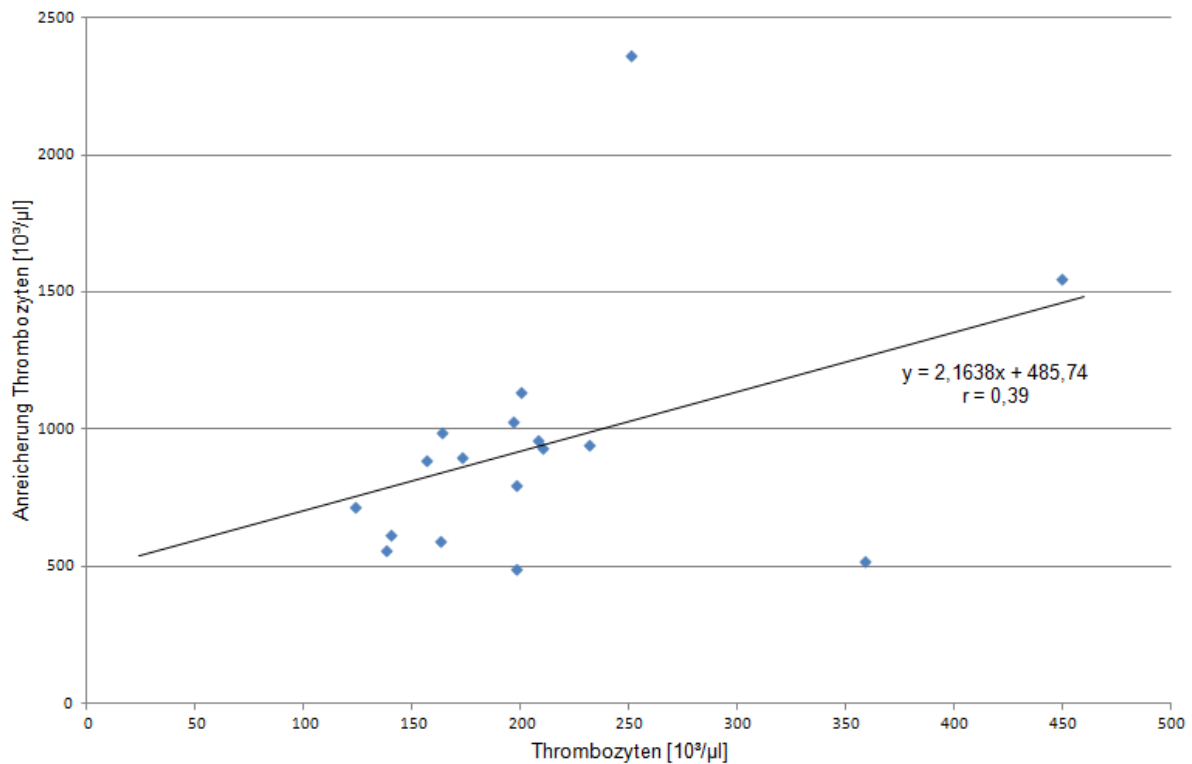
#### 3.6.1 Anreicherungsfaktor

Der mittlere Anreicherungsfaktor der ausgewerteten PRP-Proben beträgt 4,4. Der höchste Faktor liegt bei 9,42, der niedrigste bei 1,45. (Tab. 24) Die Werte wurden statistisch korreliert, wobei sich ein schwach linearer Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert der Thrombozyten und dem Anreicherungsfaktor zeigte. (Abb. 21)

Patient	Thrombozyten [10 <sup>3</sup> /μl]	Anreicherung [10 <sup>3</sup> /μl]	Anreicherungsfaktor
1	173	895	5,17
2	140	612	4,37
3	359	519	1,45
4	232	942	4,06
5	251	2364	9,42
6	164	986	6,01
7	198	493	2,49
8	200	1138	5,69
9	208	959	4,61
10	197	1026	5,20
11	157	888	5,66
12	124	715	5,77
13	210	930	4,43
14	450	1551	3,45
15	163	591	3,63
16	138	558	4,04
17	198	798	4,05
<b>Mittel</b>	<b>209</b>	<b>939</b>	<b>4,4</b>

**Tab. 25** Thrombozytenausgangswerte, Anreicherung und Anreicherungsfaktor (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

## Ergebnisse



**Abb. 21** Korrelation vom Thrombozytenausgangswert zum Anreicherungsfaktor; die vorliegende Stichprobe mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,39$  weist einen schwach linearen Zusammenhang auf. (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgt nach Pearson:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Interpretation:

$0,0 \leq r \leq 0,2$  => kein bis geringer linearer Zusammenhang

$0,2 < r \leq 0,5$  => schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang

$0,5 < r \leq 0,8$  => deutlicher linearer Zusammenhang

$0,8 < r \leq 1,0$  => hoher bis perfekter linearer Zusammenhang

(von Hehn s.a. [http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient\\_nach\\_Pearson](http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient_nach_Pearson), Stand 06.04.2015)

### 3.6.2 TRAP-Test

Bei allen Patienten konnte eine Thrombozytenaktivität nachgewiesen werden.

Die Werte der Patienten 2, 8, 9, 12 und 16 liegen innerhalb des Referenzbereichs von 941–1563 AU/min, das heißt, dass bei diesen eine vollständige Thrombozytenfunktion vorliegt.

Die Werte der Patienten 1, 4, 5, 10, 11, 13, 14, 15 und 17 liegen knapp unterhalb des Referenzbereichs, die der Patienten 3, 6, 7 deutlich unterhalb. (Tab. 26)

Patient	Thrombozytenfunktion 941–1563 [AU/min]	Thrombozyten aktiviert ja/nein
1	788	Ja
2	1176	Ja
3	398	Ja
4	885	Ja
5	802	Ja
6	159	Ja
7	120	Ja
8	1031	Ja
9	1107	Ja
10	791	Ja
11	866	Ja
12	972	Ja
13	703	Ja
14	847	Ja
15	739	Ja
16	975	Ja
17	798	Ja
<b>Mittel</b>	774	

**Tab. 26** Thrombozytenfunktion ermittelt durch einen TRAP-Test (siehe auch Gerlach, C., 2015 „Die Untersuchung der Wirkung autologer Wachstumsfaktoren, gewonnen aus thrombozytenreichem Plasma, auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel – eine klinische Studie“ unpublished manuscript, MKG, TU-München)



## 4 Diskussion

Autologes Thrombozytenkonzentrat beziehungsweise PRP (platelet rich plasma, plättchenreiches Plasma) wird durch die Zentrifugation des Vollbluts von Patienten gewonnen und stellt ein hochangereichertes Konzentrat von Thrombozyten dar, die bei einer Aktivierung Wachstumsfaktoren ausschütten. (Albanese et al. 2013, S. 23) Unter Kenntnis der Vorgänge und des Ablaufs der Wundheilung wurde bereits versucht, durch gezielten Einsatz von autologen Wachstumsfaktoren, die sich in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten befinden, die Wundheilung zu optimieren. (Lee et al. 2008, S. S.691) Als erster Anwender von PRP gilt Schulte, der im Jahr 1969 eine Studie über die Behandlung von Kieferzysten veröffentlichte. Es konnten eindeutig positive Effekte auf die Knochenregeneration nachgewiesen werden. In den 90er Jahren konnten beispielsweise Whitman (1997) und Marx (1998) ebenso einen positiven Effekt auf die Knochenregeneration (bei Sinusbodenelevationen, oronasalen Fisteln und Kieferspaltosteoplastiken) und die Einheilung von Knochenaugmentaten im dentoalveolären Bereich nachweisen. (Marx et al. 1998, S. 638, Schulte 1969, S. 854, Whitman et al. 1997, S. 1294) Die Wirkung von PRP auf tiefe Weichteildefekte wurde zunächst an chronischen Beinulzera untersucht. Anitua konnte eine Stimulation der Anordnung des vaskularisierten Bindegewebes unter der Anwendung von PRP nachweisen. (Anitua et al. 2007, S. 4551) Ebenso konnte Lindeboom positive Effekte von PRP auf die Weichteilregeneration zeigen. In einer Studie von 2006 wies er eine signifikante Akzeleration der Wundheilung im Bereich der Mundschleimhaut innerhalb der ersten 2 Wochen postoperativ nach. (Lindeboom et al. 2007, S. 133) Das Anwendungsspektrum von autologen Wachstumsfaktoren ist sehr vielschichtig, die Aussagen über die Beeinflussung der Wundheilung sind sehr heterogen. Je nach Indikation, Herstellungsverfahren und Anreicherung des Thrombozytenkonzentrats zeigen Studien der letzten Jahre unterschiedliche Ergebnisse. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt von PRP auf die Wundheilung an Radialistransplantatentnahmestellen zu untersuchen. Studien, zum Beispiel von Orlik et al., Swanson et al. oder Richardson et al., zeigen als Hauptkomplikation bei tiefen, komplexen Wunden am Beispiel von Radialistransplantatentnahmestellen eine verzögerte Wundheilung, Wundheilungsstörungen mit Freilegung der Sehne sowie ästhetische und funktionelle Einschränkungen. Die folgende Diskussion beleuchtet die erzielten Ergebnisse im Zusammenhang mit ebendiesen Komplikationen und im

Kontext mit Indikation, Herstellungsverfahren und Anreicherung des Thrombozytenkonzentrats. (Orlik et al. 2014, S.1, Swanson et al. 1990, S. 258, Richardson et al. 1997, S. 109)

#### 4.1 Die Beeinflussung der Wundheilung

##### 4.1.1 Störeinflüsse auf die Klinik der Wundheilung

Die Wundheilung der äußeren Haut wird durch multiple Faktoren bestimmt, die sich unterschiedlich gut beeinflussen lassen. (Thomas 1997, S. 40) Man unterscheidet zwischen systemischen und lokalen Einflüssen oder Störfaktoren, deren Vorhandensein zur Ausbildung einer Wundheilungsstörung und zur Verlangsamung der Heilung in unterschiedlichem Ausmaß beitragen kann (Tab. 27 und Tab. 28).

<b>Störfaktor</b>	<b>Einflussmöglichkeit</b>
Lebensalter	Sorgfalt, Geduld
Grunderkrankung (Anämien, Leberzirrhose, Malignome, Herz-Kreislauf-Erkrankungen etc.)	Behandlung der Grunderkrankung
Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes)	optimale Einstellung
Mangelernährung (Kachexie, Eiweißmangel, Vitaminmangel, Mangel an Mineralstoffen und Spurenelementen wie Zink)	Substitution
Pharmaka (Kortikosteroide, Zytostatika, Immunsuppressiva, Antikoagulantien)	Dosisanpassung, soweit möglich
Rauchen, Drogen, Alkoholabusus	Karenz, soweit möglich
Infektionserkrankungen	z. B. systemische Antibiotikatherapie

**Tab. 27** Wundheilungsstörung – Systemische Störfaktoren (Brylinsky 1997, S. 14, Mast, Schultz 1996, S.411-20, Rostan et al. 2002, S. 16, Thomas 1997, S. 40)

<b>Störfaktor</b>	<b>Einflussmöglichkeit</b>
Fremdkörper, Schmutz	Entfernung
Infektion	chirurgische Entlastung, Drainage, evtl. systemische Antibiotikatherapie
Wundzustand (Nekrose, Beläge, Ödem, Hämatom, Serom)	chirurgische Sanierung, Débridement
Durchblutungsstörung	gefäßchirurgische Revaskularisation, Angioplastie, angiologische Therapie
Austrocknung	feuchte Wundbehandlung
unzureichende Ruhigstellung	Ruhigstellung
Radiatio	Strahlendosis minimieren

**Tab. 28** Wundheilungsstörung – Lokale Störfaktoren (Brylinsky 1997, S. 14, Mast, Schultz 1996, S.411-20, Rostan et al. 2002, S. 16, Thomas 1997, S. 40)

Viele Patienten weisen erfahrungsgemäß bei der Diagnosestellung eines Plattenepithelkarzinoms bereits durch eine oder multiple Grunderkrankungen ein erhöhtes Risiko auf. (Knox et al. 2006, S. 260, Lo, Pope 2009, S. 935)

Auch die untersuchten Patienten dieser Studie waren durch eine entsprechende „Wundheilungsanamnese“ vorbelastet. 22 von insgesamt 29 Patienten gaben Nikotinabusus an (75,9%), 5 von 29 Alkoholabusus (17,2%) und 6 von 29 (20,7%) Patienten litten an Diabetes mellitus. Der Anteil des Risikofaktors „Alkohol“ spiegelt jedoch nicht unbedingt die Realität wider, da Alkoholabusus oftmals verheimlicht wird. Der Risikofaktor „Diabetes mellitus“ wurde nicht explizit untersucht, da zum einen die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zu klein war, um eine statistisch relevante Aussage treffen zu können, und zum anderen die Patienten dieser Studie medikamentös korrekt eingestellt waren. Besonders auffällig ist der Tabakkonsum der Patienten. Über 75% von ihnen gaben an, regelmäßig zu rauchen. Obwohl der Anteil an Rauchern sehr hoch und zwischen der PRP- und der Kontrollgruppe gleich verteilt war, konnte in der PRP-Gruppe eine signifikant bessere Wundheilung und Transplantateinheilung nachgewiesen werden. Die Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat scheint unabhängig vom Nikotinabusus wirksam zu sein. (Siehe Kapitel 3.1.1.1, Tab. 14) Wünschenswert wäre eine Studie mit deutlich

höheren Fallzahlen, um die Einflussfaktoren Alkohol und Diabetes mellitus besser beurteilen zu können.

### **4.1.2 Entnahmemorbiditäten und häufige Komplikationen an Radialistransplantatentnahmestellen**

Die Morbidität an mit Spalthaut gedeckten Radialistransplantatentnahmestellen wurde zum Beispiel von Richardson et al. in einer prospektiven Studie mit 100 Patienten untersucht. 16% der Patienten erlitten einen Teilverlust des Spalthauttransplantats, in 13% der Fälle kam es zur Exposition der Sehne, in 22% der Fälle lag eine Verzögerung der Wundheilung vor und bei 32% Sensibilitätsstörungen im Unterarm. (Richardson et al. 1997, S. 109-15) In einer Studie von Swanson et al. wurden bei 33% der 35 untersuchten Patienten Teilverluste der Spalthaut mit Sehnenfreilegung beobachtet. (Swanson et al. 1990, S.258) Eine aktuelle Studie von Orlik et al. (2014) zeigt als Hauptkomplikation Wundheilungsstörungen innerhalb der ersten 10 Tage postoperativ und ästhetisch nicht zufriedenstellende Narbenbildungen, die für die Patienten im täglichen Leben mit Einschränkungen verbunden sind. (Orlik et al. 2014, S.1)

### **4.2 Die Beeinflussung der Wundheilung durch Thrombozytenkonzentrat**

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie wurden intraoperativ mit autologem Thrombozytenkonzentrat behandelt, um die Wundheilung zu unterstützen.

Nach Auswertung der Fotodokumentation, die an den Tagen 10 (T1) und 60 (T2) postoperativ vorgenommen wurde, konnte eine signifikant bessere Wundheilung in der mit PRP behandelten Patientengruppe im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe festgestellt werden. Der durchschnittliche Score (der beste zu erreichende Wert liegt bei 0, der schlechteste bei 5) der PRP-Gruppe zum Zeitpunkt T1 betrug 0,29 (5 von 17 Wunden wiesen eines der fünf Merkmale einer Wundheilungsstörung auf), der durchschnittliche Score der Kontrollgruppe 1,00 (7 von 12 Wunden wiesen bis zu drei Merkmale einer Wundheilungsstörung auf). Mit einem Durchschnittsscore von 0,29 wurde somit eine nahezu optimale Wundheilung innerhalb der ersten 10 Tage erreicht. Zum zweiten Dokumentationszeitpunkt war kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Das bedeutet, dass die Wundheilung in der PRP-Gruppe weiterhin positiv verlief, die Wundheilung in der Kontrollgruppe sich

aber im zeitlichen Verlauf dem gleichen Niveau annäherte. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass bereits in den ersten 20 Tagen der reparative Teil der Wundheilung abgeschlossen ist und in den folgenden Wochen und Monaten hauptsächlich Umbauvorgänge des Narbengewebes stattfinden. (Mast, Schultz 1996, S. 411-20) Diverse Studien der letzten Jahre in unterschiedlichen Fachbereichen konnten die Vermutung belegen, dass durch den Einsatz von PRP eine Beschleunigung der Wundheilung, besonders in der initialen Phase, stattfindet. Zum Beispiel beobachteten M. Sánchez et al. eine signifikante Beschleunigung der funktionellen Regeneration durch Verwendung von PRP nach Achillessehnenoperationen. (Sanchez 2007, S. 245)

Eine der vorliegenden Arbeit sehr ähnliche Studie mit vergleichbaren Ergebnissen wurde im Jahr 2006 von Jérôme A. H. Lindeboom veröffentlicht. Lindeboom führte die bereits in der Einleitung erwähnte klinische Studie durch, um die Wirkung von PRP auf Wunden im Bereich der Mundschleimhaut zu untersuchen. 10 Patienten unterzogen sich einer bilateralen Sinusbodenelevation mit Knochenaugmentation. Die Schleimhautwunden wurden randomisiert rechts- oder linksseitig mit PRP, die kontralaterale Seite mit einem Placebo-Produkt behandelt. Die Wundheilung beschleunigte sich signifikant in den ersten 10 Tagen in den mit PRP versorgten Operationsarealen. Nach etwa zwei Wochen war allerdings kein Unterschied zwischen beiden Gebieten mehr auszumachen. Lindeboom schließt aus dieser Untersuchung, dass PRP einen stark stimulierenden Effekt auf die vaskuläre und mikrovaskuläre Regeneration hat, der vor allem in den ersten Tagen der Wundheilung auftritt. (Lindeboom et al. 2007, S.133)

Kazakos et al. untersuchten in einer im Jahr 2009 veröffentlichten Studie den Einfluss von autologem PRP-Gel auf akute Weichteildefekte. Es wurde die Wundheilung von 32 Patienten einer Kontrollgruppe und 27 Patienten einer mit PRP behandelten Gruppe dokumentiert. Es wurden hauptsächlich Patienten mit offenen und geschlossenen Tibiafrakturen mit und ohne Hautnekrosen und großflächige Schürfwunden am Oberschenkel in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert auf die zu untersuchenden Gruppen verteilt. Innerhalb der ersten 30 Tage stellte sich eine signifikant bessere Wundheilung bei den PRP-Patienten ein. (Kazakos et al. 2009, S. 801) Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen der Studie von Kazakos et al. zum Dokumentationszeitpunkt T1. In einer aktuellen Studie von Waiker et al. (2014) mit 200 Patienten wurde für die Anhaftung von

Spalthauttransplantaten an Wunden unterschiedlicher Ätiologie (Brandwunden, infizierte, chronische und akute traumatische Wunden) PRP aufgetragen und als Haftvermittler anstelle der üblichen Versorgung durch Nähte, Klammern oder Gewebekleber verwendet. Eine Kontrollgruppe wurde konventionell versorgt. Kurz nach dem Auftragen des PRP beobachtete Waiker bei 100% der Patienten die Anhaftung des Spalthauttransplantats. In der Kontrollgruppe erfolgte bei keinem Patienten eine sofortige Adhäsion. Die Dokumentation der untersuchten Parameter bezüglich des Wundheilungsprozesses erfolgte, wie auch in der vorliegenden Studie, innerhalb der ersten 10 Tage postoperativ. Es traten in der PRP-Gruppe bei 10% der Patienten Hämatome auf, in der Kontrollgruppe bei 68%. Bei 2% der Wunden in der PRP-Gruppe kam es zu Transplantatablösungen, in der Kontrollgruppe bei 17%. Im weiteren Verlauf wurden in der Kontrollgruppe bei 25,8% der Patienten hypertrophe Narben dokumentiert, im Gegensatz zur PRP-Gruppe mit nur 4,7% hypertropher Narbenbildung. (Waiker, Shivalingappa 2015, [http://www.wjps.ir/files/site1/user\\_files\\_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccbda.pdf](http://www.wjps.ir/files/site1/user_files_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccbda.pdf), Stand 20.01.2015) In der Zusammenschau kann hier innerhalb eines großen Patientenkollektivs ebenfalls eine signifikant bessere Wundheilung festgestellt werden. Besonders bezüglich der Wundheilung innerhalb der ersten 10 Tage postoperativ entspricht die Studie von Waiker et al. den Ergebnissen der in der vorliegenden Studie mit PRP behandelten Radialistransplantatentnahmestellen. Auch hier ist die Wundheilung signifikant besser als die der Kontrollgruppe. Die Studien der letzten Jahre mit Patientenkollektiven verschiedener Größe und Weichteildefekten unterschiedlicher Genese können den Nutzen von PRP eindeutig untermauern. Eine Beschleunigung und Optimierung der Wundheilung bis zu drei Wochen postoperativ werden damit belegt.

### **4.3 Transplantateinheilung**

Diese Studie untersuchte anhand eines Scores die Einheilung der Spalthaut an der Radialistransplantatentnahmestelle. Die optimale Transplantateinheilung wird bei einem Score von 0 erzielt, die schlechteste bei einem Score von 6.

Die vorliegende klinische Analyse der Transplantateinheilung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied an den Tagen 10 und 60 postoperativ zwischen der PRP- und der Kontrollgruppe. Die Transplantateinheilung in der PRP-Gruppe verlief an den Tagen 10 und 60 signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Der mittlere Score in

der PRP-Gruppe an T1 betrug 2,4, der der KG 3,3 von maximal 6. An T2 ergab sich ein Score in der PRP-Gruppe von 2,4, in der KG von 4,0 von maximal 6. Besonders auffällig war, dass Transplantatkontraktoren (der Prozess, bei dem sich die Wundränder zur Mitte hin verschieben und dadurch unerwünschte Spannungen auftreten) in der PRP-Gruppe deutlich geringer ausgeprägt waren. Im Endergebnis an T2 zeigten 7 von 17 Wunden der PRP-Gruppe keine Kontraktur (41%), wohingegen alle Patienten (12 von 12) der Kontrollgruppe auch an T2 Kontraktoren aufwiesen (100%). Obwohl in verschiedenen Studien ohne zusätzliche Behandlung Einheilraten von über 90% beschrieben werden, zeigt die hier vorgelegte Studie, dass durch den Einsatz von PRP darüber hinaus Kontraktoren der Transplantate vermindert werden. (Lutz et al. 1999, S. 132) Das Ziel der Behandlung mit autologen Wachstumsfaktoren muss also vielmehr sein, Komplikationen zu vermeiden und den Verlauf der Wundheilung zu optimieren, nicht die ohnehin schon sehr gute Einheilrate zu verbessern. Eine hohe Einheilrate bedeutet im Umkehrschluss nicht automatisch eine unkomplizierte Heilung per se. Laut unterschiedlicher Studien der letzten Jahre treten als häufigste Komplikationen verzögerte Wundheilungen, Teilverluste der Spalthauttransplantate und Sehnenfreilegungen auf, die oft hypertrophe Narben oder Narben, die ästhetische und funktionelle Einschränkungen verursachen, zur Folge haben. (Orlik et al. 2014, S. 1, Richardson et al. 1997, S. 109, Swanson et al. 1990, S. 258, Waiker, Shivalingappa 2015 [http://www.wjps.ir/files/site1/user\\_files\\_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccdba.pdf](http://www.wjps.ir/files/site1/user_files_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccdba.pdf), Stand 20.01.2015) Das intraoperative Auftragen von Thrombozytenkonzentrat auf tiefe Weichteildefekte, wie in diesem Fall unter die Spalthaut an Radialistransplantatentnahmestellen, beschleunigt die Wundheilung signifikant. Es können ebenfalls signifikant bessere Endergebnisse bezüglich der Funktion und Ästhetik erzielt werden. Während des Einheilungsprozesses des Spalthauttransplantats sind die Patienten signifikant weniger Komplikationen ausgesetzt. Besonders deutlich zeigt dies die oben bereits beschriebene Studie von Waiker et al.

Es ist davon auszugehen, dass die erhöhte Anzahl von Wachstumsfaktoren eine Beschleunigung der Wundheilung zur Folge hat, die durch vermehrte Reepithelialisierung, Revaskularisierung und die Umwandlung von faserreichem in homogenes faserarmes bindegewebiges Narbengewebe bewirkt wird. Die entsprechende Studie von Lindeboom (2006) bestätigt das auch histologisch.

(Lindeboom et al. 2007, S. 133) Die erhöhte Konzentration der Wachstumsfaktoren könnte so für deren gleichmäßigere „Verteilung“ über das ganze Wundareal sorgen und damit eine geringere Kontraktion und eine homogenere Struktur hervorrufen. Eine Überprüfung dieser Hypothese könnte nur histologisch erfolgen. Für den Patienten würde das jedoch eine Exzision aus einer gerade verheilten Wunde bedeuten und ist, da ohne therapeutische Konsequenz, nicht zur routinemäßigen Überprüfung des Behandlungserfolgs geeignet. Im Tierversuch konnte histologisch nachgewiesen werden, dass nach 1–2 Wochen Wunden, die mit PRP behandelt wurden, nahezu vollständig epithelialisiert waren, wohingegen unbehandelte Wunden Epithelialisierungslücken zeigten. (Yang et al. 2011, S. 622-9)

#### **4.4 Vancouver Scar Scale**

Zur Bewertung und Einschätzung des Narbenstatus wurde ein modifizierter Vancouver Scar Scale (VSS) genutzt. Zur Beurteilung von Narben stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, unter denen man grundsätzlich zwischen objektiven, messwertgestützten Methoden und subjektiven behandlerabhängigen Methoden differenziert. (Fearmonti et al. 2010, S. 43)

Der VSS ist subjektiv-behandlerabhängig; die Ergebnisse unterliegen daher Schwankungen. Auch die einzelnen Erhebungen des VSS vom selben Untersucher durchführen zu lassen, gewährleistet keine exakte Reproduzierbarkeit. In verschiedenen Studien werden gezielt mehrere unabhängige Untersucher zur Kategorisierung eingesetzt, um eine größere Streubreite zu erreichen. (Kaartinen et al. 2011, S. 74) Um diese Fehler auszugleichen, hat es sich bewährt, zwei unterschiedliche Untersucher die Wunde bewerten zu lassen. Dies wurde auch im vorliegenden Fall so durchgeführt.

Es konnten zu keiner Zeit signifikante Unterschiede in der Narbenbildung festgestellt werden. In der Literatur wird vor allem über eine Beschleunigung der Wundheilung in den ersten 10–20 Tagen bei Behandlung mit Wachstumsfaktoren berichtet. (Kazakos et al. 2009, S. 801, Lindeboom et al. S. 133, Sanchez et al. 2007, S. 245) Die entscheidende Phase der Wundheilung ist innerhalb dieses Zeitraums bereits abgeschlossen. In den folgenden Wochen und Monaten finden lediglich Umbauvorgänge des Narbengewebes statt. (Mast, Schultz 1996, S. 1996, S. 411) So kann man davon ausgehen, dass die ausgeschütteten Wachstumsfaktoren nur auf



die Anfangsphasen der Wundheilung Einfluss nehmen, sich aber nicht auf die endgültige Morphologie der Narbe auswirken.

### **4.5 Subjektive Schmerzbewertung (Visuelle Analogskala)**

Die Patienten wurden an beiden Dokumentationszeitpunkten zu ihrem subjektiven Schmerzempfinden befragt. Sie sollten selbst die Schmerzintensität mithilfe VAS (Visuelle Analogskala) angeben. Es konnten keine direkten Abhängigkeiten von Schmerzintensität und PRP-Behandlung festgestellt werden, zwischen den einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Die Erhebung des Parameters „Schmerzintensität“ stellte sich als verhältnismäßig schwierig dar. Die Problematik ergab sich vor allem an Tag 10 postoperativ aus dem häufig herabgesetzten Allgemeinzustand der Patienten und der postoperativen Medikation. Ein mit Wunden assoziierter Schmerz lässt sich nur schwer objektivieren. Er wird bezüglich der Intensität, Dauer und Schmerzsensation vom Patienten sehr unterschiedlich und subjektiv beurteilt, sodass eine klare Behandlungsstrategie nicht leicht zu definieren ist. Über Patientenfragebögen zur Lebensqualität (zum Beispiel SF 36, QoL Tools) können Aussagen über den postoperativen Schmerz objektiviert werden. Durch das Einbeziehen standardisierter Fragebögen konnten Studien ein signifikant besseres Ergebnis bei mit PRP behandelten Wunden belegen. (Krull 1985, S.394) In der oben erwähnten Studie von Kazakos et al. konnte in den ersten zwei Wochen kein signifikanter Unterschied bezüglich des postoperativen Schmerzes zwischen der PRP- und der Kontrollgruppe festgestellt werden; am 14. und am 21. postoperativen Tag war jedoch der Schmerzscore der PRP-Gruppe signifikant niedriger, das heißt der Schmerz deutlich geringer als in der Kontrollgruppe. (Kazakos et al. 2009, S. 801)

Während des in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studienverlaufs gaben die Patienten an, dass die unterschiedlichen Operationswunden, allen voran die im Kopf-, Gesicht- und Halsbereich, die Konzentration auf einen lokalen Schmerz oder eine Beurteilung der Intensität am Handgelenk für den Patienten kaum zuließen.

Entweder tritt der Schmerz am Unterarm im Vergleich zu dem im Gesichtsbereich deutlich in den Hintergrund oder ist überlagert von der Wirkung der Schmerzmedikation. In einigen Fällen waren die Patienten nur eingeschränkt ansprechbar und beurteilungsfähig. Somit ist, aus Sicht der Durchführenden der

Studie, die Beurteilung des Parameters „Schmerzintensität“ nur sehr eingeschränkt möglich.

Bei Studien mit Patienten mit lokaler Schmerzsymptomatik (zum Beispiel Epicondylitiden im Ellbogen oder Patellartendinopathien) konnte eine signifikante Verbesserung des Schmerzes durch Injektionen von PRP nachgewiesen werden. (Gosens et al. 2012, S. 1941, Thanasas et al. 2011, S. 2130)

### **4.6 Morphometrische Bildanalyse**

Die morphometrische Bildanalyse beurteilt die Wundheilung quantitativ. Dabei wird versucht, über die Anpassung des Bildes Areale zu definieren, die einem Aspekt der Wundheilung entsprechen. Dieser Anteil wird elektronisch mittels Software (hier: ImageJ®) gemessen. Für diese Studie wurden die Areale der Wunden markiert, die einer nicht regelrechten Wundheilung entsprechen.

Schwächen und Probleme des Verfahrens:

- Die Bildakquise erfolgte nicht einheitlich, dementsprechend unterscheiden sich die Helligkeiten, Farbintensitäten und Kontraste. Die elektronisch markierten Areale mussten vom Behandler arbiträr definiert werden.
- Das Verfahren ist sehr sensitiv bezüglich Farbintensitäten und Kontrasten; das bedeutet, das Ergebnis könnte falsch negativ ausfallen, da auch Bereiche markiert werden, die keine Wundheilungsstörung per se aufweisen, sondern lediglich farbliche Variationen, die dennoch einer regelrechten Wundheilung entsprechen.
- Die durchführende Person muss zwingend über genaue Kenntnis des klinischen Wundbilds der Wunden verfügen, um nicht versehentlich Bereiche zu markieren, die einer regelrechten Wundheilung entsprechen.

Die im medizinischen Bereich gängigen Bildauswertungs- und Analysemethoden stützen sich auf die Einteilung und Vermessung von Bildern mit Grauwertabstufungen (zum Beispiel 8-Bit-/16-Bit-/32-Bit-Graustufenbilder, in der vorliegenden Studie 8-Bit-Graustufenbilder). Graustufenbilder lassen eine bessere Wahrnehmung durch das menschliche Auge und somit eine präzisere Aussage über den gewählten Bildausschnitt zu. Das Ziel der Analysemethoden ist es, eine quantitative, reproduzierbare Beurteilung der entsprechenden Bilddaten vornehmen zu können. Die wichtigsten Techniken dafür sind: Distanz-, Winkel-, Flächen- und

Volumenmessung sowie die Segmentierung der Bilder. Im vorliegenden Fall wurden die Flächen vermessen und mithilfe der Segmentierung diejenigen Bildausschnitte definiert, die entweder einer regelrechten Wundheilung oder einer Wundheilungsstörung entsprechen. Die Flächenmessung basiert auf der Bestimmung der Größe eines unregelmäßigen Polygons. Da es keine exakte Möglichkeit zur Berechnung gibt, wird entweder die Pixel-gestützte oder die Kanten-basierte Segmentierung angewandt. Die Kanten-basierte Segmentierung entspricht dem Verfahren, das hier durch manuelles Zeichnen der Konturen und Begrenzungen durchgeführt wurde. (Gevanthmaker et al. s.a. [http://hpi.de/fileadmin/user\\_upload/fachgebiete/meinel/papers/Old\\_Source/TR\\_Med\\_Bildverarbeitung.pdf](http://hpi.de/fileadmin/user_upload/fachgebiete/meinel/papers/Old_Source/TR_Med_Bildverarbeitung.pdf) , Stand 23.09.2015)

Ein exakteres Ergebnis würde die Pixel-gestützte Segmentierung liefern. Voraussetzung dafür wäre eine standardisierte und reproduzierbare Bildakquise, die im klinischen Alltag (Fotografieren der Wunden am Patientenbett, dadurch keine konstanten Lichtverhältnisse und Bildabstände erreichbar) jedoch nicht durchführbar ist.

Die morphometrische Bildanalyse auf der Basis der manuellen Flächendefinition und -messung wurde dennoch als probate Methode gewählt, da die Untersucher über genaue Kenntnis des klinischen Wundbilds verfügten. Die relevanten Informationen konnten somit auf das Graustufenbild korrekt übertragen werden. Das Zustandekommen falsch negativer Ergebnisse wurde hierdurch vermieden.

### **4.7 Dokumentation der Entnahmestelle**

Die Dokumentation der Radialistransplantatentnahmestelle erfolgte an den Tagen 10 und 60 postoperativ.

Eine Beschleunigung und Optimierung der Wundheilung wurde sowohl in den oben erwähnten Studien als auch in der vorliegenden Untersuchung vor allem innerhalb der ersten 10–20 Tage nachgewiesen. Interessant wäre darüber hinaus eine tägliche Dokumentation bis zum Ende des stationären Aufenthalts der Patienten, um über die entscheidende Phase der Wundheilung ein detaillierteres Verlaufsprotokoll erstellen zu können. Dies ist jedoch bei Radialistransplantatentnahmestellen in dieser Form nicht möglich. Zur Fixierung des Spalthauttransplantats wird ein Schaumstoffdruckverband angelegt, der mindestens 10 Tage auf der Wunde verbleiben muss, um Ablösungen und Dehiszenzen zu vermeiden. Die

Dokumentation ist also klinisch frühestens an Tag 10 postoperativ möglich. In ähnlichen Studien, bei denen die Wunde über den gesamten Heilungsverlauf zugänglich war, erwies sich der etwa 10. Tag (7.–14. Tag) postoperativ als sinnvoll zur ersten Wunddokumentation. (Lindeboom et al. 2007, S. 133, Sanchez et al. 2007, S. 145, Waiker, Shivalingappa 2015 [http://www.wjps.ir/files/site1/user\\_files\\_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccba.pdf](http://www.wjps.ir/files/site1/user_files_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccba.pdf), Stand 20.01.2015) Deshalb konnte man für die vorliegende Studie dennoch den 10. Tag postoperativ als geeigneten Dokumentationszeitpunkt wählen.

Nach dem 10. Tag postoperativ wurden die untersuchten Patienten bei normalem Krankheitsverlauf aus dem stationären Aufenthalt entlassen und begaben sich in Rehabilitationseinrichtungen. Die Erreichbarkeit der Patienten für eine weitere Nachkontrolle war für die Durchführenden der Studie deshalb nicht gegeben. Der zweite Dokumentationszeitpunkt wurde am 60. Tag postoperativ gewählt, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt normalerweise einen Tumornachsorgetermin in der Ambulanz der Klinik wahrnehmen. Die erste Phase der Wundheilung ist nach diesem Zeitraum abgeschlossen, die Narbenbildung hat begonnen und die Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses ist möglich.

### **4.8 Analyse der Laborparameter**

#### **4.8.1 Thrombozytenausgangswert und -anreicherung**

Für diese Stichprobe ( $n = 17$ ) bestand ein schwach linearer Zusammenhang. Um eine statistisch relevante Aussage über einen linearen Zusammenhang treffen zu können, hätte die Stichprobe deutlich größer oder der Zusammenhang bei dieser kleinen Stichprobe bereits hoch bis perfekt sein müssen.

Der Korrelationskoeffizient für diesen Fall war  $r = 0,39$ .

Eine gängige Interpretation stellt sich wie folgt dar:

$0,0 \leq r \leq 0,2 \Rightarrow$  kein bis geringer linearer Zusammenhang

$0,2 < r \leq 0,5 \Rightarrow$  schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang

$0,5 < r \leq 0,8 \Rightarrow$  deutlicher linearer Zusammenhang

$0,8 < r \leq 1,0 \Rightarrow$  hoher bis perfekter linearer Zusammenhang

(von Hehn s.a., [http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient\\_nach\\_Pearson](http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient_nach_Pearson), Stand 06.04.2015)

#### 4.8.2 Der Einfluss des Anreicherungs-faktors auf die Wundheilung

In der vorliegenden Studie betrug die mittlere Anreicherung der Thrombozytenkonzentration 4,4, die durchschnittliche Thrombozytenzahl  $939 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ . Die meisten Werte für den Anreicherungs-faktor lagen zwischen 3,5 und 5,0. Verschiedene Autoren, wie beispielsweise Anitua und Weibrich, erzielten in vergleichbaren Studien Werte innerhalb dieser Spanne. (Anitua et al. 2007, S. 4551, 4551, Weibrich et al. 2003, S. 168) Zu Beginn der Studie wurde angenommen, dass der Anreicherungs-faktor stark linear mit der Qualität der Wundheilung korrelieren würde. Das hieße, je höher die Anreicherung beziehungsweise je höher die Konzentration der Thrombozyten im PRP, desto schneller würde die Wundheilung erfolgen und entsprechend positiver würde auch das Endergebnis ausfallen. Diese Annahme bestätigte sich nicht eindeutig.

Das folgende Beispiel verdeutlicht dies:

Bei Patient 5 lag eine Anreicherung um den Faktor 9,42 vor.

Bei Patient 7 lag eine Anreicherung um den Faktor 2,49 vor.



**Abb. 22** Patient 5 – Anreicherungs-faktor 9,42; links: Tag 10 postoperativ; rechts: Tag 60 postoperativ



**Abb. 23** Patient 7 – Anreicherungs-faktor 2,49; links: Tag 10 postoperativ; rechts: Tag 60 postoperativ

Die fast viermal so hohe Anreicherung bei Patient 5 im Gegensatz zu Patient 7 deckte sich weder im klinischen Bild noch in der morphometrischen Fotoanalyse mit einem entsprechend positiveren Heilungsverlauf. Es kann keine valide Aussage über Zusammenhänge der Konzentration beziehungsweise des Anreicherungs-faktors und deren Einfluss auf die Wundheilung getroffen werden.

Die Literatur beschreibt für verschiedene Indikationen optimale Anreicherungs-faktoren. Weibrich et al. erzielten mit einer 2–3-fachen Thrombozytenanreicherung die besten Ergebnisse zur Behandlung der äußeren Haut (Ulkusbehandlung), ab der 5-fachen Anreicherung ließ sich sogar eine Abnahme der Wirkung beobachten. (Weibrich et al. 2004, S. 665) Weichgewebsdefekte der Mundschleimhaut zeigten bei Anreicherungen mit einem Faktor zwischen 4 und 5 eine beschleunigte und optimierte Wundheilung, wie Eppley et al. in einer Studie zeigten. (Eppley et al. 2004, S. 1502)

Obwohl in der vorliegenden Studie die Anreicherungs-werte eine sehr große Streuung aufwiesen (Min. 1,45, Max. 9,42), konnte ein grundsätzlich positiver Einfluss auf die Wundheilung festgestellt werden.

Für die breite Streuung kommen folgende Ursachen infrage:

- nicht standardisiertes, behandlerabhängiges Herstellungsverfahren
- mehrere Aufbereitungsschritte
- Zähl-/Auswertungsverfahren
- Aggregation von Thrombozyten vor der Bestimmung der Anreicherung

Um die Heilung von tieferen, komplexen Wunden der äußeren Haut vorhersagbar mit PRP beschleunigen und verbessern zu können, wäre ein standardisiertes Herstellungsverfahren notwendig. Sinnvoll wären eine einzeitige Zentrifugation, mit der konstante Konzentrationen erzielt werden, und das Vermeiden der Aggregation von Thrombozyten vor der Zählung im Labor.

Die Herstellung von PRP erfolgt üblicherweise zweizeitig. Dafür stehen auf dem Markt diverse PRP-Herstellungskits zur Verfügung. In einer Studie von Castillo et al. (2011), in der drei Systeme (ein- und zweizeitig) verglichen wurden, unterschieden sich die Konzentrationen von Leukozyten, PDGF-AB, PDGF-BB und VEG signifikant. Die mit den einzelnen Kits erzielten PRP-Konzentrationen blieben konstant. (Castillo et al. 2011, S. 266) Amable et al. veröffentlichten im Jahr 2013 eine Studie, in der ein

ähnliches manuelles Verfahren wie in der vorliegenden Arbeit angewandt wurde. Die Herstellung erfolgte in zwei Schritten. Die Thrombozytenanreicherungen bei Amable et al. schwankten zwischen dem 5,4- und 7,3-fachen der Ausgangskonzentration. Es wurden hohe Konzentrationen von Wachstumsfaktoren (PDGF, EGF und TGF) sowie Interleukinen (IL-4, IL-8, IL-13, IL-17), TNF- $\alpha$  und IFN- $\alpha$  nachgewiesen. Für die quantitative Analyse wurde ein gängiges Laborsystem verwendet, zur qualitativen Bestimmung ein ELISA-Test. (Amable et al. 2013, S. 63) Trotz der beschriebenen Problematik, die das in der vorliegenden Studie angewandte zweizeitige manuelle Verfahren mit hohen Konzentrationsschwankungen birgt, konnte eine positive Beeinflussung der Wundheilung aufgrund der vorhandenen Wachstumsfaktoren nachgewiesen werden. Die Verwendung von PRP hat Potenzial, in die standardmäßige Wundversorgung integriert zu werden, da durch die Verwendung von autologem Material keine immunologischen Abstoßungsreaktionen zu erwarten sind und die Herstellung durch den geringen materiellen Aufwand wirtschaftlich ist. Die für diese Arbeit durchgeführte Studie orientierte sich am Vorgehen der oben erwähnten Untersuchungen der letzten Jahre. Der Fokus lag dabei auf der Betrachtung und Bewertung des Anreicherungsfaktors. Die Ergebnisse sind sehr heterogen. Entscheidend für die Wundheilung ist jedoch eine grundsätzliche Erhöhung der absoluten Thrombozytenzahl und damit eine Erhöhung der Wachstumsfaktoren in der Wunde. Das ist, innerhalb verschiedener Ranges, entscheidend für den Heilungsverlauf.

### **4.8.3 TRAP-Test**

Ein wesentlicher Aspekt bei der Beurteilung von PRP ist auch die Fähigkeit der Thrombozyten, sich zu aggregieren. Denn nur bei Aggregation werden die Wachstumsfaktoren freigesetzt. (Holmsen 1994, S. 3, Linß, Fanghänel 1998, S. 110) Das in der vorliegenden Studie verwendete System zur Aggregationsmessung ist der TRAP-Test. Das thrombin receptor activating peptide 6 (TRAP-6) induziert die Thrombozytenaggregation über den Thrombinrezeptor. Das hier verwendete Multiplate®-System beruht dabei auf der Methode der Impedanzaggregometrie. Zwei Elektroden werden in eine zirkulierende Blutprobe eingetaucht. Sobald Thrombozyten aggregieren, akkumulieren sie an den Elektroden und ändern den elektrischen Widerstand (= Impedanz) zwischen den Elektroden.

Während des Tests werden die folgenden Aggregationsparameter erfasst:

- area under the curve = Fläche unter der Aggregationskurve [AU/min]:  
beschreibt den Anstieg des Wechsellspannungswiderstandes
- Aggregation:  
Das TRAP-6-Peptid bewirkt die Aktivierung der Thrombozyten durch eine Imitation der Thrombin-Rezeptor-Bindung an Thrombozyten.
- Anstieg der Impedanz im Verlauf der Analyse [AU/min]
- maximale Steigung der Aggregation [AU/min]

Der Referenzbereich für die Thrombozytenaktivität wird mit 941–1563 AU/min angegeben. (Toth et al. 2006, S. 781)

5 der 17 Proben lagen im durchgeführten Test innerhalb des Referenzbereichs, 10 Proben knapp unterhalb des Referenzbereichs und 2 Proben innerhalb 100–200 AU/min. Keine der Proben lag oberhalb des Referenzbereichs.

Die TRAP-Tests wurden im Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie (Klinikum rechts der Isar, Direktor Prof. Dr. med Jürgen Ruland) mit Dr. med. Christoph Schulz durchgeführt. Die Problematik der breiten Streuung der Proben um den Referenzwert wurde von den Durchführenden dieser Studie zusammen mit Dr. C. Schulz analysiert und diskutiert.

Erfahrungsgemäß kann man davon ausgehen, dass die deutlichen Unterschiede der Werte an der Konsistenz der Proben selbst liegen. Normalerweise werden TRAP-Tests mit peripherem Vollblut durchgeführt, welches bei der Abnahme in Hirudin-Monovetten gefüllt wird. Die hier vorliegenden Proben enthalten Thrombozytenkonzentrat, das heißt, vor der Analyse sind bereits zwei Zentrifugationen erfolgt. Hierbei kommt es automatisch zu einer partiellen Aggregation der Thrombozyten. Gemessen und ausgewertet werden können nur die nicht aggregierten Bestandteile der Proben. Man geht in diesem Fall von einer starken Aggregation in den Proben mit sehr niedrigen Werten aus, einer moderaten Aggregation in den Proben mit Werten knapp unterhalb des Referenzbereichs und einer sehr geringen Aggregation in den Proben, die den Referenzbereich erreichen.

Obwohl nur 5 von 17 innerhalb des Referenzbereichs lagen, ist trotzdem davon auszugehen, dass eine Aggregation und damit eine Freisetzung der Wachstumsfaktoren stattfanden. Es ist keine Aussage über die Anzahl der tatsächlich aktiven Thrombozyten mithilfe dieses Tests möglich.



Einen TRAP-Test des Konzentrats routinemäßig vor einer Behandlung durchzuführen, macht deshalb keinen Sinn. Der Zeitaufwand, die zusätzlichen Kosten für die Laboranalyse und die nicht zufriedenstellenden Ergebnisse bieten keinen Mehrwert für Patient und Behandler. Die meisten Studien der letzten Jahre kamen ohne eine Überprüfung der Thrombozytenaktivität aus. Vielmehr setzten sie diese voraus oder die Thrombozyten wurden vor dem Auftragen aktiviert. (Amable et al. 2013, S. 67, Urken et al. 1994, S. 633, Waiker, Shivalingappa 2015, [http://www.wjps.ir/files/site1/user\\_files\\_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccbda.pdf](http://www.wjps.ir/files/site1/user_files_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fcccbda.pdf), Stand 20.01.2015) So wäre es sinnvoller, die Thrombozytenaggregation und so deren tatsächliche Funktionstüchtigkeit im Vollblut präoperativ nachzuweisen. Der Aufwand wäre deutlich geringer und eine Störung der Thrombozytenfunktion könnte im Vorhinein erkannt oder ausgeschlossen werden.

Geeignet wäre zusätzlich eine qualitative Analyse der Wachstumsfaktoren, bevor man sich für ein bestimmtes Herstellungsverfahren entscheidet. Diese erfolgt üblicherweise durch einen ELISA-Test.

### 4.8.3.1 ELISA-Test

Ein ELISA-Test wird zum Nachweis spezieller Substanzen herangezogen, die über ein immunologisches Verfahren sowie eine enzymatische Reaktion nachgewiesen werden (wie z.B. Proteine, Viren, Antikörper, Hormone, Toxine sowie verschiedenste Blutbestandteile). Die Eignung eines ELISA-Tests zur Determinierung der Konzentration von thrombozytären Wachstumsfaktoren, vor allem zum Nachweis von PDGF-AB, PDGF-BB, TGF- $\beta$ 1 und VEGF, wurde in mehreren Studien belegt. (Castillo et al. 2011, S. 266) Bei diesem Test wird das Schlüssel-Schloss-Prinzip von Antikörpern und ihren jeweiligen Antigenen genutzt. Dabei bindet der nachzuweisende Stoff (Antigen) an den zugehörigen Antikörper. Durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder Chemolumineszenz kann das Reaktionsprodukt nachgewiesen werden, das durch die enzymatisch katalysierte Reaktion zustande kommt. Diese gilt als Nachweis für das Antigen. (Crowther 1995, S. 1-19)

Im Zuge dieser Studie wurden in Vorversuchen zusammen mit dem Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München ELISA-Tests zum Nachweis bestimmter Wachstumsfaktoren durchgeführt. Als Hilfsmittel für diese ELISA-Tests wurde ein Kit für die Quantifizierung von PDGF-AB in Zellkulturen, Plasma und Serum namens „Quantikine“ der Firma R&D Systems (Minneapolis) herangezogen. Es konnte in

allen Proben PDGF-AB nachgewiesen werden. In der vorliegenden klinischen Studie wurde deshalb und in der Zusammenschau mit oben genannten Untersuchungen das Vorhandensein der Wachstumsfaktoren als gegeben vorausgesetzt.

#### 4.8.3.2 Beeinflussung der Thrombozytenaggregation

Die häufigste klinische Beeinflussung der Thrombozytenaggregation ist die Behandlung mit oralen Antikoagulantien. Die gängigen Präparate beeinflussen die Thrombozytenaggregation auf verschiedenen Ebenen der Gerinnungskaskade. Bei der Planung operativer Eingriffe muss entsprechend der Leitlinien das perioperative Thromboembolie- und Blutungsrisiko festgestellt, die Medikation präoperativ abgesetzt und/oder substituiert und folglich postoperativ engmaschig kontrolliert und die orale Antikoagulation wieder aufgenommen werden. (Beubler 2011, S. 58, Estler, Schmidt 2007, S. 524, Schinzel 2005 [http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt\\_info/leitlinien\\_therapieschemata/bridging.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt_info/leitlinien_therapieschemata/bridging.pdf), Stand 07.04.2015)

Das perioperative Vorgehen für Patienten mit normalem Thromboembolie- und Blutungsrisiko läuft laut Leitlinien wie folgt ab:

<b>Patienten mit normalem Thromboembolie-Risiko (INR 2,0-3,0)</b> z.B. bei Vorhofflimmern oder Thromboserezidivprophylaxe		
Phase	Tag	Maßnahme
Prä-OP	-10 bis -8	Planungsphase: Thromboembolie-/Blutungsrisiko, Ziel-INR und Interventionstag festlegen
	-7	STOP Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) falls vertretbar
	-7 bis -4	<b>STOP orale Antikoagulation (OAK)<sup>1</sup></b> <b>START NMH mit fixer Dosierung 2 x HRP/d bei INR ≤ 2,0 bis 2,5</b>
	-1	Letzte NMH-Dosis ≥12 h vor Eingriff Falls INR noch zu hoch, Eingriff verschieben
<b>OP-Tag</b>		<b>Blutungsrisiko niedrig/mäßig</b>
		<b>Blutungsrisiko hoch</b>
		<b>HRP abends oder kein NMH<sup>2</sup></b>
		<b>Kein NMH</b>
Post-OP	+1 und folgende	<b>Fixe Dosierung 2xHRP/d</b>
		<b>MRP 2x/d mit nachfolgender Steigerung auf 2xHRP/d</b>
		<b>START OAK (max. 2-3 Tabletten Marcumar®/Falithrom®)<sup>3</sup> und ggf. Reinitierung des TFH</b>
		<b>STOP NMH bei INR ≥ 2,0</b>

**Abb. 24** Perioperatives Prozedere bei Patienten mit normalem Thromboembolie- und Blutungsrisiko; das Dosierungsschema gilt für Patienten von 50–100 kg Körpergewicht und bei normaler bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. 1 präoperativ: je höher die Wochendosis, desto schneller der Abfall der INR nach Absetzen der OAK; 2 OP-Tag: Einzelfallabwägung; 3 postoperativ: orientierend an der OAK-Wochendosis, ggf. geringere Dosierung bei „Remarcumarisierung“, HRP = Hochrisikoprophylaxedosierung (z. B. Fragmin® P forte oder Clexane® 40 s. c.), MRP = Mittelrisikoprophylaxedosierung (z. B. Fragmin® P oder Clexane® 20) (Schinzel 2005 [http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt\\_info/leitlinien\\_therapieschemata/bridging.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt_info/leitlinien_therapieschemata/bridging.pdf), Stand 07.04.2015)

In der hier durchgeführten Untersuchung konnte via TRAP-Test bei allen Patienten eine Thrombozytenfunktion nachgewiesen werden, was, wie oben dargelegt, die essenzielle Voraussetzung für die Wirksamkeit eines PRP-Präparates ist.

### **4.9 Funktion und Aktivität der Wachstumsfaktoren**

Die Wirkung der Wachstumsfaktoren kann nur bei Vorhandensein von Zielzellen entfaltet werden. Diese sind zum Beispiel Endothelzellen, Epithelzellen, Fibroblasten, Mesenchymzellen oder Bindegewebszellen. (Tab. 29) Die für die Wundheilung der äußeren Haut essenzielle Zellteilung (z. B. von Epithelzellen und Fibroblasten) und die Angiogeneese werden von fast allen aufgeführten Wachstumsfaktoren positiv beeinflusst. (Sedlacek 2014, S. 60) Aufgrund der unter Verwendung von PRP signifikant positiveren Ergebnisse bezüglich der Wundheilung, der Transplantateinheilung und der Narbenbildung kann davon ausgegangen werden, dass im untersuchten Wundareal ausreichend Zielzellen vorhanden waren, um diese Effekte zu ermöglichen. Dementsprechend zeigten Studien, in denen PRP mit xeno- oder allogenen Materialien eingesetzt wurde, keinen beschleunigenden oder positiven Effekt auf die Einheilung von beispielsweise Knochenersatz. Im Tierversuch mit Ziegen versorgten Mooren et al. (2010) Knochendefekte am Kopf mit einer Mischung aus autologem und xenogenem Knochenersatz (Bio-Oss) und appliziertem 1 ml PRP. Im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe konnte histologisch keine signifikant bessere Knochenregeneration nachgewiesen werden. (Mooren et al. 2010, S. 371) Eine Studie von Yassibag-Berkman et al. (2007) untersuchte die Einheilung eines allogenen Knochenersatzmaterials (Beta-TCP = Beta-Tricalciumphosphat) in 30 interdentalen Parodontaldefekten bei 25 gesunden Patienten. Die Defekte wurden randomisiert in drei Gruppen unterteilt und nur mit Beta-TCP, mit Beta-TCP + PRP oder mit Beta-TCP + PRP + Membran behandelt. Nach 12 Monaten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Knochenregeneration zwischen den Gruppen festgestellt werden. (Yassibag-Berkman et al. 2007, S. 801-9) In beiden Studien fehlten Zielzellen beziehungsweise waren Zielzellen in deutlich verminderter Anzahl vorhanden.

<b>Familie</b>	<b>Faktoren</b>	<b>Zielzellen</b>	<b>fördern</b>	<b>hemmen</b>
<b>EGF</b> (epidermal growth factor)	EGF	Epithelzellen, Fibroblasten	<b>Zellteilung</b>	
	SDGF	Astrozyten, Schwann'sche Zellen, Fibroblasten		
	TGF- $\alpha$	Epithelzellen, Fibroblasten		
<b>TGF-<math>\beta</math></b> (transforming growth factor)	TGF- $\beta$ 1,2,3, Activine, BMP, MIS	extrem breites Spektrum	<b>Differenzierung, Reifung, Organogenese</b>	<b>Zellteilung</b> (Epi- /Endothelzellen, Fibroblasten, T-Lymphozyten)  Funktion (NK- Zellen, T-Lymphozyten, Makrophagen)
<b>HBMF</b> (heparin binding growth factor)	FGF 1,2,3,4,5	vor allem Fibroblasten	<b>Zellteilung</b>	
	KGF	Epithelzellen der Haut, Keratinocyten	<b>Zellteilung</b>	
	VEGF 1,2,3	Endothelzellen der Blutgefäße	<b>Zellteilung, Angiogenese</b>	
<b>PDGF</b> (platelet-derived growth factor)	PDGF $\alpha,\beta$	mesenchymale Zellen, Bindegewebs- zellen, Gliazellen	<b>Zellteilung</b>	

Tab. 29 Die wichtigsten Wachstumsfaktoren mit deren Zielzellen und Funktionen

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

### 5.1 Zusammenfassung

Innerhalb des breiten Spektrums des Fachgebiets der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nimmt die plastisch-rekonstruktive Chirurgie einen besonderen Stellenwert ein. Die Rekonstruktion komplexer Gewebedefekte, wie sie bei Traumata, Verbrennungen, Fehlbildungen und tumorösen Geschehen entstehen, stellen eine große Herausforderung dar. Das Ziel ist die Wiederherstellung der Form und Funktion von Hart- und Weichgewebe im betroffenen Areal. Die entstandenen Defekte können oft nicht primär verschlossen werden. Aus diesem Grund wird eine Gewebetransplantation nötig. Als besonders vielseitiges Transplantat hat sich das Radialistransplantat bewährt. Dieses eignet sich in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie besonders zur Rekonstruktion von Zungen-, Mundboden- oder Gaumendefekten. Bei der Entnahme des Radialistransplantats entsteht jedoch ein weiterer Defekt, der nicht primär verschlossen werden kann. Um diesen zu decken wird Spalthaut (meist aus dem Oberschenkel) entnommen und in die Radialistransplantatentnahmestelle eingebracht. Bei der Einheilung des Radialistransplantats kann es aufgrund von Wundheilungsstörungen zu funktionell und ästhetisch unbefriedigenden Ergebnissen kommen. Durch den Einsatz von autologen Wachstumsfaktoren wurde in dieser Studie versucht, auf die Wundheilung an Radialistransplantatentnahmestellen positiv Einfluss zu nehmen.

Zahlreiche Studien belegen die Akzeleration der Wundheilung durch in PRP enthaltene autologe Wachstumsfaktoren. Offenbar ist die Wirkung abhängig von einer der Indikation entsprechenden Anreicherung.

Es wurde die mit Spalthaut gedeckte Radialistransplantatentnahmestelle am Unterarm mit einem autologen Thrombozytenkonzentrat behandelt und untersucht. Die Studie wurde in zwei Gruppen unterteilt, dabei wurden 17 Patienten intraoperativ mit PRP behandelt, als Kontrollgruppe dienten 12 Patienten, deren Radialistransplantatentnahmestelle ohne PRP versorgt wurde. Bei beiden Gruppen wurde der Wundheilungsverlauf untersucht. Die Dokumentation erfolgte am 10. und am 60. Tag postoperativ.

Das PRP wurde intraoperativ aus autologem intravenösem Blut in zwei Zentrifugationsschritten hergestellt.

1. Zentrifugation: 1750 g, 9 min
2. Zentrifugation: 2250 g, 6 min

Die Zentrifugationsparameter wurden am Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München (Ordinarius: Prof. Dr. Dr. Wintermantel) experimentell im Zuge des RotiSan-Projekts in Zusammenarbeit mit der Firma Hettich (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen) erarbeitet und festgelegt.

Es erfolgte die Laboranalyse folgender Parameter:

1. Thrombozytenzahl im Vollblut und Anreicherung im Konzentrat:  
Der durchschnittliche Ausgangswert lag bei  $209,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ .  
Der durchschnittliche Anreicherungsfaktor bei 4,4.
2. Aktivierbarkeit der Thrombozyten mit einem TRAP-Test:  
Es lagen bei allen Proben aktivierte Thrombozyten vor.

An den Tagen 10 und 60 postoperativ wurde die zu untersuchende Wunde fotografisch und mittels Fragenbogen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte qualitativ und quantitativ.

Die mit PRP behandelten Wunden zeigten folgende Ergebnisse im Vergleich zur Kontrollgruppe:

- An Tag 10 eine signifikant bessere Wundheilung im Vergleich zur Kontrollgruppe: 5 von 17 Patienten in der PRP-Gruppe zeigten eine Wundheilungsstörung (29%), 7 von 12 Patienten in der Kontrollgruppe (58%).
- An den Tagen 10 und 60 ein signifikant besseres Ergebnis bei der Transplantateinheilung: Der durchschnittliche Score der PRP-Gruppe an Tag 10 betrug 2,4, der Score der Kontrollgruppe 3,3. Der Score der PRP-Gruppe an Tag 60 betrug 2,4, der Score der Kontrollgruppe 4,0. (Minimaler Score=0, Maximaler Score=6 Je niedriger der Score, umso besser verlief die Transplantateinheilung.
- Keine Unterschiede bezüglich der Narbenbildung (Vancouver Scar Scale).

- An Tag 60 signifikant bessere Ergebnisse bei der morphometrischen Bildanalyse: an Tag 60 wiesen durchschnittlich 5,5% der Wundflächen in der PRP-Gruppe Inhomogenitäten auf, in der Kontrollgruppe durchschnittlich 23,2%.

Zusammenfassend kann ein positiver Einfluss von autologem PRP auf die Wundheilung an Radialistransplantatentnahmestellen festgestellt werden. Besonders die signifikant besseren Ergebnisse innerhalb der ersten 10 Tage postoperativ in der PRP-Gruppe lassen auf eine Akzeleration der Wundheilung schließen.

### **5.2 Schlussfolgerung**

Die Herstellung von PRP ist, mit dem entsprechenden Herstellungssystem, wirtschaftlich, risikoarm (Verwendung von autologem Vollblut) und schmerzfrei (Blutabnahme und Aufbringen intraoperativ in ITN). Die Akzeptanz der Patienten unserer Studie gegenüber der Behandlung mit PRP war groß. Das autologe Thrombozytenkonzentrat in Form von PRP ist also ein – abhängig von Anreicherung und Indikation – potentes Hilfsmittel bei der Optimierung des Heilungsverlaufs tiefer komplexer Wunden. Der routinemäßige Einsatz im klinischen Alltag ist für die Zukunft denkbar.

## 6 Literatur

1. Aghaloo, T.L., Moy, P.K., and Freymiller, E.G. *Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study.* Int J Oral Maxillofac Implants. 19 (2004) 59-65
2. Albanese, A., Licata, M. E., Polizzi, B., Campisi, G. *Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration.* Immunity & Ageing 10 (2013) 23
3. Altmeyer, P., *Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin* (<http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=3740>) Stand 25.04.2015
4. Amable, P. R., Carias, R. B., Teixeira, M. V., da Cruz Pacheco, I., Correa do Amaral, R. J., Granjeiro, J. M., Borojevic, R. *Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors.* J Stem Cell Res Ther. 4 (2013) 67
5. Andreassi, A., Bilenchi, R., Biagioli, M., D'Aniello, C. *Classification and pathophysiology of skin grafts.* Clin Dermatol. 23 (2005) 332-7
6. Anitua, E., Sanchez, M., Orive, G., Andia, I., *The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields.* Biomaterials. 28 (2007) 4551-60
7. Avery, C.M., Pereira, J., Brown, A.E. *Suprafascial dissection of the radial forearm flap and donor site morbidity.* Int J Oral Maxillofac Surg. 30 (2001) 37-41
8. Bardsley, A.F., Soutar, D. S., Elliot, D., Batchelor, A. G. *Reducing morbidity in the radial forearm flap donor site.* Plast Reconstr surg. 86 (1990) 287-294
9. Baryza, M.J., Baryza, G.A. *The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability.* J Burn Care Rehabil. 16 (1995) 535-8
10. Beubler, E. in: *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis* 2011, 3. Auflage, Springer Vienna, 58-60
11. Boorman, J.G., Green, M.F. *A split Chinese forearm flap for simultaneous oral lining and skin cover.* Br J Plast Surg. 39 (1986) 179-82
12. Bootz, F., *The free forearm flap in covering defects of the pharynx and oral cavity.* Laryngorhinootologie 36 (1988) 462-6
13. Bootz, F., Preyer, S. *Microvascular tissue transplantation in plastic reconstruction of the external head-neck area.* Laryngorhinootologie, 73 (1994) 538-42
14. Broughton, G., 2nd, Janis, J.E., Attinger, C.E. *The basic science of wound healing.* Plast Reconstr Surg., 117 (2006) 12-34



15. Brown, M.T., Cheney, M. L., Gliklich, R. L., Sheffler, L. R., Varvares, M.A. *Assessment of functional morbidity in the radial forearm free flap donor site.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 122 (1996) 991-4
16. Brylinsky, C.M., *Nutrition and wound healing: an overview.* Ostomy Wound Manage. 41 (1995) 14-26
17. Bührlen, M., *Visuelle Schmerzskala* Austrian J Endocrinol Metab, 6 (2013) 7
18. Bundesärztekammer (2010/11) *Dokumentation der Weiterbildung gemäß (Muster-)Weiterbildungsordnung (MWBO) über die Facharztweiterbildung Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.*  
(<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/MLogbuch-18-FA-Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.pdf>)  
Stand 22.01.2015
19. Castillo, T.N., Pouliot, M. A., Kim, H. J., Dragoo, J. L. *Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems.* Am J Sports Med. 39 (2011) 266-71
20. Chick, L.R., *Brief history and biology of skin grafting.* Ann Plast Surg. 21 (1988) 358-65
21. Christian, M.M., Behroozan, D.S., Moy, R.L. *Delayed infections following full-face CO2 laser resurfacing and occlusive dressing use.* Dermatol Surg 26 (2000) 32-6
22. Cross, K.J., Mustoe, T.A. *Growth factors in wound healing.* Surg Clin North Am. 83 (2003) 531-45
23. Crowther, J.R. *Elisa: theory and practice.* Methods Mol Biol. 42 (1995) 1-218
24. Cutting, K.F, White, R.J. *Criteria for identifying wound infection-revisited.* Ostomy Wound Manage, 51 (2005) 28-34
25. Dragu, A., Jeffries, J., Bach, A, Horch, R. *Prinzipien der Lappenplastiken: Eine Übersicht.* CHAZ 2 (2008) 59-66
26. Eichholtz, T., Jalink, K., Fahrenfort, I., Moolenaar, W. H. *The bioactive phospholipid lysophosphatidic acid is released from activated platelets.* The Biochem J 3 (1993) 677-80
27. Endspurt Klinik, *Endspurt Klinik Skript 6* (2013) 73, Georg Thieme Verlag, Stuttgart  
(<https://books.google.de/books?id=4QaGAQAAQBAJ&pg=PA73&lpg=PA73&dq=gewebetransplantation+definition&source=bl&ots=dJJFP3y96B&sig=GPwllV9NqQnKNSI42jdnGnLmjL8&hl=de&sa=X&ei=IsX9VNL-JcjLPcWZgbAE&ved=0CCAQ6AEwADgK#v=onepage&q=gewebetransplantation%20definition&f=false>)  
Stand: 09.03.2015

28. Eppley, B.L., Woodell, J.E., Higgins, J. *Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing*. *Plast Reconstr Surg.*, 114 (2004) 1502-8
29. Estler, C.J., Schmidt, H. In: "*Pharmakologie und Toxikologie: für Studium und Praxis ; mit 281 Tabellen*", Stuttgart 2007, 7.Auflage, Schattauer-Verlag, 524-26
30. Fearmonti, R., Bond, J., Erdmann, D., Levinson, H. *A review of scar scales and scar measuring devices*. *Eplasty*, 10 (2010) 43
31. Ferrara, N., Gerber, H.P., LeCouter, J. *The biology of VEGF and its receptors*. *Nature Medicine*, 9 (2003) 669-76
32. Gevanthmaker, M., Meinel, C. (s.a.) *Medizinische Bildverarbeitung-eine Übersicht, Forschungsbericht Nr.04-3*, 10-15  
([http://hpi.de/fileadmin/user\\_upload/fachgebiete/meinel/papers/Old\\_Source/TR\\_Med\\_Bildverarbeitung.pdf](http://hpi.de/fileadmin/user_upload/fachgebiete/meinel/papers/Old_Source/TR_Med_Bildverarbeitung.pdf))  
Stand: 23.09.2015
33. Gosens, T., Den Oudsten, B. L., Fievez, E., van 't Spijker, P., Fievez, A. *Pain and activity levels before and after platelet-rich plasma injection treatment of patellar tendinopathy: a prospective cohort study and the influence of previous treatments*. *Int Orthop*. 36 (2012) 1941-6
34. Graves, D.T., Valentin-Opran, A., Delgado, R., Valente, A.J., Mundy, G., Piche, J. *The potential role of platelet-derived growth factor as an autocrine or paracrine factor for human bone cells*. *Connect Tissue Res*. 23 (1989) 209-18
35. Grinnell, F., Ho, C.H. Tamariz, E., Lee, D.J., Skuta, G. *Dendritic fibroblasts in three-dimensional collagen matrices*. *Mol Biol Cell* 14 (2003). 384-95
36. Hallock, G.G., *Refinement of the radial forearm flap donor site using skin expansion*. *Plast Reconstr Surg*. 81 (1988) 21-5
37. Hallock, G.G., *Closure of the ulnar forearm free flap donor site using a local radial forearm flap*. *Br J Plast Surg*. 45 (1992) 94-6
38. Hehn von, U. *Glossar zur Biostatistik*. (s.a.)  
([http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient\\_nach\\_Pearson](http://medistat.de/statistikberatung-glossar-artikel.php?id=Korrelationskoeffizient_nach_Pearson).)  
Stand: 06.04.2015
39. Hirner, A., Weise, K. In: "*Chirurgie*" *Hirner A., Weise K.* (Hrsg.), Georg-Thieme-Verlag, 2008, 2. Auflage, 117
40. Holmsen, H., *Significance of testing platelet functions in vitro*. *Eur J Clin Invest*. 24 (1994) 3-8
41. Hölzle F, Wolff KD, Mohr C. *Reconstructive maxillofacial surgery* *Dtsch Arztebl Int*. 47 (2008) 815-22

42. Horch, H.H., Steinau, H., U.Biemer, E., Sander, A. *Experiences with microvascular anastomosis of latissimus dorsi, forearm and dorsal foot flaps for covering defects in the area of the mouth-jaw-face* Fortschr Kiefer Gesichtschir. 35 (1990) 44-7
43. Howaldt, H.P., Vorast, H. Blecher, J.C., Reicherts, M., Kainz, M. *Results of the DOSAK tumor register.* Mund-, Kiefer- und Gesichtschir. 4 (2000). 216-25
44. Kaartinen, I.S., Valisuo, P. O., Alander, J.T., Kuokkanen, H. O. *Objective scar assessment- a new method using standardized digital imaging and spectral modelling.* Burns 37 (2011) 74-81
45. Kapalschinski, N.D., Daigeler, A.; Lehnhardt, M. *Plastische Chirurgie bei Wundheilungsstörungen.* Passion Chirurgie, 4 (2014) 1-5
46. Kastenbauer, R.K., Aguilar, E.A. In: "*Ästhetische und plastische Chirurgie an Nase, Gesicht Ohrmuschel*" Kastenbauer E.R., Tardy, M.E. (Hrsg.) Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2005, 323-4
47. Kazakos, K., et al., *The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds.* Injury, 2009. **40**(8): p. 801-5.
48. Knox, R.L., Hunt, A. R., Collins, J.C., DeSmet, M., Barnes, S. *Platelet-rich plasma combined with skin substitute for chronic wound healing: a case report.* J Extra Corporeal Technol 38 (2006) 260-4
49. Krull, E.A., *Chronic cutaneous ulcerations and impaired healing in human skin.* J Am Acad Dermatol. 12(1985) 394-401
50. Lawrence, W.T. Diegelmann, R.F. *Growth factors in wound healing.* Clin Dermatol. 12(1994) 157-69
51. Lee, H.W., Reddy, M. S., Geurs, N., Palcanis, K. G., Lemons, J. E., Rahemtulla, F. G., Ho, K. J., Chen, D. T., Davis, C. R., Feldman, D. S. *Efficacy of platelet-rich plasma on wound healing in rabbits.* J Periodontol. 79 (2008). 691-6.
52. Lindeboom, J.A., Mathura, K. R., Aartman, I. H., Kroon, F. H., Milstein, D. M., Ince, C. *Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing.* Clin oral Implants Res. 18 (2007) 133-9
53. Linß, W., Fanghänel, J. In: "*Histologie: Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie*" Linß, W., Fanghänel, J. de Gruyter(Hrsg.), Berlin-New York, 1998, Neuauflage 110-15
54. Lippert, H., Assadian, O. in *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung; 141 Tabellen,* Lippert, H (Hrsg.), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 2006, 34
55. Lo, V., Pope, E. *Amniotic membrane use in dermatology.* Int J Dermatol. 48 (2009) 935-40

56. Lutz, B.S., Wei, F. C., Chang, S. C., Yang, K. H., Chen, I. H. *Donor site morbidity after suprafascial elevation of the radial forearm flap: a prospective study in 95 consecutive cases.* Plast Reconstr Surg. 103 (1999) 132-7
57. Maeda, S., Hayashi, M., Komiya, S., Imamura, T., Miyazono, K. *Endogenous TGF-beta signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells.* EMBO J 23 (2004) 552-63
58. Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., Georgeff, K.R. *Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 85(1998) 638-46
59. Mast, B.A., Schultz, G.S. *Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds.* Wound Repair Regen. 4 (1996) 411-20
60. McGregor, A.D., *The free radial forearm flap- the management of the secondary defect.* Br J Plast Surg. 40 (1987) 83-5
61. Meland, N.B., Core, G.B., Hoverman, V.R. *The radial forearm flap donor site: should we vein graft the artery? A comparative study.* Plast Reconstr Surg. 91 (1993) 865-71
62. Mooren, R. E., Dankers, A. C., Merkx, M. A., Bronkhorst, E. M., Jansen, J. A., Stoeltinga, P. J. *The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss: an experimental study in goats.* Int J Oral Maxillofac Surg. 39 (2010) 371-8
63. Nieuwenhuis, H.K., van Oosterhout, J.J., Rozemuller, E., van Iwaarden, F., Sixma, J.J. *Studies with a monoclonal antibody against activated platelets: evidence that a secreted 53,000-molecular weight lysosome-like granule protein is exposed on the surface of activated platelets in the circulation.* Blood 70 (1987) 838-45
64. Niels Stensen kliniken GmbH 2014 (<http://www.niels-stensen-kliniken.de/typo3temp/pics/9718a44c04.jpg>) Stand 22.09.2014
65. Oesterwitz, H., Ghods, M., Geomelas, M. In: *Praktische Mikrochirurgie: Anwendungen in der Plastischen und Rekonstruktiven Chirurgie und der Urologie*, Springer, Berlin Heidelberg, 2013, 53-56
66. Orlik, J.R., Horwich, P., Bartlett, C., Trites, J., Hart, R., Taylor, S. M. *Long-term functional donor site morbidity of the free radial forearm flap in head and neck cancer survivors.* J Otolaryngol Head Neck Surg 43 (2014) 1
67. Peel, A.L., Taylor, E.W. *Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper.* Surgical Infection Study Group. Ann Roy Coll Surg 73 (1991) 385-8
68. Ramasastry, S.S., *Acute wounds.* Clin Plast Surg. 32(2005) 195-208

69. Richardson, D., Fisher, S.E., Vaughan, E.D., Brown, J. S. *Radial forearm flap donor-site complications and morbidity: a prospective study*. *PlastReconstr Surg.* 99 (1997) 109-15
70. Riediger, D., Ehrenfeld, M. *Microsurgical soft tissue transfer in the area of the mouth-jaw-face* *Fortschr Kiefer Gesichtschir.* 35 (1990) 39-44
71. Roche, Diagnostics, (s.a.) *Wissenswertes zur Gerinnung, Fragen/Antworten* ([http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia\\_ch/documents/broschueren/professional\\_diagnostics/coagulation/11672223001\\_DE\\_EA\\_Wissenswertes-zur-Gerinnung.pdf](http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/coagulation/11672223001_DE_EA_Wissenswertes-zur-Gerinnung.pdf))  
Stand: 19.01.2015
72. Rodgers, L.W., Stringer, S.P., Mendenhall, W.M., Parsons J.T., Cassisi N.J., Million, R.R. *Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth*. *Head Neck* 15 (1993) 16-19
73. Rostan, E.F., DeBuys, H.V., Madey, D.L., Pinnell, S.R. *Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin*. *Int J Dermatol.* 41(2002) 606-11
74. Rudigier, J., Meier, R. In: "*Kurzgefasste Handchirurgie: Klinik und Praxis*" Rudigier, J., Meier, R. (Hrsg.) Georg-Thieme-Verlag, 6. Ausgabe, 2014, 82-85
75. Rudolph, R., *The effect of skin graft preparation on wound contraction* *Surg Gynecol Obstet*, 142 (1976) 49-56
74. Sanchez, M., Anitua, E., Azofra, J., Andia, I., Padilla, S., Mujika, I. *Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices*. *Am J Sports Med.* 35 (2007) 245-51
76. Schinzel, H., Unimedizin Mainz (s.a.) *Bridging-Schema für die periinterventionelle Hemmung der Blutgerinnung von Patienten mit oraler Antikoagulation, modifiziert nach Schinzel, H. 2005* ([http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt\\_info/leitlinien\\_therapieschemata/bridging.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/fileadmin/kliniken/m2/Dokumente/download/arzt_info/leitlinien_therapieschemata/bridging.pdf))  
Stand. 07.04.2015)
77. Schulte W. *Centrifuged autogenous blood for the filling of large bone defects--modification of the autogenous blood method*. *Dtsch zahnarztl Z* 24 (1969) 854-7
78. Sedlacek, H.H., In: "*Immunologie – die Immunabwehr des Menschen: Schutz, Gefahren, Erkrankungen*", Walter de Gruyter GmbH (Hrsg.), De Gruyter-Verlag, Berlin, 2014, 2. Auflage, 60-62
79. Siegfried, J.M., *Strategies for identification of peptide growth factors*. *Pharmacol Ther* 56 (1992) 233-45
80. Song, R., Gao, Y., Song, Y., Yu, Y. *The forearm flap*. *Clin Plast Surg.* 9 (1982) 21-6

81. Suh, J.D., Sercarz, J.A., Abemayor, E., Calcaterra, T.C., Rawnsley, J.D., Alam, D., Blackwell, K. E. *Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction.* Arch Otolaryngol Head Neck 130 (2004) 962-6
82. Swanson, E., Boyd, J.B., Manktelow, R.T. *The radial forearm flap: reconstructive applications and donor-site defects in 35 consecutive patients.* Plast Reconstr Surg 85(1990) 258-66
83. Thanasas, C., Papadimitriou, G., Charalambidis, C., Paraskevopoulos, I., Papanikolaou, A. *Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial* Am J Sports Med 39 (2011) 2130-4
84. Thomas, D.R., *Specific nutritional factors in wound healing.* Adv Wound Care 10 (1997) 40-3
85. Toth, O., Calatzis, A., Penz, S., Losonczy, H., Siess, W. *Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood.* Thromb Haemost, 96 (2006) 781-8
86. Urken, M.L., et al., *Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review of complications.* Arch Otolaryngol Head Neck 120 (1994) 633-40
87. Voggenreiter, G., Dold, C. In: "*Wundtherapie: Wunden professionell beurteilen und erfolgreich behandeln*" Thieme-Verlag (Hrsg.), Georg-Thieme-Verlag, 2004, 93-5
88. Waiker, V.P.S., Shivalingappa, S. (2015) *Comparison between Conventional Mechanical Fixation and Use of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) in Wound Beds Prior to Resurfacing with Split Thickness Skin Graft* ([http://www.wjps.ir/files/site1/user\\_files\\_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fccbda.pdf](http://www.wjps.ir/files/site1/user_files_c1050c/veenaplastic-A-10-82-1-fccbda.pdf)) Stand: 20.01.2015
89. Weibrich, G., Hansen, T., Kleis, W., Buch, R., Hitzler, W. E. *Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration.* Bone 34 (2004) 665-71
90. Weibrich G., Kleis, W., Wagner, W., *Platelet-rich Plasma (Thrombozytenkonzentrate) in der präprothetischen Chirurgie und Implantologie- eine aktuelle Literaturübersicht.* Zahnärztliche Implantologie 19 (2003) 168
91. Wheelless, C.R. (2012) *Split Thickness Skin Grafts* ([http://www.wheellesonline.com/ortho/split\\_thickness\\_skin\\_grafts](http://www.wheellesonline.com/ortho/split_thickness_skin_grafts)) Stand: 27.02.2015
92. Whitman, D.H., Berry, D.L., Green, D.M. *Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery.* J Oral Maxillofac Surg 55(1997) 1294-9

93. Witte, M.B., Barbul, A. *Role of nitric oxide in wound repair*. Am J Surg. 183 (2002) 406-12
94. Yang, G.F., Chen, P.J., Gao, Y.Z., Liu, X.Y., Li, J., Jiang, S.X., He, S.P. *Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases*. 1981. Br J Plast Surg. 50 (1997) 162-5
95. Yang, H.S., Shin, J., Bhang, S.H., Shin, J.Y., Park, J., Im, G.I., Kim, C.S., Kim, B.S. *Enhanced skin wound healing by a sustained release of growth factors contained in platelet-rich plasma*. Exp Mol Med. (43) 2011 622-9
96. Yassibag-Berkman, Z., Tuncer, O., Subasioglu, T., Kantarci, A. *Combined use of platelet-rich plasma and bone grafting with or without guided tissue regeneration in the treatment of anterior interproximal defects* J Periodontol 78 (2007) 801-9

## 7 Anhang

### 7.1 Beurteilung der Wundheilung

<b>Pat.</b>	<i>Infektion</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Sekretion</i>	<i>Blutung</i>	<i>Nekrose</i>	<b>Gesamt</b>
<b>1</b>	0	0	0	0	0	0
<b>2</b>	0	1	0	0	0	1
<b>3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>4</b>	0	0	0	0	0	0
<b>5</b>	0	0	0	0	0	0
<b>6</b>	0	0	0	1	0	1
<b>7</b>	0	0	0	0	0	0
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0
<b>9</b>	0	0	0	0	0	0
<b>10</b>	0	0	0	1	0	1
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	0	0	0	0	0	0
<b>13</b>	0	0	0	0	0	0
<b>14</b>	0	0	0	0	0	0
<b>15</b>	0	0	0	0	0	0
<b>16</b>	0	0	1	0	0	1
<b>17</b>	0	0	0	1	0	1

**Tab. 30** Beurteilung der Wundheilung PRP-Gruppe Tag 10



---

<b>Pat.</b>	<i>Infektion</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Sekretion</i>	<i>Blutung</i>	<i>Nekrose</i>	<b>Gesamt</b>
<b>1</b>	0	0	0	0	0	0
<b>2</b>	0	0	0	0	0	0
<b>3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>4</b>	0	0	0	0	0	0
<b>5</b>	0	0	0	0	0	0
<b>6</b>	0	0	0	0	0	0
<b>7</b>	0	0	0	0	0	0
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0
<b>9</b>	0	0	0	0	0	0
<b>10</b>	0	0	0	0	0	0
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	0	0	0	0	0	0
<b>13</b>	0	0	0	0	0	0
<b>14</b>	0	0	0	0	0	0
<b>15</b>	0	0	0	0	0	0
<b>16</b>	0	0	0	0	0	0
<b>17</b>	0	1	0	0	0	1

**Tab. 31** Beurteilung der Wundheilung PRP-Gruppe Tag 60

<b>Pat.</b>	<i>Infektion</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Sekretion</i>	<i>Blutung</i>	<i>Nekrose</i>	<b>Gesamt</b>
<b>1</b>	0	1	1	0	1	3
<b>2</b>	0	0	0	0	0	0
<b>3</b>	0	1	1	1	0	3
<b>4</b>	0	0	0	1	0	1
<b>5</b>	0	0	0	1	0	1
<b>6</b>	0	0	1	0	0	1
<b>7</b>	0	1	0	0	1	2
<b>8</b>	0	0	0	0	0	0
<b>9</b>	0	0	0	0	1	1
<b>10</b>	0	0	0	0	0	0
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	0	0	0	0	0	0

Tab. 32 Beurteilung Wundheilung KG Tag 10

<b>Pat.</b>	<i>Infektion</i>	<i>Inflammation</i>	<i>Sekretion</i>	<i>Blutung</i>	<i>Nekrose</i>	<b>Gesamt</b>
<b>1</b>	0	1	0	0	0	1
<b>2</b>	0	0	0	0	0	0
<b>3</b>	0	0	0	0	0	0
<b>4</b>	0	0	0	0	1	1
<b>5</b>	0	0	0	0	0	0
<b>6</b>	0	0	0	0	0	0
<b>7</b>	0	0	0	0	0	0
<b>8</b>	0	0	1	0	0	1
<b>9</b>	0	0	0	0	0	0
<b>10</b>	0	0	1	0	1	2
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	0	0	0	0	0	0

Tab. 33 Beurteilung Wundheilung KG Tag 60

## 7.2 Beurteilung Transplantateinheilung

<i>Pat.</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Kontrak- tion</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Durchblutung im Transplantat- bereich</i>	<i>Integrität des Trans- plantats</i>	<b>Ge- samt</b>
1	0	0	1	0	1	2
2	0	0	1	0	1	2
3	1	0	1	0	1	3
4	0	0	1	0	1	2
5	1	1	1	0	0	3
6	0	0	1	0	0	1
7	1	1	1	1	1	5
8	0	0	1	1	0	2
9	0	0	1	0	1	2
10	0	0	1	0	1	2
11	0	0	1	0	1	2
12	0	0	1	0	1	2
13	0	0	1	0	1	2
14	0	0	1	1	1	3
15	0	0	1	0	1	2
16	1	1	0	0	1	3
17	1	0	1	0	0	2

Tab. 34 Beurteilung Transplantateinheilung PRP-Gruppe Tag 10

<i>Pat.</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Kontra- ktion</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Durchblutung im Transplantat- bereich</i>	<i>Integrität des Trans- plantats</i>	<b>Ge- samt</b>
<b>1</b>	0	0	0	0	0	0
<b>2</b>	1	2	1	0	0	4
<b>3</b>	0	1	0	1	0	2
<b>4</b>	0	0	0	0	0	0
<b>5</b>	1	2	1	0	0	4
<b>6</b>	0	0	0	0	0	0
<b>7</b>	1	0	1	1	1	4
<b>8</b>	1	2	1	0	0	4
<b>9</b>	0	1	0	0	0	1
<b>10</b>	1	2	0	0	1	4
<b>11</b>	0	0	0	0	0	0
<b>12</b>	1	1	1	1	0	4
<b>13</b>	0	0	0	1	1	2
<b>14</b>	1	2	1	1	0	5
<b>15</b>	1	1	1	1	0	4
<b>16</b>	0	0	0	0	0	0
<b>17</b>	1	2	1	0	0	4

Tab. 35 Beurteilung Transplantateinheilung PRP-Gruppe Tag 60

<i>Pat.</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Kontra- ktion</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Durchblutung im Transplantat- bereich</i>	<i>Integrität des Trans- plantats</i>	<b>Ge- samt</b>
<b>1</b>	0	0	1	0	0	1
<b>2</b>	0	2	1	1	1	5
<b>3</b>	1	2	1	1	0	5
<b>4</b>	0	0	1	1	1	3
<b>5</b>	1	1	1	1	0	4
<b>6</b>	0	0	1	1	1	3
<b>7</b>	1	0	1	1	1	4
<b>8</b>	0	0	1	1	1	3
<b>9</b>	1	1	1	1	0	4
<b>10</b>	1	2	1	0	1	5
<b>11</b>	0	0	1	0	0	1
<b>12</b>	0	0	1	0	1	2

Tab. 36 Beurteilung Transplantateinheilung KG Gruppe Tag 10

<i>Pat.</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Kontra- ktion</i>	<i>Transplantat- oberfläche und horizontaler Übergang zu umliegenden Hautarealen</i>	<i>Durchblutung im Transplantat- bereich</i>	<i>Integrität des Trans- plantats</i>	<b>Ge- samt</b>
<b>1</b>	1	2	1	1	0	5
<b>2</b>	1	2	1	0	0	4
<b>3</b>	1	1	1	1	0	4
<b>4</b>	1	2	1	0	0	4
<b>5</b>	1	2	1	0	0	4
<b>6</b>	1	2	1	0	0	4
<b>7</b>	1	2	1	0	1	5
<b>8</b>	1	2	1	0	0	4
<b>9</b>	1	1	1	1	0	4
<b>10</b>	1	2	1	1	1	6
<b>11</b>	0	1	0	0	0	1
<b>12</b>	1	1	1	0	0	3

Tab. 37 Beurteilung Transplantateinheilung KG Tag 60

**7.3 Beurteilung Vancouver Scar Scale**

<b>Pat.</b>	<i>Pigmentierung</i>	<i>Elastizität</i>	<i>Höhe</i>	<i>Durchblutung</i>	<i>Gesamt</i>
<b>1</b>	2	2	1	1	6
<b>2</b>	3	2	0	3	8
<b>3</b>	2	2	1	2	7
<b>4</b>	3	2	0	2	7
<b>5</b>	2	2	1	2	7
<b>6</b>	2	2	0	2	6
<b>7</b>	2	2	0	3	7
<b>8</b>	2	2	1	2	7
<b>9</b>	2	2	0	3	7
<b>10</b>	2	2	0	3	7
<b>11</b>	2	2	0	2	6
<b>12</b>	2	2	1	3	8
<b>13</b>	2	2	0	3	7
<b>14</b>	3	2	0	2	7
<b>15</b>	2	2	0	1	5
<b>16</b>	2	2	0	3	7
<b>17</b>	2	2	0	3	7

**Tab. 38** Beurteilung VSS PRP-Gruppe Tag 10

<b>Pat.</b>	<i>Pigmentierung</i>	<i>Elastizität</i>	<i>Höhe</i>	<i>Durchblutung</i>	<i>Gesamt</i>
<b>1</b>	0	0	0	0	0
<b>2</b>	2	2	0	0	4
<b>3</b>	3	3	1	1	8
<b>4</b>	2	2	0	2	6
<b>5</b>	0	0	1	0	1
<b>6</b>	0	3	0	0	3
<b>7</b>	2	3	0	1	6
<b>8</b>	2	0	0	0	2
<b>9</b>	0	1	1	0	2
<b>10</b>	0	0	0	2	2
<b>11</b>	2	3	0	1	6
<b>12</b>	0	1	0	0	1
<b>13</b>	0	3	0	1	4
<b>14</b>	2	1	0	0	3
<b>15</b>	3	1	0	0	4
<b>16</b>	3	3	0	2	8
<b>17</b>	2	2	0	1	5

**Tab. 39** Beurteilung VSS PRP-Gruppe Tag 60



<b>Pat.</b>	<i>Pigmentierung</i>	<i>Elastizität</i>	<i>Höhe</i>	<i>Durchblutung</i>	<i>Gesamt</i>
<b>1</b>	2	2	0	2	6
<b>2</b>	2	2	1	3	8
<b>3</b>	2	2	1	3	8
<b>4</b>	2	2	1	2	7
<b>5</b>	2	2	0	2	6
<b>6</b>	2	2	1	2	7
<b>7</b>	2	2	0	2	6
<b>8</b>	2	2	0	2	6
<b>9</b>	2	2	0	2	6
<b>10</b>	2	2	1	3	8
<b>11</b>	2	2	0	3	7
<b>12</b>	2	2	1	2	7

**Tab. 40** Beurteilung VSS KG Tag 10

<b>Pat.</b>	<i>Pigmentierung</i>	<i>Elastizität</i>	<i>Höhe</i>	<i>Durchblutung</i>	<i>Gesamt</i>
<b>1</b>	2	3	1	0	6
<b>2</b>	2	1	0	0	3
<b>3</b>	2	2	1	0	5
<b>4</b>	2	4	1	2	9
<b>5</b>	2	2	0	0	4
<b>6</b>	2	3	1	1	7
<b>7</b>	2	3	1	1	7
<b>8</b>	2	2	0	0	4
<b>9</b>	0	2	1	0	3
<b>10</b>	2	4	2	2	10
<b>11</b>	0	0	1	0	1
<b>12</b>	3	2	1	2	8

**Tab. 41** Beurteilung VSS KG Tag 60

**7.4 Wundanamnese und Risikofaktoren**

<b>Patient</b>	<i>Nikotinabusus</i>	<i>Alkoholabusus</i>	<i>Diabetes</i>
<b>1</b>	1	0	0
<b>2</b>	0	1	0
<b>3</b>	1	1	0
<b>4</b>	1	0	0
<b>5</b>	1	0	0
<b>6</b>	1	0	0
<b>7</b>	1	0	0
<b>8</b>	1	0	0
<b>9</b>	1	0	1
<b>10</b>	0	0	0
<b>11</b>	0	0	0
<b>12</b>	1	0	0
<b>13</b>	1	0	1
<b>14</b>	1	1	0
<b>15</b>	0	0	0
<b>16</b>	1	0	1
<b>17</b>	1	0	0

**Tab. 42** Risikofaktoren innerhalb der PRP-Gruppe

---

<b>Patient</b>	<i>Nikotinabusus</i>	<i>Alkoholabusus</i>	<i>Diabetes</i>
<b>1</b>	1	0	1
<b>2</b>	1	0	0
<b>3</b>	1	0	0
<b>4</b>	1	0	1
<b>5</b>	0	0	0
<b>6</b>	0	0	0
<b>7</b>	1	1	0
<b>8</b>	1	0	0
<b>9</b>	1	0	0
<b>10</b>	1	1	0
<b>11</b>	0	0	1
<b>12</b>	1	0	0

**Tab. 43** Risikofaktoren innerhalb der KG

## 8 Curriculum Vitae

### Persönliches

Name	Christiane Müller
Geburtsdatum	21.09.1984
Geburtsort	Nürnberg

### Schule

1991- 1995	Theodor- Billroth- Grundschule Nürnberg
1995- 2004	Willstätter- Gymnasium Nürnberg, Abitur

### Studium

2005- 2006	Studium der Zahnmedizin an der Universität Ulm
2006/7- 2011	Studium der Zahnmedizin an der LMU München, Abschluss mit dem Staatsexamen
2011	Approbation als Zahnärztin

### Berufliche Tätigkeit

04/2011-12/2015	Tätigkeit als Ausbildungs-/Entlastungsassistentin und in Praxen in München und Nürnberg
01/2016 – heute	angestellte Zahnärztin bei Zahnärzte Deigner und Gehrig