Rostocker Dokumentenserver
Dieses Werk wurde Ihnen durch die Universitätsbibliothek Rostock zum Download bereitgestellt.
Für Fragen und Hinweise wenden Sie sich bitte an: digibib.ub@uni-rostock.de

Joachim Roewer

Die Bedeutung biologischer Verbände in der Behandlung der Verbrennungskrankheit

Berlin: Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR, 1977

http://purl.uni-rostock.de/rosdok/ppn1759602469

Druck Freier Zugang All Rights Reserved OCR-Volltext

Rektor: Prof. Dr. sc. med. K. Winter

1. Gutachter:

2. Gutachter:

3. Gutachter:

Beschluß des Senats des Wissenschaftlichen Rates über die Verleihung vom:

Bezirks-Institut für Blutspende- und Transfusionswesen
Rostock
Betriebs-Nr. 9043 3081

Die Bedeutung biologischer Verbände in der Behandlung der Verbrennungskrankheit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Wissenschaften
(doctor scientiae medicinae)

Vorgelegt dem
Wissenschaftlichen Rat der Akademie für Ärztliche Fortbildung der DDR zu Berlin

von
Medizinalrat Dr. med. Joachim Roewer
geb. am 14. 8. 1930 in Neustrelitz

Rostock, August 1977

1. Die Verbrennungskrankheit 1
1.1 Soziologie und Frequenzen 1
1.2 Klinik 5
1.3 Therapie 11
1.3.1 Substitution von Blut und Plasma 12
1.3.2 Spezielle Therapie 15
2. Die Hauttransplantation 17
2.1 Die Autotransplantation 17
2.1.1 Primäre Hauttransplantation 17
2.1.2 Sekundäre Hauttransplantation 18
2.2 Allotransplantation 19
2.2.1 Immunologie 19
2.2.2 Klinische Anwendung 27
3. Die biologischen Verbände 34
3.1 Geschichte 34
3.2 Therapeutische Konsequenzen 35
3.3 Klinische Anwendung 38
3.3.1 Indikationen 39
3.4 Logistik 39
3.5 Bedarfseinschätzung 40
3.6 Bedarfsdeckung 41
4. Lyophilisierte, desantigenisierte Schweinespalthaut als biologischer Verband 43
4.1 Voraussetzungen 43
4.2 Das Herstellungsverfahren 45
4.3 Die Prüfung des biologischen Verbandes 46
4.4 Kritische Einschätzung 57
4.5 Der biologische Wundverband als Arzneimittel 61

5.	Vergleichsstudie biologischer Verbände	64
	5.1 Humanspalthaut als biologischer Verband	64
	5.2 Kollagenfolie	67
	5.3 Humane Eihaut	71
	5.4 Fetale Kalbshaut	73
	5.5 Schweinespalthaut	75
	5.6 PUR-Schaumstoffe	82
6.	Bereitstellung temporären Hautersatzes in der DDR	87
7.	Schlußfolgerungen für den sozialistischen Gesundheitsschutz	89
	7.1 Die Bedeutung biologischer Verbände in der Therapie einzelner Verbrennungsfälle	89
	7.2 Die Bedeutung biologischer Verbände bei einem Massenanfall von Geschädigten	90
8.	Zusammenfassung	91
9.	Literaturverzeichnis	92

1. Die Verbrennungskrankheit

1.1 Soziologie und Frequenzen

Jährlich sterben auf der Erde 50.000.000 Menschen an Unfällen (205). Nach cardiovasculären Krankheiten und Krebs sind die Unfälle dritthäufigste Todesursache.
Die Verbrennungskrankheit als Unfallfolge ist international ein erhebliches soziologisches Problem.
FELLER und CRANE (55) haben im Auftrag des "Institute for Burn Medicine" die Situation für die USA untersucht und publizierten 1972 folgende Zahlen:

Tabelle 1

Das Verbrennungsproblem in den Vereinigten Staaten von Nordamerika 1965 - 1969

(Angaben beziehen sich auf ein Jahr)

1. Verbrennungsunfälle		2.200.000
2. Mortalität		9.000
3. Klinikaufnahmen		74.000
4. Arbeitsunfähigkeitstage		8.900.000
davon:		
a) in der Klinik		1.300.000
b) in häuslicher Pflege (bettlägerig)		2.000.000
c) nicht arbeitsfähig		5.600.000
5. Klinikkosten und/oder ärztliche Behandlungskosten	in US-Dollar	300.000.000

Die gleichen Autoren kommen auf Grund ihres großen Zahlenmaterials zu einer allgemein verwertbaren Aussage, wenn sie feststellen, daß die Zahl der jährlich Verbrannten, die stationärer Behandlung bedürfen, sich nach folgender Formel errechnet:

$$\frac{\text{Bevölkerungszahl}}{2.800} = \text{Zahl der jährlich stationär behandelten Verbrennungspatienten}$$

Die Resultate treffen nach ŠIMKO (214) für die ČSSR zu. Für die DDR ergeben sich aus dieser Formel bei einer Bevölkerungszahl von 16.820.249 (31.12.1975) 6.007 Verbrennungspatienten pro Jahr.
Tatsächlich sind folgende Zahlen ermittelt worden:

Tabelle 2

Krankenhausabgänge Diagnose-Nr. 290
aus: Das deutsche Gesundheitswesen DDR (278)

Jahr	männlich	weiblich	gesamt
1970	4.390	2.690	7.080
1971	4.500	2.607	7.107
1972	4.209	2.497	6.706
1973	4.046	2.409	6.455

Die gegenüber den US-amerikanischen Zahlen deutlich höheren Klinikaufnahmezahlen dürften sich - einer Ansicht von RÖDING (196) entsprechend - aus dem höheren stationären Versorgungsgrad in der DDR ergeben. Diese Vermutung wird auch gestützt durch die Differenz der stationären Verweildauer. FELIER und CRANE erhoben eine durchschnittliche stationäre Behandlungszeit von 18 Tagen. In der DDR schwankt in den Jahren 1970 - 1973 die Krankenhausverweildauer zwischen 19,1 und 21,7 Tagen (278).
Die vergleichbaren Größenordnungen der soeben dargestellten Zahlenverhältnisse können jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß soziologische Strukturen und der Entwicklungsgrad einer Gesellschaft gravierend die Inzidenz der Verbrennungskrankheit und die Überlebenschancen beeinflussen. MONAFO (152) stellt 1971 fest, daß in Bombay jährlich 562 Menschen an Verbrennungen sterben. Das sind mehr Todesfälle, als in dieser Stadt an allen Infektionen gezählt werden. Der gleiche Autor stellt "zivilisierte" Länder einem "Entwicklungsland" gegenüber:

Tabelle 3

Durchschnittliche jährliche Todesrate durch Feuer und Explosionen auf 100.000 der Bevölkerung in drei "zivilisierten" Ländern und einem "Entwicklungsland"

Land	Jahr	Rate
Dänemark	1967	1,0
England und Wales	1958	1,6
U S A	1964	3,9 +
Algerien	1966	14,0 ++

+ ausgenommen Todesfälle durch Feuer bei Verkehrsunfällen
++ nur Hospitaltodesfälle

Die gesellschaftspolitische Abhängigkeit des Krankheitskomplexes Verbrennung wird zwingend verdeutlicht durch die folgende Gegenüberstellung (152):

Tabelle 4

Durchschnittliche jährliche Todesrate auf 100.000 der Bevölkerung an Verbrennungen in Beziehung zur Hautfarbe in den USA 1963 - 1964

	weiß	nicht weiß
männlich	4,0	11,3
weiblich	2,6	9,3

Die im Originaltext gestellte Frage

> "Why does the color of a man's skin make him more likely to die of burns?"

läßt der Autor unbeantwortet.

Das Überwiegen häuslicher Verbrennungsfälle ist allerdings nicht allein Folge primitiver Lebensumstände infolge gesellschaftlicher Unterdrückung. 70 % aller Verbrennungen geschehen in der häuslichen Sphäre und 75 % aller Verbrennungstodesfälle haben häusliche Unfälle als Ursache (152).

Ein Grund für diese international gleichermaßen bestehende Erscheinung ist zweifellos der hohe Anteil von Kindern an Verbrennungsunfällen.
Von den 8.084 Todesfällen durch Verbrennungen (ohne Verkehrsunfälle), die 1966 in den USA gezählt wurden, waren 4.526 Kinder bis zu 14 Jahren (152). In der ČSSR liegt der Anteil der Kinder an den Verbrennungspatienten bei 40 % (214). In der DDR ist unter den durch Flammen und Feuer Gestorbenen ständig eine hohe Inzidenz in der Altersgruppe 1 - 5 Jahre zu beobachten, die nicht durchgängig allein von den Altersgruppen ab 60 Jahre und darüber übertroffen wird (278, Med.-Statistisches Büro, Bezirk Rostock).
Die Überlebenschancen für Patienten, die eine spezialisierte Verbrennungsbehandlung erhalten, hat das US-Institut für Verbrennungsmedizin 1971 auf der Basis von 10.051 Fällen zusammengestellt.

Tabelle 5

Überlebensrate in Prozent in Korrelation zum Alter der Patienten und der Gesamtverbrennungsfläche (Institut für Verbrennungsmedizin, Ann Arbor, Michigan, USA) August 1971 (55)

Verbrennungsfläche %	Alter							
	0-1	2-4	5-34	35-49	50-59	60-74	75-100	Total
0- 9	100	100	100	99	97	95	80	99
10-19	99	99	100	98	96	78	61	97
20-29	91	95	98	94	84	54	44	92
30-39	75	82	91	77	58	23	0	79
40-49	54	67	83	60	38	13	0	60
50-59	20	44	66	47	27	11	0	50
60-69	6	22	49	32	19	8	0	35
70-79	20	25	23	8	25	0	0	18
80-89	0	5	14	8	6	0	0	9
90-100	0	9	3	0	0	0	0	2
Total	91	89	88	79	71	54	38	83

In diesem Zusammenhang hebt ARTZ (55) die Bedeutung von Verbrennungszentren hervor. Patienten, die in einem solchen Zentrum behandelt werden, benötigen bis zur Entlassung nur die Hälfte der Behandlungszeit, die in einer Klinik oder Intensivstation aufgewendet werden muß. Die Kosten sind entsprechend geringer.
Schließlich sei darauf hingewiesen, daß bei zivilen Katastrophen oder Kriegen mit einem großen Anfall von Verbrennungsgeschädigten gerechnet werden muß.
Während im 2. Weltkrieg nur ca. 5 % der sanitären Verluste auf Verbrennungen entfielen, muß heute beim Einsatz von Raketenkernwaffen und Brandgelen damit gerechnet werden, daß das Geschädigtenprofil überwiegend durch Verbrennungen bestimmt wird. Kernwaffen von 10 KT TNT und mehr verursachen bei 75 - 80 % der Geschädigten flächenförmige Verbrennungen. Nur in 10 - 15 % der Fälle liegen reine Verbrennungen vor, während 65 % kombinierte Schädigungen aufweisen (181, 261).

1.2 Klinik

Das schwere Verbrennungstrauma gehört gegenwärtig zu den umfangreichsten und schwierigsten Problemen der klinischen Medizin. Die Bezeichnung Verbrennungskrankheit soll die über lokale Schädigungen weit hinausreichende systematische Störung sämtlicher vitaler Funktionen charakterisieren und damit gleichzeitig auf den interdisziplinären Charakter ihrer Bekämpfung hindeuten. Die Verbrennungskrankheit resultiert aus den Folgen der Hitzeeinwirkung auf die Haut, ihre Anhangsgebilde, die Blutgefäße und die Bestandteile des Blutes. Der Verlust der Haut mit ihren vielfältig schützenden und regulierenden Funktionen öffnet eine ideale Eintrittspforte für pathogene Mikroorganismen und bringt große Flüssigkeits- und Energieverluste mit sich (43, 154, 182, 205, 208, 228, 229).
Die Zerstörung von Blutgefäßen und Blutzellen führt zunächst zu erhöhter Permeabilität, die im Verein mit dem verringerten zirkulierenden Blutvolumen den Schock hervorruft.

Darüber hinaus aber ist die thermische Schädigung von von Erythrozyten Ursache für hämolytische Anämie (139) und Gerinnungsstörungen (6, 8, 26). Wird der initiale Schock überwunden, stehen in einer Intermediärphase die katabole Stoffwechsellage mit negativer Stickstoffbilanz bei großen Energieverlusten und die Infektion im Mittelpunkt des klinischen Interesses. Wird beides beherrscht, schließt die anabole Heilphase den Krankheitsprozeß ab (43). Faktoren, die den Schweregrad der Verbrennungskrankheit bestimmen, sind (55, 152)

1. Das Alter;
2. Die Gesamtausdehnung der Verbrennung, gemessen in % der Körperoberfläche einschließlich der Feststellung, ob Vollschicht- oder Teilschichtverbrennung;
3. Die Tiefe der Verbrennung, d.h.das Areal der Vollschichtverbrennung (3. Grades), gemessen in % der Körperoberfläche;
4. Die Lokalisation(en) der Verbrennung(en) auf dem Körper;
5. Die Anamnese des Patienten vor der Verbrennung;
6. Die Anwesenheit anderer Verletzungen außer der Verbrennung.

Zur möglichst exakten Angabe der Verbrennungsausdehnung sind verschiedene Tabellen angegeben worden, so z. B. die Neunerregel von WALLACE (254, 255) mit Modifikationen für Kinder verschiedener Altersstufen oder das Schema nach LUND und BROWDER (zit. nach 43).
Hier sei aus Gründen der exakteren Bedarfsermittlung für Hautersatzpräparate ein Schema angeführt, welches bereits 1879 durch K. von MEEH (147) publiziert wurde und 1965 von MOYERS und Mitarbeitern (zit. nach 152) modifiziert wurde.

Tabelle 6

Oberflächenanteile von Körperregionen

Körperteil	Kind 1 Jahr Körperoberfläche %	cm²	Erwachsener 18–66 J. Körperoberfläche %	cm²
1 Handgelenk und Hand	2,9	149	2,6	503
1 Arm	3,2	171	3,8	732
1 Unterarm	3,3	171	3,0	582
Hals (Rückseite)	1,4	73	1,7	298
Hals (Vorders.)	3,2	171	2,6	496
Behaarter Kopf	8,5	475	4,0	787
Gesicht	7,1	377	2,9	548
Oberkörper	13,5	719	16,0	3060
Unterkörper	10,3	450	6,1	1177
Beide Gesäßhälften	5,0	267	6,0	1183
Damm	0,3	15	0,2	47
Scrotum	0,7	38	0,8	174
Penis	0,2	11	0,3	66
1 Oberschenkel	7,0	369	9,3	1770
1 Unterschenkel	5,1	274	6,5	1246
1 Sprunggelenk und Fuß	2,7	148	3,6	690

Die sichere Feststellung des Umfanges drittgradiger Verbrennungen ist vielfach erst Tage nach dem Unfall möglich. Objektive Nachweismethoden haben sich oft nicht bewährt (s.S.16).
Andererseits ist die möglichst exakte Festlegung des Hautverlustes und der Tiefe des Defektes für Prognose und Therapie unerläßlich.
Stationäre Behandlung sollte bei Säuglingen, Kindern und Greisen erfolgen, wenn mehr als 5 %; bei Erwachsenen, wenn mehr als 10 % der Körperoberfläche zweit- oder drittgradig verbrannt sind.

Es sind immer wieder Versuche unternommen worden, die Komplexität des Krankheitsbildes Verbrennung auf ein pathogenetisches Prinzip zurückzuführen. Das geschah insbesondere nachdem trotz Optimierung der Schocktherapie und der Infusionsbehandlung festgestellt werden mußte, daß wohl Todesfälle in der Schockphase vermieden werden konnten, jedoch die Letalität nach schweren Verbrennungen, die 50 % der Körperfläche oder mehr betreffen, nicht zurückgegangen war (11).
Die Todesfälle zwischen dem 10. und dem 30. Tag nach dem Unfall zeigen in tabula entweder eine lokalisierte Infektion oder eine generalisierte Sepsis (154, 208, 230, 238).
Hinsichtlich der beteiligten pathogenen Keimarten stellt LOWBURY (131) fest, daß Streptococcus pyogenes zwar das Anheilen von Autotransplantaten ungünstig beeinflußt, jedoch nur selten eine Allgemeininfektion verursacht. Pseudomonas aeruginosa dagegen sei vorwiegend für Sepsisfälle bei Verbrennungen verantwortlich. Andere gramnegative Mikroorganismen (Protens, Klebsiellen, Serratien etc.) oder auch Staphylococcus aureus seien als Sepsiserreger weniger bedeutend.
Den Vorrang gram-negativer Keime - insbesondere Ps. aeruginosa - in der Auslösung von Pneumonien und Septikämien auf Intensivstationen bestätigen auch SPILKER, KILIAN, HAMPE und AHNEFELD (2).
Die Prävalenz von Pseudomonas bei Allgemeininfektion nach Verbrennungen ist durch eindrucksvolles Zahlenmaterial belegt. PIERSON und FELLER (178) sowie SCHOENENBERGER und Mitarbeiter (234) konnten in 73 %, ZELLNER (271, 272) sogar in 92 % aller Fälle diesen Keim isolieren.
Der Erregerwechsel des bakteriellen Hospitalismus von den Staphylokokken zu den gram-negativen Stäbchen läßt sich also auch bei der Verbrennungskrankheit als typischem Beispiel der Intensivpflege bestätigen.
Aus der DDR sind uns zu dieser Problematik keine Publikationen bekannt.

Wegen der dezentralen Verbrennungsbehandlung ist es schwer, einen repräsentativen Überblick zu gewinnen. Wir machten daher den Versuch, die Veränderung des Hospitalkeimspektrums aus dem Untersuchungsgut eines Varia-Labors abzuleiten. Alle Einsendungen an dieses Labor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie der Wilhelm-Pieck-Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. sc. med. G. Naumann - wir danken Herrn Prof. Dr. Naumann für die Überlassung des Dokumentationsmaterial -) aus den Jahren 1969 und 1976 wurden auf das Vorkommen von Pseudomonas gesichtet. Während 1969 bei 11.765 Untersuchungen 120 = 1,01 % Pseudomonasinfektionen gezählt wurden, mußten 1976 bei 20.274 Untersuchungen 302 = 1,48 % Pseudomonasinfektionen festgestellt werden. Bei gebotener Zurückhaltung gegenüber dem Wert dieser einfachen Stichprobe läßt sich doch auch hier der vorbeschriebene Trend nicht übersehen.
Die Trias Abwehrschwäche des Verbrennungskranken, bakterieller Hospitalismus und Antibiotikaresistenz, ist zweifellos die Hauptursache der Spättodesfälle nach Verbrennungen. Es sind ermutigende Versuche unternommen worden, der Abwehrschwäche mit immunologischen Mitteln zu begegnen. Positive Erfahrungen mit Anti-Pseudomonas-Hyperimmunplasmen liegen vor (56, 274).
PIERSON und FELLER (57) mußten jedoch im Rahmen einer 10-Jahres-Studie mit polyvalenter Immuntherapie gegen Pseudomonas-Keime feststellen, daß zwar die Zahl der Septikämien verringert werden konnte, jedoch die Gesamtletalität eher angewachsen war.
SCHOENENBERGERS Arbeiten über ein spezifisches Verbrennungstoxin durften daher eines erheblichen Interesses sicher sein. 1970 (235) publizierte der Autor die Ergebnisse seiner tierexperimentellen Studien über die Isolation und Charakterisierung eines spezifischen Lipoproteins aus Mäusehaut, das die Eigenschaften eines Verbrennungstoxins im Tiermodell besaß. Aus Serum verbrannter Patienten und menschlicher Haut konnte ein identisches Toxin isoliert werden.

Sicher erscheint, daß subletale Dosen des Toxins im Mäuseversuch eine signifikante Verringerung der Resistenz gegen Pseudomonasinfektionen bewirken. Diese spezifische Toxinwirkung kann durch Applikation eines heterologen antitoxischen IgG neutralisiert werden. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht geklärt. SCHOENENBERGER vermutet, daß die Zellmembranen - aus denen das Toxin auch stammt - geschädigt werden und so der Organismus für die Infektion disponiert wird.
Eine solche Membranschädigung - schlußfolgert der Autor weiter - würde auch den Mißerfolg der spezifischen Immuntherapie gegen die Pseudomonaskeime erklären, da andere Keimarten - gram-negative Erreger oder Pilze - vikariierend eintreten können.
Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeiten ist die Annahme eines immunsuppressiven Effektes des Toxins. Offenbar wird diese Schlußfolgerung gezogen aus dem mangelnden Titeranstieg nach aktiver Immunisierung Verbrannter gegen Ps. aeruginosa. Solche Patienten verhalten sich wie Verbrennungspatienten ohne Impfung, während geimpfte gesunde Kontrollpersonen erwartungsgemäß einen raschen linearen Titeranstieg zeigen (274).
Kritisch bleibt zu bemerken, daß der Immunstatus von Verbrennungspatienten mit zunehmender Dauer der Krankheit infolge der ständigen großen Proteinverluste allgemein schwer beeinträchtigt ist. Die Spiegel der Immunglobuline sind so stark erniedrigt, daß adäquate primäre wie sekundäre Immunantworten nicht erwartbar sind.
In gleicher Weise sind die Hoffnungen SCHOENENBERGERS, mit antitoxischem IgG zu einem therapeutischen Erfolg zu kommen, zurückhaltend zu betrachten. Gelingt es, den Immunglobulinspiegel allgemein zu heben, ist möglicherweise auch der antitoxische Effekt, der ja ein infektresistenzfördernder ist, zu erreichen.

Die Attraktivität der Idee vom Verbrennungstoxin wird auch durch Studien unter Beweis gestellt, die von VUL und MINKOVA aus dem Wischnewski-Institut für Chirurgie der Akademie der Wissenschaften der UdSSR in Moskau 1976 publiziert wurden (253).
Die Autoren untersuchten 327 Seren von 139 Verbrennungspatienten und bewiesen die Existenz von mindestens zwei Arten von Gewebe-Autoantigenen als Folge der Autosensibilisierung und Autoimmunisierung bei thermischen Läsionen. Die Häufigkeit des Nachweises, die Zeit und Dauer des Auftretens der Toxine gegen verbrannte bzw. normale menschliche Haut hing von der Schwere der Verbrennung und dem Verlauf insbesondere dem Eintreten von Komplikationen ab. Diese Toxinforschungen, deren praktische Relavenz in einer spezifischen Immuntherapie bestehen könnte, sind gegenwärtig über das experimentelle Stadium nicht gediehen.
Die klinische Problematik der Verbrennungskrankheit läßt sich daher simplifizierend auf zwei Probleme reduzieren:

1. den Verbrennungsschock und
2. den permanenten Wundverschluß nach frühzeitiger Nekrektomie als Voraussetzung für die erfolgreiche Bekämpfung der lokalen oder allgemeinen Infektion und des kontinuierlichen Wasser- und Proteinverlustes mit allen seinen Konsequenzen.

1.3 Therapie

In der DDR wird die Behandlung von Verbrennungen grundsätzlich entsprechend den "Empfehlungen für die Therapie thermischer Schäden" durchgeführt. Diese Empfehlungen wurden 1974 von der Arbeitsgemeinschaft "Thermische und kombinierte Schäden" (Leiter: Doz. Dr. sc. med. S. Kiene) der Sektion Traumatologie der Gesellschaft für Chirurgie der DDR (Vorsitzender Prof. Dr. med. habil. A. K. Schmauss) erarbeitet. (Ein Exemplar dieser Therapieempfehlung ist dieser Arbeit im Anhang beigefügt).

Aus diesem Grunde, besonders aber wegen unserer fehlenden speziellen Erfahrung müssen wir darauf verzichten, die therapeutischen Probleme breit zu diskutieren.
Sinnvoll erscheint es vielmehr, einerseits das spezielle Problem des Blutersatzes zu behandeln und andererseits die Möglichkeiten des definitiven Wundverschlusses darzulegen.

1.3.1. Substitution von Blut und Plasma

Die Anämie nach Verbrennungen ist initial eine direkte Folge der thermischen Zellschädigung. Eine solche Zellschädigung ist tierexperimentell bereits auslösbar durch Injektion von Pyrogenen oder Milch.
Die konsekutive Hämolyse konnte durch radioaktive Markierung bewiesen werden (100). Klinische und elektronenoptische Studien zeigen alle Grade der Erythrozytenschädigung von der Quellung bis zum totalen Zellverfall nach thermischer Schädigung des Organismus (8, 26).
Von MARTIN und NOWICKI (139) wird daher diese Anämieform unter die erworbenen extrakorpuskulären hämolytischen Anämien, gemeinsam mit den mechanischen Hämolysen eingereiht. Die Therapie dieser Anämie verbietet sich in der initialen Schockphase wegen des Sludgephänomens und des ohnehin erhöhten Hämatokrits. Sind jedoch die rheologischen Verhältnisse normalisiert, ist die Transfusion von Erythrozytensediment oder Vollblut indiziert. Der Beginn der Transfusionstherapie wird meist vom Zeitpunkt der Nekrektomie bestimmt sein. Der auf lange Sicht weiterhin notwendige Erythrozytenersatz ist nicht allein die Folge des chirurgisch bedingten Blutverlustes, sondern auch wesentlich die Konsequenz eines Wandels der Anämieform, die in der Intermediär- und Spätphase der Erkrankung den Charakter einer hyporegenerativen Anämie trägt. Während die Korrektur des Verlustes an Erythrozyten prinzipiell keine Probleme aufwirft, ist die Situation hinsichtlich der Proteinsubstitution ungleich komplizierter.

Unmittelbar nach Eintreten des thermischen Traumas erhöht sich die vaskuläre Permeabilität und führt zu einer Konzentration der Plasmaproteine im extrazellulär-extravasalen Raum. Erhebliche Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes begünstigen die Entstehung eines "Plasmaergusses" (229, 231). In dieser Ödemphase ist die Anwendung von Plasma oder Albumin kontraindiziert, da diese Proteine aus dem Gefäßbett sofort in den Extravasalraum abströmen und die Ödembildung unterstützen würden (43, 132).
Erst nach 24 Stunden ist die vaskuläre Integrität soweit wiederhergestellt, daß Plasmaproteine in die Therapie eingeführt werden können. Die Folgezeit ist beherrscht von dem Bemühen, dem extrem gesteigerten Protein-Stoffwechsel mit bis auf das Doppelte gesteigertem Energieumsatz ein therapeutisches Äquivalent entgegen zu setzen.
Das Ziel ist, die katabole Stoffwechsellage mit negativer Stickstoffbilanz und die damit verbundene Resistenzminderung des Patienten aufzuheben oder in eine positive Stoffwechsellage umzuwandeln. Die überragende Rolle spielt dabei selbstverständlich der definitive Wundverschluß als kausale Therapie.
In der ersten Phase der Behandlung - bis zu 48 Stunden nach dem Unfall - werden die Infusionsmengen entsprechend vorgegebenen Formeln berechnet und je nach Umfang der Verbrennung 33 % bzw. 50 % der Gesamtmenge durch Plasma bzw. Albumin ersetzt (Empfehlungen).
ŠIMKO (214) bevorzugt in der Zusammensetzung ein Verhältnis von Plasma : 20 % Albumin = 5 : 1.
In der intermediären und späten Phase gewinnt die Substitutionstherapie den Charakter einer parenteralen Ernährung. Der tägliche Eiweißbedarf kann bis zu 2 g/kg/Tag betragen. In Abhängigkeit von der oral verabreichbaren Menge gestaltet sich das Problem, die benötigte Proteinmenge in erträglichen Volumina zu infundieren, unterschiedlich schwierig.

Wie für die orale Ernährung (38), sollten für parenterale Gaben lyophilisierte Proteine eingesetzt werden.
In der DDR steht Trockenplasma AB 2/DDR zur Verfügung, das den Vorteil bietet, auch in 50 % der vorgeschriebenen Menge Aqua ad injektionem voll löslich zu sein und damit das doppelte Proteinangebot pro Mengeneinheit zu ermöglichen.
Bei der Plasmaersatztherapie ist zu beachten,

1. daß dem menschlichen Blut essentielle Aminosäuren fehlen, z. B. das Isoleuzin (97);
2. daß der Katabolismus der Plasmaeiweiße gegenüber dem der Aminosäuren außerordentlich langsam verläuft. Das Verhältnis Aminosäureumbau : Plasmaproteinumbau beträgt 2000 : 1 (200).

Die Plasmagabe ist also vorwiegend zu begreifen als unmittelbare Substitution eines komplexen Funktionsträgers (Ferment- und Hormontransport, onkotischer Druck, Abwehrfunktion).
Die Quelle für den Proteinaufbau ist absolut vorwiegend in der Zuführung geeigneter Aminosäurengemische zu sehen.
Die Notwendigkeit der Gabe von gerinnungsaktiven Plasmafraktionen zur Behandlung von Gerinnungsstörungen, insbesondere im Frühstadium der Verbrennung, ist pathogenetisch bedingt durch die intravasale Hämolyse als Folge der thermischen Erythrozytentraumatisierung.
Es handelt sich um eine Verbrauchskoagulopathie mit initialer Hyperkoagulabilität und anschließender Defektkoagulopathie, wie sie typisch ist für diese Form der Gerinnungsstörung (6, 128, 156, 199).
Heparinisierung unterbricht die intravasale Gerinnung.
Erst anschließend ist die Substitution mit spezifischen Konzentraten, wie Kryopräzipiaten, PPSB oder Cohn I, erlaubt.
Eine Therapie mit Standardgammaglobulin (Immunglobulinum humanum normale) erscheint wenig sinnvoll.
γ -Globuline als unspezifische Träger der Abwehrfunktionen werden mit den täglichen Plasmagaben reichlich appliziert.

Ein spezifisches Immunglobulin - im Sinne des SCHOENENBERGERSCHEN Verbrennungsantitoxins - ist noch nicht verfügbar.
Eine Immuntherapie von Pseudomonasinfektionen dagegen ist seit den Untersuchungen von FELLER und PIERSON (57) sowie von FELLER, VIAL, CALLAHAN und WALDYKE (56) erfolgversprechend.
Nach orientierenden Tierversuchen immunisierten die Autoren freiwillige Studenten gegen Ps. aeruginosa bis zu einem Titer von 1 : 512 und gewannen mit Hilfe der Plasmapheresetechnik Hyperimmunplasmen, die tiefgefroren gelagert wurden bis zum Zeitpunkt der Anwendung bei einem infizierten Schwerverbrannten. 100 Patienten wurden auf diese Weise behandelt.
Die Häufigkeit des Auftretens der Pseudomonasseptikämie und ihre Mortalität waren signifikant verringert.
LOWBURY et al. (131) sehen in der Kombination von Antibiotica (Gentamycin) und "multivalenter Vaccine" eine Chance, die therapeutischen Ergebnisse zu verbessern.
Die im Transfusionsdienst der DDR vorhandenen Erfahrungen und Technologien ermöglichen jederzeit die Herstellung eines solchen Hyperimmunplasmas. Ob eine Fraktionierung zu einem spezifischen Humanimmunglobulin "Anti-Pseudomonas", die industriell geschehen müßte, durchgeführt wird, kann allein von der Frage des Gesamtbedarfes in der DDR abhängig gemacht werden.

1.3.2. Spezielle Therapie

Zweck und Ziel chirurgischer Therapie von Verbrennungen ist die Umwandlung der großen Vollschichtverbrennungsflächen in geschlossene Wunden. Mit der Entwicklung der Allgemeinbehandlung ist der Zeitpunkt der Nekrektomie zunehmend näher an den Zeitpunkt des Unfalles herangerückt (252).

Bei unterschiedlichen chirurgischen Exzisionstechniken (60, 89, 94, 134, 153) herrscht im internationalen Schrifttrum zunehmend Einigkeit über den möglichst frühen Termin der Exzision von Nekrosen.
HERMANS (85) faßt die Gründe dafür zusammen:

1. Das nekrotische Gewebe ist der Hauptsitz und die Eintrittspforte für die Infektion, es sollte deshalb so schnell wie möglich entfernt werden;
2. Die Frühexzision und die unmittelbar folgende Hauttransplantation verkürzen die Heilungsdauer und den Klinikaufenthalt erheblich;
3. Mit dieser Therapie kann Kontrakturen vorgebeugt werden;
4. Die Wiedergewinnung der Sensibilität in den verletzten Gliedern ist wesentlich günstiger;
5. Das Allgemeinbefinden des Patienten wird gebessert.

Während des Verbrennungssymposiums in Prag, ČSSR, im Jahre 1973 wurde allgemein die Frühexzision in der zweiten Behandlungswoche empfohlen (252).
KIENE et al. plädieren 1974 in den "Therapie-Empfehlungen" für den 5. - 7. Tag.
ŠIMKO fordert 1977 die Frühexzision zwischen dem 3. und 5. Tag (214).
Die Probleme der Frühexzision sind:

a) Die Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Gewebe.

Unterschiedliche Methoden wie Vitalfärbung, Isotope oder Thermographie werden empfohlen. Exakte Aussagen über Ausdehnung und Tiefe der Verbrennung können jedoch oft nicht erreicht werden. BERGER, MEISSL und MILLESI (13, 14) empfahlen daher einen Test mit dem Enzym Diphosphopyridinnukleotiddiaphorase (DPND-D). Dieses Ferment wird in vitalen Zellen nachgewiesen. Die Anwesenheit der Substanz wird durch eine Farbreaktion angezeigt.

b) Die Größe des Operationstraumas, insbesondere hinsichtlich des Blutverlustes bei ausgedehnten Exzisionen.

Abgesehen von einer gut organisierten Blutersatztherapie kann durch den Operateur einiges zur Minderung des Blutverlustes beigetragen werden:

1. Mehrere Operationsteams können gleichzeitig am Patienten arbeiten, um die Operationszeit so kurz wie möglich zu halten;
2. Während der Exzision sollten Extremitäten in vertikaler Position fixiert werden (85).

c) Der endgültige oder temporäre Wundverschluß mit autogener Haut, allogenen Transplantaten oder biologischen Verbänden aus unterschiedlichen Materialien.

2. Die Hauttransplantation

2.1 Autotransplantation

2.1.1 Primäre Hauttransplantation

Bei Patienten mit drittgradigen Verbrennungen bis zu 30 % der Körperoberfläche gelingt in der Regel die unmittelbare autoplastische Deckung der Exzisionsflächen.
Spalthautlappen werden von unverletzten Körperregionen entnommen und zunächst auf kosmetisch besonders wichtige oder kontrakturgefährdete Stellen transplantiert (Gesicht, Hals, Hände, Füße, Gelenkbeugen). Die Transplantationsstellen werden in der Regel offen behandelt. Damit ist eine ständige Inspektion des Transplantates möglich und z. B. die Entleerung von Seromen ohne Verzug gewährleistet.
Bei ausgedehnten Verbrennungen und entsprechend eingeschränkter Entnahmefläche ist eine höhere Effektivität der Autotransplantation durch Anwendung des Meek-Wall-Dermatoms (Mikroläppchentechnik) oder insbesondere des Tanner-Vandeput-Dermatoms möglich.

Die letztere Technik erlaubt eine netzartige Entfaltung des Transplantates, so daß eine bis zu neun mal größere Fläche, als sie dem Ausgangsmaterial entspräche, bedeckt werden kann. Innerhalb von 10 - 12 Tagen proliferiert das Epithel aus den Netzstrukturen zu einer geschlossenen Gesamtfläche. Die Fixation solcher "mesh grafts" mit feuchten Verbänden wird empfohlen (182). BOHMERT (22) wandte erstmalig zur Fixation biologische Verbände an, und KIENE et al. (108)empfehlen die Kombination von "mesh grafts" mit lyophilisierter desantigenisierter Schweinespalthaut. Vorteilhaft ist bei letzterer Methode nicht allein die Verminderung des Flüssigkeits- und Energieverlustes und der Infektionsschutz, sondern auch die direkte Betrachtungsmöglichkeit der Wunde und des "mesh grafts" infolge der Transparenz der Schweinespalthaut.

2.1.2 Sekundäre Hauttransplantation

Sind mehr als 30 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannt, reichen die Hautentnahmeflächen nicht aus, um den kompletten primären Wundverschluß zu gewährleisten. Dann werden vikariierend biologische Verbände angewendet, um den temporären Wundverschluß zu sichern bis wieder transplantationsfähige Eigenhautareale zur Verfügung stehen. Es ist ein Zeitraum von 12 - 15 Tagen mindestens zu überbrücken, innerhalb dessen 4 - 5 Wechsel des biologischen Verbandes notwendig werden (152).
Auch Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen Allgemeinanaesthesie bestehen, können erst sekundär autotransplantiert werden.
Als Kontraindikationen gelten u. a. hohes Alter, Pneumonie und Sepsis. Auch in solchen Fällen werden Allo- oder Xenografts überbrückend angewendet. Entsprechend den allgemeinen Funktionen von biologischen Verbänden (s. S. 34) wirkt sich die temporäre Deckung der Wunden günstig auf den Allgemeinzustand des Patienten aus.

Biologische Verbände "konditionieren" also schwer geschädigte Patienten für die Autotransplantation.
Bei ausgedehnten Verbrennungsflächen besteht die Notwendigkeit, bereits genutzte Hautentnahmeflächen wieder für die Spalthautgewinnung einzusetzen. Es ist daher notwendig, für schnelle und sichere Abheilung dieser Entnahmestellen zu sorgen. SIMKO (214) empfiehlt für diesen Zweck die Deckung solcher Flächen mit Schweinespalthautpräparaten, die eine Wundinfektion verhüten und für schnellere Epithelisierung sorgen.
Das Einheilen autogener Hauttransplantate ist allein eine chirurgische Frage. Immunologische Probleme treten bei autogenem und syngenem Material nicht auf.

2.2. Allotransplantation

2.2.1 Immunologie

Obwohl die Hauttransplantation in autogener wie allogener Version zum historischen Bestand der chirurgischen Technik gehört, ist die fundamentale Bedeutung des Unterschiedes zwischen Verpflanzung eigenen und fremden Gewebes erst im 20. Jahrhundert erkannt worden. Umfangreiche klinische Studien u. a. von RIBBERT und von DAVIS (zit. n. 123) hatten noch 1910 keine signifikante Differenz zwischen "autogen" und "allogen", ja sogar "xenogen" erbracht. Speziesgleiche oder auch speziesfremde Transplantationen erschienen möglich.
LEXER stellte 1911 dagegen die Quintessenz seiner klinischen Erfahrung: "Solange nicht einwandfreie Beweise vorliegen, fehlt mir daher der Glaube, daß fremde, wenn auch artgleiche Epidermis oder Haut dauernd einheilen könne."
Den Übergang aus der empirisch-spekulativen Phase vollzog SCHÖNE 1912, als er den experimentell fundierten Begriff "Transplantationsimmunologie" schuf.

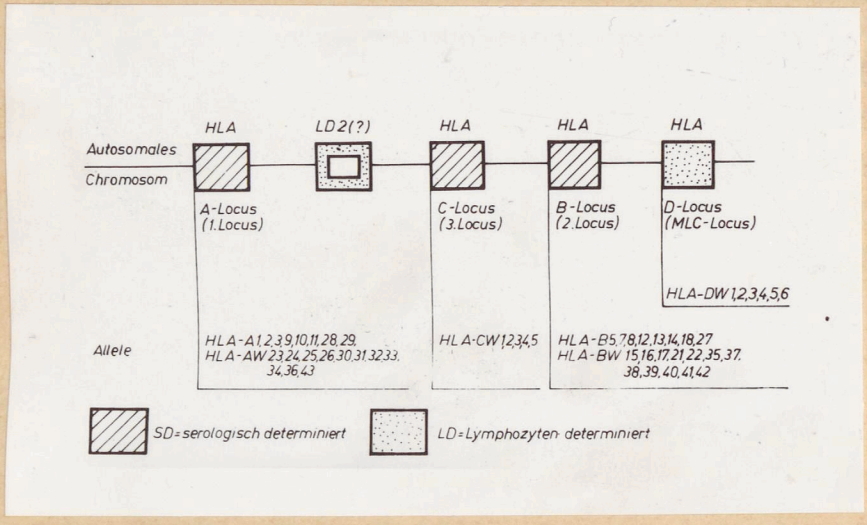
1914 beobachtete UNDERWOOD einen Verbrennungspatienten, der viele Hauttransplantationen, teils vom Bruder, teils von nichtverwandten Personen, erhalten hatte. Für den Mißerfolg der Transplantationen machte der Autor einen Immunmechanismus verantwortlich.
Die umfangreichen Untersuchungen von LOEB führten in der Zeit zwischen 1918 und 1930 schließlich zu der sicheren Erkenntnis, daß die biologische Individualität eines jeden Organismus eine unüberwindliche Barriere für die erfolgreiche Hauttransplantation darstelle.
RAPAPORT und CONVERSE (281) vermerken 1968 zu der Leistung LOEBS, sie markiere die Geburtsstunde der Transplantation als einer "formellen biologischen Disziplin."
Die infolge der stürmischen Entwicklung von Blutgruppenserologie und Bluttransfusion überall fixierten Vorstellungen vor humoralen Charakter der Immunität konnten nach langwierigen Untersuchungen von MEDAWAR und Mitarbeitern (184) für die Hauttransplantation nicht bestätigt werden. Sie erkannten die Transplantationsreaktion als Ausdruck einer zellulären Immunität. Als "Allergie vom verzögerten Typ" war dieses Phänomen u. a. durch das Beispiel der Tuberkulinreaktion bereits lange bekannt.
Als Kriterium für die aktive Immunisierung eines Empfängers von Hauttransplantaten erlangte nach den Arbeiten von MEDAWAR die "second set reaction" eine zentrale Bedeutung in diesem experimentell-immunologischen Stadium der Transplantationsforschung.
Die Konzeption der zellulären Immunität ist 1954 von MITCHISON (17) durch den Transfer sensibilisierter lymphoider Zellen und die damit erreichte adoptive Immunität bestätigt worden.
Die von MEDAWAR gefundenen Prinzipien und die logische Interpretation des Immunstatus von Schimären führten BURNET zu seiner "clonal selection theory" (86)

Die Morphologie der allogenen Hauttransplantation ist von RAPAPORT und CONVERSE (281) eingehend beschrieben worden. Mit Hilfe stereomikroskopischer Technik wurden die anatomischen Reaktionen auf Auto- und Allotransplantate registriert.
Bis zum 5. Tag post transplantationem ergab sich ein gleichsinniger Verlauf. Während der ersten 48 Stunden zeigten sich die Kapillaren, erweitert und stark mit Blut gefüllt. Anschluß an den Kreislauf fanden die Transplantate erst am 3. oder 4. Tag. Während in den folgenden Tagen bei den Autografts die Vaskularisation schnelle Fortschritte machte und die Durchblutung ständig zunahm, so daß am 10. - 12. Tag kein Unterschied zu der umgebenden Haut mehr festzustellen war, zeigten die Allografts Gefäßerweiterung und Stase des Blutstroms am 6. bzw. 7. Tag.
Am 8. oder 9. Tag ist ein echtes "Sludgephänomen" zu beobachten, die Gefäße erweitern sich auf den 2 - 3-fachen Durchmesser. Innerhalb der nächsten 24 Stunden tritt eine Thrombosierung der Gefäße auf. Das Transplantat wird unter dem Bild der Hämorrhagie und Verschorfung abgestoßen. Diese "first set reaction " auf das Allotransplantat führt zur beschriebenen zellulären Immunität. Wird innerhalb einer Woche nach der Rejektion des "first set" eine Allotransplantation von dem gleichen Spender (second set) vorgenommen, kommt es zur beschleunigten Abstoßung unter dem Bilde der "white graft reaction". Diese Immunreaktion ist charakterisiert durch einen schnellen kompletten Verlust der Vaskularisation des Transplantates und eine schrittweise Umwandlung des blassen Allografts in einen gelbbraunen Schorf.
Eine Verlängerung des Intervalls zwischen "first set" und "second set" über 12 Tage führt zu einer Abstoßung innerhalb von 4 - 5 Tagen unter vergleichbaren Bildern. RAPAPORT und CONVERSE nannten diesen Vorgang "accelerated rejection reaction".

Wird das Intervall jedoch auf 80 Tage verlängert, reagiert der Empfänger auf das Allograft des gleichen Spenders wieder mit der "first set reaction".
Die besondere Präzision, mit der Allotransplantationen der Haut ablaufen, hat diese zum "schwarzen Schaf" (bête noire) der Transplantationsbiologie gestempelt (281).
MURRAY gebrauchte 1964 für die Hautallotransplantation das Synonym "Immunosurgeon" als beobachtet wurde, daß vom gleichen Spender zwar die Niere reaktionslos einheilte, Hauttransplantate jedoch abgestoßen wurden.
Die klinische Entwicklung der Transplantation war der Grundlagenforschung weit vorausgeeilt. Als HAMBURGER 1959 die erste gelungene Nierenallotransplantation publizierte, war die Transplantationsserologie soeben erst von Jean DAUSSET konzipiert worden.
Auf der Grundlage der Arbeiten von GORER und SNELL, die das H-2-System auf den Erythrozytenmembranen der Maus entdeckt hatten, und insbesondere im Anschluß an die Entdeckung der H-2-Antigene auf den Leukozyten der Maus hatte DAUSSET vergleichende Studien über das gemeinsame Antigenvorkommen auf Erythrozyten- und Leukozytenmembranen des Menschen angestellt. Er bediente sich dabei der - schon an der Maus erprobten - Leukozytenagglutinationstechnik. Erste Hinweise auf eigenständige Antigene an Leukozyten wurden schon 1952 erhalten, jedoch erst 1958 gelang DAUSSET die Definition des ersten Leukozytenantigens Mac (jetzt HL A-A2).
Die Chance, einen Polymorphismus mit Bedeutung für die Histokompatibilität zu finden, gab der Forschung einen großen Impetus. Van ROOD (202, 203) entdeckte 1963 die Merkmale 4a und 4b.
Mit verbesserter Nachweistechnik (lymphozytotoxischer Test, Komplementbindungsreaktion an Thrombozyten) gelang in den folgenden Jahren die Aufklärung eines ungewöhnlich polymorphen Systems, das den Namen HL A (Human leucocyte Locus A) erhielt.

Das HLA-System ist auf dem C-6-Chromosom genetisch fixiert und in mindestens vier Genorte unterteilt (141-144).

Abb.1



Histokompatibilitätssystem des Menschen (Genorte). (260).

Die Antigene auf den Loci A, B und C sind durch serologische Methoden determinierbar, sie werden daher mit dem Suffix SD versehen. Die Antigene des Locus D sind nur durch Lymphozytenmischkultur (MLC) bestimmbar. Sie erhalten daher das Suffix MLC. Die Existenz eines schwächeren, zweiten MLC-Locus wird vermutet. 1975 waren 44 serologisch determinierte Antigene bekannt. Der rapiden Entwicklung Rechnung tragend wurde im gleichen Jahr eine - noch aktuelle - neue Nomenklatur durch das VI.th International Histocompatibility Workshop in Aarhus festgelegt.

Tabelle 7

Aufstellung der bisher gefundenen HLA-Spezifitäten. (260)
Gegenüberstellung der neuen und alten Nomenklatur, Aarhus 1975

A-Locus (1.Locus)		B-Locus (2.Locus)		C-Locus (3.Locus)		D-Locus (MSC-Locus)	
neu	alt	neu	alt	neu	alt	neu	alt
HLA-A 1	HL-A 1	HLA-B 5	HL-A 5	HLA-CW 1	T 1	HLA-Dw 1	LD 101
HLA-A 2	HL-A 2	HLA-B 7	HL-A 7	HLA-CW 2	T 2	HLA-DW 2	LD 102
HLA-A 3	HL-A 3	HLA-B 8	HL-A 8	HLA-CW 3	T 3	HLA-DW 3	LD 103
HLA-A 9	HL-A 9	HLA-B 12	HL-A 12	HLA-CW 4	T 4	HLA-DW 4	LD 104
HLA-A 10	HL-A 10	HLA-B 13	HL-A 13	HLA-CW 5	T 5	HLA-DW 5	LD 105
HLA-A 11	HL-A 11	HLA-B 14	W 14			HLA-DW 6	LD 106
HLA-A 28	W 28	HLA-B 18	W 18				
HLA-A 29	W 29	HLA-B 27	W 27				
HLA-AW 23	W 23	HLA-BW 15	W 15				
HLA-AW 24	W 24	HLA-BW 16	W 16				
HLA-AW 25	W 25	HLA-BW 17	W 17				
HLA-AW 26	W 26	HLA-BW 21	W 21				
HLA-AW 30	W 30	HLA-BW 22	W 22				
HLA-AW 31	W 31	HLA-BW 35	W 5				
HLA-AW 32	W 32	HLA-BW 37	TY				
HLA-AW 33	W 19.6	HLA-BW 38	W 16.1				
HLA-AW 34	Malay 2	HLA-BW 39	W 16.2				
HLA-AW 36	Mo^+	HLA-BW 40	W 10				
HLA-AW 43	BK	HLA-BW 41	Sabell				
		HLA-BW 42	MWA				

Der Polymorphismus des HLA-Systems mit seinen etwa 300.000 möglichen Phänotypen wird von keinem der bisher bekannten Blutgruppensysteme erreicht. Allerdings besteht ein Kopplungsungleichgewicht der HLA-Haplotypen, so daß bestimmte Allelkombinationen relativ häufig sind. Für die DDR besteht die Chance, in 3 - 9 % aller Fälle ein HLA-identes Spender-Empfänger-Paar zu finden.

Die Spender-Empfänger-Auswahl geschieht durch die Bestimmung der serologisch determinierten Antigene. Die Antigene eines jeden Locus werden durch allele Gene gesteuert und zeigen einen kombinanten Erbgang, so daß ein Individuum nicht mehr als 2 Antigene pro Genort besitzen kann. Maximal sind also 6 serologisch definierbare HLA-Antigene nachweisbar. Die Nachweistechnik der Wahl ist heute der lymphozytotoxische Test. Die Lymphozyten werden unter Anwesenheit von Komplement mit spezifischen Testseren inkubiert. Tritt eine Antigen-Antikörperreaktion ein, werden die Lymphozyten durch Komplementwirkung getötet und können mit Hilfe von zugesetzten Farbstoffen von den lebenden Zellen leicht differenziert werden.
Der Grad der Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger korreliert statistisch signifikant mit der Überlebenszeit des Transplantates. Früher war daher der "Match" (Verträglichkeitsgrad) entscheidendes Kriterium für das einem Empfänger zuzuordnende Transplantat.
Heute bedient man sich allgemein des von RAPAPORT und DAUSSET erarbeiteten Schemas zur Errechnung der Netto-Histokompatibilitätsrate (NHR).

Tabelle 8

Schema zum Errechnen der Netto-Histokompatibilitäts-Rate (NHR) nach RAPAPORT und DAUSSET (ohne Berücksichtigung des C- bzw. 3. Locus) (260)

Identität	Inkompatibilität	Potentielle Relation	NHR
4	0	0	1.00
3	0	1	0.88
3	1	0	0.75
2	0	2	0.66
1	0	3	0.53
2	1	1	0.50
1	1	2	0.36
0	1	3	0.27
2	2	0	0.25
1	2	1	0.17
0	2	2	0.11
1	3	0	0.08
0	3	1	0.04
0	4	0	0

Für Nierentransplantationen gilt als unterer Grenzwert 0.25, unterhalb dessen keine Empfänger mehr ausgewählt werden. Die Größe des Empfängerpools ist deshalb der entscheidende Faktor für die sinnvolle Anwendung anfallender Spenderorgane. Für die Nierentransplantation ist für das Territorium der DDR ein idealer Empfängerpool von 1.200 Patienten errechnet worden.
Die Donoren-Rezipienten-Selektion steht bei der Nierentransplantation gegenwärtig noch unter Zeitdruck, da eine Organkonservierung über 24 Stunden hinaus bisher nicht möglich ist. Infolgedessen bleibt die serologische Selektion mit Hilfe des Mikrolymphozytotoxtestes, die innerhalb von 4 Stunden in der Regel möglich ist, die einzig anwendbare Methode.

Steht eine längere Untersuchungszeit zur Verfügung, kann die serologische Typisierung durch die Lymphozytenmischkultur (mixed lymphocyte culture = MLC) sinnvoll ergänzt und qualifiziert werden. Eine solche Möglichkeit besteht bei Anwendung der Hautallotransplantation in der Behandlung von Verbrennungspatienten.
Die Mischkultur benötigt gegenwärtig 5 - 7 Tage.
Die Verfügbarkeit der Hauttransplantate wäre also zum Zeitpunkt der Frühexcision von Verbrennungsnekrosen gegeben.

2.2.2 Klinische Anwendung

Vor Anwendung der Hauttypisierung hat LIFSCHITZ (128, 129) über zahlreiche allogene Hauttransplantationen bei Verbrennungspatienten in der ukrainischen SSR berichtet. Der Autor sammelte zunächst umfangreiche Erfahrungen mit der Konservierung von Leichenspalthaut. In einer Monographie beschreibt er 1970 ausführlich die Methoden der anabiotischen Konservierung bei -70° C ohne Kryoprotektivum und die Möglichkeit der Vitalitätstestung durch Gewebekultur. 61,6 % aller aufgetauten Konserven zeigten Wachstum in der Gewebekultur. Die Konservierungsdauer von 288 Präparaten hatte 3 - 389 Tage betragen. In entsprechenden klinischen Versuchen wurde festgestellt, daß auch die in der Gewebekultur negativen Konserven im Autotransplantationsversuch komplikationslos einheilten, eine Beobachtung, die wesentlich später von ZELLNER (273) bestätigt wurde. Die klinische Erprobung der so konservierten Leichenhaut hat das Kollektiv des Verbrennungszentrums der ukrainischen SSR unter Leitung von O. O. FEDOROWSKI und W. D. BRATUSJ durchgeführt. In den Jahren 1961 - 1963 wurden 178 Allotransplantationen konservierter Leichenspalthaut mit einer Schichtdicke von 0,2 - 0,3 mm bei 58 Patienten mit Verbrennungen 3. Grades vorgenommen. Es wurden 128.000 cm^2 Haut transplantiert, die von 72 Leichen entnommen worden waren. Jeder Patient erhielt ca. 2.200 cm^2.

Der größte Teil der Transplantate hatte eine Überlebenszeit von 2 - 3 Wochen. Die minimale Überlebenszeit betrug 6 Tage, die maximale 7,5 Monate.
LIFSCHITZ hat mit seinen Arbeiten die Bedeutung einer vitalitätserhaltenden Konservierung von Leichenhaut unterstrichen.
Nachdem durch experimentelle Hauttransplantationen von AMOS, CEPPELINI, WARD et al., KOCH et al., RAPAPORT und DAUSSET der signifikante Einfluß des Kompatibilitätsgrades typisierter Haut erwiesen war, unternahmen BATCHELOR und HACKETT (10) ab 1969 Versuche, Allotransplantationen typisierter Haut bei Verbrennungspatienten durchzuführen.
Nach "Konditionierung " der exzidierten Verbrennungsflächen mit lyophilisierter allogener Haut als biologischem Verband transplantierten sie typisierte Leichenhaut, die innerhalb von 16 Stunden nach Eintritt des Todes gewonnen und in den Abmessungen 10 x 20 cm in Polyäthylenbeutel eingeschweißt, kontrolliert eingefroren und unter flüssigem Stickstoff konserviert worden war.
Die Resultate bei 14 Patienten zeigten eine klare Abhängigkeit der Transplantatüberlebenszeit von der Anzahl der HLA-Inkompatibilitäten. Die Signifikanz konnte durch X^2-Test und P-Test bestätigt werden. Offenbar unter dem Einfluß der obligaten Immunsuppression als Folge der Grundkrankheit wurden bei HLA-Identität bzw. Inkompatibilität in einem Antigen Transplantatüberlebenszeiten bis zu 93 Tagen erreicht. Allerdings wurden trotz hohen Kompatibilitätsgrades auch kurze Überlebenszeiten von 16 und 19 Tagen registriert; offenbar eine Folge des einerseits hohen Antigengehaltes der Haut selbst, andererseits der noch insuffizienten Histokompatibilitätstestmethoden.
Im Gegensatz zu diesem in der Mac-Indoe-Klinik, East Grinstead, Großbritannien, praktizierten Modell, wird von ZELLNER und Mitarbeitern (273) in Ludwigshafen/BRD die Transplantation typisierter Spalthaut von Lebendspendern praktiziert.

1975 berichteten die Autoren über einen ständig zur Verfügung stehenden Spenderpool von über 700 freiwilligen Hautspendern. Die gewonnene Spalthaut wird entweder im Direktverfahren transplantiert oder im Kühlschrank bei +4° C nach höchstens 6 - 8 Tagen verwendet. Zur Überwindung von Engpässen wird die Tieftemperaturkonservierung (TTK) unter flüssigem Stickstoff angewendet. Das dort angewandte Verfahren garantiert die Abkühlung der Haut innerhalb von 50 Minuten auf -50° C und anschließend die Tiefkühlung auf -196° C. Die Vitalität der Konservate wurde an Autotransplantaten überprüft, die nach wochenlanger Tiefkühlung komplikationslos einheilten.
Die durchschnittlichen Überlebenszeiten allogener Transplantate betrugen bei Fehlen einer Inkompatibilität 22,9 Tage, bei einer Unverträglichkeit 18,1 Tage und bei zwei Unverträglichkeiten 17,7 Tage. Auch hier fällt die erhebliche Zeitspanne auf, die zwischen Maximum-und Minimumwert liegt. Ohne Unverträglichkeit wurden Überlebenszeiten von 12 - 60 Tagen erreicht, mit einer Unverträglichkeit 9 - 28 Tage, mit 2 Unverträglichkeiten 8 - 27 Tage.
Der Grund für diese starken Diskrepanzen, die sowohl in East Grinstead wie in Ludwigshafen beobachtet wurden, liegt auf der Hand. Aus beiden Berichten geht hervor, daß nur die Antigene von 2 Loci serologisch determiniert worden sind. Die Komplettierung der Donoren-Rezipienten-Selektion unter Einbeziehung des 3. SD-Locus und des MLC-Locus versprechen besser reproduzierbare Ergebnisse und durchschnittlich höhere Überlebenszeiten.
Die Feststellung, daß der Verbesserung der immunologischen Technik entscheidende Bedeutung für die Hautallotransplantation zukommt, wird von uns deshalb besonders bekräftigt, weil in den Jahren 1973/1974 durch den sogenannten "Summerlin-Skandal" falsche Hoffnungen in dieser Richtung geweckt worden sind.

W.T. SUMMERLIN (219, 220, 221) vom Sloan-Kettering Institute for Cancer-Research in New York City hatte zunächst allein, später mit dem Präsidenten dieses Institutes, Robert A. GOOD, tierexperimentelle Ergebnisse publiziert, nach denen die Allotransplantatabstoßung unterbleibt, wenn die Transplantatzellen nicht sofort überpflanzt werden, sondern zunächst über längere Zeit in einer Kultur gehalten werden. Epidermiszellen sollten sich nach 4 - 6-wöchiger Zellkultivierung universell transplantieren lassen, ohne daß es danach zu immunologischen Abwehrreaktionen kommt.
Diese Versuche konnten erwartungsgemäß nicht reproduziert werden, offenbar von den Autoren selbst ebenfalls nicht. Verständlicherweise hatte gerade die Verbrennungschirurgie erhebliche Erwartungen an diese Publikation geknüpft (163) Neben Konservierungstechnik und Immunologie ist als dritte Prämisse für eine erfolgversprechende Allotransplantation die Immunsuppression getreten (63, 88, 116, 150, 237). Immunsuppression kann grundsätzlich erreicht werden durch

1. Corticoskroide
2. Purinderivate
3. Folsäureantagonisten
4. alkylierende Substanzen
5. Antilymphozytenserum
6. Ionisierende Strahlen.

ARTZ und YARBROUGH (zit. n. 43) berichten 1973 über ermutigende Ergebnisse mit dem Purinderivat Azathioprin.
Als Richtdosis wurden 5 - 6 mg/kg/die am Tage vor der Transplantation, 3 mg/kg die folgenden Tage und weiter bis zum Absinken der Leukozyten unter 3.500 /ul 1,5 mg/kg empfohlen. Von der Anwendung der Allotransplantation in Kombination mit der Immunsuppression verspricht sich ŠIMKO (214) wesentliche Fortschritte. Weitere praktische Erfahrungen, insbesondere mit ALS bzw. ALG sind uns bis jetzt nicht bekannt.

In der DDR liegen bisher keine publizierten Erfahrungen mit der Allotransplantation lebender typisierter Haut vor. Die internationalen Erfahrungen sollten jedoch ermutigend wirken, auf diesem Gebiet tätig zu werden, zumal wesentliche Voraussetzungen bereits im Fachgebiet Blutspende- und Transfusionswesen geschaffen worden sind (66, 75, 77, 78). Gemeinsam mit HACKENSELLNER wird daher folgende Konzeption vorgelegt:

1. Die im Rahmen des Nierentransplantationsprogramms der DDR innerhalb des Transfusionsdienstes der DDR geschaffenen Gewebstypisierungszentren und weitere geeignete Bezirksinstitute für Blutspende- und Transfusionswesen sollen planmäßig die Typisierung von Kadaverhaut zu Transplantationszwecken aufnehmen;
2. Die Gewebstypisierung ist zu diesem Zweck um die Lymphozytenmischkultur zu erweitern;
3. Als Hautspender sollen mindestens alle diejenigen Kadaver dienen, bei denen eine Nierenentnahme vorgenommen wird.+)

+)

(Potentielle) Kadavernierenspender in der DDR

Jahr	typisiert	transplantiert
1969	2	-
1970	7	-
1971	54	27
1972	108	36
1973	97	30
1974	111	36
1975	158	47
1976	207	78

Das Zahlenmaterial wurde uns freundlicherweise von Dr. K.V. Richter aus dem Bezirksinstitut für Blutspende- und Transfusionswesen Berlin (Ärztlicher Direktor: OMR Dr. G. Fünfhausen) überlassen.

4. Die Konservierung der Allotransplantate erfolgt im Bereich des Transfusionsdienstes der DDR mittels programmierter Einfrierung und anschließender Tiefkühllagerung unter flüssigem Stickstoff;

5. Die Möglichkeiten der Transplantatkonditionierung mittels Nucleinsäuren sind zu prüfen;

6. Die Auswahl der Konservierungszentren richtet sich nach dem chirurgischen Bedarf, mindestens sollen aber

   a) die Abteilung für Transfusions- und Transplantationswesen im Bereich der Humboldt-Universität Berlin,

   b) das Bezirksinstitut für Blutspende- und Transfusionswesen Leipzig,

   c) das Bezirksinstitut für Blutspende- und Transfusionswesen Rostock,

   als bereits bestehende Zentren der Gewebekonservierung in der DDR als Humanhaut-Konservierungszentren dienen.

Diese Konzeption soll der zentralen Fachkommission Blutspende- und Transfusionswesen beim Ministerium für Gesundheitswesen der DDR und dem Projektrat des Forschungsprojektes"Blut-, Gewebekonservierung und -typisierung"sowie dem Projektrat "Dringliche medizinische Hilfe" vorgelegt werden.
Dort muß auch über benötigte personelle und materielle Kapazitäten entschieden werden.
Der mit Hilfe dieser Konzeption zu deckende Bedarf wird folgendermaßen ermittelt:
Rund 10 % aller Verbrennungsgeschädigten benötigen zusätzliche Deckungsmaterialien. Wird als zusätzlich zu deckendes Areal die Oberfläche des Thorax angesetzt, so ergibt sich pro Patient ein Bedarf von 3.000 cm^2

$$700 \times 3000 = 210\ m^2$$

Der Bedarf von 200 m^2/Jahr kann als Orientierungsziffer dienen. Unter der Voraussetzung, daß pro Kadaver 3.000 cm^2 Spalthaut gewonnen werden können (1 Oberschenkel hat eine Oberfläche von 1.770 cm^2), wären ca. 660 Hautentnahmen pro Jahr nötig, um den Bedarf zu decken.

Mit einem Vorlauf von zwei Jahresproduktionen wäre eine Spenderpoolgröße (1200) erreicht, die es gestattet, annähernd jeden prospektiven Patienten mit kompatibler Allohaut zu versorgen.

Das Gesamtproblem ist im wesentlichen auf Organisation und Durchführung der Hautentnahmen konzentriert. Sollte diese Konzeption realisiert werden, verfügt die DDR als erster Staat über ein solches Programm, denn offenbar ist es bisher in keinem Land gelungen, ein Programm aufzustellen und durchzuführen, das ausreichende Ressourcen an vitalkonservierter Allohaut bietet. Die Situation wird treffend von MONAFO (152) charakterisiert, wenn er 1971 feststellt:

"A major deterrent to the use of cadaver allograft in most institutions is the problem of procurements. Because of this, some centers have maintained a small dog or pig colony spezifically for the purpose of obtaining xenografts. But this is expensive and requires facilities for housing and anesthetizing animals".

3. Die biologischen Verbände

3.1 Geschichte

Die zentrale Bedeutung des Wundverschlusses in der Behandlung der Verbrennungskrankheit einerseits und die praktischen Hemmnisse der Auto- und Allotransplantation andererseits stimulieren die Suche nach einem geeigneten Hautersatzmaterial.
Haldor SNEVE (216) hatte bereits 1905 den klinischen Einsatz von "biologischen Verbänden" für die Behandlung von infizierten Wunden empfohlen. Er umschrieb mit diesem Begriff Integument humaner und tierischer Herkunft.
Außer der Haut junger Hunde, Kaninchen oder Meerschweinchen wurde auch "skin from under chicken wings" in Betracht gezogen. Das erklärte therapeutische Ziel war auch damals bereits die Überbrückung des Intervalls zwischen dem Unfall mit dem Resultat großer offener Wundflächen und dem autoplastischen Wundverschluß.
J. Barret BROWN (29) nahm diese Anregung 35 Jahre später - 1939 - auf und fand biologische Verbände sicher, praktisch und effektiv für den temporären Wundverschluß. Seitdem ist international eine Fülle von humanen, tierischen und chemischen Substanzen mit Haut-, Folien- oder Membrancharakter experimentell und klinisch erprobt worden. Unterschiedliche Materialien befinden sich in der klinischen Anwendung. Ihre Herstellung liegt entweder in den Händen der Chirurgen oder wird durch eine "Hautbank" (25, 176) als Gewebekonservierungszentrale besorgt. Zunehmend finden sich industriell gefertigte Präparate aus Tierhaut oder synthetischen Materialien mit Hautcharakter auf dem internationalen Markt.

3.2 Therapeutische Konsequenzen

Grundsätzlich ist die Wirkungsweise biologischer Verbände und Kunststoffolien vergleichbar. Noch zu diskutierende Abweichungen ergeben sich z. B. aus temporärer Haftfähigkeit, immunologischen Eigenschaften und Konservierungstechnik. Der Hautersatz wirkt günstig sowohl auf die regionale Wunde wie auf den gesamten Organismus.
Folgende Vorteile sind experimentell und klinisch bewiesen (22, 79, 80, 107, 108, 183, 264, 270):

1. Reduktion des Flüssigkeits- und Eiweißverlustes, sowie des Wärme- und Energieverlustes;
2. In Abhängigkeit von der Haftfähigkeit der Materialien wird eine Infektion primär steriler Wunden verhindert bzw. die Keimzahl infizierter Wunden dramatisch gesenkt;
3. Die Wundschmerzen werden verringert, die Beweglichkeit verbessert;
4. Die Wundheilung wird beschleunigt;
5. Mechanischer Schutz für freigelegte Gefäße, Sehnen und Nerven;
6. "Konditionierung" der Verbrennungswunde für die Autotransplantation;
7. Positiver Einfluß auf die Psyche des Patienten.

Zu 1.
Bei Verlust der Haut bricht eine schützende Barriere zusammen. Die Wundfläche verdunstet Wasser wie eine offene Wasserfläche (229, 231).
CONWAY und HUGO (zit. n. 79) stellten fest, daß der H_2O-Verlust durch die Wundfläche 25 - 300 ml/m^2/h beträgt.
Die Energiemenge, die benötigt wird, um dieses Wasser zu verdunsten, ist 560 kcal/liter.

HARRISON et al. (zit. n. 108) errechneten einen Wasserverlust von 1.200 ml in 24 Stunden bei 10 % verbrannter Körperfläche, jedoch 5.100 ml bei 90 % verbrannten Areals. Der Wasserverlust kann durch Auflegen biologischer Verbände um 85 % reduziert werden. In gleicher Weise werden Eiweißverluste gesenkt und die Konvertierung der katabolen in die anabole Stoffwechsellage befördert.

Zu 2.
Diese Beobachtung wurde bereits 1958 gemacht, als EADE (47) die Keimreduktion unter Allotransplantaten und biologischen Verbänden aus Humanhaut quantitativ dokumentierte.
Bereits 2 Stunden nach der Applikation lebender oder toter Humanhaut auf eine kontaminierte Wunde wurde ein signifikanter Abfall der Bakterienzahl in der Waschflüssigkeit von Wunden festgestellt.
Ähnliche Ergebnisse anderer Autoren bestätigten EADES Ergebnisse (20, 21). BURKE et al. (33) fanden 1965 die Keimzahl unter biologischen Verbänden in weniger als 24 Stunden bis auf nahe 0 reduziert.
Neue Ergebnisse legten BURGET und Mitarbeiter (32) 1976 vor. Sie vergleichen in Wundinfektionsexperimenten mit Ratten den therapeutischen Wert der Autotransplantation und lyophilisierter Rinderhaut gegenüber der unbehandelten offenen Wunde.
Auf einen ca. 2 x 2 cm messenden Hautdefekt wurden 10^7 Ps. aeruginosa Keime aufgetropft. Der infizierte Bezirk blieb entweder unbedeckt oder wurde mit Eigenhaut bzw. lyophilisierter Rinderhaut abgedeckt. 48 Stunden später wurden aus dem infizierten M. panniculus Gewebsproben zur Bestimmung des bakteriellen Infektionsgrades entnommen. Dieser war bei den abgedeckten Wunden, unabhängig von dem verwendeten Material, signifikant gegenüber der unbedeckten Wunde verringert. Der Grund für diesen überraschenden Effekt liegt offenbar in einer Migrationswende der Leukozyten. In einer infizierten Wunde tendiert die Ausbreitungsrichtung der Leukozyten von der Muskeloberfläche in dessen Tiefe.

Diese Tendenz wird nach Auflegen einer Autoplastik oder eines biologischen Verbandes revers und erklärt die höhere antibakterielle Aktivität (79).

Zu 3.
Die Wundschmerzen werden verringert, die Beweglichkeit verbessert. Letzteres gilt sowohl für den Patienten als Ganzes als auch für Extremitäten, z. B. Hände. Eine frühe Mobilisation ist ein wesentlicher Faktor in der Rehabilitation. Wegen der Schmerzlinderung werden biologische Verbände gerne bei Teilschichtverbrennungen angewendet.

Zu 4.
Biologische Verbände üben allgemein einen starken Epithelisierungsreiz auf Wunden aus. Dieser Effekt ist besonders eindrucksvoll bei Teilschichtverbrennungen und bei der Behandlung von Autotransplantatentnahmestellen zu beobachten. Die schnellere Heilung wirkt sich in günstigen Narbenverhältnissen und einer Hemmung der Narbenhypertrophie aus. Diese Erfahrung wird ausgenutzt bei der Abdeckung von autogenen Maschentransplantaten mit biologischen Verbänden.

Zu 5.
Mechanischer Schutz für freigelegte Gefäße, Sehnen und Nerven. Auch die Demarkation fraglich devitalisierter Muskulatur in großen Quetschungszonen kann so ohne Risiko abgewartet werden.

Zu 6.
Neben der Überbrückungsfunktion hat der biologische Verband die Aufgabe, den Grund der Vollschichtverbrennungswunde für das "take" des Autotransplantates zu präparieren. Das geschieht durch Reinigung schmieriger Granulationswunden meist inerhalb von 10 Tagen. Die zunehmend bessere Haftung des Verbandmaterials auf dem Wundgrund ist als Indikator für die sichere Einheilung des Autotransplantates zu werten.

Der sparsame Umgang mit den limitierten Autotransplantationsflächen ist so mit Hilfe der biologischen Verbände gesichert.

Zu 7.

Alle genannten Faktoren beeinflussen die Psyche des Kranken günstig, verkürzen und verbilligen die Behandlungsdauer.

3.3. Klinische Anwendung

Der biologische Verband liegt in nativer Form, gefroren, lyophilisiert oder bei chemischen Produkten primär steril verpackt vor. Alle wasserfreien Präparate werden in durchfeuchtetem Zustand angewendet. Die Auflage erfolgt ohne störende Luftblasen in möglichst inniger Verbindung mit dem Wundgrund. Damit wird der Ansammlung von Exsudaten und der Bildung von Seromen vorgebeugt. Auch bei zirkulären Verbrennungen soll parallel zur Körperachse aufgelegt werden, damit Strangulationen durch Schrumpfung vermieden werden. Auf reichliches Überlappen der einzelnen Verbandteile untereinander ist zu achten. Besondere Sorgfalt ist in dieser Hinsicht über Gelenken und in Gelenknähe zu üben. Auf eine Fixation durch Nähte kann im allgemeinen verzichtet werden. Verbände xenogener oder allogener Natur können zwar 10 - 12 Tage auf den Wunden belassen werden, dann kann der Patient jedoch eine Abstoßungskrise erleiden, die zu mehr oder weniger schweren klinischen Erscheinungen führt. Insbesondere wird aber das Wundbett durch die starke zelluläre Reaktion ungünstig beeinflußt. Es werden nicht nur die Infektionsneigung verstärkt, sondern auch die Bedingungen für das Akzeptieren des Autotransplantates verschlechtert. Die biologischen Verbände müssen daher gewechselt werden, ehe eine zu innige Gefäßkonnektion mit dem Empfängerkreislauf entsteht. Der Wechsel wird allgemein zwischen dem 3. und 5. Tag vorgenommen.

In Abhängigkeit von Material und Konservierungsart sind die Zeitpunkte des Beginns der Gefäßverbindung unterschiedlich.

> Ein Gradmesser für die Qualität eines biologischen Verbandes ist deshalb der möglichst späte Gefäßanschluß mit der Konsequenz einer langen Liegedauer.

Der Verbandwechsel erfolgt im Bad, wo das Abheben des Hautersatzes meist ohne Schmerzen gelingt.

3.3.1 Indikationen

Das Hauptanwendungsgebiet biologischer Verbände ist die Verbrennungswunde. Bei Teilschichtverbrennung ist die Anwendung unmittelbar indiziert, bei Vollschichtverbrennungen erst nach der Nekrektomie. Die Abdeckung der Autotransplantatentnahmestellen fördert die Epithelisierung und setzt das Risiko der Infektion herab. Erfolgreiche Anwendung können biologische Verbände auch finden bei traumatischen Hautablederungen (108). Überraschende und nachhaltige Heilungen von Ulcera cruris sind unter Hautersatzpräparaten zu erreichen. Die Wundfläche wird entweder wie bei der Verbrennungswunde durch den Verband für die autogene Transplantation "konditioniert" oder es erfolgt spontane Überhäutung auch Jahre alter Unterschenkelgeschwüre (68, 108, 112).

3.4 Logistik

Trotz guter theoretischer und einiger wesentlicher praktischer Voraussetzungen ist die allgemeine Durchsetzung der Hautallotransplantation bisher international an der Beschaffung des Ausgangsmaterials gescheitert. Ein zwar klinisch geeigneter biologischer Verband muß daher weitere Anforderungen erfüllen, ehe er generell empfohlen und eingeführt werden kann.

Tabelle 9

Anforderungen an einen biologischen Verband:

a) Herstellung aus billigem, in jeder Menge verfügbarem Rohstoff;
b) industrielle Massenproduktion möglich;
c) einfache Langzeitlagerung ohne apparativen Aufwand;
d) klinische Anwendung auch unter primitiven äußeren Bedingungen möglich;
e) Verfügbarkeit des Materials in großen Abmessungen.

3.5 Bedarfseinschätzung

Bei der Einschätzung des jährlichen Bedarfs an biologischen Verbänden für die DDR wird pro Patient eine zu deckende Fläche von 3.000 cm^2 zugrunde gelegt (Thoraxoberfläche bei Erwachsenen = 3.060 cm^2, zwei Oberschenkel = 3.540 cm^2, zwei Unterschenkel = 2.500 cm^2) (s. Tab. 5).
Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 15 Tage, das entspricht 5 Verbandwechseln.
Für Überlappungszonen werden pro Patient 1.000 cm^2 angesetzt, so daß sich folgende Berechnung ergibt:

$$(3.000 + 1.000) \cdot 5 = 20.000\ cm^2$$

als Bedarf pro schwerverbranntem Patienten.
Damit errechnet sich ein Gesamtbedarf für die DDR pro Jahr von 1.400 m^2 als direkt benötigte Deckungsfläche.
Für die Deckung von Autotransplantatentnahmeflächen wird die Oberfläche eines Oberschenkels in Ansatz gebracht = 1.770 cm^2.
Mit Überlappungszonen werden 2.000 cm^2 pro Patient benötigt.
Unter der Voraussetzung eines hier nur dreimaligen Wechsels ergibt sich bei 700 Patienten pro Jahr ein weiterer DDR-Bedarf von 420 m^2.
Schließlich sind zu berücksichtigen alle Patienten mit Teilschichtverbrennungen, die 90 % aller Verbrennungskranken ausmachen.

FELLER und CRANE (55), denen sich ŠIMKO (214) anschließt, teilen die Verbrennungen nach umfangreichen Statistiken folgendermaßen ein:

36 % schwere Verbrennungen
64 % leichte und mittelschwere Verbrennungen.

Unter Abzug der schon in Rechnung gestellten 10 % schwerstverbrannter Patienten resultieren noch 26 % schwere Verbrennungen. Die absolute Zahl stellt sich in der DDR pro Jahr auf 1.820 Patienten. Ein jährlicher Bedarf von 2.000 m^2 erscheint für diese Patientengruppe als vorsichtige Einschätzung, zumal mittelschwere und leichte Formen nicht zur weiteren Berechnung herangezogen werden sollen. Der Gesamtjahresbedarf in der DDR an biologischen Verbänden zur Behandlung der Verbrennungserkrankung stellt sich also auf ca. 4.000 m^2.
Unberücksichtigt bleiben im Rahmen dieser Betrachtung die benötigten Mengen für die Indikationen Ulcus cruris und traumatische Hautläsionen. Außer Erörterung muß hier auch bleiben die Höhe der sicher zu bildenden Staatsreserve.

3.6 Bedarfsdeckung

Die Bedarfsdeckung ist auch im internationalen Maßstab noch weitgehend eine Aufgabe der Chirurgen selber.
Nach den Empfehlungen des United-State-Institute for Burn Medizin soll in jedem Verbrennungszentrum ein externer Raum vorgesehen werden, der als Hautbank dient (55).
Die Entnahme von Lebendspendern wird außer von eineiigen Zwillingen prinzipiell abgelehnt. Für die Gewinnung von Leichenhaut gelten die auch in der DDR bekannten Kontraindikationen. Die Entnahme erfolgt innerhalb von 12 Stunden post mortem - in England bis zu 16 Stunden p.m.

Aus der desinfizierten Haut von Kadavern werden mit Hilfe eines Dermatoms Spalthautstreifen gewonnen. Diese Streifen werden in Gaze eingerollt und in Petrischalen gelegt, die Ringer-Lactat-Lösung enthalten. 1 Mill. E. wässriges Penizillin auf 30 ml Flüssigkeit werden hinzugefügt.
Die Aufbewahrungsdauer im Kühlschrank beträgt maximal 20 Tage. Wegen der Sorge um Infektion wird der Verbrauch innerhalb von 10 Tagen angestrebt.
Das Aufkommen an Leichenhaut, zumindest in den USA und in Groß-Britannien, ist - wohl auch wegen der Besonderheiten der Rechtsprechung - völlig unzureichend.
Lebende Hautspender werden in der BRD durch ZELLNER (272, 273) genutzt und die Tiefkühlung unter flüssigem Stickstoff durchgeführt. Obwohl damit punktuell eine Bedarfsdeckung erreicht wird, hält BOHMERT (22, 23) eine Ausbreitung dieses Programms in der BRD für unmöglich, da es zu kostenaufwendig sei. Das Ausweichen auf Tierhäute ist unter solchen Umständen logisch und verständlich. Allerdings erscheint es eher als Akt der Verzweiflung, wenn an Verbrennungszentren Hundezwinger und Schweinefarmen als lebende Xenograftreserve dienen sollen (s. S. 33).
Einen besseren Weg beschreitet ŠIMKO in Kosice/Šaca, ČSSR, wenn er Häute von frischgeschlachteten Schweinen manuell spaltet und kurzfristig konserviert (Methode s. S. 76)
Es liegt auf der Hand, daß international wie national eine Bedarfsdeckung auch unter Berücksichtigung einer Staatsreserve allein industriell bewältigt werden kann.
In den USA, in England und der BRD haben sich große pharmazeutische Firmen mit der Herstellung von Schweinespalthaut als biologischem Verband beschäftigt und in Flüssigkeit konservierte (Braun, Melsungen, BRD) oder lyophilisierte Schweinespalthaut (Armour Pharmazeutical Company, Eastbourne, Sussex, England; Ethicon, Schottland; Arizona, Burn Treatment, Skin Bank, USA) auf den Markt gebracht.
In den USA wird durch die Firma Parke-Davis ein biologisccher Verband aus Polyurethanschaumstoff "Epigard" bzw. "Aeroplast Spezial" (Präparatenamen in der BRD) hergestellt und in großen Mengen vertrieben.

Ein chemisch identisches Präparat ist in der ČSSR unter dem Namen "Synkryt" soeben in den Handel gekommen.
Im Weltmaßstab konzentriert sich die bedarfsdeckende industrielle Produktion auf Schweinespalthaut und PUR-Schaumstoff.
In der DDR besteht gegenwärtig keine bedarfsdeckende Produktion biologischer Verbände. Aus der Situation heraus gewinnen Chirurgen Material von Lebendspendern und Kadavern, die nativ angewendet werden.
In der Abteilung für Transfusions- und Transplantationswesen am Bereich Medizin der Humboldt-Universität Berlin (ATTW) und an der Gewebebank des Bezirksinstitutes für Blutspende- und Transfusionswesen Leipzig wird lyophilisierte Humanhaut in einer Größenordnung von weniger als 10 m^2/Jahr hergestellt. In der ATTW werden außerdem jährlich ca. 5.000 Amnionkonserven produziert, entsprechend etwa 50 m^2.

4. Lyophilisierte, desantigenisierte Schweinespalthaut als biologischer Verband

4.1 Voraussetzungen

Als 1970 an der Gewebebank des Bezirksinstitutes für Blutspende- und Transfusionswesen Rostock die Entwicklungsarbeiten für einen biologischen Verband begannen, geschah dies in der Erkenntnis, daß in absehbarer Zeit weder eine materielle noch immunologische Absicherung der Allotransplantation humaner Haut möglich sein werde. Erst während der Suche nach der Alternativlösung wurden wir uns des eigenständigen Wertes biologischer Verbände bewußt.
Wir erkannten schließlich, daß Allotransplantation und biologischer Verband keine Alternative darstellen, sondern daß hier eine gegenseitige Bedingtheit vorliegt und die Lösung beider Probleme allein optimale therapeutische Chancen verspricht.

Aus Gründen der noch unbefriedigenden immunologischen Methodik und Technik und der seinerzeit noch unausgereiften Tieftemperaturkonservierung mittels flüssigem Stickstoff konzentrierten wir uns zunächst auf die Lösung des Problems biologischer Verband.
Als Voraussetzungen für die Herstellung eines klinisch wie logistisch gleichermaßen geeigneten Hautersatzes verfügten wir über mehrjährige Erfahrungen in der Herstellung humaner Gewebekonserven und hatten umfangreiche Kenntnisse auf dem Gebiet der Lyophilisierung humaner Proteine und Gewebe. Durch die Trockenplasmaproduktion für die Staatsreserve der DDR waren uns die Probleme der Langzeitkonservierung in ihren wissenschaftlichen und organisatorischen Aspekten vertraut. Die Auswahl des zu verwendenden Rohstoffes wurde vornehmlich durch logistische Gesichtspunkte diktiert. Anwendungsvorteile beeinflußten die Wahl. Schließlich berücksichtigten wir vorliegende internationale Erfahrungen. Unter den Stoffen biologischer Provenienz schien uns die Schweinehaut am ehesten allen Anforderungen zu entsprechen. Sie erfüllte unter den spezifischen Bedingungen der DDR am besten die logistischen Voraussetzungen. Sie versprach Anwendungsvorteile nicht nur wegen ihrer der humanen Haut sehr ähnlichen Histologie, sondern auch wegen des durch die starken Borsten sehr porösen Corium, das zumindest initial spontanes Abfließen von Seromen oder Exsudaten erhoffen ließ. Schließlich lagen erhebliche internationale Erfahrungen in der Produktion und klinischen Anwendung vor, die zwar unterschiedliche aber überwiegend positive Aussagen über die grundsätzliche Eignung zuließen. Nach dieser Grundsatzentscheidung über das Ausgangsmaterial bildeten wir ein kleines Entwicklungskollektiv, dessen Zusammensetzung höchstmöglichen Effekt versprach:

1 Facharzt für Blutspende- und Transfusionswesen
1 Facharzt für Chirurgie
1 Gerbermeister
1 Assistenzarzt in Ausbildung zum Facharzt für Blutspende- und Transfusionswesen.

Diesem Kollektiv (Roewer, Kiene, Lemmerich, Siegel) wurde am 30. 4. 1975 für ein Verfahren zur Herstellung von lyophilisierter desantigenisierter Schweinespalthaut das Geheimpatent Nr. GP A 01n/171233 erteilt.

4.2. Das Herstellungsverfahren

Die wissenschaftlich technischen Voraussetzungen sowie das Herstellungsverfahren selbst sind in der Inauguraldissertation zum Thema
"Ein neues, einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur halbindustriellen Herstellung von desantigenisierten Schweinespalthautkonserven als biologischer Verband"
enthalten, die einer von uns (W.Siegel) der Fakultät für Medizin im wissenschaftlichen Rat der Wilhelm-Pieck-Universität Rostock im April 1976 vorgelegt hat.
Da das Patent wie auch die Dissertation einen hohen Geheimhaltungsgrad haben, muß an dieser Stelle auf die Darstellung des Verfahrens verzichtet werden. Die Zielstellung des hier abzuhandelnden Themas wird durch das Fehlen einer detaillierten Herstellungsvorschrift ohnehin nicht beeinträchtigt.
Zum Verfahren darf jedoch festgestellt werden, daß durch eine sinnvolle Verknüpfung von gerbereitechnischen Arbeitsgängen mit den Methoden humaner Gewebekonservierung eine Reihe von Problemen gelöst werden konnte, die der Produktion oder der komplikationslosen Anwendung biologischer Verbände bisher im Wege standen:

1. Das Ausgangsmaterial ist billig, leicht zugänglich und in praktisch unerschöpflichem Ausmaß im Inland vorhanden;
2. Eine industrielle Herstellung des biologischen Verbandes ist möglich;
3. Durch Anwendung anorganischer Chemikalien im Vorgerbprozeß wie auch in der späteren Präparationsphase werden nicht nur antigenreiche Hautanteile entfernt, sondern auch unstrukturierte Proteine als Hauptträger der Hautantigenität

eliminiert. Eine zumindest graduelle Beeinflussung von Antigendeterminanten der Kollagenmoleküle selbst ist wahrscheinlich (249, 250). Es ist deshalb zu erwarten, daß der so desantigenisierte biologische Verband allenfalls eine geringgradige Immunantwort hervorruft.

4. Das Herstellungsverfahren garantiert die Sterilität des Produktes;

5. Die Konservierung mittels Lyophilisierung macht eine praktisch unbegrenzte Lagerung möglich, ohne daß besondere Anforderungen an Lagerraum und Lagertemperatur gestellt werden.

6. Die Herstellung des biologischen Verbandes kann in beliebiger Größe geschehen. Die gegenwärtige Abmessung von 10 x 30 cm ist durch die vorläufige Verpackung in der Blutkonservenflasche bedingt.

7. Die maschinelle Spaltung der bearbeiteten Schweinehaut garantiert eine gleichbleibende mittlere Schichtdicke von 0,3 - 0,6 mm. Im rehydrierten Zustand ist der biologische Verband daher sehr elastisch und transparent. Die geringe Schichtdicke bei hoher Porosität läßt eine gute Haftfähigkeit erwarten. Die Vorteile eines transparenten Wundverbandes liegen auf der Hand;

8. Die Anwendung des temporären Hautersatzes ist auch unter primitiven äußeren Bedingungen problemlos.

4.3. Die Prüfung des biologischen Verbandes

Experimentelle wie klinische Prüfungen wurden unter der Leitung von Doz. Dr. sc. med. S. KIENE aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Wilhelm-Pieck-Universität Rostock (damaliger Direktor OMR Prof. Dr. sc. med. W. SCHMITT) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie (Direktor Prof. Dr. sc. med. Dr. h.c. A.BIENENGRÄBER) der gleichen Universität durchgeführt.

Die Prüfung erfolgte sowohl im allogenen als auch im xenogenen System. Die Schweinespalthaut wurde als Hautersatz für frische Hautdefekte bei Laboratoriumsschweinen in 44 Plastiken bei 10 Schweinen allogen getestet.
Im xenogenen System diente die Schweinespalthautkonserve als Hautersatz bei 82 Wistar-Ratten (davon 20 Zweit-, 4 Drittimplantationen) und bei 38 Chinchilla-Kaninchen.
Alle Resultate wurden verglichen mit denen nach Anwendung nativer frischgefrorener Schweinehaut.
Die Darstellung der erhobenen Befunde erfolgte in einer gemeinsamen Publikation (108), die hier aus Präzisionsgründen wörtlich zitiert wird:

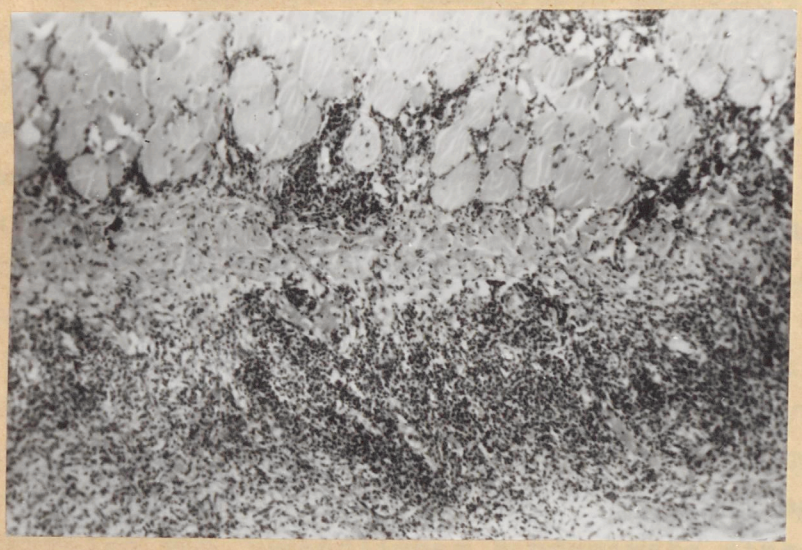
"Makroskopische Befunde

Unabhängig von der verwendeten Tierart hafteten die Hautkonserven auf den Defekten 10 bis 18 Tage. Sie wurden allmählich durch Überhäuten der Defekte von den Seiten her abgehoben. Über den noch offenen zentralen Restgranulationen verblieben Schweinespalthautlyophilisate in einzelnen Fällen bis zum 32. Tag, ehe sie abfielen. In einer Reihe von Beobachtungen entstanden unter den Hautkonserven große Serome, die im weiteren Verlauf zu Infektionen führten, oder Schweine nagten sich gegenseitig die Hautkonserven ab. Die Spalthaut ließ in den ersten Stunden nach der Aufbringung auf die frische Hautexzisionsfläche Blut und Serum durch ihre Poren treten. Vom 2. Tag an wurden die Konserven dort pergamentartig, wo sie festen Kontakt zum Wundgrund hatten und behielten diese Beschaffenheit. Wo die Konserve über intakter Haut völlig austrocknete, wurde sie hart. Wurden zu dicke Hautspalte verwendet, so wurden diese nach einem Tag hart, brachen in den Bewegungslinien und ermöglichten so Serombildung und Infektion.
Bei Zweit- und Drittimplantation 2 bis 5 Wochen nach der ersten entsprachen die Haftungszeiten genau denen bei Erstimplantation.

Histologische Befunde

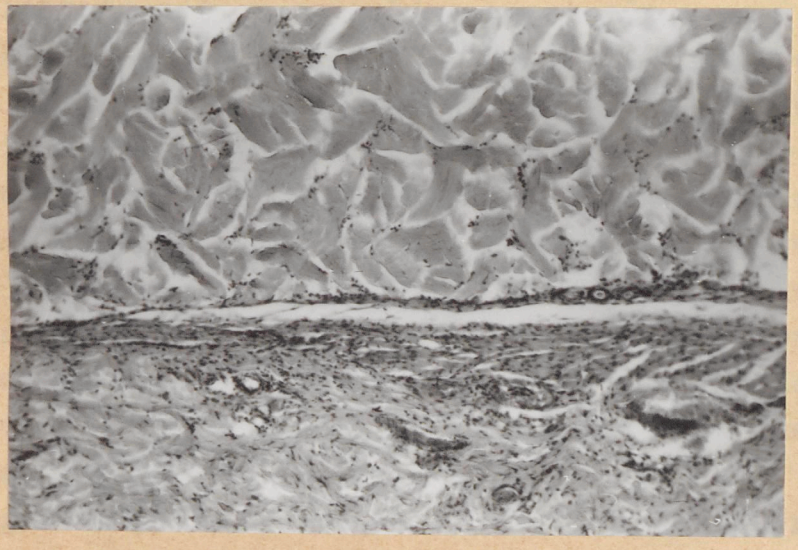
Im xenogenen System Schweinehaut auf Ratte ist in den ersten 4 Tagen nach Implantation zwischen Wundbett und Deckungsmaterial eine Exsudation (besonders Plasma sowie polymorphkernige Leukozyten, Erythrozyten und Kerntrümmer) zu verzeichnen, die eine schmale, wallartige Begrenzung schafft (Abb. 2). Später entwickelt sich im Wundbettbereich ein zunächst zellreiches Granulationsgewebe, das aus Leukozyten, Histiozyten, Fibroblasten und Kapillarsprossen besteht und in dem man später auch Lymphozyten beobachten kann. Der Gehalt an Lymphozyten ist ebenso wie der an eosinophilen Leukozyten und an Plasmazellen in allen Phasen verhältnismäßig gering. Die wallartige Abgrenzung zwischen Implantat und Wundbett bleibt bis zum 7. bis 14. Tag bestehen, wobei teilweise unter Kontraktion der Wunde eine von Exsudat erfüllte Blasenbildung auftritt. Im Granulationsgewebe fallen vom 7. Versuchstag an zunehmend kollagene Bindegewebsfasern sowie ein Reduzierung des Zellgehalts (besonders der Rückgang von Leukozyten) auf.
Ein Einsprossen von Kapillaren oder anderweitige Organisationsprozesse sind an dem weitgehend strukturlosen Deckungsmaterial nicht zu erkennen (Abb. 3).
In Lücken der Schweinehautkonserve findet man nur gelegentlich Zellelemente des Exsudats (besonders Leukozyten und Kerntrümmer). Nur selten werden offenbar durch das Exsudat gelöste Einzelfasern der Spalthaut in das Granulationsgewebe des Wundbettes eingeschlossen. In diesen Fällen tritt auch gelegentlich eine Fremdkörperreaktion mit Ausbildung mehrkerniger Riesenzellen auf.
Vom 14. Tag an setzt vom Rand des Wundbettes eine Reepithelisierung ein, die etwa um den 30. Tag unter Vernarbung des Granulationsgewebes weitgehend abgeschlossen ist.
Insgesamt besteht der Eindruck, daß durch die Schweinespalthaut die Entwicklung einer Infektion stark gehemmt wird.

Abb. 2



7. Tag nach Implantation (Ratte) mit verstärkter zellreicher Exsudatansammlung zwischen Deckmaterial und Wundbett sowie Ausbildung eines Granulationsgewebes. HE-Färbung; Vergr.83:1

Abb. 3

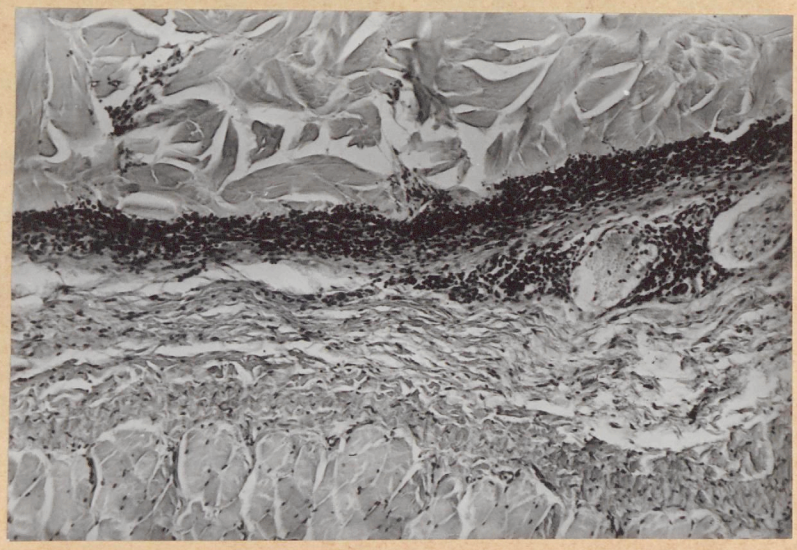


14. Tag nach Implantation (Ratte). Wundgrund und Implantat (obere Bildfläche). In Spalträumen des letzteren einige Kerntrümmer, jedoch keine Organisation bzw. Vaskularisation. HE-Färbung; Verg.83:1

Die auf das Empfängergewebe ausgelöste zelluläre Reaktion durch das Implantat ist nicht sehr ausgeprägt, wie auch die Untersuchungen der in den subkutanen Nischen lokalisierten Spalthautanteile zeigen. Hier entwickelt sich, schon am 1. Versuchstag nachweisbar, ein verhältnismäßig zellarmes Granulationsgewebe. Eine Organisation des Deckungsmaterials ist nicht zu verzeichnen. In dem schmalen Granulationsgewebssaum, der das Implantat im Nischenbereich umhüllt, findet man vor allem neben Kapillarsprossen Histiozyten, Fibroblasten sowie einzelne Lymphozyten. Leukozyten fehlen fast ganz, Plasmazellen und eosinophile Leukozyten sind nur vereinzelt zu erkennen. Vom 30. Tag unterliegt das im Nischenbereich von jugendlichem Bindegewebe eingeschlossene bzw. abgekapselte Implantat einer partiellen dystrophischen Verkalkung.
Die Befunde bei Zweit- und Drittimplantation weichen von den oben geschilderten nicht grundlegend ab. Die Zellulation im Granulationsgewebe erscheint etwas stärker, wobei wiederum nur wenige eosinophile Leukozyten und Plasmazellen zu konstatieren sind. Vaskularisationsprozesse des Implantats setzen auch hier nicht ein.
Im allogenen System Schweinehautkonserve auf Laboratoriumsschwein ergeben sich analoge Befunde. Die Reaktion (vor allem die leukozytäre Exsudation) ist allerdings stärker, da offenbar durch die Bedingungen der Versuchstierhaltung sekundäre Prozesse (Infektion) stärker ins Gewicht fallen (Abb. 4). Eine eindeutige Organisation bzw. Vaskularisation des Transplantats ist nicht nachweisbar. In Spätstadien (etwa am 30. Tag beginnend) ist in den Wundbereichen, die keine stärkeren Sekundärinfektionen erkennen lassen, eine Reepithelisierung zu sehen.
Im xenogenen System Schweinehaut auf Kaninchen ergeben sich hinsichtlich der Reaktion des Hautdefekts unterschiedliche Befunde abhängig von der Art des Deckungsmaterials. In der frühen Phase konstatieren wir zwischen Wundbett und Deckungsmaterial eine Exsudation in der bereits erwähnten Zusammensetzung.

Bei Anwendung lebender frischgefrorener Schweinehaut trägt das Exsudat mehr eitrigen Charakter mit Schaumzellen und auffällig vielen eosinophilen Leukozyten. Das Implantat selbst wird nur mäßig leukozytär infiltriert, wobei diese Veränderungen bei Anwendung der nicht gespaltenen, dicken Schweinehaut ausgeprägter sind. Durch die Exsudation wird zunächst eine unterschiedlich breite, wallartige Begrenzung zwischen Implantat und Wundbett geschaffen. Gelegentlich liegt das Exsudat (besonders bei Anwendung der dicken Schweinehaut) auch in blasenförmigen Aufwerfungen des Deckungsmaterials.
Am 7. Tag nach der Implantation ist bereits eine Bildung von Granulationsgewebe im Wundbett unter Rückbildung der Exsudation zu verzeichnen. Der Granulationsgewebssaum ist unter der dicken lebenden Schweinehaut breiter und zellreicher. Hier findet man neben Fibroblasten, Histiozyten und Kapillarsprossen hauptsächlich Leukozyten, insbesondere viele eosinophile. Weiterhin beobachten wir vor allem Plasmazellen und unterschiedlich große Lymphozyten, die manchmal fast herdförmige Infiltrate bilden (Abb.5).

Abb. 4



14. Tag nach Implantation von Spalthaut auf Laboratoriumsschwein. Leukozytäre Exsudation zwischen Implantat (oben) und Wundbett. HE-Färbung; Vergr. 83:1

Abb. 5 und 6
9. Tag nach Implantation von Schweinehaut auf Kaninchen



Abb. 5 Breiter, zellreicher Granulationsgewebssaum bei Anwendung lebender Schweinehaut



Abb. 6 Weniger zellreiches Granulationsgewebe des Wundbettes bei Anwendung der Spalthaut. HE-Färbung; Vergr. 83:1

Bei Anwendung der Spalthaut ist die Entwicklung des Granulationsgewebes nicht so kräftig und sein Zellreichtum nicht so auffällig (Abb. 6). Der Gehalt an eosinophilen Leukozyten sowie Plasmazellen und Lymphozyten ist eindeutig geringer.
Die gleichen Unterschiede zwischen beiden Arten des Deckungsmaterials finden sich auch in späteren Versuchsstadien (14. bzw. 18. Tag nach der Implantation). Auch hier ist das Granulationsgewebe bei Anwendung der lebenden dicken Schweinehaut eindeutig zellreicher, besonders in den dem Implantat unmittelbar anliegenden Wundbettabschnitten. Besonders hoch ist wiederum der Gehalt an eosinophilen Leukozyten, Plasmazellen und Lymphozyten. Im Wundbett unter der dünnen Spalthaut findet man ein kapillarreiches, zur kollagenen Bindegewebsfaserbildung tendierendes Granulationsgewebe, wie es auch in den anderen Versuchsreihen zur Beobachtung kam. Im Vergleich zu diesen Versuchsreihen ist hier jedoch der Gehalt an eosinophilen Leukozyten etwas ausgeprägter.
Im Bereich der subkutanen Nischen ist die durch das Implantat ausgelöste Reaktion geringer als im eigentlichen Wundbettbereich. Es sind jedoch auch hier die bereits erwähnten Unterschiede im Reaktionsgrad bei Anwendung des verschiedenartigen Deckungsmaterial sichtbar.
Ein Einsprossen von Kapillaren oder anderweitige Hinweise auf Organisationsprozesse sind in dem weitgehend strukturarm erscheinenden Deckungsmaterial nicht auszumachen.

Klinische Erprobung

Wir benutzten die Schweinespalthautkonserve zur Behandlung thermischer Hautschäden bei 14 Patienten, zur zeitweiligen Abdeckung frischer traumatischer Hautdefekte bei 4 Kranken und chronischer Unterschenkelgeschwüre bei 11 Patienten.

Behandlung von Verbrennungswunden

Die Schweinespalthaut wurde frühzeitig auf oberflächige dermale Teilschichtverbrennungen gelegt, nachdem die Haut von Blasen gereinigt war. Ebenso haben wir die frischen Exzisionsflächen nach tangentialer Frühnekrektomie bei ausgedehnten tiefen Teilschichtverbrennungen bis zur Autotransplantation mit der Hautkonserve bedeckt.
In späteren Erkrankungsphasen, nach Spätnekrektomie dermaler infizierter Vollschichtverbrennungen, haben wir die schmierigen Granulationen wiederholt mit Schweinehautkonserven bedeckt, bis das Wundbett transplantationsreif war.
Eine weitere Anwendungsmöglichkeit bot sich in der zusätzlichen Bedeckung autogener Maschentransplantate und von Entnahmestellen für Spalthaut. Die Abdeckung dermaler Vollschichtschäden vor der Nekrektomie erschien uns nicht sinnvoll.
Entsprechend dem Grad der Infektion der zu deckenden Fläche wurden die Xenografts jeden 2. bis 7. Tag gewechselt.
Das Material ist ohne störende Luftblasen dicht auf den Untergrund zu legen. An Extremitäten werden die Stücke in Längsrichtung geordnet, da bei zirkulären Anlagen durch Schrumpfung nach Einstrocknen Strangulationen drohen.
In den Gelenkregionen muß man besonders sorgfältig auf engen Schluß mit dem Wundgrund achten, Zusatzschnitte ins Material legen. Dennoch gibt es hier am ehesten Ablösungen und Wundkomplikationen. Die Ränder der Konserven müssen sich aus gleichem Grund entwas überlappen. Auf keinen Fall dürfen Spalten zwischen den Konserven unbedeckt bleiben.
Das Material haftet gut, ohne fixierende Naht. Große Flächen an abhängigen Partien werden mit nicht zu straffen Bindentouren für 3 bis 4 Stunden fixiert, sie haften danach allein. Bei der anschließenden offenen Behandlung können Sekretansammlungen unter dem Lyophilisat leicht erkannt und über kleine Inzisionen entleert werden. Auf keinen Fall darf ein feuchter oder Salbenverband umgelegt werden, weil das Material dann mazeriert.

Der Wechsel erfolgt in der Badewanne. Im Wasserbad wird das Lyophilisat wieder ganz weich und kann von den Wunden mühelos und ohne Schmerzen abgehoben werden. Nach dem Bad werden die neuen Hautkonserven unter sterilen Kautelen, aber ohne Nähte, ohne Schmerzausschaltung aufgelegt.
Am Rande der Hautdefekte wird das xenogene Hautstück mit einem Überstand von etwa 0,5 cm mit der Schere sauber abgeschnitten, da es über intakter Haut eintrocknet, hart wird, einrollt und sich so auch vom Wundrand abhebt.
Entnahmestellen von Spalthauttransplantaten heilen unter Schweinespalthautkonserven nicht schneller als bei Anwendung der üblichen indifferenten Salbenverbände. Die gleiche Beobachtung machten wir bei oberflächlichen Teilschichtverbrennungen. Große, nicht infizierte frische Wundflächen nach früher (3. bis 5. Tag nach dem Unfall) tangentialer Nekrektomie ausgedehnter tiefer Teilschichtverbrennung oder Vollschichtverbrennung der Haut bleiben unter Schweinespalthautverbänden sauber. Teilschichtschäden überhäuten sich. Bei totalem Hautdefekt bilden sich unter dem Verbandsmaterial frische Granulationen, auf denen später Autotransplantate gut angehen.
Wir haben bei 2 Kranken mit ausgedehnten infizierten Vollschichtschäden Schweinehaut über 8 Wochen benutzt, ohne Abstoßungsreaktionen zu sehen. Vielmehr wurden auf den anfangs stark infizierten Wunden die Granulationen bald sauber, Eitersekretion und Fieber gingen zurück, die Defekte wurden schrittweise durch wiederholte Autotransplantation geschlossen.
Die Bewegung der großen Gelenke ist auch dann in beschränktem Umfang möglich, wenn die Gelenkgegend mit abgedeckt ist. Für Gesicht und Hände haben wir das Material bisher nicht genutzt.

Behandlung von traumatischen Hautdefekten

In 4 Fällen wurden frische traumatische Hautdefekte nach Ablederungsverletzungen mit begleitenden Muskelzerreißungen nach primärer Wundversorgung und Ruhigstellung mit Schweinespalthautkonserven bedeckt, um vor der autogenen Hautplastik die Demarkation devitalisierter Muskulatur abzuwarten. Der biologische Verbandstoff verblieb bis zu 12 Tagen ohne Zwischenwechsel auf dem Defekt. Danach hatten sich saubere Granulationen gebildet, auf denen eine autogene Hautplastik gut anheilte.

Behandlung chronischer Unterschenkelgeschwüre

Bei 11 Patienten, die keiner primären plastischen Operation unterzogen werden konnten, wurden chronische venöse Unterschenkelgeschwüre über mehrere Wochen mit Schweinespalthautkonserven bedeckt. Die Konserven wurden anfangs alle 2 Tage, später, nach Reinigung des schmierigen Wundgrundes, alle 3 bis 4 Tage nach einem Bad gewechselt. Inzwischen wurde Bettruhe mit Beinhochlagerung eingehalten. In allen Fällen reinigte sich der Wundgrund schon nach 7 bis 10 Tagen, bildeten sich frisch-rote Granulationen und überhäutete sich der oft Jahre alte Defekt schnell von den Seiten her. Bei 4 Kranken haben wir den nach dieser Vorbehandlung verbliebenen Restdefekt dann nach Dekortikation mit autogenen Spalthauttransplantaten verschlossen, bei den übrigen Patienten erfolgte spontane Überhäutung ohne Autoplastik.

Immunologische Untersuchung

Um eine Sensibilisierung der Empfänger gegen Schweinehaut aufzudecken, führten wir bei 8 Patienten und bei 15 Chinchilla-Kaninchen den antigen-spezifischen Lymphozytentransformationstest nach der Technik von H e i n e und S t o b b e durch. Nach einmaliger und wiederholter Applikation der Schweinespalthautkonserve lag die Transformationsrate für 6 Patienten bei 8 %, je einmal bei 13 % und 26 %.

Bei 15 Kaninchen rief desantigenisierte Schweinespalthaut eine Transformationsrate von 12 % hervor, vitale Schweinehaut dagegen eine von 30 %. Blastentransformationsraten von über 10 % gelten als positive Reaktion.
In Verbindung mit den histologischen Untersuchungsergebnissen sind diese Blastenbildungen zu deuten als eindeutige Sensibilisierung gegen lebende Schweinehaut, dagegen als sehr geringe immunologische Sensibilisierung gegen desantigenisierte Schweinespalthautkonserve, die in keinem Falle zur Auslösung von klinischen Abstoßreaktionen ausreicht."

4.4. Kritische Einschätzung

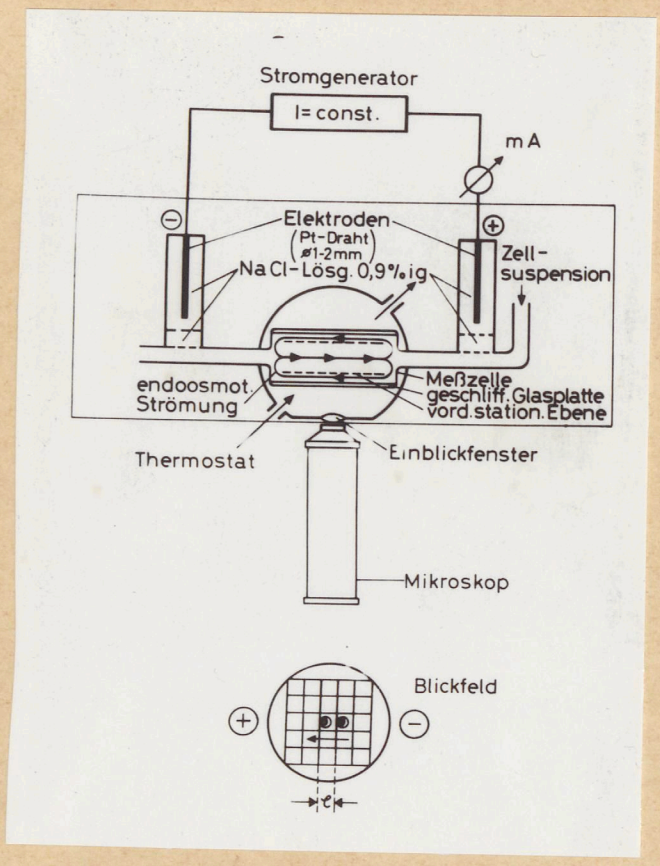
Zweifellos sind die Prämissen für die Eignung unseres biologischen Verbandes, wie sie unter 4.2. aufgestellt wurden, weitgehend realisiert worden. Zu zwei Punkten scheinen kritische Bemerkungen angebracht:

1. Es wird notwendig sein, den Grad der Antigenität unseres Produktes weiter zu präzisieren. Nach den günstigen klinischen Erfahrungen, die zeigen, daß selbst ohne Immunsuppression infolge Verbrennungskrankheit keine faßbare "second-set-reaction" auftritt und nach den geringen Transformationsraten im Lymphozytentransformationstest ist allein ein hochempfindlicher Test geeignet, die immunologische Reaktion des Empfängerorganismus auf desantigenisierte Schweinespalthaut zu erfassen.
   Die Zellelektrophorese, insbesondere der Makrophagen-Elektrophorese-Mobilitäts-Test (MEM-Test) nach CASPARY und FIELD (210, 211, 212) gilt gegenwärtig als subtilste Technik zum Nachweis zellvermittelter Immunreaktionen. Dem Test liegt folgendes Wirkungsprinzip zugrunde: "Sensibilisierte Lymphozyten von Patienten setzen in vitro nach Inkubation mit adäquaten Antigenen Lymphokine frei, die die Oberflächenladung von Indikatorzellen reduzieren. Diese Zellen bewegen sich deshalb im elektrischen Feld gegenüber unbeeinflußten Kontrollzellen langsamer" (282).

Die Bestimmung der elektrophoretischen Zellbeweglichkeit erfolgt im Zytopherometer (Abb. 7, 8, 9). Wir verfügen im Bezirksinstitut Rostock über ein solches Gerät und haben ein Programm aufgestellt, das die zelluläre Immunität von Ulcus-cruris-Patienten und Verbrennungskranken vor und nach Anwendung unserer Schweinespalthaut mit Hilfe des Zytopherometers objektivieren soll. Als Antigen dient eine homogenisierte Präparation der Schweinespalthautkonserve. Erste Erfahrungen berechtigen gegenwärtig lediglich zu der Aussage, daß der Testansatz brauchbar scheint. Ergebnisse sind im Laufe des Jahres 1978 zu erwarten. Es besteht die Chance, mit dieser Versuchsanordnung einen neuen Test auf die immunologische Eignung biologischer Verbände einzuführen.

2. Zu der auf Seite 40 gegebenen Bedarfseinschätzung an biologischem Verbandmaterial muß angemerkt werden, daß KIENE im Verlauf der klinischen Prüfung unseres Präparates zu dem Schluß gelangte, daß Autotransplantatentnahmestellen ebenso wie flache Teilschichtverbrennungen unter üblichen Verbänden ebenso schnell abheilen wie unter biologischem Verbandmaterial.
Wir haben darauf verzichtet, einen entsprechenden Minderbedarf zu berechnen, da dieses Ergebnis nicht mit internationalen Erfahrungen korreliert. Sowohl in den USA und in Großbritannien wie auch in der ČSSR wird die Anwendung temporären Hautersatzes für solche Indikationen als sicher und zeitsparend empfohlen (145, 152, 180, 214).

Abb. 7



Funktionsschema einer Zellelektrophorese-Apparatur (aus 279)

Abb. 8



Abb. 9



Zytopherometer der Fa. Opton-Feinmechanik GmbH.,
Oberkochen (Württ.) BRD

4.5 Der biologische Wundverband als Arzneimittel

Angesichts der vorstehenden günstigen Erfahrungen in der klinischen Anwendung und nach Konsultation entsprechender Leitungsebenen wurde 1976 beim Institut für Arzneimittelwesen der DDR die Registrierung der lyophilisierten, desantigenisierten Schweinespalthautkonserve als Arzneimittel beantragt. Der dem Institut vorliegende Entwurf einer vorläufigen Gütevorschrift[+)] hat folgenden Wortlaut:

"Name des Arzneimittels:

Xenogene Gewebekonserve (heterologe Gewebekonserve), Schweinespalthaut, gefriergetrocknet

1. Zusammensetzung

   Aus Schweinehaut gewonnene, gerbereitechnisch vorbearbeitete, sterilisierte, anschließend aseptisch weiterverarbeitete, durch Gefriertrocknung konservierte und unter Stickstoff abgepackte Spalthaut.

2. Herstellung

   Die Gewinnung von Rohschweinehäuten erfolgt in Schlachthöfen bei der Produktion von Fleisch für die menschliche Ernährung. Es erfolgt eine eingehende veterinärhygienische Kontrolle der Schlachttiere, die sich auch auf die Weiterverarbeitung, die Lagerung der Produkte usw. erstreckt. Nach Tötung und Ausblutung der Tiere erfolgt die mechanische Entfernung und Reinigung der Rückenhaut. Die anschließende Vorkonservierung erfolgt durch das bekannte Salzen. Die gerbereitechnische Bearbeitung umfaßt mehrere Arbeitsgänge, die das Entspecken, Entfetten, Borstenrupfen sowie Äschern mit zwischengeschalteten Spül- und Reinigungsprozessen beinhalten. Die Spaltung der Häute erfolgt mit einer Spaltmaschine und anschließendem Zuschnitt der Hautstreifen. Diese Hautstreifen werden einem umfassenden Sterilisations-, Wässerungs- und Trocknungsprozeß unterzogen und unter aseptischen Bedingungen in 500-ml-Blutkonservenflaschen mit Stickstoffatmosphäre abgepackt.

+) Wir danken Herrn OPhR Prof.Dr.habil. J. Richter, Direktor des Instituts für Arzneimittelwesen der DDR, für die freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieses Entwurfes.

3. Verpackung
Blutkonservenflaschen

4. Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre

5. Aufbewahrung
Vor Licht geschützt bei 15 - 30° C.

5.1 Anwendung
Nach Rehydration (30-60 min.) muß die Haut innerhalb von 120 min. verwendet werden.

6. Beschreibung
Geruchlose Gegenstände, die nach einer 30- bis 60-minütigen Rehydration annähernd die gleichen physikalischen Eigenschaften besitzen wie das Ausgangsmaterial.
Abmessungen: Nach medizinischer Notwendigkeit und technologischer Möglichkeit.
In der Regel: 10 x 30 cm.
Wenn nicht anders angegeben, je Behältnis 1 Stück.

7. Reinheitsprüfung

7.1 Restfeuchte
Die Restfeuchtebestimmung erfolgt durch Differenzwägung nach zweistündigem Erhitzen auf 120° C im Trockenschrank. Die Restfeuchte darf höchstens 2 % betragen.

8. Biologische Prüfung

8.1 Sterilität
Die Prüfung erfolgt wie im 2. A.B. der DDR unter X 7.0.0 1 bis 7.0.0 2 angegeben.

9. Mindestzahl der Rückstellmuster
keine

10. Deklaration

Name des Arzneimittels
Hersteller
Registriernummer
Chargennummer (laufende Nummer - Monat - Jahr)
Aseptisch hergestellt
Zum einmaligen Verbrauch

11. Häufigkeit und Umfang der Prüfungen

11.1 Sterilität

siehe 8.1
Geprüft werden jeweils mindestens 3 Gewebeproben von den in einem Sterilisationsbehälter zusammen sterilisierten Hautspalten. Die Probeentnahme erfolgt vor der Abpackung in die Abgabegefäße.

11.2 Wassergehalt

siehe 7.1
In Abhängigkeit von den Produktionsbedingungen, mindestens bei jeder 10. auf einer Trocknungsanlage erfolgenden Trocknung.

12. Dokumentation

12.1 Hauptbuch: Alle Präparate werden unter fortlaufenden Kontrollnummern geführt. Die in einem Sterilisationsgefäß sterilisierten Präparate müssen an Hand der Nummern kontrollfähig mit dem Ergebnis der Sterilisationsprüfung dokumentiert werden. Außerdem muß das Abgabedatum und der Empfänger protokolliert werden.

12.2 Alle übrigen, für die Produktion wichtigen Daten sind zu protokollieren.

13. Staatliche Prüfung

entfällt "

Die zweifellos notwendige weitere klinische Prüfung soll nach den Vorstellungen von Prof. Dr. sc. med. RÖDING, Potsdam, abweichend von den üblichen Gepflogenheiten, so erfolgen, daß jeder schwere Verbrennungsfall in der DDR in die Prüfung einbezogen wird. Ein standardisierter Fragebogen in Kombination mit exakter Fotodokumentation soll Grundlagen für eine möglichst objektive Beurteilung schaffen. Eine Stellungnahme des IFAR zur Gütevorschrift wie zum Charakter der weiteren klinischen Prüfung liegt bisher noch nicht vor.

5. Vergleichsstudie biologischer Verbände

Es liegen reiche internationale Erfahrungen mit biologischen Verbänden aus unterschiedlichen Substanzen vor. Ausgewählte Materialien, die über einen lokalen Rahmen hinaus Bedeutung gewonnen haben, sollen im folgenden dargestellt und vor dem Hintergrund der Rostocker Schweinespalthautkonserve einer kritischen Einschätzung unterzogen werden:

1) Humanspalthaut als biologischer Verband
2) Kollagenfolien
3) humane Eihaut
4) fetale Kalbshaut
5) Schweinespalthaut
6) PUR-Schaumstoffe

5.1 Humanspalthaut als biologischer Verband

An dieser Stelle scheinen einige Definitionen unerläßlich. Humanhaut ist als biologischer Verband einzuordnen, wenn das Präparat funktionell dem Anspruch eines Transplantates nicht gerecht wird. Devitale, homostatisch konservierte Haut, wie sie z. B. als lyophilisierte Humanspalthaut vorliegt, ist demzufolge per definitionem ein biologischer Verband. Auch vitale Humanspalthaut, die zur Verhinderung einer lokalen und/oder allgemeinen Abstoßungskrise vor Einsprossen von Kapillaren innerhalb von 72 Stunden

gewechselt wird, erfüllt zwar die Funktionen eines biologischen Verbandes, jedoch keineswegs die eines Transplantates. Bei den hier in Rede stehenden Anwendungsformen und -techniken der Humanhaut ist es deshalb ungerechtfertigt, von Allotransplantaten oder Allografts zu sprechen.
Dieser Begriff sollte allein vitaler, histokompatibler Humanhaut vorbehalten bleiben, die den teleologischen Sinn der Transplantation - dauernde Einheilung und Funktionsübernahme - völlig oder zumindest annähernd erfüllen kann. (Aus dem gleichen Grund ist der Gebrauch des Terminus "Schweinehauttransplantat" unangebracht).
Der Begriff "Biologischer Verband" sollte konsequent überall dort angewendet werden, wo Materialien gleich welchen Ursprungs biologische Funktionen der Haut für einen begrenzten Zeitraum übernehmen.
Das Synonym für biologische Verbände ist also nicht Transplantat, sondern temporärer Hautersatz. Wir sind uns bewußt, daß wir mit dieser Definition der biologischen Verbände nicht den Intentionen der Erstanwender (29, 216) folgen. Sie bezogen offensichtlich das Attribut "Biologisch" auf die Verbandsubstanz. Wir transponieren diese Eigenschaft auf die Funktion und können so zwanglos auch Materialien unter die biologischen Verbände rubrizieren, die keineswegs biologischen sondern z. B. chemischen Ursprungs sind.
Humane Haut ist in Form von Spalthautpräparaten (Gewinnung siehe unter 2. - Hauttransplantation) vital oder devital anwendbar. Kurzzeitkonservierung für 10 - 20 Tage ist nach Imbibition in Penicillin/Streptomycin-Lösung für 10 - 20 Tage möglich. Langzeitkonservierung (homostatisch) erfolgt durch Lyophilisierung. Die Lagerungsdauer ist dann allein durch die Art des Konservierungsgefäßes und die Verschlußtechnik limitiert. Die Sterilität des Produktes ist bei der homostatischen Konservierung durch Technologie und bakteriologische Kontrollen praktisch garantiert. Die homovitale Kurzzeitkonservierung hat trotz antibiotischer Vorbehandlung der Präparate ein unbestimmbar hohes Risiko durch resistente bzw. psychrophile Keime. Sterilkontrollen sind wenig effektiv.

In der klinischen Anwendung zeigt allogene Humanhaut sehr gute Resultate. Infolge ihrer Haftkraft auf Wunden erfüllt sie alle klinischen Anforderungen an einen biologischen Verband. Immunologische Konsequenzen ergeben sich in Abhängigkeit von der Liegedauer und der Gesamtanwendungszeit, sind aber grundsätzlich zu erwarten. Lyophilisierten Präparaten wird von einigen Autoren eine geringere Antigenität beigemessen (36, 163). HACKENSELLNER konnte in eigenen Versuchen solche Befunde nicht reproduzieren.
Die Liegedauer soll wegen der Gefäßkonnektion und der damit verbundenen starken zellulären Reaktion im Wundbett 3 - 5 Tage nicht überschreiten. Um das Wundbett optimal für den definitiven Verschluß zu "konditionieren", besteht die Tendenz, eine Liegedauer von 72 Stunden nicht zu überschreiten (152).
Gravierend sind die Schwierigkeiten der Bereitstellung. Eine zu geringe Menge an Ausgangsmaterial und ungenügende personelle Kapazitäten begründen den allgemeinen Mangel an verfügbarer Humanhaut (s. S. 33).
Schließlich sei noch erwähnt, daß in Abhängigkeit von den Hautentnahmestellen und der Dermatombreite nur Hautpräparate von stark limitierter Größenordnung hergestellt werden können.
Zusammenfassende Beurteilung:
Bei Konservierungsbedingungen, die nur teilweise Sterilität garantieren, ist allogene Humanhaut ein klinisch gut geeigneter biologischer Verband, der aber wegen seiner hohen Antigenität eine stark begrenzte Verweildauer hat.
Das Ausgangsmaterial ist schlecht verfügbar und die Bearbeitung sehr personalaufwendig. Für die Hautgewinnung selbst müssen Fachärzte eingesetzt werden. Das Material ist nicht in beliebigen Abmessungen herstellbar. Größere Reserven lassen sich nicht schaffen. Es ist daher anzustreben, allogene Humanhaut nicht als biologischen Verband zu verbrauchen, sondern das kostbare Material der Gewebstypisierung und homovitalen Konservierung unter flüssigem Stickstoff zuzuführen, um bei geeigneten Patienten eine histokompatible Transplantation vornehmen zu können (s. 22).

5.2. Kollagenfolie

Die industrielle Herstellung von Kollagen erfolgt auf der Grundlage der Gerbereitechnologie. Ausgangsmaterialien sind hochwertige Spaltleimleder, beschädigte Häute oder auch Achillessehnen des Rindes.
REICH (187) faßt die zur Herstellung von Kollagen notwendigen Arbeitsgänge so zusammen:

Hochwertiger Blössenspalt
Langandauernder Kalkäscher
Entkälkung
Säureschwellung (pH 3,5)
Zerkleinerung bis zu pastöser Konsistenz
Reifung (4 - 10° C)
Verformung zu Schläuchen mittels rotierender Ringschlitzdüsen
Trocknung und Fixierung (Räuchern)
Prüfung und Verpackung.

Bemerkenswert ist, daß in der Verfahrenstechnik das kollagene Fasergefüge im säuregequollenen Zustand durch mechanische Einwirkung zwar bis zu den Fibrillen zerkleinert wird, ein Angriff auf das Kollagenmolekül selbst jedoch nicht stattfindet. Diese Tatsache ist für die grundsätzliche immunologische Beurteilung von erheblichem Interesse. (249,250) (s.S. 46).
WANKE und OTT (257, 258, 259) berichteten 1966 über Erfahrungen zum temporären Hautersatz mit 3-Schicht-Kollagenfolie. Zum Herstellungsmodus wird bemerkt, daß in Weiterführung der grundsätzlichen Technologie dem Kollagensol durch Verschäumen eine variable Porengröße verliehen wurde. Weiterhin konnte durch gestufte Aldehydgerbung, die sonst leichte Resorbierbarkeit erschwert werden. Einer unterschiedlich porösen Unter- und Mittelschicht wird abschließend eine geschmeidige und gegen Austrocknung schützende Außenfolie aufgezogen (Abb.10 u.11).

Abb. 10

Abb. 11



Collagen - Implant - Braun der Fa. B. Braun, Melsungen, BRD.

Das gesamte Präparat wird einer γ-Strahlensterilisation unterzogen, der die Autoren auch eine günstige Einwirkung auf das immunologische Verhalten der 3-Schichtfolie zusprechen.
Der positiven Einschätzung durch WANKE und OTT schließen sich EVERS, LINDEMANN und HACKENSELLNER (51) nach vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen insgesamt an, vermerken jedoch negativ die Brüchigkeit der Folie.
Auch KÖHNLEIN (112, 113) hat die geringe mechanische Beanspruchbarkeit dieser Folien moniert und außerdem Fremdkörperreaktionen festgestellt. Er beobachtete ferner häufig die Bildung von Seromen und Infektionen unter Kollagenfilmen. Der mangelnden Haftkraft auf Verbrennungswunden muß durch Fixieren mit Nähten begegnet werden.
Auch ŠIMKO berichtet von Mißerfolgen mit dem ČSSR-Kollagenpräparat "Haemoplast" (214) (Abb.12 und 13).
Bei Durchsicht der aktuellen Literatur über die Verbrennungstherapie findet sich kein Hinweis mehr auf die Verwendung von Kollagenfolien.
Zusammenfassende Beurteilung:
Bei sehr guten produktionstechnischen Voraussetzungen, die u. a. ein steriles Präparat sichern, haben schlechte Materialeigenschaften und geringe klinische Eignung sowie Fremdkörperreaktionen eine breite klinische Anwendung in der Verbrennungstherapie verhindert. In der DDR ist kein entsprechendes Präparat auf dem Markt. Entwicklungsarbeiten in dieser Richtung erscheinen nicht sinnvoll.

Abb. 12



Kollagenpräparat "Haemoplast"® der Fa. Spofa, CSSR.

Abb. 13

Gefriertrocknungsanlage TG 15 des VEB Hochvakuum Dresden, DDR.

5.3. Humane Eihaut

Die Fruchtblase besteht aus zwei miteinander verklebten Blättern. Das äußere Blatt ist das Chorion, das innere das Amnion. Das Amnion ist eine gefäßfreie, transparente Membran, die aus embryonalem Bindegewebe besteht.
Amnion wurde schon früh zu Defektdeckungen und plastischen Operationen benutzt. STERN wendete bereits 1913 Kalbsamnion an (zit. n. 114). KUBANYI faßt 1959 (117) die Indikationen für den Amnioneinsatz zusammen und nennt nach Scheidenplastik, Ersatz der Darmserosa und Deckung von Peritonealdefekten auch die Verwendung als temporären Hautersatz bei großen Hautdefekten, insbesondere nach Verbrennungen.
KARNITSCHIGG regte 1950 die Gründung von "Amnionbanken" an.
Die Herstellung von Eihautkonserven in der DDR ist Teilaufgabe der Abteilung für Transfusions- und Transplantationswesen des Bereiches Medizin der Humboldt-Universität Berlin (Leiter: Prof. Dr. sc. med. H. A. Hackensellner).
Die Eihaut wird durch Gefriertrocknung konserviert (Abb.14). Ihre Sterilität ist durch Aufbereitungsgang und entsprechende Kontrollen garantiert. Das Produktionsvolumen liegt in der DDR in der Größenordnung von 50 m^2/Jahr (s.S. 43).
Die Eignung der Eihaut als biologischer Verband ist Gegenstand vielfältiger experimenteller und klinischer Testung gewesen (117, 180, 189, 204, 225, 236, 251).
Die Einschätzung des Präparates erfolgte zuweilen unter heute nicht mehr zu akzeptierenden Gesichtspunkten.
So lehnt SCHRECKENBACH (236) die Eihaut ab, da sie als "Homoiotransplantat" ungeeignet sei. Der gleiche Autor findet die Eihaut unter feuchten Verbänden nach wenigen Tagen autolytisch und kommt schließlich zu einem vernichtenden Urteil über die Eignung des Amnion zur Hautdefektdeckung.
Demgegenüber vertreten SIMKO, KLEN und BABIK (215) sowie ROBSON und KRIJEK (189) die Auffassung, daß die Eihaut den klinischen Anforderungen an einen biologischen Verband genügt.
Unsere Erfahrungen zeigen, daß das Material im rehydrierten Zustand eine sehr geringe mechanische Festigkeit besitzt.

Abb. 14



Durch Lyophilisation konserviertes Amnion aus der Abteilung für Transfusions- und Transplantationswesen der Humboldt-Universität, Berlin.

Auf sauber granulierenden Wunden schmiegt es sich zwar gut an, die Haftfähigkeit auf infizierten bzw. stark sezernierenden Wunden ist jedoch so gering, daß der biologische Verband mit dem Exsudat von der Wunde abgeschwemmt wird. Die geringe Haftkraft mit mangelhaftem Wundkontakt dürfte auch die Ursache dafür sein, daß Berichte über immunologische Reaktionen völlig fehlen.
HACKENSELLNER (280) empfiehlt, die Haftfähigkeit durch Applikation mehrerer Eihautlagen auf der Wunde zu erhöhen. Praktische Erfahrungen liegen uns nicht vor. Immerhin bleibt bei doppeltem oder dreifachem Eihautbedarf pro Patient zu bedenken, daß die ohnehin geringe Bedarfsdeckung weiter eingeschränkt wird.
Zusammenfassende Beurteilung:
Das Ausgangsmaterial ist nur in ungenügendem Maße verfügbar. Der Aufbereitungs- und Konservierungsprozeß garantiert steriles Material, das ohne Aufwand lagerfähig ist.
Die klinische Eignung ist infolge mangelnder mechanischer Festigkeit eingeschränkt auf die Deckung gut granulierender, wenig sezernierender Wundflächen. Die Funktionen eines biologischen Verbandes werden also nur ungenügend erfüllt.
In der DDR ist jedoch die Eihautkonserve der einzige temporäre Hautersatz, der in nennenswerten Mengen hergestellt wird. Die Aufrechterhaltung dieser Produktion bis zur Ablösung durch ein besseres Präparat ist deshalb notwendig.

5.4. Fetale Kalbshaut

Im Auftrag des US-Verteidigungsministeriums wurden umfangreiche Forschungen angestellt, um das Problem "Biologischer Verband" zu lösen. Im Rahmen dieses Projektes untersuchten ROGERS und CONVERSE (201) fetale Kalbshaut und publizierten 1958 ihre Behandlungsergebnisse bei Verbrennungskranken und Patienten mit mechanischen Hautdefekten.

Die fetale Kalbshaut zeichnet sich durch sehr gutes Haftvermögen, geringe Antigenität und stimulierende Wirkung auf die Wundepithelisierung aus. Die mechanische Festigkeit wird als ausreichend eingeschätzt.
Trotz geringer primärer Antigenität zeigt die fetale Kalbshaut eine starke "second-set-reaction". Erfolgte die Zweitanwendung innerhalb von 10 Tagen nach Abstoßung des primären Hautersatzes,wurde der Sekundärverband durchschnittlich bereits nach sieben Tagen abgestoßen. Eine Verlängerung des "primary set" war daher für den klinischen Einsatz des Präparates Voraussetzung.
BOHMERT (22,23) inkubierte fetale Kalbshaut aus der ersten Hälfte der Gestationsperiode mit Nucleinsäuren und konnte die Abstoßungsreaktion so stark verzögern, daß die Liegedauer der Kalbshäute verdoppelt werden konnte. Die Verweildauer betrug in Abhängigkeit vom Wundzustand bis zu 25 Tagen.
BOHMERTS Untersuchungen zeigten jedoch, daß die Vorteile nucleinsäureinkubierter Kalbshaut nur bei der Erstanwendung zu verzeichnen sind. Der "second set" mit dem gleichen Präparat erbrachte innerhalb von drei Wochen eine verstärkte Abstoßungsreaktion. Erst nach diesem Zeitraum konnte wieder eine verlängerte Überlebenszeit registriert werden.
Diese immunologische Barriere wird überwunden durch den Einsatz lyophilisierter fetaler Kalbshaut, die - so BOHMERT - bemerkenswerterweise keine "second-set-reaction" hervorrufen soll. Bei einer Liegedauer von 5 Tagen kann deshalb dieses Präparat zur mehrmaligen Wunddeckung genutzt werden, bis der definitive Wundverschluß mit autogener Spalthaut möglich ist. Der empfohlene Wechsel nach 5 Tagen legt den Verdacht nahe, daß damit der "second-set-reaction" vorgebeugt werden soll, wie dies prinzipiell bei biologischen Verbänden der Fall ist, zumal SANDERS berichtet, daß gefriergetrocknete Humanhaut als "second set" nach frischem Allotransplantat beschleunigt zugrunde geht.
Die klinische Einsetzbarkeit der nucleinsäureinkubierten fetalen Kalbshaut ist erheblich limitiert, weil eine effektive Konservierungsmethode nicht bekannt ist. Die Verdoppelung der Liegezeiten auf Wunden wird nur bei frischgewonnener Haut erreicht.

Bereits nach 48-stündiger Lagerung sinkt die durchschnittliche Verweildauer, und nach einer Konservierungszeit von einer Woche sind die Liegezeiten nativer Kalbshaut im Vergleich mit nucleinsäureinkubierter nur noch unwesentlich different (Mittelwert der Verlängerung 4,3 Tage).
KÖHNLEIN (112) sieht die klinische Verwendbarkeit erheblich eingeschränkt, da die fetale Kalbshaut nur sehr schwer gegen Austrocknung und mechanische Beschädigung zu schützen sei. Diese Aussage korreliert gut mit den Angaben der Erstanwender zur mechanischen Festigkeit und wird damit gleichsam objektiviert.
Unter den publizierten Konservierungsbedingungen ist eine nennenswerte Produktion unmöglich, zumal das besondere Ausgangsmaterial nur sporadisch in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung steht. Eine Reservebildung ist ausgeschlossen.
Zusammenfassende Beurteilung:
Die an sich gute klinische Eignung wird durch immunologische Probleme und eine nur mäßige mechanische Festigkeit eingeschränkt. Der Herstellungsmodus sichert nicht einwandfrei die Sterilität des Präparates. Da keine Langzeitkonservierung bekannt und die Rohstoffbasis mit Sicherheit völlig unzureichend ist, erfüllt der biologische Verband auch keine der grundsätzlichen logistischen Anforderungen.
Entwicklungsarbeiten können nicht befürwortet werden.

5.5. Schweinespalthaut

Wie bei vielen anderen Tierarten liegen die ersten Versuche, Schweinehaut oder Spalthaut zur Wunddeckung zu nutzen, weit zurück. 1877 führte RAVAN erste Transplantationsversuche durch, denen bis 1914 einige ermutigende Berichte aus Europa und den USA folgten (111).
Die Ergebnisse der transplantations-immunologischen Forschung führten vorübergehend zum Erliegen aller experimentellen und klinischen Arbeiten auf diesem Gebiet. 1955 publizierte FALKOWSKI (113) aus der VR Polen seine Erfahrungen mit trypsinierter Schweinehaut, die er bereits unter dem Aspekt des biologischen Verbandes einsetzte.

Die von der Epidermis befreiten Dermislappen hielten auf den Wunden bis zu 36 Tagen. Unter der Schweinehaut war eine starke Epithelisierungstendenz der Wunden zu beobachten. EASTWOOD (111) setzte 1961 gefriergetrocknete Schweinehaut bei Verbrennungen ein und fand eine Haftdauer von 15 Tagen. Bis heute sind in verschiedenen Ländern (s.S. 42) unterschiedliche Methoden der Präparation und Konservierung von Schweinehaut entwickelt worden. Zahlreiche positive Erfahrungsberichte liegen vor. Wir hatten 1977 Gelegenheit, die Methode von ŠIMKO/Košice (ČSSR) zu studieren (Abb. 15-20). Gebrühte Häute von soeben geschlachteten ausgewachsenen Hausschweinen werden auf dem Präpariertisch ausgebreitet und mit Flavinalkohol desinfiziert. Nach steriler Abdeckung wird die Haut über eine etwa 10 cm breite Holzbohle gelegt und von zwei Schwestern manuell so straff gespannt, daß der Arzt mit dem Humby-Messer Epidermislappen von einigermaßen gleicher Schichtdicke gewinnen kann (nach unserer Schätzung schwankt die Schichtdicke zwischen 0,2 und 0,5 mm). Lappengröße und Schichtdicke hängen von der Geschicklichkeit des Chirurgen ab. Die so gewonnenen Präparate werden in Sulfonamidlösung und anschließend in Antibiotikalösung gespült, auf Gazestreifen gerollt und in Petrischalen gelegt. Die Lagerung erfolgt im Kühlschrank bei + 4° C und soll 14 Tage nicht überschreiten.

ŠIMKO bemerkt selbstkritisch zum Problem der Sterilität des biologischen Verbandes, daß vielfach nicht zu entscheiden sei, ob es sich bei einem Patienten um eine autochthone Wundinfektion oder um eine sekundär durch die Schweinehaut induzierte Verkeimung handele. Insbesondere aus diesem Grunde und erst in zweiter Linie aus Gründen der Reservehaltung sieht ŠIMKO in der lyophilisierten Schweinespalthaut einen wesentlichen Fortschritt. Neben den üblichen Indikationen wurden in Košice Transplantatentnahmestellen mit Schweinehaut behandelt und sofortige Schmerzfreiheit erreicht. Immunologische Komplikationen wurden bei Anwendung dieses Präparates nicht beobachtet; entsprechende Untersuchungen allerdings auch nicht angestellt.

Abb. 15



Abb. 16



Technik der Schweinespalthautgewinnung und Konservierung nach ŠIMKO, Košice, ČSSR.
Erläuterung siehe Text.

Abb. 17



Abb. 18



Technik der Schweinespalthautgewinnung und Konservierung nach ŠIMKO, Košice, ČSSR.
Erläuterung siehe Text.

Abb. 19



Abb. 20



Technik der Schweinespalthautgewinnung und -konservierung nach ŠIMKO, Košice, ČSSR.
Erläuterung siehe Text.

Daß selbst die sehr antigenreiche Schweineepidermis in der nativen Form, wie sie in Kosice angewendet wird, keine klinisch faßbaren Immunreaktionen auslöst, findet eine zumindest partielle Erklärung in den Untersuchungsergebnissen von HARDIN (zit.n. 111).
Der Verfasser stellt fest, daß die Transplantatnekrose u. a. durch Aktivierung der Hautenzyme ausgelöst wird. Diese Enzymaktivierung wiederum ist Folge der Antigen-Antikörper-reaktion. Der Enzymgehalt ausgewachsener Schweinehaut ist aber fast der niedrigste aller bekannter Tierhäute überhaupt und wesentlich niedriger als der Enzymgehalt menschlicher Haut. Einen weiteren Grund für die geringe Antigenität sehen wir in der fehlenden Vaskularisierung sowohl nativer wie auch lyophilisierter Schweinespalthaut; KÖHNLEIN (111) traf als Folge seiner Experimente die gleiche Feststellung. Er vermutete, daß die Schweinehaut durch Diffusion ernährt wird.
Während ŠIMKO die Aufbereitung der Schweinespalthaut ganz offensichtlich in Analogie zur Leichenhautgewinnung betreibt, ging KÖHNLEIN in Zusammenarbeit mit der Firma Braun/Melsungen (BRD) einen Schritt weiter. 1967 legte die Firma ein Schweine-spalthautpräparat vor, das in steriler Lösung konserviert und in eine Folientasche eingeschweißt war (Abb. 21).

Abb. 21



In Flüssigkeit konservierte sterile Schweinehaut der Fa. Braun, Melsungen, BRD.

Die Lagerungsdauer betrug maximal 6 Monate. Die Entwicklung der Konservierungstechnik fand ihren vorläufigen Abschluß, als 1971 von der Arizona Burn Treatment Skin Bank+) auf der Grundlage der Arbeiten von SONG und BROMBERG (28, 217) eine lyophilisierte Schweinespalthautkonserve auf den Markt gebracht wurde. Weitere Firmen des kapitalistischen Wirtschaftsgebietes schlossen sich dieser Entwicklung an (s.S. 42).
Im sozialistischen Wirtschaftsgebiet gibt es gegenwärtig keine Produktion lyophilisierter Schweinespalthaut.
HACKETT und BOWEN (80) vergleichen 1974 lyophilisierte Humanhaut mit gefriergetrockneter Schweinespalthaut industrieller Produktion und stellen fest, daß letzterer der Vorzug zu geben sei: "Schweinehaut ist leichter zu verarbeiten und in großen Mengen verfügbar. Ihr Deckungseffekt ist dem der Humanhaut vergleichbar. Lyophilisierte Humanhaut hat den Nachteil, sich beim Wechsel des Verbandes gelegentlich in zwei Schichten zu teilen. Wird die auf der Wunde verbleibende dünne Schicht übersehen, ist der "take" des Autografts behindert."
Der Lyophilisierung wird unter Bezug auf Arbeiten von CHAMBLER und SACHS (36) eine hemmende Wirkung auf die Antigenität zugeschrieben. Die Autoren werten schließlich die lyophilisierte Schweinespalthaut als besten temporären Hautersatz nach der Allotransplantation gewebstypisierter Haut. Sie kommen jedoch zu dem bemerkenswerten Schluß:
"In spite of the many advantages shown to be associated with this method of treatment, it is still virtually unused in Great Britain and in many other parts of the world."
Zusammenfassende Beurteilung:
Schweinehaut ist nach dem aktuellen Wissensstand das am besten geeignete Ausgangsmaterial für die Herstellung biologischer Verbände. In der Form lyophilisierter Schweinespalthaut ist das Präparat garantiert steril und erfüllt die klinischen Anforderungen, wie gute Haftkraft, lange Verweildauer auf Wunden, immunologische Unbedenklichkeit, weitgehend.

+) Das Präparat "Porcine" dieser Firma kostete 1972 pro square foot (30,4 x 30,4 cm) 25 Dollar. WOOD und HALE (268) haben errechnet, daß eine einmalige Deckung der Verbrennungsfläche eines 44 % verbrannten Mannes 129 Dollar kostete.

Besonders hervorzuheben ist die fehlende Gefäßkonnektion zwischen Verband und Wundgrund bei erhaltener Haftkraft. Hier liegt die Ursache für die lange Verweildauer, die gute "Wundkonditionierung" zur Autotransplantation und die nahezu fehlende immunologische Reaktion. Eine schwach antigene oder desantigenisierte Schweinespalthaut bietet daher die Chance, dem immunologisch diktierten Trend zum häufigen Verbandwechsel entgegenzuwirken und zumindest bei sauberen oder nur gering infizierten Wunden lange Liegezeiten zu erreichen. Die lyophilisierte Schweinespalthaut ist der einzig verfügbare biologische Verband animalischen Ursprungs, der allen logistischen Anforderungen voll entspricht. Der Rohstoff ist billig und im Inland in unerschöpflichem Ausmaß vorhanden. Das Präparat ist in beliebigen Ausmaßen und größeren Mengen herstellbar. Die Art der Konservierung erlaubt die Langzeitlagerung ohne besondere Lagerungsbedingungen. Das Präparat ist einfach anwendbar. Seinem Einsatz, auch unter primitiven Bedingungen, steht nichts im Wege. Ein wünschenswerter direkter Vergleich verschiedener Präparate aus dem kapitalistischem Wirtschaftsgebiet mit unserer Eigenentwicklung war uns bisher nicht möglich.

5.6. PUR-Schaumstoffe

Immer wieder sind Versuche unternommen worden, aus Materialien chemischen Ursprungs biologische Verbände herzustellen, die deren physiologische Vorteile bieten, ohne ihre logistischen und immunologischen Nachteile aufzuweisen. Bereits vor der Entwicklung der Kollagenfolien waren Kunststoffe zur Wunddeckung herangezogen worden.
TEFLON, DACRON und IVALON wurden als gewirkte Gewebe oder Filze auf Wunden gebracht (111, 257).
Diese netzigen Strukturen wurden jedoch schnell von Granulationen durchwachsen und so innig mit der Wunde verbunden, daß ihre Ablösung wiederum chirurgische Intervention erforderte.

Neben diesem "mechanischen" Mißerfolg wurden außerdem Fremdkörperreaktionen registriert. Seit etwa 1973 vertreibt die Firma Parke, Davis and Company, Detroit, Michigan/USA, einen synthetischen Hautersatz unter dem Namen "Epigard®" (in der BRD "Aeroplast®spezial", US-Patent 3.648.692). Es handelt sich um einen mikroporösen zweischichtigen Kunststoff ohne medikamentöse Imprägnierung (Abb.22).



PUR-Schaumstoffverband der Fa. Parke-Davis, USA.

Die der Wunde zugewandte Seite besteht aus Polyurethan-Schaum mit netzartiger Hohlraumstruktur. Die Außenschicht bildet eine dünne Polytetrafluoräthylenfolie (Teflon). Diese Folie ist bei einer Porengröße von 0,25 Mikron zwar luftdurchlässig, verhindert jedoch die Invasion von Bakterien und umgekehrt den Austritt von Wundsekreten. Das Material ist nach den Angaben des Herstellers immunologisch inaktiv.

BOHMERT (24, 109), der seinerzeit die amerikanischen Versuche mit fetaler Kalbshaut in der BRD fortführte, berichtete 1976 und 1977 über seine Erfahrungen mit diesem temporären Hautersatz.
Zunächst wurden an 120 Sprangue-Dawley-Ratten Modellversuche unternommen. Epigard war am 2. - 3. Tag fest mit dem Wundgrund verbunden. Am 3. Tag kommt es beim Abziehen des Verbandes zu punktförmigen Blutungen. Nach 8 - 9 Tagen ist das Material so fest mit dem Wundbett verwachsen, daß ein Ablösen ohne grobe Verletzung nicht mehr möglich ist. Bei klinischer Anwendung zeigt Epigard ein identes Verhalten. Bei entzündetem Wundgrund besteht zwischen Schaumstoff und Wundbett ein Leukozytenwall, der ein Haften auf dem Wundgrund verhindert, so daß es zu keinem Einwachsen von Granulationen kommen kann.
Nach häufigem (täglichem) Verbandwechsel verschwindet der Leukozytenwall und es läßt sich wieder das Einwachsen des Granulationsgewebes in den Schaumstoff registrieren.
Nach der so erreichten Säuberung der Wunde wird der Verbandwechsel nach jeweils 48 Stunden nötig. Als Indikationen für Epigard werden genannt:
infizierte alte Verbrennungswunden,
infizierte Ulcera cruris,
infizierte Strahlenulcera,
schlecht heilende rezidivierende Wunden, z.B. in Narbengewebe,
Stimulierung von Granulationen über bradytrophem Gewebe,
z. B. bei periostentblößtem Knochen oder denudierten Sehnen.
Im Vergleich mit Schweinehaut kommt BOHMERT zu dem Urteil, daß Epigard schneller einen brauchbaren Granulationsrasen zur Aufnahme des Autotransplantates schafft. Die Vergleichsbedingungen werden nicht angegeben.
Einen definierten Vergleich zwischen Epigard und frischer sowie frisch gefrorener Schweinespalthaut hatte BRUCK (30) bereits 1973 vorgenommen.
Bei 24 Patienten zwischen 11 und 68 Jahren mit vorwiegenden Vollschichtverbrennungen von 3 - 68 % wurde Epigard und Schweinespalthaut nach der Nekrektomie in "Juxtaposition" auf die gleichen Wunden aufgebracht. Auf diese Weise diente jeder Patient als seine eigene Kontrolle.

Die Verbände wurden täglich gewechselt, bis die Qualität der Granulationen eine Verlängerung des Intervalls auf 2 - 5 Tage zuließ. Dieser Rhythmus wurde bis zur Autotransplantation beibehalten. Die Prüfung geschah durch klinischen Vergleich des Zustandes der Wunde und des Annehmens von Autotransplantaten sowie durch bakteriologische Befunde und periodische Wundbiopsien. Es wurde festgestellt, daß der Zustand der Wunde sich unter beiden Präparaten gleichsinnig verhielt. Die Haftung auf den Wunden war häufig besser bei Epigard. Autotransplantate heilten in gleichem Prozentsatz komplikationslos ein. Die bakteriologischen Untersuchungen zeigten keine signifikanten Differenzen. Mit Wundbiopsien konnten keine retinierten Fragmente des jeweiligen temporären Hautersatzes nachgewiesen werden. Erfahrungen in der Ulcus-cruris-Therapie mit Epigard teilt GILLIET (68) mit. Die initial schlechte Haftung bei infizierten Wunden wurde auch von ihm beobachtet. Es wird empfohlen, vor Auflegen der Folie während 6 - 12 Stunden Umschläge anzuwenden. Insgesamt erscheint dem Autor die Anwendung von Epigard etwa ebenso erfolgversprechend wie die Benutzung allogener Haut, wobei Epigard Vorteile aufweist durch fehlende Immunisierung und kürzere Hospitalisierungsdauer. ".....dies rechtfertigt den Gebrauch von Epigard trotz der relativ hohen Kosten."
Berichte anderer Autoren (222) bestätigen die vorstehenden Erfahrungen.
In der ČSSR ist ein ähnlicher biologischer Verband entwickelt worden. Die Abteilung für plastische Chirurgie in Brno in Kooperation mit dem Nationalen Textiluntersuchungsinstitut in Liberec stellte unter Beteiligung von zwei weiteren Chirurgischen Kliniken in Brno 1973 einen neuen synthetischen Wundverband vor, der Synkryt genannt wurde. Auch hier handelt es sich um eine Zweischichtfolie. Die der Wunde zugewandte Seite besteht aus porösem Polyurethanschaum, die abschließende Folie aus Acrylat in Form eines textilen Netzes.

Erste klinische Erfahrungen (206) lassen identische Eigenschaften wie Epigard erwarten. Eine industrielle Fabrikation läuft gegenwärtig in der ČSSR an.
In der DDR wird an der Entwicklung eines synthetischen temporären Hautersatzes gearbeitet.
Zusammenfassende Beurteilung:
Die industrielle Herstellung, primäre Sterilität und Resterilisierbarkeit sowie einfache Lagerungsbedingungen und schließlich Anwendungsmöglichkeit auch unter primitiven äußeren Bedingungen weisen den PUR-Schaumstoff unter logistischen Aspekten als ideales Material aus. Über den Schwierigkeitsgrad des technologischen Prozesses sowie über Produktionskosten kann nichts ausgesagt werden.
Sehr vorteilhaft ist offenbar die schnelle Reinigung auch stark infizierter Wunden unter häufig gewechseltem PUR-Verband.
Hier liegt das bevorzugte Anwendungsgebiet. Dagegen ist die längerfristige Abdeckung primär steriler oder geringfügig infizierter Wundflächen durch die schnelle und intensive Kapillareinsprossung problematisch.
Die immer wieder kritisierte kurze Liegedauer immunologisch aktiver biologischer Verbände wird von PUR-Schaumstoff noch unterboten. Damit wird eine grundsätzliche Forderung an temporäre Hautersatzstoffe - lange Liegezeiten ohne Gefäßkonnektion bei Förderung der Epithelisierung - nicht erfüllt.
Unbefriedigend bleibt auch die lakonische Feststellung, der Stoff sei immunologisch inaktiv. Das Ausbleiben klinischer Rejektionszeichen ist bei dem notwendigen häufigen Wechsel ohnehin erwartbar. Unsere Erfahrungen mit desantigenisierter lyophilisierter Schweinespalthaut zeigen jedoch, daß fehlende Abstoßungsreaktionen keineswegs diskrete Immunreaktionen ausschließen, die mit geeigneten Methoden nachweisbar sind.
Obwohl Polyurethan in der kosmetischen Chirurgie mit Erfolg seit langem angewendet wird, sollte die immunologische Unbedenklichkeit besser dokumentiert werden. Unseres Erachtens muß ausgeschlossen werden, daß PUR weder als Hapten noch als Vollantigen wirkt.

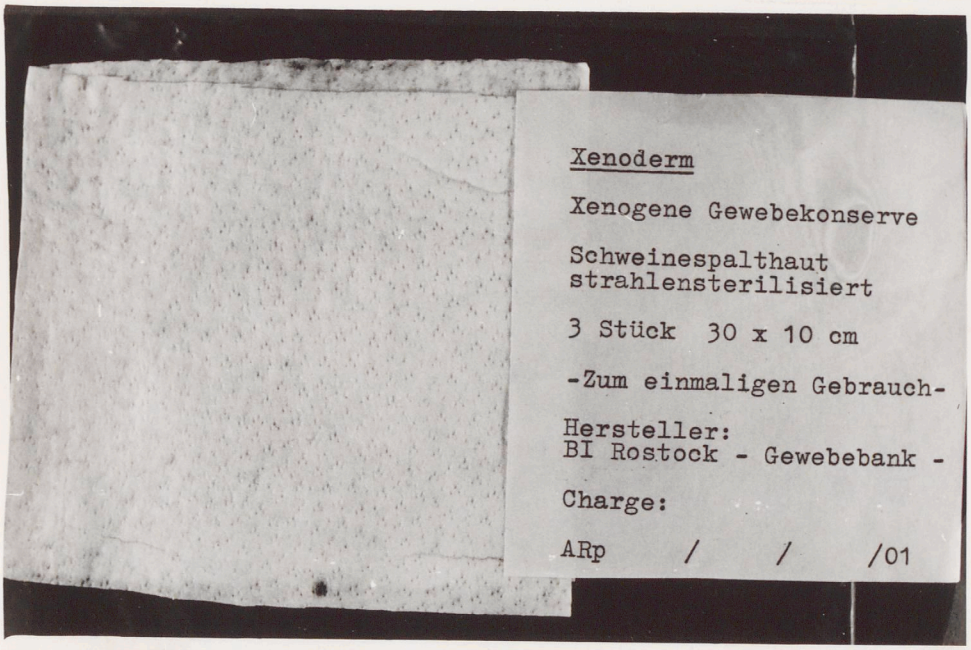
Eine unbekannt große Zahl chemischer Verbindungen stellt primär ein Halbantigen dar, das über verschiedene Mechanismen, z. B. die "Eiweißschienung", zum Antigen komplettiert wird. JÄGER (93) trifft dazu die Feststellung, daß Chemikalien bevorzugt auf entzündeten Wundflächen Antigencharakter gewinnen können. Ob Polyurethane a priori Antigenfunktion ausüben können, ist uns unbekannt. Hingewiesen sei in diesem Zusammenhang auf ihre chemische Struktur, für die Peptidbindungen charakteristisch sind - die typischen Bindungselemente der Proteine.
Ungeachtet der vorstehenden Bedenken ist PUR-Schaumstoff gegenwärtig zweifellos das einzige ernstzunehmende Konkurrenzmaterial für das von uns entwickelte Schweinespalthautpräparat. Eine Vergleichsstudie sollte daher angestrebt werden.

6. Bereitstellung temporären Hautersatzes in der DDR

Die lyophilisierte desantigenisierte Schweinespalthaut ist im Bezirksinstitut Rostock unter Bedingungen entwickelt worden, die lediglich eine Produktion im Labormaßstab zulassen. Unter anderem waren wir bei der Gefriertrocknung an die im Institut vorhandene Technologie gebunden.
Der Wabeneinsatz der TG 15 vom VEB Hochvakuum Dresden läßt nur die **Gefriertrocknung** in Blutkonservenflaschen zu (s.Abb. 13). Damit ist nicht nur die Größe der Einzelpräparate limitiert, sondern auch die Produktionskapazität eng begrenzt. Außerdem stehen - logistisch gesehen - Verpackungsvolumen und -gewicht in außerordentlich schlechtem Verhältnis zum Inhalt.
Dessen ungeachtet war es auf diese Weise möglich, ohne Investitionen experimentelle wie klinische Prüfungen zu sichern und darüber hinaus den gezielten therapeutischen Einsatz unseres Präparates nicht nur in der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock, sondern in einer Reihe von Kliniken der DDR zu sichern. Inzwischen wird von uns auf der Grundlage eines Beschlusses des Ministeriums für Gesundheitswesen die Überführung in die industrielle Produktion vorbereitet.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Apothekenwesen der DDR (Dr. Stange) ist eine neue Verpackungstechnologie entwickelt worden. Das Präparat wird strahlensterilisiert in Polyäthylendoppelbeuteln verschweißt vorliegen (Abb. 23). Die Lagerungsdauer soll mindestens 5 Jahre betragen (vergleichbare US-amerikanische Präparate haben eine Lagerungsdauer von einem Jahr).

Abb. 23



Prototyp der Verpackung lyophilisierter desantigenisierter Schweinespalthaut in Polyäthylendoppelbeuteln.
Inhalt 3 Präparate a 10 x 30 cm strahlensterilisiert.

7. Schlußfolgerungen für den sozialistischen Gesundheitsschutz

7.1. Die Bedeutung biologischer Verbände in der Therapie einzelner Verbrennungsfälle

Die Einführung der Schweinespalthaut als temporärer Hautersatz bringt eine Reihe von Vorteilen mit sich:

1. Die Heilungschancen für den Verbrennungspatienten werden verbessert. Die Vorteile sind sowohl objektiver wie auch subjektiver Natur.
2. Die Hospitalisierungsdauer kann verkürzt werden.
3. Wertvolles humanes Hautmaterial muß nicht mehr als biologischer Verband verbraucht werden. Krankschreibungen und Hospitalisierungen von Lebendspendern entfallen. Humane Leichenhaut kann nach Gewebstypisierung und homovitaler Tieftemperaturkonservierung histokompatibel transplantiert werden.
4. Allogene Hauttransplantation und biologische Verbände sind in der Verbrennungstherapie keine konkurrierenden Faktoren. Ihr sinnvoll abgestimmter gemeinsamer Einsatz kann den Therapieerfolg zusätzlich steigern.
5. Die Herstellung biologischer Verbände ist eine Aufgabe der Industrie. Die Bereitstellung histokompatibler Hautallotransplantate wird dagegen eine Aufgabe des Transfusionsdienstes der DDR sein. Durch diese neue Stufe der Arbeitsteilung werden Ärzte und mittleres medizinisches Personal der Fachrichtung Chirurgie von Arbeiten zur Eigenerzeugung temporären Hautersatzes befreit. Neben diesem rationalisierenden Effekt werden den Therapeuten Präparate in die Hand gegeben, die eine höhere Sicherheit in der Anwendung gewährleisten.
6. Über den Einsatz bei Verbrennungskranken hinaus gewinnt lyophilisierte desantigenisierte Schweinespalthaut erhebliche Bedeutung bei der Deckung traumatischer Hautläsion und der erfolgversprechenden Behandlung der "Volkskrankheit" Ulcus cruris.

7.2. Die Bedeutung biologischer Verbände bei einem Massenanfall von Geschädigten

Die eingangs dargelegten Zahlen und Charakteristika der Geschädigtenstruktur eines potentiellen Krieges machen die intensiven Anstrengungen verständlich, die in verschiedenen Ländern unternommen werden, um einen geeigneten biologischen Verband zu finden, der auch militärmedizinischen Anforderungen genügt. Diesem Ziel diente unter anderem auch das "Zoograftprogramm" des USA-Verteidigungsministeriums.
Eine offenbare Fehlentwicklung war dabei die fetale Kalbshaut, da sie keine der logistischen Anforderungen erfüllte.
Die desantigenisierte lyophilisierte Schweinespalthaut kann die grundsätzliche Forderung der Militärmedizin, "eine entsprechende Bevorratung transplantationsfähiger Haut für den militärischen Einsatzfall zu schaffen" (261), ohne weiteres erfüllen. Die Eigenschaften dieses Präparates lassen eine schnelle Bildung einer beliebig hohen Staatsreserve, ohne besondere Anforderungen an die Lagerbedingungen, zu. Der wesentliche volkswirtschaftliche Vorteil dieses Produktes liegt darüber hinaus in der Möglichkeit, vor dem arzneimittelrechtlich festzulegenden Verfallsdatum eine Wälzung der Vorräte so vorzunehmen, daß der ständige Bedarf des zivilen Sektors gedeckt wird. Die primäre Sterilität und die einfache Rehydrierung der Schweinehaut ermöglichen eine Anwendung auch unter primitiven äußeren Bedingungen. Die Rehydrierung kan z. B. im Polyäthylenbeutel erfolgen. Diese einfache Handhabung kommt auch der ebenfalls von militärmedizinischer Seite erhobenen Forderung entgegen, angesichts der großen Bedeutung thermischer Schäden in einem eventuellen Krieg, auch nichtchirurgische Ärzte und mittleres medizinisches Personal mit den Grundlagen der Behandlung von Verbrennungen stärker vertraut zu machen (74,261). Schließlich ist der notwendige Transportaufwand sowohl hinsichtlich des Gewichtes als auch des Volumens bei der von uns gewählten Verpackungstechnologie äußerst gering.

Unter dem strengen feldchirurgischen Behandlungsregime wird die qualifizierte und spezialisierte chirurgische Hilfe den Verbrennungsgeschädigten in der Lazarettbasis erwiesen.
Es soll jedoch erwähnt werden, daß der Einsatz der Schweinespalthaut auf dem Verbandplatz berechtigt erscheint, wenn bei kombinierten Schäden Quetschungen, Scherverletzungen oder ähnliche traumatische Hautdefekte primär gedeckt werden sollen. Bei der Bewältigung der feldchirurgischen Versorgung eines Massenanfalls von Geschädigten sehen wir den entscheidenden Vorteil der Schweinespalthaut gegenüber den PUR-Schaumstoffen in der Möglichkeit, lange Zeiträume ohne Verbandwechsel zu überbrücken.

8. Zusammenfassung

In der Therapie der Verbrennungskrankheit kommt dem definitiven Wundverschluß eine zentrale Bedeutung zu. Bei ausgedehnten Verbrennungen ist mit Hilfe der autogenen Hauttransplantation nicht mehr die gesamte Wundfläche primär zu decken.
Das fehlende Integument schafft die Prämissen für die Verbrennungskrankheit - Verlust von Wasser, Wärme und Proteinen sowie Schutzlosigkeit vor bakteriellen Infektionen.
Einen weitgehenden Ersatz für die Autotransplantation bietet die Transplantation allogener Haut. Ein Programm für die histokompatible Transplantation tieftemperaturkonservierter Haut im DDR-Maßstab wird vorgelegt. Temporärer Hautersatz in Form biologischer Verbände hat seine besondere Bedeutung in der Überbrückung des Intervalls zwischen Nekrektomie und Transplantation. Ein von uns entwickelter biologischer Verband - lyophilisierte, desantigenisierte Schweinespalthaut - wird vorgestellt und mit anderen Materialien, die international angewendet werden, verglichen.
Die Bedeutung dieses biologischen Verbandes unter zivilen und militärmedizinischen Bedingungen wird dargelegt.

9. Literaturnachweis

1. ACS/NIH Organ transplant registry second scientific report:
The tenth report of the human renal transplant registry
JAMA 221, 1489-1491 (1972)

2. Ahnefeld, F.W., C. Burri, W. Dick und M. Halmágyi:
Prophylaxe und Therapie bakterieller Infektionen
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, NewYork (1975)

3. Ahnefeld, F.W. und R. Dölp:
Die Soforttherapie des Verbrennungsschocks
Arb.-Med., Soz.-Med., Arb.-Hyg. 5, 49 - 51 (1970)

4. Albert, F. und G. Lejeune:
Über die verlängerte Lebensdauer der Haut-Homotransplantation
Langenbecks Arch. 292, 807 - 809 (1959)

5. Andina, F.:
Die freien Haut-Transplantationen einschließlich der Frage der Homoio-Transplantation
Ergebn. Chirurgie u. Orthop. 38, 177 - 285 (1953)

6. Arturson, G.und Wallenius, G.:
Hypercoagulability of blood after burn trauma in rats
Acta chirurgica scand. 128, 304 - 345 (1964)

7. Axhausen, W.:
Zur freien Hautüberpflanzung auf granulierende Wunden
Zbl. Chirurgie 75, 24 - 32 (1950)

8. Baar, S. and D.J. Arrowsmith:
Thermal damage to red cells
J. clin. Pathol. 23, 572 (1970)

9. Barthold, G. und W. Wehrheim:
Theoretische Überlegungen und praktische Erfahrungen bei der Verwendung der Cutistransplantation nach E. Rehn
Zbl. Chirurgie 77, 705 - 709 (1952)

10. Batchelor, J.R. and M. Hackett:
HL-A matching in treatment of burned patients with skin allografts
Lancet II 581 - 583 (1970)

11. Baxter, C.:
The currents status of burn research
J. Trauma 14, 1 - 6 (1974)

12. Bell, C.C.jr., B.W. Haynes jr. and D.M. Hume:
Clinical and experimental studies in fetal
Surg. Forum 10, 857 - 860 (1960)

13. Berger, A., G. Meissl and H. Millesi:
Early excision of third degree burned skin areas under bioptical control
in: R. Vrabec, Z. Konickŏva, J. Moserová (Herausgeber) Basic problems in burns
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague (1975)

14. Berger, A., H. Millesi and G. Meissl:
Estimation of burned depth for primary excision by an enzymatic method
IV. International Congress on Burn Jnjuries
Buenos Aires (1974)

15. Berggren R.B. and H.B. Lehr:
Clinical use of viable frozen human skin
JAMA 194, 149 - 151 (1965)

16. Bertrams, J., O. Thraenhardt, W. Luboldt und E. Kuwert:
Histokompatibilitäts- (HL-A) Antigene bei 1000 Blutspendern. Ein Beitrag zum Aufbau einer Thrombozyten-Leukozyten- und Knochenmark-Spenderbank
Z. Immun.-Forsch. u. exper. Ther. 148, 73 - 91 (1974)

17. Billingham, R.E. and L. Brent:
Further attempts to transfer transplantation immunity by means of serum
Brit. J. Exper. Path. 37, 566 - 569 (1956)

18. Birke, G. und S.Ø. Liljedahl:
Nierenschädigungen bei ausgedehnten Verbrennungen mit Berücksichtigung der Behandlung mit Rheomacrodex
Schweiz. med. Wochenschr. 96, 525 - 533 (1966)

19. Bläker, F. und K. Fischer:
Die Transplantationsimmunität
Monatsschr. Kinderheilkd. 116, 552 - 555 (1968)

20. Blocker, T.G. jr., J.A. Bass and S.R. Lewis:
General aspects of microbial growth in the burn wound
Amer. J. Surg. 95, 309 - 311 (1958)

21. Blocker, T.G. jr., S.R. Lewis and J.S. Jacobson:
Bacterial contamination and infection in the severely burned patient
Texas State J. Med. 55, 358 - 360 (1959)

22. Bohmert, H.:
Hautersatz bei Verbrennungen mit Spalthautnetz-präparaten und Xenotransplantaten
Hefte zur Unfallheilkunde 116 (1974)

23. Bohmert, H.:
Die Therapie schwerer Verbrennungen
Münch. med. Wochenschr. 115, 395 - 399 (1973)

24. Bohmert, H.:
Epigard als temporärer Hautersatz bei Verbrennungswunden
Med. Welt 28, 826 - 831 (1977)

25. Boswick, J.A. and N.H. Stone:
Methods and materials in managing the severely burned patient
Surg. Clin. North Amer. 48, 177 - 190 (1968)

26. Braasch D. und G. Gössling:
Erythrozytendeformierung und Quellung durch Plasmafaktoren nach schweren Verbrennungen
Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen und Tiere 288, 1 - 11 (1966)

27. Braun, F., J. Holle, W. Kovac, A. Lindner und H.P. Spängler:
Untersuchungen über die Replantation autologer Vollhaut mit Hilfe von hochkonzentriertem Fibrinogen und Blutgerinnungsfaktor XIII
Wiener med. Wochenschr. 125, 213 - 219 (1975)

28. Bromberg, B.E., I.C. Song and M.P. Mohn:
The use of pig skin as a temporary biological dressing
Plastic & reconstr. Surg. 36, 80 - 86 (1965)

29. Brown, J.B., M.P. Fryer and P. Randall:
Postmortem homografts as "biological" dressings
Ann. Surg. 138, 618 - 630 (1953)

30. Bruck, H.M.:
Epigard - a new synthetic wound dressing: comparative cinical studies with porcine xenograft
in: R. Vrabec, Z. Konič̆kova, J. Moserova (Herausgeber) Basic problems in burns
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, NewYork
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague (1975)

31. Budrass, W.:
Zur Konservierung der menschlichen Haut
Langenbecks Arch. 292, 810-814 (1959)

32. Burget, A., P. Nathan, I.A. Holder und B.G. MacMillan:
The effect of a collagen dressing on contaminated surgical wounds in rats
Langenbecks Arch. 343, 69 - 73 (1976)

33. Burke, J. and J. Constable:
Systemic change and replacement therapy in burns
J. Trauma 5, 242 - 253 (1965)

34. Butterfield, W.J., A.M. Williams and E.J. Evans:
Effect of adrenocorticotropic hormone on the survival of homografts
Lancet I 737 - 742 (1952)

35. Cannon, B. and J.B. Brown:
Advances in skin grafting
Advances Surg. 2, 363 - 383 (1949)

36. Chambler, K. and A. Sachs:
The use of ETOX-lyophilised skin in burns
Brit. J. plast. Surg. 22, 210 - 215 (1969)

37. Cochrane, T.:
The low temperature storage of skin: Preliminary report
Brit. J. plast. Surg. 21, 118 - 125 (1968)

38. Colditz, J., W. Hartig, R. Keitel, W. Kothe und M. Schaumbeck:
Die Anwendung gefriergetrockneter (lyophilisierter) Eiweiße in der prä- und postoperativen Phase
Zbl. Chirurgie 94, 1375 - 1384 (1969)

39. Converse, J.M., W.H. Siegel and D.L. Ballantyne:
Studies in antigenic overloading with massive skin homografts in rats
Plastic & reconstr. Surg. 31, 9 - 15 (1963)

40. Damin, G.J., N.P. Couch and J.E. Murray:
Prolonged survival of skin homografts in uremic patients
Am. New York Acad. Sci. 64, 967 - 976 (1957)

41. Dausset, J., J. Colombani, L. Legrand, N. Feingold and F.T. Rapaport:
Genetic and biological aspects of the Hl-A-system of human histocompatibility
Blood 35, 591 - 612 (1970)

42. Demichow, W. P.:
Die experimentelle Transplantation lebenswichtiger Organe
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1963

43. Diem, E. und W. Wittels:
Zum gegenwärtigen Stand der Verbrennungsbehandlung
Wien. klin. Wochenschr. 87, 146 - 153 (1975)

44. Domschke, W. und H.G. Weber:
Konservierung explantierter Haut durch Na-Cu-Chlorophyllin in ε-Aminocapronsäure
Brun's Beitr. klin. Chirurgie 218, 157 (1970)

45. Dupertuis, S.M.:
An evaluation of skin grafts for hand coverage
J. Bone & Joint Surg. A 811 - 819 (1952)

46. Dupertuis, S.M.:
Skin grafting of the hand
Medical Press 5967, 277 - 281 (1953)

47. Eade, G.G.:
The relationship between granulation tissue bacteria and skin
Plastic & reconstr. Surg. 22, 42 - 45 (1958)

48. Elste, G.:
Das Vollhauttransplantat in der korrektiven Dermatologie
Aesthet. Med. 14, 63 - 73 (1965)

49. Escolar, J. und Ch. Mueller-Eckhardt:
Untersuchungen zur Identifizierung HL-A-spezifischer Antiseren für die Gewebetypisierung
Dt. med. Wochenschr. 96, 58 - 62 (1971)

50. Evers, G., H.A. Hackensellner, J. Näther und E. Seidler:
Kritische Untersuchungen zur Wertigkeit von Kieler Knochen und Ossar als Transplantationsmaterial
Dt. Gesundh.-Wesen 22, 2425 - 2429 (1967)

51. Evers, G., K.F. Lindemann und H.A. Hackensellner:
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zur Verwendung von Dreischichtkollagenfolie und homologer gefriergetrockneter Haut als Transplantationsmaterial
Z. exper. Chirurgie u. chirurg. Forsch. 2, 194 - 198 (1969)

52. Fedotenkow, A.G., L.A. Danilowa und I.P. Dischkant:
Konservierung von Haut mit der Methode der Trocknung aus dem gefrorenen Zustand
Probl. Gematol. i Perelivan. Krovi 9, 45 - 48 (1962)

53. Fedotenkow, A.G., L.A. Danilowa und L.D. Popowa:
Studium der histologischen Veränderungen von Leichenhaut im Prozeß der Konservierung in Flüssigkeiten
Probl. Gematol. i Perelivan. Krovi 6, 44 - 47 (1962)

54. Feller, I., J.D. Flora and R. Bawol:
Baseline results of therapy for burned patients
JAMA 236, 1943 - 1947 (1976)

55. Feller, I., and K. Crane:
Planning and designing a burn care facility
published by the Institute for Burn Medicine 200 North Ingalls, Ann Arbor, Michigan 48104, USA 1972

56. Feller, I., A.B. Viol, W. Callahan and J. Waldyke:
Use of vaccine and hyperimmune serum for protection against pseudomonas septicemia
J. Trauma 4, 451 - 456 (1964)

57. Feller, I. and C. Pierson:
Pseudomonas vaccine and hyperimmune plasma for burned patients
in: Müller, F.E. (Herausgeber)
Verbrennungskrankheit - Fortschritte in Klinik und Forschung, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1969

58. Festenstein, H., R.T.D. Oliver, A. Hyams, J.F. Moorhead, A.J. Pirrie, G.D. Pegrum and I.C. Balfour:
A collaborative scheme for tissue typing and matching in renal transplantation
Lancet II, . 389 - 391 (1969)

59. Fejgelmann, S.S., A.G. Laptschinskij und M.L. Moin:
Erhaltung der Lebensfähigkeit von Haut, die mit Formalin behandelt wurde
Bjull. eksper. Biol. i Med. 73 Nr. 5, 108 - 110 (1972)

60. Fidler, J.P., R.J. Rockwell, V.E. Siler, B.G. MacMillan and W.A. Altemeier:
Early laser excision of thermal burns in the white rat and miniature pig
Burns 1, 5 - 12 (1974)

61. Filipp, N.:
Ist Trasylol zur Gewebekonservierung brauchbar?
Chirurg 45, 500 - 502 (1974)

62. Fischer, H., W. Ax und H. Malchow:
Die Immunfabrik
Klin. Wochenschr. 47, 1019 - 1025 (1969)

63. Flamm, H., G. Kotsianos, W. Kovac und G. Wiedermann:
Die Beeinflußbarkeit der Überlebenszeiten von Haut-Homotransplantaten durch Antimetabolite
Wien. klin. Wochenschr. 74, 248 - 251 (1962)

64. Fouad, Z., H.C. Friederich und H. Tronnier:
Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Funktionsfähigkeit von Hauttransplantaten an Menschen
Arch. klin. u. exper. Dermatol. 236, 250 - 258 (1970)

65. Friemel, H., J. Brock, H.L. Jenssen, H. Köhler, U. Solga und G. May:
Zur Analyse der zellulären Immunität gegen Spenderantigene nach Nierentransplantation beim Menschen
Z. exper. Chirurgie u. chirurg. Forschung 8, 350 - 355 (1975)

66. Fünfhausen, G., F. Gaerisch und W. Schubert (Herausgeber):
Leitfaden des Transfusionswesens
Band 45 der Schriftenreihe der Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR - Verlag VEB Volk und Gesundheit, Berlin, 1974

67. Ganzoni, N. und J. Smahel:
Hauttransplantation
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 26, 156 - 164 (1970)

68. Gilliet, F.:
Behandlung von Ulcera cruris mit wiederholter Applikation von Epigard
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64, 592 - 594 (1975)

69. Glorr, M.:
Über die sekundäre Schrumpfung autologer freier Vollhauttransplantate
Z. Haut- u. Geschlechtskrankh. 49, 1031 - 1036 (1974)

70. Goldstein, I.M., H.J. Eyre, P.I.Terasaki, E.S.Henderson and R.G. Graw jr.:
Leukocyte transfusions: Role of leukocyte alloantibodies in determining transfusion response
Transfusion 11, 19 - 24 (1971)

71. Gottlob, R., A. Berger und R. Strassl:
Thermographische Untersuchungen der Hautdurchblutung bei chirurgischen Eingriffen. III. Das Anheilen genähter oder mit Rasterkleber fixierter Hauttransplantate
Acta chirurg. Austriaca 4, 76 - 79 (1972)

72. Grözinger, K.-H. und I. Joppich:
Mikrohautläppchen zur Deckung ausgedehnter Verbrennungen
Chirurg. Praxis 12, 107 - 111 (1968)

73. Grözinger, K.-H. und I. Joppich:
Eine neue Methode zur Versorgung ausgedehnter Verbrennungen
Pädiat. Praxis 8, 280 - 284 (1969)

74. Grohmann, W.:
Dringliche Maßnahmen bei der Erstversorgung Verletzter und beim Massenanfall von Geschädigten
Z. Militärmed. 4, 276 - 281 (1963)

75. Hackensellner, H.A.:
Organisation und Leistungen einer auf der Basis der Gefriertrocknung arbeitenden Gewebebank
Acta Chir. plast. 5, 260 - 265 (1963)

76. Hackensellner, H.A.:
Gefriergetrocknete Dura - ein wertvolles Transplantationsmaterial
Klin. Med. 17, 599 - 603 (1962)

77. Hackensellner, H.A.:
Arbeitsweise und Leistungen der Gewebebank am pathologischen Institut der Humboldt-Universität als Zentraler Gewebebank der DDR
in: Kettler, L.H. und H.J. Serfling
Gewebekonserven I u. II
VEB Verlag Volk und Gesundheit 1965

78. Hackensellner, H.A. und J. Näther:
Organisation und Leistung der Gewebebank am Pathol. Institut der Humboldt-Universität zu Berlin
Dt. Gesundh.-Wesen 18, 181 - 188 (1963)

79. Hackett, M.E.J.:
Preparation, storage and use of homograft
Brit. J. Hosp. Med. 3, 272 - 284 (1975)

80. Hackett, M. and J. Bowen:
Preliminary report on the comparative use of lyophilised homografts and xenografts in the closure of raw areas
Brit. J. Surg. 61, 472 - 429 (1974)

81. Hässig, A.:
Immunglobuline und Infektabwehr
Wiener med. Wochenschr. 114, 803 - 808 (1964)

82. Hait, M.R., O.A. Battista and R.B. Stark:
Micro crystalline collagen as a biologic dressing, vaxcular prothesis and hemostatic agent
Surg. Forum 20, 51 - 53 (1969)

83. Haynes jr., B.W.:
Early excision and grafting of large burns
Ann. Surg. 169, 736 - 747 (1969)

84. Hermann, G. und J. Parameritis:
Bestimmung der Immunantwort im allogenen System mit Hilfe der Immunzytoadhärenz
Münchener med. Wochenschr. 115, 1985 - 1987 (1973)

85. Hermans, R.P.:
Primary excision of full thickness burns up to 40 P.c. of body surface followed immediately by micro or meshgrafts
in:R. Vrabec, Z. Konickova, J. Moserova
Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medial Press, Prague 1975

86. Heymer, A., D. Ricken und E. Letterer (Herausgeber):
Organtransplantation - Immunologie und Klinik
F.K. Schattauer-Verlag,Stuttgart - New York 1969

87. Hishimoto, K. R.J. Rockwell and R.A. Epstein:
Laser wound healing compared with other surgical modalities
Burns 1, 13 - 22 (1974)

88. Hitzig, W.H.:
Immunosuppressive Therapie
Praxis 55, 61 - 64 (1966)

89. Jackson, D.:
Primary excision and grafting of large burns
Ann. Surg. 152, 167 - 189 (1960)

90. Jackson, D.:
Second thoughts on the burn wound
J. Trauma 9, 839 - 861 (1969)

91. Jackson, D. and P.A. Stone:
Tangential excision and skin grafting of burns
Brit. J. plastic Surg. 25, 416 - 426 (1972)

92. Jacoby, W., R. Fahlbusch, B. Mackert, B. Braun, J. Rolle und J. Schnell:
Überbrückung peripherer Nervendefekte mit lyophilisierten und desantigenisierten homologen Transplantaten
Münchener med. Wochenschr. 112, 586 - 589 (1970)

93. Jäger, L.:
Klinische Immunologie und Allergologie
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1976

94. Janzekovic, A.:
A new concept in the early excision and immediate grafting of burns
J. Trauma 10, 1103 - 1108 (1970)

95. Jeannet, M., A. de Weck, P.C. Frei, P. Grob, B. Horisberger and G. Thiel:
A cooperative kidney typing and exchange
Helvet. med. Acta 35, 239 - 247 (1970)

96. Johansson, S.A.:
Heparin and some coagulation factors in experimental burn injuries
Acta chirurg. scand. 128, 346 - 349 (1964)

97. Jordal, K.:
Proteinzufuhr in der parenteralen Ernährung in der Chirurgie
Wiener med. Wochenschr. 117, 60 - 65 (1967)

98. Jung, W.:
Versuch einer Homoio-Transplantation bei schwersten Verbrennungen 2. und 3. Grades
Zbl. Chirurgie 78, 599 - 601 (1953)

99. Juzbasić, D. und I. Prpić:
Der konservierte Cutislappen und seine klinische Anwendung - die Cutisbank
Chirurg 38, 264 - 267 (1967)

100. Karle, H.:
Elevated body temperature and the survival of red blood cells. A study on experimental pyrexia in rabbits
Acta med. scand. 183, 587 - 592 (1968)

101. Kari, P.:
Zur Technik von Hautläppchen-Transplantationen
Münchener med. Wochenschr. 101, 1575 - 1576 (1959)

102. Karow, A.M., G.J.M. Abonna and A.L. Humphries:
Organ preservation for transplantation
Little Brown and Company Boston 1974

103. Katan, E.:
Möglichkeiten der Versorgung mit Sanitätsmaterialien für Kriegsbedürfnisse
Vojnosan. Pregled 23/2, 121 - 124 (1966)

104. Keil, H.R.:
Erfahrungen in der lokalen Behandlung von Verbrennungen
Med. Welt 21, 445 - 447 (1970)

105. Kettler, L.H. und H.J. Serfling (Herausgeber):
Gewebekonserven - Band 1 und 2
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1965

106. Kidd, D.J.:
Stored amniotic membrane in the treatment of whole thickness skin loss
Canad. J. Serv. M. 11, 94 - 95 (1955)

107. Kiene, S., J. Roewer and H. Schill:
Unviable split pig skin preserve for biological wound dressing
IV. International Congress on Burn Jnjuries Buenos Aires 1974

108. Kiene, S., H. Schill, J. Roewer und U. Frick:
Lyophilisierte Schweinespalthaut als biologischer Verband
Zbl. Chirurgie 101, 1417 - 1430 (1976)

109. Kiffner, E. und H. Bohmert:
Erfahrungen mit Epigard, einem synthetischen Hautersatz, bei der Behandlung von Defektwunden
Fortschritte der Medizin 94, 861 - 864 (1976)

110. Klein, P. und R. Wienkötter:
Epithelzüchtung bei Verbrennungen
Chirurg 47, 400 - 404 (1976)

111. Köhnlein, H.E.:
Die Möglichkeiten der Homoio-Hetero- und Allo-Transplantation bei der Behandlung der Schwerstverbrannten
Hefte zur Unfallheilkunde 80, (1965)

112. Köhnlein, H.E.:
Grundlagen, Indikation und Technik der Hauttransplantation
Chirurg 38, 259 - 263 (1967)

113. Falkowski, St.:
Proby leczenia rozleglych ran oparzeniowych trysynowana skora swinska
Pol. Tyg. lek. 10, 529 - 530 (1955)

114. Köhnlein, H.E.:
Hauttransplantation und Hautersatz
Langenbecks Arch. 327, 1090 - 1106 (1970)

115. Koslowski, L.:
Verbrennungen und ihre Behandlung
Med. Welt 20, 1263 - 1269 (1969)

116. Koumans, R.K.J., P.S. Russel and J.F. Burke:
Survival of severely burned patients with intermediate duration skin transplantation and immuno suppression
in: R. Vrabec, Z. Konickova, J. Moserova (Herausgeber): Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press Prague 1975

117. Kubanyi, E.:
Anzeigen der Amnion-Transplantation
Zbl. Chirurgie 84, 223 - 226 (1959)

118. Kühne, H.H. und N. Kaiser:
Probleme der örtlichen Verbrennungsbehandlung
Chirurg. Praxis 14, 369 - 379 (1970)

119. Kuwert, E. und J. Bertrams:
Transplantationsantigene des Menschen:
Das HL-A-System
Dt. med. Wochenschr. 95, 1843 - 1847 (1970)

120. Lang, K.:
Biochemische Grundlagen der parenteralen Ernährung
Z. Allg. Med. 49, 616 (1973)

121. Lapchinski, A.G. and N.S. Lebedeva:
Transplantation of rabbit skin conserved by freezing in liquid nitrogen 60 - 196° C
Acta Chir. plast. 4, 89 - 101 (1962)

122. Lapchinski, A.G., N.S. Lebedeva and A.G. Einhorn:
Experimental transplantation of skin preserved freezing to - 196° C in liquid nitrogen
Ann. N.Y.Acad. Sci. 99, 891 - 906 (1962)

123. Largiadier, F., (Herausgeber):
Organtransplantation
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1966

124. Law, E.J., P.L. Nathan and B.G. MacMillan:
Clinical experience with porcine xenografts
Transactions of the Third international Congress on Research in Burns, Huber-Verlag Bern 1971

125. Lee, Y. C.:
Early heterografting of partial thickness burns
J. Trauma 12, 818 - 820 (1972)

126. Lehr, H.B., R.B. Berggren, P.A. Lotke and L.L. Coriell:
Permanent survival of preserved skin autografts
Surgery 56, 742 - 746 (1964)

127. Licht, W., G.A. Jutzler, U. Büch und Th.Hofmann:
Verbrauchskoagulopathie beim hämolytischen Transfusionszwischenfall
Dt. med. Wochenschr. 93, 344 - 349 (1968)

128. Lifschiz, W.L.:
Biologische Klassifikation isolierter und konservierter Gewebe
Klin. Chirurg. Kiev 4, 51 - 55 (1966)

129. Lifschiz, W.L.:
Anabiotitschna Konservazia Schkiri i gomoplastika ii pru opikach
Sedorowja-Verlag-Kiew 1970

130. Lindenschmidt, Th. O.:
Spezielle Probleme der Infusionstherapie
Chirurg 40, 145 - 151 (1969)

131. Lowbury, E.J.L., G.A.J. Ayliffe, A.M. Geddes (Herausgeber) and J.D. Williams:
Control of hospital infection
Chapman and Hall Ltd. London 1975

132. Lundsgaard-Hansen, P.:
Grundlagen der Therapie hämorrhagisch-traumatischer Schockzustände mit Plasmaersatzmitteln
Schweiz. med. Wochenschr. 98, 1273 - 1281 (1968)

133. Lutz, H.:
Behandlung des traumatischen und des Verbrennungsschocks
Med. Welt 22, 1195 - 1196 (1971)

134. MacMillan, B.G., E.J. Law and J.P. Fidler:
Excision of acute burns with immediate meshed autografting
in:R. Vrabec, Z. Konickova, J. Moserova (Herausgeber)
Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague 1975

135. Mahler, D. and M. Hackett:
Resurfacing of burns with preserved skin
Israel J. med. Sci. 8, 141 - 147 (1972)

136. Malberg, K.:
Gelöste und ungelöste Probleme der Transplantationstoleranz
Dt. Gesundh.-Wesen 28, 2257 - 2262 (1973)

137. Mandl, H., J. Holle und G. Freilinger:
Wert und Möglichkeit der Fremdhauttransplantation
Acta chirurg. austriaca 6, 136 - 139 (1974)

138. Marshall, V.R. and P.R. Knight:
The effect of skin allografts on the reticuloendothelial system
Transplantation 7, 347 - 359 (1969)

139. Martin, H. und L. Nowicki:
Erworbene hämolytische Anämien
Internist 7, 302 - 309 (1966)

140. May, H.:
Auto- und homoioplastische freie Hauttransplantation
Langenbecks Arch. 274, 215 - 224 (1953)

141. Mayr, W.R.:
Beitrag der Serologie zur Organtransplantation
Wiener klin. Wochenschr. 82, 21 - 28 (1970)

142. Mayr, W.R.:
Die klinische Bedeutung der leukozytären Isoantigene
Wiener klin. Wochenschr. 85, 373 - 378 (1973)

143. Mayr, W.R.:
Die Gewebetypen (Transplantationsantigene) in der Wiener Bevölkerung nebst Beschreibung eines 'neuen' Antigens
Wiener med. Wochenschr. 119, 593 - 594 (1969)

144. Mayr, W.R.:
Kreuzreagierende Antikörper im Bereich des HL-A-Systems der Transplantationsantigene
Schweiz. med. Wochenschr. 101, 361 - 363 (1971)

145. Mazzova, Eloisa, F. Sturla, L. Perla and J. Bernardello:
Biological dressing in an acute condition in the treatment of intermediate degree burns
IV. International Congress on Burn Jnjuries
Buenos Aires 1974

146. Medvedev, P.M.:
Auto- and homografts in treatment of trophic ulcers and chronic wounds
Vestnik Chirurgii Grekova 83, 60 - 65 (1959)

147. Meeh, K. von:
Z. Biol. 15, 425 - 458 (1879)

148. Meeker, J.A. and W.H. Snyder jr.:
Dermatome debridement and early grafting of extensive third degree burns in children
Surg. Gynecol. Obstet. 103, 527 - 534 (1956)

149. Mempel, W.:
Die gemischte Lymphozytenkultur in der immunologischen Spenderauswahl
Klin. Wochenschr. 50, 287 - 295 (1972)

150. Miescher, P.A. (Herausgeber):
Immunnosuppressive therapy
Proceedings of the International Wiesbaden Symposium 1972, Schwabe und Co., Basel 1972

151. Miller, T.A., W.A. Switzer, F.D. Foley and J.A. Moncrief:
Early homografting of second degree burns
Plastic & reconstr. Surg. 40, 117 - 125 (1967)

152. Monafo, W.W.:
The treatment of burns. Principles and practice
Warren H. Green, Jnc. St. Louis, Missouri, USA 1971

153. Moncrief, J.A., W.E. Switzer and L.R. Rose:
Primary excision and grafting in the treatment of third degree burns of the dorsum of the hand
Plastic & reconstr. Surg. 133, 305 - 316 (1964)

154. Muir, J.F.K. and T.L. Barclay:
Burns and their treatment
Lloyd-Luke (Medical books) LTD London 1974

155. Müller, F.E. (Herausgeber):
Verbrennungskrankheit - Fortschritte in Klinik und Forschung
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1969

156. Müller-Berghaus, G.:
Angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen: Biochemie und Physiologie der Blutgerinnung
Diagnostica 6, 114 - 118 (1973)

157. Müller-Ruchholtz, W.:
Grundlagen der Transplantationsimmunologie
Dt. med. Wochenschr. 96, 347 - 353 (1971)

158. Müller-Ruchholtz, W.:
Induktion und Erhaltung immunologischer Transplantattoleranz beim erwachsenen Organismus
Langenbecks Arch. 329, 732 - 742 (1971)

159. Näther, J. und H.A. Hackensellner:
Eine einfache und zweckmäßige Verpackung von gefriergetrocknetem Transplantationsmaterial
Zbl. Chirurgie 90, 736 - 737 (1965)

160. Nossal, G.J.V.:
Die Regulation der Immunantwort
Klin. Wochenschr. 47, 568 - 573 (1969)

161. Niederhuber, J. and I. Feller:
Permanent skin homografting in identical twins
Arch. Surg. 100, 126 - 128 (1970)

162. Oliver, R.T.D., J.A. Sachs and H. Festenstein:
Influence of HL-A matching, antigenic strength, and immune responseveness on autcome of 349 cadaver renal grafts
Lancet II , 1381 - 1385 (1972)

163. Palmer, B.:
Erfahrungen mit lebender, tiefgekühlter und lyophilisierter Spalthaut als biologischer Verband
Zbl. Chirurgie 99, 1101 - 1104 (1974)

164. Pernis, B.:
Celluläre Aspekte der Antikörpersynthese
Klin. Wochenschr. 47, 1013 - 1019 (1969)

165. Piana, T.:
Tentatiri di omotrapianti allogenici di cute in un grave esteso ustionato di III grado
Minerva dermatol. 41, 63 - 70 (1966)

166. Pichlmayr, R., Ph. Mikaśloff, K. Messmer, J.P. Rassat, J. Bomel, G. Tidow, A. Fateh-Moghadam, M. Junghans und W. Brendel:
Homologe Lebertransplantation beim Hund unter immunsuppressiver Behandlung mit Antilymphocytenserum
Z. ges. exper. Med. 146, 261 - 274 (1968)

167. Pichlmayr, R., W. Land, E. Wagner, J. Seiffert, A. Fateh-Moghadam, M. Eulitz und W. Brendel:
Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Spezifität von Antilymphozytenserum und ihrer Verträglichkeit
Klin. Wochenschr. 47, 628 - 632 (1969)

168. Pichlmayr, R.:
Prinzipien der immunsuppressiven Therapie
Langenbecks Arch. 329, 723 - 742 (1971)

169. Pichlmayr, R., W. Brendel, Ph. Mikaśloff, B. Wiebecke, J.P. Rassat, I. Pichlmayr, J. Bomel, A. Fateh-Moghadam, St. Thierfelder, K. Messmer, J. Descotes and M. Knedel:
Survival of renal and liver homografts in dogs treated with heterologous antilymphocyte serum
Advances in Transplantation, Munksgaard, Kopenhagen, 1967 147 - 154

170. Pichlmayr, R., W. Brendel, Gg. Beck., E. Schmittdiel, I. Pichlmayr, S. Thierfelder, A. Fateh-Moghadam und W. Land:
Gewinnung von heterologen Immunseren gegen menschliche Lymphozyten
Klin. Wochenschr. 46, 249 - 258 (1968)

171. Pichlmayr, R.:
Organtransplantation - Grundlagen
Klin. Wochenschr. 47, 593 - 599 (1969)

172. Pichlmayr, R.:
Organtransplantationen
Klin. Wochenschr. 47, 1030 - 1039 (1969)

173. Pichlmayr, R.:
Herstellung und Anwendung von Antilymphozytenseren
Med. Klinik 64, 1187 - 1190 (1969)

174. Pichlmayr, R.:
Immunsuppression und Organtransplantation
Münchener med. Wochenschr. 109, 2277 - 2283 (1967)

175. Pierce, J.C., W. George, B.A. Cobb and D.M. Hume:
Relevance of HL-A antigens to acute humoral rejection of multiple renal allotransplants
The New Engl. Journal of Medicine 285, 142 - 146 (1971)

176. Pickerrill, H.P.:
On the possibility of establishning skin banks
Brit. J. plastic & Surg. 4, 157 - 165 (1951)

177. Pierer, H.:
Zur Indikation und Problematik der Homoiotransplantation von Haut
Langenbecks Arch. 292, 817 - 820 (1959)

178. Pierson, C.R. and I. Feller:
A reduction of pseudomonas septicemia in burned patients by the immune process
Surg. Clin. North Amer. 50, 1377 - 1383 (1970)

179. Pietsch, G., E. Rose, W. Böhland, J. Riedeberg und D. Sauer:
Stoffwechselveränderungen nach thermischen Verletzungen
Z. ärztl. Fortbildg. 70, 873 - 877 (1976)

180. Pigeon, J.:
Treatment of second-degree burns with amniotic membranes
Canad. med. Assoc. J. 83, 844 - 845 (1960)

181. Poljakow, V.A. und B.M. Chromow:
Chirurgische Etappenbehandlung im Rahmen der Zivilverteidigung
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1974

182. Prince, K.M.P. von, and M.H. Yeakel:
The splinting of burns patients
Charles C. Thomas Publisher 1974, Springfield, Illinois USA

183. Pruitt, B.A. jun. and P. Silverstein:
Methods of resurfacing denuded skin areas
Transplantat. Proc. 3, 1537 - 1545 (1971)

184. Ramseier, H.:
Die Transplantationsreaktion als zelluläre Immunität
S. Karger-Verlag Basel, New York 1969

185. Rappaport, J.A., T. Pepino, T. and W. Dietrick:
Early use of xenografts as biologic dressings in burn trauma
Amer. J. Surg. 120, 144 - 148 (1970)

186. Rapaport, F.T., J. Dausset, L. Legrand, A. Barge, H.S. Lawrence and J.M. Converse:
Erythrocytes in human transplantation: Effects of pretreatment with ABO groupspecific antigens
J. clin. Invest. 47, 2206 - 2216 (1968)

187. Reich, G.:
Kollagen
Verlag Theodor Steinkopf Dresden

188. Richter, K.V.:
Persönliche Mitteilung 1977

189. Robson, M.C. and T. Krizek:
The effect of human amniotic membranes on the bacterial population of infected rat burns
Ann. Surg. 177, 144 - 149 (1973)

190. Röding, H. und P.M. Bauers:
Klinische Symptome bei schweren Verbrennungsverletzungen
Zbl. Chirurgie 101, 1473 - 1480 (1976)

191. Röding, H.:
Persönliche Mitteilung 1977

192. Röding, H.:
Objektive Erfolgsbeurteilung der Behandlung thermischer Schädigungen
Zbl. Chirurgie 95, 1313 - 1316 (1970)

193. Röding, H.:
Zur Epidemiologie thermischer Schädigungen in der DDR - Konsequenzen für die materiell-medizinische Versorgung
Pharmazie 28, 78 - 80 (1973)

194. Röding, H.:
Ergebnisse der Verbrennungsbehandlung und ihre Vergleichbarkeit
Z.ärztl. Fortbildg. 68, 924 - 929 (1974)

195. Röding, H.:
Erstmaßnahmen bei Verbrennungsschäden
Z. ärztl. Fortbildg. 69, 358 - 361 (1975)

196. Röding, H. und A. Jaeger:
Die Epidemiologie thermischer Schädigungen in der DDR
Zbl. Chirurgie 98, 289 - 294 (1973)

197. Röding, H. und W. Röse:
Organisation der Erstversorgung der Verletzten des Verkehrsunglücks von Langenweddingen
Zbl. Chirurgie Suppl. 1, 270 - 273 (1969)

198. Röding, H. und P. Tautenhahn:
10-Jahres-Analyse thermischer Schädigungen
Dt. Gesundh.-Wesen 25, 1358 - 1360 (1970)

199. Roewer, J.:
Der hämolytische Transfusionszwischenfall
Anaesthesiol. u. Reanimat., im Druck

200. Roewer, J.:
Ist die parenterale Ernährung mit Plasmainfusionen sinnvoll?
Symposium über Fragen zur modernen Infusionstherapie Warnemünde 1968

201. Rogers, B. and J.M. Converse:
Bovine embryo skin grafts as temporary biologic dressing for burns and other skin defects
Plastic & reconstr. Surg. 22, 471 - 485 (1958)

202. Rood, J.J. van, and V.P. Eijsvoogel:
HL-A-identical phenotypes and genotypes in unrelated individuals
Lancet I, 698 - 706 (1970)

203. Rood, J.J. van, A. van Leeuwen, J. Freudenberg und H.M.A. Schippers:

Gewebstypisierung - Grundlage für die klinische Organtransplantation

Langenbecks Arch. 329, 716 - 723 (1971)

204. Rusiniak, L. and T. Charewicz:

Clinical observations on the application of amniotic membranes in surgical patients

Pol. Tyg. lek. 20, 615 - 616 (1965)

205. Salisbury, R.E. and B.A. Pruitt:

Burns of the upper extremity

W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto 1976

206. Samohýl, J., D. Imrišová, S. Maryška, I. Samohýlová and M. Krácmer:

Synkryt (Syncover) - a synthetic graft

in: R. Vrabec, Z. Konickova, J. Moserova (Herausgeber): Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague 1975

207. Seigler, H.F., D.B. Amos, F.E. Ward, C.H. Andrus, J.G. Southworth, B.G. Hattler and D.L. Stickel:

Immunogetics of consanguineous allografts in man
I. Histocompatibility testing and skin allografts

Ann. Surg. 172, 151 - 159 (1970)

208. Sevitt, S.:

Reactions to injury and burns

William Heinemann Medical books Limited (Ltd) 1974

209. Sewell, W.H., D.R. Koth and J.W. Pate:

Review of some experiments with freeze-dried grafts

Amer. J. Surg. 91, 358 - 361 (1956)

210. Shenton, B.K.:
Comparison of HL-A matching with allogenic lymphocyte interaction using the macrophage electrophoretic mobility (MEM) test
Surg. and Transplantation 2, 1439 (1974)

211. Shenton, B.K., E.J. Field and J. Swinney:
The assessment of compatibility as measured by the MEM test for mixed lymphocyte reactivity
Surg. and Transplantation 2, 1562 (1974)

212. Shenton, B.K., P.R. Uldall, J. Swinney and E.J. Field:
The effect of multiple blood transfusion on the cellular immunological competence of renal graft recipients
Surg. and Transplantation 2, 1564 (1974)

213. Shuck, J.M., B.A. Pruitt jr. and J.A. Moncrief:
Homograft skin for wound coverage
Arch. Surg. 98, 472 - 479 (1969)

214. Šimko, Š.:
Persönliche Mitteilung 1977

215. Šimko, Š., R. Klen and J. Babik:
Clinical experience with chorion-amnion grafts used as biological dressing
in: R. Vrabec, Z. Koničkova, J. Moserova:
Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague 1975

216. Sneve, H.:
The treatment of burns and skin grafting
JAMA 45, 1 - 8 (1905)

217. Song, I.C. and B.E. Bromberg:
The use of pig skin heterografts in fresh burns
IV. International Congress on Burn Jnjuries
Buenos Aires 1974

218. Song, I.C., B.E. Bromberg and H.E. Köhnlein:
Pig skin and bovine collagen as possible temporary dressings for skin wounds
Surgical Forum 14, 466 - 468 (1963)

219. Summerlin, W.T., C. Broutbar, R.B. Foanes, R. Payne, O. Stutman, L. Hayflick and R.A. Good:
Acceptance of phenotypically differing cultured skin in man and mice
Transplantat. Proc.5, 707 - 710 (1973)

220. Summerlin, W.T:
Erfolgreiche Transplantationen ohne Immunsuppression
Science 181, 929 (1973) Dt. med. Wochenschr. 98, 2223 (1973) (Referat)

221. Summerlin, W.T., E. Charlton and M. Karasek:
Transplantation of organ cultures of adult human skin
J. invest. Dermatol. 55, 310 - 316 (1970)

222. Sutherland, A.B.:
Trial of "Epigard" in burned patients
in: R. Vrabec, Z. Konickova, J. Moserová (Herausgeber): Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague 1975

223. Switzer, W.E., J.A. Moncrief and W. Mills jr.:
The use of canine heterografts in the therapy of thermal injury
J. Trauma 6, 391 - 398 (1966)

224. Szabo, L.E., J. Szilagyi and G. Bako:
Autogenous and homogenous grafting of skin preserved by "adsorptive lyophilisation"
Acta med. scand. 9, 199 - 210 (1956)

225. Scheibe, G.:
Humanamnion- und Hauthomoiotransplantationen bei der Ratte
Langenbecks Arch. 308, 1017 - 1019 (1964)

226. Scheiber, L.:
Transplantation bei Verbrennungen
Zbl. Chirurgie 82, 1129 - 1133 (1957)

227. Scheiffarth, F. und H. Warnatz:
Lymphozytentransformationstest
Med. Klinik 63, 1808 - 1810 (1968)

228. Schmitt, W.:
Die Verbrennungskrankheit, neuere Erkenntnisse
Zbl. Chirurgie 90, 1100 - 1106 (1965)

229. Schmitt, W.:
Allgemeine Chirurgie - 7. Auflage
J.A. Barth-Verlag Leipzig, 1970

230. Schmitt, W., (Herausgeber):
Chirurgie der Infektionen
Joh.-Ambrosius-Barth-Verlag Leipzig, 1968

231. Schmitt, W.:
Die Verbrennungskrankheit, neuere Erkenntnisse, I.
Med. Welt 42, 2365 - 2370 (1965)

232. Schmitt, W.:
Die Verbrennungskrankheit, neuere Erkenntnisse, II.
Med. Welt 43, 2418 - 2424 (1965)

233. Schoenenberger, G.A. , K. Städtler, M. Allgöwer, F. Burkhart, W. Müller und P. Zellner:
Verbrennungskrankheit - Toxinwirkung oder Infektionsfolge?
Chirurg 45, 20 - 28 (1974)

234. Schoenenberger, G.A., M. Allgöwer, D. Kremer und K. Städtler:
Neue Gesichtspunkte zur Verbrennungskrankheit
Chirurg 47, 582 - 588 (1976)

235. Schoenenberger, G.A., M. Allgöwer, F. Burkhart, W. Müller, K. Städtler und P. Zellner:
Pathogenetische Bedeutung eines spezifischen kutanen Verbrennungstoxins für Infektion und Spätmortalität nach schweren Verbrennungen
Zbl. Chirurgie 99, 1089 - 1097 (1974)

236. Schreckenbach, G.:
Die Eihauttransplantation zur Deckung von Hautdefekten - ein Prüfstein der Homoioplastik
Zbl. Chirurgie 77, 2280 - 2291 (1952)

237. Schwartz, S.:
Immunosuppressive drug therapy
in: Rapaport, F.T., J. Dausset:
Human transplantation
Grune and Stratton New York and London, 1968

238. Schyra, B. und S. Krumbholz:
Zur Schockbehandlung Verbrennungsverletzter
Zbl. Chirurgie 93, 729 - 733 (1968)

239. Starzl, Th.E. und H.J. Böhmig:
Organtransplantation mit besonderer Berücksichtigung der Leber
Langenbecks Arch. 329, 764 - 794 (1971)

240. Steinmüller, D.:
Failure of lyophilised tissue to evoke secondary response to skin homografts
Transplantation 2, 383 - 386 (1964)

241. Stengel, W.:
Die Behandlung von Verbrennungswunden mit Schweinehaut
Hefte zur Unfallheilkunde 94, 295 - 298 (1968)

242. Stiller, C.R., N.R. Sinclair, S. Abrahams, D. Megirr, H. Singh, W.T. Howson and R.A. Ulan:

Anti-Donor immune responses in prediction of transplant rejection

N. Engl. J. Med. 294, 978 - 982 (1976)

243. Straube, E. und D. Kersten:

Aktuelle Bedeutung toxischer und physikalischer Noxen nach allgemeinen und territorialen Schwerpunkten und die sich daraus ergebenden Konsequenzen

Dt. Akad. ärztl. Fortb.Oblig. pheriphere, Wahlthema 2 (1970)

244. Struckmeyer, A., A. Baethmann und W. Brendel:

Die Transplantatreaktion bei experimenteller Verbrennung nach Aldosteron, Prednisolon und Antilymphozytenserum

Langenbecks Arch. 329, 220 - 221 (1971)

245. Thorsby, E.:

Human histocompatibility antigens (HL-A-antigens) genetiske studier og identifisering av "nye"-HL-A-antigener

Nord. Med. 83, 193 - 197 (1970)

246. Tilz, G.P., S. Sailer und R. Heschl:

Präparation und Aktivitätsbestimmung antilymphozytärer Seren

Med. Klinik 64, 1191 - 1195 (1969)

247. Tilz, G.P.:

Neue Erkenntnisse über das lymphozytäre System am Menschen

Dt. med. Wochenschr. 99, 518 - 523 (1974)

248. Tilz, G.P.:

Gewebetypisierung: Gängige Methoden in kritischer Sicht

Wien. med. Wochenschr. 120, 404 - 408 (1970)

249. Timpl, R., I. Wolff, W. Meigel, B. Pentz, C. Steffen and K. Kühn:

Antigenic properties of chemically modified collagen

J. Immunol. 105, 1131 - 1137 (1970)

250. Timpl, R.:
Immunbiologische Grundlagen des Gewebeersatzes
Langenbecks Arch. 327, 1083 - 1089 (1970)

251. Toshev, G.:
Plastic surgical technics in the treatment of vaginal malformations with the use of preserval amnion
Akuš. i Ginekol 3, 123 - 128 (1964)

252. Vrabec, R.:
The tactics of necrectomy and grafting at the Prague burns centre
in: R. Vrabec, Z. Koničkova, J. Moserova (Herausgeber): Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avicenum-Czechoslovak Medical Press, Prague 1975

253. Vul, S.M. und G.L. Minkova:
Immunchemische Studien am Blutserum von Patienten mit thermischen Verbrennungen
Dt. Gesundh.-Wesen 32, Heft 14, 672 (1977)

254. Wallace, A.B.:
The problem of skin cover in extensive burns
Brit. J. plastic. & Surg. 19, 161 - 171 (1966)

255. Wallace, A.B.:
Neunerregel
Surg. Prog. 38 (1952) - Proc. royal Soc. Med. 48, 440 (1950)

256. Walton, B., D.C. Dumonde, C. Williams, J.M. Strunin, J. M. Layton, L. Strunin and R. Simpson:
Lymphocyte transformation
J. amer. med. Assoc. 225, 494 - 498 (1973)

257. Wanke, M. und G. Ott:
Erfahrungen zum temporären Hautersatz mit 3-Schicht-Kollagenfolien
Zbl. Chirurgie 92, 1145 - 1147 (1967)

258. Wanke, M., R.L.L. Collins, R. Hartmann, M.M. Linder und H. Sebening:
Strukturabhängige Wundheilung bei temporärem Hautersatz mit Kollagen-Schaumfolien
Frankf. Z. Pathol. 77, 125 - 134 (1967)

259. Wanke, M., K.H. Grözinger und R. Hartmann:
Deckung ausgedehnter flächenhafter Hautdefekte mit einer neuen 3-Schicht-Kollagenfolie
Langenbecks Arch. 314, 99 - 116 (1966)

260. Wegener, S.:
Zur Immunologie der Transplantation
Anaesthesiol. u. Reanimation 2, 41 - 48 (1977)

261. Wegner, J.:
Diagnostik und Therapie großflächiger Verbrennungen unter besonderer Berücksichtigung feldchirurgischer Probleme
Z. Militärmed. 8, 334 - 338 (1967)

262. Wilson, M., J. Dardano and H. Rothschild:
An automated rapid and quantitative microassay for histocompatibility testing
Transplantation 16, 408 - 414 (1973)

263. Winkler, E. und H. Millesi:
Zur Frage der Fremdhautreaktion
Langenbecks Arch. 292, 814 - 817 (1959)

264. Winter, G.D.:
Temporary skin cover
in: R. Vrabec, Z. Konićkova, J. Moserova (Herausgeber): Basic problems in burns
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
Avecenum-Chechoslovak Medical Press, Prague 1975

265. Witkowski, R. und K.M. Heine:
Möglichkeiten und Bedeutung von Lymphozytenkulturen für Humangenetik und Medizin
Dt. Gesundh.-Wesen 22, 2380 - 2384 (1967)

266. Wittels, W.:
Hauttransplantationen bei Verbrennungen und ihre verschiedenen Indikationen
Klin. Med. 12, 476 - 479 (1957)

267. Wolf, H.G.:
Flüssigkeitsersatztherapie bei Verbrennungen
Chirurg. Praxis 8, 489 - 490 (1964)

268. Wood, M. and H.W. Hale:
The use of pig skin in the treatment of thermal burns
Amer. J. Surg. 124, 720 - 723 (1972)

269. Woodruff, M.F.A. and T.M. Allan:
Blood groups and the homograft problem
Brit. J. plastic & Surg. 5, 238 - 242 (1953)

270. Zaroff, L.I., Mills jr., W., J.W. Duckett jr., W.E. Switzer and J.A. Moncrief:
Multiple uses of viable cutaneous homografts in the burned patients
Surgery 59, 368 - 372 (1966)

271. Zellner, P.R.:
Intensivbehandlung von Verbrennungen
Med. Klinik 72, 731 (1977)

272. Zellner, P.R.:
Erstversorgung und -behandlung von Verbrennungen
Chirurg 47, 589 - 594 (1976)

273. Zellner, P.R., J. Taubert und K. Wegener:
Transplantation und Konservierung gewebetypisierter Haut bei Brandverletzten
Chirurg 46, 319 - 322 (1975)

274. Zellner, P.R., O. Zwissler und E. Metzger:
Ist eine aktive Immunisierung gegen Pseudomonas aerugirosa bei Brandverletzten gerechtfertigt?
Chirurg 46, 462 - 466 (1975)

275. Zenker, R. und R. Pichlmayr:
Organverpflanzung beim Menschen
Dt. med. Wochenschr. 93, 713 - 720 (1968)

276. Zmijewski, Ch. M. and J.L. Fletcher:
The preoperative assessment of histocompatibility
Arch. internal Med. 123, 514 - 520 (1969)

277. Zubovich, U.S.:
Amniotic membranes in the treatment of skin burns in children
Zdravoochr. Belorussii 9, 71 - 72 (1963)

278. Das Gesundheitswesen der Deutschen Demokratischen Republik, Jahrgang 5 - 11, 1972 - 1976
Herausgeber: Institut für Sozialhygiene und Organisation des Gesundheitsschutzes, Berlin
Nationales Druckhaus Berlin

279. Friemel, H., (Herausgeber):
Immunologische Arbeitsmethoden
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1976

280. Hackensellner, H.A.:
Persönliche Mitteilung 1977

281. Rapaport, F.T. and J. Dausset:
Human transplantation
Grune and Stratton Inc. New York and London, 1968

282. Müller,M., J.Irmscher, R. Fischer, H. Friemel, H.L. Jenssen, H. Köhler, H. Werner, M. Seifarth, B. von Broen und G. Pasternak:
Zellelektrophorese-Mobilitätstest in der Geschwulstdiagnostik: Simultan an mehreren Meßgeräten durchgeführte methodisch orientierte Blindversuche
Dt. Gesundh.-Wesen 32, 1057 - 1061 (1977)

Danksagung

Bei der Vorbereitung und Durchführung dieser Arbeit ist mir von vielen Seiten dankenswerte Unterstützung und Hilfe gewährt worden.
Besonderen Dank schulde ich den Herren

Prof. Dr. sc. med. H. A. Hackensellner, Berlin,
Prof. Dr. sc. med. G. Naumann, Rostock,
Prof. Dr. sc. med. H. Röding, Potsdam,
Prof. Dr. sc. med. G. Seidenschnur, Rostock,
und Prof. Dr. sc. med. W. Schmitt, Rostock.

Den Mitgliedern unseres Forschungskollektivs

Prof. Dr. sc. med. S. Kiene,
Gerbermeister H. Lemmerich
und Dr. med. W. Siegel

sei auch an dieser Stelle für ihre beispielhafte Kooperationsbereitschaft, ihre Hartnäckigkeit und Geduld gedankt.

Herr Prof. Dr. Dr. Helmut Kraatz hat dieser Arbeit freundliches Interesse entgegengebracht.
Seine Vorstellungen von der Qualität wissenschaftlicher Arbeit haben mich in den letzten Monaten wesentlich geleitet.
Ich habe mich bemüht, seinen Intentionen gerecht zu werden.

Danksagung

Bei der Vorbereitung und Durchführung dieser Arb
ist mir von vielen Seiten dankenswerte Unterstüt
und Hilfe gewährt worden.
Besonderen Dank schulde ich den Herren

Prof. Dr. sc. med. H. A. Hackensellner, Ber
Prof. Dr. sc. med. G. Naumann, Rostock,
Prof. Dr. sc. med. H. Röding, Potsdam,
Prof. Dr. sc. med. G. Seidenschnur, Rostock
und Prof. Dr. sc. med. W. Schmitt, Rostock.

Den Mitgliedern unseres Forschungskollektivs

Prof. Dr. sc. med. S. Kiene,
Gerbermeister H. Lemmerich
und Dr. med. W. Siegel

sei auch an dieser Stelle für ihre beispielhaft
Kooperationsbereitschaft, ihre Hartnäckigkeit u
Geduld gedankt.

Herr Prof. Dr. Dr. Helmut Kraatz hat dieser Arb
freundliches Interesse entgegengebracht.
Seine Vorstellungen von der Qualität wissenscha
Arbeit haben mich in den letzten Monaten wesent
geleitet.
Ich habe mich bemüht, seinen Intentionen gerech
zu werden.

