

Diplomarbeit

**Die Rolle von Vitamin C bei der Wundheilung
chirurgischer und chronischer Wunden junger und
alternder Haut**

Eine Literaturrecherche zur aktuellen Datenlage

eingereicht von

Marlies Schanbacher

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Zahnmedizin und Mundgesundheit
Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Univ. FA Dr.med.univ. Dr.med.dent. Josip Tomic

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Annelie-Martina Weinberg

Graz, 20.11.2023

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 20.11.2023

Marlies Schanbacher eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei all jenen zu bedanken, welche mich im Zuge dieser Arbeit, des Studiums und auf meinem Weg in diesen Beruf unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank meinen zwei Betreuer*innen, Univ. FA Dr.med.univ. Dr.med.dent. Josip Tomic und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Annelie-Martina Weinberg. Vielen Dank, dass ihr so geduldig wart, mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden habt und mich im Zuge dieser Arbeit unterstützt habt.

Auch möchte ich meiner Familie danken, die mir die Möglichkeit gab, dem Studium, welches ich für mich als das Richtige angesehen habe, nachzugehen und die stets mit Geduld und Verständnis in schwierigeren Abschnitten des Studiums immer die richtigen Worte gefunden haben und mich auf dem Weg unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch allen weiteren, welche mich auf dem Weg zur Vollendung dieser Arbeit begleitet haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: In der vorliegenden Diplomarbeit werden Studien zur Rolle von Vitamin C und der Gabe während der Wundheilung zusammengefasst und analysiert. Die Arbeit dient als Grundlage zur Vorbereitung von klinischen Studien, bzw. die Erkenntnisse könnten genutzt werden, um eine mögliche iv Gabe von Vitamin C während der Wundheilung zu etablieren.

Ziel: Es ist zu erwarten, dass die Gabe von Vitamin C sowohl bei chirurgischen als auch bei chronischen Wunden einen positiven Effekt in Bezug auf die Heilung zeigt. Ob und wie sich die Gabe von Vitamin C bei Patient*innen mit Wunden auswirkt, wurde in der vorliegenden Diplomarbeit untersucht.

Methode: Systematic Review. Literaturrecherche und Zusammenschau der passenden Publikationen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 9 Publikationen in diese Arbeit eingeschlossen (1 Fallbericht, 1 RCT (randomisiert kontrollierte Studie), 1 RCT-Einzelblindstudie, 1 randomisierte, doppelblinde, Spaltmund-Pilotstudie, 2 randomisierte, doppelblinde, inaktive placebokontrollierte Studien, 1 prospektive, einarmige, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie, 1 vergleichende Fallserie sowie 1 frühe, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie). Der Stichprobenumfang umfasste zwischen 1 und 132 Proband*innen. Allen Publikationen gemein war eine positive Auswirkung der zusätzlichen Vitamin-C-Applikation. Eine Verbesserung der Wundheilungsdauer sowie in einer Publikation auch der Schmerzen konnte gezeigt werden. Die Studienpopulationen waren jedoch sehr heterogen und teils wurde nicht nur Vitamin C appliziert.

Schlussfolgerung: In Zusammenschau der Ergebnisse der einzelnen Publikationen unter Berücksichtigung der Limitationen kann gesagt werden, dass es im Allgemeinen eine positive Tendenz der Vitamin-C-Anwendung bei Wundheilungsstörungen gibt. Aufgrund der Limitationen ist eine Verallgemeinerung jedoch nicht möglich und weitere Studien sind nötig, um eine fundierte Aussage treffen zu können.

Abstract

Background: The present diploma thesis summarizes and analyzes studies on the role of vitamin c and its administration during wound healing. The work serves as a basis for preparing clinical trials, or the findings could be used to establish a potential intravenous administration of vitamin c during wound healing.

Aim: The administration of vitamin C is expected to have a positive effect on the healing of both surgical and chronic wounds. Whether and how the administration of vitamin c affects patients with wounds was investigated in the present diploma thesis.

Method: Systematic review, literature research and summarisation of relevant publications.

Result: A total of nine publications were included in this study (1 case report, 1 RCT (randomised controlled trial), 1 RCT single-blind study, 1 randomised, double-blind, split-mouth pilot study, 2 randomised, double-blind, inactive placebo-controlled studies, 1 prospective, single-arm, double-blind, controlled pilot study, 1 comparative case series and 1 early, prospective, randomised, double-blind study). The sample size comprised between 1 and 132 test subjects. Common to all publications was a positive effect of additional vitamin c application. An improvement in wound healing time and, in one publication, also in pain was shown. However, the study populations were very heterogeneous and in some cases not only vitamin c was applied.

Conclusion: Summarising the results of the individual publications, taking into account the limitations, it can be said that there is in general a positive trend towards vitamin c application in wound healing disorders. Due to the limitations, however, it is not possible to generalise and further studies are necessary to be able to make a well-founded statement.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1 Vitamin C – Ascorbinsäure – ein Überblick	6
1.1 Historischer Überblick	6
1.2 Grundstruktur und chemische Eigenschaften	7
1.3 Biosynthese	9
1.4 Funktionen im menschlichen Körper	11
1.4.1 Ascorbinsäure und Kollagensynthese	11
1.4.2 Ascorbinsäure als Radikalfänger	11
1.4.3 Ascorbinsäure im Knochenstoffwechsel	12
1.5 Verabreichungsformen	13
1.5.1 Applikationsformen	14
1.6 Symptome des Vitamin-C-Mangels	15
2 Aufbau der Haut	15
2.1 Epidermis	16
2.2 Dermis	17
2.3 Subkutis	17
3 Wunden und deren Heilung	18
3.1 Formen der Wunden	19
3.2 Arten eines Hautdefektes	20
3.2.1 Ulcus cruris	20
3.2.2 Zahnextraktionswunde	21
3.3 Ablauf der Wundheilung	22
3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede	25
4 Methoden	26
4.1 Literatursuche	26
4.2 Outcomes	27

4.3	Datenerfassung	27
5	Resultate	28
5.1	Extraktionswunden	31
5.2	Ulcus	33
5.3	Narben.....	34
5.4	Möglichkeiten der Verzerrung	36
6	Diskussion	36
7	Schlussfolgerung.....	41
	Literaturverzeichnis	43

Abkürzungen und deren Erklärung

MDHA	Monodehydroscorbat
μM	Mikromol
ml	Milliliter
mg	Milligramm
m^2	Quadratmeter
kg	Kilogramm
DHA	Dehydroascorbinsäure
SVCT	Sodium-ascorbate co-transporter
Asc^-	Ascorbatradikal
GF	Growth Factor
PDGF	Platelet derived Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
Na	Natrium
IgG	Immunglobulin G
Il-1	Interleukin 1
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
LDL	Low Density Lipoprotein
UCA-M	Ulcus cruris arteriosum bei männlichen Individuen
UCA-W	Ulcus cruris arteriosum bei weiblichen Individuen
UCV-M	Ulcus cruris venosum bei männlichen Individuen
UCV-W	Ulcus cruris venosum bei weiblichen Individuen
DFU-M	Diabetisches Fußsyndrom bei männlichen Individuen
DFU-W	Diabetisches Fußsyndrom bei weiblichen Individuen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel der Ascorbinsäure (Vitamin C)	8
Abbildung 2: Die Biosynthese der Ascorbinsäure mir Relation zum Weg der D-Glucuronsäure.....	9
Abbildung 3: Beziehung zwischen intravenöser Vitamin-C-Gabe und Plasma-Vitamin-C-Konzentration (23).....	15
Abbildung 4: Mikroskopisches Bild der Haut. Die Pfeile kennzeichnen Stratum corneum (21).....	16
Abbildung 5: Altersabhängige Prävalenz (%) chronischer Wunden (33)	21
Abbildung 6: Gewebekomponenten in verschiedenen Stadien der Einheilung (35)	22
Abbildung 7: Phasen der Wundheilung	22
Abbildung 8: Vorgehensweise bei der Recherche von relevanten Publikationen .	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lebensmittel mit hohem Vitamin-C-Gehalt (13).....	10
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Literatursuche	27
Tabelle 3: Arten und Anzahl der analysierten Studien.....	29
Tabelle 4: Übersicht über relevante Publikationen und deren Outcome.....	30
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse für Extraktionswunden.....	33
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für Ulcera.....	34
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse für Narben	36

1 Vitamin C – Ascorbinsäure – ein Überblick

1.1 Historischer Überblick

Die Bedeutung und Rolle einer ausgewogenen Ernährung, um Krankheiten zu vermeiden, ist seit jeher bekannt. Die Wichtigkeit, vor allem in Hinsicht auf die Ascorbinsäure, wurde durch die frühere Seefahrt deutlich. In Bezug auf die Ascorbinsäure gehen die Aufzeichnungen bis zu 3500 Jahre, in das Reich der alten Ägypter, zurück. Im Papyrus von Eden (1500 vor Christus) wurde die erste Aufzeichnung zum Thema Vitamin C getätigt. Damals schon wurden Diagnosefindungen, sowie Behandlungsstrategien überlegt. Ohne genau die Inhaltsstoffe zu kennen, wurde der Verzehr von Zwiebeln und Gemüse im Allgemeinen empfohlen. In der Antike sowie im Mittelalter wurde eine Erkrankung, welche den Symptomen zufolge mit den heute bekannten Skorbut Symptomen korreliert, unter anderem von Hippokrates, Aulus Cornelius Celsus, Paul von Aegina und weiteren als *Lienes Magni* bezeichnet (1).

Der Name Skorbut ist zurückzuführen auf das mittelhochdeutsche Wort *schorbūk*, welches seinerseits wieder von *schoren* und *būk* abgeleitet werden kann und so viel wie „Krankheit, welche den Bauch ruiniert/zerreißt“ bedeutet (2).

Trotz der schon sehr früh bekannten Erkrankung wurde Skorbut erst zur Zeit der Entdeckung der neuen Welt auf tragische Weise bekannt. Durch längere Schiffsfahrten und dadurch weniger frischem Obst und Gemüse auf den Schiffen, litten immer mehr Seemänner an Blutungen, Muskelschwäche, Fieber und in einer Vielzahl an Fällen kam es zum Exitus. Skorbut entwickelte sich in dieser Zeit zur häufigsten Todesursache auf hoher See (3).

Erst im 20. Jahrhundert wurde erstmalig ein reduzierender Faktor aus der Nebenniere der Meerschweinchen, durch Szent-Györgyi, extrahiert, welchen er als Hexuronsäure (C₆H₈O₆) bezeichnete (1).

Szent-Györgyi forschte an einer Substanz, welche vermehrt in der Nebennierenrinde vorkommt und erkannte, dass diese die gleiche chemische Struktur aufwies, wie sie in Orangen oder diverse Kohlsorten zu finden war (2).

Zeitgleich extrahierte ein amerikanisches Forscherteam aus der Zitronensäure den Ascorbinfaktor, glich ihn mit der Hexuronsäure ab und identifizierte sie als dieselben. In den folgenden Jahren wurden viele Studien zur Ascorbinsäure

durchgeführt, sei es zur Findung der täglichen Dosis, eventueller Zusammenhänge mit Schizophrenie oder weiteren psychischen Erkrankungen (1).

Trotz der vielen Studien und Versuche zum Thema Skorbut und dessen Vorsorge, sind Fälle in der jüngsten Vergangenheit aufgetreten. Meist handelt es sich bei Skorbutpatient*innen um Obdachlose, Alkoholiker*innen oder Patient*innen mit einer sehr einseitigen Ernährungsweise. Exemplarisch sollen hier eine 69-jährige Patientin mit bekannter Hypertension aus dem Jahr 2021 (4) und ein 18-jähriger Patient mit einer sehr restriktiven Diät, welche beide einen Ascorbinsäuremangel und damit die Diagnose Skorbut hatten, angeführt werden. Nach einer Ernährungsumstellung und Vitamin-C-Gabe haben sich bei beiden die Symptome gebessert (5).

1.2 Grundstruktur und chemische Eigenschaften

Der menschliche Körper ist nicht in der Lage, Vitamin C aus Glucose selbst herzustellen. Aufgrund dessen zählt die Ascorbinsäure zu den essenziellen exogenen wasserlöslichen Substanzen für den Menschen (6).

Nicht nur dem menschlichen Körper fehlt dieses Enzym, welches für die Synthese notwendig ist, auch andere Primatenarten, Schlangen, Meerschweinchen und einige Vogelarten können Vitamin C nicht selbst herstellen (4).

Vitamine zählen zu den organischen Verbindungen, welche schon in geringer Menge ihre Wirksamkeit haben. Für den Menschen essenziell sind zum heutigen Zeitpunkt 13 verschiedene Vitamine. Vitamine können in fettlösliche, hierzu zählen Vitamin A, D, E, und K, sowie wasserlösliche Vitamine der Gruppe B sowie C eingeteilt werden. Wasserlösliche Vitamine können in höherer Dosis zu sich genommen werden, da nur der wirkliche Bedarf vom Körper aufgenommen wird und der Rest über den Urin ausgeschieden werden kann. Fettlösliche Vitamine hingegen können sich im Körper anreichern und in weiterer Folge toxische Konzentrationen erreichen (7).

Die Entdeckung der Vitamine ging meist Hand in Hand mit bestimmten Ernährungssituationen und damit verbundenen Mangelerscheinungen. Wasserlösliche Vitamine werden durch Mangelerscheinungen symptomatisch, wohingegen fettlösliche Vitamine zu Hypo- und Hypervitaminosen führen und wie oben erwähnt zu einer toxischen Konzentration führen können.

Seit den 1930er Jahren steht, auf Grund der Forschung von Otto Warburg und Richard Kuhn fest, dass Vitamine Bestandteile von Enzymen sind, welche als sogenannte Coenzyme fungieren (8).

Das Vitamin C oder Ascorbinsäure ist ein starkes Reduktionsmittel, und kann somit leicht Sauerstoff binden und in einer Reaktion Elektronen abgeben – es ist ein sogenannter Elektronendonator (9).

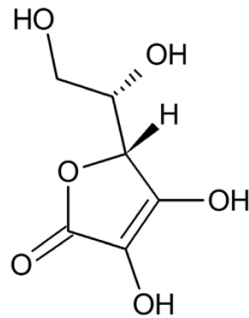


Abbildung 1: Strukturformel der Ascorbinsäure (Vitamin C)

Die Summenformel der Ascorbinsäure ist $C_6H_8O_6$. Wie in Abbildung 1 erkennbar, besitzt die Ascorbinsäure vier OH-Gruppen (10).

Die Ascorbinsäure besitzt zwei ionisierbare Hydroxylgruppen, resultierend daraus gibt es zwei pKs-Werte: pK1 mit 4,2 und pK2 mit 11,6. Bei physiologischen pH-Werten liegt das Ascorbat-Monoanion vermehrt vor. Das Ascorbat seinerseits ist ein starkes Reduktionsmittel und oxidiert leicht. Die Geschwindigkeit dieser Oxidation ist abhängig vom vorliegenden pH-Wert, bei pH-Werten von 7,0 ist diese sehr langsam. Durch Zusatz von katalytisch wirkenden Metallen kann diese Reaktion beschleunigt werden (11).

Die Hydroxylgruppen hängen im ungesättigten Zyklus an Kohlenstoffatomen, welche ihrerseits an einer Doppelbindung liegen, dies bezeichnet man als Enole.

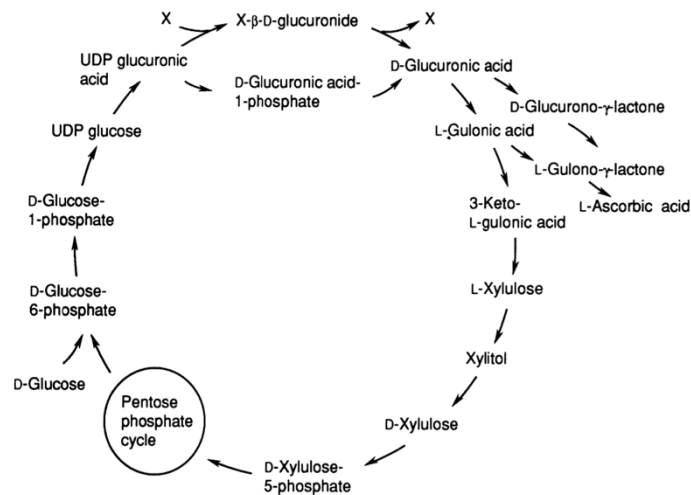


Abbildung 2: Die Biosynthese der Ascorbinsäure in Relation zum Weg der D-Glucuronsäure

1.3 Biosynthese

Die Synthese des Ascorbat aus Glucose kann auf verschiedene Arten erfolgen. So findet die Synthese beispielsweise bei Urfischen und Reptilien in der Niere statt, wohingegen bei Säugetieren die Synthese in der Leber stattfindet.

Im Laufe der Menschheitsgeschichte kam es zu Mutationen, wodurch der menschliche Körper, neben einigen weiteren Tieren, nicht mehr in der Lage ist, den letzten Schritt der Vitamin-C-Synthese durchzuführen und ein Mangel an Vitamin C und der damit verbundenen Symptome überhaupt erst möglich wird. Grund dafür ist das Fehlen des Gens für die L-Gluconolacton-Oxidase (11, 12).

Der tägliche Bedarf an Vitamin C umfasst bei einer Erwachsenen Person 200 mg (13). Bei Raucher*innen und ehemaligen Raucher*innen sinkt die Plasma-Vitamin-C-Konzentration im Schnitt um 20 %, als Ursache hierfür wird der durch das Rauchen erhöhte oxidative Stress vermutet (14).

Liegt eine erhöhte Vitamin-C-Konzentration vor, so wird die überschüssige Menge ausgeschieden (13).

Natürliche Vitamin-C-Quellen stellen Gemüse wie Kohl, Tomaten oder Brokkoli, sowie Zitrusfrüchte dar. (15)

Eine Auflistung mit dem Vitamin-C-Gehalt einzelner Lebensmittel ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Lebensmittel mit hohem Vitamin-C-Gehalt (13)

Lebensmittel	Vitamin-C-Gehalt in mg/100 g
Johannisbeere	198
Paprika roh	140
Brokkoli roh	110
Kiwi	100
Erdbeeren	62
Orangen	50

Um eine Ascorbinsäure synthetisieren zu können, braucht es zu Beginn D-Glucose, welche in den Pentosephosphatzyklus eingebunden wird. Hier entsteht über D-Glucose-6-Phosphat und in weiteren Schritten, welche in Abbildung 2 dargestellt sind, UDP-Glucuronsäure. Durch weitere Modifizierung entsteht D-Glucuronsäure und L-Gulonsäure, hieraus spaltet sich der Syntheseweg der Ascorbinsäure von dem des Pentose-6-Phosphatzyklus' und es kommt durch die L-Gulono-Y-Lacton-Oxidase zur Bildung von L-Ascorbinsäure (12).

Der Mensch muss sich Ascorbat sowie Dehydroascorbinsäure (DHA) mit der Nahrung zuführen. Liegen physiologische Bedingungen vor, so ist die Konzentration des DHA im Plasma niedrig (11).

Ascorbat wird über natriumabhängige Vitamin-C-Kanäle in die Zelle aufgenommen und akkumuliert dort, DHA wird über einen natriumunabhängigen erleichterten Glucosetransport aufgenommen. In den Zellen wird DHA nach ihrer Aufnahme reduziert. Die Ascorbat-Werte im Plasma sind gering, wohingegen die Plasmaspiegel der Glucose höher liegen. Dies wird begründet mit den Na⁺-abhängigen Vitamin-C-Transportern. Es liegen zwei Formen dieser Na⁺-abhängigen Vitamin-C-Transporter vor, sodium-ascorbate co-transporter 1 und 2, SVCT1 und SVCT2 (11, 16).

Die Affinität dieser Transporter zu Ascorbat ist begrenzt, wodurch die Konzentration im Plasma einer strengen Kontrolle unterliegt. Des Weiteren reagieren sie sehr empfindlich auf Änderungen des Ascorbatplasmaspiegels, so kommt es bei niedrigen intrazellulären Ascorbatkonzentrationen zu einer Upregulation der SVCT-Kanäle, wohingegen bei hohen intrazellulären Konzentrationen eine Downregulation stattfindet (11).

1.4 Funktionen im menschlichen Körper

Schon seit Beginn der Entschlüsselung der Skorbutursache werden die Funktionen und Aufgaben von Ascorbinsäure im menschlichen Körper überlegt und untersucht. Die unzusammenhängenden Symptome bei Skorbut erschweren die Analyse und Entschlüsselung.

Für die Funktionen im Körper ist der vermutlich entscheidende Faktor das Monodehydroscorbat (MDHA). Dieses reagiert nicht mit anderen Stoffen, wie beispielsweise Sauerstoff, sondern wirkt als Radikalfänger (17).

1.4.1 Ascorbinsäure und Kollagensynthese

Die Rolle von Ascorbinsäure auf die Kollagensynthese ist eine der ersten bekannten Eigenschaften der Ascorbinsäure. Kollagen ist in den verschiedenen Bindegeweben der mehrzelligen Lebewesen vorhanden. Es sind die am häufigsten vorkommenden Proteine mit einer flexiblen dreisträngigen Helixstruktur. In dieser sind drei kollagene Polypeptidketten zu einer Helix verbunden. Es gibt insgesamt 15 Typen dieser Kollagenmoleküle, wobei die Haupttypen folgende sind: I, II, IV, IX.

Die Wirkung von Ascorbin auf die Kollagensynthese ist sehr gut untersucht. Der häufigste Kollagentyp im menschlichen Körper ist der Typ I, aufgrund dessen ist die Synthese dieses Typs am besten aufgeklärt. Hier führt die Ascorbinsäure dazu, dass die Transkription des Prokollagen-Gen stark steigt, ebenso verringert es den Abbau von Prokollagen, was im Zusammenspiel dazu führt, dass der Spiegel an Prokollagen-mRNA steigt. Der genaue Mechanismus hinter dieser Auswirkung ist jedoch bislang unbekannt (12).

1.4.2 Ascorbinsäure als Radikalfänger

Die Funktion der Ascorbinsäure als Radikalfänger ist eine weitere positive Funktion. Bei der für den Menschen üblichen Ascorbatkonzentration von in etwa 40-80 μM wirkt es als endogenes Antioxidans. Aufgrund thermodynamischer Gegebenheiten gibt es bereitwillig ein Elektron an mögliche schädliche oxidierende Radikale, wie in etwa dem Hydroxylradikal, ab und schützt dadurch organische Verbindungen. Das durch die Oxidation entstandene Ascorbat-Radikal (Asc^\cdot) ist nicht reaktiv und kann in weiterer Folge wieder durch NADH- und NADPH-abhängige Reduktase reduziert werden zu Ascorbat. Eine weitere wichtige Funktion der Ascorbinsäure ist die

synergistische Wirkung mit Vitamin E. Vitamin E zählt zu den lipidlöslichen Vitaminen und ist das primäre Antioxidans in der LDL- und Lipidmembranoxidation. Das hier entstandene Ein-Oxidationsprodukt, das Alpha-Tocoperoxy-Radikal, kann wiederum durch Ascorbat reduziert werden zu Tocopherolchinon. Dieses unterliegt einem Ringbruch und dem damit verbundenen Verlust des Vitamin E. Die Aufgabe des Ascorbates hier ist es die Lipidoxidation zu hemmen und damit das Vitamin E zu erhalten, es recycelt sozusagen (11).

Eine weitere Eigenschaft der Ascorbinsäure hat Dr. Philip Washko (NIH) beschrieben. Er fand heraus, dass menschliche neutrophile Zellen hohe Konzentrationen an Vitamin C enthalten. Das Vitamin C kumuliert gegen einen Konzentrationsgradienten durch zwei unterschiedliche Konzentrationsgradienten, welche zum einen konzentrationsabhängig und zum anderen sättigbar sind. Weiters fand er heraus, dass diese Transporter durch Glucose gehemmt werden können. Dies könnte mitverantwortlich dafür sein, dass Patient*innen mit unkontrollierbaren Glucosewerten anfälliger sind für Infektionen.

Es wurde erforscht, dass bei neutrophilen Granulozyten von Lebewesen, welche Ascorbinsäure nicht selbst herstellen können, die bakterizide Aktivität dieser Zellen vermindert ist. Dies ist der Grund für eine Änderung der Kernmorphologie, wodurch die chemotaktische Reaktion verringert wird. Des Weiteren wurde herausgefunden, dass das sogenannte Komplement C1q bei Meerschweinchen, welche an Skorbut litten, defekt ist. Komplement C1q stellt die Erkennungseinheit des üblichen Komplementweges dar, es bindet an Krankheitserreger und in weiterer Folge leitet es die Lyse dergleichen ein. Gab man einer Kontrollgruppe die gewebssättigende Dosis an Ascorbat, so war der C1q-Spiegel signifikant höher (18).

1.4.3 Ascorbinsäure im Knochenstoffwechsel

Durch die Aufzeichnungen der frühen Seefahrt über Skorbut und die damit einhergehenden Symptome wie zum Beispiel Zahnfleischbluten sowie Knochenschmerzen ließen den Schluss zu, dass ein Zusammenhang zwischen Vitamin C und der Knochengesundheit vorhanden ist. Diese Auswirkungen einer zusätzlichen Vitamin-C-Einnahme auf die Knochengesundheit wurden erst in den letzten Jahrzehnten mit Hilfe von Tiermodellen und epidemiologischen Studien analysiert. Als Versuchstier wurde unter anderem das Meerschweinchen genommen, da diesem, wie auch dem Menschen, die Fähigkeit fehlt, Ascorbinsäure

selbst zu synthetisieren. Hier ergab sich, dass ein Mangel an Ascorbinsäure eine gestörte Kollagensynthese verursacht und dies in weiterer Folge zu einem geringerem Hydroxyprolinegehalt in den Oberschenkelknochen führt. Weitere Studien zeigten eine geringere Anzahl und Dicke der Knochentrabekel. In der Tibia wurden vergrößerte Trabekelabstände gemessen. Ebenso war die Länge und Dichte des Knochenvolumens des Oberschenkels vermindert (19).

Neben der Rolle hinsichtlich der Kollagensynthese ist die Bedeutung des Vitamin C in Bezug auf die Expression nicht-kollagener Proteine ebenso zu erwähnen. Es spielt eine Rolle bei der Expression der alkalischen Phosphatase, des Osteonectin sowie Osteocalcin. Zusätzlich wurde ein positiver Effekt auf die Osteoblasten- und Osteoklastengese und Chondrozyten gesehen (20).

1.5 Verabreichungsformen

Die Stabilität von Vitamin C zu erhalten ist enorm schwierig, da sie in wässrigem Medium, mit Sauerstoff, Metallionen oder bei hohem pH-Wert schnell abgebaut wird. Dieser Abbau kann in der Regel mit einer Farbveränderung Richtung gelb makroskopisch gesehen und nachgewiesen werden. Um die Instabilität aufgrund des Wasserkontaktes zu umgehen, wurden verschiedene andere Lösungsmittel überlegt, diese waren zum Beispiel Glykol, Silikonöle, Propylenglykol oder Glycerin. Dies wurde in einer Studie nachgewiesen, in der eine Glycerin-in-Silikon-Formulierung gegenüber der herkömmlichen Wasserbasisformulierungen verglichen wurde. Es zeigte sich bei der Glycerin-in-Silikon-Formulierung bei 50 °C nur eine leichte Vergilbung, sowie dass die wasserfreien bzw. nichtwässrigen Systeme das Vitamin C deutlich länger stabilisieren konnten (10).

Eine weitere Möglichkeit, um das Molekül zu stabilisieren ist, ionische Salze daran zu binden. Die gängigsten Bindungen hier sind Ascorbyl-2-Phosphat, welche mit Natrium- (SAP) oder Magnesiumsalzen (MAP) formuliert werden. Sie weisen einen hydrophilen Charakter auf. Da diese Bindungen nicht direkt antioxidativ wirken, müssen sie im Körper erst wieder zu Ascorbinsäure umgewandelt werden. Eine mögliche Schwierigkeit hier ist, dass die Hautdurchlässigkeit bei diesen Derivaten deutlich geringer ist als bei der Ascorbinsäure (10).

1.5.1 Applikationsformen

Die Ascorbinsäure kann auf verschiedene Weisen dem Körper zugeführt werden. Hierzu ist zum einen die orale Zufuhr, die topische Applikation oder die intravenöse Gabe möglich (21).

1.5.1.1 Topische Anwendungsmöglichkeit

Die Wirksamkeit der topischen Anwendung von Vitamin C ist stark pH-Wert-abhängig. So wird Vitamin C, wenn es in geladener Form und wasserlöslich vorliegt, nicht über die Haut aufgenommen, da die endständig differenzierten Epithelzellen eine physikalische Barriere hierfür bilden. Liegt Vitamin C in Form von Ascorbinsäure vor und weist einen pH-Wert von unter 4 auf, so kann es in die Haut eindringen. Liegt ein gesättigter Vitamin-C-Plasmaspiegel vor, so ist dessen Erhöhung durch die topische Applikation unwahrscheinlich (21).

1.5.1.2 Orale Anwendung

Die orale Einnahme und Aufnahme von Vitamin C ist die vermutlich wichtigste Aufnahmequelle von Vitamin C. Gesunde Patient*innen können über Obst und Gemüse den Bedarf an Vitamin C meist decken. Eine Resorption des Vitamin C erfolgt im distalen Teil des Dünndarms. Dies geschieht über einen energieabhängigen aktiven Transportprozess (15). Eine orale Vitamin-C-Aufnahme von bis zu 200 mg/Tag führt Studien zufolge zu einer prozentualen Absorptionsmenge von 70 bis 90 %. Liegt die Zufuhr darüber, so nimmt die Absorptionsmenge ab (22).

1.5.1.3 Intravenöse Gabe

Eine intravenöse Gabe des Vitamin C ermöglicht eine genauere Vorhersage der Plasmakonzentration. Speziell im Fall des Vitamin C werden durch die intravenöse Gabe sättigbare Absorptionsmechanismen umgangen und dies führt zu einer nahezu 100%igen Bioverfügbarkeit.

Es kann ein sogenannter Steady-State über die gesamte Zeit der intravenösen Verabreichung gehalten werden (23).

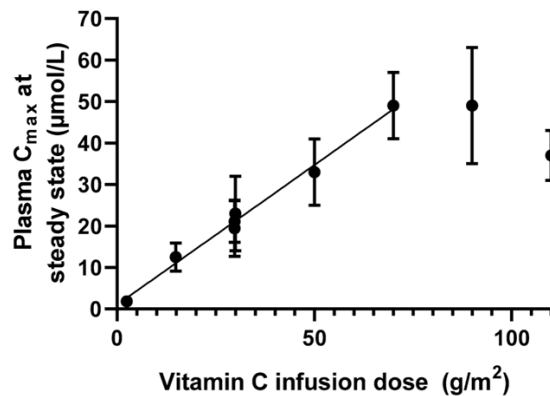


Abbildung 3: Beziehung zwischen intravenöser Vitamin-C-Gabe und Plasma-Vitamin-C-Konzentration (23)

1.6 Symptome des Vitamin-C-Mangels

Die stärkste Ausprägung einer Vitamin-C-Hypovitaminose nennt sich Skorbut. Zu den hier vorrangigen Symptomen zählen: petechiale Blutungen, Zahnfleischentzündungen und Zahnfleischbluten, Arthralgien und Gelenksergüsse, Immundefizienz, folliculäre Hyperkeratosen, Ekchymosen, Müdigkeit, Dyspnoe, Schwäche und Depression. Ein erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu bekommen, kann ebenso durch einen Vitamin-C-Mangel mitverursacht sein.

Skorbut tritt in der Regel bei einem Patient*innenkollektiv auf, welches eine Plasmakonzentration von 11 mmol/L Vitamin C aufweist, der empfohlene Plasmakonzentrationsspiegel sollte bei 70 mmol/L liegen (24).

Ebenso stellt eine Vitamin-C-Hypovitaminose ein erhöhtes Risiko eine Parodontitis zu entwickeln dar. Ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-C-Plasmaspiegel und dem Grad einer Gingivitis wurde ebenfalls erkannt (13).

2 Aufbau der Haut

Um die Wirkung des Vitamin C auf die Kollagensynthese und damit verbunden die Auswirkung auf die Stabilität der Haut zu verstehen, soll in diesem Kapitel der Aufbau der Haut erörtert werden. Die Haut bildet mit einer Gesamtfläche von 1,6-2 m² bei erwachsenen Personen das größte Organ und wird als Flächenorgan bezeichnet. Ihr Gewicht liegt bei bis zu 20 kg (25).

Neben der Bezeichnung des Flächenorgans, kann sie auch als Schichtorgan bezeichnet werden. Die einzelnen Hautschichten umfassen die Epidermis, Dermis

sowie Subkutis (21). Nachfolgend werden die einzelnen Schichten genauer erläutert.

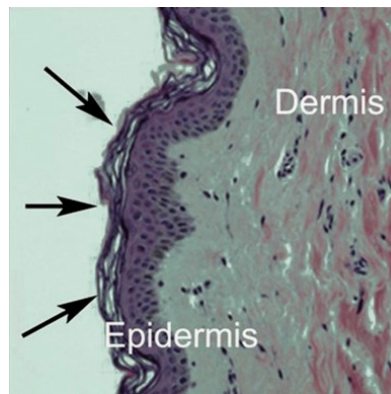


Abbildung 4: Mikroskopisches Bild der Haut. Die Pfeile kennzeichnen Stratum corneum (21)

2.1 Epidermis

Die Epidermis ist die sogenannte Oberhaut und bildet die äußerste Schicht und ist somit für Hautfarbe, Textur und Feuchtigkeit verantwortlich (26).

In der Epidermis sind keine Blutgefäße vorhanden und der Hauptzelltyp hier, mit in etwa 90 %, ist der Keratoyt. Dieser Keratoyt wandelt sich im Durchlauf der vier Epidermisschichten, welche das Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und Stratum corneum sind, zu kernlosen Korneozyten um (25). Dieser Prozess ist für die Bildung des Keratins essenziell. Im Stratum basale, welches die unterste Schicht der Epidermis bildet, liegen sogenannte Basalzellen vor. Diese Schicht ist meist eine Zellschicht breit, kann aber auch zwei bis drei Zellschichten breit werden. Im Anschluss liegt das Stratum spinosum. Hier bilden Keratinozyten über Desmosomen interzelluläre Verbindungen. Anschließend an diese Schicht liegt das Stratum granulosum, hier wird die Keratohyalin granula sichtbar und es bildet sich Filлагrin aus Profillagrin. Keratinfilamente und Filлагrin verbinden sich zu komplexen Strukturen. Im weiteren Verlauf verlieren die Keratinozyten zunehmend ihre Zellorganellen und werden dadurch kompakter. Hierdurch ist die letzte Schicht, das Stratum corneum, gebildet (26). Durch diesen Prozess bildet sich eine Schutzschicht (27).

In der Epidermis sind neben den Keratinozyten auch melaninbildende Zellen des Pigmentsystems, sogenannte Melanozyten, dendritische Zellen des Immunsystems, sogenannte Langerhans-Zellen und Zellen des peripheren Nervensystems, sogenannte Merkel-Zellen, vorhanden (25).

Die dermoepidermale Junctionszone besteht mikroskopisch aus zwei Schichten, die Lamina lucida sowie die Lamina densa. In der Lamina lucida befinden sich Ankerfilamente, welche die Hemidesmosomen mit der tieferliegenden Lamina densa verbinden. Die Lamina densa ihrerseits ist mit der darunterliegenden Dermis verbunden (26).

2.2 Dermis

Die zweite Schicht ist die Dermis. Diese ist eine fibroelastische Schicht und besteht aus faserreichem Bindegewebe (25). Sie ist für die regionalen Unterschiede der Hautdicke von Bedeutung. Vorrangig hier ist das Kollagen, zusätzlich sind hier aber auch Elastin, Blutgefäße sowie Nerven- und Schweißdrüsen vorhanden. Für die Kollagensynthese werden Fibroblasten benötigt, welche den häufigsten Zelltyp in dieser Schicht bilden. Kollagen ist ein Protein, welches in Haut und Bindegewebe vorkommt. Insgesamt gibt es 18 unterschiedliche Typen, 11 davon sind in der Haut vorhanden. Kollagen Typ I macht in etwa 80 % der Dermis aus und ist maßgeblich für die Zugfähigkeit verantwortlich. Kollagen Typ III spielt bei der Biegsamkeit eine große Rolle und bildet 15 % der Dermis. Elastin ist für die Hautelastizität verantwortlich und wird ebenfalls aus Fibroblasten, welche das Vorläuferprotein Tropoelastin bilden, produziert. Die Dermis kann in papilläre und retikuläre Dermis geteilt werden. Das Stratum papillare ist gefäß- und zellreich, wohingegen das darunterliegende Stratum reticulare faserreich ist (25, 26).

2.3 Subkutis

Unter der Dermis befindet sich die Subkutis, welche aus Fettzellen, den sogenannten Lipozyten, und Bindegewebe, besteht. Gefäße und Nerven verlaufen in bindegewebigen Septen (25).

Die Subkutis verbindet die Dermis mit dem darunterliegenden Gewebe, beispielsweise Muskeln, und ist daher in ihrem Durchmesser unterschiedlich (26).

Das nachfolgende Kapitel soll Schädigungen der Haut und die darauf resultierende Wundheilung genauer beleuchten.

3 Wunden und deren Heilung

Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess und birgt nach wie vor Risiken, welche durch Früh- sowie Spätkomplikationen die Morbidität und Mortalität erhöhen könnten. Dies ist mitunter ein Grund, weshalb auf diesem Gebiet stark geforscht wird und neue therapeutische Ansätze und Technologien untersucht und geprüft werden. Die Zahl der chronischen Wunden nimmt immer weiter zu, Schätzungen zufolge liegt die Zahl der chronischen Wunden in der Altersklasse zwischen 45 und 65 Jahren bei 120/100000 wohingegen im Alter über 75 die Zahl bei 800/100000 liegt (28).

Eine gestörte Wundheilung kann zum Beispiel durch Diabetes mellitus oder Gefäßerkrankungen ausgelöst werden (29).

Die Wundheilung ist ein komplizierter, jedoch sehr wichtiger Prozess. Sie umfasst verschiedene Phasen, welche nach einer gewissen Reihenfolge stattfinden, sich aber auch überlappen können (30). Diese Phasen werden mit der Gewebedestruktion eingeleitet und verlaufen kontinuierlich. Die Zeit, welche ein Gewebe zur vollständigen Heilung benötigt, ist vom Gewebe selbst abhängig und kann bis zu einem Jahr oder sogar länger andauern. Eine Verzögerung der Wundheilung kann durch lokale oder systemische Faktoren verursacht sein, welche die aufeinander abgestimmten Reparaturprozesse stören, und zu nicht heilenden Wunden führen kann (28).

Die Heilung hängt auch vom Alter ab, je älter Patient*innen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, mit einer übermäßigen Wundheilung zu reagieren. Bei einer fetalen Wundheilung ist die neurovaskuläre Wiederherstellung und Wiederherstellung der Hautanhangsgebilde miteingeschlossen und dadurch entsteht wieder eine normale dermale Architektur. Die Haut einer erwachsenen Person hat eine höhere Wahrscheinlichkeit der Narbenbildung.

Der Unterschied der adulten Haut zur fetalen Haut ist zum einen dadurch gegeben, dass die Wundheilung der adulten Haut mit einer Inflammation startet, bei welcher neutrophile Zellen und Makrophagen einwandern. Weiters wurde in Studien beobachtet, dass in der adulten Haut deutlich mehr Zytokine (Interleukin 6 und Interleukin 8) vorhanden sind als bei Föten, wohingegen Interleukin 10 bei Föten deutlich höher ist. Die extrazelluläre Matrix weist ebenso große Unterschiede auf, hiervon produzieren in der fetalen Haut Fibroblasten deutlich mehr. Ebenso ist das

Verhältnis von Kollagen Typ III zu Kollagen Typ I höher und die Menge an Hyaluronsäure ist auch im Vergleich zur adulten Haut höher. Myofibroblasten kommen nur in der adulten Wunde vor (30).

3.1 Formen der Wunden

Wunden können zeitlich in akute und chronische Wunden eingeteilt werden.

Eine akute Wunde ist dadurch gekennzeichnet, dass sie von selbst, unter Ablauf des normalen Heilungsprozesses, abheilt. Am Ende dieses Prozesses steht eine anatomisch und funktionell wiederhergestellte Haut. Dieser Ablauf dauert meist zwischen fünf und zehn Tagen, kann aber auch bis zu dreißig Tage andauern. Im Gegensatz hierzu stehen die chronischen Wunden, bei welchen dieser Heilungsprozess nicht in den einzelnen Heilungsphasen durchlaufen wird. Das Gewebe wird nicht dem natürlichen Heilungsprozess entsprechend und rechtzeitig wiederhergestellt. Es kommt zu einem nicht vollständigen Heilungsprozess. Auslöser dieser Wundheilungsstörung können zum Beispiel Infektionen, Nekrosen, Exsudate, Gewebehypoxien sowie eine zu hohe Anzahl an entzündlichen Zytokinen sein. In Zusammenspiel dieser Faktoren und der permanenten Entzündung kann es zu keiner geregelten Abheilung kommen und das anatomische sowie funktionelle Ergebnis ist nicht befriedigend. Chronische Wunden können durch systemische Ursachen ausgelöst sein, wie beispielsweise eine arterielle oder venöse Insuffizienz oder Vaskulitiden, was folglich dazu führt, dass diese auch repetitiv auftreten können (28).

Neben akuten sowie chronischen Wunden gibt es auch den Begriff der komplizierten Wunde. Dieser beschreibt einen Gewebedefekt mit einer Infektion. Der Gewebedefekt kann durch viele Ursachen (Schnittverletzungen, Quetschungen, Druckstellen, etc.) ausgelöst werden und beispielsweise kann sich eine Infektion negativ auf die Wundheilung, indem diese dadurch verzögert wird, auswirken. Generell ist jede Wunde kontaminiert, ob sich in individuellen Fällen eine manifeste Infektion bildet, hängt von Faktoren wie der lokalen Blutversorgung, der Virulenz, dem Immunsystem der einzelnen Personen sowie der Anzahl und der Art der Mikroorganismen ab (28).

3.2 Arten eines Hautdefektes

Eine Erosion beschreibt einen oberflächlichen Hautdefekt, welcher auf die Epidermis beschränkt ist. Diese Art des Hautdefektes heilt ohne Bildung einer Narbe ab. Unter Exkorationen versteht man Defekte, welche bis an die dermalen Papillen heranreichen und dadurch zu punktförmigen Blutungen führen, da hierdurch einzelne Kapillaren eröffnet werden. Im Bereich der Hände, Füße aber auch der Mundwinkel können sogenannte Rhagaden entstehen. Diese sind kleine Hauteinrisse aufgrund verdickter und in der Mehrheit der Fälle hyperkeratotischer Hautareale. Im unverhornten Haut-Schleimhaut-Bereich können Fissuren vorkommen, unter welchen man einen Hautdefekt versteht, welcher durch radiäre, schmerzhaft und tiefe Einrisse gekennzeichnet ist. Ein Ulcus beschreibt einen Hautdefekt, welcher bis an die Dermis und darüber hinaus reicht. Eine Heilung erfolgt bei dieser Art der Gewebeschädigung unter Narbenbildung (31).

3.2.1 Ulcus cruris

Ein Ulcus ist definiert als eine Hautläsion, welche mindestens bis in die Dermis reicht. Die häufigste Form dieser Hautveränderung ist das Ulcus cruris venosum und bildet in etwa 80 % der aufgetretenen Ulcera. Weitere Formen umfassen das Ulcus cruris arteriosum, Ulcus cruris hypertonicum, Ulcus cruris mixtum, Gamaschenulcus, Ulcus cruris malignum, etc. (32).

Die Wahrscheinlichkeit eines Ulcus cruris steigt mit höherem Alter, ab dem 70. Lebensjahr steigt diese rasant an. Die Prävalenz hinsichtlich der unterschiedlichen Formen ist in Abbildung 5 verdeutlicht. Hier wird zum einen Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum sowie das diabetische Fußsyndrom für männliche als auch weibliche Individuen dargestellt. Die Abkürzungen stehen für folgende Informationen (33):

- UCA-M: Ulcus cruris arteriosum bei männlichen Individuen
- UCA-W: Ulcus cruris arteriosum bei weiblichen Individuen
- UCV-M: Ulcus cruris venosum bei männlichen Individuen
- UCV-W: Ulcus cruris venosum bei weiblichen Individuen
- DFU-M: Diabetisches Fußsyndrom bei männlichen Individuen
- DFU-W: Diabetisches Fußsyndrom bei weiblichen Individuen

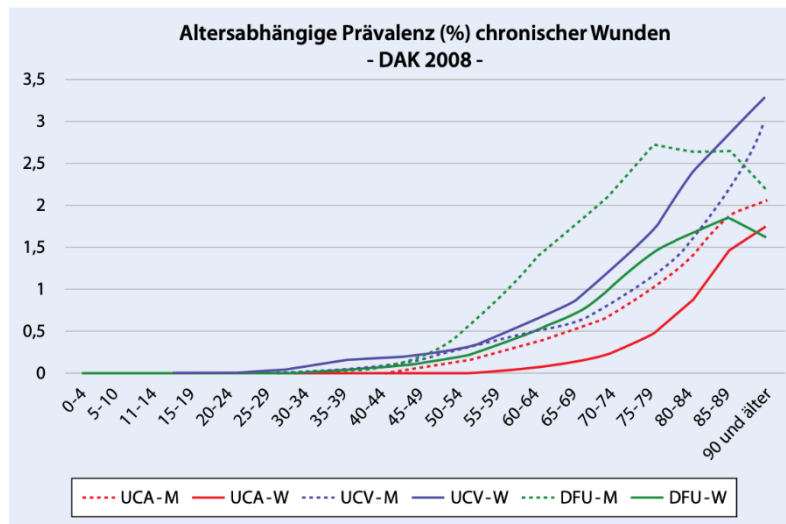


Abbildung 5: Altersabhängige Prävalenz (%) chronischer Wunden (33)

Der stärkste Anstieg bei diesen drei beobachteten Krankheitsbildern ist bei Personen, welche einen Ulcus cruris venosum aufweisen. Eine Stagnation beziehungsweise ein Abwärtstrend war bei dem diabetischen Fußsyndroms deutlich sichtbar, der Abfall war bei männlichen als auch bei weiblichen Individuen erkennbar (33). Generell stellt ein Ulcus cruris, unabhängig der Ätiologie, eine Einschränkung der Lebensqualität dar. Dies wird mit der eingeschränkten Mobilität und der damit verbundenen Isolation, Schmerzen und der daraus möglich resultierenden Depression begründet (32).

Im Laufe des Lebens sinkt die Elastizität der Haut, die Regenerationsfähigkeit nimmt ab und resultierend daraus wird die Heilung einer Wunde mit zunehmendem Alter erschwert. Dies impliziert auch eine mögliche Verlängerung der Dauer für die Wundheilung. Eine frühe, phasengerechte Wundbehandlung in Kombination mit einer ausreichenden Phasenprophylaxe ist für eine adäquate Behandlung unumgänglich (33).

3.2.2 Zahnextraktionswunde

Zahnextraktionen zählen zu Routineeingriffen in der Zahnheilkunde (34). Ist die Zahnextraktion abgeschlossen, kommt es in der Alveole durch die Blutansammlung zu einer Koagelbildung. In den ersten sieben Tagen wird dieser Koagel beinahe vollständig von Granulationsgewebe ersetzt. Nach der ersten Woche beginnt sich mineralisiertes Gewebe abzulagern. In der Phase sind das Granulationsgewebe sowie die provisorische Matrix die vorrangigen Gewebe. In den folgenden zwei

Monaten wird das Granulationsgewebe durch die provisorische Matrix, sowie einen Geflechtknochen ersetzt. Diese zwei Formen sind auch in der späten Wundheilung vertreten (nach 12 bis 24 Wochen). Unter Umständen sind nach sechs Monaten die Knochenorganisation sowie die Knochenarchitektur nicht vollständig abgeschlossen. Eine Abbildung der Verteilung der einzelnen Gewebekomponenten ist in Abbildung 6 zu sehen (35).

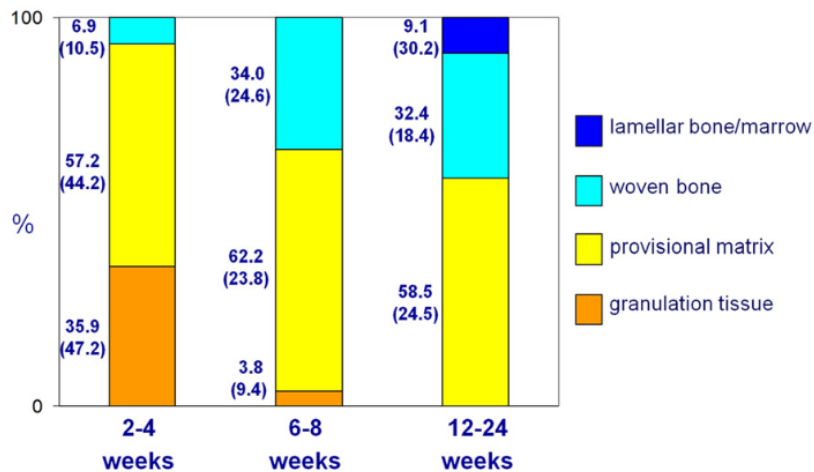


Abbildung 6: Gewebekomponenten in verschiedenen Stadien der Einheilung (35)

3.3 Ablauf der Wundheilung

Die Wundheilung dient dazu, die Barrierefunktion der Haut wiederherzustellen und dadurch weitere Schäden zu vermeiden (29).

Sie kann in vier zeitabhängige Phasen eingeteilt werden. Die Phasen und der Ablauf der Wundheilung ist in Abbildung 7 dargestellt.

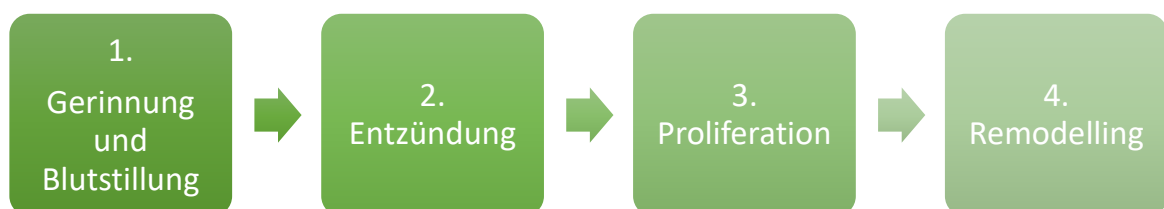


Abbildung 7: Phasen der Wundheilung

Die **Phase der Gerinnung und Blutstillung** beginnt unmittelbar nach dem Verletzungsereignis.

Sie dient dazu, dass es durch die Wunde nicht zu einem Verbluten kommt und die lebenswichtigen Organe noch adäquat versorgt werden können. Durch neuronale Reflexmechanismen kann sich ein Blutgefäß bei Schädigung sofort und stark kontrahieren, wodurch der Blutverlust vermindert werden soll. Ist die Schädigung des Gefäßes der Länge nach, so ist dieser Mechanismus nicht wirksam. Nach Kontraktion kann es im Gewebe zu einer Hypoxie kommen, wodurch dieser Reflex rückgängig gemacht wird und die ursprüngliche Wunde wieder zu bluten beginnen kann. Aufgrund dessen ist die Bildung eines unlöslichen Fibrinpfropfes von großer Bedeutung. Die Gerinnungskaskade wird durch extrinsische und intrinsische Wege aktiviert und durch die Thrombozytenaggregation sowie Gerinselbildung sollte es zu einem begrenzten Blutverlust kommen. Des Weiteren dienen diese Gerinsel auch als Matrix für die folgende Zellmigration, welche für die Phase der Entzündung wichtig ist (28).

Diese Fibringerinsel bieten ein Gerüst an welchem Entzündungszellen, die in den Körper eindringen, anhaften können (36).

Die **Entzündungsphase** wird in zwei voneinander separate Phasen eingeteilt. Zum einen die frühe entzündliche und zum anderen die späte entzündliche Phase. In der frühen entzündlichen Phase werden neutrophile Granulozyten aktiviert und diese infiltrieren die Wundstelle. Die Aufgabe dieser Zellen ist eine Verhinderung einer Infektion, indem sie mit der Phagozytose starten. Binnen weniger Tage, sofern die Wunde von kontaminierten Bakterien gesäubert ist, nimmt die Aktivität der neutrophilen Granulozyten ab. Die überzähligen Zellen werden durch Extrusion an die Oberfläche befördert und dort in Form eines Schorfes und Apoptose entsorgt. Auf diese Weise können die neutrophilen Granulozyten aus der Wunde entfernt werden und weder das Gewebe wird geschädigt, noch wird die Entzündungsreaktion verstärkt (28, 36).

In der späten entzündlichen Phase, welche nach zwei bis drei Tagen startet, kommt es zu einer Aktivierung der Monozyten, welche im Bereich der Wunde zu Makrophagen werden und die zuvor begonnene Phagozytose fortsetzen. Sie dienen als bedeutende regulatorische Zellen und stellen einen Vorrat an potenten Gewebewachstumsfaktoren, wie TGF-beta (TGF - Transforming-Growth Factor), TGF-alpha oder Kollagenasen bereit. Sind Monozyten oder in weiterer Folge Makrophagen nicht in der Wunde vorhanden, so führt dies zu einer starken Heilungsstörung.

Die letzten Zellen, welche in der späten Phase in den Wundbereich einwandern, sind Lymphozyten. Durch den Abbau von Immunglobulin G (IgG), Komplementkomponenten und Interleukin 1 (IL-1) werden diese Zellen angezogen. IL-1 spielt eine entscheidende Rolle bei der Kollagenase-Regulation, welche im weiteren Verlauf für die Produktion der extrazellulären Matrixkomponente, deren Abbau und den Umbau des Kollagens von Bedeutung ist (28).

Damit es zu einer Progression in **die nächste Phase der Wundheilung, der Proliferationsphase**, kommt, sind die Makrophagen wichtig. Die zuvor durch Phagozytose und Produktion von pro-inflammatorischer Aktivität geprägte Eigenschaft der sogenannten M1-Makrophagen wird im Laufe der Wundheilung durch die Umwandlung in M2-Makrophagen zur reparativen Eigenschaft. M2-Makrophagen führen zur Synthese von entzündungshemmenden Botenstoffen, produzieren Extrazellulärmatrix, initiieren die Fibroblastenproliferation und sind an angiogenen Prozessen beteiligt. Die Umwandlung von M1-Makrophagen in M2-Makrophagen ist von großer Bedeutung, da ohne sie chronische und nicht heilende Wunden entstehen können (29).

Haben sich M1-Makrophagen zu M2-Makrophagen umgewandelt, so kann die Phase der Proliferation erfolgen. Es kommt in den ersten drei Tagen der Wundheilung zu einer Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation. Im Anschluss wandern sie, angezogen durch TGF-beta und Platelet derived Growth Factor (PDGF), in die Wunde. Im Wundbereich angekommen proliferieren sie stark, sie produzieren Hyaluronan, Fibronectin, Proteoglykane und Prokollagen (Typ I und Typ III). Im Laufe der ersten Woche wird somit eine große Menge an extrazellulärer Matrix gebildet und Fibroblasten wandeln sich in ihren myofibroblastischen Phänotyp um. Dadurch bekommen sie starke Aktinbündel unter der Plasmamembran und können aktiv Pseudopodien ausstrecken. Diese lagern sich an Fibronectin sowie Kollagen an, wodurch eine Wundkontraktion durch Zusammenziehen dieser Zellfortsätze passiert. Diese Kontraktion ist essenziell für den Wundverschluss. Ist dies geschehen, kommt es zur Apoptose der überschüssigen Fibroblasten.

Neben den oben beschriebenen Phasen läuft die Phase der Angiogenese parallel ab (28). Die Neovaskularisation scheint erst sehr ungeordnet, da funktionale und dysfunktionale Kapillaren gebildet werden. Mit der Zeit bilden sich die dysfunktionalen Gefäße durch Apoptose zurück. Betrachtet man den Neovaskularisationsprozess genauer, so kann ein innerer Ring zirkulär organisierter

Gefäße am Wundrand erkannt werden. Darum sind radial geformte Gefäße erkennbar, welche diesen Ring versorgen und sich mit der noch intakten Haut verbinden. Ist diese Neovaskularisation gestört, können Wundheilungsstörungen auftreten (29).

Die **letzte Phase** ist jene des **Remodelling**. Sie ist für die endgültige Narbengewebsbildung verantwortlich und kann bis zu ein oder zwei Jahre dauern, manchmal auch länger. Essenziell bei der Abheilung ist ein Gleichgewicht zwischen Abbau und Synthese, welches nach zirka drei Wochen eingestellt ist. Der Durchmesser der Kollagenbündel nimmt mit der Reifung der intrazellulären Matrix zu, wohingegen Fibronectin und Hyaluronsäure abgebaut werden. Kollagenfasern können bis zu 80 % ihrer Stabilität wiedererlangen verglichen mit dem verletzten Gewebe und durch die von ihnen gebildeten Ansammlungen nimmt die Zugfestigkeit des Gewebes wieder zu. Eine Festigkeit wie vor Entstehung der Wunde kann nicht mehr wiederhergestellt werden.

Die Ablagerung der Kollagenbündel wirkt anfangs ungeordnet, die spätere Organisation wird in der letzten Phase des Remodellings erreicht. Dies geschieht durch die Wundkontraktion. Die Wundränder werden näher aneinander gebracht, durch PDGF (Platelet-derived Growth Factor), TGF-beta und FGF (Fibroblast Growth Factor) reguliert, um die wichtigsten Faktoren zu nennen. Durch Apoptose wird die Dichte der Fibroblasten und Makrophagen geringer und das Wachstum der Kapillaren stoppt. Dies reduziert den Blutfluss und die damit verbundene Stoffwechselaktivität. Das Endergebnis ist eine ausgereifte Narbe mit geringerer Anzahl an Zellen und Blutgefäßen, sowie einer hohen Zugfestigkeit (28).

3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Studien zeigen, dass die Wundheilung bei männlichen und weiblichen Individuen nicht gänzlich konkordant ist. Es werden mehrere Mechanismen hierfür in Betracht gezogen. So soll Östrogen einen positiven Einfluss auf die Proliferation der Keratozyten aufweisen, Testosteron soll hingegen die Entzündungsreaktion hemmen und dadurch zu einer verzögerten Wundheilung führen. Dies hat zur Folge, dass kutane Wunden bei weiblichen Individuen verglichen mit männlichen Individuen schneller abheilen. Betrachtet man hingegen Wunden im Bereich der Schleimhäute, so ist die Heilungsdauer bei männlichen Individuen kürzer als bei weiblichen (37).

4 Methoden

4.1 Literatursuche

Für die vorliegende Arbeit wurde die Datenbank PubMed durchsucht und der Zeitraum zwischen 2018 und 2023 als Filter ausgewählt. Es wurde nach den Schlagwörtern „vitamin c“, „ascorbic acid“ in Kombination mit „wound healing“, „skin healing“, und „tissue healing“ gesucht. Inkludiert wurden englischsprachige Veröffentlichungen.

Zusätzliche Einschlusskriterien waren: klinische Studien, klinische Versuche, Phase IV Versuche, Vergleichsstudien, Meta-Analysen, Beobachtungsstudien, Multizentrische Studien Fallberichte und randomisiert kontrollierte Studien.

Ausschlusskriterien umfassten Publikationen vor dem Jahr 2013, Tierstudien, Systematic Reviews, Reviews, Documents, Books, Commentaries, Letters und Studien mit zu vielen Komponenten, wodurch keine adäquaten Schlüsse gezogen werden können. Studien, welche die Fragestellung nicht angemessen beantworten konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Eine Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die erste Einteilung in geeignete und ungeeignete Publikationen wurde anhand der Abstracts der Suchergebnisse durchgeführt. Im Anschluss wurden die verbliebenen Publikationen gänzlich durchgearbeitet, um nochmals eine Überprüfung der Tauglichkeit durchzuführen.

Eine Darstellung des Ablaufs der Suche ist in Abbildung 8 zu finden. Die PubMed-Suche wurde in vier Schritten am 22.09.2023 final durchgeführt. Erst wurde nach den Schlagwörtern „wound healing“ und „ascorbic acid“ gesucht, diese ergab 26 Resultate. Anschließend wurde nach „wound healing“ und „vitamin c“ gesucht, hier waren es insgesamt 32 Resultate, ohne die zuvor selektierten Publikationen auszusortieren. Bei diesen beiden Suchanfragen waren insgesamt 26 Veröffentlichungen doppelt aufgelistet. Daraufhin wurde nach „ascorbic acid“ und „skin healing“ gesucht. Diese Suche ergab 8 Resultate, welche alle in der vorher abgerufenen Suchanfrage gefunden wurden. Eine Suche nach „vitamin c“ und „skin healing“ ergab 11 Resultate. Hier gab es ebenfalls keine neuen Publikationen. Eine Suche mit dem Parameter „tissue healing“ im Zusammenhang mit „ascorbic acid“ und „vitamin c“ wurde ebenfalls durchgeführt und ergab 16 Resultate, wovon alle

Publikationen bereits aussortiert wurden und 21 Resultate, wovon zwei Publikationen ausgewählt wurden, da sie nicht doppelt gelistet waren.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Literatursuche

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Studien zwischen 2013-2023 • Englischsprachige Publikationen • Klinische Studien • Klinische Versuche + Phase IV • Vergleichsstudien • Meta-Analysen • Multizentrische Studien • Randomisiert kontrollierte Studien • Fallberichte 	<ul style="list-style-type: none"> • Studien vor 2013 • Tierstudien • (Systematic) Review • Kommentare • Bücher/ Briefe • Artikel • Falsche Fragestellung • Falsche primäre/sekundäre Outcome

4.2 Outcomes

Es wurde die Literatur überprüft, um mögliche Zusammenhänge zwischen einer Vitamin-C-Gabe und der Heilung einer akuten oder chronischen Wunde zu bewerten.

4.3 Datenerfassung

Zu jeder relevanten Studie wurde wie folgt eine Datenerfassung durchgeführt: (1) Autor, (2) Jahr, (3) Studiendesign, (4) Anzahl der Proband*innen, (5) bewertete Verabreichungsform, (6) Resultate der Publikation. Eine Auflistung hiervon findet sich in Tabelle 4.

5 Resultate

Im folgenden Kapitel werden die Resultate der Studien genauer dargelegt.

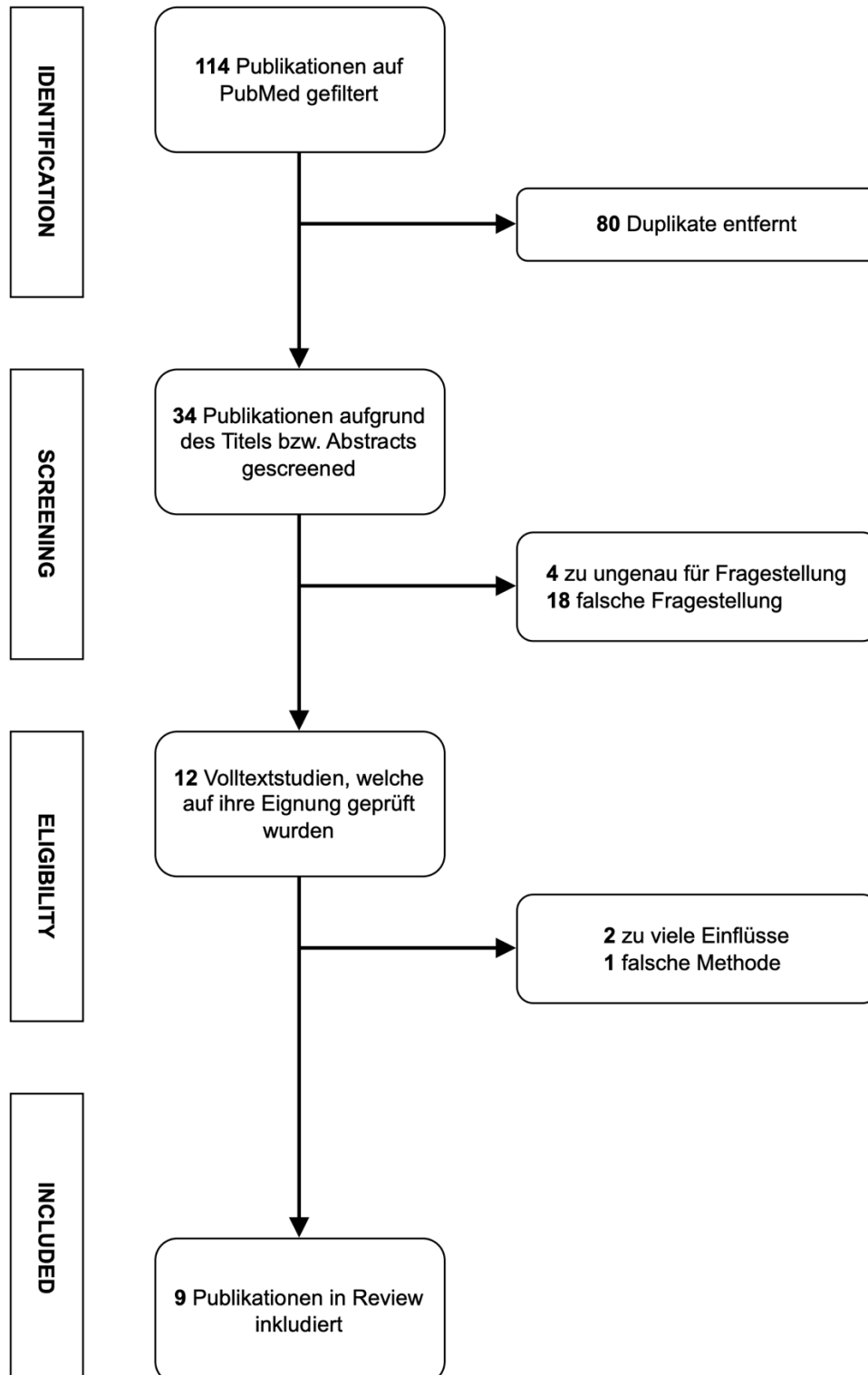


Abbildung 8: Vorgehensweise bei der Recherche von relevanten Publikationen

Das Suchergebnis umfasste insgesamt mit den oben genannten Schlagwörtern 114 Publikationen. Von diesen waren 80, welche mehr als einmal in den einzelnen Suchanfragen aufgeschienen sind. Diese mehrmals vorhandenen Publikationen wurden entfernt und im Anschluss wurden die verbliebenden 34 Publikationen anhand ihres Titels und/oder Abstracts auf ihre Verwendbarkeit für die Vorliegende Arbeit überprüft. Weitere 22 wurden aufgrund dessen aussortiert. Im Anschluss wurden die verbliebenen 12 Publikationen anhand des Volltextes für eine Tauglichkeit überprüft. Hier sind erneut drei Publikationen ausgeschieden. Zwei dieser Publikationen umfassten zu viele Einflüsse, sodass die Wirkung der Vitamin-C-Anwendung nicht einzeln definiert werden konnte. Die dritte Publikation befasste sich mit der Auswirkung von Vitamin C, jedoch rein auf entnommenen Hautproben, weswegen diese auch aus dieser Arbeit ausgeschlossen wurden.

In diesen neun inkludierten Publikationen gab es einen Fallbericht, eine RCT (randomisiert kontrollierte Studie), eine RCT-Einzelblindstudie, ein randomisierten, doppelblinden, Spaltmund-Pilotstudie, zwei randomisierte, doppelblinde, inaktive placebokontrollierte Studien, eine prospektive, einarmige, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie, eine vergleichende Fallserie sowie eine frühe, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie.

Tabelle 3: Arten und Anzahl der analysierten Studien

Art	Anzahl
Fallbericht	1
RCT	1
RCT-Einzelblindstudie	1
Randomisierte, doppelblinde Spaltmund-Pilotstudie	1
Randomisierte, doppelblinde, inaktive, placebokontrollierte Studie	2
Prospektive, einarmige, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie	1
Vergleichende Fallserie	1
Frühe, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie	1

Eine Auflistung der ausgewählten Publikationen, sowie deren Studiendesign, Stichprobenumfang und Resultate ist in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: Übersicht über relevante Publikationen und deren Outcome

Autor	Bansod	Yarahmadi et al.	Gunton et al.	Yun et al.	Machado et al.	Waibel et al.	José González-Serrano et al	Sarinya Yingcharoenthana et al.	Li Xiaoyan et al.
Jahr			2021	2013	2021	2016	2021	2021	2018
Studiendesign	Fallbericht	Randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie	Randomisierte, doppelblinde, inaktive placebokontrollierte Studie	vergleichende Fallserie	Frühe, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie	doppelblinde, prospektive, randomisierte Split-Face-Studie in einem Zentrum	Randomisierte, doppelblinde, Spaltstudie Pilotstudie	Randomisierte, kontrollierte klinische Einzelblinde Spaltstudie	RCT
Stichprobenumfang	1	25	16	80	132	15	15	30	128
Verbreichungsform	oral	lokal und oral	oral	lokal	lokal	lokal	lokal	oral und lokal	oral
Resultate	Nach dem Debridement Wunddefekt mit PRF-Therapie und oraler Vitamin-C-Einnahme verschlossen.	Signifikante Abnahme der Wundgröße in beiden Gruppen ($p < 0,05$), in der Interventionsgruppe signifikant größer ($p = 0,019$). Auch signifikanter Rückgang des Prooxidantien-Antioxidantien-Gleichgewichts (PAB), der ESR und des hs-CRP wurde in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet ($p < 0,05$).	Nach 8 Wochen signifikant bessere Heilung bei Vitamin-C-Gruppe ($p = 0,041$). Bei allen in dieser Gruppe Heilung ohne Amputation. Bei 44 % der Kontrollgruppe war das Ulcus weiter vorhanden.	Nach 6 Monaten signifikanter Unterschied in Narbenhöhe ($p = 0,026$) und Narbentextur ($p = 0,025$).	In beiden Gruppen wurde eine signifikante Verbesserung der Narbentextur und Narbenvolumen bemerkt ($p < 0,01$). Die Untergruppe mit Vitamin C und GF erzielte bessere Ergebnisse als jene mit reiner Vitamin-C-Anwendung.	Am 7. Tag kam es klinisch gesehen zu einer Verringerung des Ödems ($p > 0,05$). Am Tag 3 und 5 zu einer Verringerung des Erythems ($p > 0,05$).	Geringere Schmerzen in der Testgruppe ($p = 0,007$). Kein Unterschied bei Trismus/Schwelligkeit und Inflammation. Alveoläre Osteitis bei Patient*innen in Placebogruppe, keine in Testgruppe.	Signifikante Verringerung der Alveolentiefe ($p = 0,018$) sowie Schafftiefe erkannt ($p = 0,028$) in den Subgruppen mit systemischer Gabe. Keine Unter-schiede bei Schmerz.	Verbesserte Wundheilung in Gruppe A und C ($p < 0,05$). Keine Unterschiede bei Schmerz.

5.1 Extraktionswunden

Die erste eingeschlossene Studie ist von Li et al. (38) und behandelt die Auswirkung einer Vitamin-C-Gabe bei Patient*innen, bei welchen eine Zahnimplantation mit Augmentation durchgeführt wurde. Das Studiendesign war eine RCT. In dieser Studie wurden 128 Proband*innen aufgenommen, von welchen 68 dem weiblichen und 60 dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden konnten. Die Proband*innen wurden in folgende vier Gruppen unterteilt:

- Gruppe A – Implantate, die mit einer gesteuerten Knochenregeneration unterstützt werden
- Gruppe B – Zahnimplantate und Bio-Oss Kollagen-Transplantate
- Gruppe C – Zahnimplantate und chronischer Parodontitis
- Gruppe D – Zahnimplantate ohne Knochenaufbau oder Parodontitis

Diese vier Gruppen wurden wiederum jeweils in eine Versuchsgruppe und eine Kontrollgruppe unterteilt.

Das Ergebnis hinsichtlich der Wundheilung ergab in Gruppe A und C eine signifikant verbesserte Heilung ($p < 0,05$) in der experimentellen Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. In Gruppe D wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen beobachtet. In Gruppe B war nach drei Tagen noch kein signifikanter Unterschied zu beobachten, jedoch zeigte sich nach sieben sowie 14 Tagen ein höherer Heilungsindex in der experimentellen Gruppe. Bezogen auf den Schmerz konnte keine Verbesserung in einer der vier Gruppen erkannt werden (38).

Eine weitere Studie, welche die Auswirkung von Vitamin C auf die Heilung einer Extraktionswunde untersuchte, ist jene von Yingcharoenthana et al. (39). Das Studiendesign war eine randomisiert-kontrollierte klinische Einzelblindstudie, bei welcher die Mundhöhle zum Vergleich aufgeteilt wurde. Insgesamt nahmen an dieser Studie 30 Proband*innen teil, welche in drei Gruppen, mit jeweils zwei Untergruppen, aufgeteilt wurden:

- Gruppe 1 – Kontrollgruppe und Interventionsgruppe mit systemischer Verabreichung
- Gruppe 2 – Kontrollgruppe und Interventionsgruppe mit systemischer sowie lokaler Verabreichung

- Gruppe 3 – Gruppe mit systemischer Verabreichung und Gruppe mit systemischer und lokaler Verabreichung

Die Alveole wurde im Anschluss an die Operation, eine Woche und drei Wochen später vermessen. Die Alveolenbreite (mesio-distal sowie bucco-lingual) wurde unter Zuhilfenahme einer Schieblehre vermessen, die Alveolentiefe mittels einer Peridontalsonde. Der hier definierte Referenzpunkt war der zervikale Gingivarand des benachbarten Zahnes. Die prozentuale Veränderung der Alveolentiefe wurde anhand der angeführten Formel 1 berechnet und es konnte gezeigt werden, dass die Verringerung der Alveolentiefe in den Subgruppen mit systemischer Gabe signifikant höher war ($p = 0,018$), gleiches wurde in der Untergruppe mit systemischer und lokaler Anwendung gesehen ($p = 0,028$). Die röntgenologische Dichte wurde mittels Formel 2 eruiert und ergab keine signifikanten Ergebnisse (39).

$$\frac{\text{Messung (unmittelbar nach Extraktion/Tag 7)} - \text{Messung (Tag 7/Tag 21)} \times 100}{\text{Messung (unmittelbar nach Extraktion/ Tag 7)}}$$

Formel 1: Prozentuelle Veränderung der Alveole

$$\frac{\text{Durchschnittliche röntgenologische Knochendichte in der Alveole} \times 100}{\text{Durchschnittliche röntgenologische Dichte in Wurzeldentin und Alveolarknochen}}$$

Formel 2: Prozentuale röntgenologische Dichte des Alveolarknochens

Zuletzt wurde eine Studie von González-Serrano et al. (40) eingeschlossen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Spaltmund-Pilotstudie, in welche 15 Proband*innen aufgenommen wurden. Eine Randomisierung erfolgte mittels Zufallsgenerator (Testgel oder Placebogel), eine Zuweisung welche Seite zuerst operiert werden sollte, erfolgte mittels Würfel. Zur Auswertung kamen die Daten von 13 Proband*innen, da sich zwei der zweiten Operation nicht mehr unterzogen haben. Trismus, Schwellung und Inflammation brachten keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen. Schmerzen, welche anhand der VAS gemessen wurden, waren in der Testgruppe signifikant geringer ($p = 0,007$). Eine alveoläre Osteitis wurde bei keinem*r Proband*in in der Testgelgruppe erkannt, jedoch bei drei der Placebogruppe ($p = 0,25$), statistisch jedoch nicht signifikant (40).

Die Ergebnisse der ausgewählten Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse für Extraktionswunden

	Li et al.	Yingcharoenthana et al.	González-Serrano et al.
Wundheilung	Ergebnis signifikant		
Alveolentiefe		Ergebnis signifikant	
Schafftiefe		Ergebnis signifikant	
T/S/I			Nicht signifikant
Alveoläre Osteitis			Nicht signifikant
Schmerzen	Nicht signifikant		Ergebnis signifikant

5.2 Ulcus

Die Publikation von Gunton et al. (41) behandelte die Auswirkung einer Vitamin-C-Gabe auf die Heilung von Fussulcera. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, inaktive placebokontrollierte Studie, mit insgesamt 16 Proband*innen. Diese wurde per Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt: eine Placebogruppe und eine Testgruppe. Die Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in der Ulcusreduktion ($p = 0,041$) in der Testgruppe (100 %) verglichen mit der Placebogruppe (-14 %). Ebenso das sekundäre Ziel der Zeit bis zur Halbierung der Ulcusgröße war in der Testgruppe signifikant kürzer als in der Placebogruppe ($p = 0,028$). Nach einem Mittel von 77 Tagen war bei allen Proband*innen der Testgruppe das Ulcus zugeheilt, in der Placebogruppe waren es fünf (41).

Eine weitere Publikation, welche sich mit dem Thema der Vitamin-C-Gabe und deren Auswirkung auf Fussulcera beschäftigt, ist jene von Yarahmadi et al. (42). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie mit insgesamt 25 Proband*innen. Diese wurden per Zufallsprinzip ebenfalls in zwei Gruppen aufgeteilt. Es konnte eine deutliche und statistisch signifikante Verringerung der Wundgröße in beiden Gruppen beobachtet werden (Interventionsgruppe: $p = 0,023$; Placebogruppe $p = 0,003$). Im Zeitraum der Intervention konnten sechs Wunden der Interventionsgruppe und zwei der Placebogruppe vollständig abgeheilt (42).

Der Fallbericht von Bansod beschreibt einen Patienten mit Unterschenkelulcus. Hier wurde ebenfalls eine Vitamin-C-Gabe zusätzlich zur Behandlung getestet. In diesem Fallbericht wurde suggeriert, dass eine Substitution von Vitamin C, welche die Wundheilung in ihren verschiedenen Phasen unterstützt, bei nichtheilenden Wunden für die konservative Behandlung miteingesetzt werden könnte (43). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 6 aufgezeigt.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse für Ulcera

	Gunton et al.	Yarahmadi et al.	Bansod (Fallbericht)
Ulcusreduktion	Ergebnis signifikant	Ergebnis signifikant	Nicht signifikant
Wundverschluss	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Nicht signifikant

5.3 Narben

In diesem Review wurde auch die Auswirkung der Vitamin-C-Gabe auf Narbengewebe untersucht. Die Publikation von Machado et al. (44), beschäftigt sich mit der Auswirkung einer laserunterstützten Verabreichung von Wachstumsfaktoren und Vitamin C auf Narben. Es handelt sich um eine frühe, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie, welche insgesamt 132 Proband*innen einschloss. Diese wurden in zwei Gruppen randomisiert, wie diese Randomisierung durchgeführt wurde, wurde in der Studie nicht beschrieben. Um die Narben- und Faltenoberfläche zu berechnen, wurde ein Bild mit Hilfe eines 3D-SPM-Systems gemacht. Im Weiteren Verlauf wurde eine exakte Positionierung der Proband*innen vorgenommen, um für die Kontrollbilder die exakt gleiche Ausgangslage zu bekommen. Die Software Dermapix ermöglichte die Veränderungen der Hauttopografie zu messen. Aufgrund der Software konnte eine exakte Übertragung der Messpunkt gewährleistet werden und dadurch Veränderungen bezogen auf die Hautoberfläche, das Volumen sowie die Rauheit gemessen werden. Rauheit ist definiert als das arithmetische Mittel zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Scheitelpunkt der Hautveränderung. Die Resultate zeigen eine signifikante Verringerung der Narbentiefe und Narbenrauheit in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Die prozentuelle Veränderung der zwei Messungen erfolgte mit Formel 3.

$$\text{Parameteränderung (in \%)} = \frac{(\text{Prämessung} - \text{Postmessung}) \times 100}{\text{Prämessung}}$$

Formel 3: Prozentuelle Parameteränderung

In der Testgruppe zeigte sich auch eine signifikante Reduktion der Narbenrauheit und des Narbenvolumens ($p < 0,01$). Proband*innen, welche in der Testgruppe waren, wiesen zu Beginn eine vermehrte Rauheit auf, nach Ablauf der drei Monate war die Rauheit der Narbe in dieser Gruppe jedoch geringer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) (44).

Eine weitere Studie von Waibel et al. (45) befasste sich ebenfalls mit den Auswirkungen von Vitamin C, allerdings in Kombination mit Vitamin E und dem Antioxidans Ferulasäure und fraktionierter ablativer Laserbehandlung. Die Studie umfasste 15 Proband*innen und war eine prospektive, einarmige, doppelblinde, kontrollierte Pilotstudie. Am siebten postoperativen Tag wurde eine Verringerung des Ödemes bemerkt ($p > 0,05$). Eine Verringerung des Erythems war ab dem dritten postoperativen Tag zu erkennen ($p > 0,05$). Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant, dies konnte aufgrund des geringen Stichprobenumfanges und der starken individuellen Reaktion auf die Behandlung erklärt werden. Die postoperative Ausfallzeit wurde auf fünf Tage geschätzt, hingegen bei der ablativen Laserbehandlung zwischen sieben und zehn Tagen (45).

Weiters wurde die Publikation von Yun et al. (46) in diese Arbeit eingeschlossen. Es handelt sich um eine vergleichende Fallserie mit insgesamt 80 Proband*innen. Die Autoren verwendeten ein topisches Silikongel mit Vitamin C auf Gesichtsnarben. Die Proband*innen wurden mit einer Zufallscodetabelle in eine Testgruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert. Bezüglich der Narbenhöhe ergab sich bei der Kontrolle drei Monate nach der Operation kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und Testgruppe ($p = 0,139$). Sechs Monate nach der Operation war der Unterschied in den beiden Gruppen signifikant ($p = 0,026$). Das Narbenerythem zeigte ebenfalls nach drei Monaten keinen signifikanten Unterschied, sechs Monate nach Operation konnte auch hier ein signifikanter Unterschied gesehen werden ($p = 0,025$) (46).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse für Narben

	Barcaro Machado et al.	Waibel et al.	Yun et al.
Narbentiefe	Ergebnis signifikant		
Narbenrauheit	Ergebnis signifikant		
Erythem		Nicht signifikant	Ergebnis signifikant
Ödem		Nicht signifikant	
Narbenhöhe			Ergebnis signifikant

5.4 Möglichkeiten der Verzerrung

Die in dieser Arbeit ausgewählten Publikationen unterscheiden nicht zwischen männlichen und weiblichen Proband*innen. Dies könnte zu einer Verzerrung führen, da die Wundheilung nicht exakt gleich abläuft. Ebenso ist bei sieben der neun Publikationen der Stichprobenumfang zu gering, um eine allgemeine Therapieaussage treffen zu können. Des Weiteren ist das Proband*innenalter sehr heterogen und nicht in allen Publikationen stimmt das Auswahlkriterium des Alters überein. Die Therapie ist aufgrund der selbstständigen Einnahme oder des selbstständigen Eincremens mit Vitamin-C-haltigen Substanzen nicht gänzlich überprüfbar und bietet ebenso eine Möglichkeit der Verzerrung. Auch wurde nicht in allen Publikationen ein Ausgangswert des Vitamin-C-Spiegels gemessen und somit könnte eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse verursacht worden sein.

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass diese Arbeit eine Tendenz aufzeigen kann, jedoch aufgrund der oben beschriebenen Verzerrungsmöglichkeiten keine Verallgemeinerung durchgeführt werden sollte.

6 Diskussion

Die Wundheilung stellt einen komplexen Ablauf dar und unterliegt einigen negativen Einflussmöglichkeiten, durch welche es zu einer verzögerten oder einer ausbleibenden Wundheilung kommen kann. Auf Grund der Wirkungen des Vitamin C, welche unter anderem Förderung der Kollagensynthese, eine antientzündliche sowie eine antioxidative Wirkung sind, wurde überlegt, ob dies einen positiven Einfluss auf Wunden inklusive deren Heilung haben könnte. Die Datenlage

hinsichtlich klinischer Studien ist bisher sehr gering. Dennoch konnte ein genereller Benefit, bei chronischen oder akuten Wunden betreffend Wundheilungsdauer, Schmerz sowie Narbenbeschaffenheit, erkannt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der in dieser Arbeit analysierten Publikationen, welche sich mit der Auswirkung der Vitamin-C-Gabe auf Extraktionswunden beschäftigten, so ist zu erkennen, dass mit einer zusätzlichen Gabe, oral sowie lokal, die Zeit bis zur Abheilung verringert werden konnte. Dies haben die Publikationen von Li et al., Yingcharoenthana et al. sowie González-Serrano gezeigt. Nach dentaler Implantation konnte in der Studie von Li et al. im Allgemeinen eine verbesserte Wundheilung beobachtet werden (38). Die klinische Studie von Yingcharoenthana et al., welche die Wundheilung von Extraktionswunden untersuchte, hat gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Vitamin C auch hier zu einer verbesserten Wundheilung führte. Hierfür wurde die Alveolentiefe und die Alveolenbreite und die röntgenologische Dichte verglichen (39). Eine weitere Publikation, bei welcher eine Zahnextraktion durchgeführt wurde, stammt von González-Serrano et al. Hier konnte gezeigt werden, dass es bei einer lokalen Anwendung von Vitamin C, verglichen mit einem Placebogel, zu einer besseren Wundheilung kam. Ebenso wurde in dieser Studie eine Verringerung der Schmerzen erkannt (40). Ursächlich hierfür könnte die Rolle des Vitamin C bei der Kollagensynthese sein. Vitamin C führt in diesem Zusammenhang dazu, dass die Transkription des Prokollagen-Gen stark steigt, und es verringert den Abbau von Prokollagen. Im Zusammenspiel führt dies dazu, dass der Spiegel an Prokollagen-mRNA steigt (12). Ebenso ursächlich für die verbesserte Wundheilung könnte die Auswirkung von Vitamin C auf den Knochenstoffwechsel sein. Hier thematisierte die Studie von Barrios-Garay et al., dass die Vitamin-C-Gabe möglicherweise die Osteoblasten, sowie Osteoklasten modifizieren kann. Allerdings ist ein Benefit ihren Ergebnissen zufolge vermutlich nur bei einem Vitamin-C-Mangel vorhanden (20).

Betrachtet man nun die Auswirkung von Vitamin C auf chronische Wunden in der aktuellen Literatur, so ist die Datenlage ebenfalls gering. Eine der vorliegenden Studien von Gunton et al. beobachtete die Wundheilung bei Fußgeschwüren. Neben diesen Ulcerationen der Füße hatten alle Patient*innen zu Studienanfang entweder eine Gefäßerkrankung, Diabetes mellitus, eine Fußdeformität oder eine Neuropathie. Die Vitamin-C-Applikation erfolgte hier oral mittels einer langsamen

Freisetzung. Nach Randomisierung konnte in der Testgruppe ein deutlicher Benefit der Vitamin-C-Gabe erkannt werden. Hier lag die Reduktion der Ulcusgröße über dem Wert der Kontrollgruppe. Ebenso konnte nach einem Zeitraum von im Schnitt 77 Tagen eine Abheilung der Ulcera in der Testgruppe vermerkt werden, im gleichen Zeitraum waren es in der Kontrollgruppe nur fünf (41). Eine weitere Studie, von Yarahmadi et al., die sich mit der Auswirkung von Vitamin C auf die Wundheilung beschäftigte, zeigte, dass eine Anwendung spezieller Verbände in Kombination mit der oralen Vitamin-C- sowie Vitamin-E-Substitution zu einer Verkürzung der Wundheilungsdauer führen kann (42). Eine weitere Publikation von Bansod beschreibt einen Fallbericht und zeigte, dass bei einer nekrotischen Wunde eine zusätzliche Gabe von Vitamin C vorteilhaft sein kann (43). Die ursächliche Wirkung des Vitamin C für die verringerte Wundheilungsdauer ist hier vermutlich auf die Wirkung auf das Immunsystem zurückzuführen. Hier fungiert es zum Beispiel als Radikalfänger und schützt dadurch Zellen vor Oxidantien. Oxidantien können neutrophile Granulozyten in ihrer Bewegung hemmen. Die Funktion des Vitamin C als Radikalfänger kann hier schützend wirken (47).

Zuletzt wurde die Auswirkung der neben der regulären Behandlung zusätzlichen Vitamin-C-Gabe auf Narben untersucht. Hier konnte eine Publikation von Machado et al. zeigen, dass sich die zusätzliche Applikation von Vitamin C auf die Rauheit der Narben sowie die Narbentiefe positiv auswirkt. Diese Veränderung zeigte sich sowohl in der Test- als auch in der Kontrollgruppe, jedoch konnte in der Testgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe eine stärkere Verringerung der Rauheit und Narbentiefe erkannt werden (44). Eine Publikation von Waibel et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Auswirkung einer Laserbehandlung mit Zuhilfenahme von lokaler Vitamin-C-Applikation auf Narben. Es zeigte sich eine Verringerung des entstandenen Ödems sowie Erythems. Die Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant, da die Stichprobe zu gering ausgewählt war (45). Die letzte inkludierte Publikation ist von Yun et al. Sie behandelte ebenfalls die Auswirkung der lokalen Vitamin-C-Gabe auf Narben. Hier wurde nach Nahtentfernung für insgesamt sechs Monate ein Gel, welches Vitamin C beinhaltete, appliziert. Ein statistisch signifikantes Ergebnis konnte nach sechs Monaten gezeigt werden, zum Zeitpunkt von drei Monaten gab es noch keine Veränderung hinsichtlich der

Narbenhöhe oder des Erythems. Nach sechs Monaten verringerte sich die Narbenhöhe sowie das Erythem statistisch signifikant.

Betrachtet man nun zuerst die Publikationen, welche sich mit der Wundheilung bei akuten Hautdefekten beschäftigt und stellt Publikationen von Li et al. und Yingcharoenthana et al. gegenüber, so ist der direkte Vergleich nicht sinnvoll, da nicht die gleichen abhängigen Variablen beobachtet wurden. Zusätzlich ist die Altersgruppe, welche die Stichprobe bildet, nicht vergleichbar. Dennoch kann gesagt werden, dass die Ergebnisse der Publikation von Li et al. in ihrer Aussage weniger Verzerrungen unterliegen könnten und auf die Allgemeinheit besser angewendet werden könnte als jene von Yingcharoenthana et al., da hier der Stichprobenumfang mit einer Proband*innenanzahl von 128 vorlag. Beide Publikationen ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis, dennoch war die Stichprobe bei Yingcharoenthana et al. deutlich geringer und somit sollte trotz des statistisch signifikanten Ergebnisses keine Verallgemeinerung stattfinden.

Versucht man nun die Publikationen zu vergleichen, welche sich mit chronischen Wunden und deren Heilung beschäftigten, ist dies diffizil, da auch hier nicht drei gleiche oder ähnliche Ausgangssituationen vorlagen. Vergleicht man nun die Publikationen von Gunton et al. sowie Yarahmadi et al., so konnte in beiden Publikationen eine statistisch signifikante Ulcusreduktion nachgewiesen werden ($p = 0,041$ sowie $p = 0,023$). Der Stichprobenumfang war in beiden Publikationen sehr gering, weshalb eine Verallgemeinerung mit Vorsicht zu behandeln ist. Zusätzlich wurde in der Publikation von Yarahmadi et al. nicht nur Vitamin C getestet, sondern ein Komplex aus verschiedenen Substanzen. Dieser Umstand erschwert den Rückschluss auf die konkrete Vitamin-C-Auswirkung. Ebenfalls wurde in dieser Publikation auch bei der Placebogruppe ein signifikanter Rückgang der Ulcusgröße ($p = 0,003$) bemerkt. Somit ist die tatsächliche Auswirkung der Vitamin-C-Gabe nicht konkretisierbar.

Werden Publikationen, welche sich mit den Auswirkungen auf Narbengewebe beschäftigten, betrachtet, so konnte bei der Publikation von Machado et al. sowie Waibel et al. die reine Vitamin-C-Wirkung auf Narbengewebe nicht untersucht werden. Dies war durch das Vorhandensein mehrerer Komponenten begründet. Allen gemein war jedoch eine generelle Tendenz Richtung positiven Outcome bei

Vitamin-C-Applikation, welcher auch in allen angeführten Studien gesehen werden konnte.

Im Zuge der Analyse der einzelnen Publikationen ergaben sich für die Interpretation dieser gewisse Limitationen. In der Publikation von Li et al. ergaben sich diese aus dem individuellen Lebensstil, welcher zuvor nicht analysiert und berücksichtigt wurde, inklusive der Ernährungsgewohnheit, dem Rauchverhalten, Medikamentenkonsum, individueller Zahnhygiene und zusätzlich zu den genannten Limitationen konnte die Einnahme des Vitamin C nicht kontrolliert werden. Die einzelnen Untergruppen in dieser Studie waren in der Aufteilung hinsichtlich männlicher und weiblicher Proband*innen sowie dem Alter jedoch ähnlich (37).

Die Publikation von González-Serrano et al. enthielt einen geringen Stichprobenumfang, weswegen eine Verallgemeinerung trotz statistisch signifikanter Ergebnisse mit Vorsicht zu behandeln ist. Ebenso kann bei dieser Publikation von González-Serrano et al. nicht direkt auf die Auswirkung des Vitamin C geschlossen werden, da dieses in einer Kombination mit weiteren Wirkstoffen angewendet wurde (39).

Auch die analysierten Publikationen bezüglich chronischer Wunden umfassten Limitationen. So umfasste die Stichprobengröße bei der Publikation von Gunton et al. 16 Proband*innen, was wiederum eine zu geringe Zahl darstellt, um eine solide Aussage bezüglich der Auswirkung der Vitamin-C-Gabe zu treffen. Dennoch ist eine positive Tendenz erkennbar (40). Ebenso war eine Heterogenität, bezogen auf das Rauchverhalten, den Alkoholkonsum, die Körpergröße und das Gewicht, das Alter, etc., der Proband*innen gegeben. Die Limitation hinsichtlich eines zu geringen Stichprobenumfanges war auch bei der Publikation von Yarahmadi et al. zu erkennen. Hier umfasste der Stichprobenumfang 26 Proband*innen und war somit für eine solide Aussage zu gering. Des Weiteren wurde neben Vitamin C auch Vitamin E und ein spezieller Verband (PRP-FG-Verband) verwendet. Welcher dieser Komponenten die Hauptwirkung in Bezug auf die verbesserte Wundheilung brachte, ist im Genauen nicht nachvollziehbar.

Die letzte inkludierte Publikation befasste sich mit einem Fallbericht. Da es sich hier nur um eine individuelle Erfahrung handelte, konnten nur Empfehlungen ausgesprochen werden und keine allgemein gültige Aussage getroffen werden.

Auch bei der Analyse der Publikationen, welche sich mit der Vitamin-C-Applikation und dessen Auswirkung auf Narbengewebe beschäftigte, konnte der geringe Stichprobenumfang als Limitation angesehen werden. Des Weiteren konnte der Randomisierungscode der Studie von Machado et al. nicht nachvollzogen werden und somit ebenfalls eine Limitation darstellen. Die Publikation von Yun et al. umfasste, wie die zuvor genannten Publikationen, einen geringen Stichprobenumfang. Dieser war zusätzlich sehr heterogen. Hier konnte eine zusätzliche Limitation aufgrund der ethnischen Verteilung angenommen werden, da sich die Hautbeschaffenheit zwischen verschiedenen Ethnien unterscheiden kann und in der genannten Studie keine Berücksichtigung fand (45).

Im Allgemeinen ist jedoch in allen Studien, welche sich mit einer akuten, chirurgischen Wunde beschäftigten, separat erkennbar, dass eine zusätzliche Gabe von Vitamin C, oral sowie lokal, einen positiven Einfluss auf die Wundheilung zeigte. Um eine solide Aussage zum Thema der Wundheilung und den Einfluss einer Vitamin-C-Gabe treffen zu können, sind weitere klinische Studien mit gleicher Ausgangslage, Applikation und Fragestellung nötig. Betrachtet man die Auswirkung auf chronische sowie akuten Wunden, so ist eine Reduktion der Wundheilungsdauer erkennbar und aufgrund dessen ein Benefit zu sehen. Bezüglich der Auswirkung auf Narben ist eine Aussage schwierig zu treffen, da in den Studien nicht rein die Auswirkung von Vitamin C analysiert werden konnte.

7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist zu vermerken, dass die Datenlage hinsichtlich klinischer Studien, welche eine Vitamin-C-Applikation und deren Auswirkung auf akute oder chronische Wunden, sowie Narbengewebe untersuchen, sehr rar ist. Einzelne Studien zeigen im Allgemeinen einen positiven Zusammenhang, jedoch ist nicht in allen Studien rein die Auswirkung von Vitamin C untersucht worden. Es kann durch die Anwendung weiterer Inhaltsstoffe nicht explizit auf die Wirkung des Vitamin C rückgeschlossen werden. Zudem ist der Stichprobenumfang teils zu gering, um eine statistisch signifikante Aussage, bezogen auf die Auswirkung, treffen zu können.

Im Allgemeinen kann diese Arbeit jedoch aufzeigen, dass eine Tendenz zur verbesserten Wundheilung und der Reduktion der Wundheilungsdauer

angenommen werden kann. Um die dargelegten Aussagen qualitativ zu verbessern und eine statistische Signifikanz zu bekommen, sollten größere klinische Studien durchgeführt werden. Es wäre ebenfalls für eine solide Aussage von Vorteil, ähnliche, wenn nicht gar gleiche Studiendesigns und Interventionssettings zu erarbeiten. Limitationen hinsichtlich der Heterogenität könnten durch einheitlich ausgewählte Ein- sowie Ausschlusskriterien verringert werden. Unterschiede bei männlichen und weiblichen Individuen wurde in den vorliegenden Publikationen nicht berücksichtigt. Hier könnte eine weitere Limitation durch Ein- oder Ausschlusskriterien, beziehungsweise der homogenen Aufteilung der Studienpopulation entkräftet werden.

Eine positive Auswirkung auf chronische Wunden konnte ebenfalls gezeigt werden. Auch hier könnten Studien mit einer größeren Stichprobe, solide ausgewählten Studiendesign sowie Ein- und Ausschlussfaktoren statistisch signifikante Ergebnisse liefern. Sollte der durch diese Arbeit aufgezeigte positive Konsens bei weiteren Studien unterstützt werden, so könnte durch die Reduktion der Wundheilungszeit eine Verringerung der Komplikationen gewährleistet werden und in weiterer Folge auch eine finanzielle Entlastung der Patient*innen aber auch des Gesundheitssystems möglich sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die lokale und die orale Applikation von Vitamin C untersucht. Die Möglichkeit einer intravenösen Vitamin-C-Applikation wurde in keiner klinischen Studie untersucht, könnte jedoch auch Gegenstand zukünftiger klinischer Studien werden. Auf Grund der erhöhten Bioverfügbarkeit könnte auch hier ein positives Outcome möglich sein. Limitationen bei dieser Applikationsform wären, dass Patient*innen regelmäßig das Krankenhaus oder zuständige Hausärzt*innen zur Infusionsgabe aufsuchen müssten.

Literaturverzeichnis

1. Magiorkinis E, Beloukas A, Diamantis A. Scurvy: past, present and future. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):147-52.
2. Hirschmann JV, Raugi GJ. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):895-906; quiz 7-10.
3. Arnauld HPR-v. „...und hatten die Pest an Bord“. Norderstedt: BoD - Books on Demand; 2018. 383 p.
4. Thomas JM, Burtson KM. Scurvy: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2021;13(4):e14312.
5. Montalto M, Porceddu E, Pero E, Lupascu A, Gallo A, De Simone C, et al. Scurvy: A Disease not to be Forgotten. *Nutr Clin Pract.* 2021;36(5):1063-7.
6. Popovich D, McAlhany A, Adewumi AO, Barnes MM. Scurvy: forgotten but definitely not gone. *J Pediatr Health Care.* 2009;23(6):405-15.
7. Neil A. Campbell JBR, Urry, Cain, Wassermann, Minorsky, Jackson. *Biologie.* Deutschland: Pearson Deutschland GmbH; 2009. 1918 p.
8. Wachter H, Reibnegger *Chemie in der Medizin.* Berlin: deGruyter; 2008. 437 p.
9. Horn F. *Biochemie des Menschen.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2020.
10. Carita AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine.* 2020;24:102117.
11. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(2):443-57.
12. Nishikimi M, Yagi K. Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Subcell Biochem.* 1996;25:17-39.
13. Wölber JP TC. *Ernährungszahnmedizin.* Berlin, Germany: Quintessenz Verlag; 2022.
14. Dosedel M, Jirkovsky E, Macakova K, Krcmova LK, Javorska L, Pourova J, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients.* 2021;13(2).
15. Sassan P. BDL. Overview of water-soluble vitamins 2023 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-water-soluble-vitamins>].
16. Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids.* 2008;34(3):347-55.
17. Smirnoff N. Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free Radic Biol Med.* 2018;122:116-29.
18. Henson DE, Block G, Levine M. Ascorbic acid: biologic functions and relation to cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(8):547-50.
19. Aghajanian P, Hall S, Wongworawat MD, Mohan S. The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. *J Bone Miner Res.* 2015;30(11):1945-55.
20. Barrios-Garay K, Toledano-Serrabona J, Gay-Escoda C, Sanchez-Garces MA. Clinical effect of vitamin C supplementation on bone healing: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022;27(3):e205-e15.
21. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients.* 2017;9(8).
22. Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, Assimios DG, Holmes RP. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis.* 2016;44(4):289-97.

23. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 2019;11(10).
24. Lykkesfeldt J, Poulsen HE. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010;103(9):1251-9.
25. G. R. *Dermatologie Lehrbuch und Atlas 9ed*: Elsevier GmbH; 2009. 519 p.
26. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):283-9.
27. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-8.
28. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42.
29. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1-2):81-94.
30. Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):94-101.
31. Streit MM, D ; Traber, J. Definitionen von Wunden: Akute und chronische Wunden. *Zeitschrift für Wundheilung*. 2008;3:159-66.
32. Wollina U, Unger L, Stelzner C, Machetanz J, Schellong S. [Leg ulcers]. *Internist (Berl)*. 2013;54(11):1323-9.
33. Augustin M, Mayer G, Wild T. [Challenges of aging skin: Care and therapy using the example of venous ulcers]. *Hautarzt*. 2016;67(2):160-8.
34. Gadhia A, Pepper T. Oral Surgery, Extraction of Teeth. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2023.
35. Farina R, Trombelli L. Wound healing of extraction sockets. *Endodontic Topics*. 2011;25(1):16-43.
36. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665-706.
37. Tripathi R, Giuliano EA, Gafen HB, Gupta S, Martin LM, Sinha PR, et al. Is sex a biological variable in corneal wound healing? *Exp Eye Res*. 2019;187:107705.
38. Li X, Tang L, Lin YF, Xie GF. Role of vitamin C in wound healing after dental implant surgery in patients treated with bone grafts and patients with chronic periodontitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018;20(5):793-8.
39. Yingcharoenthana S, Ampornaramveth R, Subbalekha K, Sinpitaksakul P, Kamolratanakul P. A split-mouth randomized clinical trial to evaluate the effect of local and systemic administration of vitamin C on extraction wound healing. *J Oral Sci*. 2021;63(2):198-200.
40. Gonzalez-Serrano J, Lopez-Pintor RM, Cecilia-Murga R, Torres J, Hernandez G, Lopez-Quiles J. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(2):e118-e25.
41. Gunton JE, Girgis CM, Lau T, Vicaretti M, Begg L, Flood V. Vitamin C improves healing of foot ulcers: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2021;126(10):1451-8.
42. Yarahmadi A, Saeed Modaghegh MH, Mostafavi-Pour Z, Azarpira N, Mousavian A, Bonakdaran S, et al. The effect of platelet-rich plasma-fibrin glue dressing in combination with oral vitamin E and C for treatment of non-healing diabetic foot ulcers: a randomized, double-blind, parallel-group, clinical trial. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):687-96.

43. Bansod S. Healing of a Large Wound Defect Post Debridement, with PRF Therapy and High Dose Oral Vitamin C, in a Patient of Severe Irritant Contact Dermatitis Due to Slaked Lime: A Case Report. *J Cutan Aesthet Surg.* 2021;14(4):420-5.
44. Machado BHB, Zhang J, Frame J, Najlah M. Treatment of Scars with Laser-Assisted Delivery of Growth Factors and Vitamin C: A Comparative, Randomised, Double-blind, Early Clinical Trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(5):2363-74.
45. Waibel JS, Mi QS, Ozog D, Qu L, Zhou L, Rudnick A, et al. Laser-assisted delivery of vitamin C, vitamin E, and ferulic acid formula serum decreases fractional laser postoperative recovery by increased beta fibroblast growth factor expression. *Lasers Surg Med.* 2016;48(3):238-44.
46. Yun IS, Yoo HS, Kim YO, Rah DK. Improved scar appearance with combined use of silicone gel and vitamin C for Asian patients: a comparative case series. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(6):1176-81.
47. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(11).