

Diplomarbeit

**Einsatz von Hautersatzmaterialien
in der Plastischen Chirurgie
mit Schwerpunkt auf den Einsatz von Xenografts**

eingereicht von

Elisabeth Veronika Moßhammer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für plastische, ästhetische und
rekonstruktive Chirurgie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. med. Lars – Peter Kamolz, MSc.

Graz, am 24. Juli 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24. Juli 2015

Elisabeth Moßhammer eh

Vorwort

„Wir müssen nämlich unsere Haut nicht bloß als einen gleichgültigen Mantel gegen Regen und Sonnenschein betrachten, sondern als eines der wichtigsten Organe unseres Körpers, ohne dessen unaufhörliche Tätigkeit weder Gesundheit noch langes Leben bestehen kann und dessen Vernachlässigung eine Quelle unzähliger Krankheiten und Lebensabkürzungen geworden ist.“

Christoph Wilhelm Hufeland, 1762 – 183; Arzt.(1)

Danksagungen

Nach "lieben" ist "helfen" das schönste Zeitwort der Welt.

Bertha von Suttner 1843-1914, österreichische Schriftstellerin.(2)

Meinen liebevollen Eltern, die mich auf dem Weg zu meinem Traumberuf zweifellos unterstützt haben und das o.g. Zitat, besonders mir als Vorbild, bedingungslos leben.

Arthur, der mir in all dieser Zeit, diesen Vorsatz zu verstehen gegeben hat.

Herr Univ. Prof. Dr. L.-P. Kamolz für die Betreuung meiner Arbeit und der wertvollen Beratung sowie dessen Erfahrungswerte, welche mich auch in meinem weiteren Berufsleben begleiten werden.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die WHO zählt jährlich 265.000 Todesfälle als Folge von Verbrennungsverletzungen. Allein im deutschsprachigen Raum wurden im Jahr 2013 in den jeweiligen Verbrennungszentren 2.050 Patienten behandelt.(3)

Bei schwergradigen Verbrennungen steht oftmals nicht genügend Eigenhaut zur Wunddeckung zur Verfügung. Die perfekte Alternative ist mit allogenen Spalthauttransplantaten gefunden, jedoch kann auf diese Lösung aufgrund des großen Spendermangels und der benötigten großen Anzahl nicht immer zurückgegriffen werden.

Dies zeigt die große Nachfrage an Hautersatzmaterialien besonders deutlich.

Pharma-, und biotechnologische Firmen haben sich nun auf die Entwicklung von verschiedensten Ersatzmaterialien, je nachdem welche Hautschicht rekonstruiert werden soll, spezialisiert und auch die größere moralisch-ethische Akzeptanz in der Bevölkerung und die moderne Gentechnik scheinen Xenotransplantate wiederaufleben zu lassen.

Methoden

Literaturrecherche mit Hilfe der Online-Datenbanken und Suchmaschinen Google Scholar, Ovid, Highwire, Embase und der englischsprachigen Online Meta-Datenbank Pub Med. Wissenschaftliche Studien aus renommierten Journalen, wie *Burns* oder *Annals of Burns and Fire Disasters* sowie Publikationen und medizinische Sachbücher der Universitätsbibliothek Graz.

Auswertung einer Expertenumfrage aus dem Jahr 2013 zum Thema Einsatz und Präferenzen von Hautersatzmaterialien und die Verwendung von Xenografts, durchgeführt von der österreichischen ABUSG (Austrian Burn Treatment, Research and Prevention Study Group) und Spezialisten der Gemeinschaft für Verbrennungen.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass 50% der weltweit befragten Experten Xenografts verwenden. Für 33,3% war der Preisfaktor besonders entscheidend und immerhin für 46,0% wichtig. Dies zeigt eine Tendenz zur Verwendung von

Xenotransplantaten (die im Übrigen im Vergleich weitaus günstiger sind) in den finanzschwachen Ländern. Trotzdem 86% der Experten kein Risiko in der Übertragung von Infektionskrankheiten bei der Verwendung von Xenografts sehen, lehnt dennoch etwa die Hälfte der Spezialisten den Gebrauch ab, da die Religion einen Riegel vorschiebt.

Schlussfolgerung

Die Angst vor Infektionsrisiken ließ das Thema Xenotransplantation in den letzten Jahren in den Hintergrund geraten. Auch die anfänglichen thierethischen Konflikte scheinen durch die Verwendung von für uns gewöhnlichen Hauschweinen zur Hauttransplantation anstelle von menschenähnlichen Affen nahezu ausgeräumt zu sein und auch die jüngeren, moderneren Generationen, die den westlich-monotheistischen Glaubensrichtungen angehören, sehen aus religiöser Sicht deutlich weniger Bedenken in der Verwendung von Xenografts, als es noch vor einigen Jahren festzustellen war.

Abstract

Background

The WHO estimates 265,000 deaths annually as a result of burn injuries. In the German-speaking world alone, 2,050 patients were treated in various burns centres during 2013. (3)

For severe burns, there is often insufficient skin available to cover the wound adequately. The perfect alternative is found in split-thickness allografts. That said, due to a major lack of donors and thus donor skin, this solution is not always a viable option.

The high demand for skin substitutes reflects this situation clearly. Now, pharmaceutical and biotechnology companies have specialised in the development of a wide range of substitute materials, depending on which skin layer is to be reconstructed, while the greater moral-and-ethical acceptance within the population along with modern genetic engineering seem to have revived xenotransplantation.

Materials and Methods

Literature search with the help of the English on-line meta database Google Scholar, Ovid, Highwire, Embase and Pub Med. Scientific studies from renowned journals, such as *Burns*, *Annals of Burns and Fire Disasters* as well as publications and specialized medical books at Graz University Medical Library.

Evaluation of a survey of experts conducted in 2013 focused on the use of, and preferences for skin-substitute materials and the use of xenografts, conducted by ABUSG (Austrian Burn Treatment, Research and Prevention Study Group) and specialists in the burns-treatment community.

Results

It was shown that 50% of experts worldwide use xenografts. For 33.3%, the price factor was especially decisive, while 46% cited this as important. This demonstrates a tendency towards use of xenotransplants (which, incidentally, are comparatively far more affordable) in financially weaker countries. Despite 86% of experts seeing no risk in the transmission of infectious diseases from xenografts,

approximately one half of specialists reject their use since it is proscribed by their religion.

Conclusion

The fear of infection risks has resulted in the topic of xenotransplantation fading into the background in recent years. Likewise, the initial conflicts pertaining to the ethical treatment of animals seem to have been virtually eliminated by the use of the more familiar domesticated pig for skin transplantation instead of human-like apes. Also the younger, more modern generation, which belongs to western, monotheistic faiths, has significantly fewer reservations from a religious perspective in the use of xenografts than was the case just a few years ago.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis.....	viii
Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung	12
1.1 Die Anatomie der Haut.....	12
1.2 Embryologie	14
1.2.1 Die Epidermis	14
1.2.2 Die Dermis.....	15
1.2.3 Die Subkutis	15
1.3 Histologie	16
1.4 Die Funktionen der Haut	17
1.5 Die Behandlung des thermischen Traumas	18
1.5.1 Aus der Geschichte und zur Geografie	18
1.5.2 Ätiologie und Pathogenese	19
1.5.3 Pathophysiologie	22
2 Medizinische Versorgung von Verbrennungen.....	24
2.1 Die lokale Wundbehandlung	24
2.2 Der operativer Hautersatz	28
2.2.1 Die Vorbereitung.....	28
2.2.2 Hautersatzmaterialien.....	29
3 Xenografts.....	45
3.1.1 Definition	45
3.1.2 Xenografts aus der Praxis.....	45
3.1.3 Die Verwendung und ihre Problematik.....	47
4 Material und Methoden.....	53
5 Endergebnisse	55
6 Diskussion.....	59
7 Literaturverzeichnis	66

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
BSE	Bovine Spongiforme Encephalopathie
CEA	Cultured Epidermal Autografts
CPA	Cryopressed Allografts
FDA	Food and Drug Administration
GPA	Glycerol Preserved Allogenic
KOF	Körperoberfläche
MPI	Mean Pixel Itensity
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus Aureus
PERV	Porziner endogener Retrovirus
PTFE	Polytetrafluoräthylen, Teflon
SIS	Small intestine submucosa
sog.	sogenannt, -e
STG	Split Thickness Graft
Tab.	Tabelle
TBSA	Total Body Surface Area
TE	Tissue Engineering

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Senkrechter Schnitt durch die Haut (9)</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 2 Funktionen der Haut (19)</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 3 Einteilung der Verbrennungsgrade (28)</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 4 Neunerregel nach Wallace beim Erwachsenen (29)</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 5 Berechnung der verbrannten KOF bei Kindern (30)</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 6 Berechnung des ABSI (31)</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 7 Ergebnisse der V.A.C. Therapie (42); (MPI Mean Pixel Itensity).....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 8 V.A.C.® - Therapieeinheit (43)</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 9 Escharotomie Schnittführung (45)</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 10 Ungemeshte Spalthaut zu Meshgraft (48).....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 11 Übersicht der derzeit verwendeten Hautersatzmaterialien(60)</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 12 Integra® Bilayer Matrice Wound Dressing(65)</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 13 Integra® Bi- and Singlelayer(66).....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 14 Apligraf vs. menschlicher Haut (99)</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 15 Suprathel (100).....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 16 Verfügbare Größen von Xenoderm®(108).....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 17 Weltweite Verteilung der eingeholten Rückmeldungen: Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Canada (CAN), Südamerika (SA), Europa (EU), Australien (AU), Neuseeland (NZ).(136).....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 18 Auswertung der Bedeutung von Verfügbarkeit(136).....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 19 Einsatz von Xenografts(136)</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 20 Einsatz von Hautersatzmaterialien(136).....</i>	<i>57</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Zahlen und Fakten zur Haut (5).....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 2 Vor- und Nachteile von Integra®(71)</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 3 Ein Auszug der Oasis-Komponenten, die zum Heilungsprozess beitragen (89) ...</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 4 Produkte xenogenen Ursprungs.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 5 Für den Menschen gefährliche Erreger(121)</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 6 Theoretische Unterschiede zwischen Xenografts und CPA(117).....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 7 Studentenumfrage zu Xenotransplantation(155)</i>	<i>65</i>

1 Einleitung

1.1 Die Anatomie der Haut

Die Haut ist das größte Organ des Menschen und stellt die Limitation zur Umgebung dar. Somit ist sie unzählig vielen äußeren Einflüssen ausgesetzt, die sie selbst, aber auch insbesondere den Menschen in seiner Psychologie, in vieler Weise beeinflussen.(4)

Das Immunsystem der Haut trägt mit seinen beiden Anteilen, dem unspezifischen und spezifischen Immunsystem, lebenswichtig und bedeutungsvoll zur Gesundheit des Organismus bei. Das stratum corneum enthält Defensine und Bakterien, die das physiologische Hautmilieu noch vor dem Eindringen von Keimen vor schädlichen Umwelteinflüssen schützen. Toll-like Rezeptoren auf Langerhans Zellen oder Keratinozyten uvm. sind darauf spezialisiert, pathogene Krankheitserreger aufzuspüren und eine Phagozytose einzuleiten.(5)

Tabelle 1 Zahlen und Fakten zur Haut (5)		
Oberfläche		1,5-2m ²
Gewicht von Epidermis und Dermis		~ 3-10 kg
Anteil an der Gesamtkörpermasse		7-8%
Zahl der Zellen pro cm² Haut		6 Millionen
Zahl der Nervenzellen pro cm² Haut		500
Talgdrüsen pro cm² Haut		15
Durchblutung	pro	100mg
Hautgewebe		~ 2-3 ml pro Minute
Abgabe von Schuppen		10 g pro Tag

Neben exogenen Einflüssen bleibt die Haut aber auch vor Angriffen der inneren Seite nicht unverschont und überrascht oft mit internistischen Morbiditäten, die ebenso ihre Ausprägungen an ihr sichtbar machen.

An unseren stark verhornenden Hautstellen, wie an Fußsohlen und Handinnenflächen, lassen sich die Hautschichten recht gut erkennen. Sie gliedern

sich in die erste Oberhaut, die sogenannte Epidermis, das bindegewebige Korium (Dermis, Lederhaut) sowie die Unterhaut (Subkutis).(6)

Die **Blutversorgung** der Haut ist zu einem für die Bereitstellung von Nährstoffen verantwortlich, zum anderen trägt sie wesentlich zur Wärmeregulation bei. Dies zeigt sich dadurch, dass die Blutgefäße der Haut 5 Prozent des gesamten Blutes aufnehmen können. Eine beträchtliche Menge, die im Wesentlichen durch den Plexus profundus, welcher sich zwischen Dermis und Subcutis befindet und einem darüber liegenden Plexus superficialis, gewährleistet wird. Beide Plexus sind untereinander verbunden. Die Epidermis selbst besitzt weder Nerven noch Blutgefäße. Sie wird via Diffusion aus der Dermis mit Blut gespeist.(7)

Die **Lymphgefäße** dienen als Abtransportsystem für u.a. Eiweiße, Fette und Zelltrümmer aus dem Zwischengewebe. Beginnend aus venösen Teilen des Blutsystems zweigen sie sich in Lymphkapillaren, Lymphkollektoren mit Vorstufen und Lymphstämme auf um schließlich zusammen mit dem Ductus thoracicus in den Angulus venosus sinister zu münden. Die Lymphkollektoren sind mit Klappen und einer Muskelzellschicht ausgestattet, wodurch Lymphe aktiv und pulsativ forciert werden.(8)

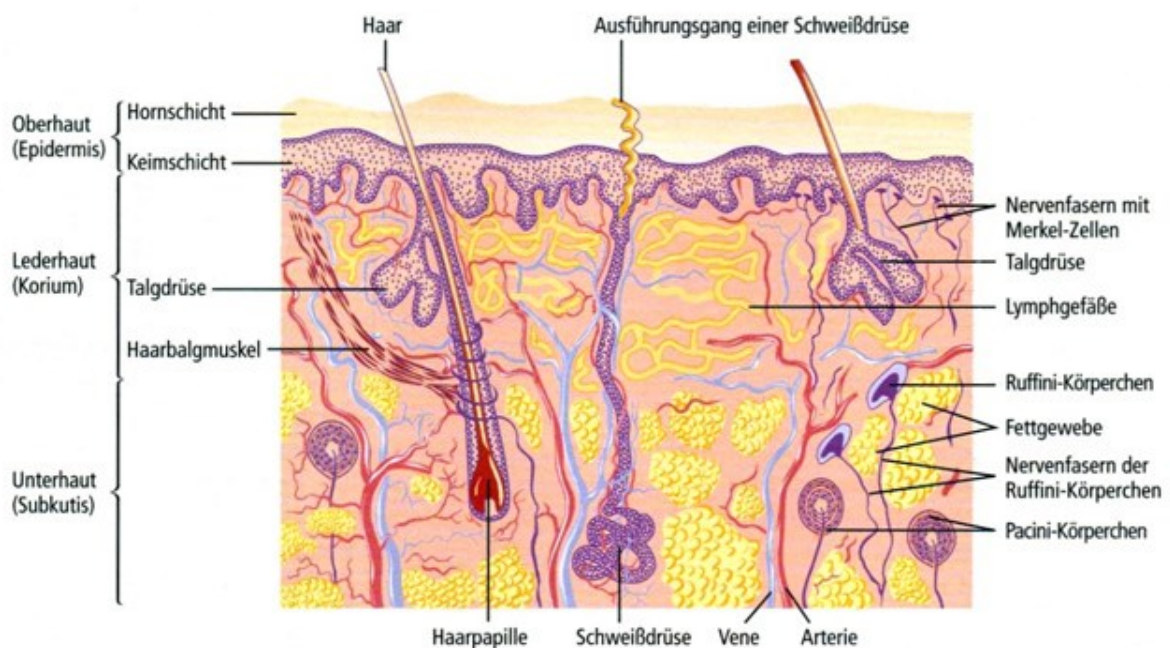


Abbildung 1 Senkrechter Schnitt durch die Haut (9)

1.2 Embryologie

Die zwei Anteile der Kutis entstehen aus folgenden entwicklungsträchtigen Keimblättern:

- Die äußerste Schicht, die Epidermis, entwickelt sich aus dem Oberflächenektoderm
- Die darunter gelegene Schicht, die Dermis, aus dem Mesoderm.(10)

1.2.1 Die Epidermis

Das Embryo steht anfänglich mit einer einschichten Ektodermsschicht als Oberhaut mit der Umgebung in Verbindung. Nach etwa 4 Wochen bildet sich als zweite Schicht das Periderm. Dieses wird von abgeflachten Zellen gebildet, welche im zweiten Teil der Schwangerschaft abgestoßen werden und in der Fruchtblase nachweisbar sind. Schon bald darauf wird das Periderm durch eine dritte, mittlere Zellschicht gestützt: die Intermediärzone. Im Laufe dieser Zeit wandern parallel dazu Melanozyten aus der Neuralleiste in die Epidermis ein, die für die Pigmentierung der Cutis post partem kompetent sind. Gegen Ende des 4. Monats sind die Schichten der Epidermis ausgebildet:

- Stratum basale: kontinuierliche Zellteilung, Hautleisten bilden den Fingerabdruck
- Stratum spinosum: Ausbildung intrazellulärer Tonofibrillen
- Stratum granulosum: Keratohyalingranulasynthesierung
- Stratum corneum: laufend abschilfernde Hornschicht. (10)

Durch Einstülpung epidermaler Stammzellen entstehen Schweißdrüsen sowie Haarfollikel mit den Glandula sebacea, den sogenannten Talgdrüsen.(4) Zusammen mit den Nägeln bilden sie die Hautanhangsgebilde.(11)

1.2.2 Die Dermis

Das bindegewebige, kollagenfaserreiche Korium: die Lederhaut.

Die Dermis, die sogenannte Lederhaut, entwickelt sich aus dem Mesenchym, welches wiederum aus 3 Ursprüngen entsteht:

- Seitenplattenmesoderm: Extremitäten, ventrolaterale Körperwand
- Paraxiales Mesoderm: Dermiszellen des Rückens
- Zellen der Neuralleiste: Haut in Gesicht und am Hals.

Während des 3. und 4. Monats zeichnet sich dieses Gewebe vor allem durch kollagene und elastische Fasern sowie durch die Bildung von Papillen aus, die bis in die Epidermis ragen und mit einer Kapillare und einem Nervenendorgan ausgestattet sind.

Nach der Geburt ist die Haut von einer Vernix caseosa (Käseschmiere) bedeckt. Diese dient als Schutzfilm und besteht aus Sekreten der Hautdrüsen sowie Haaren und abgestoßenen Zellen der Epidermis.(10)

1.2.3 Die Subkutis

Die Dermis liegt der Subkutis und ihren Fettzellen auf.(10) Die Subkutis bildet sich erst in der letzten Schwangerschaftsphase. Bei den Damen finden sich Fettdepots bevorzugt an der Brust und an der Hüfte, bei den Herren am Bauch. Fettläppchen dienen der Fett-, Wasser- und Salzspeicherung. Einzelne Fettläppchen werden von Bindegewebssepten umhüllt, die bis tief in die Dermis verankert sind und reichen sogar als Retinacula cutis in die unterliegenden Muskelfaszien, das Periost und die Sehnenplatten. Sie führen die hautversorgenden Gefäße und können bei Mangeldurchblutung zum Dekubitus führen.(12)

1.3 Histologie

Die **Epidermis** zeichnet sich durch ihre regelmäßige Abschilferung von Hornzellen aus. Hornzellen entwickeln sich aus Keratinozyten, die über 90 Prozent der Oberhaut ausmachen und alle 4 Wochen von weiter unten an die Hautoberfläche gelangen. Neben ihnen zählen noch T-Lymphozyten und Langerhans-Zellen zur Antigenpräsentation, Merkel-Zellen, die dem Tastempfinden dienen und Melanozyten zum Schutz der Keratinozyten zur Epidermis.

Das *Stratum basale* (Basalzellschicht) besitzt typisch kleine, zylindrische Zellen, die mit ihrer Längsachse senkrecht zur Junktionszone stehen.

Das *stratum spinosum* (Stachelzellschicht) enthält bereits kernhaltige Keratinozyten und Desmosomen verbinden diese mit Tonofilamenten. Sie sorgen zusammen für Flexibilität und Elastizität.

Im *Stratum granulosum* (Granularzellschicht) stellt sich kontinuierlich für eine Dauer von 4 Wochen, eine sich ständig erneuernde Zellpopulation dar: hier werden Keratinozyten zu leb- und kernlosen Hornzellen (Korneozyten) umgewandelt, die schließlich das *Stratum corneum* (Hornschicht) bilden.(13)

Man möchte meinen, Korneozyten stellen das Abfallprodukt dieser Differenzierung dar. Wer dies denkt, hat jedoch die Raffinesse der Haut noch nicht erkannt: erst durch das Stratum corneum erfüllt die Oberhaut ihre wahre Funktion in Form eines mechanischen und chemisch widerstandsfähigen Schutzes sowie eine geradezu wasserundurchlässige Diffusionsbarriere.(14)

Die **Dermo-epidermale Junktionszone** bildet mit Keratinozyten sowie bereits Anteilen der Lederhaut die Verbindung der beiden Schichten und ist in ihrer Funktion sowohl offensiv als auch defensiv: zum einen gewährleistet sie den Austausch von Stoffwechselprodukten, Zellen und Zytokinen und zum anderen muss sie den kräftigen Einwirkungen von außen standhalten.(4)

Ihr Haltesystem ist ziemlich komplex, ich filtere es zur Übersicht in drei Anteile:

- Zellmembran der basalen Keratinozyten mit Hemidesmosomen und der Lamina lucida, welche mit Ankerfilamenten, Adhäsionsmoleküle und weiteren Oberflächenmolekülen ausgestattet ist
- Kollagen und Laminin der Basallamina

- Ankerfibrillen aus dem Raum unterhalb der Basallamina.(15)

Die **Dermis** kennzeichnet sich durch fibroelastisches Gewebe und wird durch ein diffiziles arterielles, venöses und lymphatisches Gefäßsystem versorgt. Es dient dem Austausch von unter anderem Wasser, Botenstoffen und Stoffwechselprodukten und ist befähigt, auf immunologische Angriffe zu reagieren.(4)

Mit ihren Proteoglykanen und Glykosaminglykanen (z.B. Hyaluronsäure) als Hauptbestandteil der Bindegewebsmatrix trägt sie darüber hinaus zur Wundheilung, Filterwirkung und Erhaltung des Wasser- und Salzgleichgewichtes bei.(15)

Im Bereich der **Subkutis** umranden bindegewebige Septen Fettgewebeläppchen, die geschlechtsspezifisch unterschiedlich sind. Sie beherbergt einige Bündel, bestehend aus mittelgroßen Arterien, Venen und Nerven. Lymphgefäße ziehen bis in die Tiefe.(13)

1.4 Die Funktionen der Haut

Unsere Haut bietet nicht nur eine Grenzfläche, sondern stellt neben ihren strukturellen Schutzmechanismen unseres Immunsystems auch einen Kommunikationsträger zur Außenwelt dar.

Eine Vielzahl an Nerven leiten Reize der Berührung zum Beispiel über **Vater-Pacini-Körperchen** oder **Meissner-Körperchen**, Kälte oder Wärme und in pathologischen Fällen Schmerz und Juckreiz an unser Gehirn.(16)(17)

Die Epidermis schützt vor dem Austrocknen, ihre Langerhans-Zellen vor Antigenen.

Die Blutversorgung der Haut wird durch oberflächenparallele Geflechte, den Plexus superficialis und den Plexus profundus gewährleistet. Sie dienen neben der Durchblutung ebenso der Thermoregulation indem sie im oberflächlichen venösen Anteil Wärme abstrahlen.(14)

Als erster Eindruck in der Begegnung von Menschen spielt sie im Bereich der Kennenlernphase eine große Rolle. Sie ist maßgeblich für eine intakte zwischenmenschliche und auch sexuelle Beziehung und somit für die soziale Akzeptanz. Sie trägt mit ihrem intakten Äußeren zum individuellen ästhetischen Wohlbefinden und damit verbunden zur Lebensqualität bei.(4) Das veränderte Körperbild nach Verbrennungen ist für Betroffene, insbesondere für Frauen, oft schwer belastend wodurch auch Beziehungen und Sexualität gehemmt ge- bzw. erlebt werden. Diese Tatsache sollte ganz besonders auch über das Wundmanagement hinaus in einer zeitlich nahen folgenden Rehabilitation mitberücksichtigt werden.(18)

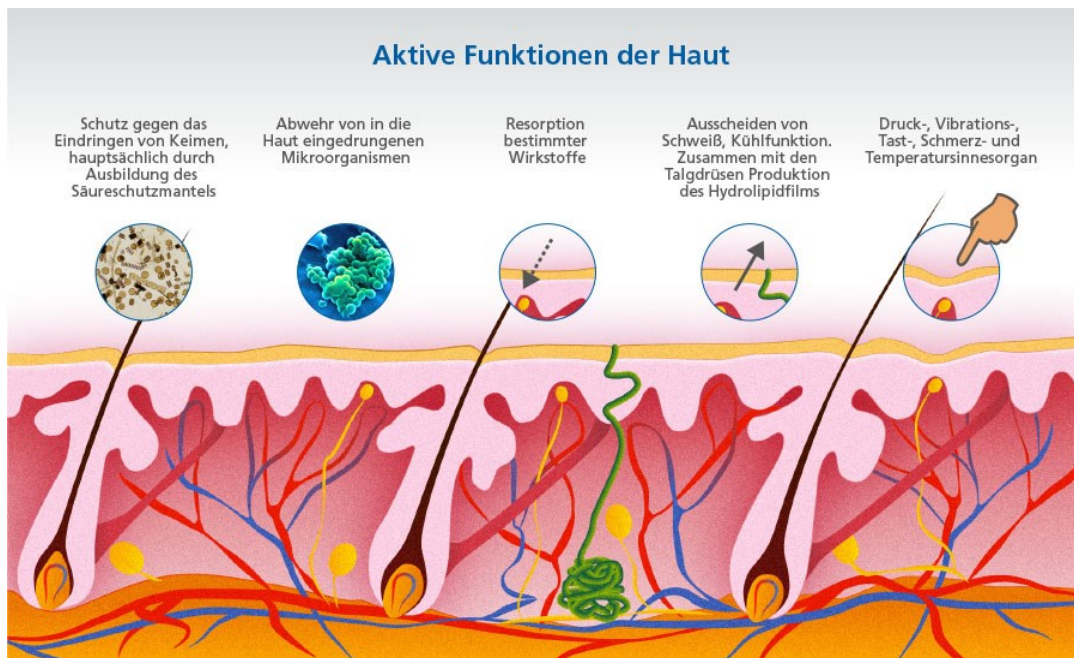


Abbildung 2 Funktionen der Haut (19)

1.5 Die Behandlung des thermischen Traumas

1.5.1 Aus der Geschichte und zur Geografie

Die Versorgung von Verbrennungswunden geht in der Geschichte zurück bis in das 15. Jahrhundert. Bereits damals wurden neben Ölen und Pflanzenextrakten ebenso tierisches Gewebe auf die Wunden gelegt.(20) Eine nachhaltige Initiative

in der Wundversorgung gelang Jacques Louis Reverdin, der 1869 in Paris einzelne Dermisinself transplantierte.(21)

Bis heute hat sich diesbezüglich viel getan, denn die Nachfrage ist groß. Aktuell wird in den Studien berichtet, dass allein im Jahr 2013 in Amerika 450.000 Patienten/-innen mit Brandverletzungen behandelt wurden, davon 30.000 Krankenhausaufenthalte verzeichnet und für 3.400 endete der Kontakt tödlich.(22) Die WHO schätzt 265.000 Todesfälle weltweit pro Jahr, wobei besonders Länder mit niedrigem Einkommen betroffen sind. Diese zeigen mangelnde Präventionsmaßnahmen sowie eine schlechte Versorgung von Brandopfern.(23) Als erschreckendes Beispiel seien Bangladesch, Kolumbien, Ägypten und Pakistan genannt: 17% der dort mit den möglichen Maßnahmen behandelten Kinder erleiden eine vorübergehende Aktivitätseinschränkung und 18% erfahren eine bleibende Behinderung.(24)

1.5.2 Ätiologie und Pathogenese

Verbrennungen und Verbrühungen im Haushalt sind die zwei häufigsten Ursachen für Brandverletzungen in Deutschland.(25) Dabei sind die Temperaturhöhe und die Einwirkdauer sowie die Ausdehnung entscheidend für das Ausmaß des thermischen Hautschadens. Die Verbrennungstiefe wird in drei Grade eingeteilt. (26) Während sich Verbrennungen ersten Grades nur auf die Epidermis beschränken und sich durch Schmerzen, Hautrötung, Hautschwellung sowie Spannungsgefühl bemerkbar machen, betreffen die Schäden des zweiten Grades bereits Teile der Dermis und zeichnen sich im Grad zwei b durch Blasenbildung aus.(27) Klassifizierte Verbrennungen dritten Grades dringen in alle Hautschichten bis in die Subkutis und gehen mit einer Beeinträchtigung der Tastrezeptoren, einem Verlust der Sensibilität sowie des Schmerzempfindens einher. In der Geschichte unterschied man noch einen Grad vier. Dieser kennzeichnet die Verkohlungs bereits betroffener Muskelschichten, Sehnen, Knochen und/oder Gelenke.

Grad eins bis zwei b heilen narbenlos ab, bei tieferen Hitzeschäden wird die Haut sichtbar bleibend in Form von Narbenbildung und damit verbundenen kosmetisch ungenügenden Ergebnissen in Mitleidenschaft gezogen.(27)(20)

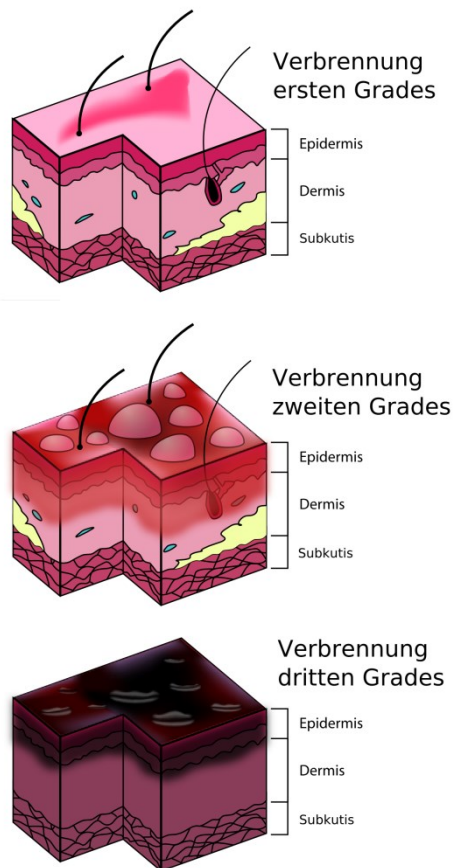


Abbildung 3 Einteilung der Verbrennungsgrade (28)

Zur Bestimmung der Ausdehnung einer Verbrennung ist es nötig, die Prozent der verbrannten Körperoberfläche (KOF) zu determinieren. Dies versuchten bereits 1915 Dubois und Dubois, wobei sich über mehrere Jahre und Methoden schlussendlich bis heute die **9er Regel nach Wallace** etabliert hat.(20)

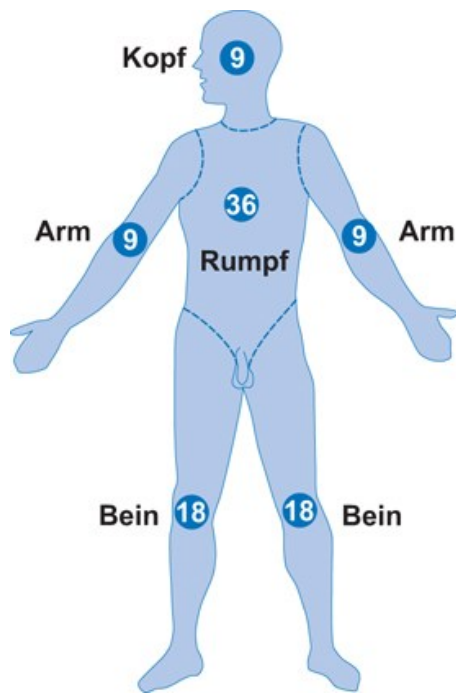


Abbildung 4 Neunerregel nach Wallace beim Erwachsenen (29)

Hierbei wird den Extremitäten sowie dem Rumpf und Kopf ein bestimmter Prozentsatz zugeordnet. Die Summe dieser Zahlen ergibt das Gesamtausmaß der Verbrennung bezogen auf die Körperoberfläche.

Bei Kindern lässt sich diese Regel nicht anwenden. Hierfür ist es hilfreicher, die Hände des Patienten/-in als Messgrundlage zu verwenden: die Handinnenfläche korrespondiert mit 1 Prozent der KOF.(30)

Alter in Jahren	Körperteil A = 1/2 Kopf	Körperteil B = 1/2 Oberschenkel	Körperteil C = 1/2 Unterschenkel
< 1 Jahr	9,5	2,75	2,5
1–4 Jahre	8,5	3,25	2,5
5–9 Jahre	6,5	4	2,75
10–14 Jahre	5,5	4,25	3
> 14 Jahre	4,5	4,5	3,25

Abbildung 5 Berechnung der verbrannten KOF bei Kindern (30)

Germann, Hartmann und Wentzensen zitierten Theodor Billroth aus dem Jahre 1876: „Man pflegt anzunehmen, dass, wenn zwei Dritteile der Körperoberfläche auch nur im ersten Grad verbrannt sind, der Tod ziemlich schnell eintritt“. Diese drei Herren haben auch evaluiert, dass noch vor über 50 Jahren Verbrennungen von über 50 Prozent der KOF im Alter zwischen 15 und 35 in ungefähr der Hälfte der Fälle mit dem Tod endeten.(21)

1 Punkt je 10% VKOF						
1 Punkt für das Vorliegen von Verbrennungen III. Grades						
1 Punkt für das Vorliegen eines Inhalationstraumas						
1 Punkt je 20 Lebensjahre						
1 Punkt für weibliches Geschlecht						
1 Punkt für schwerwiegende Begleiterkrankungen						
Gesamtpunktzahl	2–3	4–5	6–7	8–9	10–11	>11
Überlebenswahrscheinlichkeit (%)	99	95	80–90	50–70	20–40	0–20
ABSI „abbreviated burn severity index“, VKOF verbrannte Körperoberfläche						

Abbildung 6 Berechnung des ABSI (31)

Heute wendet man zum Erfassen des prognostischen Ausmaßes einen international verbreiteten Index an: aus den Faktoren verbrannte Körperoberfläche, Verbrennung dritten Grades, Inhalationstrauma, Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen wird der sogenannte ABSI errechnet.(32) Der **Abbreviated Burn Severity Index (ABSI)** nach Tobiasen et al. gibt einen evidenzbasierten Aufschluss über die Überlebensprognose von Schwerbrandverletzten. So zeigt die Erfahrung, dass Brandopfer mit einem ABSI-Wert ab 9 nur noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von höchstens 50 Prozent haben.(20)

1.5.3 Pathophysiologie

Während dem Einfluss von Hitze ist die Haut im Stande durch Verdampfen von intra- und extrazellulärem Wasser einer Temperatur von circa 53 Grad Celsius entgegen zu wirken. Erreicht die intrakutane Temperatur 45 Grad Celsius bildet sich bereits eine Rötung, ab 55 Grad Celsius entwickeln sich Blasen und bei über 60 Grad Celsius führt eine Eiweißdenaturierung zur Nekrose. Nach

Expositionsende kann über die Schädigung noch keine genaue Diagnose gestellt werden, denn es gilt nach Jackson zu unterteilen:

- zentral: die **Nekrose**
- umfassend: eine **Vasokonstriktion**, die nach einigen Minuten in eine Vasodilatation transzendiert und mit einer Okklusion der Gefäße einhergeht, die bereits das Erythem von außen sichtbar kennzeichnet
- umrandend an diese Zone zeigt sich eine **Hyperämie**, welche sich im Vergleich wegdrücken lässt.(26)

Die Haut ist nicht nur Grenze zwischen dem menschlichen Organismus und der Umwelt, sie ist auch in ständiger Interaktion mit dieser und besitzt mehrere Funktionen, die für unseren Stoffwechsel aber vor allem für das Immunsystem von besonderer Bedeutung sind.(20)

Ist die Barriere einmal überschritten, treten die Wächter der Epidermis in Aktion: antigen-präsentierende Langerhans Zellen, die durch ihre Migrationsfähigkeit, basierend auf der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, in der Lage sind, identifizierte Antigene von der Oberhaut in die regionalen Lymphknoten zu transportieren.(33)

Die systemische Reaktion wird eingeleitet durch die Ausschüttung von Zytokinen und Mediatoren der Entzündung, die bei Verbrennungen über 20 Prozent der KOF zu einem Verbrennungsschock führen. Die dabei entstehende Schwierigkeit stellt nicht nur die Hypovolämie sondern auch der Anstieg des systemisch vaskulären Widerstandes und die myokardiale Dekompression dar, denn trotz Flüssigkeitssubstitution kann diesem Problemen nicht vorgebeugt werden.(20)

2 Medizinische Versorgung von Verbrennungen

2.1 Die lokale Wundbehandlung

Während erstgradige Verbrennungen mit fetthaltigen Salben und Schmerzmitteln aus der Haushaltsapotheke ausreichend und erfolgreich therapiert werden können, bedarf es bei tieferen Hitzeschäden professioneller Hilfe.(20)

Die Behandlung durch die Rettungssanitäter am Unfallsort ist relativ limitiert und besteht laut dem Roten Kreuz derzeit aus

- der Beseitigung der Brandursache
- rasches, vorsichtiges Entfernen der Kleidung
- in der ersten halben Stunde Kaltwasserverwendung bis sich der Schmerz lindert
- keimfreies Abdecken der Wunden
- Sauerstoffgabe 6-8 Liter pro Minute
- Schockbekämpfung
- Notarztindikation ab 10 Prozent der KOF bei Erwachsenen, 5% der KOF bei Kindern und Säuglingen zur Analgesie, Volumssubstitution etc.
- Transport in eine Spezialklinik.(34)

In der Klinik gilt nicht nur das primäre Überleben des Patienten/-in als Ziel, sondern es wird auch das beste funktionelle und ästhetische Ergebnis in modernen Spezialeinrichtungen angestrebt.(35)

Am Beginn stehen die Wundreinigung und ein oberflächliches Débridement als unverzichtbare Erstmaßnahme zur Identifizierung des Verbrennungsausmaßes und der Tiefe. Durch frühzeitige Abtragung von nekrotischen und fibrinösen Belägen kann das Risiko eines septischen Zustandbildes reduziert werden. Eine dafür verwendete Methodik bei Verbrennungen zweiten und dritten Grades stellt das scharfe Débridement, des Weiteren die Laser Ablation sowie hydrochirurgische Systeme dar. Die Diffizilität besteht jedoch darin, dass mittels chirurgischer Schorfentfernung, wie zum Beispiel anhand eines Dermatom, Guilon- oder Humbey-Messers, die Grenzen zwischen abgestorbener und noch erhaltener Haut schwer einzuhalten sind.(20)(36)(37)

Der Verlust der Dermis ist mitunter eines der ausschlaggebenden Kriterien, die zu einem unerwünschten Narbenergebnis nach schweren Verbrennungen führen. Dies kann verschiedene Gründe haben: zum einen aufgrund der Verbrennungstiefe selbst, zum anderen als Folge einer Wundinfektion und unglücklicherweise auch aufgrund der medizinischen Behandlung. Deshalb ist die Wahl der richtigen Methodik sowie die bestmögliche Erhaltung des gesunden Gewebes von besonderer Bedeutung.(38)

Die Weiterentwicklung des Débridement von operationspflichtigen Wunden beschäftigt sich mit dezenteren Methoden.

Mittels **Bromelain** (Handelsname Debrase®), einem enzymatischen Débridement, hat man in einer Studie nach Singer versucht, das Präparat in Gelform auf tiefe Verbrennungen am Rücken von Schweinen aufzutragen. Mit Erfolg, denn es zeigte sich in diesem Tierversuch, dass nach einer 4-stündigen Anwendung der Schorf eröffnet und ein optimaler, vitaler Wundgrund zur weiteren Behandlung geschaffen werden konnte. Von Vorteil ist der geringe Blutverlust und Personalaufwand, von Nachteil die aufgrund der Vorsicht gegebenen mehrmaligen Anwendung um gesundes Gewebe nicht mit zu entfernen sowie die große Schmerzhaftigkeit.(36)(20)

Basis für einen keimfreien Wundverschluss von zweitgradigen Verbrennungen stellen Silberionenverbände als Goldstandard dar. **Silbersulfadiazine (Flammazine®, Acticoat™, Silverlon®)** basieren auf einem zytotoxischen Effekt, der die Bakterien-Zellwand schädigt und an die bakterielle DNA bindet.(20)

Im Speziellen möchte ich auf zwei verschiedene Wundverbände genauer eingehen:

Auqacel® Ag Hydrofiber® ist ein Hydrofaser Silberverband, der sich besonders durch seine bakterizide Eigenschaft auszeichnet indem er ein breites Spektrum an Bakterien abtötet, dem Wiederaufbau von Biofilm entgegenwirkt und ein ideales feuchtes Wundmilieu schafft. Durch die perfekte Fibrinhaftung zwischen Wunde und Verband, kann er bis zu 14 Tage auf dem Defekt verbleiben. Dies erfordert eine minimale Anzahl an Verbandswechsel sowie minimale Schmerzzufügung für den Patienten/-in. Nach erfolgte Reepithelisierung löst sicher der Verband.(39)

Im Vergleich dazu gibt es noch die Möglichkeit der Verwendung eines **Acticoat™**, eine nanokristalline Silberauflage, die das feuchte Wundmilieu erhält und somit durch eine kontinuierliche hoch dosierte Silberionenfreisetzung eine komplikationslose Heilung fördert. Mit einem breiten Wirkungsspektrum, welches ebenso antibiotika-resistente Keime wie MRSA und Pseudomonas beinhaltet, sorgt Acticoat™ für eine sichere Barriere bis zu 7 Tage und einen atraumatischen Verbandswechsel.(40)

Im Vergleich der beiden Silberauflagen zeigte sich, dass Aquacel® durch die einfache Anwendung und Benutzerfreundlichkeit beim Pflegepersonal sowie durch die weniger schmerzhaft Verbandanlage, -wechsel bei den Patienten/-innen punkten konnte, wenngleich dieser auch die kostengünstigere Variante darstellt. In Bezug auf die Heilungszeit sowie bei der Sammlung von Wundabstrichen beider Auflagen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede getestet werden.(35)

Zwar nicht unmittelbar als Hautersatz, aber in der Prä- und Postoperativen Behandlung hat sich die Verwendung von **Vacuum-Assisted-Closure®** (V.A.C.®) bei tiefen Verbrennungen zweiten Grades als erfolgreich erwiesen. Sie zielt auf eine Verminderung des Ödems in der Stasezone ab. Dadurch kann die Koagulationszone reduziert und die Durchblutung verbessert werden.(20)(41)

In der Stasezone, in der sich noch Großteils vitale Zellen befinden, kommt es ohne Gegenmaßnahmen zum sogenannten Nachbrennen. Diese Gegenmaßnahmen stellen somit den ersten wichtigen Schritt in der medizinischen Behandlung dar. Sie setzen zum einen auf die Regression von Ödemen und des Weiteren auf die Verbesserung und Unterhaltung der Durchblutung im betroffenen Gebiet. In einer Studie von W. Haslik, L.-P.Kamolz et al. wurden Patienten/-innen mit bilateralen Verbrennungen der Hand folgend therapiert: die eine Seite wurde mittels Flammazine (Smith & Nephew, Deutschland) behandelt, die andere mittels V.A.C.® (KCI, Austria). Die V.A.C.® Therapie setzt sich aus einem sterilen Polyurethane Schaum zusammen, der durch die perfekte Passform eines Handschuhs nach Abdeckung mit Fettgaze bedeckt und abschließend unter Vakuum mit einem Druck von 125 mmHg versiegelt werden kann. In diesem Exempel konnte gezeigt werden, dass mit V.A.C.® Therapie eine Ödem-Reduzierung sowie wie in **Abb. 7** ersichtlich, eine Verbesserung der Durchblutung herbeigeführt werden konnte.(42)

	V.A.C.®-Gruppe		
	MPI	Std Abw	p
Tag 0	52,7	12,0	k. s.
Tag 1	50,4	12,4	k. s.
Tag 2	51,3	10,8	k. s.
Tag 3	51,6	15,1	k. s.

Abbildung 7 Ergebnisse der V.A.C. Therapie (42); (MPI Mean Pixel Intensity)

Darüber hinaus, konnte in manchen Fällen durch Ausweitung der Behandlung auf die gesamte Extremität, den Patienten/-in eine Escharotomie erspart werden.(43)
Laut Befragung der Patienten/-innen liegt der Nachteil im Auftreten von Schmerzen.(44)



Abbildung 8 V.A.C.® - Therapieeinheit (43)

2.2 Der operativer Hautersatz

2.2.1 Die Vorbereitung

Die Verbrennungskrankheit stellt nach wie vor für alle beteiligten interdisziplinären medizinischen Hilfskräfte und –mittel höchste Anforderungen, wenn auch die Überlebensrate großer Verbrennungen durch die moderne Schockbehandlung und weiterentwickelte Intensivmedizin gestiegen ist. Innovative lokale Wundverbände und perfekte Débridement-Behandlungen ermöglichen heute eine optimale Erstversorgung in der Spezialklinik. Nichts desto trotz stellt die operative Wundbehandlung und der rasche chirurgische Wundverschluss mittels Auto-, Allo- oder Xenografts eine unabdingliche und über das Leben entscheidende Maßnahme dar.(20)

Bereits noch im Schockraum werden mittels **Escharotomie** die Hautschichten bei zirkulären Verbrennungen dritten Grades mit lokalisations-abhängiger Schnittführung und monopolarer Strom inzidiert. Dies wirkt im Bereich der Extremitäten der Entstehung eines Kompartmentsyndrom entgegen. Am häufigsten ist hier der Unterschenkel mit seinen vier Muskellogen betroffen. Durch einen intrafaszialen Druckanstieg kommt es zu einer gestörten Mikrozirkulation mit Zellschädigung und durch den Austritt von Plasmaflüssigkeit in das Gewebe zum Ödem. Es entsteht ein sog. *third space*, der die Diffusionsstrecke verlängert. Die Minderdurchblutung resultiert in einer Rhabdomyolyse und letztlich im Untergang kontraktiler Fasern. Im Bereich des Thorax führen zirkuläre Verbrennungen zu einer deutlichen Dezimierung der Atemexkursionen, die Lunge kann sich nicht richtig ausdehnen. Die Escharotomie erhält hier in selbewise die Thoraxcompliance hinsichtlich einer eventuell benötigten künstlichen Beatmung. Ergibt die subfasziale Druckmessung mit der WICK-Nadel einen Wert von ≥ 30 mmHg hat zusätzlich eine **Fasziotomie** zu erfolgen.(20)(45)(46)(47)

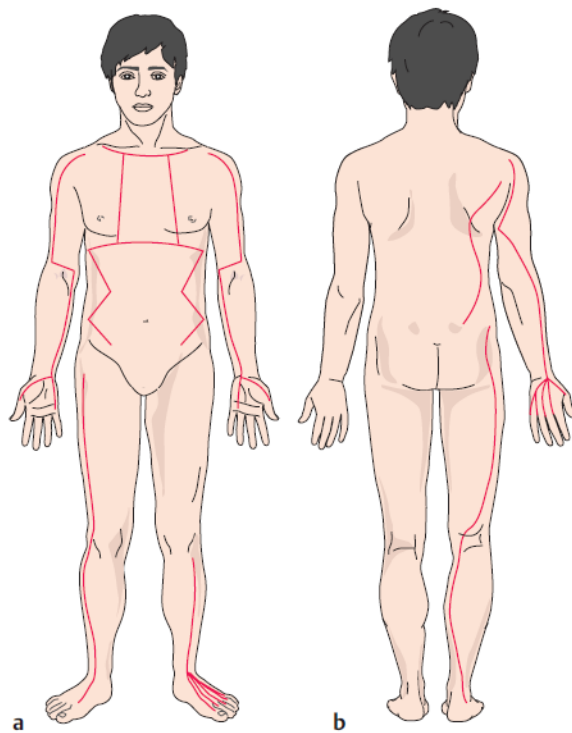


Abbildung 9 Escharotomie Schnittführung (45)

Nach erfolgtem Débridement mittels tangentialer oder epifaszialer Exzision, lässt oft der Zustand des Patienten/-in oder die fehlenden Möglichkeit zur Eigenhauttransplantation aufgrund der Ausdehnung, oft kein weiteres operatives Vorgehen zu. Somit gilt es, die perfekte Wundauflage für den Patienten/-in zu finden.(20)

Hierfür stehen mehrere Methoden zur Verfügung:

2.2.2 Hautersatzmaterialien

2.2.2.1 Autologe oder allogene Hauttransplantate

Während sich Verbrennungen vom Grad 2a und 2b mit noch ausreichend Hautanhangsgebilde ohne Ersatztransplantation mithilfe von verschiedensten Wundauflagen verheilen können, gilt bei Verbrennungen dritten Grades und Verbrennungen tief dermalen Schichten die Versorgung mittels dauerhaftem Wundverschluss.

Die **Vollhauttransplantation** wird in der Akutversorgung von Schwerstbrandverletzten meist aus Mangel an verfügbaren Arealen nur bei kleinen Defekten angewendet. Sie beinhaltet Epidermis und Dermis und hält mechanischen Beanspruchungen entgegen. Daher kommt sie bevorzugt bei drittgradigen Verbrennungen der Handinnenflächen, Fußsohlen oder des Gesichtes zum Einsatz. Im Gesicht zum Beispiel werden bevorzugt Nahlappen entnommen, da sie dem Hautareal durch ihre Nachbarschaft in Hautteint, Haarbewuchs, Hautdicke und ähnlichen Merkmalen am meisten dem verlorenen Stück ähneln. Die Entnahmestelle wird mit einer Wundnaht geschlossen und versorgt.

Das chirurgische Débridement und die Deckung mit autologer Spalthaut gelten als Goldstandard. Nach regelrechter Fixierung wachsen binnen 3 bis 5 Tage Kapillaren in die Spalthaut ein. Spalthaut ist in der Regel zwischen 0,20 und 0,45 mm dick und enthält neben der Epidermis auch Anteile der Dermis. Von Vorteil ist, dass Abstoßungs- und/oder allergische Reaktion ausgeschlossen werden können. Tiefe Verluste der Haut wie bei schweren drittgradigen Verbrennungen, ziehen einen Verlust der Dermis mit sich wodurch nach Spalthauttransplantation mit reichlich Narbenbildung, Regenerationsstörungen und Elastizitätsverlust gerechnet werden muss. Dies sind die Nachteile, die dermale Ersatzverfahren als Kombinierte Rekonstruktion mit Spalthaut oder gar als Alternative befürworten.

Ungemeshte Spalthaut wird gerne im Bereich des Gesichtes oder der Hände verwendet, da sie kosmetisch ein gutes Ergebnis erzielen. Stehen weniger Areale, wie bei Patienten/-innen mit verbrannter KOF von über 50% für eine Entnahme zur Verfügung, so kommt das Meshdermatom zum Einsatz. Dieses verarbeitet das Transplantat zu einem gitter- oder netzförmigen **Meshgraft**.

Es ermöglicht eine Vergrößerung des entnommen Hautstückes in den Verhältnissen 1:1,5, 1:3, 1:6 oder 1:9. Auch bei dieser Methode ist die Fixierung des übertragenen Hautstückes unabdingbar und um mechanischen Beanspruchungen entgegenzuwirken wird oft mit Hilfe eines Gipsverbandes die Ruhigstellung der betroffenen Extremität sichergestellt. Im Vergleich zur Spalthaut ist das ästhetische Ergebnis schlechter, die offenen Gitterlücken schüren letztlich die Möglichkeit der Narbenbildung wodurch die Transplantatform wie ein Stempeldruck sichtbar bleibt, ebenso wachsen sie durch die Gitterform schlechter

an. Die Netzform hat aber auch den Vorteil, dass genügend Sekret austreten kann.

Eine modifizierte Form der autologen Spalthautübertragung ist die **Meek-Methode**. Sie ist für kleinere zur Verfügung stehende Entnahmestellen geeignet und wird oft dem Mesh-Graft vorgezogen, da diese Methode eine ertragreichere Verwertung in Bezug auf die Expansion aufweist. Die entnommene Haut wird auf Korkplättchen aufgetragen und anschließend in kleine quadratische Fenster zugeschnitten. Mit Sprühkleber werden sie auf Nylongaze geklebt und schliesslich können die Korkplättchen nach Trockenzeit abgezogen werden und die weitere Verarbeitung und Expansion erfolgt.

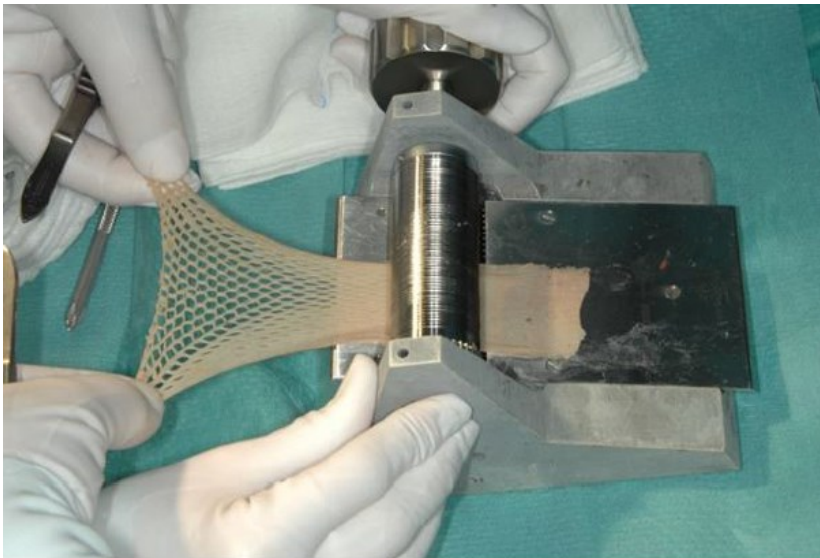


Abbildung 10 Ungemeshte Spalthaut zu Meshgraft (48)

Allogene Spenderhaut, meist Leichenhaut, stellt den perfekten Wundverband nach der Eigenhauttransplantation dar. Leider jedoch ist diese Option aufgrund des großen Spendermangels, der hohen Transplantationskosten und auch der damit verbundenen großzügigen hygienetechnischen Maßnahmen nicht immer durchführbar und auch Abstoßungsreaktionen tragen dazu bei, dass es sich um keine optimale Lösung handelt.

Daraus ergab sich die Notwendigkeit der chemischen Behandlung von Spenderhaut um die immunogenen Zellbestandteile zu entfernen.

Alloderm® (LifeCell Corporation, Woodlands TX) zählt zu einer solchen azellulären humanen Dermis, bei der

MHC-I und II- Antigene isoliert und Kollagen IV, VII sowie Laminin 1 und 5 erhalten werden.

Dies ermöglicht ein Einwachsen von ortständigen Bindegewebszellen sowie eine Gefäßversorgung. In Kombination mit kultivierten autologen Keratinozyten können die Defekte in einem einmaligen operativen Vorgehen vollständig gedeckt werden. Die Herstellung von solch einem Hautersatz zählt zur Kategorie der Gewebezucht, dem Tissue Engineering.
(20)(48)(49)(1)(50)(51)(47)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)

2.2.2.2 Tissue Engineering (TE)

Unter TE versteht man das Entwicklungsbiet bestehend aus dem Ingenieurwesen und der Lebenswissenschaften zur Konstruktion von biologischen Hautprodukten, die als Ziel die Wiederherstellung der Gewebefunktion haben.

Diese Methodik zählt heute zur Gruppe der „Arzneimittel für neuartige Therapien“ und bereits im 19. Jahrhundert gelang es Ljunggren menschliche Hautteile in Ascites-Flüssigkeit aufzubewahren und sie dann in den Spender zurück zu implantieren.

Dieses multidisziplinäre Forschungsfeld ermöglicht es, die Lebensqualität sowie die Überlebensrate durch Wiederherstellung, Erhaltung oder Verbesserung der Gewebefunktion mittels in vitro Züchtung und Implantation wieder zu erlangen.
(1)(61)(62)

Dabei gibt es einige Anforderungen, die an solch einen biologisch technologisch hergestellten Hautersatz gestellt werden:

- Hervorragende Adhärenz an das Wundbett
- Antiseptische Barriere für Mikrokeime
- Unterstützung lokaler Wundheilungsvorgänge
- Kurze Kultivierungszeit für eine rasche Verfügbarkeit
- Hinreichende Verfügbarkeit
- Kleine Mengen autologen Ursprungmaterials zur Kultivierung großer Transplantationsquoten

- Beschleunigte Operations- und Heilungszeiten
- Permanenter Ersatz von Gewebeverlusten mit vergleichbarer Qualität des Ursprunggewebes.(20)(63)(59)

Je nachdem, welche Hautschicht wieder hergestellt werden soll, unterscheidet man epidermale, dermale und kombinierte Hautersatzmaterialien (siehe Abbildung 11). Die Anforderungen für einen dermalen Hautersatz sind im Vergleich zum epidermalen Hautersatz, wo es hauptsächlich um die schnelle Deckung und Wiederherstellung der epidermalen Strukturen geht, höher gesteckt. Ein dermaler Ersatz sollte den bestmöglichen natürlichen Ansprüchen der körpereigenen Lederhaut entsprechen. Dazu gehört die Rekonstruktion der Anatomie sowie die damit verbundenen physiologischen Funktion. Ersatzmaterialien sind mit ihrem Grundgerüst darauf ausgerichtet, die Narbenbildung, die Kontraktion und den Schmerz im positiven Sinne durch eine verminderte Heilungszeit zu kontrollieren. Materialien mit einer zusätzlichen Silikonschicht schützen zugleich vor dem Eindringen von Keimen und vor dem Austrocknen. Nach ungefähr drei Wochen dringen Gefäße in das Wundbett ein und die Silikonschicht kann durch ein autologes Hauttransplantat ersetzt werden. Ein Beispiel hierfür ist Integra, welches ich auf den nächsten Seiten noch näher beschreiben werde. Von besonderer Bedeutung für diese Materialien sind auch Faktoren wie die religiöse und kulturelle Akzeptanz des Empfängers, die immunologische Kompatibilität sowie die Möglichkeit zur Einwanderung von Fibroblasten und Blutgefäßen, mechanische Stabilität und biologische Haltbarkeit.(54)

Man kann folgende Einteilung treffen:

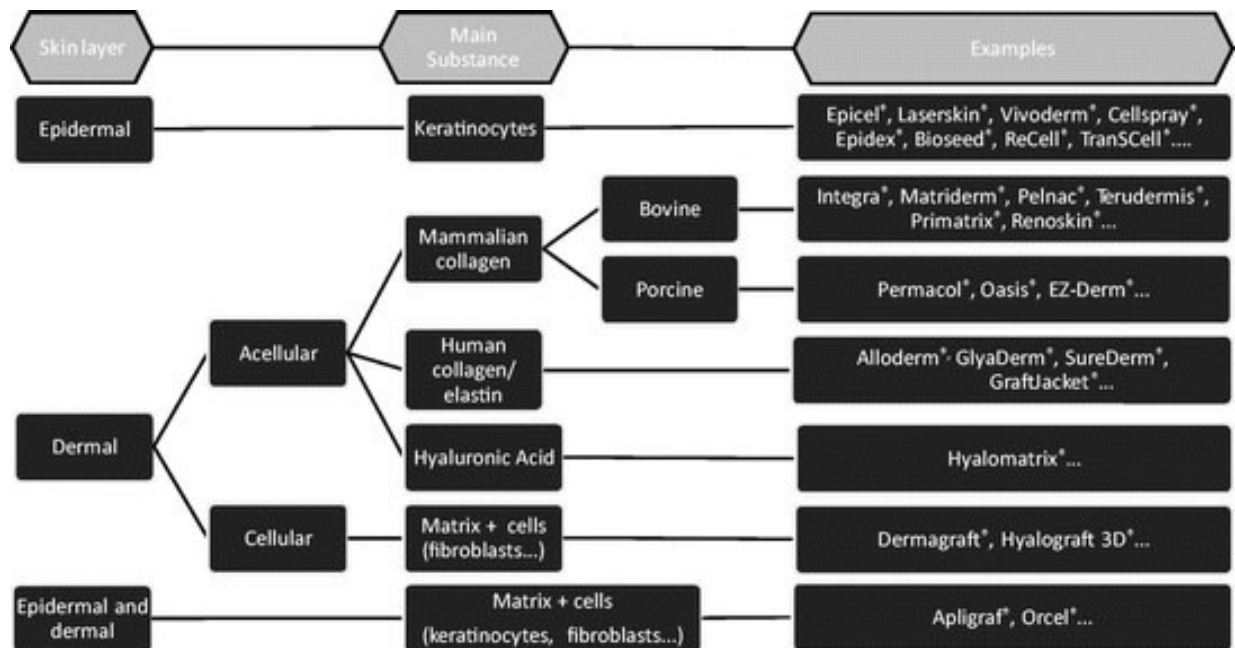


Abbildung 11 Übersicht der derzeit verwendeten Hautersatzmaterialien(60)

EPIDERMALER HAUTERSATZ

Bei epidermalen Ersatztechniken können *autologe* Zellen aus einer intakten Hautprobe entnommen, isoliert, angereichert und wieder retour transplantiert werden. Bei der *allogenen* Methode werden Zellen aus Spenderhaut oder chirurgischen Resektionen gewonnen und kultiviert. Aus dieser letzteren Variante ergibt sich der große Vorteil einer großzügigen Herstellung, die eine zu jederzeit schnelle und ausreichende Verfügbarkeit sicherstellt. (59)(60)

Bei drittgradigen Verbrennungen war in den letzten Jahren die Verwendung von **Cultured Epidermal Autografts (CEA)** sehr beliebt.(1)

Als epidermalen Hautersatz bei Schwerbrandverletzten stellen CEAs eine gute Lösung bei gegebener Problematik des Spenderhautmangels dar.

Für die Kultivierung autologer Keratinozyten wird dem Patienten eine Hautprobe von ca. 25 cm² entnommen und für zwei bis drei Wochen auf einem Nährboden kultiviert. Mehrere Herstellungs- und Anwendungstechniken wie zum Beispiel Epicel, Vivoderm oder Epidex wurden entwickelt.(60)

Nachteile der CEAs sind leider derzeit noch häufig zu finden: sie sind besonders in den ersten Tagen post-transplantationem sehr anfällig für wundständige Infektionen, die Implantation ist derzeit aufgrund der hohen Zelllagen noch sehr aufwändig und durch eine unzureichende Anhaftung aufgrund des Fehlens von dermalen Anteilen kommt es bei mechanischer Beanspruchung zur Blasenbildung.

Wirtschaftlich gesehen ist die Anwendung von CEAs in der Herstellung selbst und genauso in der dafür notwendigen Anstellung von Laborfachkräften eine sehr kostenintensive Alternative.

All diese Punkte zeigen aktuell, dass sich die anfängliche Euphorie aufgrund der Praxiserfahrungen mittlerweile wieder gelegt hat und CEAs zwar als lebensrettende Maßnahmen sehr hohes Ansehen erlangt haben, jedoch nicht als alleiniger permanenter Hautersatz geeignet sind. So empfiehlt sich die Deckung von ausgedehnten drittgradigen Verbrennungen mit allogener Haut um dermale Anteile einzupflanzen. Diese dermalen Strukturen dienen dann als Grundgerüst für die Deckung mittels CEA, die in der Zwischenzeit kultiviert wurden.(1)(20)(63)(64)(60)

DERMALE ERSATZTECHNIKEN weisen mehrere Möglichkeiten auf:

Die Entwickler, der Naturwissenschaftler Ionnas Yannas vom Massachusetts Institute of Technology und der Chirurg John Burke vom Massachusetts General Hospital, haben **Integra®** 1981 das erste Mal vorgestellt.

Integra® ist derzeit in zwei verschiedenen Varianten am Markt erhältlich: die klassische Form als zweilagige Matrix und neu als einlagige Matrix ohne Silikonschicht.

Der Integra® Bilayer Matrix Wound Dressing ist ein azellulärer Hautersatz bestehend aus einer dünnen äußeren semipermeablen Silikonschicht und einer dicken inneren dreidimensionalen Matrixschicht aus BSE-freien quervernetzten Kollagen vom Rind und Glykosaminoglykanen vom Haifischknorpel.

Das Produkt steht in gemeshter und ungemeshter Form zur Auswahl.



Abbildung 12 Integra® Bilayer Matrice Wound Dressing(65)

Die Hautersatzmatrix erlangt eine langsame Vaskularisierung vom Wundbett ausgehend und ermöglicht durch einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 30-120 µm das Einwandern von Fibroblasten, Makrophagen und Lymphozyten. Ein grundsätzlicher Vorgang für den im Heilungsverlauf nötigen Abbau von Integra®. Die temporäre synthetische Silikonschicht weist eine Wasserdampfdurchlässigkeit auf, die unserer Haut entspricht: 0,5ml/cm²/h. In der Regel, nach zirka 21 Tagen, nachdem die Kollagenschicht abgebaut und auch die Kreislaufstabilität des Patienten/-in wiedererlangt wird, kann die übergebliebene Silikonschicht entfernt und mithilfe von nun verfügbarer autologer Spalthaut ein definitiver Wundverschluss erzielt werden.

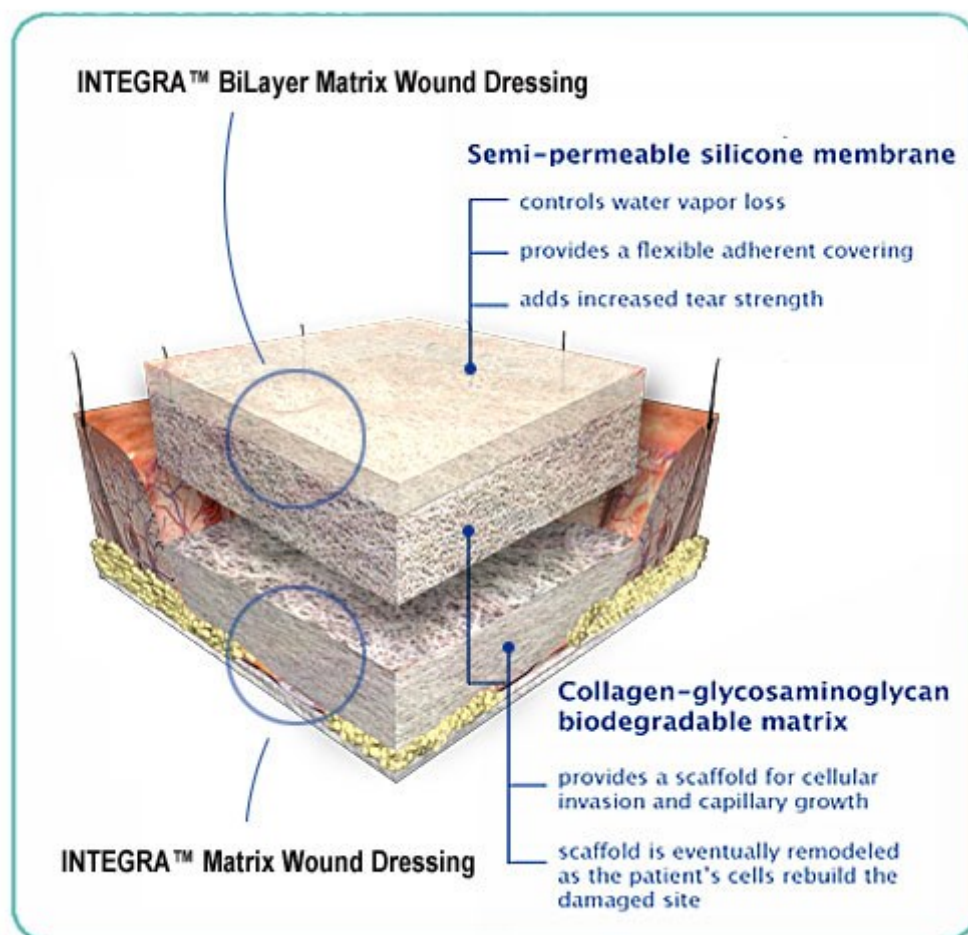


Abbildung 13 Integra® Bi- and Singlelayer(66)

Ein Nachteil besteht in der Bildung von Hämatomen und Seromen unter dem Produkt, das wiederum die Infektionsgefahr erhöht. Dem kann jedoch durch besondere Vorsicht bei der Anbringung vorgebeugt werden.

Der wohl grösste Nachteil liegt in der mangelhaften Fähigkeit der epidermalen Komponente zum dauerhaften Hautersatz.

Die wichtigsten Vorteile liegen in der sofortigen Verfügbarkeit von Integra® und dem Wegfall einer zusätzlichen Schädigung der Patienten/-innenhaut besonders in der Akutphase, der unterstützenden biologisch und dermis-ähnlichen Eigenschaft zur Bildung einer Neodermis sowie in der atraumatischen Entfernung der Silikonschicht. Integra® ist seit Ende der 90er Jahre in Verwendung und ist derzeit das am häufigsten verwendete Hautersatzmaterial in der Verbrennungschirurgie.

(20)(53)(67)(68)(69)(70)(54)(55)(60)(52)(71)(31)(72)(73)(65)

Advantages	Disadvantages
No immune reaction	Collection fluid risk (hematoma, infection, seroma)
No histological harm	Virus and prion-transmission risk
Thinner epidermal grafts and smaller mesh possible	Two-step operational procedures (in the bilayer or classical form)
Better aesthetic and functional outcomes (less itching, less hypertrophic scarring rates, better movements)	High cost
Immediate availability	Steep learning curve
Prolonged shelf time; off-the-shelf product	Inability to replace both dermal and epidermal components
Capable of vascularizing over exposed bone and tendon	Still weak scientific evidence

Tabelle 2 Vor- und Nachteile von Integra®(71)

Matriderm® stellt aus bovinem Kollagenen vom Typ I, III und V, die mit Alpha-Elastin-Hydrolysat versetzt sind, eine dreidimensionale, azelluläre Matrix dar.

Im Vergleich zu Integra® wird es häufig in einem Ein-Schritt-Verfahren angewendet. Innerhalb einiger Tage wird diese Matrix zu körpereigenem Kollagen umgewandelt. Der elastische Bestandteil ist für die Stabilität und Elastizität des neuen Gewebes verantwortlich. Zugleich verringert es Wundkontrakturen. Untersuchungen konnten zeigen, dass die Verwendung von Matriderm® eine besonders gute Auswirkung auf die Narbenqualität aufweist.

Zusammen mit ungemeshter oder gemeshter Spalthaut wird es auf die betroffene Stelle transplantiert. Die Einheilungsrate verzögert sich, im Vergleich zur alleinigen Anwendung von autologer Spalthaut, bei diesem gemeinsamen Vorgehen nicht gravierend.

Der praktische Vorteil von Matriderm® liegt, wie bereits erwähnt, in der Möglichkeit der einmaligen Anwendung. Durch seine erhältliche Stärke ab 1mm kann das

Wundbett durch die dünne Matrix den epidermalen Ersatz versorgen. Diese Dünne stellt jedoch auch den Nachteil in der Verwendung von Matriderm® dar. In einer anderen Studie von M. Keck, L.-P. Kamolz et al. konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass in einem Vorgehen das Anbringen von menschlichen Keratinozyten und Präadipozyten auf die Matrix, nach 21 Tagen bereits eine gute Anheftung der Stachelzellen erfolgte und die Vorläufer-Fettzellen bis in die Matrix einwuchsen. Matriderm® scheint also eine optimale Lösung zum epidermalen, dermalen und sogar subkutanen Hautersatz. Zusätzlich wurden die positiven Auswirkungen auf die Elastizität und die Wiederherstellung der Hautbarriere bestätigt.(74)(75)(76)(77)(78)(79)(80)(81)(82)(83)(84)(54)(85)(71)

Biobrane® ist eine biosynthetische Wundauflage, bestehend aus einer 6mm semipermeablen flexiblen Silikonmembran, die den Austritt von Wundflüssigkeit ermöglicht und einem ca. 360 mm dicken Nylongitter, welches an die dem Wundbett zugewandten Seite angelegt wird.

An sie sind Typ I-Kollagenpeptide porcinen Ursprungs gebunden, die durch Fibrin Halt finden. Die Poren der Membran ermöglichen das Auftragen von topischen Präparaten wie zum Beispiel Antibiotika. Ein temporärer Hautersatz bei Verbrennungen zweiten Grades, dessen vorteilhafte Eigenschaften in einer Studie von I.S. Whitaker et al., Großbritannien, aufgezeigt wurden: alle befragten Spezialeinrichtungen empfahlen Biobrane® für Patienten/-innen jeden Alters, besonders bei Kindern und Jugendlichen. Ebenso konnten sie über die Reduzierung des stationären Aufenthaltes, der Rationalisierung des Pflegebedarfes, der raschen Genesung und Linderung der Schmerzen berichten. Whitaker et al. zeigten aber auch auf, dass die Herkunft der Kollagene eine besondere Auf- und Einverständniserklärung für zum Beispiel Patienten/-innen muslimischen Glaubens bedarf. Die Nichtbeachtung von ethischer und religiöser Sorgfalt kann wie bei allen anderen Produkten tierischen Ursprungs im schlimmsten Fall rechtliche Konsequenzen haben.(86)(87)

In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde mittels einer fünfjährigen retrospektiven Kohortenstudie die temporäre Verwendung von Biobrane® und Leichenhaut verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Biobrane® in den Belangen der Leichtigkeit der Anwendung, der dafür benötigten Zeit und den dafür nötigen Kosten eindeutig überzeugen konnte.(88)

Oasis® ist ein azelluläres biologisch aktives Hautäquivalent für Verbrennungen zweiten Grades, bestehend aus porziner Dünndarmsubmukosa (*small intestine submucosa, SIS*). Als dreidimensionale extrazelluläre Matrix bietet es ein fabelhaftes Konstrukt zur Unterstützung der Zellmigration und dem Einwachsen von Zellen. Mittels rezeptorgesteuerter Bindung von aktivierten Zellen und einem speziellen Schutz der Wachstumsfaktoren zielt es auf eine optimale Wundheilung ab. Ein besonderer Vorteil von Oasis® besteht im einmaligen Auflegen des Präparates. Durch die lange Haltbarkeit, der eintretenden Verschmelzung mit dem Gewebe und der anschließenden Resorption ermöglicht Oasis® eine besonders zeitsparende Wundkonditionierung.

In der Tabelle 3 ist die Zusammensetzung von Oasis® im direkten Vergleich zu den Bestandteilen der Haut dargestellt. (89)(90)

Tabelle 3 Ein Auszug der Oasis-Komponenten, die zum Heilungsprozess beitragen (89)

Matrix Moleküle	Oasis®	Haut	Hauptfunktion in der Matrix
Kollagen:			
Typ 1	+	+	Zellsteuerung und – migration, Struktur und Unterstützung
Typ 3	+	+	
Typ 4	+	+	
Typ 6	+	+	
Elastin	+	+	Gewebeelastizität
Glykosaminoglykane:			Bindung von WF
Heparin	+	+	Feuchtigkeitserhaltung,
Hylaruronsäure	+	+	reduz. Infektionsrisiko
Glykoproteine:			
Fibronektin	+	+	Zellproliferation, – migration und -haftung
Laminin	+	+	
Wachstumsfaktoren:			
FGF-2	+	+	Angiogenese
TGF-b1	+	+	Zellproliferation, – migration, -aktivierung
CTGF	+	+	

Des Weiteren zählt **Alloderm®** zu den Möglichkeiten des dermalen Hautersatzes. Alloderm® basiert auf Leichenhaut und ist eine der ältesten und häufigsten verwendeten Matrizen. Nach einer Salzbehandlung wird die Epidermis abgezogen und das Zellmaterial entfernt. Danach entsteht mittels Gefrierschnitt eine immunologisch-inaktive Matrix mit intaktem Basalmembrankomplex.

Man geht davon aus, dass das Fehlen von MHC-I und -II- Antigenen für das Ausbleiben einer Abstoßungsreaktion ausschlaggebend ist. Für den epidermalen Anteil werden dünne Spalthaut- oder Keratinozytensheets angewendet. Des Weiteren immunologisch inaktivierte Matrizen mit oder ohne Fibroblasten für einen letztendlichen Dermisersatz. Ebenso besteht die Möglichkeit mit einer Kombination aus Kunststoffen zum zeitbegrenzten Ersatz.

Sie findet als azelluläre, allogene und menschliche Dermis, vorwiegend bei schweren Verbrennungen dritten Grades in Ländern wie in den USA, Europa und in China Verwendung. Leider birgt diese Methode auch Nachteile: die Gefahr der Infektionsübertragung, etwaige zweimalige operative Maßnahmen, hohe Kosten und den allorts herrschenden Spendermangel.(58)(59)(57)(54)

Zurzeit werden auch verschiedenen Produkte aus **Hyaluronsäure** untersucht. Sie kann aus der Fermentation von Streptokokken oder den Kämme von Hähnen gewonnen werden. Nicht nur in der ästhetischen Behandlung von Falten hat sie besonderes Ansehen erlangt, sondern auch durch ihren positiven Einfluss in Bezug auf die Narbenheilung wird sie gerne in der Chirurgie eingesetzt. Das Produkt der Fibroblasten ist derzeit als Gerüst für Keratinozyten, als azelluläre/ zelluläre dermale Matrix erhältlich und verschiedene weitere Produkte werden noch erforscht.(60)

Als zelluläres dermales Hautäquivalent sind die Produkte TransCyte® und Dermagraft® zu nennen.

Für **TransCyte®** können Fibroblasten aus Neugeborenenhaut gewonnen und auf ein porzines Kollagenetz und einer darunterliegenden Silikonschicht aufgetragen werden. Die Fibroblasten synthetisieren dann Wachstumsfaktoren, Kollagen und andere Produkte der extrazellulären Matrixkomponente. Diese Art und Weise bietet dem Körper die Möglichkeit Zellen und eigene

Wachstumsfaktoren einwandern zu lassen und eine Heilung zu optimieren. Aufgrund der hohen Kosten und vielerorts fehlender Zulassung, finanziellen Problemen der Herstellerfirma, sowie der vielzähligen Anwendungen konnte sich TransCyte aber als permanentes, dermales Hautäquivalent nicht durchsetzen. (91)(60)(54)

Dermagraft® besteht aus einem Vicryl-Netz mit kryokonservierten Fibroblasten aus Neugeborenenenvorhaut. Makrophagen, Lymphozyten, Blutgefäße oder Haarfollikel fehlen bei diesem Produkt. Dermagraft kann entweder alleine, mit gemeshter autologer Spalthaut oder Keratinozytenkulturen zum permanenten oder temporären Hautersatz eingesetzt werden. In seiner Wirkweise scheint es Allografts in nichts nachzustehen. Derzeit sind beide Produkte, TransCyte® und Dermagraft® jedoch nicht am Markt erhältlich. Die Weiterentwicklung der beiden Produkte scheint aber durch Smith & Nephew gesichert. (54)(92)

KOMBINIerte HAUTERSATZTECHNIKEN

Sie haben eine besondere Bedeutung und Nachfrage in der Versorgung von Schwerbrandverletzten, da sie epidermale und dermale Anteile enthalten.

OrCel® besteht aus einer zweischichtigen zellulären Matrix, in die in zwei getrennten Schichten Keratinozyten und Fibroblasten in einen Schwamm aus Typ-I-Rinder-Kollagen kultiviert sind. Es kommt besonders zur Deckung chronischer Wunden und zur Versorgung der Spenderhautentnahmestellen zum Einsatz. (93)(94)(95)(96)

Ein weiteres bekanntes Produkt ist **Apligraf®**.

Apligraf® ist ein allogenese, zweischichtiges Hautäquivalent, das lebende Zellen und Strukturproteine enthält. Als menschliche Kunsthaut ist es seit 1997 merkantil erhältlich und wird u.a. in der Schweiz, Österreich und in den USA zur Versorgung von Verbrennungswunden verwendet. Die wundnahe, dermale Lage setzt sich aus menschlichen Fibroblasten (die ergänzend Matrixproteine synthetisieren) und bovinen Typ 1-Kollagenen zusammen. Die epidermale Lage enthält neonatale, menschliche Keratinozyten. Apligraf® unterscheidet sich zur normalen menschlichen Haut durch das Fehlen von Melanozyten, Langerhans-Zellen, Makrophagen, Lymphozyten, Blutgefäße und Hautanhangsgebilde. Das

Hinzufügen dieser Hautanteile wäre aber ein guter Ansatzpunkt für die Weiterentwicklung dieses Produktes. Apligraf ist sehr teuer insbesondere aufgrund der hohen Kosten für die Tests zum Ausschluss von Infektionsübertragungen.
(59)(97)(98)(99)(90)(60)

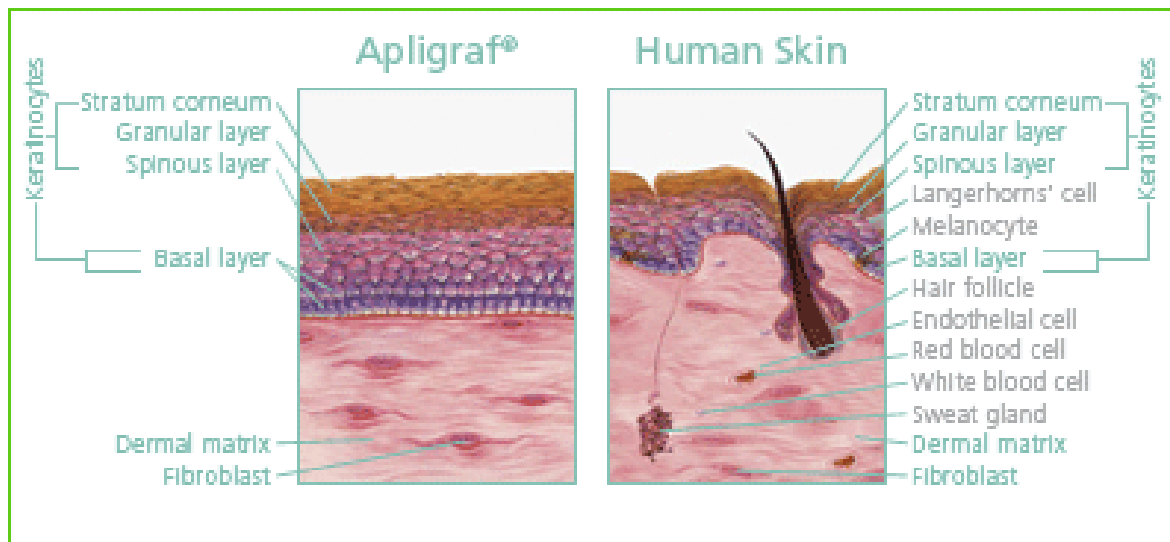


Abbildung 14 Apligraf vs. menschlicher Haut (99)

Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass die Weiterentwicklung und der Bedarf dieser biotechnologischen Hautersatzverfahren sich in Zukunft steigern wird. Die Problematik des Spendermangels allogener Transplantate, des Infektionsrisikos bei allogenen sowie xenogenen Transplantaten, zahlreiche Gründe zur Schonung von autologen Spenderarealen sowie die temporären Schwierigkeiten, die all diese Methoden mit sich bringen, befürworten künstliche Hautersatzverfahren.
(59)

2.2.2.3 Synthetischer Hautersatz

Suprathel® ist eine synthetische Wundauflage und besteht aus einem Lactocapromer mit Polymilchsäure als Hauptbestandteil. Es wurde komparabel zur menschlichen Haut entwickelt und zeichnet sich durch eine besondere Elastizität, Wasserdampfdurchlässigkeit (ca. 1.000 bis 1.700 ml/Tag) und Bakteriendichtigkeit aus.

Indikationen stellen Verbrennungswunden vom Grad 2a und 2b dar.

Seit der Markteinführung wird Suprathel® besonders auch in Deutschland, Österreich und in der Schweiz verwendet. Die Haftung erfolgt mit Hilfe einer Lage Fettgaze sowie einer transparenten Fibrinfixierung aus dem Wundexsudat. Diese Kombination ermöglicht einen für das freie Auge beobachtbaren Heilungsprozess. Suprathel® wird nur einmalig auf die Wunde aufgebracht und unterliegt auch keinem weiteren Wechsel bis zur Reepithelisierung nach 8 bis 14 Tagen. Nach ungefähr 28 Tagen löst es sich in Wasser und Kohlendioxid auf. Suprathel® ist teuer, überzeugt jedoch aufgrund seiner Wirtschaftlichkeit in punkto leichter Handhabung, vermindertem personellen Aufwand und hohem Patientenkomfort sowie einer schmerzreduzierten Behandlungszeit. Als besonderer Vorteil gilt die Biegsamkeit, durch die für schwierige Areale wie Finger, Zehen u.ä. eine frühzeitige Mobilisierung erfolgen kann.

Kürzlich wurde auch gezeigt, dass zwar Suprathel® bei tiefen Brandwunden im Vergleich zur Spalthauttransplantation eine längere Heilungszeit, aber dennoch vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Narbenbildung sowie –qualität aufweist.

Auch hat Suprathel® im Vergleich zum biologischen Hautersatz des Weiteren überzeugt:

- keine Allergien
- keine übertragbaren Infektionsrisiken
- keine komplexe, kostenaufwendige Lagerung
- keine kostenintensiven medizin-hygienischen Voruntersuchungen
- kein Spendermangel
- keine religiösen, ethischen Beschränkungen.(20)(100)(48)(101)(102)(103)

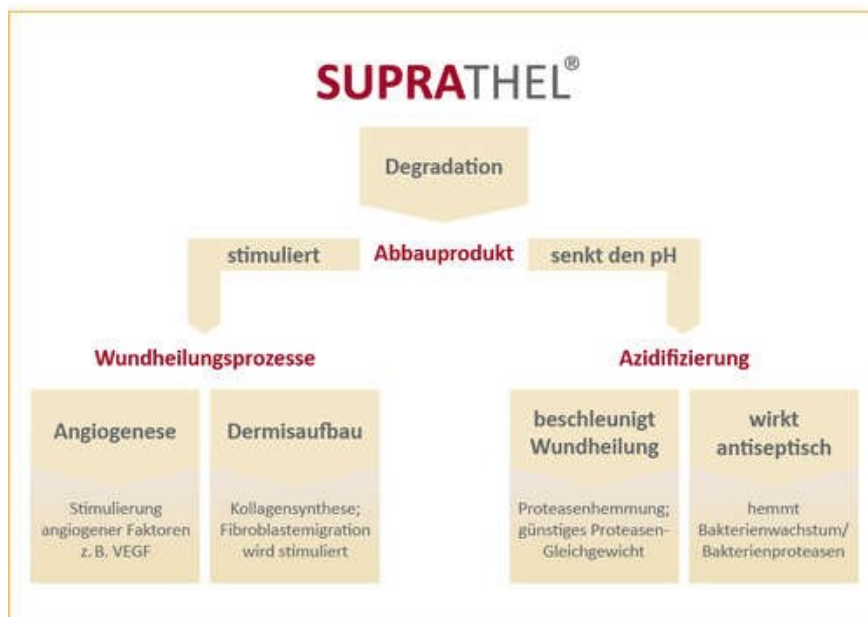


Abbildung 15 Suprathel (100)

3 Xenografts

3.1.1 Definition

Das Wort „*xenos*“ stammt aus dem Altgriechischen und kann mit „*der Fremde*“, „*der Gast*“ übersetzt werden. Unter **Xenotransplantation** ist die Verpflanzung von lebenden Zellen, Haut oder Organen von einer Spezies in eine andere gemeint.(104)(105) Insbesondere bezogen auf meine Arbeit verwende ich diesen Ausdruck für die Transplantation von Tierhaut in den menschlichen Organismus.

3.1.2 Xenografts aus der Praxis

In der Tabelle 4 sind derzeit erhältliche Xenografts mit ihren Eigenschaften aufgelistet.

Xenotransplantate haben eine kurze Halbwertszeit und müssen in der Regel nach drei bis fünf Tagen gewechselt werden.(20)

Tabelle 4 Produkte xenogenen Ursprungs

Schweinehaut

Xenoderm®	Ein Beispiel für einen biologischen, zeitbegrenzten Hautersatz aus Collagen lyophilisierter Schweinespalthaut, der bei Verbrennungen von Grad 2 und 3 den Flüssigkeits-, Elektrolyt-, Eiweiß-, Wärme- und Energieverlust vermindert und für eine physiologische Wundumgebung sorgt. Diese Wundauflage eignet sich genauso zur Deckung von Verbrennungswunden selbst wie auch für Entnahmestellen. Der besondere Vorteil an Xenoderm ergibt sich aufgrund der guten und biegsamen Haftung an den Patienten/-in, sodass die schnelle Mobilisation durch eine folgende Physiotherapie zeitlich uneingeschränkt an die Operation folgend kann. Von besonderem Vorteil bei der Verwendung von Schweinehaut sind die möglichen verfügbaren Größen der Produkte, die von
------------------	---

	den einzelnen Firmen angeboten werden (siehe Abb. 16).(75)
Xe-Derma®	Eine azelluläre biologische Aufbereitung von Schweinehaut, bestehend aus Kollagen und elastischen Fasern. Seine biomechanischen Eigenschaften sind ähnlich der menschlichen Haut. Xe-Derma® eignet sich zur Deckung von oberflächlichen und tiefen Verbrennungen der Haut sowie zur Versorgung von Entnahmestellen.(106)(107)(108)
Strattice™	Eine aus dem Schwein gewonnene Gewebematrix, die nach einem speziellen sterilen Verfahren laut Hersteller Auskunft, eine verminderte Zahl an jenen Zellen enthält, die für eine Abstoßungsreaktion verantwortlich sind. Strattice ist in den Stärken 1,5-2mm erhältlich. (109)(110)
Rinderhaut	
SurgiMend®	Von der fetalen Rinderdermis abgeleitet, ist diese azelluläre dermis in den verschiedensten Stärken erwerblich. Sie beinhaltet Rinder Kollagen vom Typ III, das zur Heilung und zum Wachstum anregt und zugleich die Narbenbildung hemmt. Die mikroporöse Matrix findet schnellen nutritiven Anschluss an das Wundbett. SurgiMend® wirkt positiv auf den Wassergehalt des Gewebes und ist einfach zu handhaben. Mittels der günstigen Fensterung unterstützt es die Flüssigkeitsdrainage.(111)(110)
PRS	

XENODERM®



Abbildung 16 Verfügbare Größen von Xenoderm®(108)

3.1.3 Die Verwendung und ihre Problematik

Seit den 1950iger Jahren werden xenogene Produkte in China mit besonderer Bevorzugung von Schweinehaut zur kurzzeitigen Deckung großer Wundflächen verwendet.

In China wird dafür die Intermingled-Technik häufig angewandt und auch in Südamerika erzielte man ebenso gute Ergebnisse, dort aber mit Frosch- oder Schlangenhaut. Dabei wird das mit Löchern vorgestanzte Transplantat in einem Expansionsverhältnis von 1:4 (Yang & Kollegen) oder 1:20 (Bäumer & Kollegen) mit autologen Stücken versehen. Die Tierhaut wird durch die unterliegende Wunde und ihrer Flüssigkeits- und Plasmaabsonderung versorgt. Bereits nach einer Zeit von ungefähr 48 bis 96 Stunden wachsen Kapillaren in das Xenograft ein, dieselbe Zeit folgend auch vom Wundgrund ausgehend. Diese Phase ist durch Granulation, Proliferation und Expansion des xenogenen Grafts gekennzeichnet.

Das Eigenhaut-Transplantat beginnt folgend die Schweinehaut abzubauen. Dies kann auf zweierlei Wege passieren:

Eine Möglichkeit ist die Durchsetzung von Fibroblasten und Entzündungszellen (externe Abstoßungsreaktion) oder durch das Einwachsen und Vereinigen von autologen epithelialen Zellen (interne Absorption).

Die Intermingled Technik ist eine sehr aufwändige Methode und wird daher nur in ausgesuchten Fällen angewendet. (20)

Als die allogene Organtransplantation von Mensch zu Mensch ethisch noch umstritten war, begann man mit den ersten Überlegungen zur Xenotransplantation. Während sich mit den Jahren die Medizin insbesondere im Bereich der Immunologie weiterentwickelt hatte, konnte man 1964 bereits erste Erfolge in der Transplantation von Schimpansen-Nieren bei Patienten/-innen mit Nierenversagen verzeichnen.(112)(113)

Zwanzig Jahre später setzte man mit der Verpflanzung eines Pavianherzes in ein Neugeborenes einen weiteren Meilenstein.(114)

All diese Versuche erbrachten auch einen hohen Informationsgehalt über die Problematik, die solche Transplantationen limitierten. Dies ist bis heute von besonderer Bedeutung, denn der Bedarf an der Weiterentwicklung steigt:

Die derzeitig aktuellen Materialien und Techniken sind zwar ein guter Schritt zum perfektionierten Hautersatz, aber sie entsprechen noch lange nicht der Morphologie und physiologischen Funktion der natürlichen humanen Haut. Ebenso stehen immer weniger Spenderorgane zur Verfügung und laut den United Network for Organ Sharing (UNOS) vom Stand Februar 2015 warten aktuell 123.198 Amerikaner auf eine Organtransplantation. Alle zehn Minuten wird ein Patient/-in auf die Warteliste gesetzt. Diese Zahlen zeigen die Problematik besonders deutlich.(112)(115)(54)(116)

Ein weiterer Nachteil liegt in der teuren Aufbewahrung und Verarbeitung von Leichenhaut bzw. Spenderhaut, wie zum Beispiel Glyaderm® oder GPA.

Spezielle Kultivierungseinrichtungen und zu jeder Zeit verfügbares Fachpersonal, die eine weitere medizinische und hygienische Bearbeitung des Spendermaterials ermöglichen, beeinflussen nicht nur die Kosten, sondern stehen auch nur begrenzt zur Verfügung. All diese Punkte lassen eine Lösung des Spendermangels durch die Verwendung von Xenografts befürworten.(117)(118)

Doch auch die Abstoßung der heterologen Transplantate durch das menschliche Immunsystem stellt eine große noch zu überwindende Hürde dar.

Man sollte davon ausgehen, dass die Organspender von Xenotransplantaten jenen tierischen Ursprungs sind, die mit uns Menschen evolutionär am längsten verwandt sind, wie zum Beispiel Primaten. Menschenaffen sind daher ein naheliegender Organspender, leider jedoch musste man in den Sechzigerjahren früh feststellen, dass diese den viel erhofften Vorstellungen nicht entsprachen. Dies war im Speziellen aufgrund der anatomischen Unterschiede gegeben, zum anderen widersprach es der Tierethik und auch das Übertragungsrisiko von für den Menschen gefährlichen Infektionskrankheiten stellten ernstzunehmende und bis dato unüberwindbare Probleme dar.

Schweine sind nun in die nähere Auswahl gekommen: sie haben große anatomische Gemeinsamkeiten mit dem Menschen, sie sind in Vielzahl vorhanden und die Sau trägt im Jahr mehrmals große Würfe aus.

Schweinehaut hat sich durch seine Gemeinsamkeiten mit der menschlichen Haut durchgesetzt. Wir teilen die ähnliche Gesamtstruktur der Schweinehaut, Dicke, Haarfollikel, Pigmentierung und auch die Kollagen- und Fettzusammensetzung sind als gleichwertig zu sehen.

Die Haut stellt mitunter einen Teil unseres Immunsystems dar. Dies ist bei den Schweinen nicht viel anders.

Viele Studien sind bereits durchgeführt worden, dennoch fehlen noch weitere genauere Erkenntnisse über die Immunkomponenten der Schweinehaut. Dieser Punkt gilt noch weiter zu erforschen; auch eine Zusammenarbeit mit Veterinärmedizinern könnte für alle von Nutzen sein.

Im Vergleich zu den Primaten bestehen jedoch größere evolutionäre Unterschiede sodass sich bei dieser Art von Organspendern das noch größere Problem der Abstoßung durch das menschliche Immunsystem stellt. Dies zeigt realistisch, wie unerforscht dieses Gebiet noch ist.

Während bei der Transplantation von autologen Organen das Immunsystem noch mittels Medikamenten wie Cyclosporin supprimiert werden kann, verläuft bei der Übertragung von tierischen Organen die immunologische Reaktion innerhalb einiger Minuten bis Stunden in eine erste Stufe der hyperakuten Abstoßung über. Teile unserer Antikörper, sogenannte „xenoreactive natural antibodies“ erkennen Zuckerreste auf den Endothelzellen der Säugetiere. So wird folgend unser

Komplementsystem aktiviert, welches ein Absterben des Organs initiiert. Nach einigen Tagen kommt es zur verzögerten Xenotransplantat-Abstoßung, die das Vorhandensein von Makrophagen, natürliche Killerzellen und Entzündungsmediatoren kennzeichnet. T-Zellen sind letztendlich für die chronische Abstoßung verantwortlich.

Selbst mit Hilfe der heutigen Pharmakologie gelingt es uns nicht die biologische Antwort auf eine solche Transplantation in den menschlichen Organismus unter Kontrolle zu halten. Zu wenige Informationen konnten bislang über die Unterschiede in molekulargenetischen Belangen oder den Hormonhaushalt betreffend gewonnen werden.(119)(120)(121)(122)

Das Übertragungsrisiko von Infektionskrankheiten birgt ein hohes Risiko. Beispiele in ähnlicher Art, wie die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE), die nach dem Verfüttern von Prionen-infiziertem Tiermehl, bei über 100.000 Kühen in mehreren Ländern Europas auftrat, sind immer noch gefürchtet. Konsumenten, die das Fleisch dieser Rinder aßen, wurden mit einer neuen Variante der Kreutzfeld-Jakob-Krankheit infiziert.(120)(123)

Eine solche Sicherheitsproblematik kann auch die Verwendung von Schweinehaut darstellen. Der porcine endogene Retrovirus (PERV) ist mitunter der meist geprüfte Schweinevirus. Einerseits konnte gezeigt werden, dass er im Stande ist, in-vitro menschliche Zellen zu infizieren, andererseits gibt es aber nach wie vor noch keinen dokumentierten Vorfall im definierten Sinne einer Xenozoonose. Darüber hinaus zählt die Tatsache, dass der unter Immunsuppression stehende geschwächte Patient, nicht auf seine natürlichen Abwehrmechanismen vertrauen kann um sich mit dem Virus auseinander zu setzen. Ein weiterer Punkt, der Anlass zur Beunruhigung gibt, ist die Realität, dass man bis heute noch keinen Weg gefunden hat, dieses Virus auszurotten. In Tabelle 5 sind noch weitere Erreger aufgelistet, die auf den Menschen übertragen werden können.(120)(121)(124)(125)

Bakterien	Parasiten, Protozoen, Pilze	Viren
<i>Brucella suis</i>	<i>Ascaris suum</i>	Porzines Adenovirus
<i>Campylobacter coli</i>	<i>Babesia spec.</i>	Porzines Cytomegalievirus
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Balantidium coli</i>	Porzines Rotavirus
<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Cryptosporidium spec.</i>	Porzines endogenes Retrovirus
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Echinococcus spec.</i>	Aujeszky's disease virus
<i>Corynebacterium suis</i>	<i>Entamoeba spec.</i>	Japanisches Enzephalievirus
Enterobacteriaceae	<i>Pneumocystis carinii</i>	Encephalomyocarditisvirus
<i>Erysipelotrix rhusiopathiae</i>	<i>Schistosoma spec.</i>	Vesikuläres Stomatitisvirus
<i>Haemophilus spec.</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	Maul- und Klauenseuche Virus
<i>Leptospira interrogans</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Rabies Virus
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Trichinella spiralis</i>	Schweine Influenza Virus
<i>Mycobacterium avium</i>		Schweine Parainfluenza Virus
<i>Mycobacterium bovis</i>	<i>Aspergillus spec.</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
<i>Pasturella multocida</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Pseudomonas spec.</i>	<i>Microsporium nanum</i>	
<i>Salmonella spec.</i>	Zygomycetes	
<i>Yersinia spec.</i>	<i>Nocardia spec.</i>	

Tabelle 5 Für den Menschen gefährliche Erreger(121)

Eine mögliche Idee um diesen Problem auszuweichen scheint die Züchtung von transgenen Schweinen. Diese exprimieren spezifische menschliche Proteine, welche das menschliche Immunsystem nicht als jene eines tierischen Ursprungs erkennt. Dabei wird einer Sau, eine befruchtete Eizelle mit menschlichen Gensequenzen implantiert. Bereits erfolgte Studien mit nicht-menschlichen Primaten zeigten erste Erfolge. Diesen Ansatz könnte man durch das Entfernen der auslösenden Proteine von Seiten der Schweine, welche die Abstoßung verursachen, durch Klonen noch weiter ausbauen.(120)

Transgene Schweine scheinen nun, für unseren Kulturkreis als eine akzeptable Möglichkeit für lebensrettende Transplantationen über die Artgrenze hinaus. In der Landwirtschaft und unserer Esskultur ist das Hausschwein schon lange vertreten. Man hat im Laufe der Jahre genügend Erfahrung in der Haltung, deren Kosten im Übrigen überschaubar sind, von Hausschweinen gesammelt. Im Jahr verspeist der Österreicher im Schnitt 40 kg Schweinefleisch. All diese Argumente sind mitunter ausschlaggebend weshalb in unserer Bevölkerung keine Berührungsängste in Bezug auf Schweineorgane oder -transplantate bestehen.

Dennoch gilt es in jedem einzelnen Fall, basierend auf einer intakten Arzt-Patienten-Beziehung, die individuellen Grenzen, ganz gleich welcher Glaubensideologie folgend, zu respektieren.(126)(127)

Die Autonomie des Patienten, seine Würde und auch die Miteinbeziehung der Verwandten können nicht unberücksichtigt bleiben. Selbst wenn die allgemeinen medizinischen Kriterien eine Xenotransplantation befürworten und auch die Ethikkommission keine Einwände einbringt, darf nicht über deren Haltung hinweg entschieden werden.(125) Vor der Transplantation steht immer noch das Selbstbestimmungsrecht des Patienten, der nach guter medizinischer Aufklärung und Abwiegen seiner persönlichen Pro- und Contra-Argumente dem operativen Vorgehen zustimmen muss. (128)

4 Material und Methoden

Für die Erstellung meiner wissenschaftlichen Arbeit habe ich einen Laptop der Serie Sony Vaio VPS-EB verwendet. Dieser verfügt über einen Intel ® Core ™ i5 CPU M 460 @ 2.53GHz Prozessor. Er beinhaltet einen installierten Arbeitsspeicher von 4,00 GB und ein 64-Bit-Betriebssystem mit einer Windows 7 Home-Premium Edition. Microsoft Word in der Version von 2010 diente für mich als Schreibprogramm zur Verfassung dieser Diplomarbeit. Als Zitierprogramm erwies sich Mendeley 1. 13. 1.(129) in der praktischen Anwendung für mich als unschlagbar. Die einfache Erkennung und Sortierung der Literatur sowie die 1-Klick-Einfüge-Option für Webresultate überzeugte mich im Vergleich zum Zitierprogramm RefWorks. Als Basisdokument zur Erstellung dieser Arbeit habe ich das in Word verfasste Beispielformular von der Homepage der Medizinischen Universität Graz genützt(130), welches Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas zur freien Verfügung online gestellt hat.

Für die Literaturrecherche habe ich das vorhandene Schrifttum aus der Bibliothek und dem Archiv der Medizinischen Universität Graz sowie dem Internet und den Büchern aus meinem persönlichen Besitz herangezogen. Die Materialsammlung aus dem Internet beinhaltet ebenso wissenschaftliche Studien und Beiträge aus renommierten Journalen, die dem wissenschaftlichen Anspruch nach meiner Sortierung gerecht wurden. Dabei stammt ein kleiner Teil aus der Suchmaschine Google Scholar, weitere aus Ovid, Highwire, Embase und der Großteil meiner Suchergebnisse aus der englischsprachigen Meta-Datenbank PubMed.

PubMed bezieht die Artikel aus der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten. Mit Unterstützung des MeSH (Medical Subject Heading) - Suchfilters konnte ich gezielt nach Publikationen zu meinem Diplomarbeitsthema und anderen, ähnlich mit dem Thema verbundenen Veröffentlichungen suchen. Diese Option ermöglicht zu jedem Suchwort die Auswahl eines Terms (Fachbegriff). Jeder einzelne Term ist kurz beschrieben und schränkt das Suchwort wieder etwas ein. Am Schluss erhält man einen gezielt abgegrenzten Interessenskreis, nach dem die Datenbank durchsucht wird. Mit unter anderem Schlüsselwörtern wie „partial thickness burns“, „burns“, „allograft“, „therapy“, „xenografts“ und „skin“ wertete ich alle Artikel mit Hauptaugenmerk auf die

Zeiträume 2007 und 2015 aus, die zu meinem Thema neue Erkenntnisse liefern konnten.(131)(132)

Für die Expertenbefragung, zusammengestellt von der österreichischen ABUSG (Austrian Burn Treatment, Research and Prevention Study Group) und Spezialisten der Gemeinschaft für Verbrennungen, wurden weltweit 500 Spezialisten im Mai 2013 per Email eingeladen, über einen bereitgestellten Link innerhalb von vier Wochen an einer freiwilligen Umfrage teilzunehmen. Die Umfrage setzte sich aus 16 Einfachauswahl-Antworten, bestehend aus den Antwortkombinationen "essenziell", "wünschenswert", "neutral", "selten erforderlich" und "niemals erforderlich" sowie aus 3 Fragen, die mit einem kurzen Text (jedoch ohne Wortanzahllimitierung) über generelle Informationen zur Person zu beantworten waren, zusammen. Dabei lag das Augenmerk auf die Befragung über deren Präferenzen betreffend der Verwendung von biologischen, synthetischen und anderen Hautersatzmaterialien bei Verbrennungen von 20-60% TBSA (Total Body Surface Area). Die Emailadressen wurden teils aus dem Internet und teils aus den veröffentlichten Texten aus dem Journal „Burns“ zusammengetragen. Mittels JQuarks 4 Surveys, einem Programm, das die einmalige Stimmabgabe einer IP-Adresse sicherstellt, konnten genaue Antwortzahlen ermittelt werden. Die anonymen Antworten wurden in einer Onlinedatenbank (MySQL-Database) gezählt. Die Webseite wurde täglich auf technische Sicherheit kontrolliert, es wurden keine Daten von Befragten gesammelt und es wurde auch keine Entlohnung für die Beantwortung der Fragen in Aussicht gestellt.(133)(134)(135)

5 Endergebnisse

Ziel der weltweiten Umfrage war die Erhebung eines aktuellen Standes über die derzeitige Verwendung von Hautersatzmaterialien bei Verbrennungen von 20 bis 60% der TBSA. Insbesondere wollte man herausfinden, welche Vorkommnisse in Bezug auf die Verwendung von Xenografts und Begründungen für das Nichteinsetzen dieser Präparate bestehen.(135)

Die **Umfrageergebnisse** erzielten ein Feedback von 22% der ausgesendeten Einladungen. Insgesamt wurden die Antworten von 111 Experten aus 36 Länder ausgewertet. Davon stammen 54% aus Europa, 28% aus den USA und Kanada, 13% aus Asien, 1% aus Afrika und Australien mit Neuseeland.

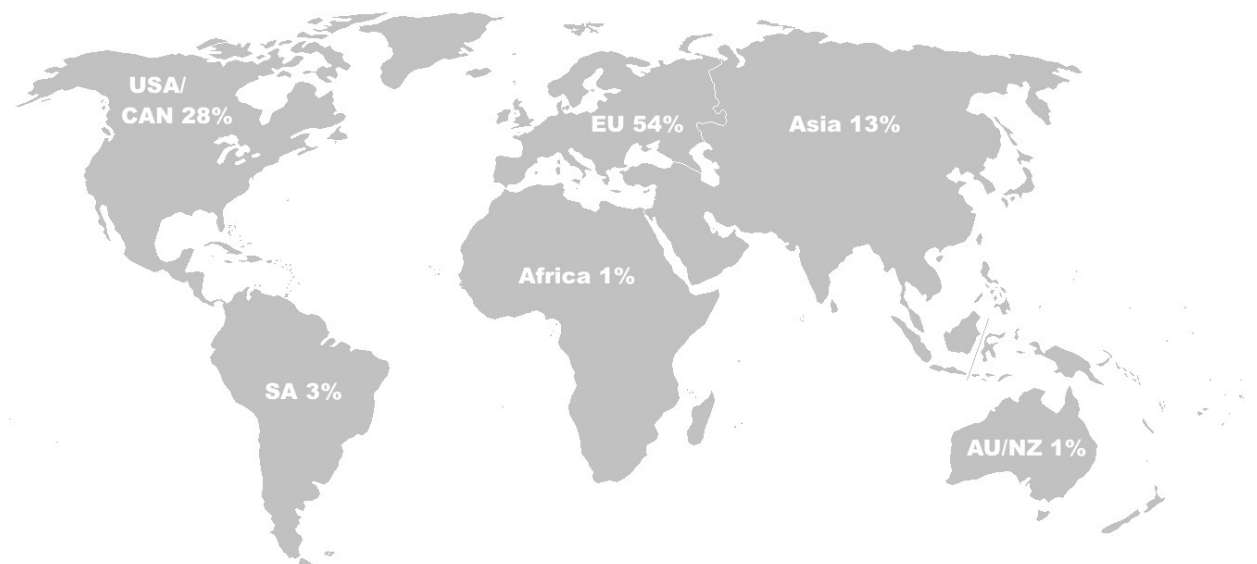


Abbildung 17 Weltweite Verteilung der eingeholten Rückmeldungen: Vereinigte Staaten von Amerika (USA), Canada (CAN), Südamerika (SA), Europa (EU), Australien (AU), Neuseeland (NZ).(136)

Für den Einsatz von Hautersatzmaterialien bei Verbrennungen von 20-60% TBSA antworteten 56% der Befragten mit „wünschenswert“ und bei Verbrennungen über 60% TBSA 81% mit „essenziell“. Dabei ist für 33,3% der befragten Experten der Kostenpunkt maßgeblich entscheidend. Ebenso 46,0% gaben zumindest an, dass dieser sehr wichtig ist. Dies scheint mitunter ein Grund zu sein, weshalb

Xenografts, die um einiges günstiger sind als ihre Alternativen, bevorzugt in einkommensschwachen Ländern zum Einsatz kommen.

Kosteneffizienz war in dieser Umfrage ein auffallendes Thema. Begreiflich, denn überall auf der Welt versucht man, ein kosteneffizientes System zum Erhalt eines dennoch effektiven Gesundheitssystems anzustreben.

Ein weiterer Punkt betrifft in Zuge dessen zugleich auch die Wirtschaftlichkeit in Bezug auf die Verfügbarkeit der einzelnen Hautersatzartikel. 47,8% gaben an, dass das Vorhandensein und die Bereitstellung ein wesentlich entscheidender Faktor für die Auswahl sei; immerhin besonders auch für 45,9% war dieser Aspekt wünschenswert.

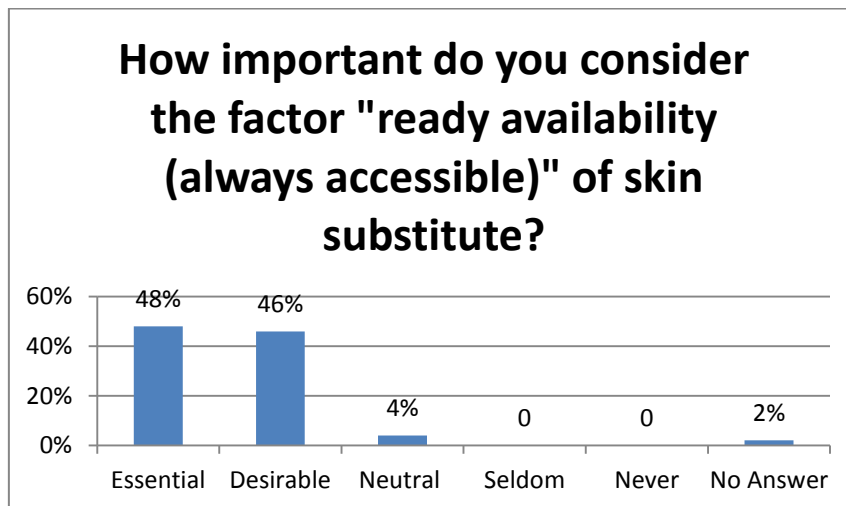


Abbildung 18 Auswertung der Bedeutung von Verfügbarkeit(136)

Interessant war die Erkenntnis, dass in 50% der Antworten, die Befragten die Verwendung von Xenografts schildern. Die anderen 50% lehnen sie strikt ab. Dies könnte daran liegen, dass Xenografts besonders in jenen Ländern verweigert werden, die aus religiösen Gründen die Übertragung von Tierhaut auf den Menschen ablehnen. Eventuell sind auch kulturelle Differenzen gegeben.

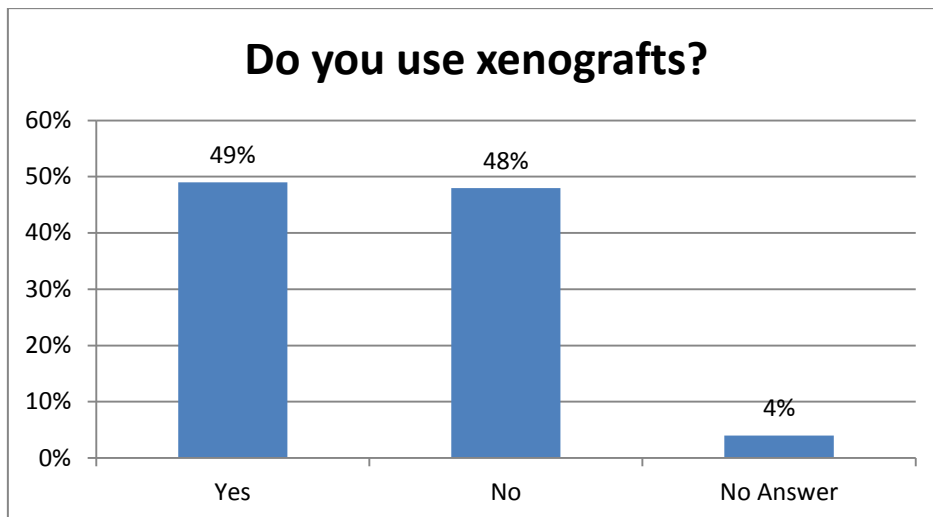


Abbildung 19 Einsatz von Xenografts(136)

Hauptindikation zur Verwendung von Xenografts waren mit 29% tiefe Wunden und mit 16% der Einsatz bei Verbrennungen zweiten Grades.

Weiters waren 32,4% der Meinung, dass sie ihre Entscheidung für das zu verwendende biologischen Produkt vom potentiellen Übertragungsrisiko abhängig machen. Interessant war die Erkenntnis, dass 86% jedoch gar kein infektiöses Übertragungsrisiko in der Verwendung von diesen Produkten sahen.

53% der befragten Experten gaben an (s. Abb. 20), dass sie biologische und synthetische Hautersatzmaterialien verwenden, bevorzugt bei Verbrennungen dritten Grades. Bei Verbrennungen über 60% TBSA haben besonders biologische Hautersatzmaterialien mit einer Auswertung von 68% an Beliebtheit gewonnen.

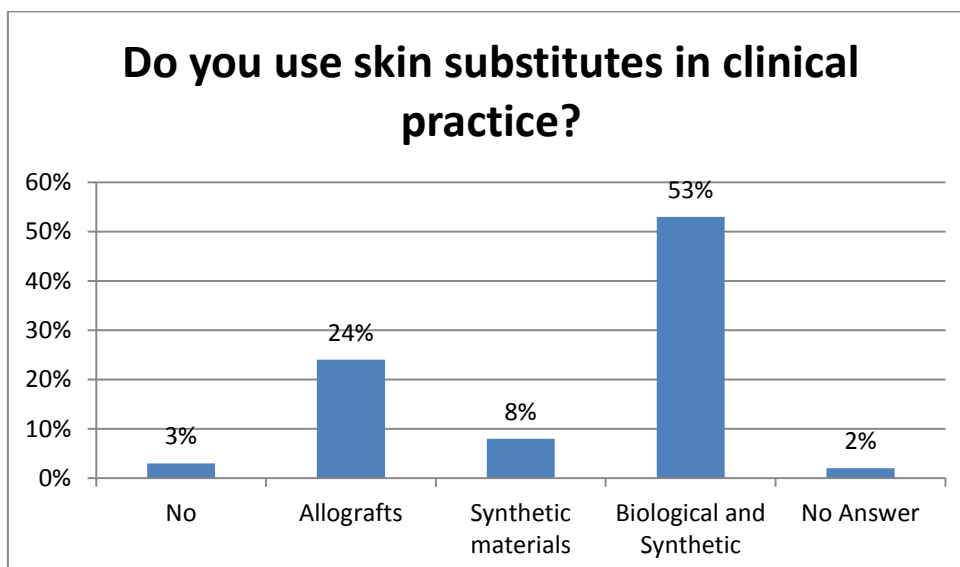


Abbildung 20 Einsatz von Hautersatzmaterialien(136)

Die Verwendung dermalen Ersatzverfahren mittels Integra® oder Matriderm® wurde mit 73% bejaht, epidermale Ersatzverfahren wie zum Beispiel Keratinozyten oder Suprathel® hielten sich die JA- und NEIN- Antworten die Waage.

Eindeutig war die Auswertung auf die Frage welches Produkt zur temporären Abdeckung verwendet wird: die Mehrheit der Spezialisten mit 51% bevorzugen dafür im Alltag Allografts, 20% Xenografts und 23% andere Techniken.

Im Generellen gilt als Erkenntnis zu nennen, dass alle der aktuell verwendeten Materialien bei 96% der Befragten im täglichen Gebrauch sind. Besonders biologische und synthetische Produkte waren mit 53% der Angaben recht beliebt. Die detaillierten Präferenzen waren in dieser Umfrage nicht heraus zu filtern. Zum einen ist es schwierig solche Antworten aus rein subjektiver Sicht zu sammeln, des Weiteren hat jeder Chirurg seine eigenen Vorlieben, mit denen er gerne arbeitet und auch die Varietät der Anforderungen ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

Zusammenfassend musste nach wie vor festgestellt werden, dass es auch in dieser Studie für 87% noch keinen einwandfreien und den Wünschen entsprechenden Hautersatz gibt. Die am häufigsten verwendete Technik bei tiefen drittgradigen Verbrennungen ist und bleibt die autologe Spalthauttransplantation.(134)(135)(136)

6 Diskussion

All meine Literaturrecherche zeigt, dass das Thema Xenotransplantation ethisch-moralisch sowie religiös und sozial immer wieder an verschiedene Ansichtsweisen trifft.

Da gibt es die eine Gruppe, die aus philosophischen und kulturell-sozialen Gründen gegen diese Transplantationen sind, weil sie es als abstoßend und/oder verwerflich betrachten.(137)

Auch Umfragen in meinem eigenen Bekanntenkreis ließen mich tatsächlich erkennen, dass nicht die Herkunft der Haut Unsicherheiten aufwirft, sondern vielmehr scheint die Vorstellung der Implantation an sich und deren Endergebnis als abstoßend empfunden zu werden. Ohne genaues Wissen über die Weiterverarbeitung eines letztendlich medizinischen Produktes, besteht die Vermutung, dass ein raues, behaartes und nicht der eigenen Hautfarbe entsprechendes Fremdstück keine optimale ästhetische Lösung und eventuell eine psychische Identitätskrise darstellt. Kulturell scheint also die Transplantation von Schweinehaut oder anderen Organen porzinen Ursprungs in unserer Gesellschaft als akzeptabel und auf eine Art vertraut. Die Lebensqualität jedoch, wird als eingeschränkt und das kosmetische Resultat, besonders für junge Frauen, wird als nicht zufrieden stellend angenommen. Mangelnde Erfahrung mit bereits transplantierten Patienten/-innen im Verwandten- oder Bekanntenkreis, trägt zu einem fehlenden Vorstellungsvermögen betreffend eines uneingeschränkten Lebensstils der Betroffenen bei, das selbst nur in Gedanken weitere Berührungängste mit dem Thema Xenotransplantation schürt.

Andere wiederum vertreten und sehen das tierische Recht auf Leben, welches akzeptiert und nicht übergangen werden darf.(137)

Laut einer Stellungnahme der Eidgenössischen Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich der Schweiz, sollten neben der geltenden Tierschutzgesetze zum Schutz vor Schmerzen, Leiden, Angst und Schäden auch weitere Verletzungen der Würde eines Tieres, wie Erniedrigung und die vollständige Instrumentalisierung berücksichtigt werden. Es sollte daher bei gentechnischen Unternehmungen ein Abwägen der Interessen, zum Nutzen des Menschen und zum Schutze des Tieres, vorausgesetzt werden.

Ebenso weist für die Kommission das Thema mehrere tierethische Problematiken auf, die für sie zusätzlich zu berücksichtigen sind:

- Das Tier als artfremdes Nutztier und Versuchstier für klinische Studien: hier wird vor allem die evolutionäre Nähe in Zusammenhang der verwendeten Menschenaffen als ethisch bedenklich beschrieben.
- Die Höhe des Tierverbrauchs: es wird eine hohe Anzahl an Ausschusstieren vermutet und kritisiert, die nicht für die weitere Züchtung geeignet sind und somit auch nicht zur Weiterentwicklung beitragen.
- Die Schwere des Eingriffes am Tier: schwer beeinträchtigende Tierversuche zur weiteren medizinischen Wissensgewinnung beunruhigen.(138)

Ein weitere Teil unserer Gesellschaft sieht sich selbst im Konflikt bei der Verwendung von Organquellen, die zu sehr dem Menschen ähneln, haben jedoch weniger Bedenken bei einem Tier mit weniger Übereinstimmungen.

Extreme Gruppen befürworten stattdessen Transplantate menschlichen Ursprungs, deren Lebensqualität bereits schon eingeschränkt ist, anstelle der Organentfernung aus gesunden Tieren.(137)

Nicht zu vergessen ist die weltweite Gruppe der Vegetarier, Veganer und Tierschützer. Deren Überzeugungen und Lebensstil sind ebenso in ihren alltäglichen Entscheidungen miteingebunden wie es in manchen Glaubensgemeinschaften anzutreffen ist. Eine Gesellschaftsgruppe, die nicht zu unterschätzen gilt. Dabei werden zum Beispiel die Zahlen der Vegetarier laut der Europäischen Vegetarier Union in Australien auf 3%, Großbritannien auf 6%, Frankreich auf 2%, Schweiz auf 9%, in Österreich 3% und in Indien immerhin auf 40% der Bevölkerung geschätzt. Der Vegetarierbund Deutschland geht aktuell von einem Anteil im eigenen Land von rund 10% aus. Tendenz steigend.

Der Deutsche Tierschutzverband spricht sich klar gegen die Xenotransplantation und deren damit verbundenen Tierversuche aus. Sie sprechen von einer Herabwürdigung der Tiere als Ersatzteillager für den Menschen und sind strikt gegen den gentechnischen Eingriff auf das tierische Erbgut. Mit der Veröffentlichung erschreckender Zahlen gewinnen sie immer mehr Anhänger. So nennen sie Argumente wie 950.000 verstorbene transgene Tiere im Jahr 2013,

Milliarden an Steuergeldern, die in die Forschungsleistungen fließen und kritisieren mindere 4-5 Millionen Euro für die Arbeit in der Suche nach Alternativen. Solche tierversuchsfreie Testungs- und Forschungsmethoden beinhalten zum Beispiel künstlich hergestellte Gewebe an denen dann Chemikalien getestet werden, bildgebende Verfahren an Patienten, die Informationen in Echtzeit liefern, klinische Studien an Freiwilligen und spezielle Computerverfahren mit Berechnungsprogrammen. Lösungsansätze die bis heute noch an der Finanzierung und der Informationsweitergabe über solcher neuen Möglichkeiten scheitern.(139)(140)(141)(142)(143)

Die Wirtschaftlichkeit stellt einen weiteren Diskussionspunkt dar:

Wirtschaftlich gesehen gibt es Gegner, die keine ausreichende Begründung in der Gegenüberstellung der Kosten hinsichtlich der Forschungsleistungen sehen oder verstehen. Sie befürchten ebenso das Abdriften in ein nicht mehr leistbares, bereits das Land überforderndes Gesundheitssystem. Dies würde des Weiteren das Modell einer Zweiklassen-Medizin schüren, denn die teure Behandlung könnte dann nur mehr von wohlhabenden Patienten in Anspruch genommen werden.(137)

Xenotransplantate setzen eine hohe Anzahl an Vorsichtsmaßnahmen und hygienischen Überprüfungen voraus. Sämtliche gentechnologische Bemühungen, Untersuchungen auf Infektionsrisiken, die Transplantaterhaltung und die besonderen Richtlinien zum Schutze des unter Immunsuppression stehenden Patienten sind in Summe kostenintensiver als jene Untersuchungsmaßnahmen einer allogene (und auch autologen) Transplantation.(125)

Dem gegenüber steht eine Gruppe, die besondere Angst hinsichtlich der Haltbarkeit der Produkte und der damit verbundenen aber auch generellen möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten auf den Menschen als Hauptargumente gegen eine Xenotransplantation vertritt.

In Tabelle 6 werden theoretische Unterschiede von Xenotransplantaten und CPA bei Verbrennungen zweiten Grades aus einer Studie angegeben. Dabei wurde auch der Punkt der Verfügbarkeit der beiden Methoden gegenüber gestellt, worin Xenotransplantate durch ihre „unlimitierte“ Verfügbarkeit klar punkten können. Die Erhaltung wird bei allogener Spenderhaut durch Glycerol gewährleistet,

Schweinehaut wird hauptsächlich mit Glutaraldehyde konserviert. Dies hat sich bewährt und es konnte bereits gezeigt werden, dass im Vergleich zu lebensfähigen Materialien in Bezug auf die Reepithelisierung keine Unterschiede gefunden werden konnten. Betreffend dem Infektionsrisiko konnte gezeigt werden, dass sowohl bei den Xenografts als auch bei CPA ein Risiko besteht, allerdings stehen Xenografts unter einer ständigen Kontrolle wodurch die Wahrscheinlichkeit einer infektiösen Übertragung besser überschaubar bleibt.(119)(117)

	Xenografts	Cryopreserved allograft	Literature evidence
Disease transfer	Zoonotic diseases Porcine Endogenous Retroviruses <i>Clostridium difficile</i>	Human viruses HIV CMV Hepatitis	Actual incidence of disease transmission through grafts is extremely low [32]
Viability of graft	Cells are dead	Viability depends on type of preservation agent [63] but possible	No clinical impact in rat study [22] or human comparative study with dead vs. viable allograft [20]
Secondary loss of grafts through contamination	Irrelevant	Significant [30,31]	Literature evidence [30,31]
Availability	Supply "unlimited"	Supply determined by availability donors and preservation infrastructure [39,40]	
Dressing size and format	Whole sheet, meshed, on a role	Whole sheet and meshed, relatively small vs. xenograft	

Tabelle 6 Theoretische Unterschiede zwischen Xenografts und CPA(117)

Religiös betrachtet gibt es Glaubensrichtungen, die mit einer Xenotransplantation stark in Konflikt stehen. So ist sie für Angehörige der Zeugen Jehovas von vornherein unmöglich, da damit fast immer eine Bluttransfusion verbunden ist, welche sie bekanntlich strikt ablehnen.

In einzelnen christlichen Gemeinschaften gilt es als unsittlich „Gott zu spielen“, für das Judentum und den Islam gelten manche Tiere, insbesondere das Schwein, und somit Organe und Gewebe dessen, als unrein.(137)(144)(145)

Im Jahr 1990 haben sich die katholische Deutsche Bischofskonferenz und der Rat der Evangelischen Kirche in Deutschland gemeinsam zum Thema Organtransplantation geäußert. *"Nach christlichem Verständnis ist das Leben und damit der Leib ein Geschenk des Schöpfers, über das der Mensch nicht nach Belieben verfügen kann, das er aber nach sorgfältiger Gewissensprüfung aus Liebe zum Nächsten einsetzen darf."* Des Weiteren haben sie verlautbart, dass die Zustimmung zur eigenen Organspende nach dem Tod als ethisch verantwortlich gesehen wird, denn sie vertreten die Meinung: *„Nicht an der Unversehrtheit des Leichnams hängt die Erwartung der Auferstehung der Toten und des ewigen Lebens, sondern der Glaube vertraut darauf, dass der gnädige*

Gott aus dem Tod zum Leben auferweckt." Somit haben sie sich für alle Angehörigen der katholischen und evangelischen Kirche klar definiert und für eine Einstellung pro-Organspende eindeutig postuliert:

„Aus christlicher Sicht ist die Bereitschaft zur Organspende nach dem Tod ein Zeichen der Nächstenliebe und Solidarisierung mit Kranken und Behinderten.“(146)

Basierend auf diesen Fürwörtern der katholischen und evangelischen Kirche zur Organspende haben die beiden Vertreter im Jahre 1998 eine Stellungnahme abgegeben in der sie verlautbaren, dass die Xenotransplantation sehr wohl einige Vorteile für die Medizin bringen könnte. Sie betonen unter anderem die Lösung des Hepatitis-Problems nach Lebertransplantation basierend auf der bestehenden Erreger-Resistenz der Tiere sowie die *„Überwindung des ethisch verwerflichen Handels mit Spenderorganen“*. Nichtsdestotrotz führen sie auch Anlass zur Besorgnis an: sie fürchten einen Rückgang der bereits sehr niedrigen Organspenderzahl, unter der Tatsache, dass nun Tiere als unbegrenzter potenzieller Organspender in Frage kommen würden, die Infektionsübertragung von Tier auf Mensch dürfe nicht unterschätzt werden und die Auswahl der Testpersonen in der Entwicklungsphase müsse geklärt werden. Die ethische Problematik sehen sie als gelöst, wenn die zuständigen Behörden (Ethikkommission) die Xenotransplantation objektiv als vertretbar klassifizieren. Die Kommission setzt zudem eine regelmäßige Kontrolle der Verfahren und der medizinischen Technik voraus, um ein *„Vermischen der Grenzen zwischen Heilversuch und Versuch am Menschen“* zu vermeiden.(147)(148)

Für das Judentum gilt die Erlaubnis über die Organspende nach dem Eintritt des irreversiblen Ausfalls von Großhirn und Hirnstamm unter der Voraussetzung, dass ein Spender akut gesucht und ein anderer in Lebensnot geratener Mensch dafür gerettet wird. Für das Judentum steht die Rettung eines Menschenlebens über allen Geboten und über dem Verbot von Schweinefleisch. Damit verbunden ist auch die Billigung der Xenotransplantation. Gleich wie in den anderen monotheistischen Glaubensrichtungen betonen sie das Leid der Tiere und den Eingriff in die Natur so gering wie möglich zu halten.(149)(150)(151)

Im Islam schreibt der Koran, der als ewig gültige Offenbarung gilt, vor, dass nur wiederkäuende Paarhufer zum Verzehr geeignet sind. Das Schwein gilt demnach als unrein. Im Falle einer lebensrettenden Maßnahme und wenn keine andere Alternative besteht, kann jedoch dieses religiöse Gesetz gelockert und eine Organtransplantation porzinen Ursprungs befürwortet werden.(152)(153)(145)

Das Thema Organtransplantation im Islam ist dennoch ein weit umstrittenes Kapitel. Die Meinungen der islamischen Gelehrten weichen stark voneinander ab, wodurch die Ablehnung der Organspende zu einem nicht unbedeutenden Problem geworden ist. Die unterschiedlichen Informationslagen verschärfen den ohnehin großen Mangel an Organspendern noch zusätzlich. Die für eine Minderheit geltende Ablehnung der Organtransplantation ist darauf zurückzuführen, dass sie die Unversehrtheit des Körpers nach dem Tod als sehr bedeutend betrachten. Sie verstehen Gott als „Besitzer“ des eigenen Körpers und man kann nur etwas spenden, wovon man selbst Besitz hat.

Glücklicherweise existiert jedoch heute ein Großteil an Befürwortern. Ähnlich wie im Christentum sehen sie es als eine Handlungsweise der Nächstenliebe und mit dem islamischen Prinzip konform. Ein Menschenleben zu retten versteht man also mithilfe der Möglichkeiten der heutigen Medizin nach Vers 32 der Sure 5 als eine gottgefällige Gesinnung.(154)

Der Zentralrat der Muslime in Deutschland macht ebenso (um einen Informationsdefizit entgegen zu wirken) besonders deutlich, dass der Islam zu einer Erlaubnis strebt und sich für eine gute Beziehung zwischen Wissenschaft und Medizin ausspricht. Mit ihrer Stellungnahme unterstützen sie viele gläubige Muslime, die mit einer Entscheidung hadern, dass der Entschluss für eine Organspende im Einklang mit ihrem Gewissen und ihrer Religion steht.(155)

Eine interessante Studie von Joakim Hagelin et. al. zeigt, dass 1/3 der befragten jungen Muslime gegen eine Xenotransplantation sind. In dieser Studie wurden gläubige Studenten zum Thema Xenotransplantation befragt und dabei konnte erfasst werden, dass aber genauso 37,5% der muslimischen und 42,7% der römisch-katholischen Studenten eine Xenotransplantation akzeptieren. Protestantische Studienkollegen waren mit 51,8% die größte Gruppe an Befürwortern.(156)

	Protestants	Roman Catholics	Muslims	p
Accept	51.8	42.7	37.5	0.038
Not accept	19.4	18.9	31.2	0.284
Don't know/no opinion	28.7	38.4	33.3	0.064

Percentages, n = 717.

Tabelle 7 Studentenumfrage zu Xenotransplantation(156)

Generell zeichnet sich eine moderne Entwicklung betreffend der Akzeptanz in der Bevölkerung ab:

Wenn noch im Jahr 1992 nur 33% der Bevölkerung in den USA für eine Xenotransplantation waren, verzeichnete man 1998 bereits eine Zahl von 75%.

In Schweden waren 1997 41% der Menschen der Meinung dass sie moralisch akzeptabel und weiter gefördert werden sollte; in den Jahren darauf stieg die Rate sogar auf 60%.(156)(152)(153)

All diese Daten und auch die Erkenntnisse aktueller Studien zeigen ein Wiederaufleben der Xenografts.(134)

Ebenso zeigen alle bereits erhältlichen und praktisch angewendeten Abkömmlinge tierischen Ursprungs erfolgreich Alternativen zur konservativen Therapie und auch hinsichtlich der kosmetischen Endergebnisse stehen sie den restlichen Wahlmöglichkeiten nach all meinen Recherchen in nichts nach.

Dies sollte Anlass dafür sein, wieder mehr Energie in die Weiterentwicklung und Forschung (in Zusammenarbeit mit allen beteiligten Disziplinen wie Transplantationsmedizinern, Physiologen, Virologen, Immunologen, Tierproduzenten und auch Veterinärmedizinern) der multiformen Möglichkeiten der Xenotransplantation zu investieren um dennoch irgendwann, wenn alle sozialen, ethischen u.ä. Hürden überwunden sind, das Problem der Abstoßung zu lösen. Denn selbst ein kleiner Gewinn hinsichtlich der Kontrolle der Immunantwort würde bereits einen großen Fortschritt bedeuten.

Die Entscheidung für den richtigen Hautersatz sollte bis dahin daher in den Belangen der Wirtschaftlichkeit, der zu erwartenden Immunantwort, Präsenz im Sinne der Zulassung im jeweiligen Land, aber vor allem unter der Berücksichtigung der Autonomie des Patienten, insbesondere unter Rücksicht auf die persönliche Glaubensideologie, getroffen werden.(117)(119)

7 Literaturverzeichnis

1. Beier JP, Boos AM, Kamolz L, Vogt PM, Koller R, Horch RE. Skin Tissue Engineering - from Split Skin to Engineered Skin Grafts? Handchir Mikrochir Plast Chir [Internet]. 2010; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20480457>
2. Zitate von Bertha von Suttner [Internet]. [cited 2015 May 19]. Available from: <http://www.bk-luebeck.eu/zitate-suttner.html>
3. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin-DGV fördert Forschung und Therapie [Internet]. [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://www.verbrennungsmedizin.de/statistik.php>
4. Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Band 1, 6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
5. Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie [Internet]. Thieme; 2011. Available from: <http://books.google.at/books?id=MJXUA1FrJB0C>
6. Welsch U, Sobotta J. Atlas Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; 15 Tabellen. Elsevier, Urban und Fischer; 2005.
7. Aumüller G, Engele J, Kirsch J, Mense S. Duale Reihe Anatomie [Internet]. Thieme; 2014 [cited 2015 Jan 27]. 1336 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=AFWsBAAAQBAJ&pgis=1>
8. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie für das Studium [Internet]. Springer-Verlag; 2009 [cited 2015 Jan 28]. 630 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=orlIBAAAQBAJ&pgis=1>
9. AG B. Senkrechter Schnitt durch die Haut [Internet]. Available from: <http://www.bmo.ch/uploads/images/SenkrechterSchnittDurchDieHaut.jpg>
10. Sadler TW, Drews U, Brand-Saberi B, Langman J. Taschenlehrbuch Embryologie. Thieme; 2014.

11. Hartmann, M., Pabst, M. A., Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie: Licht- und elektronenmikroskopischer Bildatlas. Facultas. Austria: Facultas-Univ.-Verlag; 2005. 119-125 p.
12. Band A des ML und A in einem. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. Walter de Gruyter; 2012. 1176 p.
13. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff H. Histopathologie der Haut. Springer; 2003.
14. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. Thieme; 2012.
15. Fritsch P. Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas. [Internet]. Springer; 2003. Available from: <http://books.google.at/books?id=kAKvmza3IB8C>
16. Präparat Nr. 008 a, Deutsch [Internet]. [cited 2015 Feb 12]. Available from: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/histo4/pub/data/ha/de/008_a.html
17. Präparat Nr. 007 a, Deutsch [Internet]. [cited 2015 Feb 12]. Available from: http://www.kgu.de/zmorph/histopatho/histo4/pub/data/ha/de/007_a.html
18. Connell KM, Phillips M, Coates R, Doherty-Poirier M, Wood FM. Sexuality, body image and relationships following burns: Analysis of BSHS-B outcome measures. Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;40(7):1329–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2014.01.006>
19. Physiologie und Funktion - Dermapharm [Internet]. [cited 2015 Feb 12]. Available from: <http://www.dermapharm.at/gesundheit/haut/physiologie-und-funktion.html>
20. Kamolz LP, Herndon DN, Jeschke MG. Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation Des Thermischen Traumas. Springer; 2009.
21. Germann G, Hartmann B, Wentzensen A. Teil III Spezielle Behandlungsgebiete Behandlung Schwerbrandverletzter. In: Oestern HJ, Probst J, editors. Unfallchirurgie in Deutschland: Bilanz und Perspektiven

- [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 1997 [cited 2014 Oct 1]. p. 642.
Available from: <http://books.google.com/books?id=sYIMAAAACAAJ&pgis=1>
22. American Burn Association [Internet]. American Burn Association National Burn Repository (2013 report). [cited 2014 Oct 1]. Available from:
http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php
 23. WHO | Burns. World Health Organization; [cited 2014 Oct 1]; Available from:
http://www.who.int/violence_injury_prevention/other_injury/burns/en/
 24. WHO | Burns. World Health Organization; [cited 2014 Oct 1]; Available from:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/#>
 25. Patienten aller Verbrennungszentren aus dem deutschsprachigen Raum 2013 [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. 2013. p. 2.
Available from:
<http://www.verbrennungsmedizin.de/pdf/verbrennungsstatistik-2013.pdf>
 26. Vogt PM, (M PDKPCMHH. Verbrennungsverletzungen. Praxis der Plastischen Chirurgie. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 649–66.
 27. Moll I. Duale Reihe Dermatologie. Georg Thieme Verlag; 2010. 536 p.
 28. Burn_Degree_Diagram-de.png (PNG-Grafik, 1396 × 2487 Pixel) - Skaliert (25%) [Internet]. [cited 2014 Oct 2]. Available from:
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/86/Burn_Degree_Diagram-de.png
 29. 978-3-642-34730-6_14_Fig10_HTML.jpg (JPEG-Grafik, 274 × 415 Pixel) [Internet]. [cited 2014 Oct 2]. Available from: http://link.springer.com/static-content/images/69/chp%253A10.1007%252F978-3-642-34730-6_14/MediaObjects/978-3-642-34730-6_14_Fig10_HTML.jpg
 30. Hans-Georg Dietz, Peter Illing, Peter P. Schmittenbecher, Theddy Slongo DWS. Praxis der Kinder- und Jugendtraumatologie. Springer-Verlag; 2011. 552 p.

31. Sorg H, Betzler C, Rennekampff HO, Vogt PM. [Burns]. Unfallchirurg [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Jan 20];115(7):635–45; quiz 646–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22806225>
32. Tobiasen J, Hiebert JH, Edlich RF. Prediction of burn mortality. Surg Gynecol Obstet [Internet]. 1982 May [cited 2015 Jan 26];154(5):711–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071708>
33. Jakob T, Ring J, Udey MC. Multistep navigation of Langerhans/dendritic cells in and out of the skin. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2001 Nov [cited 2014 Oct 3];108(5):688–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11692090>
34. ÖRK GS Bildungszentrum Wien. Ausbildung Rettungssanitäter. 8.Auflage ed. Wien: Österreichisches Rotes Kreuz; 2008.
35. Verbelen J, Hoeksema H, Heyneman A, Pirayesh A, Monstrey S. Aquacel® Ag dressing versus Acticoat™ dressing in partial thickness burns: A prospective, randomized, controlled study in 100 patients. Part 1: Burn wound healing. Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;40(3):416–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.07.008>
36. Singer AJ, McClain SA, Taira BR, Rooney J, Steinhilber N, Rosenberg L. Rapid and selective enzymatic debridement of porcine comb burns with bromelain-derived Debrase: acute-phase preservation of noninjured tissue and zone of stasis. J Burn Care Res [Internet]. 2010 Jan;31(2):304–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182376>
37. Rappl T, Regauer S, Wiedner M, Wittgruber G, Schintler M, Scharnagl E. [Clinical experiences using the Versajet system in burns: indications and applications]. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plast Chir Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripher Nerven und Gefäße Organ der Vereinigung der Deut [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007 Oct [cited 2015 Feb

- 21];39(5):308–13. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-965312>
38. Cubison TCS, Pape SA, Jeffery SLA. Dermal preservation using the Versajet hydrosurgery system for debridement of paediatric burns. *Burns* [Internet]. Elsevier; 2006 Sep 9 [cited 2015 Jan 21];32(6):714–20. Available from: <http://www.burnsjournal.com/article/S0305417906000349/fulltext>
39. ConvaTec Switzerland (DE) [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://switzerland.convatec.com/>
40. ACTICOAT Antimikrobielle Wundauflage mit hochdosierter, kontinuierlicher Silberfreisetzung | Smith & Nephew [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.smith-nephew.com/deutschland/fachgebiete/wundmanagement/antimikrobielle-wundauflagen/acticoat/>
41. Stocker H-J, Chilov B. Klassische und spezielle Indikationen für die V.A.C.TM-Therapie. *Acta Chir Austriaca* [Internet]. Springer-Verlag; 2000;32(8):14–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02946968>
42. Kamolz LP, Andel H, Haslik W, Winter W, Meissl G, Frey M. Use of subatmospheric pressure therapy to prevent burn wound progression in human: First experiences. *Burns*. 2004;30:253–8.
43. Schrank C, Mayr M, Overesch M, Molnar J, Henkel V, Donnersmarck G, Mühlbauer W, et al. [Results of vacuum therapy (v.a.C.) of superficial and deep dermal burns]. *Zentralbl Chir* [Internet]. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York; 2004 May [cited 2015 Feb 21];129 Suppl (S01):S59–61. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2004-822605?device=mobile>
44. Ahlers G. Verbrennungen bei Erwachsenen. 2009.
45. Phan TQ V, Spilker G. 3 Schockraummanagement. 2009;(Isbn 9783131450111):29–39.

46. Debus ES, Gross-Fengels W. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Springer; 2012.
47. Wappler F, Spilker G. Verbrennungsmedizin: Vom Unfallort bis zur Rehabilitation. Thieme; 2008.
48. Aichner EV. Diploma thesis A prospective clinical trial comparing three different dressing materials for donor site wounds in elderly patients undergoing split-thickness skin graft surgery Submitted by. 2014;(July).
49. Berger A, Hierner R. Plastische Chirurgie: Band IV: Extremitäten. Springer; 2008.
50. Schwenzer N, Austermann KH. Spezielle Chirurgie: 41 Tabellen. Thieme; 2002.
51. Univ. Doz. Dr. Lars-Peter Kamolz UPDMF. Hautersatz aus dem Labor [Internet]. ÖÄZ 20 - 25.10.2008. 2008 [cited 2013 Apr 11]. Available from: <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2008/oeaez-20-25102008/hautersatz-aus-dem-labor.html>
52. MSc, Univ. Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz UPDCK. Hautersatz - Hautexpansion - Verbrennung - Hauttransplantation - [Internet]. Österreichische Ärztezeitung Nr. 19 / 10.10.2012. 2012 [cited 2015 Mar 15]. Available from: <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2012/oeaez-19-10102012/hautersatz-hautexpansion-verbrennung-hauttransplantation.html>
53. INTEGRA® Dermal Regeneration Template [Internet]. [cited 2015 Mar 6]. Available from: http://www.ilstraining.com/idrt/idrt/brs_it_00.html
54. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. The use of dermal substitutes in burn surgery: Acute phase. Wound Repair Regen. 2014;22(1):14–22.
55. Balasubramani M, Kumar TR, Babu M. Skin substitutes: a review. Burns [Internet]. 2001;27(5):534–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417901000183>

56. Yim H, Cho YS, Seo CH, Lee BC, Ko JH, Kim D, et al. The use of AlloDerm on major burn patients: AlloDerm prevents post-burn joint contracture. Burns [Internet]. 2010 May [cited 2015 May 18];36(3):322–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080353>
57. Yim H, Cho YS, Seo CH, Lee BC, Ko JH, Kim D, et al. The use of AlloDerm on major burn patients: AlloDerm prevents post-burn joint contracture. Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2010;36(3):322–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2009.10.018>
58. February U. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary AlloDerm ® for deep superficial and full thickness burns. 2007;(December 2005).
59. Kremer, Michael; Berger A. Perspektiven des künstlichen Hautersatzes. Medizin Aktuell. 2000;97:1222–7.
60. Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, Richters CD, Verbelen J, Beele H, et al. Skin replacement in burn wounds. J Trauma. 2010;68(2):490–501.
61. Bundesministerium für Gesundheit W. Arzneimittel für neuartige Therapien | BMG [Internet]. [cited 2015 Mar 17]. Available from: http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Medizin/Arzneimittel/Arzneimittel_fuer_neuartige_Therapien/
62. Michael Sittinger AL. Tissue-Engineering [Internet]. [cited 2015 Mar 17]. Available from: <http://www.tissue-engineering.net/index.php?seite=whatiste>
63. Mcheik JN, Barrault C, Levard G, Morel F, Bernard F-X, Lecron J-C. Epidermal Healing in Burns. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 2014;2(9):e218. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01720096-201409000-00001>
64. Alexaline M, Thepenier C, Trouillas M, Leclerc T, Desmouliere A, Benderriter M. Cell therapy of burns. Biomed Heal Res. 2012;44:406–17.

65. INTEGRA® Bilayer Matrix Wound Dressing - Product Description and Benefits [Internet]. [cited 2015 Jun 9]. Available from:
http://www.ilstraining.com/bmwd/bmwd/bmwd_it_01.html
66. -INTEGRA™ Matrix Wound Dressing - Product Makeup [Internet]. [cited 2015 Jun 9]. Available from:
http://www.ilstraining.com/imwd/imwd/imwd_it_03.html
67. Lagus H, Sarlomo-Rikala M, Bohling T, Vuola J. Prospective study on burns treated with Integra®, a cellulose sponge and split thickness skin graft: Comparative clinical and histological study - Randomized controlled trial. Burns. 2013;39(8):1577–87.
68. INTEGRA® Bilayer Matrix Wound Dressing [Internet]. [cited 2015 Mar 6]. Available from: http://www.ilstraining.com/bmwd/bmwd/bmwd_it_00.html
69. Lagus H, Sarlomo-Rikala M, Bohling T, Vuola J. Prospective study on burns treated with Integra®, a cellulose sponge and split thickness skin graft: Comparative clinical and histological study - Randomized controlled trial. Burns. 2013. p. 1577–87.
70. INTEGRA Kunsthaut erhält CE-Zeichen der Europäischen Union / Eingeschlossen auch Indikationen der Rekonstruktionschirurgie | 22.03.1998 | APA-OTS [Internet]. [cited 2015 May 20]. Available from:
http://www.ots.at/presseaussendung/OTS_19980322_OTS0037/integra-kunsthaut-erhaelt-ce-zeichen-der-europaeischen-union-eingeschlossen-auch-indikationen-der-rekonstruktionschirurgie
71. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. -The use of dermal substitutes in burn surgery: Acute phase. Wound Repair Regen. 2014;22(1):14–22.
72. Jeschke MG, Herndon DN. Burns in children: standard and new treatments. Lancet [Internet]. Elsevier; 2015 Jun 9;383(9923):1168–78. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61093-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61093-4)
73. Grosse MP. Die simultane anwendung von integra ® und der vakuumtherapie zur deckung von weichteildefekten. 2008.

74. Austria S. Matriderm, Informationsbroschüre.
75. asclepios Medizintechnik und medizinische Hilfsmittel - Xenoderm [Internet]. [cited 2015 Mar 14]. Available from:
<http://www.asclepios.de/content/Hautersatz/xenoderm.html>
76. Keck M, Haluza D, Lumenta DB, Burjak S, Eisenbock B, Kamolz LP, et al. Construction of a multi-layer skin substitute: Simultaneous cultivation of keratinocytes and preadipocytes on a dermal template. Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2011;37(4):626–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2010.07.016>
77. Schröckenfuchs DR. Neue Haut für Brandwunden: (Epi-)Dermisersatz - Springer Professional Media, Bereich Medizin [Internet]. Springer Verlag GmbH. 2007 [cited 2015 May 19]. Available from:
<http://www.springermedizin.at/artikel/8855-neue-haut-fuer-brandwunden-epi-dermisersatz>
78. Gmbh sorbion mayrhofer. Matridermbroschüre 2014.
79. medical systems solution - Geweberegeneration [Internet]. [cited 2015 May 19]. Available from: <http://www.medicalss.net/produkte/geweberegeneration/>
80. Matriderm_Wissenschaftsbroschuere_12-03-16_.pdf.
81. Min JH, Yun IS, Lew DH, Roh TS, Lee WJ. The Use of Matriderm and Autologous Skin Graft in the Treatment of Full Thickness Skin Defects. 2014;330–6.
82. M. Keck, D. Haluza, S. Burjak, B. Eisenbock, L.-P. Kamolz MF. Die Kultivierung von Keratinozyten und Preadipozyten auf einer Kollagen-Elastin Matrix (Matriderm®): Erste Ergebnisse einer In vitro Studie - Springer Professional Media, Bereich Medizin [Internet]. Springer Verlag GmbH. 2009 [cited 2015 May 19]. Available from:
<http://www.springermedizin.at/artikel/12594-die-kultivierung-von-keratinozyten-und-preadipozyten-auf-einer-kollagen-elastin-matrix-matriderm-erste-ergebnisse-einer-in-vitro-studie>

83. Heckmann A, Radtke C, Rennekampff HO, Jokuszies A, Weyand B, Vogt PM. [One-stage defect closure of deperiosted bone and exposed tendons with MATRIDERM® and skin transplantation. Possibilities and limitations]. Unfallchirurg [Internet]. Springer-Verlag; 2012 Dec [cited 2015 May 19];115(12):1092–8. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00113-011-2003-0/fulltext.html>
84. Heckmann a., Radtke C, Rennekampff HO, Jokuszies A, Weyand B, Vogt PM. Einzeitige Defektdeckung von denudiertem Knochen und freiliegenden Sehnen mittels MATRIDERM?? und Spalthaut: Moeglichkeiten und Grenzen. Unfallchirurg. 2012. p. 1092–8.
85. Philandrianos C, Andrac-Meyer L, Mordon S, Feuerstein JM, Sabatier F, Veran J, et al. Comparison of five dermal substitutes in full-thickness skin wound healing in a porcine model. Burns. 2012;38(6):820–9.
86. Whitaker IS, Worthington S, Jivan S, Phipps A. The use of Biobrane by burn units in the United Kingdom: A national study. Burns. 2007;33:1015–20.
87. BIOBRANE Biosynthetischer Hautersatz | Smith & Nephew [Internet]. [cited 2015 Feb 24]. Available from: <http://www.smith-nephew.com/deutschland/fachgebiete/wundmanagement/verbrennungsbehandlung/biobrane/>
88. Austin RE, Merchant N, Shahrokhi S, Jeschke MG. A comparison of Biobrane™ and cadaveric allograft for temporizing the acute burn wound: Cost and procedural time. Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;41(4):749–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305417914003386>
89. Management W, GmbH S& N. Oasis: Für Gewebereparatur und Hautregeneration Natürliche Matrix zur Behandlung von Wunden. 2014;
90. Schweizerischen D. Wundkompendium. Initiat Chronische Wunden e V (ICW e V) Österreichische Gesellschaft für Wundbehandlung Schweizer Gesellschaft für Wundbehandlung Wundnetz Kiel e V Wundverbund Südwest e V Wundzentrum Hambg e V Wundzentrum Nord e V. 2012;3.

91. Baby-Vorhaut-Gewebe regeneriert verbrannte Haut narbenfrei [Internet]. [cited 2015 Jun 4]. Available from:
<http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/haut-krankheiten/article/348430/baby-vorhaut-gewebe-regeneriert-verbrannte-haut-narbenfrei.html>
92. FDA approves DERMAGRAFT[®] | Smith & Nephew [Internet]. [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://www.smith-nephew.com/news-and-media/media-releases/news/fda-approves-dermagraft/>
93. Forticell Bioscience I. Forticell Bioscience, Inc. - Innovation in Human Tissue Engineering [Internet]. 2008 [cited 2015 May 19]. Available from:
<http://www.forticellbioscience.com/orcel.html>
94. Ferreira MC, Paggiaro AO, Isaac C, Teixeira Neto N, Santos GB Dos. Substitutos cutâneos: conceitos atuais e proposta de classificação. Rev Bras Cir Plástica. 2011;26(4):696–702.
95. Halim AS, Khoo TL, Mohd Yussof SJ. Biologic and synthetic skin substitutes: An overview. Indian J Plast Surg [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Mar 14];43(Suppl):S23–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3038402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
96. Irfan-maqsood M, Hemmati-sadeghi S. Developments toward an Ideal Skin Substitute : A Commentary. 2013;5:87–91.
97. Hasso Scholz US. Taschenbuch der Arzneibehandlung: Angewandte Pharmakologie [Internet]. Springer-Verlag; 2006 [cited 2015 May 18]. 918 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=rn8fBAAAQBAJ&pgis=1>
98. Voggenreiter G, Dold C. Wundtherapie: Wunden professionell beurteilen und erfolgreich behandeln [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2004 [cited 2015 May 18]. 149 p. Available from:
https://books.google.com/books?id=aPSaf_k_1WcC&pgis=1

99. Alpigraf. Apligraf : What is Apligraf? [Internet]. [cited 2015 May 18]. Available from: http://www.apligraf.com/professional/what_is_apligraf/index.html
100. Eigenschaften - polymedics.de [Internet]. [cited 2015 Mar 2]. Available from: <http://www.polymedics.de/produkte/suprathel/eigenschaften/>
101. Keck M, Selig HF, Lumenta DB, Kamolz LP, Mittlböck M, Frey M. The use of Suprathel® in deep dermal burns: First results of a prospective study. *Burns*. 2012. p. 388–95.
102. Highton L, Wallace C, Shah M. Use of Suprathel?? for partial thickness burns in children. *Burns* [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2013;39(1):136–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2012.05.005>
103. Stapleline Medizintechnik. SUPRATHEL FAKTEN. 2004; Available from: www.stapleline.com
104. Emmerich DA. Duden Allgemeinbildung. Frisches Wissen: Smartphone, Smoothie, Sommermärchen: Neue Begriffe des 21. Jahrhunderts. Bibliographisches Institut GmbH; 2014. 128 p.
105. Xenograft definition - MedicineNet - Health and Medical Information Produced by Doctors [Internet]. [cited 2015 Feb 4]. Available from: <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=10739>
106. XeDermaRegistry.com [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.xederma.com/en/basic-characteristics/>
107. Zajicek R, Matouskova E, Broz L, Kubok R, Waldauf P, Königova R. New biological temporary skin cover Xe-Derma(®) in the treatment of superficial scald burns in children. *Burns* [Internet]. Elsevier; 2011 Mar 3 [cited 2015 Mar 15];37(2):333–7. Available from: <http://www.burnsjournal.com/article/S0305417910001920/fulltext>

108. asclepios Medizintechnik und medizinische Hilfsmittel - Xenoderm [Internet]. [cited 2015 Jun 7]. Available from:
http://www.asclepios.de/content/Hautersatz/xenoderm_produkt.html
109. GmbH KM. Strattice Rekonstruktive Gewebematrix | KCI [Internet]. [cited 2015 Mar 22]. Available from: <http://www.kci-medical.de/DE-GER/strattice>
110. Shahrokhi S, Arno A, Jeschke MG. +The use of dermal substitutes in burn surgery: Acute phase. *Wound Repair Regen*. 2014;22(1):14–22.
111. SurgiMend – TEI Biosciences [Internet]. [cited 2015 Jun 9]. Available from:
<http://www.teibio.com/products/by-brand/surgimend/>
112. Tushar Samdani, MBBS, MRCS, DNB Resident Physician, Department of General Surgery, Montefiore Medical Center AEC of M. Xenotransplantation [Internet]. [cited 2015 Feb 4]. Available from:
<http://emedicine.medscape.com/article/432418-overview>
113. REEMTSMA K, MCCracken BH, SCHLEGEL JU, PEARL MA, PEARCE CW, DEWITT CW, et al. RENAL HETEROTRANSPLANTATION IN MAN. *Ann Surg* [Internet]. 1964 Sep [cited 2015 Feb 4];160:384–410. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1408776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
114. LL B, SL N-C, Concepcion W, WB J. BAboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* [Internet]. 1985 Dec 20;254(23):3321–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1985.03360230053022>
115. Nößler D. DSO-Zahlen: Immer weniger Spenderorgane - SpringerMedizin [Internet]. *Ärzte Zeitung*. [cited 2015 Feb 4]. Available from:
<http://www.springermedizin.de/dso-zahlen-immer-weniger-spenderorgane/3559156.html>

116. OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network - OPTN [Internet]. United Network for Organ Sharing Organ Procurement and Transplantation Network. [cited 2015 Feb 4]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
117. Hermans MHE. Porcine xenografts vs. (cryopreserved) allografts in the management of partial thickness burns: Is there a clinical difference? Burns [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2014;40(3):408–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.08.020>
118. Euro Tissue Bank - Glyaderm [Internet]. [cited 2015 Mar 19]. Available from: <http://www.eurotissuebank.nl/euro-skin-bank-huidbank-esb-en-GB/glyaderm/>
119. Tramper J, Zhu Y. Xenotransplantation. Modern Biotechnology SE - 12 [Internet]. Wageningen Academic Publishers; 2011. p. 207–26. Available from: http://dx.doi.org/10.3920/978-90-8686-725-7_12
120. Organization BI. XENOTRANSPLANTATION: The Benefits and Risks of Special Organ Transplantation | BIO [Internet]. [cited 2015 Jun 5]. Available from: <https://www.bio.org/articles/xenotransplantation-benefits-and-risks-special-organ-transplantation>
121. Scheef G. Transkriptionelle Regulation und Wirtsspezifität porziner (PERV) und humaner (HERV) endogener Retroviren. Diss zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften. 2002;2002:119.
122. Summerfield A, Meurens F, Ricklin ME. The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. Mol Immunol [Internet]. 2014;66:14–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014002880>
123. Budka PDH. BSE - Rinderwahn - netdokter.at [Internet]. 2004 [cited 2015 Jun 5]. Available from: <http://www.netdokter.at/krankheit/bse-7690>
124. Xenograft risks: What you and your patients need to know [Internet]. [cited 2015 Feb 4]. Available from: <http://www.aaos.org/news/aaosnow/jun09/research3.asp>

125. Hammer C. Xenotransplantation: Perspectives and limits. *Blood Purif.* 2001;19(3):322–8.
126. Austria AA. Fleischkonsum | AMA-Marketing [Internet]. [cited 2015 Jun 7]. Available from: <http://www.ama-marketing.at/index.php?id=307>
127. Schick Tanz S. Organlieferant Tier?: medizin- und tierethische Probleme der Xenotransplantation [Internet]. 2002 [cited 2015 Jun 7]. Available from: <https://books.google.com/books?hl=de&lr=&id=-k68KHkuWJ4C&pgis=1>
128. Grimm H. Xenotransplantation: Grundlagen - Chancen - Risiken ; mit 44 Tabellen. Schattauer Verlag; 2003. 396 p.
129. Free reference manager and PDF organizer | Mendeley [Internet]. [cited 2015 Jan 26]. Available from: <http://www.mendeley.com/>
130. Erstellung einer Diplomarbeit [Internet]. [cited 2015 Jan 26]. Available from: <https://www.medunigraz.at/themen-studieren/humanmedizin/diplomarbeit/erstellung-einer-diplomarbeit/>
131. PubMed Help [Internet]. National Center for Biotechnology Information (US); 2015 [cited 2015 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>
132. ► Was ist PubMed? [Internet]. [cited 2015 Jun 9]. Available from: http://www.umm.uni-heidelberg.de/bibl/fitmedma/_was_ist_pubmed.html
133. Selig HF, Lumenta DB, Giretzlehner M, Jeschke MG, Upton D, Kamolz LP. The properties of an “ideal” burn wound dressing - What do we need in daily clinical practice? Results of a worldwide online survey among burn care specialists. *Burns* [Internet]. Elsevier Ltd and International Society of Burns Injuries; 2012;38(7):960–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2012.04.007>
134. Kamolz L-P, Koller H, Parvizi D, Lumenta DB. Skin substitutes: which one do we know, which one do we use? *Burns* [Internet]. 2014 Aug [cited 2015

Jun 6];40(5):1053–4. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417914000722>

135. Wurzer P KHLDGMBLHDPDSSSMKL. gms | 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), 19. Jahrestagung der Vereinigung der Deutschen Ästhetisch-Plastischen Chirurgen (VDÄPC), 52. Jahrestagung der Österreichischen Gesellsc. [cited 2015 Jun 6]; Available from:
<http://www.egms.de/static/en/meetings/dgpraec2014/14dgpraec089.shtml>
136. Wurzer P, Keil H, Giretzlehner M, Branski L, Finnerty CC, Herndon DN, et al. The use of Skin Substitutes and Burn Care. Results of an International Internet Survey. Which one do we know, which one do we use?
137. McCarthy CR. Ethical Aspects of Animal-to-Human Xenografts. 1995;
138. Stellungnahme zum Vernehmlassungsentwurf des Bundesgesetzes über die Transplantation von Organen , Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz , TxG). 2000.
139. Jeffery Simon. Pig to human transplants [Internet]. The Guardian. 2002 [cited 2015 Jul 21]. Available from:
<http://www.theguardian.com/world/2002/jan/03/qanda.simonjeffery>
140. Europäische Vegetarier Union. EVU! - Wieviele Vegetarier [Internet]. 2007 [cited 2015 Jul 21]. Available from:
<http://www.euroveg.eu/lang/de/info/howmany.php>
141. Deutscher Tierschutzverbund. Genmanipulierte Tiere [Internet]. [cited 2015 Jul 21]. Available from: <http://www.tierschutzbund.de/genmanipulierte-tiere.html>
142. Deutscher Tierschutzverbund. Alternativmethoden [Internet]. [cited 2015 Jul 21]. Available from: <http://www.tierschutzbund.de/alternativmethoden.html>

143. Vegetarierbund Deutschland. Anzahl der Vegetarier in Deutschland [Internet]. [cited 2015 Jul 21]. Available from: <https://vebu.de/themen/lifestyle/anzahl-der-vegetarierinnen>
144. Ethical Debate: Ethics of xeno-transplantation | British Journal of Medical Practitioners [Internet]. [cited 2015 Jun 5]. Available from: <http://www.bjmp.org/content/ethical-debate-ethics-xeno-transplantation>
145. Johannes Gutenberg Universitaet Mainz U. Xeno- und Autotransplantation [Internet]. [cited 2015 Jul 21]. Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/kultur-gesundheit/medizin-und-bioethische-themen/transplantationsmedizin/xeno-und-autotransplantation.html>
146. (BZgA) B für gesundheitliche A. Organspende und Christentum [Internet]. [cited 2015 Jul 21]. Available from: <https://www.organspende-info.de/infothek/religionen/christentum>
147. Klinkhammer G. Die Kirchen zur Xenotransplantation. Dtsch Arztebl Int [Internet]. 1998;95(31-32):A – 1896 – . Available from: <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=12529>
148. Annett Otto BZ. Positionspapier der Kirchen zur Xenotransplantation: Ethische Hilfe bei Übertragung von Tierorganen [Internet]. 1998 [cited 2015 Jul 24]. Available from: <http://www.berliner-zeitung.de/archiv/positionspapier-der-kirchen-zur-xenotransplantation-ethische-hilfe-bei-uebertragung-von-tierorganen,10810590,9456806.html>
149. Rey-Stocker I. Anfang und Ende des menschlichen Lebens aus der Sicht der Medizin und der drei monotheistischen Religionen Judentum, Christentum und Islam [Internet]. Karger; 2005. Available from: <https://books.google.at/books?id=8aAMFsVFrBoC>
150. Morris P. Organtransplantationen - ethisch betrachtet [Internet]. Lit; 2006. Available from: <https://books.google.at/books?id=z4eUWgMRm-kC>
151. Antje Yael Deusel. Xenotransplantation aus jüdischer Sicht. Zur Debatte, Themen der Kathol Akad Bayern. 2014;03:3.

152. 2015 W/ S/ A. Planet Wissen - Wissensfragen. 2015 Apr 14 [cited 2015 Jun 7]; Available from: http://www.planet-wissen.de/natur_technik/haustiere/schweine/wissensfrage_schweine.jsp
153. Planet Wissen - Der Koran. 2015 May 13 [cited 2015 Jun 7]; Available from: http://www.planet-wissen.de/kultur_medien/religion/islam/islam_koran.jsp
154. Genc C. Hintergrund: Medizinische Ethik im Islam [Internet]. 2012 [cited 2015 Jul 21]. Available from: <http://www.zdf.de/forum-am-freitag/medizinische-ethik-im-islam-23681744.html>
155. Zentralrat der Muslime in Deutschland. Organ- und Gewebespende aus islamischer Sicht. 2013; Available from: https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&ved=0CEYQFjAFahUKEwiEy-Tt2uvGAhWG1xQKHctIDik&url=http://islam.de/files/pdf/organspende_2013_06_04.pdf&ei=7PWtVYSIA4avU8uRucgC&usg=AFQjCNEKsYkLoSI4d7QqF4qZrm0pLEw0jQ&sig2=GriP3QGD-e
156. Hagelin J, Hau J, Schapiro SJ, Suleman M a, Carlsson HE. Religious beliefs and opinions on clinical xenotransplantation--a survey of university students from Kenya, Sweden and Texas. Clin Transplant. 2001;15(6):421–5.