Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Plastische Operationen der Universität zu Lübeck

Direktorin: Fr. Prof. Dr. med. B. Wollenberg

EINFLUSS DES SILIKONGELS DERMATIX™ AUF STANDARDISIERTE, OPERATIVE NARBENBILDUNG AM THORAX

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Mareen Riedel
aus Bremen

Lübeck 2013

1. Berichterstatterin: Fr. Prof. Dr. med. BarbaraWollenberg

2. Berichterstatter: Hr. Prof. Dr. med. Josef Hoch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.01.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

MEINEM VATER GEWIDMET

INHALT

1. EINLEITUNG 1

1.1 PHYSIOLOGIE DER KUTANEN WUNDHEILUNG 1
1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER NARBENBILDUNG 3
1.3 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN VON KOSMETISCH UNBEFRIEDIGENDEN NARBEN 6
1.4 OHRMUSCHELREKONSTRUKTION MIT AUTOLOGEM RIPPENKNORPEL 7
1.5 STUDIENDESIGN 9
1.6 FRAGESTELLUNG 9

2. MATERIAL UND METHODEN 10

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV 10
2.1.1 GESAMTES KOLLEKTIV 10
2.1.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV 10
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 10
2.3 AUFKLÄRUNGSBOGEN UND ANWENDUNGSBESCHREIBUNG 10
2.4 STUDIENABBRUCH 11
2.5 EVALUATIONSBOGEN 11
2.6 PATIENTENAKTE 12
2.7 SUBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG 13
2.8 OBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG 15
2.8.1 HAUTELASTIZITÄT: OPTISCHE MESSUNG UNTER SOG MITTELS CUTOMETER SEM 474® 16
2.8.2 BESTIMMUNG DER HAUTFEUCHTIGKEIT: ELEKTRISCHE KAPAZITÄT MITTELS CORNEOMETER® 18
2.8.3 BESTIMMUNG DER HAUTFARBE: SPEKTRALE FARBMESSUNG IM L*A*B*-SYSTEM MITTELS CHROMA METER® CR-200, ERYTHEM- UND MELANININDICES MITTELS MEXAMETER® 19
2.9 EXPERIMENTELLE NARBENBEURTEILUNG 21

3. ERGEBNISSE 22

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV 22
3.2 COMPLIANCE 23
3.3 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV 24
3.4 SUBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG 24
3.4.1 GESAMTES KOLLEKTIV 24
3.4.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV 26
3.5 OBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG 28
3.5.1 HAUTELASTIZITÄT: OPTISCHE MESSUNG UNTER SOG MITTELS CUTOMETER SEM 474® 28
3.5.1.1 VISKO-ELASTISCHER ANTEIL (R6) 28
3.4.1.2 RELATIVE ELASTIZITÄT 30
3.4.1.3 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV 32
3.5.2 BESTIMMUNG DER HAUTFEUCHTIGKEIT: ELEKTRISCHE KAPAZITÄT MITTELS CORNEOMETER® 33
3.5.2.1 GESAMTES KOLLEKTIV 33
3.5.2.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV 35

3.5.3 BESTIMMUNG DER HAUTFARBE 36
*3.5.3.1 SPEKTRALE FARBMESSUNG IM L*A*B*-SYSTEM MITTELS CHROMA METER®* 36
*3.5.3.2 PRÄBUPERTÄRES KOLLEKTIV BEI DER SPEKTRALEN FARBMESSUNG IM L*A*B*-SYSTEM MITTELS CHROMA METER®* 40
3.5.3.3 ERYTHEM- UND MELANINIDICES MITTELS MEXAMETER® 41
3.5.3.4 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV BEI DEN ERYTHEM- UND MELANINIDICES MITTELS MEXAMETER® 46
3.6 EXPERIMENTELLE NARBENBEURTEILUNG 47

4. DISKUSSION 48
4.1 STUDIENDESIGN 48
4.2 VALIDITÄT DER UNTERSUCHUNGEN 49
4.3 DISKUSSION DER ERGBNISSE UND VERGLEICH MIT DER LITERATUR 51
4.4 SCHLUSSFOLGERUNG 56

5. ZUSAMMENFASSUNG 58

6. LITERATURVERZEICHNIS 59

7. ANLAGEN 67
7.1 AUFKLÄRUNGSBOGEN 67
7.2 EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG 69
7.3 ANWENDUNGSBESCHREIBUNG 70
7.4 EVALUATIONSBOGEN 71
7.5 PATIENTENAKTE 72
7.6 MATERIAL UND METHODIK ZUR EXPERIMENTELLEN NARBENBEURTEILUNG 74
7.6.1 BOUINSCHE LÖSUNG 74
7.6.2 RNALATER 75
7.6.3 STICKSTOFF 75
7.6.4 HISTOLOGISCHE NARBENBEURTEILUNG 75
7.6.4.1 FÄRBUNGEN 76
7.6.4.2 HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG 76
7.7 INFORMATIONSBROSCHÜRE VON DERMATIX™ 78

8. DANKSAGUNG 80

9. LEBENSLAUF 81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a*	Erythembildung und Vasodilatation mittels Chroma Meter® CR-200
Abb.	Abbildung
B	Bouinsche Lösung
b*	bräunungsbedingte Hautveränderungen mittels Chroma Meter® CR-200
bzw.	beziehungsweise
EGF	epidermal growth factor
EI	Erythemindex
FGF	fibroblast growth factor
HF	Hautfeuchtigkeit
HNO	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
KGF	keratinocyte growth factor
L*	Helligkeit mittels Chroma Meter® CR-200
MI	Melaninindex
n	Patientenanzahl
NO	Stickstoff
OMA 1	Ohrmuschelaufbau Teil 1
OMA 2	Ohrmuschelaufbau Teil 2
PDGF	platelet-derived growth factor
R	RNAlater
R6	visko-elastischer Anteil [Uv/Ue] mittels Cutometer SEM 474
R7	relative Elastizität [Ur/Uf] mittels Cutometer SEM 474
subj.	subjektiv
Tab.	Tabelle
TGF	transforming growth factor
TGF-beta2	transforming growth factor-beta 2
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinases
VAS	Visual Analogue Scale
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Jeder invasive Eingriff, bei dem ein Hautschnitt durchgeführt wird, ist mit einer anschließenden Wundheilung und Narbenbildung verbunden. Nach wie vor stellt die minimalste Ausbildung und Ausprägung von Narben nach Eingriffen in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie eines der entscheidenden Erfolgskriterien, sowohl für den Patienten, als auch für den behandelnden Arzt dar. In diesem Teilbereich der Chirurgie steht für Patienten in vielen Fällen eine kosmetische Korrektur der als störend empfundenen Narbe im Vordergrund.

Die Prävention und Therapie hypertropher, keloider oder kosmetisch unbefriedigender Narben ist eine aufwendige, langwierige und nicht selten unbefriedigende Prozedur.

Seit der Einführung von Silikonfolien 1983 und silikonhaltiger Gele steht sowohl dem Arzt als auch dem Patienten eine vermeintlich neue nicht invasive Therapieoption mit dem Ziel der kosmetischen Narbenreduktion offen [1-2]. In den bisher durchgeführten deskriptiven Studien über die Wirkung von silikonhaltigen Narbentherapeutika war jedoch entweder nur eine tierexperimentelle [3] oder eine vergleichende Untersuchung in teilweise unzureichenden standardisierten Modellen möglich, wie eine Metaanalyse von O'Brien und Pandit 2006 zeigte [4].

In der vorliegenden prospektiven, standardisierten und randomisierten Studie wurde erstmals das Silikongel Dermatix™ in einem homogenen Kollektiv über einen definierten Zeitraum mit intraindividueller Kontrolle angewendet. Dieses Kollektiv aus Patienten mit kongenitaler Mikrotie unterzog sich an der Lübecker Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde einer plastischen Ohrmuschelrekonstruktion mit autologem Rippenknorpel.

1.1 PHYSIOLOGIE DER KUTANEN WUNDHEILUNG

Ziel der physiologischen kutanen Wundheilung ist es, einen Defekt der Hautschichten zu verschließen und somit die Integrität des Gewebes wiederherzustellen.

So lässt sich die Wundheilung, an der mehrere Faktoren, wie u.a. Blut- und Parenchymzellen, extrazelluläre Matrixkomponenten und lösliche Mediatoren beteiligt sind, mit ihrer abschließenden Narbenbildung kaskadenähnlich darstellen [5-9]. Hierbei

laufen die im Folgenden beschriebenen Wundheilungsphasen schematisch nacheinander ab, obwohl sie in vivo zumeist überlappend beziehungsweise parallel im Wundgebiet vorliegen [10].

Die primäre Hämostase mit der Ausbildung eines Fibrinnetzes leitet die Defektschließung ein. Ihr folgend spricht man von der ersten Wundheilungsphase als exsudative Phase oder resorptive Phase (Abb.1 (1)). Durch Chemotaxis, vorgerufen durch z.B. Komplementfaktoren und Thrombozytenfaktoren, immigrieren nur wenige Stunden nach einer Verletzung u.a. Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten in das Wundgebiet und reinigen das Gebiet durch immunologische Prozesse, wie z.B. Phagozytose. Durch Freisetzung von Mediatorstoffen rufen diese Zellen aber auch das Bild einer klassischen, jedoch lokal begrenzten Entzündung hervor. So bedingen u.a. Histamin und Prostaglandin E2 eine Endotheldilatation und somit eine Verlangsamung des Blutstromes, so dass weitere Zellen und Plasmaproteine das Endothel durchdringen können und sowohl antibakteriell, antiviral als auch phagozytotisch aktiv werden können [5-7, 9, 11-14].

Ab ungefähr dem 8. Tag der Wundheilung spricht man von der Proliferationsphase, die im Schnitt weitere 7 Tage andauert (Abb.1 (2)). Im zentralen Mittelpunkt steht hier v.a. die Angiogenese, die Proliferation von Fibroblasten und deren Kollagensynthese und die Migration und Proliferation von Keratinozyten, die für den endgültigen Wundverschluss zuständig sind. Die Angiogenese wird u.a. aus den *fibroblast growth factors* (FGFs), der v.a. aus aktivierten Makrophagen freigesetzt wird, gefördert. FGFs und andere angiogenetische Substanzen bilden die Leitschiene für die Migration von Fibroblasten, Adventitiazellen und Adipozyten. Fibroblasten werden durch Fibrinspaltprodukte angelockt und v.a. durch den *platelet-derived growth factor* (PDGF), der von Thrombozyten und geschädigten Endothelzellen sezerniert wird, zur Proliferation und Kollagensynthese angeregt [5-6, 8-9, 11, 13]. Keratinozyten beginnen währenddessen an den Wundrändern zu proliferieren und in das Wundgebiet zu wandern. Unterstützt wird deren Proliferation und Anheftung an das Wundbett durch einige Wachstumsfaktoren wie *keratinocyte growth factor* (KGF) und *epidermal growth factor* (EGF) [13]**.** Es zeigt sich also ein komplexer Zusammenhang zwischen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, Wachstumsfaktoren (FGFs, PDGF, TGFs usw.), Proteasen und auch Wachstumsinhibitoren wie z.B. *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMPs) [5, 7-9, 11].

Die abschließende Phase der Wundheilung wird als Reparationsphase bezeichnet, die Wochen bis Monate dauern kann (Abb.1 (3a)). Die Wunde wird weiter mit Bindegewebe aufgefüllt und es kommt abschließend zu einer Reorganisierung der extrazellulären Matrix und dem endgültigen Umbau zum Narbengewebe (Abb.1 (3b)) [5, 7-9, 11].

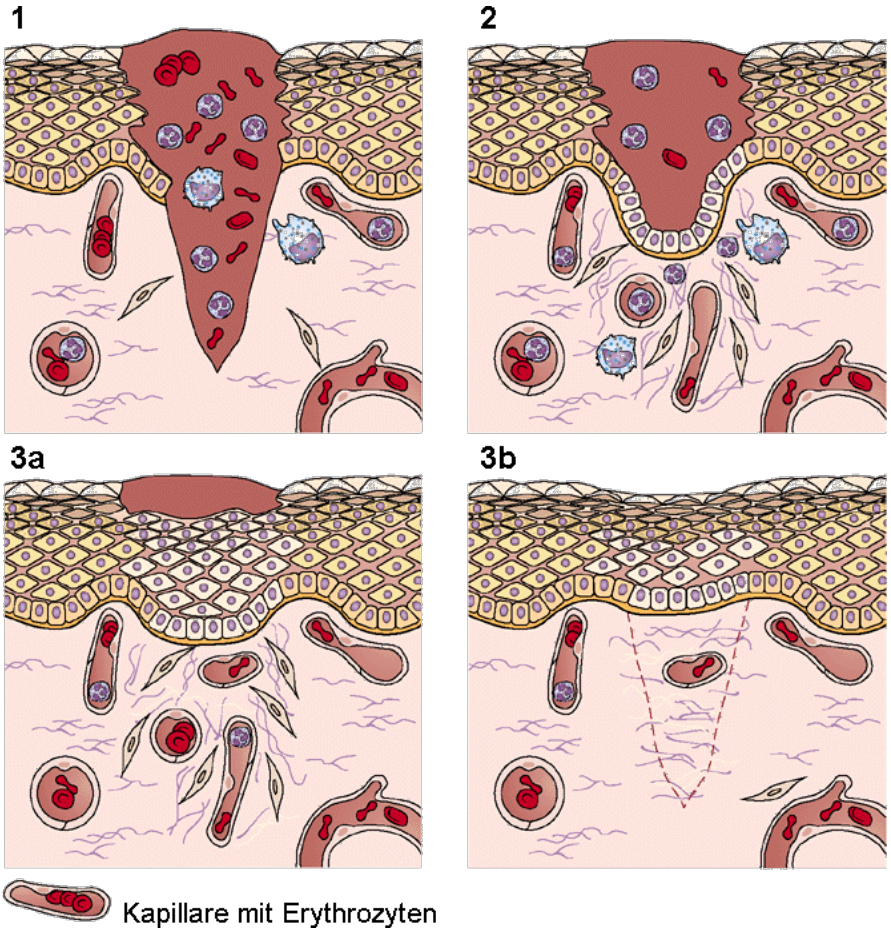


Abb.1: Phasen der Wundheilung (1) exsudative Phase der Wundheilung, (2) Proliferationsphase, (3a) Reparationsphase, (3b) Narbe [15]

1.2 Pathophysiologie der Narbenbildung

Das Ziel der primären Wundheilung ist in der Regel eine feine strichförmige, normal pigmentierte und kosmetisch unauffällige Narbe, die ohne eine Funktionseinschränkung einhergeht [5, 16].

Um die Narbenbildung positiv zu beeinflussen, ist es wichtig, dass die Wirkung von Zug- und Scherkräften auf die Wundränder reduziert, der Verlauf der Langerschen Spaltlinien berücksichtigt und eine Infektion der Wunde verhindert werden [5].

Ist der Umbau zum Narbengewebe erfolgt, lässt sich die Narbe nach unterschiedlichen Gesichtspunkten beurteilen. Die ideale Narbe wird beschrieben als reife Narbe, die sich als hell und flach zur umliegenden Haut charakterisiert [17]. Histologisch zeigt sich das Bild von zufällig angeordneten, relaxierten Kollagenfaserbündeln (Abb.2) [18-19].

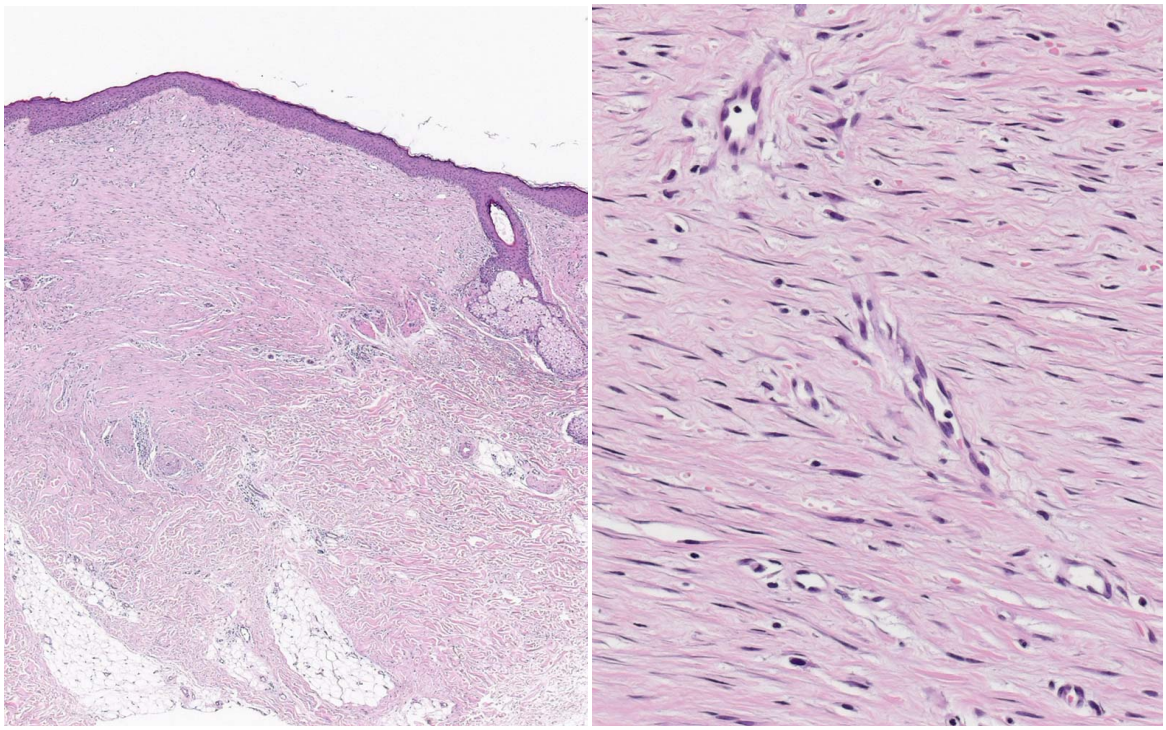


Abb. 2: Regelrechte Hautnarbe nach Exzision eines Plattenepithelkarzinoms an der Wange. Fibroblastenreiche dermale Narbe mit Einschluss kapillärer Gefäße. HE-Färbung, links: 25er Vergrößerung, rechts: 400er Vergrößerung [20].

Ihr gegenüber stehen die unreife Narbe, hypertrophe Narben und als Sonderform der Narbenbildung das Keloid.

Die unreife Narbe wird charakterisiert als rote, leicht erhabene, teilweise juckende oder schmerzende Narbe [17]. Oftmals entwickeln sich diese Narben im zeitlichen Verlauf über Monate normal. Sie flachen ab und nehmen eine ähnliche Pigmentierung wie die umliegende Haut an. Die Narbe kann allerdings nicht nur als erhaben, sondern auch als eingezogen imponieren. Verantwortlich für diese Narbenkontraktion während der Involutionsvorgänge scheint sowohl die Umwandlung von Fibroblasten zu Fibrozyten zu sein, als auch die Einwirkung von Kollagenasen [18].

Hypertrophe Narben sind charakterisiert als rote, erhabene Narben, die teilweise juckend und schmerzend sein können, den Rand des OP-Schnittes allerdings nicht überschreiten. Hypertrophe Narben können überall lokalisiert sein, bei jedem Hauttyp auftreten und mit einer Funktionseinschränkung einhergehen [17]. Sie entwickelt sich in der Regel innerhalb von einigen Wochen bis zu 6 Monaten nach der Operation und kann sich stark vergrößern. Innerhalb von zwei Jahren ist in der Regel mit einer spontanen, aber langsamen Rückbildung zu rechnen. Histologisch dominieren hypertrophe Narben durch wellenförmige, langgestreckte und parallel zur Epidermis verlaufende Kollagenfaserbündel. Es sind vermehrt Fibroblasten, die α-Aktin positive glatte Muskulatur aufweisen, vorhanden und es zeigt sich eine geringere Dichte an Fibrillin-1 als in normalen Hautarealen [21]. Während der Reparationsphase der Wundheilung werden die Strukturproteine vor allem durch Kollagen Typ I ersetzt [18].

Keloide charakterisieren sich durch eine tumorartige Bindegewebsproliferation, die sich über den Rand des ursprünglichen OP-Schnittes ausbreitet [18]. Sie weisen eine Rötung auf, sind schmerzhaft und verursachen Juckreiz und ein starkes Spannungsgefühl [10]. Keloide können ebenso wie hypertrophe Narben überall möglich sein, jedoch treten sie bevorzugt im Bereich des Sternums und an Ohrläppchen auf. Die Inzidenz von

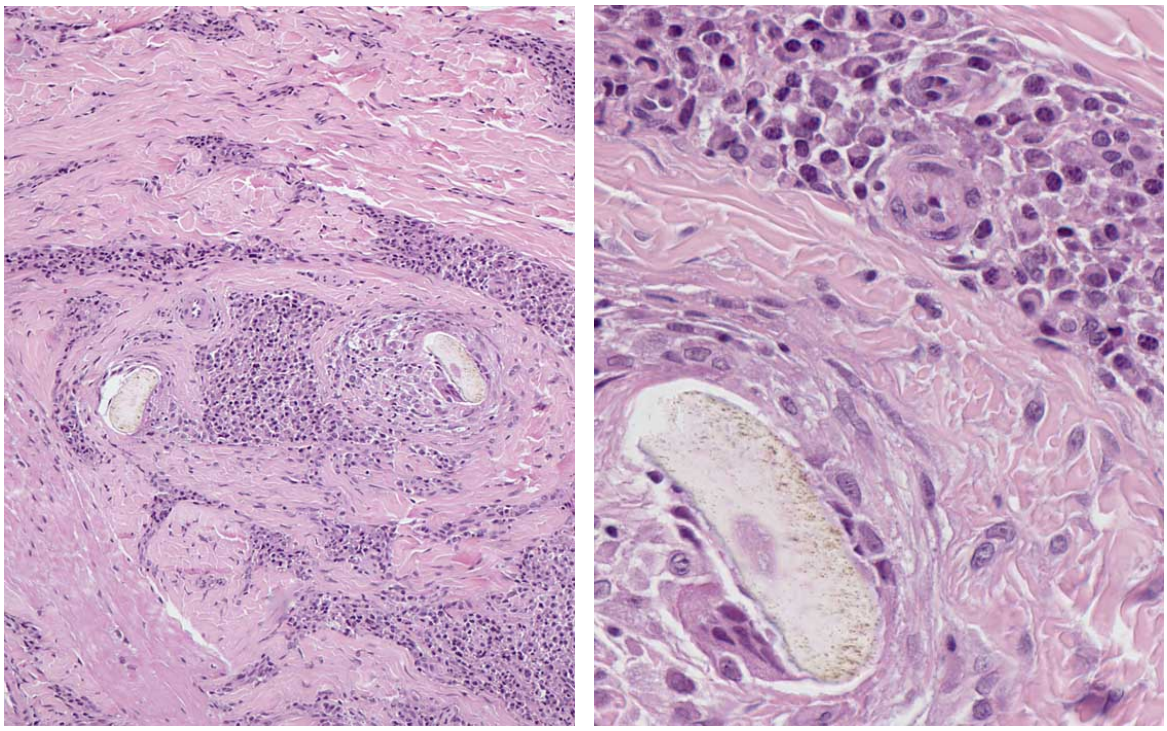


Abb**. 3: Ausgedehnte keloidartige Narbe** und narbige Alopezie im Nackenbereich. Dichtes noduläres überwiegend plasmazelluläres Entzündungsinfiltrat. Dazwischen Fibrosestränge und Reste von Haarschäften umgeben von einer granulomatösen Entzündung von Riesenzellen. HE-Färbung, links: 100er Vergrößerung, rechts: 400er Vergrößerung [20].

Keloiden scheint in einem Zusammenhang mit einer steigenden Pigmentierung der Haut in Verbindung zu stehen [22]. Keloide können sich nicht spontan zurückbilden und treten oftmals nach chirurgischer Exzision wieder auf. Histologisch zeigt sich ebenfalls das Bild von parallel angeordneten dicken Kollagenfaserbündeln (Abb.3)

Jedoch ist die Dermis stark verbreitert und es zeigen sich subepidermale noduläre Fibrosen [23]. Auch hier ist die Dichte von Fibrillin-1 geringer als in normalen Hautarealen, jedoch wurde kein Unterschied zwischen hypertrophen Narben und Keloiden gefunden [24]. Die extrazellulären Matrixkomponenten dominieren hier durch einen erhöhten Anteil von Kollagen Typ I und Typ III und zeugen von einem gestörten *remodelling[18]*.

1.3 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN VON KOSMETISCH UNBEFRIEDIGENDEN NARBEN

In der klinischen Praxis steht dem behandelnden Arzt eine Vielzahl von invasiven als auch nicht invasiven Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Welche Möglichkeit der Narbenbehandlung gewählt wird, muss mit dem Patienten und individuell auf ihn abgestimmt werden. Die oftmals schnellste Möglichkeit stellt die chirurgische Narbenexzision dar. Es muss aber dabei erwähnt werden, dass durch die Entfernung des Narbengewebes, durch die Vorschublappenplastik und durch das Adaptieren von möglichst spannungsfreien Wundrändern die neue Narbe länger wird als die vorherige [5]. Weitere invasive Behandlungsformen stellen die Kryotherapie, Lasertherapie, Bestrahlung und Unterspritzungen mit z.B. Kortikoiden oder 5-Fluoruracil dar. Im Gegensatz dazu stehen beispielsweise konservative Behandlungsformen wie Kompression des Narbengewebes, steroidhaltige Salben und Cremes, Polyurethan-Pflaster und andere Silikonpräparate wie Cremes zur Verfügung [1-2, 4, 25-33]. Auf eine detailierte Erläuterung dieser Behandlungsformen soll hier, bis auf die Silikonpräparate, verzichtet werden.

Silikonpräparate stehen in Form von Silikonfolien, Silikongelkissen und Silikongelen zur äußeren Anwendung zur Verfügung. In dieser Studie wurde das Narbengewebe mit dem Silikongel Dermatix™ der Firma Valeant behandelt (Anlage 7.7). Die Wirkung wird von der Firma postuliert mit einem Erhalt des Feuchtigkeitsgleichgewichtes des Gewebes und mit der unterstützenden Wiederherstellung der verletzten Hautoberfläche. Die Narben sollen bei regelmäßiger Anwendung über

mindestens zwei Monate sowohl flacher als auch weicher und glatter werden. Hinzu sollen rote oder dunkelgefärbte Narben deutlich verblassen [34].

In den bisher durchgeführten und veröffentlichten Studien konnte der eindeutige Wirkmechanismus der Silikonpräparate noch nicht vollständig geklärt werden, wobei ein verminderter transepidermaler Wasserverlust als ursächlich für die Wirkung angesehen wird. Durch diese Hydrierung soll es zu einer Reduktion der Angiogenese oder kapillären Durchblutung im Narbengebiet kommen. Als Folge wird eine Abnahme der Kollagengrundsubstanz durch verminderte Kollagensynthese, sowie eine Downregulation von TGF-beta2 diskutiert [1-2, 25-30, 35-38].

1.4 Ohrmuschelrekonstruktion mit autologem Rippenknorpel

Die Rekonstruktion der Ohrmuschel mit autologem Rippenknorpel erfolgt in der Lübecker Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in 2-3 Schritten. Im ersten Operationsschritt wird über einen ca. 4 -5 cm langen Hautschnitt am Rippenbogen Knorpel gewonnen, der zu einem Ohrgerüst geschnitzt und in eine subkutane Hauttasche in der Ohrregion eingebracht wird.

Hierzu wird nach Palpation der Spitze der 8. Rippe auf dem knorpeligen Rippenbogen ein 4 -5 cm langer, parallel zum Rippenbogen und bis auf Höhe der 8. Rippe verlaufender Hautschnitt gesetzt. Nach Durchtrennen des subkutanen Fettgewebes wird zunächst in allen Richtungen eine auf der präkostalen Muskulatur verlaufende subkutane Tasche präpariert. Diese wird bis auf einen Gesamtdurchmesser von 10 - 15 cm erweitert. Anschließend wird die präkostale Muskulatur auf dem Rippenbogen gespalten und eine Tasche auf den Rippen angelegt. Die knorpeligen Anteile der 7. - 9. Rippe werden daraufhin teils scharf und teils stumpf ausgelöst und entnommen. Aus diesen Knorpelanteilen wird das Grundgerüst der späteren Ohrmuschel geschnitzt und durch Verbinden mit Drahtnähten aufgebaut. Dieses individuell angefertigte Knorpelgerüst wird in eine zuvor präparierte Hauttasche in der Ohrregion eingebracht (Abb.4).

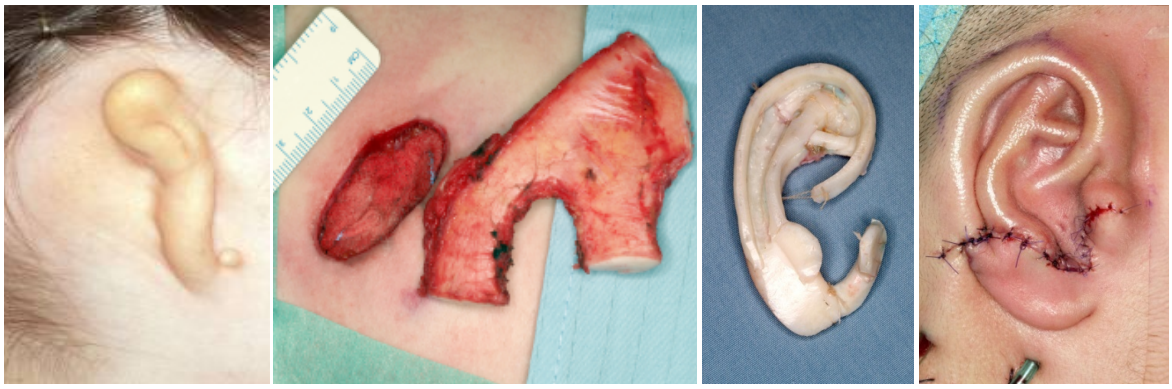


Abb.4: (1) Mikrotie °III, (2) Rippenknorpelentnahmestelle der linken Thoraxseite mit gewonnener 6. und 7. Rippe, (3) Ohrmuschelgerüst aus Rippenknorpel, (4) Rekonstruiertes Ohr nach erstem Operationsschritt.

Bei diesem 1. Schritt wird bewusst Knorpel zurückbehalten. Dieser überschüssige Knorpel wird bis zu seiner weiteren Verwendung im Rahmen des zweiten Rekonstruktionsschrittes in eine subkutane Tasche an der Entnahmestelle am Thorax eingelagert (Abb.5). Nach Einlage einer 8er Redon-Drainage erfolgt ein zweischichtiger Wundverschluss durch eine subkutane Naht mit 3-0 Vicryl® der Firma Ethicon und einer spannungsfreien intrakutanen Naht mit 5-0 PDS® der Firma Ethicon. Es erfolgt intraoperativ eine Zügelung der Entnahmestelle mittels Steristrips bis zum Entfernen des intrakutanen Fadens am 7. postoperativen Tag.

Abb.5: Subkutanes Knorpeldepot mit der zu gewinnenden Thoraxnarbe 3 Monate nach Rippenknorpelentnahme im Rahmen des 1. Rekonstruktionsschrittes (ohne Dermatix^{TM}-Behandlung).

Nach drei Monaten wird beim 2. Rekonstruktionsschritt das thorakale Knorpeldepot wiedereröffnet, der Knorpelrest entnommen und zu einem Keil für das Abstellen der neuen Ohrmuschel gearbeitet. Hierbei wird die alte Narbe entlang der unverletzten Haut umschnitten, um eine erneute, möglichst dezente Narbenbildung durch Verschließen im

Bereich von frischem und nicht atrophem Gewebe zu gewährleisten. Es erfolgt hierzu wiederum die Bildung einer kleinen Hauttasche von ca. 10 cm Durchmesser, um einen möglichst spannungsfreien Wundverschluss zu erreichen. Im Anschluss wird die Wunde zweischichtig im oben beschriebenem Verfahren verschlossen.

1.5 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, pseudonymisierte, nicht verblindete Studie. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten behandelten jeweils die eine Hälfte der Thoraxnarbe über 3 Monate mit dem Silikongel Dermatix^{TM}, während die zweite Hälfte der Thoraxnarbe als unbehandelte interne Kontrolle diente. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck beurteilt und genehmigt (Aktenzeichen 05-137). Eine zusätzliche Registrierung der Studie unter ClinicalTrial.gov erfolgte unter der ID NCT00565552.

1.6 FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wertigkeit von Dermatix^{TM} in der präventiven Behandlung von Narbenbildung zu untersuchen. Jede Narbe stellte ihre eigene interne Kontrolle dar und wurde subjektiv durch einen Summenscore (Visual Analogue Scale nach Beausang) und objektiv durch computergestützte Messverfahren gewertet. Hierzu wurden das Cutometer®SEM 474 zur Messung der Hautelastizität, das Corneometer ® CM 820 zur Messung der Hautfeuchtigkeit und zur Messung der Hautfarbe sowohl das Chroma Meter® CR-200 als auch das Mexameter® MX 16 verwendet.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

2.1.1 GESAMTES KOLLEKTIV

Alle Patienten, bei Minderjährigen auch deren Eltern, die sich in der Zeit von Oktober 2006 bis März 2008 an der Lübecker Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, einer Ohrmuschelrekonstruktion mit autologem Rippenknorpel unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten.

2.1.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV

In der Literatur wird der Einfluss der hormonellen Umstellung auf die Narbenbildung im Rahmen der Pubertät kontrovers diskutiert [39]. Daher wurde in dieser Studie neben dem Gesamtkollektiv auch die Gruppe der 9- bis 10-jährigen Patienten statistisch erfasst.

2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Bei den Patienten durfte keine Allergie auf die Inhaltsstoffe des Silikongels Dermatix™ vorliegen. Es wurden nur gesunde Patienten ohne Begleiterkrankungen eingeschlossen. Insbesondere Diabetes mellitus oder Gefäßerkrankungen wurden als Ausschlusskriterien angesehen. Hinzu musste der Faden am 7. postoperativen Tag vollständig entfernt werden können und es durfte sich keine Fremdkörper- oder Entzündungsreaktion im Wundgebiet zeigen.

2.3 AUFKLÄRUNGSBOGEN UND ANWENDUNGSBESCHREIBUNG

Die Patienten erhielten im Rahmen des Aufklärungsgespräches einen Aufklärungsbogen und eine detaillierte Beschreibung über die Anwendung von Dermatix™ mit einer deutlichen Markierung des zu behandelnden Narbenanteils.

Der Aufklärungsbogen enthält Informationen über das Studiendesign, den Studienablauf, die ärztliche Schweigepflicht und die Verblindung der Patientendaten

(Anlage: 7.1). Mit der Unterschrift des Patienten oder des Erziehungsberechtigten erklärten diese sich mit der Behandlung von Dermatix™ einverstanden und stellten die gesamte Narbe vor und nach Exzision der Forschung zur Verfügung (Anlage: 7.2). Ebenso versicherten sie, dass sie den Aufklärungsbogen verstanden haben und ihnen bewusst sei, dass die Therapie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne einen Nachteil beendet werden durfte.

In der Anwendungsbeschreibung wurden die Patienten und deren Eltern angewiesen, das Gel zweimal täglich dünn auf die ermittelte Narbenhälfte aufzutragen, nachdem diese mit Wasser und einer milden hautfreundlichen Seife gereinigt, und vorsichtig getrocknet wurde. Das Gel sollte möglichst dünn von der medianen Narbe hin nach lateral aufgetragen werden und vier bis fünf Minuten an der Luft getrocknet werden. Bei Auftreten von Rötungen, Schmerzen oder Hautirritationen wurden die Patienten angehalten, die Therapie abzusetzen und sich an einen Arzt bzw. Apotheker am Heimatort und direkt an den Prüfarzt zu wenden (Anlage: 7.3).

2.4 STUDIENABBRUCH

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen wurde die Anwendung von Dermatix™ abgesetzt. Die Teilnahme an der Studie durfte von den Patienten jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden.

2.5 EVALUATIONSBOGEN

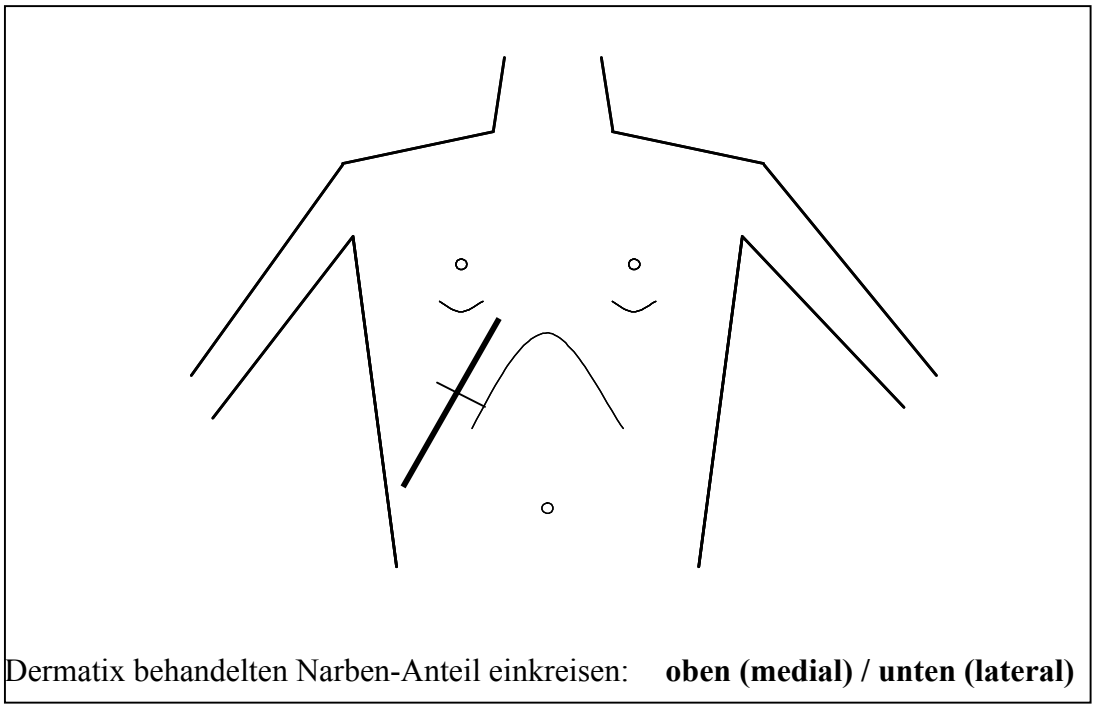
Um die Compliance der Anwendung beurteilen zu können, erhielten die Patienten bei Wideraufnahme zur zweiten Operation einen anonymen Evaluationsbogen. In diesem Evaluationsbogen wurden die Patienten gebeten wahrheitsgemäß anzukreuzen, wie häufig Dermatix™ angewendet wurde. Die Antwortmöglichkeiten beliefen sich zwischen täglicher Anwendung, viermal, dreimal, zweimal oder einmal wöchentlich, sowie gar nicht. Ebenso war die Frage nach der exakten Behandlung auf den vorgeschriebenen Narbenanteil zu beantworten (Anlage: 7.4).

2.6 PATIENTENAKTE

Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden erhielten, eine eigens für die Studie angelegte Patientenakte, sowie eine Codierung zur anonymen Verschlüsselung.

Die Akte sollte hierbei als Leitlinie für die Studie dienen und den standardisierten Ablauf für jeden Patienten gewährleisten (Anlage: 7.5).

Zentraler Punkt stellte die zu behandelnde Narbenhälfte dar, die sowohl eingezeichnet, als auch schriftlich fixiert wurde (Abb.6).



Dermatix behandelten Narben-Anteil einkreisen: **oben (medial) / unten (lateral)**

Abb.6: Auszug aus der Patientenakte zur Dokumentation des zu behandelnden Narbenanteils

Das Studienprotokoll erfasste weiterhin das Abhandeln folgender Punkte zur standardisierten Durchführung:

1. 7 Tage postoperativ OMA 1: Einverständniserklärung, Randomisierung, Gebrauchsanweisung, Fotodokumentation
2. Präoperativ OMA 2: Fotodokumentation, Visual Analogue Scale, klinische Auswertung, beschriftete Vials
3. Intraoperativ OMA 2: Probengewinnung
4. Postoperativ OMA 2: retrospektive Compliance, Labordiagnostik

Ebenfalls diente ein Schema zur Narbenfixation dem standardisierten Ablauf während der zweiten Operation sowie eine dazugehörige Verschlüsselung der Probengewinnung (Abb.7).

Probengewinnung:			
D_____[oben/unten][NO/R/B]			
D_____[oben/NO]	D_____[unten/NO]	Exzision	[] erfolgt
D_____[oben/NO]	D_____[unten/NO]	Stanzbiopsie 0,2mm	[] erfolgt
D_____[oben/R]	D_____[unten/R]	Stanzbiopsie 0,2mm	[] erfolgt
D_____[oben/B]	D_____[unten/B]	Exzision	[] erfolgt

Abb.7: Auszug aus der Patientenakte zur Dokumentation der Probengewinnung [NO = Stickstoff, R = RNAlater, B = Bouinsche Lösung].

2.7 SUBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG

Bei stationärer Wiederaufnahme zum zweiten Schritt des Ohrmuschelaufbaus wurde die Thoraxnarbe der Patienten mit der Visual Analogue Scale nach Beausang beurteilt [40]. Diese Beurteilung wurde ausschließlich von ein und derselben Person bei jedem Probanden durchgeführt. Die Narbe wurde laut dem Schema (Abb.6) in zwei Bereiche aufgeteilt und nach folgenden Kriterien und Punktevergaben, ohne Kenntnis der behandelten Seite, beurteilt (Tab.1).

Visual Analogue Scale		
A	**Color (cf. to surrounding skin)** *Farbe (im Vergleich zur umliegenden Hautfarbe)*	
	Perfect *Perfekt*	1
	Slight mismatch *Geringfügiger Unterschied*	2
	Obvious mismatch *Deutlicher Unterschied*	3
	Gross mismatch *Schwerer, grober Unterschied*	4
B	**Matte (1) / shiny (2)** *Mattiert (1) / glänzend (2)*	1 / 2
C	**Contour** *Kontur*	
	Flush with surrounding skin *Eben zu der umgebenden Haut*	1
	Slightly proud / indented *Schwach erhaben / eingezogen*	2
	Hypertrophic *Hypertroph*	3
	Keloid *Keloid*	4
D	**Distortion** *Entstellung*	
	None *Keine*	1
	Mild *Leicht*	2
	Moderate *Mäßig*	3
	Severe *Schwer*	4
E	**Texture** *Gewebebeschaffenheit*	
	Normal *Normal*	1
	Just palpable *Gerade fühlbar*	2
	Firm *Fest*	3
	Hard *Hart*	4

Tab.1: “Clinical Assessment Sheet” nach E. Beausang [40]

Die einzelnen Punkte wurden von jedem Narbenanteil zu einer Gesamtpunktzahl addiert und somit der mit Dermatix™ behandelte Narbenanteil mit dem unbehandelten Narbenanteil sowohl im gesamten Patientenkollektiv als auch intraindividuell verglichen. Je geringer die Gesamtpunktezahl ausfiel, desto besser war das erzielte Narbenergebnis. Die Auswertung erfolgte durch die Empfehlung der Abteilung für Medizinischen Biometrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein - Campus Lübeck mittels deskriptiver Statistik durch das Statistikprogramm SPSS.

2.8 Objektive Narbenbeurteilung

Die klinische Evaluation der Narbenanteile erfolgte durch im Folgenden erläuterte objektive Messmethoden. Es wurde immer sowohl der mit Dermatix™ behandelte Narbenanteil, als auch der unbehandelte Narbenanteil sowie ein umliegender nicht vernarbter, intakter Hautanteil als Negativkontrolle untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Empfehlung der Abteilung für Medizinischen Biometrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein - Campus Lübeck mittels des Statistikprogramms SPSS.

Die deskriptive Statistik lieferte Aussagen über minimalen und maximalen Wert, sowie Mittelwert und die Standardabweichung.

Um die Häufigkeitsverteilung der folgenden gepaarten Stichproben

1. Dermatix™ / unbehandelte Narbenanteile
2. Dermatix™ / intakte Haut
3. unbehandelte Narbenanteile / intakte Haut

interpretieren zu können, wurde der Wilcoxon-Test angewendet. Das Hauptaugenmerk bezog sich vor allem auf die Paarung Nummer 1. Es wurden folgende Werte zur Überprüfung der asymptotischen 2-seitigen Signifikanz definiert, wobei „Z“ den Wert der Normalverteilung widerspiegelt.

Z >1.65 oder <-1.65: signifikant mit p = 0.1

Z >1.96 oder <-1.96: signifikant mit p = 0.05

Z >2.58 oder <-2.58: signifikant mit p = 0.01

Z >2.81 oder <-2.81: signifikant mit p = 0.005

Z >3.29 oder <-3.29: signifikant mit p = 0.001

Alle Messungen wurden in einem vollklimatisierten Hautphysiologielabor unter folgenden studienakzeptierten Standardbedingungen durchgeführt [41].

1. Raumtemperatur: 20-22°C
2. Relative Luftfeuchtigkeit: 40-60%

Hinzu wurde darauf geachtet, dass die Probanden vorher weder eine physisch, noch psychisch belastende Tätigkeit durchgeführt haben, die zu messenden Hautareale frei von etwaigen Hautreinigungs- oder Hautpflegemitteln waren und sie mussten vor den Messungen eine zusätzliche Akklimationszeit von 15 Minuten einhalten.

2.8.1 Hautelastizität: Optische Messung unter Sog mittels Cutometer® SEM 474

Das Cutometer® SEM 474 diente der Bestimmung der visko-elastischen Komponente der Narbenanteile [42]. Bei dem in dieser Studie verwendeten Messmodus wurde die Haut während der Messzeit mit einem konstanten Unterdruck von 500mbar für 3 Sekunden in die Messsonde gezogen („on-time“) und anschließend der Unterdruck ebenfalls für 3 Sekunden abgeschaltet, so dass die Haut in ihre ursprüngliche Form zurückkehren konnte („off-time“) [42]. Diese Messung erfolgte in drei Wiederholungen.

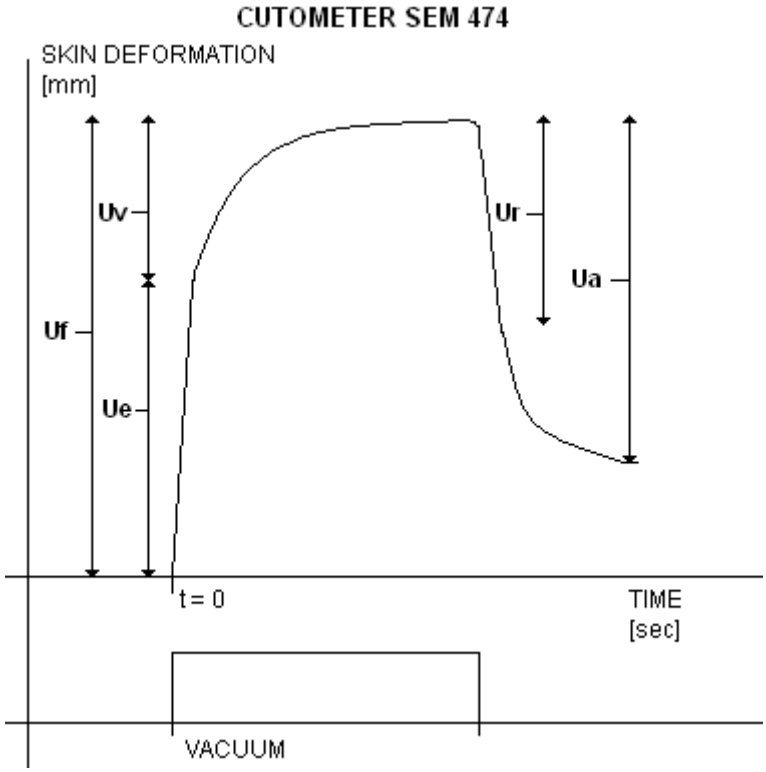


Abb.8: oben: Messkurve und Kenngrößen des Cutometers; unten: zeitliche Verlauf des Vakuums [42].

Die Kurvendarstellung lässt erkennen, dass die Hautverformung sowohl in der „on-time“-Phase (Vakuum) als auch in der „off-time“-Phase (Relaxationsphase) aus zwei Teilen besteht (Abb.8). In der Ansaugphase wird der erste Teil der Kurve als elastischer Anteil angesehen und als Ue bezeichnet. Ue ergibt sich dabei aus Uf – Uv. Der zweite, sich abflachende Kurvenanteil bezeichnet den visko-elastischen Anteil der Haut, also vorwiegend die plastische Komponente, die mit Uv angegeben wird. Nach Beenden der Ansaugphase wird das Vakuum der Messsonde auf 0 mbar Unterdruck gestellt. Da die Haut ein visko-elastisches Material darstellt, lässt sich, je nach elastischer Beschaffenheit, die Kurve wieder in zwei Anteile darstellen. Ein senkrecht abfallender elastischer Anteil, der mit Ur angegeben wird und ein sich gegen Null abflachender visko-elastischer Anteil, der als plastischer Anteil mit Ua-Ur angegeben wird [42].

Aus den sich daraus ergebenen Messparametern wurden in dieser Studie folgende zwei Parameter näher betrachtet und ausgewertet:

R6 = Uv/Ue, stellt den Anteil der Visko-Elastizität am elastischen Teil der Kurve dar. Je kleiner der Wert ist, desto größer ist die Elastizität der Haut.

R7 = Ur/Uf, stellt die relative Elastizität der Haut dar. Je näher dieser Wert an 1 (100%) liegt, desto elastischer ist die Haut.

2.8.2 Bestimmung der Hautfeuchtigkeit: Elektrische Kapazität mittels Corneometer®

Die volle Funktionsfähigkeit der Haut ist unter anderem nur bei einem intakten Wasser-Fett-Mantel gegeben. Dieses setzt wiederum einen richtigen Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum voraus. Das Corneometer® CM 820 misst die reine Kapazität des Stratum corneum. Dem Messprinzip wurde die Tatsache unterschiedlicher Dielektrizitätskonstanten von Wasser und anderen Stoffen zugrunde gelegt. Ein Messkondensator reagierte auf die in sein Messfeld aufgebrachten Proben, abhängig vom Wassergehalt, mit unterschiedlichen Kapazitätsänderungen. Diese Kapazitätsänderungen wurden von dem Gerät vollautomatisch erfasst und ausgeführt. Die Messungen wurden pro Hautareal (mit Dermatix™ behandelter und unbehandelter Narbenanteil sowie die intakte Haut) dreimal wiederholt und ein Mittelwert gebildet. Es wurde strikt darauf geachtet, dass der Messkopf planar auflag, direkt zuvor weder eine physische noch eine psychische Belastung vorlag, die Raumfeuchtigkeit und Raumtemperatur konstant gehalten wurden (s.o.) und die Messsonde weder verschmutz noch befeuchtet oder beschädigt war. Das Corneometer® CM 820 zeigte bei Luft je nach Feuchtigkeitsgrad 0 bis 10 Einheiten an, was laut Hersteller mit sehr trocken definiert wird. Im Gegensatz dazu zeigte es auf sehr feuchten Handinnenflächen Werte zwischen 130 bis 150 Einheiten an. In dieser Studie wurden folgende Einheiten, in Anlehnung an die Empfehlung des Herstellers, mit Wertungen über die Hautfeuchtigkeit definiert [43].

0 – 10 Einheiten: sehr trockene Haut

10 – 60 Einheiten: trockene Haut

70 – 120 Einheiten: normale Haut

130 – 150 Einheiten: sehr feuchte Haut

2.8.3 Bestimmung der Hautfarbe: Spektrale Farbmessung im L*a*b*-System mittels Chroma Meter® CR-200, Erythem- und Melaninindices mittels Mexameter®

Das Chroma Meter® CR-200 von Minolta ist ein Remmissions-Farbmessgerät zur objektiven Messung von Körperfarben [44]. So ist es möglich, durch das Chroma Meter® unterschiedliche Farbnuancen exakt und numerisch darzustellen. Jeder Farbton konnte somit durch vektorielle Darstellung in einem dreidimensionalen System dargestellt werden (Abb.9).

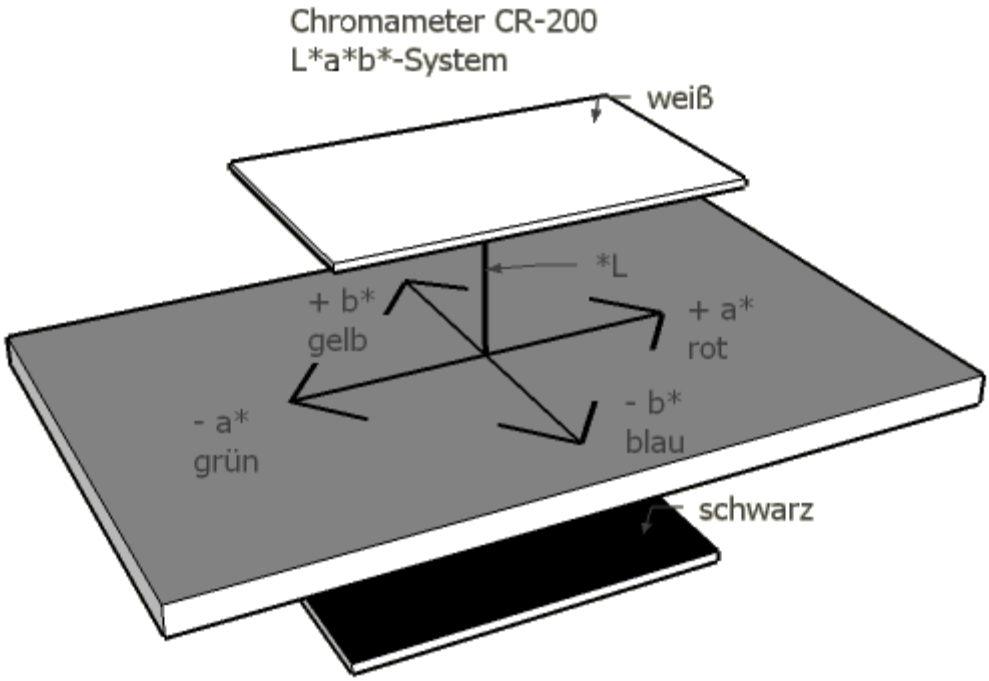


Abb.9: vektorielle Darstellung [44]

Die Koordinaten bildeten sich wie folgt: L^* (Helligkeit), a^*(rot-grün), b^* (gelb-blau). L^*- und b^*-Parameter stellen Indikatoren für vaskuläre und bräunungsbedingte Hautveränderungen dar, der a^*-Parameter hingegen stellt einen Indikator für Erythembildung und Vasodilatation dar. Bei einer reifen bzw. kosmetisch ansprechenden Narbe sollte der L*-Parameter also einen hohen Wert aufweisen und der a*-Parameter einen niedrigen positiven Wert.

Der Messkopf des Chroma Meter® CR-200 wies einen Durchmesser von 8mm auf. Um eine exakte Messreihe für jede individuelle Narbe zu erhalten wurde ein Weiß-Standard-Abgleich zur Kalibrierung durchgeführt und danach der Messkopf planar auf die Narben zur Messung aufgelegt. Die remittierten Messsignale wurden durch den im Chroma Meter integrierten Computer in numerische Messdaten umgewandelt und pro Hautareal sowohl für den mit Dematix™ behandelten Narbenanteil, den unbehandelten Narbenanteil, als auch für ein intaktes Hautareal in der Narbenumgebung dreimal wiederholt [44].

Mit dem Mexameter® MX 16 lassen sich Erythem- und Melaninindices und somit ebenfalls objektiv die Farbe und der Zustand der Haut bestimmen. Das Messprinzip beruht auf dem Absorptionsprinzip. Die Messsonde, die einen Durchmesser von 5mm aufweist, sendet drei, genau festgelegte Wellenlängen aus und ein Empfänger in der Sonde misst darauf das von der Haut reflektierte Licht. Durch die Anordnung von Sender und Empfänger wurde nur diffus reflektiertes und gestreutes Licht gemessen. Die Menge des ausgestrahlten Lichtes war dabei bekannt und somit konnte die absorbierte Menge der Haut errechnet werden, was das Gerät vollautomatisch übernommen hat [45].

Die Melanin-Messung erfolgte durch Aussendung von Licht in zwei unterschiedlichen Wellenlängen, die von den Melaninpigmenten unterschiedlich absorbiert wurden und somit Aufschluss über hell-dunkel Abstufungen bzw. Differenzen gab [45].

Die Erythem-Messung erfolgte ebenfalls in zwei unterschiedlichen Wellenlängen. Hierbei entsprach eine Wellenlänge den Hauptabsorptionsspitzen von Hämoglobin und die andere Wellenlänge wurde so gewählt, dass andere Farbeinflüsse wie z.B. Bilirubin möglichst ausgeschlossen wurden. So ließen sich unterschiedliche Rotabstufungen numerisch darstellen.

Die so ermittelten Indices wurden digital angegeben und folgenden Formeln zugrunde gelegt [45].

Melanin-Index = 500/log 5 x (log Infrarot-Reflektion/Rot-Reflektion + log 5)

Erythem-Index = 500/log 5 x (log Rot-Reflektion/Grün-Reflektion + log 5)

Das maximale Verhältnis zwischen den benutzten Farben wurde durch den Hersteller als 1:5 angegeben, so dass die Werte zwischen 0 und 1000 rangieren konnten, wobei der Wert 500 einem Verhältnis von 1:1 entsprach [45].

Auch hier wurde ein Messzyklus für die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile, die unbehandelten Narbenanteile und die intakte Haut dreimal wiederholt.

2.9 Experimentelle Narbenbeurteilung

2.9.1 Operative Gewinnung der Narbe und Fixierung

Zu Beginn des zweiten operativen Schrittes der Ohrmuschelrekonstruktion wurde die Narbe am Thorax intraoperativ umschnitten und sowohl der mediane Teil der Narbe als auch die lateralen Seiten mit einem Sicherheitsabstand von 0,5cm zum restlichen Narbengewebe entfernt. Dieser Sicherheitsabstand wurde nicht zum experimentellen Teil der Studie herangezogen und verworfen. Vor der gesamten Narbenexzision wurden laut dem standardisierten Schema (Abb.10) jeweils zwei Stanzbiobsien von 0,2mm der behandelten Seite und der unbehandelten Seite entnommen und sowohl in RNAlater als auch in Stickstoff fixiert. Nach den Stanzbiobsien wurde das restliche Narbengewebe bis zur Subcutis heraus präpariert und ebenfalls laut dem standardisierten Schema sowohl in Bouinscher Lösung, als auch in Stickstoff fixiert.

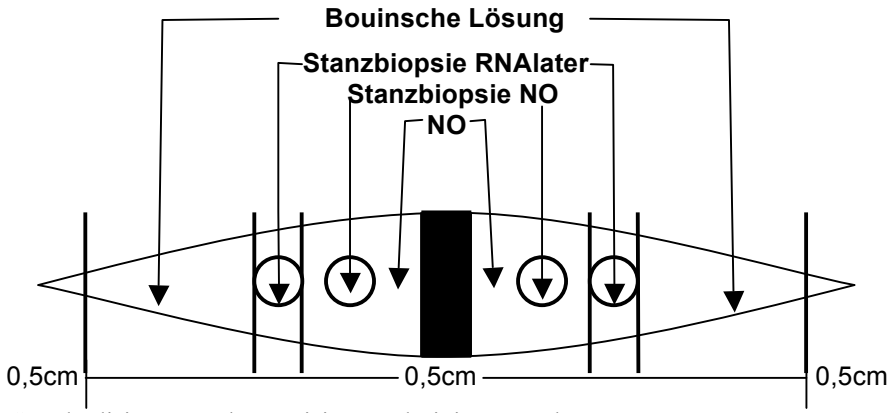


Abb.10: Standardisiertes Narbenexzision- und Fixierungsschema
[NO = Stickstoff]

Die weiteren Fixierungsschritte, Färbetechniken und die Methodik der histologischen Auswertung sind in der Anlage 7.6 nachzulesen.

3. ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

In die Studie wurden 20 Patienten eingeschlossen. Durch die Randomisierung der zu behandelnden Narbenanteile zeigte sich folgendes Verteilungsmuster in Bezug auf den Applikationsort (Tab.2). Es haben n = 11 männliche und n = 9 weibliche Probanden an der Studie teilgenommen (Tab.3). Das Alter der Probanden bewegte sich zwischen 9 Jahren und 37 Jahren, wobei der größte Anteil der Probanden mit 50 % bei Studieneinschluss 9 oder 10 Jahre alt war (Tab.4).

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	medial (oben)	9	45,0	45,0
	lateral (unten)	11	55,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	

Tab.2: randomisierter Narbenanteil

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	männlich	11	55,0	55,0
	weiblich	9	45,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	

Tab.3: Geschlechtsverteilung

Lebensalter		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	9	5	25,0	25,0
	10	5	25,0	50,0
	14	1	5,0	55,0
	16	2	10,0	65,0
	17	2	10,0	75,0
	19	1	5,0	80,0
	28	1	5,0	85,0
	29	1	5,0	90,0
	33	1	5,0	95,0
	37	1	5,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	

Tab.4: Lebensalter der Probanden bei Studieneinschluss

3.2 COMPLIANCE

Alle Patienten füllten bei Wiedervorstellung zum zweiten Operationsschritt einen anonymen Fragebogen über die Häufigkeit der Anwendung über die 3 Monate aus. Daraus bildete sich folgendes, in Tabelle 5 dargestelltes Verteilungsmuster.

Anwendung	Patientenanzahl	Prozent	Kumulierte Prozente
Täglich	6	30,0	30,0
Bis 4 mal wöchentlich	11	55,0	85,0
3 mal wöchentlich	1	5,0	90,0
2 mal wöchentlich	0	0,0	90,0
1 mal wöchentlich	1	5,0	95,0
Gar nicht	1	5,0	100,0
Gesamt	20	100,0	

Tab.5: Anwendungshäufigkeit von Dermatix™

Ebenso füllten die Probanden aus, ob sie Dermatix™ strikt auf die bei Studienbeginn randomisierte Narbenhälfte aufgetragen haben (Tab.6).

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	zugewiesene Narbenhälfte behandelt	20	100,0	100,0
	Gesamt	20	100,0	

Tab.6: Behandlung der zugewiesenen Narbenseite

Wir gingen vorab bei den Parametern „tägliche Anwendung“ und bis zu „4 mal wöchentlich“ von einer regelmäßigen Anwendung aus. Alle Patienten (n=20) gaben an, dass sie das Silikongel strikt auf die zuvor randomisierte Narbenhälfte angewendet hatten.

Gar keine Anwendung (n=1) ist auf einen Probanden zurückzuführen, der Dermatix™ nach 2 Tagen Anwendung aufgrund einer beschriebenen allergischen Reaktion abgesetzt hat. Laut des Probanden und der Erziehungsberechtigten war eine umschriebene Rötung mit Bläschenbildung und Juckreiz um die behandelte Narbenseite aufgetreten, die auf der unbehandelten Narbenseite komplett ausblieb. Nach Absetzen von Dermatix™ war die allergische Reaktion rückläufig und nach weiteren 2 Tagen komplett verschwunden.

Somit folgt in den weiteren Ergebnissen eine Probandenanzahl mit n=19. Daraus folgt, dass 89,5%, also insgesamt 17 von 19 Probanden, Dermatix™ regelmäßig angewendet haben.

3.3 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV

Wie in Tabelle 4 gezeigt, waren insgesamt 10 Probanden bei Studieneinschluss 9 oder 10 Jahre alt und bilden unser präpubertäres Kollektiv. Die oben beschriebene allergische Reaktion ist auf einen 9-jährigen Probanden zurückzuführen, so dass im Folgenden die statistische Erhebung mit einer Probandenanzahl von n=9 erläutert wird. Die somit vier 9-jährigen und fünf 10-jährigen Probanden wurden durch 7 männliche und 2 weibliche Probanden repräsentiert (Tab.7).

		Häufigkeit		Häufigkeit
Gültig	medial (oben)	5	Gültig männlich	7
	lateral (unten)	4	weiblich	2
	Gesamt	9	Gesamt	9

Tab.7: randomisierter Narbenanteil (links) und Geschlechtsverteilung (rechts) bei den 9- und 10- jährigen Probanden

So zeigt Tabelle 7 ebenfalls, dass die insgesamt 9 präpubertären Probanden ein ausgeglichenes Verteilungsmuster der behandelten Narbenseite aufweisen.

3.4 SUBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG

3.4.1 GESAMTES KOLLEKTIV

Die Auswertung der Visual Analogue Scale nach Beausang [40] zeigte, dass die mit Deramtix™ behandelten Narbenseiten einen Mittelwert von gerundet 10,3 Punkten erzielten und die unbehandelten Narbenanteile von gerundet 9,9 Punkten, wobei sich die Standardabweichungen bei beiden Kollektiven annähernd um die ±3,0 bewegt (Abb.11).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dermatix™	19	6,00	16,00	10,31	3,07
Unbehandelte Narbenanteile	19	5,00	17,00	9,89	2,97
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab. 8: Deskriptive Statistik der VAS

Betrachtet man allerdings jeden Probanden für sich, so zeigt sich, dass 8 von 19 Probanden subjektiv eine ästhetisch schönere Narbe der mit Dermatix™ behandelten Seite zeigen, da sie eine niedrigere Gesamtpunktzahl in der Visual Analogue Scale aufweisen (Tab.8). Bei 1 von 19 Probanden war kein Unterschied beider Narbenseiten zu erkennen und bei 10 von 19 Probanden wurde die unbehandelte Narbenseite subjektiv besser beurteilt (Tab.9)

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	subjektiv schlechteres Ergebnis nach Dermatix™-Anwendung	10	52,6	52,6
	subjektiv besseres Ergebnis nach Dermatix™-Anwendung	8	42,1	94,7
	subjektiv kein Unterschied	1	5,3	100,0
	Gesamt	19	100,0	

Tab.9: Subjektives Ergebnis jedes einzelnen Patienten (Visual Analogue Scale nach Beausang (36))

Prozentual ausgedrückt weisen somit gerundet 42% der Probanden eine niedrigere Gesamtpunktzahl auf, was einer optisch ästhetischeren Narbe durch die Anwendung von Dermatix™ entspricht. Bei gerundeten 53% der Probanden ist das Ergebnis gegenteilig und bei 5% sah der Untersucher keinen Unterschied.

Die Fotodokumentation unsererseits, die vor dem 2. OMA-Schritt durchgeführt wurde, zeigt drei Beispielbilder für die unterschiedlichen Ergebnisse (Abb 12 1-3).

3.4.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV

Das präpubertäre Kollektiv zeigte, dass die mit Dermatix™ behandelten Narbenseiten einen Mittelwert von gerundet 9,5 Punkten erzielten und die unbehandelten Narbenanteile von gerundet 10,4 Punkten (Tab.10, Abb.11).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Dermatix™	9	7,00	14,00	9,55	2,24
Unbehandelte Narbenanteile	9	5,00	17,00	10,44	3,81
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.10: deskriptive Statistik der VAS bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Betrachtet man in diesem Kollektiv jeden Probanden für sich, so zeigt sich, dass 4 von 9 Probanden subjektiv eine ästhetisch schönere Narbe der mit Dermatix™ behandelten Seite zeigen. Bei einem von 9 Probanden war kein Unterschied beider Narbenseiten zu erkennen und bei 4 von 9 Probanden wurde die unbehandelte Narbenseite subjektiv besser beurteilt.

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	subjektiv schlechteres Ergebnis nach Dermatix™-Anwendung	4	~ 45,0
	subjektiv besseres Ergebnis nach Dermatix™-Anwendung	4	~ 45,0
	subjektiv kein Unterschied	1	~ 10,0
	Gesamt	9	100,0

Tab.11: Subjektives Ergebnis bei den 9- und 10- jährigen Probanden (Visual Analogue Scale nach Beausang (36))

Prozentual ausgedrückt herrscht somit ein Gleichstand mit jeweils gerundeten 45% zwischen den mit Dermatix™ behandelten und den unbehandelten Narbenanteilen.

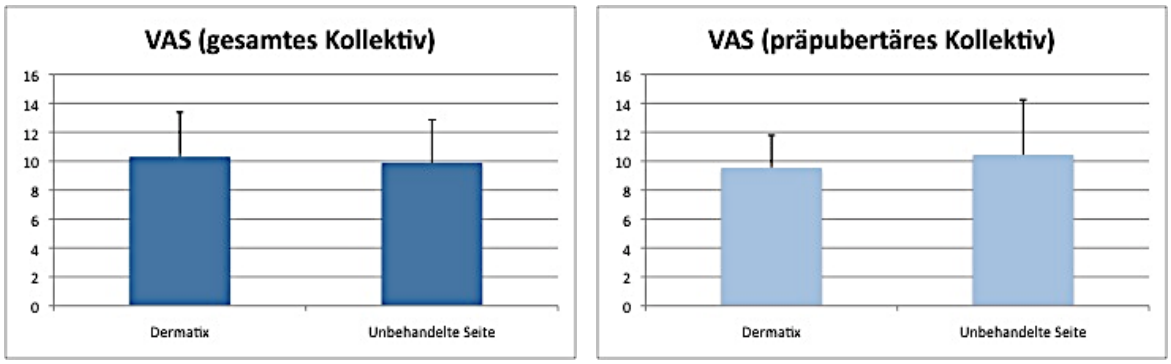


Abb.11: Mittelwerte und Standardabweichungen der VAS

Abb. 12-1: Hier wurde Dermatix™ auf dem oberen Narbenanteil angewendet. Subjektiv ist bei diesem Probanden ein besseres Ergebnis durch das Silikongel entstanden.

Abb. 12-2: Hier wurde Dermatix™ auf dem unteren Narbenanteil angewendet. Subjektiv ist bei diesem Probanden ein schlechteres Ergebnis durch Dermatix™ entstanden.

Abb. 12-3: Hier wurde Dermatix™ auf dem unteren Narbenanteil angewendet. Subjektiv ist bei diesem Probanden kein Unterschied beider Narbenanteile durch Dermatix™ entstanden.

3.5 OBJEKTIVE NARBENBEURTEILUNG

3.5.1 HAUTELASTIZITÄT: OPTISCHE MESSUNG UNTER SOG MITTELS CUTOMETER SEM 474®

3.5.1.1 VISKO-ELASTISCHER ANTEIL (R6)

Je niedriger der Wert R6, der den visko-elastischen Anteil der Haut repräsentiert, angesiedelt ist, desto elastischer ist die Haut.

Mittels deskriptiver Statistik zeigten sich in Tabelle 12 folgende Ergebnisse in Bezug auf die intakte Haut, die mit Dermatix™ behandelten und die unbehandelten Narbenareale.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
R6 (intakte Haut)	19	0,19	0,94	0,35	0,18
R6 (Dermatix™)	19	0,15	0,88	0,44	0,21
R6 (unbehandelte Narbenanteile)	19	0,17	1,38	0,51	0,30
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.12: viskoelastischer Anteil der Haut mittels Cutometer

Der Mittelwert zeigt in den intakten Hautarealen den niedrigsten Wert mit 0,35, nimmt bei den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen zu auf 0,44 und zeigt dann schließlich bei den unbehandelten Narbenanteilen den höchsten Punktwert von 0,51.

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test liefert folgende, in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse. Bei 13 von 19 Probanden zeigen sich in den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen niedrigere Werte im visko-elastischen Anteil der Haut als in den Narbenarealen, die nicht behandelt wurden (b). Bei 6 von 19 Probanden zeigte sich das Ergebnis invers (a). Ein signifikanter Unterschied zwischen den behandelten und unbehandelten Narbenanteilen kann mit $p = 0,159$, basierend auf den negativen Rängen, aber nicht nachgewiesen werden.

Bei 5 von 19 Patienten ist der R6-Wert der intakten Haut höher angesiedelt (c), als bei den mit Dermatix™ behandelten Narbenarealen, was für eine bessere Elastizität dieser

5 Probanden in den mit Dermatix^{TM} behandelten Narbenanteile sprechen würde, jedoch ist eine Signifikanz mit p = 0,091, basierend auf den negativen Rängen, nicht zu zeigen.

Hingegen ist bei 4 von 19 Probanden ein höherer R6-Wert der intakten Haut im Gegensatz zu den unbehandelten Narbenanteilen zu finden (e), was bei den 4 Probanden für eine bessere Elastizität der unbehandelten Narbenanteile sprechen würde. Dies kann aber bei einer Signifikanz von p = 0,006 und einem Z=-2,757 (siehe 2.8), nicht gestützt werden.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
R6 (unbehandelte Narbenanteile) - R6 (Dermatix^{TM})	Negative Ränge	6 (a)	10,00	60,00
	Positive Ränge	13 (b)	10,00	130,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
R6 (Dermatix^{TM}) - R6 (intakte Haut)	Negative Ränge	5(c)	10,60	53,00
	Positive Ränge	14(d)	9,79	137,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
R6 (unbehandelte Narbenanteile) - R6 (intakte Haut)	Negative Ränge	4(e)	6,63	26,50
	Positive Ränge	15(f)	10,90	163,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = R6 niedriger (elastischer)
Postive Ränge = R6 höher (unelastischer)
(a) R6 (unbehandelte Narbenanteile) < R6 (Dermatix^{TM})
(b) R6 (unbehandelte Narbenanteile) > R6 (Dermatix^{TM})
(c) R6 (Dermatix^{TM}) < R6 (intakte Haut)
(d) R6 (Dermatix^{TM}) > R6 (intakte Haut)
(e) R6 (unbehandelte Narbenanteile) < R6 (intakte Haut)
(f) R6 (unbehandelte Narbenanteile) > R6 (intakte Haut)

	R6 (unbehandelte Narbenanteile) - R6 (Dermatix^{TM})	R6 (Dermatix^{TM}) - R6 (intakte Haut)	R6 (unbehandelte Narbenanteile) - R6 (intakte Haut)
Z	-1,409(a)	-1,690(a)	-2,757(a)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,159	0,091	0,006

a Basiert auf negativen Rängen.

Tab.13: Wilcoxon-Test des visko-elastischen Anteils (R6) der Haut mittels Cutometer

3.4.1.2 RELATIVE ELASTIZITÄT

Je näher der Parameter R7 [Ur/Uf] an 1 (100%) liegt, desto elastischer ist die Haut. Mittels deskriptiver Statistik konnten folgende in Tabelle 14 dargestellten Ergebnisse für die intakte Haut, die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile und die unbehandelten Narbenanteile ermittelt werden.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
R7 (intakte Haut)	19	0,54	0,94	0,82	0,10
R7 (Dermatix)	19	0,51	0,96	0,81	0,12
R7 (unbehandelte Narbenanteile)	19	0,45	0,92	0,78	0,14
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.14: relative Elastizität der Haut mittels Cutometer

Der Mittelwert zeigt in den intakten Hautarealen den höchsten Wert mit 0,82, nimmt bei den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen ab auf 0,81 und zeigt dann schließlich bei den unbehandelten Narbenanteilen den tiefsten Wert von 0,78.

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test wird in Tabelle 15 verdeutlicht. Bei 13 von 19 Probanden zeigt sich eine höhere relative Elastizität der mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile als die Narbenanteile, die nicht behandelt wurden (a). Bei 6 von 19 Probanden ist dieses Ergebnis invers (b). Ein signifikanter Unterschied beider abhängiger Variablen ist mit einem p = 0,184, basierend auf den positiven Rängen, nicht nachweisbar.

Betrachtet man die Rangverteilung zwischen intakter Haut und Narbengewebe, welches mit Dermatix™ behandelt wurde, weisen 10 von 19 Probanden einen höheren Wert der relativen Elastizität in den mit Dermatix™ behandelten Arealen auf (d). Bei 9 von 19 Probanden zeigt sich das Ergebnis invers (c). Ein signifikanter Unterschied beider abhängiger Variablen ist mit einem p = 0, 717, basierend auf den positiven Rängen, nicht zu zeigen.

Vergleicht man die intakte Haut mit den unbehandelten Narbenanteilen, so zeigen 9 von 19 Probanden einen höheren Wert in der relativen Elastizität in den intakten Hautarealen als in den unbehandelten Narbenarealen (e). Ebenso zeigen 9 von 19 Probanden einen höheren R7-Wert in den unbehandelten Narbenarealen als in den intakten Hautarealen (f). Bei 1 von 19 Probanden ist kein Unterschied in der relativen Elastizität

zwischen beiden Variablen zu erkennen (g). Eine asymptotische 2-seitige Signifikanz von p = 0,306, basierend auf den positiven Rängen, ist nicht zu zeigen.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
R7 (unbehandelte Narbenanteile) - R7 (Dermatix™)	Negative Ränge	13(a)	9,85	128,00
	Positive Ränge	6(b)	10,33	62,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
R7 (Dermatix™) – R7 (intakte Haut)	Negative Ränge	9(c)	11,56	104,00
	Positive Ränge	10(d)	8,60	86,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
R7 (unbehandelte Narbenanteile) - R7 (intakte Haut)	Negative Ränge	9(e)	12,11	109,00
	Positive Ränge	9(f)	6,89	62,00
	Bindungen	1(g)		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = R7 niedriger
Postitive Ränge = R7 höher (elastischer)
(a) R7 (unbehandelte Narbenanteile) < R7 (Dermatix™)
(b) R7 (unbehandelte Narbenanteile) > R7 (Dermatix™)
(c) R7 (Dermatix™) < R7 (intakte Haut)
(d) R7 (Dermatix™) > R7 (intakte Haut)
(e) R7 (unbehandelte Narbenanteile) < R7 (intakte Haut)
(f) R7 (unbehandelte Narbenanteile) > R7 (intakte Haut)
(g) R7 (unbehandelte Narbenanteile) = R7 (intakte Haut)

	R7 (unbehandelte Narbenanteile) - R7 (Dermatix™)	R7 (Dermatix™) - R7 (intakte Haut)	R7 (unbehandelte Narbenanteile) - R7 (intakte Haut)
Z	-1,328(a)	-0,362(a)	-1,024(a)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,184	0,717	0,306

a Basiert auf positiven Rängen.

Tab:15: Wilcoxon-Test der relativen Elastizität (R7) mittels Cutometer

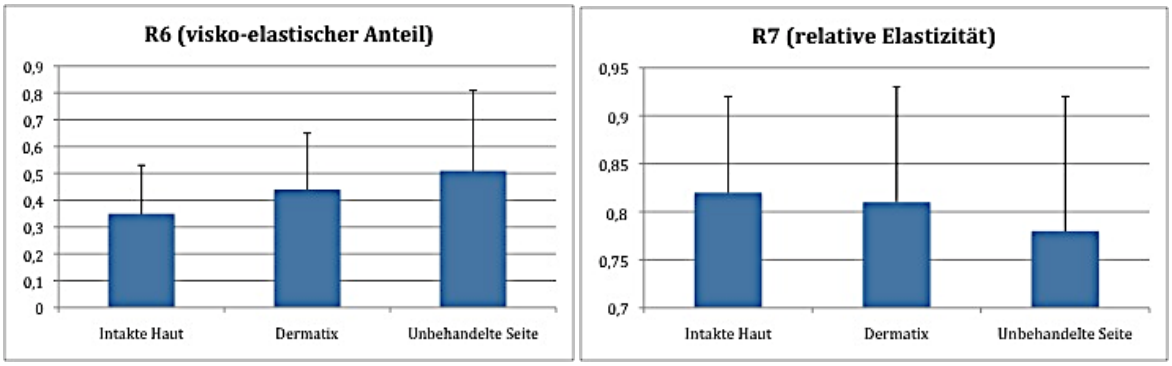


Abb.12: Mittelwerte und Standardabweichung der Hautelastizität gemessen mit dem Cutometer SEM

3.4.1.3 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV

Die 9 und 10-jährigen Probanden weisen in den intakten Hautarealen die niedrigsten Mittelwerte für den viskoelastischen Anteil auf, denen die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile folgen. Die unbehandelten Narbenanteile weisen im Mittel die höchsten R6-Werte auf (Tab.16).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
R6 (intakte Haut)	9	0,19	0,51	0,29	0,10
R6 (Dermatix)	9	0,15	0,78	0,39	0,23
R6 (unbehandelte Narbenanteile)	9	0,20	0,75	0,42	0,20
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.16: viskoelastischer Anteil der Haut mittels Cutometer bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Betrachtet man die relative Elastizität , so erkennt man, dass im Mittel die höchsten Werte in der intakten Haut gemessen wurden, gefolgt von den Dermatix™ behandelten Narbenanteilen und die niedrigsten Werte wurden im Mittel in den unbehandelten Narbenanteilen erreicht (Tab.17).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
R7 (intakte Haut)	9	0,54	0,94	0,78	0,13
R7 (Dermatix™)	9	0,51	0,90	0,72	0,12
R7 (unbehandelte Narbenanteile)	9	0,55	0,83	0,71	0,11
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.17: relative Elastizität der Haut mittels Cutometer bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Eine Signifikanz konnten in den gepaarten Variablen (unbehandelte Narbenanteile / Dermatix™) mittels Wilcoxon-Test weder im visko-elastischen Anteil noch in der relativen Elastizität bei den 9 und 10-jährigen Probanden gezeigt werden (Tab.18).

	R6 (unbehandelte Narbenanteile) - R6 (Dermatix™)	R7 (unbehandelte Narbenanteile) - R7 (Dermatix™)
Z	0,888	0,524
Signifikanz	0,374	0,600

Tab.18: Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben bei den 9- und 10- jährigen Probanden

3.5.2 Bestimmung der Hautfeuchtigkeit: Elektrische Kapazität mittels Corneometer®

3.5.2.1 Gesamtes Kollektiv

Die Messung der Hautfeuchtigkeit wurde ebenfalls an der intakten Thoraxhaut, an der mit Dermatix™ behandelten Narbenseite und an der unbehandelten Narbenseite vorgenommen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HF (intakte Haut)	19	17,00	72,67	48,62	14,73
HF (Dermatix™)	19	16,43	72,33	45,35	14,82
HF (unbehandelte Narbenanteile)	19	18,77	71,50	46,12	14,92
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.19: Hautfeuchtigkeit mittels Corneometer

Die Ergebnisbreite der einzelnen Variablen zeigt eine hohe Varianz (Tab.19). So ist in allen drei Messreihen ein Minimum im Bereich von „trockener“ Haut bis zum Maximum von „normaler Haut“ ermittelt worden. Laut der Definition des Herstellers weisen somit alle Hautareale im Mittel eine trockene Haut auf, die mit 10 – 60 Einheiten vorgegeben wurde. Im Mittel zeigt die intakte Haut die höchste Hautfeuchtigkeit, gefolgt von den unbehandelten Narbenanteilen und den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen (Abb.13).

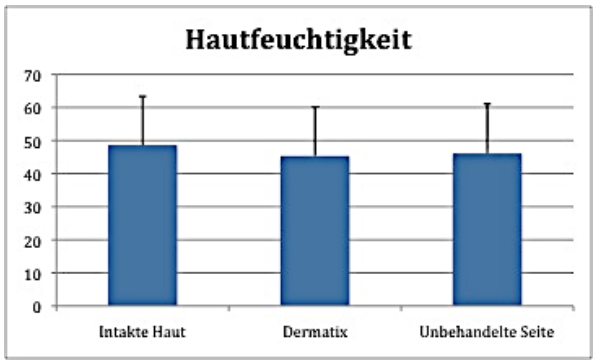


Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichung der Hautfeuchtigkeit gemessen mittels Corneometer

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test zeigt folgende Ränge und Ergebnisse in Tabelle 20. Bei 10 von 19 Probanden zeigt sich, dass die erreichte Punktzahl an Hautfeuchtigkeit an den unbehandelten Narbenanteilen, im Gegensatz zu den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen, höher liegt (b). Bei 9 von 10 Probanden liegt somit die erreichte Punktzahl der Hautfeuchtigkeit nach der Dermatix™-Anwendung höher (a). Dies lässt sich mit einem p = 0,732, bezogen auf die negativen Ränge, darlegen.

Ebenso zeigt die Rangfolge, dass 14 Probanden eine höhere Punktzahl der intakten Haut im Gegensatz zu den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen erreicht haben (c). Nur 5 von 19 Probanden weisen eine höhere Punktzahl in den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen auf (d). Eine Signifikanz ist allerdings mit p = 0,087, basierend auf den positiven Rängen, nicht erreicht.

Auch im Vergleich von intakter Haut zu den unbehandelten Narbenanteilen weisen 11 Patienten eine höhere Punktzahl an Hautfeuchtigkeit in der intakten Haut auf (e) und 8 der 19 Probanden haben eine höhere Hautfeuchtigkeit in den unbehandelten Narbenanteilen als in der intakten Haut (f). Mit p = 0,334, basierend auf den positiven Rängen, wird hier keine Signifikanz gezeigt.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (Dermatix™)	Negative Ränge	9(a)	9,61	86,50
	Positive Ränge	10(b)	10,35	103,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
HF (Dermatix™) - HF (intakte Haut)	Negative Ränge	14(c)	9,82	137,50
	Positive Ränge	5(d)	10,50	52,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (intakte Haut)	Negative Ränge	11(e)	10,82	119,00
	Positive Ränge	8 (f)	8,88	71,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = HF niedriger
Postive Ränge = HF höher
(a) HF (unbehandelte Narbenanteile)< HF (Dermatix™)
(b) HF (unbehandelte Narbenanteile)> HF (Dermatix™)
(c) HF (Dermatix™)< HF (intakte Haut)
(d) HF (Dermatix™)> HF (intakte Haut)
(e) HF (unbehandelte Narbenanteile)< Hautfeuchtigkeit der intakten Haut
(f) HF (unbehandelte Narbenanteile)> Hautfeuchtigkeit der intakten Haut

	HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (Dermatix™)	HF (Dermatix™) - HF (intakte Haut)	HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (intakte Haut)
Z	-0,342(a)	-1,710(b)	-0,966(b)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,732	0,087	0,334

a Basiert auf negativen Rängen.
b Basiert auf positiven Rängen.

Tab.20: Wilcoxon-Test der Hautfeuchtigkeit mittels Corneometer®

3.5.2.2 PRÄPUBERTÄRES KOLLEKTIV

Die 9 und 10-jährigen Probanden weisen im Mittel eine Punktzahl von 40,00 – 45,10, wobei die höchste Punktzahl in der intakten Haut erreicht wurde, gefolgt von den unbehandelten Narbenanteilen und schließlich von den Narbenanteilen, die mit Dermatix™ behandelt wurden (Tab.21)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
HF (intakte Haut)	9	17,00	70,13	45,10	15,45
HF (Dermatix^{TM})	9	16,43	55,50	40,00	12,24
HF (unbehandelte Narbenanteile)	9	20,80	57,97	43,76	13,79
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.21: Hautfeuchtigkeit mittels Corneometer bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Der Wilcoxon-Test in Tabelle 22 zeigt in Bezug auf die Hautfeuchtigkeit in allen drei gepaarten Variablen keine Signifikanz.

	HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (Dermatix^{TM})	HF (Dermatix^{TM}) - HF (intakte Haut)	HF (unbehandelte Narbenanteile) - HF (intakte Haut)
Z	1,244	1,599	0,4146
Signifikanz	0,214	0,109	0,678

Tab.22: Wilcoxon-Test gepaarte Stichproben bei den 9- und 10- jährigen Probanden

3.5.3 Bestimmung der Hautfarbe

*3.5.3.1 Spektrale Farbmessung im L*a*b*-System mittels Chroma Meter®*

Die Ergebnisse mittels Chroma *Meter*® werden in den Bereichen Helligkeit der Haut (L*), Erythembildung und Vasodilatation der Haut (a*) sowie bräunungsbedingte Veränderungen der Haut (b*) unterschieden. In dieser Studie haben wir ausschließlich den L* und den a*-Parameter ausgewertet, weshalb in den folgenden Ergebnissen der bräunungsbedingte Parameter (b*) nicht weiter erwähnt wird.

Die deskriptive Statistik für den L*-Parameter zeigt Tabelle 23. Es ist zu erkennen, dass die intakte Haut im Gegensatz zu den vernarbten Hautarealen im Mittel eine höhere Punktzahl an Helligkeit aufweist, gefolgt von den unbehandelten Narbenanteilen und den mit Dermatix^{TM} behandelten Narbenanteilen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
L* (intakten Haut)	19	59,18	94,66	71,53	8,02
L* (Dermatix)	19	53,78	88,36	66,01	7,27
L* (unbehandelte Narbenanteile)	19	51,44	90,24	66,72	7,93
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.23: Helligkeit (L*) mittels Chroma Meter®

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test zeigt, dass alle 19 Probanden in der intakten Haut einen höheren L*-Wert aufweisen als in den vernarbten Hautarealen (c, d).

Vergleicht man die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile und die unbehandelten Narbenanteile, so weisen 6 von 19 Probanden einen höheren Helligkeits-Wert in den mit Dermatix™ behandelten Narbenarealen auf (a) und 13 Probanden einen niedrigeren Wert (b). Ein signifikanter Unterschied ist zwischen den Narbengebieten mit p=0,235, basierend auf den negativen Rängen, nicht nachzuweisen (Tab.24).

Der a*- Parameter für die Erythembildung und Vasodilatation zeigt ähnliche Ergebnisse wie der L*-Wert (Tab.25). Auch hier ist ein Unterschied zwischen der intakten Haut und den vernarbten Hautarealen zu erkennen. Im Mittel liegt der a*-Wert in den intakten Hautanteilen bei 5,89. Die behandelten Narbenanteile zeigen allerdings keinen deutlichen Unterschied. Im Mittel weichen sie um 0,2 Punkte voneinander ab, wobei die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile den leicht höheren a*-Wert mit 10,47 und der höheren Standardabweichung mit 2,56 aufweisen, im Gegensatz zu 10,27 und 2,42 in den unbehandelten Narbenanteilen.

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test zeigt ein ähnliches Bild (Tab.26). Alle 19 Probanden weisen in der intakten Haut einen niedrigeren a*-Wert auf als die sowohl mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile, als auch die unbehandelten Narbenanteile (c, d). Vergleicht man die behandelten und die unbehandelten Narbenanteile miteinander, so zeigen 12 von 19 Probanden eine höhere Erythembildung und Vasodilatation in den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen als in den unbehandelten Narbenanteilen (a) und 7 Probanden eine vermehrte Erythembildung und Vasodilatation nur in den unbehandelten Narbenarealen (b). Ein signifikanter Unterschied mit p = 0,778, bezogen auf die positiven Ränge, konnte nicht nachgewiesen werden (Tab.26).

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
L* (unbehandelte Narbenanteile) - L* (Dermatix™)	Negative Ränge	6(a)	10,92	65,50
	Positive Ränge	13(b)	9,58	124,50
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
L* (Dermatix™) - L* (intakten Haut)	Negative Ränge	19(c)	10,00	190,00
	Positive Ränge	0	0,00	0,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
L* (unbehandelte Narbenanteile) - L* (intakten Haut)	Negative Ränge	19(d)	10,00	190,00
	Positive Ränge	0	0,00	0,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = L*-Wert niedriger (dunkler)
Positive Ränge = L*-Wert höher (heller)
(a) L* (unbehandelte Narbenanteile)< L* (Dermatix™)
(b) L* (unbehandelte Narbenanteile)> L* (Dermatix™)
(c) L* (Dermatix™)< L* (intakte Haut)
(d) L* (unbehandelte Narbenanteile) < L* (intakte Haut)

	L* (unbehandelte Narbenanteile) - L* (Dermatix™)	L* (Dermatix™) - L* (intakte Haut)	L* (unbehandelte Narbenanteile) - L* (intakte Haut)
Z	-1,187(a)	-3,823(b)	-3,823(b)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,235	0,000	0,000

a Basiert auf negativen Rängen.
b Basiert auf positiven Rängen.

Tab.24: Wilcoxon-Test der Helligkeitsunterschiede mittels Chroma Meter®

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
a* (intakte Haut)	19	2,34	9,74	5,89	2,21
a* (Dermatix™)	19	5,98	14,64	10,47	2,56
a* (unbehandelte Narbenanteile)	19	5,20	13,19	10,27	2,42
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.25: Erythembidung und Vasodilatation (a*) mittels Chroma Meter®

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
a* (unbehandelte Narbenanteile) - a* (Dermatix™)	Negative Ränge	12(a)	8,50	102,00
	Positive Ränge	7(b)	12,57	88,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
a* (Dermatix™) - a* (intakte Haut)	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	19(c)	10,00	190,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
a* (unbehandelte Narbenanteile) - a* (intakte Haut)	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	19(d)	10,00	190,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = Erythembildung und Vasodilatation geringer
Positive Ränge = Erythembildung und Vasodilatation stärker
a* (unbehandelte Narbenanteile) < a* (Dermatix™)
a* (unbehandelte Narbenanteile) > a* (Dermatix™)
a* (Dermatix™) > a* (intakte Haut)
a* (unbehandelte Narbenanteile) > a* (intakte Haut)

	a* (unbehandelte Narbenanteile) - a* (Dermatix™)	a* (Dermatix™) - a* (intakte Haut)	a* (unbehandelte Narbenanteile) - a* (intakte Haut)
Z	-0,282(a)	-3,823(b)	-3,823(b)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,778	0,000	0,000

a Basiert auf positiven Rängen.
b Basiert auf negativen Rängen.

Tab.26: Wilcoxon-Test der Erythemstufen mittels Chroma Meter®

Abschließend kann man erkennen, dass im Mittel sowohl in der Helligkeit als auch in der Erythembildung kein eindeutiger Unterschied in den einzelnen Narbenanteilen zu erkennen ist (Abb.14).

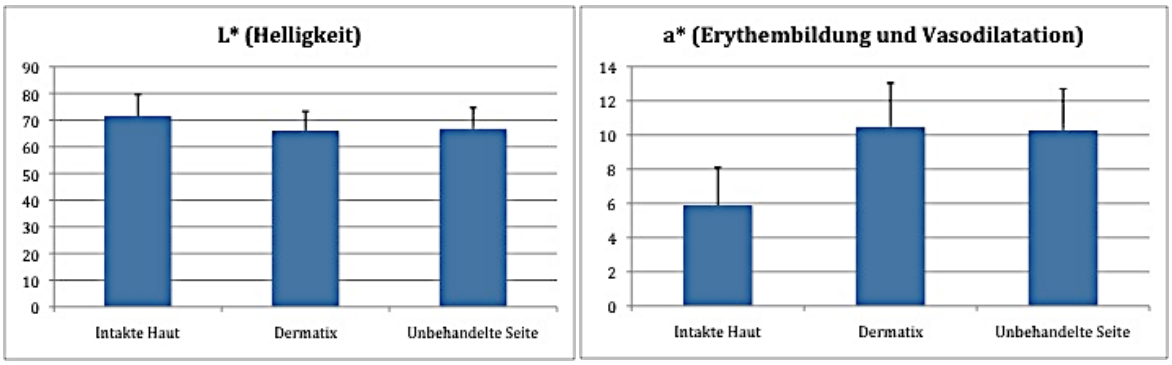


Abb.14: Einfluß von Dermatix™ auf die Hautfarbe am Gesamtkollektiv gemessen mit dem Chroma Meter®

*3.5.3.2 Präbupertäres Kollektiv bei der Spektralen Farbmessung im L*a*b*-System mittels Chroma Meter®*

Im Kollektiv der 9- und 10-jährigen Probanden wurden die höchsten L*-Werte in der intakten Haut gemessen. Der Wert für die Helligkeit unterscheidet sich in den Narbenanteilen kaum. So konnte im Mittel eine leicht höhere Punktzahl in den unbehandelten Narbenanteilen gemessen werden, als in den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen (Tab.27).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
L* (intakten Haut)	9	60,28	94,66	71,71	9,91
L* (Dermatix)	9	57,19	88,36	66,90	9,20
L* (unbehandelte Narbenanteile)	9	59,20	90,24	67,33	9,92
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.27: Helligkeit (L*) mittels Chroma Meter® bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Die niedrigsten Werte für die Erythembildung und Vasodilatation wurden im präpubertären Kollektiv laut Tabelle 28 für die intakte Haut ermittelt, gefolgt von den Narbenanteilen, die mit Dermatix™ behandelt wurden und schließlich von der Variablen der unbehandelten.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
a* (intakte Haut)	9	2,34	9,74	5,79	2,18
a* (Dermatix™)	9	5,98	13,40	9,34	2,14
a* (unbehandelte Narbenanteile)	9	5,20	12,85	10,20	2,36
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab. 28: Erythembildung und Vasodilatation (a*) mittels Chroma Meter® bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Eine Signifikanz konnte mittels des Wilcoxon-Testes weder bei der Helligkeit noch bei der Erythembildung und Vasodilatation in den Variablen der unbehandelten Narbenanteile zu den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen gezeigt werden (Tab.29).

	L* (unbehandelte Narbenanteile) - L* (Dermatix™)	a* (unbehandelte Narbenanteile) - a* (Dermatix™)
Z	0,770	0,414
Signifikanz	0,441	0,678

Tab.29: Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben bei den 9- und 10- jährigen Probanden

3.5.3.3 ERYTHEM- UND MELANINDICES MITTELS MEXAMETER®

Die deskriptive Statistik zeigt bei den ermittelten Erythemindices folgende in Tabelle 30 dargestellten Ergebnisse.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
EI (intakte Haut)	19	527,00	608,00	568,18	21,03
EI (Dermatix™)	19	583,00	648,00	623,52	20,80
EI (unbehandelte Narbenanteile)	19	589,00	655,50	623,81	20,54
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab. 30: Erythemindices mittels Mexameter®

So zeigt sich, dass die Erythemindices der mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile und der unbehandelten Narbenanteile im Mittel höher angesiedelt sind, als die Erythemindices der intakten Haut. Die behandelten und unbehandelten Narbenanteile unterscheiden sich in ihrer Wellenlänge im Mittel um 0,29nm. Die Standardabweichung liegt bei allen drei Variablen gerundet bei 21,00.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (Dermatix™)	Negative Ränge	8(a)	10,38	83,00
	Positive Ränge	10(b)	8,80	88,00
	Bindungen	1(c)		
	Gesamt	19		
EI (Dermatix™) - EI (intakte Haut)	Negative Ränge	1(d)	2,00	2,00
	Positive Ränge	18(e)	10,44	188,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (intakte Haut)	Negative Ränge	0	,00	,00
	Positive Ränge	19(f)	10,00	190,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = EI niedrigere Absorptionswerte (hellere Rötung)
Positive Ränge = EI höhere Absorptionswerte (sattere Rötung)
(a) EI (unbehandelte Narbenanteile) < EI (Dermatix™)
(b) EI (unbehandelte Narbenanteile)> EI (Dermatix™)
(c) EI (unbehandelte Narbenanteile)= EI (Dermatix™)
(d) EI (Dermatix™)< EI (intakte Haut)
(e) EI (Dermatix™)> EI (intakte Haut)
(f) EI (unbehandelte Narbenanteile)> EI (intakte Haut)

	EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (Dermatix™)	EI (Dermatix™) - EI (intakte Haut)	EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (intakte Haut)
Z	-0,109(a)	-3,743(a)	-3,824(a)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,913	0,000	0,000

a Basiert auf negativen Rängen.

Tab.31: Wilcoxon-Test der Erytheminidices (EI) mittels Mexameter®

Die schließende Statistik mittels Wilcoxon-Test zeigt folgende Rangverteilung (Tab.31). Bei einem n = 19 zeigen 10 Probanden, dass der unbehandelte Narbenanteil einen höheren Erythemindex aufweist (b) als bei der mit Dermatix™ behandelten Narbenseite, bei 8 Probanden zeigt sich dieses Ergebnis invers (a) und 1 Proband zeigt

keinen Unterschied beider Seiten im Erythemindex (c). Ebenfalls 1 Proband zeigt einen geringeren Erythemindex der behandelten Seite als seine intakte Thoraxhaut (d). Die restlichen Probanden weisen sowohl im mit Dermatix™ behandelten Narbenanteil als auch im unbehandelten Narbenanteil einen höheren Erythemindex auf als die intakte Haut (e, f).

Ein signifikanter Unterschied zwischen der mit Dermatix™ behandelten Narbenhälften und der unbehandelten Narbenhälften lässt sich mit p = 0,913, basierend auf den negativen Rängen, nicht nachweisen (Tab.31).

Die deskriptive Statistik zeigt bei den ermittelten Melaninindices folgende in Tabelle 32 dargestellten Ergebnisse.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MI (intakten Haut)	19	400,50	505,50	463,31	27,83
MI (Dermatix™)	19	424,50	519,50	472,50	27,20
MI (unbehandelte Narbenanteile)	19	413,50	519,50	465,97	27,73
Gültige Werte (Listenweise)	19				

Tab.32: Melaninindices mittels Mexameter®

Die intakte Haut weist im Mittel den niedrigsten Melaninindex mit 463,31nm auf, gefolgt von den unbehandelten Narbenanteilen und den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen. Die Standardabweichungen der drei Variablen bewegen sich alle um die ±27nm.

Die schließende Statistik zum Vergleich zweier abhängiger Variablen lässt sich folgend in Tabelle 33 darstellen. Bei n = 19 zeigen 13 Probanden einen höheren Melaningehalt in dem mit Dermatix™ behandelten Narbenanteil als in dem unbehandelten Narbenanteil (a). Bei 5 von 19 Probanden ist dieses Ergebnis invers (b) und bei 1 von 19 Probanden lässt sich kein Unterschied zwischen beiden Narbenanteilen erkennen (c). Ein signifikanter Unterschied mit p = 0,094, basierend auf den positiven Rängen, lässt sich nicht nachweisen (Tab.33).

14 Probanden zeigen einen höheren Melaninindex (e) in den mit Dermatix™ behandelten Narbenhälften als in der intakten Haut. Bei 5 von 19 Probanden zeigt sich das

Ergebnis invers (d), was sich aber nicht mit einer Signifikanz von p = 0,02, basierend auf den negativen Rängen, belegen lässt, da ein Z-Wert von -2,334 errechnet wurde.

Bei den unbehandelten Narbenanteilen im Vergleich zur intakten Haut zeigt sich ein Gleichgewicht (f, g, h) der Melaninindices mit einem p = 0,500, basierend auf den negativen Rängen.

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (Dermatix™)	Negative Ränge	13(a)	9,54	124,00
	Positive Ränge	5(b)	9,40	47,00
	Bindungen	1(c)		
	Gesamt	19		
MI (Dermatix™) - MI (intakten Haut)	Negative Ränge	5(d)	7,40	37,00
	Positive Ränge	14(e)	10,93	153,00
	Bindungen	0		
	Gesamt	19		
MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (intakten Haut)	Negative Ränge	9(f)	7,78	70,00
	Positive Ränge	9(g)	11,22	101,00
	Bindungen	1(h)		
	Gesamt	19		

Negative Ränge = MI niedrige Absorptionswerte (heller)
Positive Ränge = MI höhere Absorptionswerte (dunkler)
(a) MI (unbehandelte Narbenanteile) < MI (Dermatix™)
(b) MI (unbehandelte Narbenanteile) > MI (Dermatix™)
(c) MI (unbehandelte Narbenanteile) = MI (Dermatix™)
(d) MI (Dermatix™) < MI (intakte Haut)
(e) MI (Dermatix™) > MI (intakte Haut)
(f) MI (unbehandelte Narbenanteile) < MI (intakte Haut)
(g) MI (unbehandelte Narbenanteile) > MI (intakte Haut)
(h) MI (unbehandelte Narbenanteile) = MI (intakte Haut)

	MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (Dermatix™)	MI (Dermatix™) - MI (intakte Haut)	MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (intakte Haut)
Z	-1,677(a)	-2,334(b)	-,675(b)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,094	0,020	0,500

a Basiert auf positiven Rängen.
b Basiert auf negativen Rängen.

Tab.33: Wilcoxon-Test der Melaninindices (MI) mittels Mexameter®

Zusammenfassend kann man erkennen, dass im Mittel des Gesamtkollektivs auch beim Mexameter kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Hautfarbe in den unterschiedlichen Narbenanteilen zu erkennen ist (Abb.15).

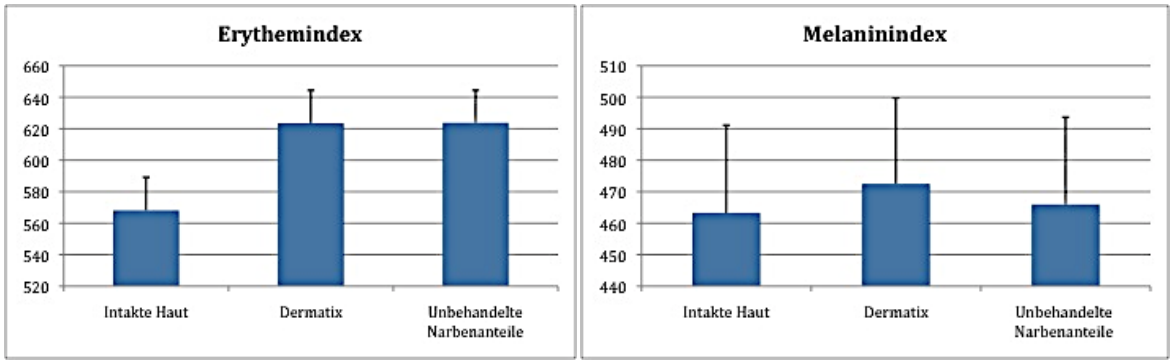


Abb.15: Einfluss von Dermatix™ auf die Hautfarbe am Gesamtkollektiv gemessen mittels Mexameter®

Deckend zum a*-Wert des Chromameters ist ein eindeutiger Unterschied in Hinblick auf die Erythembildung der Narbenanteile im Vergleich zur intakten Haut zu erkennen (Abb.16).

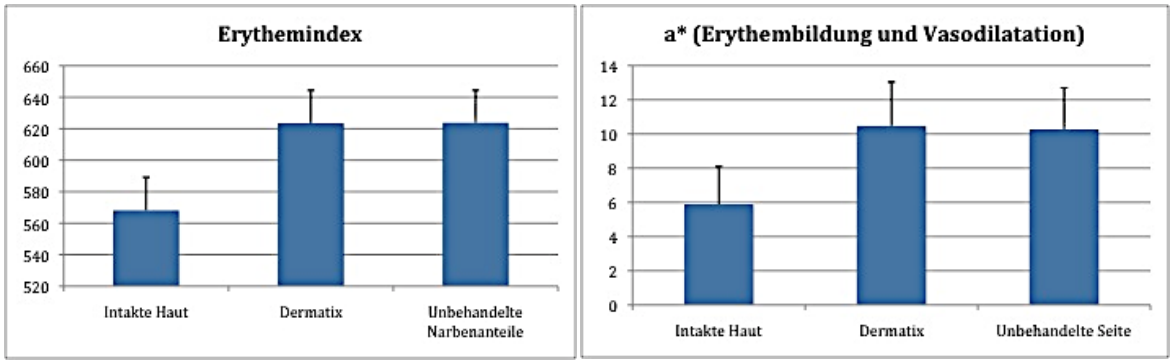


Abb.16: Vergleich der Erythembildung sowohl mittels Chroma-Meter® als auch mittels Mexameter

3.5.3.4 Präpubertäres Kollektiv bei den Erythem- und Melaninidices mittels Mexameter®

Die deskriptive Statistik zeigt die niedrigsten Erytemindices in der intakten Haut bei den 9 und 10-jährigen Probanden. Die Indices bei den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen und den unbehandelten Narbenanteilen unterscheiden sich laut Tabelle 34 kaum, wobei die unbehandelten Narbenanteile im Mittel leicht niedrigere Werte aufweisen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
EI (intakte Haut)	9	535,50	583,50	566,66	17,48
EI (Dermatix™)	9	583,00	646,00	625,83	20,95
EI (unbehandelte Narbenanteile)	9	594,50	651,50	624,44	20,04
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.34: Erythemindices mittels Mexameter® bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Ein signifikanter Unterschied konnte im Bezug auf die gepaarten Variablen der unbehandelten Narbenanteile zu den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen nicht nachgewiesen werden. In allen 9 Fällen wurden die niedrigsten Erythemindices in der intakten Haut gemessen (Tab.35).

	EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (Dermatix™)	EI (Dermatix™) - EI (intakte Haut)	EI (unbehandelte Narbenanteile) - EI (intakte Haut)
Z	0,296	2,665	2,665
Signifikanz	0,767	0,006	0,006

Tab.35: Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben bei den 9- und 10- jährigen Probanden

Betrachtet man die Melanindices bei den 9- und 10-jährigen Probanden so lässt sich im Mittel der niedrigste Wert bei den unbehandelten Narbenanteilen mit 442,00nm zeigen. Gefolgt von der intakten Haut und abschließend von den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen mit 448,50nm (Tab.36). In der schließenden Statistik in Tabelle 37 lässt sich in allen drei gepaarten Variablen kein signifikanter Unterschied nachweisen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MI (intakte Haut)	9	446,50	499,00	446,50	18,39
MI (Dermatix™)	9	448,50	505,00	448,50	19,22
MI (unbehandelte Narbenanteile)	9	442,00	499,50	442,00	19,88
Gültige Werte (Listenweise)	9				

Tab.36: Melaninindices mittels Mexameter® bei den 9- und 10- jährigen Probanden

	MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (Dermatix™)	MI (Dermatix™) - MI (intakte Haut)	MI (unbehandelte Narbenanteile) - MI (intakte Haut)
Z	1,125	1,125	0,560
Signifikanz	0,260	0,260	0,575

Tab.37: Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben bei den 9- und 10- jährigen Probanden

3.6 EXPERIMENTELLE NARBENBEURTEILUNG

Bei Studienbeginn war neben der klinischen Untersuchung der Narben zusätzlich eine experimentelle Auswertung durch histologische und immunhistologische Färbungen geplant und sollte als Folgearbeit vergeben werden. Nachdem sich in der klinischen und apparativen Untersuchung ausschließlich nicht signifikante Ergebnisse zeigten, wurde in diesem Studienansatz auf eine Aufarbeitung verzichtet und das Material für weitere Experimente asserviert. Im Anlagenteil dieser Arbeit ist das zugehörige Studiendesign unter Punkt 7.5 nachzulesen.

4. DISKUSSION

4.1 STUDIENDESIGN

Im Rahmen der prospektiven Studie über den Einfluss von Dermatix™ auf die Narbenbildung wurden in der Zeit von 2006 – 2008 20 Patienten an der Lübecker Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich einem Ohrmuschelaufbau mit autologem Rippenknorpel bei Mikrotie II°-III°.

Die Dynamik der Wundheilung und Vernarbung wird von exogenen und endogenen Faktoren modifiziert [46]. Endogene Faktoren stellen hierbei die Rasse, das Alter, Gravidität und die Lokalisation der Wunde dar. Exogene Faktoren werden repräsentiert durch Medikamente (z.B. Cortison, Zytostatika, Isoretinoin), eine verzögerte Wundheilung (> 21 Tage) und eine Entzündung im Wundbereich.

Unser Patientenkollektiv besteht ausschließlich aus Kaukasiern, um den endogenen Faktor „Rasse“ als Störgröße ausschließen zu können.

Das Alter unserer Patienten wies Schwankungen zwischen 9 Jahren und 37 Jahren auf, weshalb wir uns für eine weitere Kollektivbildung der prä- und postpubertären Patienten entschieden. Unterstützend zu der Arbeit von Niessen et. al. *The Use of Silicone Occlusive Sheeting (Sil-K) and Silicone Occlusive Gel (Epiderm) in the Prevention of Hypertrophic Scar Formation* konnten wir ebenfalls zeigen, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis von Silikongelen ausübt [47].

Bei unseren 9 weiblichen Probanden lag zur Zeit der Anwendung von Dermatix™ keine Gravidität vor. Wir haben eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung in unserer Studie angestrebt und 9 weibliche und 11 männliche Probanden eingeschlossen, wobei die Verteilung bei n=19 bei 9 zu 10 Probanden lag. Auf geschlechtsspezifische Analysen haben wir verzichtet, da in der Literatur keine Unterschiede in Hinblick auf das Geschlecht bekannt sind. Bock und Mrowietz schrieben 2002 in *Keloide - Eine dermale fibroproliferative Erkrankung unbekannter Ursache*: Es gibt keine geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung, Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [48].

Die Lokalisation der Wunde als vierter endogener Faktor war bei den Probanden durch die standardisierte Operation identisch.

Durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie konnten die exogenen Faktoren im Vorhinein limitiert werden. Dauermedikamente wurden von unseren Probanden nicht eingenommen.

Eine verzögerte Wundheilung über 21 Tage trat nicht auf, da bei allen Probanden am 7. postoperativen Tag die intrakutane Naht am Thorax entfernt wurde und es zu keiner Nahtdehiszenz oder Inflammation im Verlauf der Beobachtung kam. Es kam zu einer mutmaßlichen allergischen Reaktion auf Dermatix™, woraufhin dieser Patient in den weiteren Analysen ausgeschlossen wurde. Die urtikarielle Erscheinung bildete sich ohne weitere Behandlung vollständig zurück.

Hervorzuheben ist, dass unsere Probanden in der retrospektiven anonymen Befragung eine sehr hohe Compliance in der Anwendung von Dermatix™ aufweisen. 17 von 19 Probanden (89,5%) haben Dermatix™ regelmäßig angewendet und alle Probanden geben an, dass sie ausschließlich die zugewiesene randomisierte Narbenseite über die 3 Monate zwischen den Operationsschritten behandelt haben. Die Firma Valeant selbst postuliert, dass eine regelmäßige Anwendung über 2 Monate ein sichtbares Ergebnis liefert [49]. Alle Probanden bekamen eine genaue Einweisung in den Umgang mit Dermatix™ sowie eine Gebrauchsanweisung (Anlage 7.3) und eine Informationsbroschüre von Dermatix™ (Anlage 7.7) für den häuslichen Umgang mit. Aufgrund dessen ist eine fälschliche Anwendung von Dermatix™ und ein daraus resultierender systematischer Fehler sehr unwahrscheinlich. Die wiederholt diskutierte positive Massagewirkung während der Auftragung wurde durch Bianchi et al. 2010 in einer neuen Studien widerlegt [50].

4.2 Validität der Untersuchungen

Die subjektive Narbenbeurteilung erfolgte verblindet durch ein und dieselbe Person. Zur Beurteilung wurde ein Summenscore, die VAS nach Beausang et al., verwendet. Dieser wurde 1998 entwickelt und gilt durch seine histologischen Untersuchungen und fotografische Dokumentation als validiert [40]. So kann diese erste klinische Beurteilung durch die Skala als erster Anhaltspunkt für die Wirkung von Dermatix™ auf die Narbenbildung erhoben werden.

Zur Messung der Hautelastizität wurde das Cutometer® SEM 474 verwendet. Es ist ein für die Fragestellung geeignetes Messinstrument, da es eine geringe Arbeitsöffnung mit einem Durchmesser von 2 mm aufweist und somit für die relativ feinen und kleinflächigen Thoraxnarben gut geeignet ist [42]. Hinzu haben andere Arbeitsgruppen in ihren Veröffentlichungen mit dem Cutometer® valide und reproduzierbare Ergebnisse sowohl in Narbengeweben, als auch in gesunder Haut erzielt [51-53]. Cua et al. zeigte 1990 in der Studie *Elastic properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region,* dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Probandengruppen und Geschlechtern bei der Messung mit dem Cutometer® gab [51].

Die Hautfeuchtigkeit wurde durch die Kapazität des Stratum corneums mit dem Corneometer® CM 820 der Fa. Courage & Khazaka GmbH, Köln gemessen [43]. Dressler et al. zeigten 2002 in einer Studie, dass das Corneometer® den geringsten Variationskoeffizienten zur Bestimmung der Feuchtigkeit des Stratum corneum aufweist und somit eine sichere Aussage über den Feuchtigkeitszustand der Haut zu machen ist [54]. Ebenso deklarierten Fluhr et al. schon 1999 eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mittels des Corneometers [55].

Das Chroma Meter® CR-200 von Minolta ermöglichte eine objektive Beurteilung von der Hautfarbe und vor allem der Erythembildung des Narbengewebes [44]. Zahlreiche Arbeitsgruppen haben in ihren Studien gezeigt, dass die erhaltenen Messwerte valide und kurzfristig reproduzierbar sind [56-59]. Serup et al. zeigten 1990 in ihrer Studie, dass das Chroma Meter CR-200 ein zuverlässiges quantifizierbares Messinstrument ist [59]. Der relevanteste Messwert ist der a*-Wert, der das Erythem quantifiziert und schon von Westerhof et al. 1986 als zuverlässiger Parameter herangezogen wurde [60]. Steigt der a*-Wert, so ist das Erythem stärker, fällt der a*-Wert, so nimmt das Erythem ab. Ebenso stellt der L*-Wert, der Aussagen über die Helligkeit des Gewebes zulässt, einen wichtigen Messwert dar. Je höher dieser angesiedelt ist, desto heller ist das Narbengewebe [61].

Das Mexameter® MX 16 ermöglicht eine weitere gute objektive Darstellungsweise der Hautfarbe bzw. der Narbenfarbe. So konnten wir über den Melaninindex weitere Aussagen über die hell-dunkel Abstufungen des Gewebes treffen und über den Erythemindex die Rotabstufungen des Gewebes weiter quantifizieren. Diese Art der photometrischen Messung ist ein etabliertes Vorgehen, was auch in anderen Arbeiten Verwendung gefunden hat [62-64]. Takiwaki et al. zeigten 1994 in ihrer Studie, dass eine

hohe Korrelation zwischen dem a*-Wert des Chroma Meters und dem EI des Mexameters mit $p<0{,}001$ besteht [61]. Liegt also ein hoher a*-Wert vor, so erhält man auch einen hohen EI. Diese Aussage deckt sich mit unseren Ergebnissen (vergleiche Abb. 16).

4.3 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Im Ergebnisteil ist dargestellt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven (gesamtes Kollektiv und präpubertäres Kollektiv) zu zeigen sind, weshalb in der weiteren Diskussion das gesamte Kollektiv behandelt wird.

Die subjektive Beurteilung durch die VAS nach Beausang [40] konnte eine positive Wirkung durch Dermatix™ nicht belegen. So haben 42% der Probanden nach ihrer 3-monatigen Behandlung ein optisch besseres Ergebnis mit Dermatix™ erreicht. Die Tendenz liegt in unserer Studie eher zu einem besseren Narbenergebnis ohne Dermatix™-Anwendung, was durch 53% der Probanden widergespiegelt wird. Bei einem Probanden (5%) war kein Unterschied beider Narbenanteile zu erkennen. Rechnet man diese sowohl auf die eine Ergebnisgruppe als auch auf die andere Ergebnisgruppe (42% ±5% und 53% ±5%), dann überwiegt tendenziell ein subjektiv schlechteres Ergebnis auf die Narbenbildung nach Dermtix™-Anwendung. Visuelle Narbenbeurteilungsskalen wie beispielsweise auch die Vancouver Scare Scale werden in der Literatur auf ihre ausreichende Aussagekraft und Genauigkeit kontrovers diskutiert [65-66]. Wie schon beschrieben ist der Summenscore gerade durch seine histologischen Untersuchungen und fotografische Dokumentation validiert und lieferte bei unterschiedlichen Untersuchern ganz ähnliche Ergebnisse [40]. Ergänzt wurde das subjektive Ergebnis durch objektive Messungen des Cutometer® SEM 474, des Corneometer® CM 820, des Chroma Meter® CR-200 und des Mexameter® MX 16.

Die Werte R6 (Uv/Ue) und R7 (Ur/Uf) wurden für die objektive Messung der Elastizität des Narbengewebes herangezogen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die intakte Haut die höchste Elastizität aufweist. Im behandelten Narbengewebe haben 13 Probanden sowohl im visko-elastischen Anteil als auch im relativen Elastizitätsanteil ein besseres Ergebnis erzielt als die unbehandelten Narbenanteile. Ein signifikanter Unterschied ist aber nicht zu zeigen. Somit konnte die Forschungshypothese nicht

falsifiziert werden. Betrachtet man die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen bei der Elastizitätsmessung

R6: Dermatix™: 0,44±0,23; unbehandelte Narbenanteile: 0,51±0,21
R7: Dermatix™: 0,81±0,12; unbehandelte Narbenanteile: 0,78±0,14,

so wird nochmals verdeutlicht, dass das Ergebnis nicht signifikant ausfällt und kaum Unterschiede zu ermitteln waren (vergleiche Abb.12). Die 2010 von Bianchi et al. publizierten 4 voraussichtlichen Kernpunkte des Wirkmechanismus von Silikongelen [35, 50, 67-71]:

1. Es wird ein wasserdichter Film gebildet und somit eine Zunahme der Hautfeuchtigkeit erreicht.
2. Die Mastzellaktivität, IL-1-Aktivität und Bildung von extrazellulärer Matrix werden herabgesetzt, was zur Herabsetzung der Kollagen-Synthese führt.
3. Wachstumsfaktoren werden moduliert und beeinflussen die Wundheilung.
4. Durch die Abnahme der extrazellulären Matrix wird die Elastizität beeinflusst.

können wir in Hinblick auf die Elastizität und, wie im Folgenden berichtet, auch für die Hautfeuchtigkeit nicht unterstützen.

Die Messung der Hautfeuchtigkeit mittels des Corneometers® CM 820 liefert ebenfalls ein nicht signifikantes Ergebnis. Schon in der deskriptiven Statistik ist dies zu erkennen:

Mittelwerte HF: Intakte Haut: 48,62±14,73; Dermatix™: 45,35±14,82; unbehandelte Narbenanteile: 46,16±14,92 (vergleiche Abb.13).

Die intakte Haut hat die beste Hydratation des Stratum corneums. Im unbehandelten Narbengewebe haben 10 von 19 Probanden eine bessere Hydratation des Stratum corneums aufgewiesen als in den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen (9 von 19). Es konnte keine Signifikanz gezeigt werden und die Forschungshypothese nicht falsifiziert werden. Betrachtet man die Rangverteilung nach Wilcoxon in Tabelle 20, so erkennt man, dass die Hautfeuchtigkeit der unbehandelten Narbenanteile der der intakten Haut am ähnlichsten ist. Der von den meisten Autoren angesehene, aber nicht bewiesene Wirkmechanismus der Gewebehydrierung durch Occlusion des Stratum corneums durch die Silikonpäparate, von dem schon 1983 von Perkins in *Silicone gel: a new treatment for*

burn scars and contractures [2], 1995 von Katz in *Silicone gel sheeting in scar therapy* [28] und weiterhin 2008 von Mustoe in *Evolution of Silicone Therapy and Mechanism of Action in Scar Management [69]* berichtet wurde, konnte in unserem Patientenkollektiv so nicht reproduziert werden. In einer Analyse aus dem Jahr 2008 von Reish und Eriksson *Scars: A Review of Emerging and Currently Available Therapies* wird der am weitesten angesehende Effekt der Occlusion und Hydratation des Startum corneums aufgegriffen, jedoch zeigte schon eine Metaanalyse von OBrain und Pandit 2006, dass in 13 durchgeführten Studien mit insgesamt 559 Patienten nur ein schwacher Beweis für einen Nutzen zur Verhinderung von abnormen Narbengewebe gezeigt werden kann, wobei angegeben wird, dass die meisten Studien von niedrigem Evidenzgrad seien [4, 72]. Hinzu kommt, dass die 1998 größte angelegte Studie von Niessen et al. *The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation* keinen signifikanten Einfluss auf die Narbenprophylaxe zeigen konnte [47]. Mustoe kritisierte 2008, dass Niessen durch die sofortige postoperative Anwendung des Silikongels dieses zu früh aufgetragen hätte und deshalb zu anderen Ergebnissen kommen würde [47, 69]. Wir haben mit der Anwendung von Dermatix™ erst am 7. postoperativen Tag nach Fadenzug begonnen und uns an die Bedienungsanleitung des Herstellers zur Handhabung und Messung mit dem Corneometer® CM 820 gehalten und die Messungen unter Standardbedingungen in einem hautphysiologischem Labor durchgeführt [43, 55].

Die internationale Literatur sagt ebenfalls, dass es durch die Gewebehydrierung wahrscheinlich zu einer Reduktion der Angiogenese und kapillären Durchblutung im Narbengebiet kommen soll [5, 18, 73-74]. Die Angiogense und Durchblutung mit der daraus resultierenden Erythembildung haben wir versucht, objektiv durch die Messung der Hautfarbe mittels Chroma Meter® CR-200 und Mexameter® MX 16 darzustellen.

Der L*-Wert des Chroma Meters® und der MI des Mexameters® stehen für die Helldunkelunterschiede des Gewebes. Auch hier kommen die besten Werte, also hohe Werte für den L*-Wert und niedrige Werte für den MI, erwartungsgemäß in der intakten Haut vor. Bei den nachfolgenden unbehandelten Narbenanteilen haben 13 Probanden sowohl im L*-Parameter als auch im MI ein besseres Ergebnis zu Gunsten eines helleren Narbengewebes als die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile. Ein signifikanter Unterschied ist allerdings nicht nachzuweisen (vergleiche Abb.14 und 15). Somit lässt sich auch hier die Forschungshypothese nicht falsifizieren und wieder der erste Eindruck durch

die VAS, dass das Narbenergebnis ohne Dermatix™ optisch überzeugender ist, durch objektive Messmethoden bestätigen.

Die Hautrötung, die durch den a*-Wert des Chroma Meters® und den EI des Mexameters® widergespiegelt wird, zeigt auf den ersten Blick ein leicht abweichendes Ergebnis. Ein hoher a*-Wert und ein hoher EI sprechen für eine stärkere Rötung in dem Messbereich und somit für eine stärkere Erythembildung und Vasodilatation. In beiden Messreihen schneidet die intakte Haut wieder am besten ab, weist also die niedrigsten Erythemnuancen auf. In der Messreihe des a*-Parameters schneiden die unbehandelten Narbenanteile bei 12 von 19 Probanden besser ab als die mit Dermatix™ behandelten Narbenanteile, was für eine geringere Erythembildung ohne Silikongel spricht. Der EI hingegen zeigt bei 10 von 19 Probanden ein besseres Ergebnis bei den mit Dermatix™ behandelten Narbenanteilen als bei den unbehandelten Narbenanteilen. Bezogen auf die Mittelwerte und Standardabweichungen in der deskriptiven Statistik ist kein Unterschied in den behandelten und unbehandelten Narbenanteilen zu erkennen (vergleiche Abb. 16). Die von Baisch 2006 in *Hyperplastische Narben und Keloide. Teil I: Grundlagen und Prävention* zitierte mögliche Reduktion der Angiogenese durch die Hydratation des Silikongels, die von Chang schon 1995 in *Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts* vermutet wurde, kann von uns somit nicht unterstützend gezeigt werden [5, 74]. In einer aktuellen Studie aus 2010 von Spencer *Case Series: Evaluation of a Liquid Silicone Gel on Scar Appearance Following Exsisional Surgery-A Pilot Study*, die mit unserem Studiendesign vergleichbar ist, kommt es zu dem selben Ergebnis, nämlich zu keinem Unterschied in Hinblick auf die Erythembildung oder Pigmentation, gemessen mittels Mexameter nach 3 Monaten regelmäßiger Silikongelanwendung [75].

Uns stellte sich nun die Frage, weshalb sind Silikongele immer noch ein so weit verbreitetes Therapeutikum und weshalb publizieren andere Studien Ergebnisse, die wir nicht reproduzieren konnten? In der schon erwähnten retrospektiven Studie von O`Brian und Pandit in Jahr 2006 *Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid* wurden 13 verschiedene Studien mit insgesamt 559 Probanden im Alter von 2 bis 81 Jahren eingeschlossen [4]. O`Brian und Pandit untersuchten 6 folgende Gruppen:

1. Silikongelfolie vs. keine Behandlung
2. Silikongelfolie vs. Behandlung mit einem Nicht-Silkongel

3. Silikongelfolie vs. Silikongelplatten, denen Vitamin E zugesetzt wurde
4. Silikongelfolie vs. Lasertherapie
5. Silikongelfolie vs. Triamcinolonebehandlung
6. Silikongelfolie vs. Silikongel (nicht klebend)

In Gruppe 1 wurden drei präventive Studien (Cruz-Korchin 1996; Gold 2001; Niessen 1998) und fünf Behandlungsstudien (Ahn 1989; Carney 1994; de Oliveira 2001; Tan 1999; Wittenberg 1999) analysiert, sowie zwei Studien (Ahn 1991 und Gold 1994), die sowohl präventive Behandlung, als auch Behandlung an vorhandenen Narben untersuchten [1, 26, 38, 47, 76-80]. Die präventive Behandlung von Narben kommt unserem Studiendesign am nächsten, so dass unser Hauptaugenmerk auf den folgenden Studien lag.

Ahn 1991 [81]; Cruz-Korchin 1996 [78]; Gold 2001 [76] und Niessen 1998 [47] untersuchten Probanden mit postoperativer Wundheilung und 1994 untersuchte Gold [38] eine Gruppe von Probanden, deren Keloide zuvor mit einem CO2-Laser behandelt wurden.

Betrachtet man die Studienergebnisse genauer, dann erkennt man, dass signifikante Ergebnisse bei Ahn et al. in Hinblick auf ein geringeres Narbenvolumen vorkommen (29 Patienten) [69, 81], bei Cruz-Korchin et al. wird einzig über ein signifikantes Ergebnis bei dem Studienkollektiv von 20 Patienten in Hinblick auf das signifikant geringere Vorkommen von hypertrophen Narbengewebe berichtet [69, 78]. Gold et al. können das Ergebnis von Cruz-Korchin et al. nur in einem gewissen Maße stützen, denn eine Signifikanz tritt nur bei high-risk-Patienten auf, die schon zuvor beschriebene hypertrophe Narben aufwiesen. Gepoolt mit der low-risk Gruppe kommt es zu keinem signifikanten Ergebnis im reduzierten Auftreten von hypertrophem Narbengewebe [69, 76]. Und dieses Ergebnis wird schließlich von der größten Studie durch Niessen et al. gestützt, der in seinem 155 Patientenkollektiv keine signifikante Reduktion im Vorkommen von hypertrophen Narben aufweisen konnte [47, 69].

Alle 5 Studiengruppen, in der Metaanalyse von O`Brian und Pandit gepoolt, zeigten keinen signifikanten Unterschied im *primary outcome*, welches mit dem Auftreten von abnormalen Narben (hypertrophe Narben und Keloide) definiert wurde: RR 0.55 (95% CI 0.21 to 1.45) [4]. Da in unserer Studie ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der VAS nachzuweisen war, unterstützen wir die Ergebnisse von Niessen und das gepoolte Ergebnis der 5 Untersuchungsarme auf voller Länge.

Das *secondary outcome* wurde wie folgt definiert: Farbe der Narbe, Elastizität der Narbe, Entwicklung von Komplikationen (z.B. Exanthem), Toleranz des Patienten, Bevorzugung einer Behandlung und Compliance der Patienten. Alle 5 Studiengruppen gepoolt zeigten den einzigen signifikanten Unterschied darin, dass die Behandlung ohne Silikongel bevorzugt wurde, d.h. eigentlich nichts anderes, als dass sich mehr Komplikationen in den Gruppen entwickelten, die mit einem Silikongel behandelt wurden (RR 8.00, 95%CI 1.02 to 62.83) [4]. In den anderen Untersuchungsarmen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden [4]. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Ergebnissen auf voller Länge.

Zusätzlich kann noch eine Studie von Chan et al. zitiert werden, die eine Signifikanz in Hinblick auf ein geringeres Nabenvolumen und geringere Röte über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten nach Sternotomiewunden nachweisen konnten [35, 69]. Jedoch ist dieses Ergebnis mit unserem nicht vergleichbar, denn es wurde die Wunde entweder mit einem Silikongel oder mit einem Placebogel behandelt. Es fehlt also eine interne Kontrolle und zusätzlich stellt sich die Frage, wie sich die Statistik ohne Behandlung mit einem Placebogel verhalten hätte.

Die wohl interessanteste, schon erwähnte Vergleichsstudie ist im Jahr 2010 durch Spencer publiziert worden. Diese Pilotstudie untersuchte 7 Patienten mit iatrogenen Narben nach Exzison von Hautkrebs und einer postoperativen Anwendung über 3 Monate mit einem Silikongel. Für den Autor stellen sich die Ergebnisse als hoch zufriedenstellend und erfolgsversprechend dar, obwohl in keinen der drei Untersuchungsarme (Subjektive Beurteilung durch Spencer selbst, Beurteilung durch die Vancouver Scar Scale und Untersuchung mit dem Mexameter) ein signifikantes Ergebnis erzielt wurde [75], so dass wir die Interpretation des Autors nicht teilen können. Nebenbei bemerkt, wurde die Studie durch den Hersteller Advanced Bio-Technologies gesponsert.

4.4 SCHLUSSFOLGERUNG

Abschließend stellen wir fest, dass die regelmäßige, halbseitige Anwendung des Silikongels Dermatix™ über 3 Monate Unterschiede in ein und derselben Narbe hervorruft. Die Unterschiede variieren in allen Bereichen: von einem besseren Narbenergebnis, über ein schlechteres Narbenergebnis bis hin zu keinem sichtbaren

Unterschied. Somit kann von einem positiven Wirkmechanismus des Silikongels auf die von uns analysierten Parametern nicht berichtet werden. Es ist bis dato weiterhin unklar, welche Lokalreaktionen von Silikon ausgelöst werden. Ein Zusammenhang zwischen den subjektiv und objektiv messbaren Veränderungen konnte ebenso nicht gezeigt werden. Eine breite Anwendung kann unserer Ansicht nach nicht empfohlen werden. Für den Patienten sollte weiterhin eine auf ihn individuell angepasste Narbentherapie erfolgen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer prospektiven, standardisierten und randomisierten Studie wurde der Effekt des Silikongels Dermatix™ auf die Narbenbildung mit intraindividueller interner Kontrolle untersucht.

Es wurden n=20 Patienten mit einer Mikrotie II°-III°, die sich einem operativen Ohrmuschelaufbau mit autologem Rippenknorpel unterzogen, eingeschlossen. Die Thoraxnarbe wurde über 3 Monate zur Hälfte mit Dermatix™ behandelt, wobei die andere Hälfte die eigene Kontrolle darstellte. Nach 3 Monaten wurde die Narbe sowohl subjektiv durch eine Visual Analogue Scale beurteilt als auch objektiv durch die Hautelastizität (Cutometer® SEM 474), Hautfeuchtigkeit (Corneometer® CM 820) und die Hautfarbe (Chroma Meter® CR-200 und Mexameter® MX 16).

In allen fünf Untersuchungspunkten konnte in diesem Kollektiv weder in der deskripten Statistik, noch beim Wilcoxon-Rangtest signifikante Unterschiede gezeigt werden.

Bei der subjektiven Beurteilung der mit Dermatix™ behandelten Narbenseite und der intraindividuellen Kontrolle durch die unbehandelte Narbenseite trafen alle drei Ergebnisvarianten zu. Es konnte gezeigt werden, dass Dermatix™ sowohl ein besseres Narbenergebnis (VAS: 42%), als auch ein schlechteres Ergebnis (VAS: 53%), als auch gar keinen Unterschied (VAS: 5%) erzielt hat.

Bei der objektiven Beurteilung durch die klinischen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der mit Dermatix™ behandelten Narbenseite und der unbehandelten Narbenseite gezeigt werden. Eine verbesserte Hautelastizität durch Dermatix™ konnte weder in der visko-elastischen Komponente (p=0,159) noch in der relativen Elastizität (p=0,184) gezeigt werden. Ebenso konnte keine veränderte Hautfeuchtigkeit im Stratum corneum durch das Silikongel gezeigt werden (p=0,732). Die Hautfarbe zeigt ein ähnliches Bild und konnte durch die Anwendung von Dermatix™ weder in den Helldunkelunterschieden (L*: p=0,235; MI: p=0,094) noch in der Erythemausbildung (a*: p=0,778; EI: p=0,913) signifikante Unterschiede erzielen.

Ein Wirksamkeitsnachweis konnte in dieser Stude nicht gezeigt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. de Oliveira, G.V., et al., *Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial.* Dermatol Surg, 2001. **27**(8): p. 721-6.

2. Perkins, K., R.B. Davey, and K.A. Wallis, *Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures.* Burns Incl Therm Inj, 1983. **9**(3): p. 201-4.

3. Clugston, P.A., et al., *Evaluation of silicone-gel sheeting on early wound healing of linear incisions.* Ann Plast Surg, 1995. **34**(1): p. 12-5.

4. O'Brien, L. and A. Pandit, *Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD003826.

5. Baisch, A. and F. Riedel, *[Hyperplastic scars and keloids. Part I: basics and prevention]*. Hno, 2006. **54**(11): p. 893-904; quiz 905.

6. Gillitzer, R. and M. Goebeler, *Chemokines in cutaneous wound healing.* J Leukoc Biol, 2001. **69**(4): p. 513-21.

7. Heldin, C.H. and B. Westermark, *Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor.* Physiol Rev, 1999. **79**(4): p. 1283-316.

8. Singer, A.J. and R.A. Clark, *Cutaneous wound healing.* N Engl J Med, 1999. **341**(10): p. 738-46.

9. Tonnesen, M.G., X. Feng, and R.A. Clark, *Angiogenesis in wound healing.* J Investig Dermatol Symp Proc, 2000. **5**(1): p. 40-6.

10. Braun-Falco, O., et al., *Dermatologie und Venerologie*. Vol. 5. 2005, Heidelberg: Springer Medizin Verlag. p. 672-673.

11. Bayat, A., D.A. McGrouther, and M.W. Ferguson, *Skin scarring.* Bmj, 2003. **326**(7380): p. 88-92.

12. Frank, L., et al., *Dextran derivatives modulate collagen matrix organization in dermal equivalent.* J Biomater Sci Polym Ed, 2006. **17**(5): p. 499-517.

13. Gillitzer, R., *Inflammation in human skin: a model to study chemokine-mediated leukocyte migration in vivo.* J Pathol, 2001. **194**(4): p. 393-4.

14. Nakaoka, H., S. Miyauchi, and Y. Miki, *Proliferating activity of dermal fibroblasts in keloids and hypertrophic scars.* Acta Derm Venereol, 1995. **75**(2): p. 102-4.

15. Roche. *Wundheilung*. Roche Lexikon Medizin 2003 28.07.2009]; (5. Auflage):[Available from: http://www.arztauskunft-niedersachsen.de/rochelexikon/ro40000/r41977.html.

16. Bayat, A. and D.A. McGrouther, *Clinical management of skin scarring.* Skinmed, 2005. **4**(3): p. 165-73.

17. Mustoe, T.A., et al., *International clinical recommendations on scar management.* Plast Reconstr Surg, 2002. **110**(2): p. 560-71.

18. Baisch, A. and F. Riedel, *[Hyperplastic scars and keloids: part II: Surgical and non-surgical treatment modalities]*. Hno, 2006. **54**(12): p. 981-92; quiz 993-4.

19. Kischer, C.W. and G.S. Brody, *Structure of the collagen nodule from hypertrophic scars and keloids.* Scan Electron Microsc, 1981(Pt 3): p. 371-6.

20. Institut für Pathologie Basel. *Image ID 9425, ID 9424, ID 7474, ID 7473*. 2012; Available from: http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/intro.htm.

21. Tredget, E.E., et al., *Hypertrophic scars, keloids, and contractures. The cellular and molecular basis for therapy.* Surg Clin North Am, 1997. **77**(3): p. 701-30.

22. Oluwasanmi, J.O., *Keloids in the African.* Clin Plast Surg, 1974. **1**(1): p. 179-95.

23. Ehrlich, H.P., et al., *Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar.* Am J Pathol, 1994. **145**(1): p. 105-13.

24. Amadeu, T.P., et al., *Fibrillin-1 and elastin are differentially expressed in hypertrophic scars and keloids.* Wound Repair Regen, 2004. **12**(2): p. 169-74.

25. Beranek, J.T., *Silicone gel sheeting for the management of hypertrophic and keloid scars: the mechanism of its action.* Dermatol Surg, 1997. **23**(5): p. 403-4.

26. Carney, S.A., et al., *Cica-Care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring.* Burns, 1994. **20**(2): p. 163-7.

27. Fulton, J.E., Jr., *Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars.* Dermatol Surg, 1995. **21**(11): p. 947-51.

28. Katz, B.E., *Silicone gel sheeting in scar therapy.* Cutis, 1995. **56**(1): p. 65-7.

29. Kuhn, M.A., et al., *Silicone sheeting decreases fibroblast activity and downregulates TGFbeta2 in hypertrophic scar model.* Int J Surg Investig, 2001. **2**(6): p. 467-74.

30. Murdoch, M.E., J.A. Salisbury, and J.R. Gibson, *Silicone gel in the treatment of keloids.* Acta Derm Venereol, 1990. **70**(2): p. 181-3.

31. Poston, J., *The use of silicone gel sheeting in the management of hypertrophic and keloid scars.* J Wound Care, 2000. **9**(1): p. 10-6.

32. Suetak, T., et al., *Effects of silicone gel sheet on the stratum corneum hydration.* Br J Plast Surg, 2000. **53**(6): p. 503-7.

33. Williams, C., *Cica-Care: adhesive gel sheet.* Br J Nurs, 1996. **5**(14): p. 875-6.

34. Valeant Pharmaceuticals GmbH. *Wirkmechanismus Dermatix*. 2008 20.11.2008]; Available from: http://www.dermatix.net/.

35. Chan, K.Y., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound.* Plast Reconstr Surg, 2005. **116**(4): p. 1013-20; discussion 1021-2.

36. Chuangsuwanich, A., V. Osathalert, and S. Muangsombut, *Self-adhesive silicone gel sheet: a treatment for hypertrophic scars and keloids.* J Med Assoc Thai, 2000. **83**(4): p. 439-44.

37. Gold, M.H., *Topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. A dermatologic experience.* J Dermatol Surg Oncol, 1993. **19**(10): p. 912-6.

38. Gold, M.H., *A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids.* J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(3): p. 506-7.

39. Lal, S.O., S.E. Wolf, and D.N. Herndon, *Growth hormone, burns and tissue healing.* Growth Horm IGF Res, 2000. **10 Suppl B**: p. S39-43.

40. Beausang, E., et al., *A new quantitative scale for clinical scar assessment.* Plast Reconstr Surg, 1998. **102**(6): p. 1954-61.

41. Pinnagoda, J., et al., *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.* Contact Dermatitis, 1990. **22**(3): p. 164-78.

42. Courage + Khazaka Electronic GmbH, *Bedienungsanleitung CUTOMETER SEM 474*: Köln, Germany.

43. Courage + Khazaka Electronic GmbH, *Bedienungsanleitung Corneometer CM 820*: Köln, Germany.

44. Minolta, *Bedienungsanleitung Chroma Meter CR-200*: München, Germany.

45. Courage + Khazaka Electronic GmbH, *Bedienungsanleitung Mexameter MX 16*: Köln, Germany.

46. Östereichische Gesellschaft füt Dermatochirurgie. *Leitlinien: „Therapie pathologischer Narben (hypertrophe Narben und Keloide)“*. 2001 (Tag des Zugriffes: 27.07.2009); Available from: http://www.operative-dermatologie.at/AOD-Leitlinien.pdf.

47. Niessen, F.B., et al., *The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation.* Plast Reconstr Surg, 1998. **102**(6): p. 1962-72.

48. Borgognoni, L., *Biological effects of silicone gel sheeting.* Wound Repair Regen, 2002. **10**(2): p. 118-21.

49. Valeant Pharmaceuticals GmbH. *Narbentherapie*. 2009 27.07.2009]; Available from: http://www.valeant.de/pdf_deutsch/Diskrete_Narbentherapie.pdf.

50. Bianchi, F.A., et al., *Use of Patient and Observer Scar Assessment Scale for evaluation of facial scars treated with self-drying silicone gel.* J Craniofac Surg, 2010. **21**(3): p. 719-23.

51. Cua, A.B., K.P. Wilhelm, and H.I. Maibach, *Elastic properties of human skin: relation to age, sex, and anatomical region.* Arch Dermatol Res, 1990. **282**(5): p. 283-8.

52. Dobrev, H., *Use of Cutometer to assess epidermal hydration.* Skin Res Technol, 2000. **6**(4): p. 239-244.

53. Pierard, G.E., N. Nikkels-Tassoudji, and C. Pierard-Franchimont, *Influence of the test area on the mechanical properties of skin.* Dermatology, 1995. **191**(1): p. 9-15.

54. Dressler, D., F. Adib Saberi, and R. Benecke, *Botulinum toxin type B for treatment of axillar hyperhidrosis.* J Neurol, 2002. **249**(12): p. 1729-32.

55. Fluhr JW, et al., *Coparative study of the five instruments measuring stratum corneum hydration (Corneometer CM 820 and CM 825, Skicon 200, Nova DPM 9003, DermaLab). Part I. In vitro, Part II. In vivo.* Skin Res Technol, 1999. **5**: p. 161 - 178.

56. Fullerton, A., et al., *Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.* Contact Dermatitis, 1996. **35**(1): p. 1-10.

57. Fullerton, A., et al., *Interlaboratory comparison and validity study of the Minolta Chroma Meters CR 200 and CR 300.* Skin. Res. Technol. 2, 1996: p. 126-135.

58. Seidenari, S. and B. Belletti, *Quantification of Patch Test Responses: A Comparison Between Echographic and Colorimetric Methods.* Acta. Derm. Venereol. 78, 1998: p. 364-366.

59. Serup, J. and T. Agner, *Colorimetric qhantification of erythema - a comparison of two colorimeters (Lange Micro and Minolta Chroma Meter CR-200) with a clinical scoring scheme and laser-Doppler flowmetry.* Clin. Exp. Dermatol. 15, 1990: p. 267-72.

60. Westerhof, W., B.A. van Hasselt, and A. Kammeijer, *Quantification of UV-induced erythema with a portable computer controlled chromameter.* Photodermatol, 1986. **3**(5): p. 310-4.

61. Takiwaki, H., L. Overgaard, and J. Serup, *Comparison of narrow-band reflectance spectrophotometric and tristimulus colorimetric measurements of skin color. Twenty-three anatomical sites evaluated by the Dermaspectrometer and the Chroma Meter CR-200.* Skin Pharmacol, 1994. **7**(4): p. 217-25.

62. Hughes-Formella, B.J., et al., *Anti-inflammatory effect of hamamelis lotion in a UVB erythema test.* Dermatology, 1998. **196**(3): p. 316-22.

63. Hughes-Formella, B.J., et al., *Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% hamamelis distillate in a UV erythema test.* Skin Pharmacol Appl Skin Physiol, 2002. **15**(2): p. 125-32.

64. Schempp, C.M., et al., *[Effect of various salt solutions on ultraviolet B-induced erythema and pigmentation]*. Hautarzt, 1998. **49**(6): p. 482-6.

65. Rabbels, J., *Klinische und Experimentelle Untersuchungen zur Abheilung von Spalthautentnahmestellen*, in *Medizinische Fakultät*. 2004, Eberhard-Karls-Universität: Tübingen.

66. Schneider, C., *Klinische und psychologische Aspekte bei brandverletzten Kindern Eine Langzeitstudie des Verbrennungszentrums Aachen*, in *Medizinische Fakultät*. 2002, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule: Aachen.

67. Gilman, T.H., *Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: a new proposal for the mechanism of efficacy.* Wound Repair Regen, 2003. **11**(3): p. 235-6.

68. Hanasono, M.M., et al., *The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture.* Arch Facial Plast Surg, 2004. **6**(2): p. 88-93.

69. Mustoe, T.A., *Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management.* Aesthetic Plast Surg, 2008. **32**(1): p. 82-92.

70. Ono, I., *The effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the breaking strength of acute incisional wounds.* J Dermatol Sci, 2002. **29**(2): p. 104-13.

71. Quinn, K.J., et al., *Non-pressure treatment of hypertrophic scars.* Burns Incl Therm Inj, 1985. **12**(2): p. 102-8.

72. Reish, R.G. and E. Eriksson, *Scars: a review of emerging and currently available therapies.* Plast Reconstr Surg, 2008. **122**(4): p. 1068-78.

73. Bieley, H.C. and B. Berman, *Effects of a water-impermeable, non-silicone-based occlusive dressing on keloids.* J Am Acad Dermatol, 1996. **35**(1): p. 113-4.

74. Chang, C.C., et al., *Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts.* J Surg Res, 1995. **59**(6): p. 705-11.

75. Spencer, J.M., *Case series: evaluation of a liquid silicone gel on scar appearance following excisional surgery--a pilot study.* J Drugs Dermatol, 2010. **9**(7): p. 856-8.

76. Gold, M.H., et al., *Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting.* Dermatol Surg, 2001. **27**(7): p. 641-4.

77. Ahn, S.T., W.W. Monafo, and T.A. Mustoe, *Topical silicone gel: a new treatment for hypertrophic scars.* Surgery, 1989. **106**(4): p. 781-6; discussion 786-7.

78. Cruz-Korchin, N.I., *Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars.* Ann Plast Surg, 1996. **37**(4): p. 345-8.

79. Tan, J. and W.M. Saltzman, *Influence of synthetic polymers on neutrophil migration in three-dimensional collagen gels.* J Biomed Mater Res, 1999. **46**(4): p. 465-74.

80. Wittenberg, G.P., et al., *Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment.* Arch Dermatol, 1999. **135**(9): p. 1049-55.

81. Ahn, S.T., W.W. Monafo, and T.A. Mustoe, *Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar.* Arch Surg, 1991. **126**(4): p. 499-504.

7. ANLAGEN

7.1: AUFKLÄRUNGSBOGEN

Liebe/r _____, sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

bei Dir / Ihrem Kind ist eine Rekonstruktion der rechten/linken Ohrmuschel mittels eigenen Rippenknorpels geplant. Hierfür sind mindestens zwei Operationen erforderlich. Eine Aufklärung über die eigentliche Operation ist bereits durch den Operateur und die Narkoseärzte erfolgt.

Im Rahmen von plastisch-rekonstruktiven Operationen stehen Arzt und Patient immer wieder vor dem Problem einer unbefriedigenden Narbenbildung im Bereich der unvermeidlichen Wunde. Bis heute ist der genaue Grund für die Ausbildung einer unauffälligen oder einer kosmetisch störenden Narbe noch nicht vollständig verstanden.

Bei der bei Dir / Ihrem Kind geplanten Art der Ohrmuschelrekonstruktion wird im Rahmen des ersten Operationsschrittes Rippenknorpel entnommen. Nach Anfertigen eines entsprechenden Grundgerüstes wird der restliche Knorpel in einer Hauttasche gelagert. Routinemäßig wird in einem zweiten operativen Eingriff dieser zurückgelegte Knorpel geborgen, um die rekonstruierte Ohrmuschel vom Kopf abzustellen. Im Rahmen dieses Eingriffes wird die Narbe des ersten operativen Eingriffes ausgeschnitten und entfernt.

Im Rahmen einer klinischen Studie bitten wir Sie in der Zeit zwischen der ersten und der zweiten Operation die Hälfte der Narbe mit einem silikonhaltigen Narbenpräparat zu behandeln. Dieses Silikongel ist für die Behandlung von Narben zugelassen. Welche Hälfte behandelt werden soll, wird hierbei zufällig ausgelost. Bei der zweiten Operation bitten wir Dich / Sie dann, uns diese Narbenanteile, die normalerweise entsorgt würden, zu weiteren Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

Die Durchführung der geplanten Studie beinhaltet eine strikt auf eine Hälfte der Narbe beschränkte Behandlung mit einem von uns zur Verfügung gestellten Silikongel. Diese Behandlung erfolgt in den 3 Monaten zwischen der ersten und der zweiten Operation.

Durch die Behandlung einer frisch heilenden Wunde mit einem Silikongel ab dem 10. Tag nach der Operation könnte eine deutlich verbesserte Narbenbildung mit unauffälligeren Narben bedingt sein.

In bisher mit solchen Silikongelen durchgeführten Studien zeigte sich keine Gefährdung durch die Anwendung dieser Substanz, da Silikon nicht durch die Haut resorbiert wird und nach dem Auftragen sofort eintrocknet.

Die Untersuchung hat für Dich / Ihr Kind keinen Nachteil und beinhaltet ein sehr geringes Risiko, da es lediglich in sehr seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen auf dieses Gel kommt. Sie bietet vielmehr die Chance eine viel versprechende Therapie zur Vorbeugung schlechter und kosmetisch unbefriedigender Narben.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Sie werden während des Studienablaufes anonymisiert gesammelt. Während der gesamten Untersuchung ist es Mitarbeitern untersagt Daten außerhalb der Studie zu sammeln oder nach außen zu tragen.

Für die Durchführung der Studie wurde keine Versicherung abgeschlossen. Im Falle einer Schädigung haftet das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein nach den allgemeinen gesetzlichen Haftungsgrundsätzen. Sollten Sie im weiteren Verlauf noch Fragen haben, können Sie den Untersucher jederzeit erreichen.

Auch nach Ihrer schriftlichen Einwilligung können Sie die Studie jederzeit, ohne Angabe von Gründen, und ohne dass Dir / Ihrem Kind hierdurch Nachteile entstünden, verlassen.

Vielen Dank für Deine / Ihre Bereitschaft unsere Forschung zu unterstützen,

Prof. Dr. med. B. Wollenberg	S. Nitsch / H. Frenzel
Direktorin der Klinik	Assistenzarzt

7.2: EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Am _____/_____/_____ wurde mir/uns von Dr. _____ genau und umfassend erklärt, zu welchem Ziel und mit welchem Nutzen eine Behandlung der halben Wundfläche bzw. Narbe meines/unseres Kindes mit einem silikonhaltigen Gelpräparat, „Dermatix“, erfolgt.

Ich/wir wurde/n über alle erdenklichen Komplikationen, wie z.B. allergische Reaktionen, aufgeklärt und habe/n keine weiteren Fragen mehr. Den zugehörigen Aufklärungsbogen habe/n ich/wir gelesen und verstanden.

Ich/wir bin/sind mit der Studie vollkommen einverstanden und ich/wir wurde/n darüber aufgeklärt, dass ich/wir auch nach meiner/unserer schriftlichen Einwilligung die Studie jederzeit, ohne Angabe von Gründen, und ohne dass mir/uns/unserem Kind hierdurch Nachteile entstünden, verlassen kann/können.

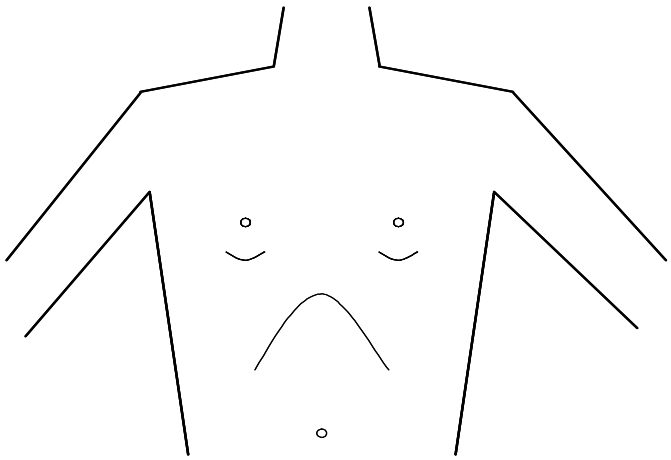
_____	_____
Assistenzarzt	Mutter/Vater/Patient -in

7.3: ANWENDUNGSBESCHREIBUNG

Sehr geehrte Eltern, liebe/r _____,

Das Dermatix Gel sollte **zweimal täglich** dünn auf die Narbe aufgetragen werden. Bitte beachten Sie dabei folgende Hinweise:

1. Reinigen Sie die zu behandelnde Hautstelle mit Wasser und einer milden Seife und tupfen Sie diese anschließend trocken.
2. Tragen Sie vorsichtig eine sehr dünne Schicht Dermatix Gel auf die **obere / untere Hälfte der Narbe** auf.
3. Lassen Sie Dermatix 4-5 Minuten an der Luft trocknen. Sollte das Gel nicht innerhalb dieser Zeit trocknen, haben Sie zuviel Gel aufgetragen. Bitte entfernen Sie das überschüssige Gel und lassen Sie Dermatix weiter trocknen.
4. Kleidung kann nach dem vollständigen Trocknen problemlos über die mit Dermatix behandelte Narbe getragen werden.
5. Dermatix kann Flecken auf der Kleidung hinterlassen, solange es nicht vollständig getrocknet ist.
6. Sollten Rötungen, Schmerzen oder Hautirritationen auftreten, setzen Sie die Therapie ab und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, oder kontaktieren uns direkt.



7. Nur zur äußerlichen Anwendung
8. Für Kinder unzugänglich aufbewahren
9. Nicht über 25 °C lagern.

7.4: EVALUATIONSBOGEN

Liebe/r Patient/in, sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

inzwischen ist der zweite Schritt der Ohrmuschelrekonstruktion abgeschlossen und das Knorpel-Depot am Brustkorb endgültig verschlossen. Freundlicherweise hattest Du dich, hatten Sie sich bereit erklärt, an unserer Untersuchung über die Anwendung des Silikongeles Dermatix teilzunehmen. Da bei der Anwendung von Dermatix die Regelmäßigkeit der Anwendung von entscheidender Bedeutung ist, haben wir noch eine letzte Bitte. Für die Beurteilung unserer Daten ist es für uns entscheidend genau zu wissen, wie regelmäßig Du/Sie das Gel angewendet hast/haben. Wir bitten daher herzlich um ehrliche und exakte Beantwortung der folgenden Fragen.

Dieser Fragebogen wird verschlossen an uns zurückgereicht, enthält keinerlei Hinweise auf den einzelnen Patienten und wird erst am Ende der Studie geöffnet werden.

Die Antworten haben somit keinerlei Einfluss auf die Qualität der Behandlung. Die Ehrlichkeit Deiner/Ihrer Angaben ist für uns viel entscheidender!

1: Dermatix wurde während der gesamten Zeit angewendet:

[ ] jeden Tag;

[ ] 4 x pro Woche;

[ ] 3 x pro Woche;

[ ] 2 x pro Woche;

[ ] 1 x pro Woche;

[ ] gar nicht,
weil_____;

2: Die Behandlung mit Dermatix haben wir streng auf den vorgesehenen Anteil der Narbe beschränkt.

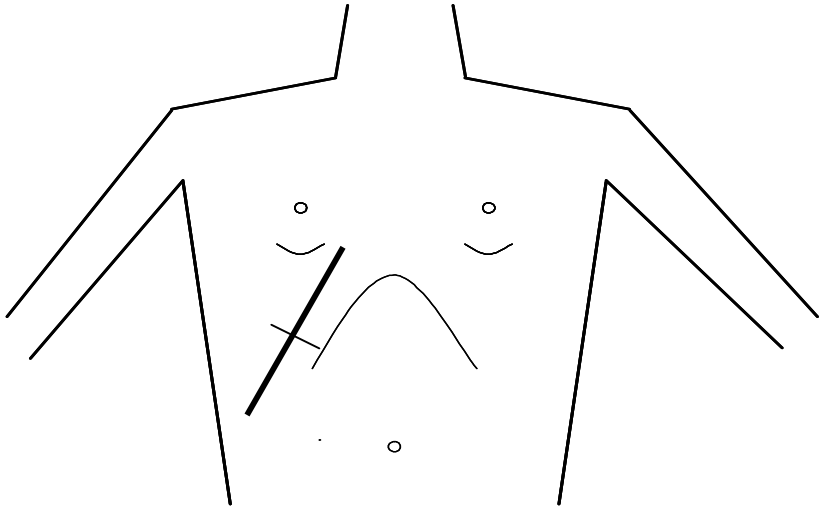
[ ] ja; [ ] nein, Behandlung der gesamten Narbe;

Zum Abschluss erhalten Sie von uns eine **kostenlose Tube Dermatix** zur weiteren Behandlung der Narben, sofern Sie dies wünschen. Sollten wir dies einmal vergessen, fragen Sie danach!

7.5 PATIENTENAKTE

Dermatix-Studie

Patienten-Etikett Patient Nr.: D_____

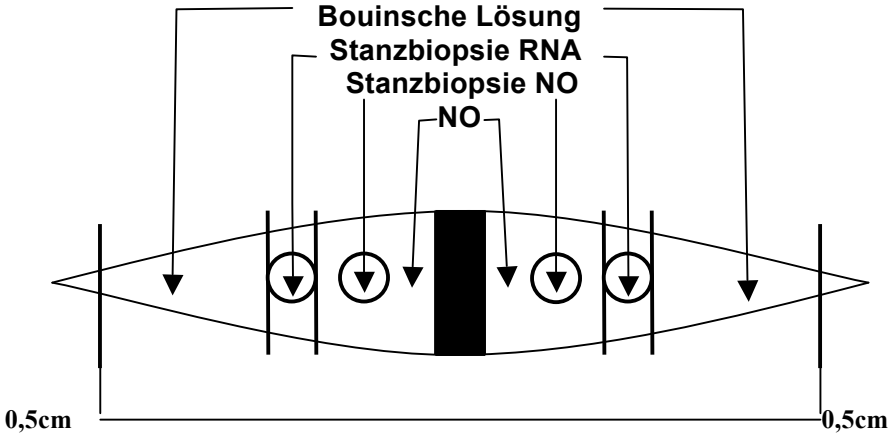


Dermatix behandelten Narben-Anteil einkreisen: **oben / unten**

Probengewinnung:

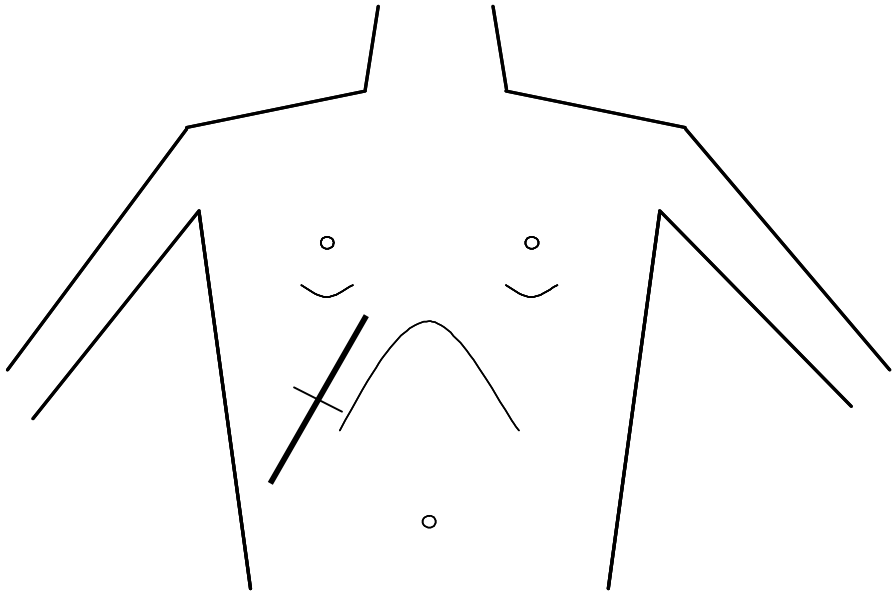
D_____[oben/unten][NO/R/B]

D_____[oben/NO]	D_____[unten/NO]	Exzision	[] erfolgt
D_____[oben/NO]	D_____[unten/NO]	Stanzbiopsie	[] erfolgt
D_____[oben/R]	D_____[unten/R]	Stanzbiopsie	[] erfolgt
D_____[oben/B]	D_____[unten/B]	Exzision	[] erfolgt



Patienten-Etikett **Patient Nr.: D_____**

Datum OMA I:		Thoraxnaht durch:	
Länge der Naht:		Besonderheiten:	
Datum Oma II:		OP durch:	



Dermatix behandelter Narben-Anteil einkreisen: **oben /unten**

OMA I 7d postOP

Einverständnis	[ ] ja
Randomisierung	[ ] ja
Dermatix Gebrausanw.	[ ] ja
Foto	[ ] ja

OMA II intraOP

Probengewinnung	[ ] ja

OMA II präOP

Foto	[ ] ja
Visual Analogue Scale	[ ] ja
Klinische Auswertung	[ ] ja
Beschriftete Vials	[ ] ja

OMA II postOP

retropersp. Compliance	[ ] ja
Dermatix® Weiterbehandlung	[ ] ja
Labordiagnostik	[ ] ja

7.6 MATERIAL UND METHODIK ZUR EXPERIMENTELLEN NARBENBEURTEILUNG

7.6.1 BOUINSCHE LÖSUNG

Die Fixierung in Bouinscher Lösung diente sowohl für die histologische als auch für die immunhistologische Narbenbeurteilung. Angesetzt wurde die Bouinsche Lösung aus 15 Teilen wässrig gesättigter Pikrinsäure, 5 Teilen 37%iger Formalin-Lösung und 1 Teil Eisessig.

Der 1. Wechsel erfolgte ½ - 1 Stunde nach Probenentnahme in Bouinscher Lösung. Der 2. Wechsel einen Tag später in Bouinscher Lösung. Der 3. Wechsel wieder einen Tag später in Bouinscher Lösung (Tag 0 = 1. Wechsel, Tag 1 = 2. Wechsel, Tag 2 = 3. Wechsel). Die Proben verweilten nun eine Woche in der Bouinschen Lösung (Tag 3 – 9 = Ruhezeit).

Das Narbengewebe wurde dann in 70% Ethanol (70 Teile Ethanol + 30 Teile Aqua dest.) überführt, wobei auf 2ml 3 Tropfen konzentrierte Ammoniaklösung hinzugegeben wurde, um die Pikrinsäure vollständig zu entfernen, die Lösung sich also somit von gelb nach klar hin entfärben sollte. An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurde jeweils ein Wechsel der Proben in dieser Lösung durchgeführt (Tag 10 = 1. Wechsel, Tag 11 = 2. Wechsel, Tag 12 = 3. Wechsel). Anschließend wurden die Proben wiederum an drei aufeinanderfolgenden Tagen in reines 70%iges Ethanol überführt (Tag 13 = 1. Wechsel, Tag 14 = 2. Wechsel, Tag 15 = 3. Wechsel).

Nun folgte die Überführung der Proben in 80%iges Ethanol (80 Teile Ethanol + 20 Teile Aqua dest.). An zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurden die Proben in 80%iges Ethanol überführt (Tag 16 = 1. Wechsel, Tag 17 = 2. Wechsel). Zuletzt wurde das Narbengewebe in frisches 80%iges Ethanol überführt und könnte nun theoretisch jahrelang in diesem Zustand fixiert bis zur Weiterverarbeitung verweilen (Tag 18 = 3. Wechsel und endgültige Fixierung).

Zu beachten galt es, dass die Gewebsproben in geschlossenen, laut Codierung beschrifteten Tubes, im Kühlschrank aufbewahrt wurden, so dass konstante Bedingungen vorherrschten und flüchtige Stoffe sich nicht reduzieren konnten.

7.6.2 RNALATER

Laut Narbenfixierungsschema (Abb. 6) wurde sowohl eine Stanzbiopsie der behandelten Narbenseite als auch der unbehandelten Narbenseite in jeweils 1ml RNAlater in laut Codierung beschrifteten Plastiktubes fixiert und postoperativ bei -20°C aufbewahrt.

7.6.3 STICKSTOFF

Sowohl die Stanzbiopsie als auch ein zusammenhängendes Narbengebiet wurde von der behandelten Seite und der unbehandelten Narbenseite laut Narbenfixierungsschema (Abb. 6) sofort nach intraoperativer Gewinnung in verschlossene laut Codierung beschrifteten Tubes gegeben und in flüssigen Stickstoff überführt. Die weitere Aufbewahrung erfolgte bei -80°C im Kühlschrank.

7.6.4 HISTOLOGISCHE NARBENBEURTEILUNG

Die in Bouinscher Lösung endgültig fixierten Proben wurden durch den Entwässerungsautomaten „Autotechnikon“ der Firma Sakura, in einzelnen Cassetten verkapselt, entwässert.

Die codierten Proben wurden dazu bei 40°C für 1 Stunde in 80%iges Ethanol gegeben und durchliefen die folgenden Arbeitsschritte. Bei 40°C 1 Stunde in 96%igem Ethanol, nochmals 1 Stunde in 96%igem Ethanol, 1 Stunde in 100%igem Ethanol, 1 ½ Stunden in 100%igem Ethanol, 1 ½ Stunden in 100%igem Ethanol, 1 Stunde in Xylol und nochmals 1 Stunde in Xylol. Im Anschluss durchliefen die Proben bei 60°C die folgenden Stationen: ½ Stunde Paraffin, ½ Stunde Paraffin, 1 Stunde Paraffin, 1 Stunde Paraffin und konnten nach abschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur entnommen werden. Danach wurden sie in Paraffin eingegossen und in einer Dicke von 4,5 – 5,0µ auf Superfrost-Objektträger aufgeschnitten.

7.6.4.1 FÄRBUNGEN

Es wurden die Färbungen nach Hämatoxin-Eosin (HE) sowohl der mit Dermatix™ behandelten als auch der unbehandelten Narbenanteile, vorgenommen.

Vor den Färbevorgängen wurden die Objektträger entparaffiniert. Hierzu wurden sie für 20 Minuten bei 56°C in einem Wärmeschrank vorbehandelt und durchliefen danach folgende Entparaffinierungsreihe: 10 Minuten in Xylol, 10 mal eintauchen in Xylol, 10 mal eintauchen in 100%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in 100%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in 96% Ethanol, 10 mal eintauchen in 96% Ethanol, 10 mal eintauchen in 70% Ethanol, 10 mal eintauchen in 70% Ethanol, 10 mal eintauchen in 50% Ethanol, 10 mal eintauchen in 50% Ethanol. Danach wurden die Objektträger so lange in Aqua demi eingetaucht bis die Schnitte nicht mehr perlten.

Für die HE-Färbung wurden die Objektträger für 10 Minuten in Hämatozylin getaucht und danach unter fließendem lauwarmem Leitungswasser für 10 Minuten gebläut. Die Eosin-Lösung wurde aus 1g Eosin, 1000ml 70%igem Alkohol und einigen Tropfen 100%ger Essigsäure hergestellt und die Schnitte für 1 Minute darin eingetaucht. Danach erfolgte eine kurze Differenzierung in 70%igem Ethanol (3-mal eingetaucht). Folgende Schritte lauteten: 10 mal eintauchen in 96%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in 96%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in 100%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in 100%igem Ethanol, 10 mal eintauchen in Xylol und abschließend für 10 Minuten in Xylol eingetaucht. Das Eindeckeln der Schnitte erfolgte mittels eines Einbettautomaten.

7.6.4.2 HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG

Die Schnitte wurden mittels des Zeiss-Mikroskopes „Zeiss Axiovert 200 M“ und der Software „Axio Visio 4.6“ in JPEG-Format gebracht. Hierzu wurde zuerst in einer Übersicht der Narbenbereich bestimmt und dann mittels des 10er Objektivs und einer Einstellung des Korrekturringes auf 0,17 gearbeitet.

Die Fotos wurden alle unter den gleichen Einstellungen am Mikroskop erstellt. Die Belichtung wurde auf 90% gestellt, die Helldunkeleffekte wurden auf einen Wert von -0,53, der Kontrast auf 1,22 und der Gammawert für die Transparenz auf 1,33 eingestellt. Ein Weißabgleich erfolgte bei jedem Bild und es wurde eine Pixelung von 2776x2080 *scanned color* gewählt.

Die in HE gefärbten Schnitte dienen in dieser Studie ausschließlich als Anschauungsobjekt und wurden nicht zu Studienzwecken gebraucht.

7.7 Informationsbroschüre von Dermatix™

Einleitung

Die Haut spielt seit Menschengedenken eine ganz wichtige Rolle im sozialen Umfeld. Sie ist Aushängeschild und Ausdruck unseres Befindens. Eine „makellose" Haut verkörpert Erfolg, Glück, Gesundheit und trägt in hohem Maße zu einem positiven Selbstwertgefühl bei.

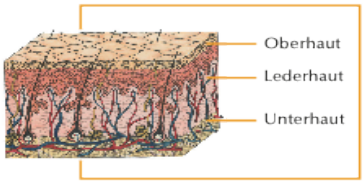
Doch leider gibt es Umstände im Leben, die unschöne Spuren auf unserer Haut hinterlassen. Wird die Haut durch einen Sturz, einen Unfall oder eine Operation tiefer verletzt, bleiben Narben zurück. Sie sind das Ergebnis eines komplizierten Wundheilungsprozesses. Im Idealfall heilt die Narbe so ab, dass nur noch eine fast unsichtbare blasse Kontur zu sehen ist. Leider verlaufen Wundheilung und Narbenbildung jedoch nicht immer nach unseren Vorstellungen. Es bilden sich Narben, die uns im wahrsten Sinne des Wortes „unter die Haut gehen". Wir fühlen uns schlecht, sie schränken uns ein und sie mindern unser Selbstbewusstsein.

Narben vollständig zum Verschwinden zu bringen wird kaum je möglich sein. Es gibt mittlerweile jedoch viele Möglichkeiten, auffällige und störende Narben wirksam zu behandeln und das kosmetische Resultat oder eine gestörte Funktion zu verbessern.

Diese Broschüre soll Ihnen einen kurzen Überblick zum Thema Narben und zu den bestehenden Behandlungsmöglichkeiten geben.

Entstehung einer Narbe

Nach einer Verletzung unserer „äußeren Schutzhülle" - der Haut - wird die Wunde im Normalfall durch verschiedene, fein aufeinander abgestimmte Prozesse verschlossen und repariert.



Ist die Wunde genügend tief (Verletzung bis mindestens zur Lederhaut), kann der Defekt nicht vollständig repariert werden. Nach dem ersten Wundverschluss (Blutgerinnung) wandern verschiedene Zellen in die Wundregion. Durch sie wird das zerstörte Gewebe u.a. mit Kollagen ersetzt und der Defekt von innen „aufgefüllt"; eine Narbe entsteht.

Das Narbengewebe besteht aus Bindegewebe mit Kollagen, ist weniger elastisch als die umliegende gesunde Haut und besitzt z.B. keine Haare oder Schweißdrüsen. Auch im Aussehen besteht ein Unterschied. Im Normalfall ist eine Narbe erst rot, später verblasst sie und ist schließlich heller als die umgebende Haut.

Narbenstörungen

Die Entwicklung einer Narbe hängt wesentlich von der medizinischen Versorgung der Wunde, dem Ort und der Art der Verletzung und von den individuellen Faktoren des Betroffenen ab.

WAS BEEINFLUSST DIE NARBENBILDUNG?

Alter

Ältere Haut heilt langsamer. Bei Kindern und jüngeren Personen stärkere Neigung zu Überproduktion von Bindegewebe (grössere, dickere Narben möglich)

Erbliche Faktoren/Hauttypen

Menschen afrikanischer oder asiatischer Abstammung neigen stärker zu wulstigen Narben als Europäer

Ort der Narbe

Über oder in der Nähe von stark beanspruchten Körperstellen (hohe Spannung) wie Schultern oder Gelenken Neigung zu stärkeren, breiteren Narben

Wundinfektionen/Komplikationen der Wundheilung

Infektionen oder Entzündungen erhöhen das Risiko für eine auffällige Narbenbildung

Narbentypen

Hypertrophe Narbe

Eine hypertrophe Narbe entsteht meist einige Wochen nach der Verletzung. Durch eine Überproduktion von Bindegewebe neigt die Narbe zur Wulstbildung und erhebt sich über das Hautniveau. Oft ist sie rot, entzündet, juckt oder verursacht sogar Schmerzen. In der Regel bleibt sie auf das Narbengebiet beschränkt und eine spontane Rückbildung ist möglich. Die Wahrscheinlichkeit für eine hypertrophe Narbe ist grösser, wenn das betroffene Gebiet dauernder Bewegung ausgesetzt ist. Typischerweise kommt es nach Verbrennungen an Rumpf und Extremitäten zu solchen Narbenformen.

Narbenkeloid

Ein Narbenkeloid entsteht erst längere Zeit (Monate) nach Abschluss der Wundheilung meist durch starke Überproduktion von Bindegewebsfasern. Diese Form der Narbenstörung bleibt nicht auf das Narbengebiet beschränkt und kann gesunde Haut „überwuchern". Keloide können vor allem während der Wachstumsphase entzündet sein, jucken und

Narbentypen

schmerzen. Oft sind Jugendliche und junge Erwachsene weiblichen Geschlechts betroffen sowie Menschen mit stärker pigmentierter Haut (asiatische/afrikanische Herkunft). Auch Narben an Körperstellen, die einer großen Hautspannung ausgesetzt sind, neigen zur Keloidbildung. Typische Orte für Keloide sind die Ohrläppchen, Brust und Rücken.

Atrophe Narbe

Die Wunde heilt schlecht, die Füllung des Gewebsdefekts mit Bindegewebe reicht bei dieser Narbenform nicht aus. Es entsteht eine „eingesunkene" Narbe, die unter dem Hautniveau liegt, typisch etwa nach Akne oder Windpocken (Varizellen).

Narbenbehandlung

Die Behandlung der Narbe beginnt bereits mit einer sorgfältigen Wundversorgung, wobei die weitere Narbenentwicklung von vielen zusätzlichen Faktoren abhängt. Einige davon sind durch die Betroffenen steuerbar (Belastung, Sonnenlicht u.a.), andere wiederum entziehen sich den Möglichkeiten (Art und Ort der Wunde/Veranlagung u.a.). Die beeinflussbaren Faktoren machen vorbeugende Massnahmen jedoch sinnvoll.

Vorbeugung gestörter Narbenbildung

Silikon – in Form von Gelfolien oder Gelkissen auf die Haut geklebt - wird u.a. in der plastischen Chirurgie seit Jahren eingesetzt, um einer auffälligen Narbenbildung vorzubeugen. Seit kurzem ist diese wirksame Behandlung in vereinfachter Form als „Silikongel aus der Tube" (Dermatix™) erhältlich.

Behandlung von auffälligen und störenden Narben

Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten, die Erscheinung der Narbe zu beeinflussen und damit den Betroffenen zu helfen. Es ist wichtig zu wissen, dass eine Narbe nicht vollständig zum Verschwinden gebracht werden kann. Durch die im Folgenden aufgeführten Behandlungen ist es jedoch möglich, Narben flacher, weicher und blasser zu machen und das Erscheinungsbild nachhaltig zu verändern. Je nach Art der Therapie dauert das Vorgehen kürzer

Narbenbehandlung

(Stunden/Tage) oder länger (Monate), meist sind mehrere Sitzungen erforderlich. Leider neigen Betroffene von Narbenstörungen dazu, nach einer Behandlung erneut auffällige Narben zu entwickeln. Mit einer Kombination der Behandlungen kann dieses Risiko reduziert werden.

Ihr Arzt wird sich mit Ihnen für die Methode entscheiden, die für die Art Ihrer Narbe geeignet erscheint.

Behandlungsmöglichkeiten bei störender Narbenbildung

Invasiv	Nicht invasiv
Operation	Silikongel, z.B. Dermatix™
Unterspritzung	Druckverbände
Bestrahlung	Steroid-Creme oder -Salbe
Kryotherapie	Polyurethan-Pflaster
Lasertherapie	
Weitere Möglichkeiten	
Vitamin-E-Creme (oder andere Feuchtigkeitscreme)	
Creme mit Pflanzenextrakten	
Narbenmassage	
Keine Behandlung, abwartende Haltung	

Neuheit Dermatix™

Silikon-Behandlung aus der Tube

Silikon wird zur Prophylaxe und Behandlung von auffälligen Narben von den Fachleuten empfohlen. Bis vor kurzem wurde Silikon als Gelfolien oder Gelkissen auf das Narbengebiet gelegt und mit Klebstreifen fixiert. Es ist verständlich, dass diese Art der Behandlung im Alltag nicht immer geeignet ist.

Seit kurzem gibt es Silikon nun auch in Gelform aus der Tube unter dem Namen Dermatix™. Die Anwendung ist sehr einfach und die Behandlung eignet sich so sehr gut im Alltag.

Dermatix™ kann sowohl zur Vorbeugung von auffälligen oder störenden Narben (Wulstnarben) als auch zur Behandlung von bereits vorhandenen Narben eingesetzt werden.

Die Wirkung von Dermatix™

- Dermatix™ erhält das Feuchtigkeitsgleichgewicht des Gewebes und unterstützt die Wiederherstellung der verletzten Hautoberfläche.
- Die Narben werden flacher, weicher und glatter.
- Rote oder dunkel gefärbte Narben verblassen.
- Juckreiz und andere Beschwerden von Narben werden vermindert.
- Bereits nach zwei Monaten wird der Erfolg sichtbar.

Vorteile von Dermatix™

Das selbst trocknende Narben-Gel

Bestens geeignet für den Alltag

- Jederzeit an allen Körperstellen anwendbar (ausgenommen Schleimhäute und Augenpartien)
- Für frische und alte Narben sowie für alle unschönen und auffälligen Narben geeignet
- Transparent und geruchlos
- Trocknet schnell und klebt nicht
- Überschminkbar (Kosmetika, Make-up und Kleidung können problemlos (auf)getragen werden, sobald Dermatix™ getrocknet ist)
- Besonders auch für Körperstellen wie Gelenke, Gesicht und Dekolleté geeignet
- Deutlich reduziertes Risiko von Hautreizungen im Vergleich zur Anwendung von Silikonfolien
- Auch für empfindliche Haut und Kinder geeignet

Lassen Sie sich von Ihrem Arzt weiter zu den möglichen Behandlungen beraten und fragen Sie ihn nach Dermatix™.

Wir laden Sie dazu ein, Ihre Erfahrungen mit Dermatix™ auf der entsprechenden Homepage zu dokumentieren und den Erfolg Ihrer Behandlung festzuhalten:

Deutschland: www.dermatix.de
Österreich: www.dermatix.at
Schweiz: www.dermatix.ch

Dermatix™

Die einfache Anwendung

- Nach Abschluss der Wundheilung wird Dermatix™ zweimal täglich angewendet.
- Reinigen Sie die Narbenstelle mit Wasser und milder Seife und tupfen Sie die zu behandelnde Stelle anschließend trocken.
- Tragen Sie eine sehr dünne Schicht Dermatix™ auf die betroffene Hautstelle auf.
- Lassen Sie Dermatix™ 4-5 Minuten an der Luft trocknen. Sollte es in dieser Zeit nicht getrocknet sein, haben Sie zuviel Gel aufgetragen. Entfernen Sie das überschüssige Gel mit einem fusselfreien Tuch und lassen Sie Dermatix™ weiter trocknen.
- Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt mindestens 2 Monate, bei älteren oder sehr ausgeprägten Narben ist für den optimalen Behandlungserfolg jedoch eine längere Anwendung empfehlenswert.

Vorsichtsmaßnahmen

- Dermatix™ nicht anwenden auf offenen Wunden, in Augennähe, auf Schleimhäuten und auf mit Arzneimittel vorbehandelter Haut.
- Solange Dermatix™ nicht vollständig getrocknet ist, kann es Flecken auf der Kleidung hinterlassen.
- Bei Rötungen, Schmerzen oder Hautirritationen Therapie absetzen und Arzt oder Apotheker um Rat fragen.
- Nur äußerlich anwenden.
- Für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Dermatix™ nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden. Dermatix™ nicht über 25°C lagern.

Fragen und Antworten

Für welche Art von Narben kann ich Dermatix™ verwenden?
Dermatix™ verbessert sichtbar das Erscheinungsbild der Narbenwülste – im Gesicht oder am übrigen Körper. Eine Behandlung ist bei alten und frischen Narben wirksam.

Kann ich mit Dermatix™ Narben verhindern?
Tiefergehende Hautverletzungen haben immer eine Narbenbildung zur Folge, aber Sie können Dermatix™ zur Vorbeugung von störenden Narben einsetzen.

Wie lange sollte man Dermatix™ anwenden?
Silikon-Gel wirkt am besten bei regelmäßiger Anwendung, d.h. 2x täglich (morgens und abends) für mindestens zwei Monate. Optimale Ergebnisse bei Problemnarben können eine längere Behandlung erfordern.

Wie hautverträglich ist Dermatix™?
Dermatix™ eignet sich besonders auch für sensible Haut. Es enthält keine Duft- und Konservierungsstoffe oder sonstige Zusätze, die eine Reizung der Haut hervorrufen könnten. Allergische Reaktionen sind keine bekannt.

Kann man Dermatix™ auch bei Kindern anwenden?
Dermatix™ ist aufgrund seiner Verträglichkeit sehr gut zur Therapie bei Kindern geeignet.

Kann ich mit Dermatix™ auch in die Sonne?
Narbengewebe ist stärker sonnenbrandgefährdet als normale Haut. Sie sollten Ihre Narbe daher nicht intensiver Sonnenstrahlung aussetzen.

Auf was sollte ich bei der Narbenpflege noch achten?
Narben, besonders frische, sollten keinen Extremtemperaturen ausgesetzt werden (intensiver Sonne, Sauna oder extremer Kälte). Sie sollten enge Kleidung vermeiden, die das Narbengewebe irritieren oder verletzen könnte.

Dermatix™ erhalten Sie rezeptfrei in Ihrer Apotheke.

CE

Valeant Pharmaceuticals Germany GmbH
Diesselhorst Str. 48A, D-65760 Eschborn, www.dermatix.de
Valeant Pharmaceuticals Austria GmbH
Pharmazeugasse 5, A-9020 Klagenfurt, www.dermatix.at
Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Rührbergstrasse 21, CH-4127 Birsfelden, www.dermatix.ch

VALEANT

WYEX382.2 IB10v V4A1

8. DANKSAGUNG

Meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Barbara Wollenberg, bin ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese an ihrer Klinik durchzuführen zu großem Dank verpflichtet.

Insbesondere danke ich Herrn Dr. med. Henning Frenzel und Herrn Dr. med. Stefan Nitsch, durch deren operative Unterstützung und freundliche Betreuung diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Professor Dr. med. Detlef Zillikens möchte ich für die Bereitstellung der technischen Geräte meinen größten Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Irena Angelova-Fischer, ohne die die klinischen Untersuchungen im hautphysiologischen Labor nicht möglich gewesen wären. Ebenso danke ich Fr. Ingrid Kelletat, Fr. Doris Lange, Fr. Karin Dube und Fr. Nadine Dörwald, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und mich jederzeit in Fragen der Laborarbeit unterstützten.

Herrn Professor Dr. med. Ralf Paus und Herrn Dr. med. Christian Rose danke ich für wertvolle Hinweise und Anregungen zu dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Jürgen Brinkmann möchte ich für die immerzu freundliche Beantwortung meiner zahlreichen Fragen danken.

Den Patienten und deren Familien danke ich für die Teilnahme und die Durchführung an dieser Studie.

Zu guter Letzt danke ich meinen engsten Freunden, vor allem Kristina, und ganz besonders meiner Mutter, die mich zu jeder Zeit unterstützt und ermutigt haben und ohne die mein Werdegang nicht möglich gewesen wäre. Danke, Mama!

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname:	Mareen Riedel
Geburtsdatum:	27.04.1980
Geburtsort:	Bremen

Schulausbildung

1986-1990	Grund- und Hauptschule Bruchhausen-Vilsen
1990-1992	Orientierungsstufe Bruchhausen-Vilsen
1992-2000	Gymnasium Syke, Abschluss: Abitur

Berufsausbildung und Berufserfahrung

2000-2003	Ausbildung zur Krankenschwester an der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
2003-2004	Vollzeitstelle als Krankenschwester im DRK-Therapiezentrum Marli, Lübeck

Hochschulausbildung

2004-2010	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
11.09.2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2009-2010	Praktisches Jahr
	1. Tertial: Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Sana Klinikum Lübeck
	2. Tertial: Zentrum für Innere Medizin und Intensivmedizin, Sana Kliniken Ostholstein, Klinik Eutin

	3. Tertial: Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Itzehoe
26.10.2010	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.11.2010	Erlangung der Approbation als Ärztin

Berufserfahrung

Seit 01.02.2011	Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Sana Kliniken Ostholstein, Klinik Eutin

Dissertation

10/2006-04/2012	„Einfluss des Silikongels Dermatix™ auf standardisierte, operative Narbenbildung am Thorax“
	Betreuer: Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg und Dr. med. H. Frenzel, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und plastische Operationen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
	10/2006-03/2008 Einschluss des Patientenkollektivs und Durchführung der praktischen Versuche
	06/2008-04/2012 Auswertung und schriftliche Ausarbeitung

Vorträge: Frenzel H, Riedel M, Steffen A, Wollenberg B. Einfluss des Silikongels Dermatix™ auf standardisierte operative Narbenbildung am Thorax. *81. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie*, 12.-16. Mai 2010 in Wiesbaden.

Riedel M, Nordmeyer T, Dürkop D, Illert B. Das Nierenzellkarzinom - ein onkologischer Schläfer. *189. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen* am 07.-09. Juni 2012 in Stade.

Publikationen:

Riedel M, Brinkman J, Steffen A, Nitsch S, Wollenberg B, Frenzel H (2012) Effekt von Silikongel auf standardisierte postoperative Narben. Angenommen beim *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* am 06.11.2012 unter ID JDDG-2012-OA-138.R1.