

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. M. Hertl  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Auswirkung der Cell Information Therapy (CIT) auf  
die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen  
anhand einer randomisierten, prospektiven,  
placebokontrollierten Doppelblind-Studie.



**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Thorsten Filipponi**

aus Fulda

Marburg, 2016

Angenommen von Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 20.05.2016.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan:** Herr Prof. Dr. H. Schäfer

**Referent:** Herr Prof. Dr. med. M. Hertl

**1. Korreferent:** Herr Dr. med. B. Bücking

---

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Wundheilung	1
1.1.1 Inflammatorische Phase	1
1.1.2 Granulationsphase	2
1.1.3 Reparative Phase	3
1.1.4 Angiogenese	3
1.1.5 Zytokine und Transkriptionsfaktoren	4
1.2 Störungen der Wundheilung	5
1.2.1 Wundheilungsstörungen bei Diabetes mellitus	6
1.3 Freie Hauttransplantation	7
1.3.1 Spalthauttransplantation	7
1.3.2 Therapie der Spalthautentnahmestelle	8
1.4 Elektromagnetische Felder (EMF)	9
1.4.1 Physikalische Grundlagen	9
1.4.2 EMF in der Medizin	12
1.5 EMF und Wundheilung	13
1.5.1 In vitro-Experimente	13
1.5.2 In vivo-Experimente	14
1.5.3 Klinische Studien	15
1.6 Cell Information Therapy (CIT)	16
1.7 Ziel dieser Arbeit	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Patientenkollektiv	19
2.3 Behandlungsgruppen	20
2.4 Das Therapiegerät	20
2.5 Verblindung	22
2.6 Operatives Verfahren	22

2.7 Postoperatives Management	23
2.7.1 Therapie mit dem Somagen® Master	23
2.7.2 Mepitel®	24
2.7.3 Aureomycin® RIEMSER , 30mg/g, Salbe	25
2.8 Datenerhebung	25
2.9 Messgrößen	26
2.9.1 Hauptzielgröße	26
2.9.2 Begleitgrößen	26
2.9.3 Störfaktoren	27
2.10 Abbruchkriterien	27
2.11 Auswertung der Bilder	28
2.12 Statistik	30
2.12.1 Auswertung der Hauptzielgröße	30
2.12.2 Auswertung der Begleitgrößen	30
2.12.3 Überprüfung der Homogenität der Behandlungsgruppen	30
2.12.4 Auswertung der Störfaktoren	30
2.12.5 Verwendete Software	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Das Gesamtkollektiv	32
3.1.1 Untergruppe Hauptzielgröße	36
3.1.2 Untergruppe Begleitgrößen	36
3.2 Auswertung der Hauptzielgröße	39
3.2.1 Dauer der Wundheilung ohne Stratifikation	39
3.2.2 Dauer der Wundheilung mit Stratifikation nach Diabetes mellitus	40
3.2.3 Analyse Dauer der Wundheilung	43
3.3 Auswertung der Begleitgrößen	44
3.3.1 Größe der Blutkruste ohne Stratifikation	44
3.3.2 Größe der Blutkruste mit Stratifikation bei Diabetes mellitus	46
3.3.3 Analyse Größe der Blutkruste	48
3.3.4 Erosiver Wundgrund ohne Stratifikation	48
3.3.5 Erosiver Wundgrund mit Stratifikation nach Diabetes mellitus	49
3.3.6 Analyse Erosiver Wundgrund	51
4. Diskussion	52
4.1 Verkürzt die Cell Information Therapy (CIT) die Wundheilungszeit an Spalthautentnahmestellen?	52

4.2 Verändert die CIT den Verlauf der Wundheilung?	53
4.2.1 Größe der Blutkruste	53
4.2.2 Erosiver Wundgrund	53
4.2.3 Fazit	54
4.3 Einfluss der Störfaktoren	54
4.3.1 Therapeutische Blutverdünnung	54
4.3.2 Venöse Nebendiagnose	55
4.3.3 Antibiotika	55
4.3.4 Fazit	56
4.4 Welche Aussagen kann man ausgehend von den Erkenntnissen dieser Arbeit über die biologische Wirksamkeit von EMFs im Allgemeinen treffen?	56
4.4.1 Vergleich der Ergebnisse mit anderen klinischen Studien	56
4.4.2 Vergleich der Ergebnisse mit experimentellen Studien	57
4.4.3 Grundlagentheorien	59
4.5 Diskussion von Material und Methoden	61
4.5.1 Das Patientenkollektiv	61
4.5.2 Das Studiendesign	61
4.5.3 Das Studienprotokoll	62
4.5.4 Das Therapiegerät Somagen® Master	63
4.5.5 Die Hauptzielgröße	64
4.5.6 Die Begleitgrößen	65
4.5.7 Die Erhebung der Störfaktoren	66
4.6 Gesamtfazit und Ausblick auf die Zukunft	66
5. Zusammenfassung	68
6. Summary	70
7. Literaturverzeichnis	72
8. Anhang	78
8.1 Behandlungsprotokoll	78
8.2 Wundtagebuch	79
8.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer	80
8.4 Danksagung	81

**Abkürzungsverzeichnis**

AP-1	activator protein 1
Bv.	Blutverdünnung
CIT	Cell Information Therapy
COX-2	Cyclooxygenase 2
ECM	Extrazelluläre Matrix
ELF-EMF	extreme low frequency electromagnetic fields
EMF	Elektromagnetisches Feld
eNOS	endothelial NOS
FGF-2	fibroblast growth factor 2
HaCaT	Human adult low Calcium high Temperature keratinocytes
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IL	Interleukin
iNOS	inducible NOS
k. A.	keine Angabe
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
MIP-1 $\alpha$	macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$
n	Anzahl
ND	Nebendiagnose
nNOS	neuronal NOS
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	nitric oxide synthase
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet derived growth factor
PEMF	pulsed electromagnetic field
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PRF	pulsed radiofrequency field
ROS	reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
TGF- $\beta$	transforming growth factor $\beta$
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$
VEGF	vascular endothelial growth factor

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Therapiegerät .....	21
Abbildung 2: Die Chipkarten.....	22
Abbildung 3: Die Therapieapplikation.....	24
Abbildung 4: Hochladen des Patientenfotos.....	28
Abbildung 5: Markieren der Wundfläche.....	28
Abbildung 6: Messung der Pixelzahl der Wunde .....	29
Abbildung 7: Messung der Pixelzahl der Blutkruste .....	29
Abbildung 8: Randomisierung des Gesamtkollektives.....	32
Abbildung 9: Dauer der Wundheilung Boxplot ohne Stratifikation.....	40
Abbildung 10: Dauer der Wundheilung Histogramm ohne Stratifikation.....	40
Abbildung 11: Dauer der Wundheilung (Boxplot mit Stratifikation) .....	42
Abbildung 12: Interaktionsplot Dauer der Wundheilung.....	43
Abbildung 13: Größe der Blutkruste (Boxplot ohne Stratifikation) .....	45
Abbildung 14: Größe der Blutkruste (Histogramm ohne Stratifikation) .....	45
Abbildung 15: Größe der Blutkruste (Boxplot mit Stratifikation) .....	47
Abbildung 16: Interaktionsplot Größe der Blutkruste .....	48
Abbildung 17: Erosiver Wundgrund (Balkendiagramm ohne Stratifikation).....	49
Abbildung 18: Erosiver Wundgrund (Balkendiagramm mit Stratifikation) .....	50
Abbildung 19: Behandlungsprotokoll .....	78
Abbildung 20: Wundtagebuch.....	79

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Das Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 2: Therapie- und Kontrollgruppe .....	35
Tabelle 3: Untergruppe „Tage bis zur Wundheilung“ .....	37
Tabelle 4: Untergruppen „Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“ .....	38
Tabelle 5: Dauer der Wundheilung im Gesamtkollektiv .....	39
Tabelle 6: Dauer der Wundheilung der Nicht-Diabetiker .....	41
Tabelle 7: Dauer der Wundheilung der Diabetiker .....	41
Tabelle 8: Exakter Wilcoxon Mann-Whitney-U-Test Dauer der Wundheilung .....	43
Tabelle 9: Größe der Blutkruste im Gesamtkollektiv .....	44
Tabelle 10: Größe der Blutkruste bei Nicht-Diabetikern.....	46
Tabelle 11: Größe der Blutkruste bei Diabetikern .....	47
Tabelle 12: Exakter Wilcoxon Mann-Whitney-U-Test Größe der Blutkruste .....	48
Tabelle 13: Erosiver Wundgrund im Gesamtkollektiv.....	49
Tabelle 14: Erosiver Wundgrund bei Nicht-Diabetikern .....	50
Tabelle 15: Erosiver Wundgrund bei Diabetikern.....	50
Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse Erosiver Wundgrund .....	51



## **1. Einleitung**

Die Einleitung gliedert sich in 3 Abschnitte, in denen Themen und Sachverhalte erläutert werden, die zum Verständnis dieser Arbeit wichtig sind. Der erste Abschnitt erklärt das Prinzip der Wundheilung beim Menschen und deren Störungen (Kapitel 1.1 und 1.2), der zweite Hintergründe zur Spalthauttransplantation (Kapitel 1.3) und der dritte physikalische Grundlagen von elektromagnetischen Feldern und ihrem medizinischen Nutzen (Kapitel 1.4 bis 1.6).

### **1.1 Wundheilung**

Die Wundheilung ist ein dynamischer Prozess, bei dem Blutzellen, im Blut gelöste chemische Mediatoren, die extrazelluläre Matrix und Parenchymzellen eine große Rolle spielen. Die Wundheilung lässt sich in 3 Phasen einteilen: Inflammatorische Phase, Granulationsphase und reparative Phase. Die Übergänge zwischen den einzelnen Phasen sind fließend (Singer und Clark 1999). In einigen Literaturstellen wird die inflammatorische Phase noch einmal unterteilt in Koagulation und Inflammation (Falanga 2005). Es handelt sich dabei aber nur um einen Unterschied in der Nomenklatur und ändert nichts am grundlegenden Verständnis über die bei der Wundheilung ablaufenden Prozesse.

#### **1.1.1 Inflammatorische Phase**

Die inflammatorische Phase der Wundheilung beginnt mit Verletzung der Haut und endet nach ungefähr 48 Stunden. Durch die nicht mehr intakten Blutgefäße strömen Blutbestandteile in die Wunde und es bildet sich ein Blutgerinnsel, bestehend aus einem Pfropf aus Thrombozyten und einer Matrix aus Fibrin (Gurtner et al. 2008). Die verschiedenen Gerinnungskaskaden werden durch die Verletzung von Parenchymzellen (der extrinsische Weg) und durch eingewanderte Thrombozyten (der intrinsische Weg) aktiviert. Thrombozyten sorgen auch dafür, dass der initiale Blutverlust durch eine Vasokonstriktion gestoppt wird. Zusammen mit der Bildung eines Blutgerinnsels führt dies zu Hypoxie, einem Anstieg der Glykolyse und einer Senkung des pH-Wertes (Woo et al. 2004). Die Hypoxie im Gewebe sorgt für die Aktivierung der Migration von Keratinozyten, der Angiogenese oder auch der Freisetzung einiger Wachstumsfaktoren wie PDGF oder VEGF (Falanga 2004).

Nach der Bildung eines Blutgerinnsels wandern neutrophile Granulozyten (im Folgenden einfach Neutrophile genannt) in das verletzte Gewebe ein. Diese werden unter anderem angelockt durch die Degranulation von Thrombozyten und Bestandteile von Bakterien (Grose und Werner 2004). Neutrophile säubern das Wundgebiet, indem sie totes Gewebe, fremde Partikel und Bakterien phagozytieren. Sie erfüllen diese

Aufgabe mit Hilfe einer Reihe antimikrobieller Substanzen wie ROS und Proteasen. Unter normalen Umständen verringern sich die Stimuli für die Einwanderung von Neutrophilen nach ein paar Tagen. Ihre Reste und toten Bestandteile bilden dann Teile des Wundschorfs oder werden von Makrophagen abgeräumt. Obwohl sie eine wichtige Rolle in der Initialisierung der Wundheilung haben, ist die genaue Rolle von Neutrophilen unklar, weil sich sowohl ihre Überstimulierung als auch ihre Hemmung negativ auf die Wundheilung auswirkt (Eming et al. 2007). Nach etwa 2 bis 3 Tagen wandern Monozyten in das Wundgebiet und differenzieren sich zu Makrophagen (Gurtner et al. 2008). Angelockt werden sie durch im Fibrinpfropf fixierte Thrombozyten, hyperproliferative Keratinozyten aus dem Wundrand, Fibroblasten oder Neutrophile. Neben ihrer immunologischen Funktion dienen sie als antigenpräsentierende Zellen und Phagozyten (Singer und Clark 1999; Eming et al. 2007). Des Weiteren sezernieren sie eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die die Bildung von Granulationsgewebe fördern und somit den Übergang in die nächste Phase der Wundheilung einleiten (Singer und Clark 1999).

### **1.1.2 Granulationsphase**

Die Granulationsphase beginnt annähernd mit Tag 2 und endet an Tag 10 (Gurtner et al. 2008). In diesem Zeitraum finden die Reepithelialisierung des Gewebes, die Bildung von Granulationsgeweben und Neovaskularisation statt. Letztere wird separat in Kapitel 1.1.4 erläutert, um ihre Wichtigkeit im Rahmen der Wundheilung besonders herauszustellen. Der Prozess der Reepithelialisierung geht von Hautstammzellen aus, die sich im Stratum basale der Epidermis und intakten Haarfollikeln am Wundrand befinden (Martin 1997). Eingeleitet wird dieser Vorgang schon wenige Stunden nach Verletzung der Haut, aber die Proliferation und Differenzierung dieser Stammzellen sowie die Wanderung von neuen epidermalen Zellen an die Wundoberfläche beginnt erst nach 1 bis 2 Tagen. Epidermale Zellen sind es auch, die sich ausgehend von benachbarter intakter Haut und Haarfollikeln zwischen Dermis und Wundschorf schieben. Letzterer wird somit langsam durch intakte Haut verdrängt (Singer und Clark 1999).

Etwa 4 Tage nach Verletzung der Haut beginnt das Wachstum von Granulationsgewebe in die Wunde (Singer und Clark 1999). Es ist charakterisiert durch eine hohe Dichte an Fibroblasten, Granulozyten, Makrophagen und Kapillaren. Die Fibroblasten produzieren nicht nur Kollagen, sondern auch extrazelluläre Matrix (ECM), die vor allem aus Hyaluronsäure, Proteoglykanen, Fibronectin und Glykosaminoglykanen besteht (Reinke und Sorg 2012). Die Bildung von ECM ist elementar für Wachstum, Bewegung und Differenzierung von Zellen im Wundgebiet

und somit ein wichtiger Schritt von Granulationsgewebe hin zu Narbengewebe, das am Ende das zerstörte Gewebe ersetzt und die Wunde ausfüllt (Eckes et al. 2010). Gegen Ende der Granulationsphase nimmt die Zahl an Fibroblasten immer mehr ab. Einige werden von Makrophagen zur Bildung von Myofibroblasten angeregt (Opalenik und Davidson 2005). Diese können sich nicht nur kontrahieren und so die Wundränder näher zusammenbringen, sondern sind auch im Zusammenspiel mit Fibroblasten an der Bildung von ECM beteiligt (Gurtner et al. 2008).

### **1.1.3 Reparative Phase**

Die letzte Phase der Wundheilung, die reparative Phase, beginnt 2 bis 3 Wochen nach Verletzung der Haut und dauert bis zu 1 Jahr. Dabei werden nach und nach alle aktivierten Prozesse abgeschaltet und beteiligte Zellarten begehen Apoptose oder verlassen das Wundgebiet. Dabei lassen sie ein Gewebe zurück, das neben wenigen Zellen vor allem aus Kollagen und ECM besteht (Gurtner et al. 2008). Es bildet sich eine Narbe.

In den Monaten nach der Granulationsphase wird Kollagen III, welches den größten Anteil an dem durch Fibroblasten gebildeten Kollagen besitzt, durch Kollagen I ersetzt (Lovvorn et al. 1999). Dafür sorgen wieder Matrix-Metalloproteinasen, die von Makrophagen, epidermalen Zellen, Endothel und Fibroblasten gebildet werden. Zusammen mit der Wundkontraktion durch Myofibroblasten gewinnt die Wunde zunehmend an Stärke, erreicht aber insgesamt nur etwa 70% der Festigkeit von gesundem Gewebe (Singer und Clark 1999). Für die Güte der Narbenbildung im Allgemeinen scheint das Zusammenwirken von Zytokinen und Immunzellen verantwortlich zu sein. Veränderungen in diesem Wirken können dazu führen, dass wie beim menschlichen Embryo eine kaum sichtbare Narbe entsteht oder bei manchen Erwachsenen ein Keloid (Harty et al. 2003; Martin und Leibovich 2005).

### **1.1.4 Angiogenese**

Die Bildung von neuen Blutgefäßen ist für die Wundheilung von fundamentaler Bedeutung. Diese besteht im Wesentlichen aus 2 Komponenten. Zum einen werden von Makrophagen und Fibroblasten Matrix-Metalloproteinasen gebildet. Das Blutgerinnsel stimuliert diesen Prozess durch die Freisetzung von Mediatoren wie PDGF und TGF- $\beta$ . Die Proteinase bauen ganz spezifische Komponenten der extrazellulären Matrix ab. Dadurch werden wiederum viele Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die Bildung neuer Blutgefäße stimulieren (Weinberg 2013). Außerdem ist es Endothelzellen so möglich, aus ihrem Zellverband auszubrechen, um die Grundlage für neue Kapillaren zu bilden. Zum anderen produzieren die Immunzellen in der Wunde Faktoren wie VEGF, IL-8 und verschiedene FGFs (besonders FGF-2), die

Endothelzellen zur Proliferation und Migration stimulieren (Unger et al. 1994; Muhlhauser et al. 1995; Singer und Clark 1999; Gurtner et al. 2008; Martins-Green et al. 2013). Die Hypoxie, die in der Wunde aus einem Mangel an Blutgefäßen herrscht, ist besonders für die Freisetzung von VEGF einer der wichtigsten Auslöser (Detmar et al. 1997).

### **1.1.5 Zytokine und Transkriptionsfaktoren**

Im Folgenden werden einige Proteine und Moleküle erläutert, welche einen Einfluss auf die Wundheilung haben. Dabei liegt der Fokus auf jenen, die im Zusammenhang mit elektromagnetischen Feldern diskutiert werden.

IL-6 ist ein Zytokin, das stark pro-inflammatorisch wirkt. Es stimuliert die Akutphasen-Reaktion des menschlichen Körpers und wirkt auf die Differenzierung von Lymphozyten (McFarland-Mancini et al. 2010). Sein Einfluss auf die Wundheilung zeigt sich unter anderem dadurch, dass diese durch ein komplettes Fehlen von IL-6 stark verzögert wird (Gallucci et al. 2000; Lin et al. 2003).

IL-8 wirkt ebenfalls pro-inflammatorisch. Es ist vor allem zu Beginn der Wundheilungskaskade wichtig, denn es erhöht die Permeabilität von Blutgefäßen, so dass Leukozyten besser ins Gewebe wandern können. Besonders neutrophile Granulozyten werden durch IL-8 aktiv angelockt (Loetscher et al. 1994; Petreaca et al. 2007). Die Angiogenese wird durch diese Permeabilitätserhöhung erleichtert. Das Zytokin wird produziert von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten. Zum Ende der Wundheilung hin fördert es die Reepithelialisation der Wunde (Gillitzer und Goebeler 2001). IL-8 spielt auch bei Wundheilungsstörungen eine Rolle. In Biopsien von Brandwunden mit verzögerter Wundheilung konnten in einer Studie von Iacono et al. aus dem Jahr 2000 signifikant höhere Konzentrationen von IL-8 gemessen werden als in Proben von Wunden mit physiologischer Wundheilung (Iacono et al. 2000). In einem Mausmodell mit gestörter Wundheilung konnte eine starke Erhöhung desselben Zytokins und auch anderer wie MCP-1 gemessen werden (Petreaca et al. 2012). Im Wundsekret aus venösen Ulcera von Patienten war eine gesteigerte Konzentration von IL-8 ab der 3. Heilungswoche mit einer besseren Heilung assoziiert, MCP-1 und RANTES mit einer verzögerten (Fivenson et al. 1997).

MCP-1 ist ein weiteres pro-inflammatorisches Chemokin, das Leukozyten ins Wundareal lockt (Engelhardt et al. 1998). Es wirkt besonders chemotaktisch auf Monozyten. Zu Beginn wird es vor allem von neutrophilen Granulozyten produziert, später auch von Monozyten selbst und Keratinozyten (Gillitzer und Goebeler 2001).

Im späteren Verlauf der Wundheilung werden andere Chemokine wichtig. So werden Lymphozyten von MIP-1 $\alpha$  und RANTES ins Wundgebiet geführt (Martins-Green et al. 2013).

Ein weiterer wichtiger Faktor für eine physiologische Wundheilung ist Stickstoffmonoxid (NO). Die wichtigsten an der Produktion beteiligten Enzyme sind die NOS, von denen es 3 verschiedene Isoformen gibt. Die beiden Isoformen eNOS und nNOS sind konstitutiv an der Produktion von NO beteiligt. Die dritte Form, iNOS, wird durch verschiedene inflammatorische Zytokine wie IL-1 oder IL-2 induziert (Griffith und Stuehr 1995; Patrino et al. 2010; Wink et al. 2011). Besonders iNOS scheint eine wichtige Rolle für die physiologische Reepithelisierung nach Verletzung der Haut zu besitzen (Stallmeyer et al. 1999). Versuche an Knockout-Mäusen mit einem Mangel an iNOS haben eine stark verzögerte Wundheilung gezeigt. Dieser Effekt konnte mit einem Inhibitor von iNOS ebenfalls an Mäusen simuliert werden. In der Knockout-Maus konnte die verzögerte Wundheilung durch die Gabe humaner iNOS cDNA auf einem adenoviralen Vektor aufgehoben werden (Yamasaki et al. 1998). Dabei wird iNOS nicht nur von Makrophagen und anderen Immunzellen, sondern auch von Keratinozyten produziert (Frank et al. 1998). Einen ähnlichen Einfluss auf die Wundheilung scheint auch eNOS zu erfüllen, dass beim Fehlen in Knockout-Mäusen den physiologischen Ablauf der Wundheilung ebenfalls verlangsamt (Lee et al. 1999).

Futagami und Kollegen geben Hinweise darauf, dass auch die Cyclooxygenase 2 (COX-2) an der Wundheilung beteiligt sein könnte. In ihrer Studie an Ratten ließen sich im Wundgebiet nach Verletzung der Haut erhöhte Konzentrationen von COX-2 messen. Eine Behandlung der Tiere mit Indomethacin und einem anderen spezifischeren Hemmer der COX-2 führte in den ersten 5 Tagen zu einer signifikant verzögerten Wundheilung (Futagami et al. 2002).

Viele verschiedene Transkriptionsfaktoren sind an der Einleitung von immunologischen Prozessen und somit auch der Wundheilung beteiligt. Besonders wichtig sind dabei AP-1 und NF $\kappa$ B, da sie viele Gene regulieren, die bei der Proliferation, Differenzierung oder Apoptose von Immunzellen eine Rolle spielen (Zenz et al. 2008; Patrino et al. 2010).

## **1.2 Störungen der Wundheilung**

Die Gründe für Wundheilungsstörungen sind vielfältig. Allgemein unterscheidet man vaskuläre, metabolische, autoinflammatorische, autoimmunologische, hereditäre, mechanische, neoplastische, medikamentöse, vaso-okklusive und infektiöse Ursachen sowie Artefakte und Verbrennungen, die sich nicht in diese Kategorien einordnen lassen. Die häufigsten Erkrankungen, die in Deutschland zu einer

Wundheilungsstörungen führen, sind die chronische venöse Insuffizienz gefolgt von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus, Vaskulitiden, Pyoderma gangraenosum und Neoplasien (Plewig et al. 2012). Auch lokale Faktoren wie Wundinfektion, Wundverschmutzung, Hämatome oder bei operativen Wunden Wunddehiszenz und Spannung an den Wundrändern können die Wundheilung beeinträchtigen. Im besten Falle führen solche Störungen einfach nur zu einer Verlängerung der Wundheilungszeit. Im schlimmsten Fall wird fehlerhafte Wundheilung für Patienten auch kosmetisch sichtbar. Probleme können sich als Verzögerung mit Bildung eines Ulcus wie beim Diabetes mellitus oder als Folge einer Bestrahlung oder stark gesteigerte Wundheilung mit hypertrophen Narben bis zur Bildung eines Keloides zeigen (Gurtner et al. 2008). Die Gründe, warum oben genannte Krankheiten zu Wundheilungsstörungen führen, sind komplex und lassen sich meistens nicht an einzelnen Zytokinen, Zellreihen oder Phasen der Wundheilung festmachen. Dies soll am Beispiel des Diabetes mellitus genauer gezeigt werden.

### **1.2.1 Wundheilungsstörungen bei Diabetes mellitus**

Wundheilungsstörungen sind eines der größten Probleme von Patienten mit Diabetes mellitus. Der Großteil aller Untersuchungen zu diesem Thema beschäftigt sich mit Veränderungen am chronischen Ulcus. Man kann aber davon ausgehen, dass dieselben Mechanismen, wenn auch in kleinerem Rahmen, bei akuten Wunden gelten (Blakytny und Jude 2006).

Diabetes mellitus führt zu Störungen der Makro- und Mikrozirkulation, wobei für die Wundheilung vor allem letztere eine Rolle spielt. Das Volumen von Kapillaren ist verkleinert und die Basalmembran verdickt. Die Migration von Leukozyten durch die Gefäßwand ist somit ebenso eingeschränkt wie der Austausch von Nährstoffen. Auch eine verlängerte Gewebshypoxie ist die Folge. Dies ist allerdings nicht durch eine totale Gefäßokklusion begründet, sondern vielmehr durch eine mangelnde Dilatationsfähigkeit des Gefäßes, das sich nicht mehr an den gesteigerten Sauerstoff und Nährstoffbedarf anpassen kann (Dinh und Veves 2005). Auch die Funktion einiger Zellarten ist gestört. Neutrophile Granulozyten und Makrophagen sind nicht in der Lage, alle Reste von Bakterien und toten Zellbestandteilen abzubauen. Ein Übermaß an Bakterien in der Inflammationsphase setzt die Wunde unter Stress. Makrophagen setzen ebenfalls geringere Mengen an Zytokinen wie  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$  oder Wachstumsfaktoren wie VEGF frei (Zykova et al. 2000; Falanga 2005). Fibroblasten im Ulcus eines Diabetikers sind häufiger seneszent und reagieren schlechter auf Wachstumsfaktoren als bei einem gesunden Patienten (Loots et al. 2002). Hinzu kommt eine Störung des Verhältnisses von Wundkontraktion und dem Wundverschluss

durch Keratinozyten. Dieses ist wichtig für die Narbenbildung und hängt von Tiefe und Lokalisation der Wunde ebenso wie vom Auftreten von Wundinfektionen ab. Bei einem Diabetiker ist dieses Verhältnis gestört (Falanga 2004). In einer gesunden Wunde befindet sich das gesamte Wundgebiet in der gleichen Wundheilungsphase. Beim Diabetes findet man in verschiedenen Teilen einer Wunde verschiedene Phasen der Wundheilung und das Übertreten in die nächste Phase ist oft asynchron (Falanga 2005). Insgesamt sorgen all diese Veränderungen der physiologischen Wundheilungsprozesse für eine meist verlängerte Wundheilungszeit beim Diabetiker gegenüber dem Nicht-Diabetiker. Deswegen muss die Krankheit bei klinischen Studien zur Wundheilung als wichtiger Confounder berücksichtigt werden.

### **1.3 Freie Hauttransplantation**

Die ersten Vollhauttransplantationen wurden durchgeführt von George Lawson 1870, Louis XEL Ollier 1872 sowie John Reissberg Wolfe 1875. Die ersten Arbeiten über Spalthauttransplantationen wurden etwa zur gleichen Zeit publiziert, nämlich 1869 von Jaques-Louis Reverdin auf einem Treffen der Société de Impétiale de Chirurgie und 1870 von George Pollock (Ang 2005). Das freie Hauttransplantat ist definiert als die Übertragung eines Hautareals zu einer Empfängerstelle ohne Verbindung zu seiner Entnahmeregion. Es besitzt keinen Gefäßstiel sondern ernährt sich alleine durch Diffusion und Neovaskularisation (Plewig et al. 2012). Bei der Vollhauttransplantation wird die komplette Epidermis und Dermis übertragen. Das Spalthauttransplantat enthält die Epidermis und nur einen Teil der Dermis (Petres und Rompel 2007).

#### **1.3.1 Spalthauttransplantation**

Die Indikation für die Entnahme einer Spalthaut besteht immer dann, wenn ein primärer Wundverschluss nicht mehr möglich ist. Der Verschluss kann sofort erfolgen oder im Intervall nach Anfrischen des Wundgrundes. Sie kann nicht nur bei artifizuell herbeigeführten Wunden eingesetzt werden, sondern auch bei chronischen Wundheilungsstörungen. Je nach Dicke des Transplantats unterscheidet man dünne Spalthauttransplantate bis 0.3 mm, mittlere von 0.4 bis 0.5 mm und dicke von 0.6 bis 0.7 mm. Dünnere Transplantate heilen oft besser und schneller in die neue Wundumgebung ein. Dagegen ist das kosmetische Ergebnis bei dickeren Transplantaten meist besser, da sie eine geringere Schrumpfungstendenz haben (Petres und Rompel 2007). Anwendung finden sie vor allem zur Deckung von Ulcera an der unteren Extremität oder von großen Defekten an Rumpf und Extremitäten zum Beispiel bei Verbrennungen. Ihr großer Vorteil gegenüber Vollhauttransplantaten ist, dass sie weniger nekrosegefährdet sind und die Entnahmestelle leichter heilt. Im Gegensatz zu Vollhauttransplantaten heilt diese nämlich nicht nur aus Stammzellen

vom Wundrand oder aus Haarfollikeln sondern vor allem aus solchen des Stratum basale, das bei der Spalthautentnahme am Wundgrund in Teilen erhalten bleibt. Als nachteilig erweisen sich die Schrumpfungstendenz des Transplantats bei der Heilung und ein in manchen Fällen unbefriedigendes kosmetisches Ergebnis, da sich Oberflächenstruktur und Pigmentierung der Entnahmestelle oft von denen des Empfangsgebiets unterscheiden. Deswegen wird diese Technik bei Wunden im Gesicht oder am Hals eher nicht eingesetzt (Plewig et al. 2012). Doch nicht nur die Heilung des Transplantats sondern auch die der Entnahmestelle kann mit Problemen behaftet sein. Nicht selten treten nach Spalthautentnahme an betroffener Stelle Erytheme und Pigmentstörungen auf. In einer Studie von Danielsen et al. wurden die Entnahmestellen von 19 Patienten mit einer Transplantatdicke von 0.3 mm für 12 Monate beobachtet. Insgesamt zeigte sich bei den Patienten ein deutliches Erythem nach 1 und nach 3 Monaten, was im Laufe der Zeit verblasste, aber nach 12 Monaten trotzdem noch sichtbar war. Ebenso konnte ein Anstieg der Pigmentierung zu Beginn beobachtet werden, der jedoch in den meisten Fällen bis zum Ende der Beobachtungszeit wieder auf ein normales Niveau gesunken war. Im Langzeitverlauf zeigte sich jedoch auch, dass eine Hypopigmentierung des Entnahmeareals möglich ist (Danielsen et al. 2013). Spalthauttransplantate werden bevorzugt am Oberschenkel, dem Gesäß, der Leistenregion oder am Kapillitium entnommen. Ein besonderer Vorteil der Entnahme am Kapillitium ist, dass die nachwachsenden Haare die Entnahmestelle mit der Zeit verdecken.

### **1.3.2 Therapie der Spalthautentnahmestelle**

Für die Auswahl einer geeigneten Therapie für eine Spalthautentnahmestelle sind besonders zwei ihrer Eigenschaften wichtig. Sie sezerniert Flüssigkeit in großen Mengen und ihre Verbandswechsel sind schmerzhaft. Ziel einer Therapie ist es also, nicht nur eine schnelle Heilungszeit mit einem guten kosmetischen Ergebnis zu ermöglichen, sondern auch die Produktion von Wundflüssigkeit einzudämmen und dem Patienten dabei häufige schmerzhaftes Wechsel der Wundauflagen zu ersparen. Dabei hat sich eine feuchte Wundbehandlung gegenüber einer trockenen als wirksamer erwiesen (Wiechula 2003). Bei der Wahl der richtigen Wundauflage gibt es keinen einheitlichen Standard. In aktuellen Studien werden meistens neuere Wundauflagen mit dem in dem jeweiligen klinischen Institut geltenden Standard verglichen (Muhart et al. 1999; Innes et al. 2001; Ma et al. 2007; Demirtas et al. 2010; Wang et al. 2010). Es gibt auch Versuche mit Wachstumsfaktoren wie FGF, die sich aber noch nicht im klinischen Alltag durchgesetzt haben (Ma et al. 2007). Die in dieser Studie eingesetzte



Wundtherapie mit Mepitel® und Aureomycin® RIEMSER, 30 mg/g, Salbe (im Folgenden einfach nur Aureomycin®) wird in Kapitel 2.7 näher erläutert.

## 1.4 Elektromagnetische Felder (EMF)

Elektromagnetische Felder umgeben uns immer und überall. Sie finden sich in der Umgebung von Elektrogeräten im Haushalt, aber auch auf der Straße. Dort werden sie zum Beispiel von Telekommunikationsantennen oder Strommasten erzeugt. Weil ein Mensch besonders seit der rapiden Verbreitung von Handys immer mehr einem EMF ausgesetzt ist, hat die Frage nach der Wirkung eines EMF auf den menschlichen Körper und die menschliche Zelle in den letzten Jahrzehnten immer stärkeren Einzug in die Wissenschaft gehalten. Dabei werden nicht nur die potenziell negativen Eigenschaften eines EMF beforscht, sondern auch positive Eigenschaften geraten in den Fokus.

### 1.4.1 Physikalische Grundlagen

Im Folgenden sollen die physikalischen Grundlagen für elektromagnetische Felder erläutert werden. Die Abkürzung EMF, wie sie in dieser Arbeit verwendet wird, umfasst dabei nur Felder aus sich im Raum ausbreitenden elektromagnetischen Wellen. Daneben gibt es auch statische elektromagnetische Felder wie das Erdmagnetfeld, die aber nicht Gegenstand dieser Arbeit sind. Sich im Raum ausbreitende elektromagnetische Wellen lassen sich physikalisch durch die 4 Maxwell'schen Gleichungen beschreiben. Diese wurden von dem Physiker James Clerk Maxwell (1831 – 1879) formuliert (Giancoli 2006). Alle Aussagen über elektromagnetische Wellen sind in diesen Gleichungen direkt enthalten oder lassen sich aus ihnen ableiten. Sie lauten wie folgt (für den Fall das kein Dielektrikum und kein das Magnetfeld beeinflussendes Material vorhanden ist):

1.  $\oint E \times dA = \frac{Q}{\epsilon_0}$
2.  $\oint B \times dA = 0$
3.  $\oint E \times ds = - \frac{d\Phi_B}{dt}$
4.  $\oint B \times ds = \mu_0 I + \mu_0 \epsilon_0 \frac{d\Phi_E}{dt}$

E - elektrisches Feld; A – geschlossene Fläche; Q – Ladung;  $\epsilon_0$  – elektrische Feldkonstante; B – magnetisches Feld; s - Weg;  $\Phi_B$  – magnetischer Fluss; t – Zeit;  $\mu_0$  – magnetische Feldkonstante; I – elektrischer Strom/Stromstärke;  $\Phi_E$  – elektrischer Fluss

(Giancoli 2006). Ausformuliert haben sie folgende Bedeutung: Die erste Gleichung ist das Gauß'sche Gesetz für die elektrischen Felder und besagt, dass die elektrischen

Ladungen die Quellen der elektrischen Feldlinien sind. Die zweite Gleichung ist das Gauß'sche Gesetz für magnetische Felder und besagt, dass die Magnetfeldlinien keine Quelle haben und somit geschlossen sind. Die dritte Gleichung ist das Faraday'sche Gesetz. Dieses drückt aus, dass ein sich änderndes Magnetfeld ein elektrisches Feld erzeugt. Genauer gesagt ist die Wirbelstärke des elektrischen Feldes durch die zeitliche Änderung des magnetischen Feldes gegeben. Die vierte Gleichung trifft eine ähnliche Aussage wie Gleichung 3, nur eben genau andersherum. Ein sich änderndes elektrisches Feld erzeugt ein Magnetfeld. Zusätzlich tritt hier noch der elektrische Strom als Quelle für die magnetische Wirbelstärke auf.

Diese 4 Gleichungen beschreiben nicht nur die grundlegenden Eigenschaften eines elektrischen Feldes und eines Magnetfeldes, sondern setzen sie in eine Beziehung zueinander, aus der sich dann die Existenz eines sich ausbreitenden EMFs ableiten lässt. Maxwell schlussfolgerte nämlich nach Betrachtung seiner Gleichungen, dass wenn ein sich änderndes Magnetfeld ein elektrisches Feld erzeugt, so muss sich dieses elektrische Feld wieder selbst ändern. Somit erzeugt es ein Magnetfeld, das sich wiederum selbst ändert. Diese Kette lässt sich bis ins unendliche weiter verfolgen. Daraus folgt nun, dass das Ergebnis dieser Wechselwirkung elektromagnetische Wellen sein müssen, die sich im Raum ausbreiten. Neben der Ausbreitung der elektromagnetischen Wellen beschreiben die Maxwell-Gleichungen auch deren Erzeugung: allgemeiner kann man sagen, dass elektromagnetische Wellen immer dann entstehen, wenn sich der Stromfluss ändert, d.h. wenn eine elektrische Ladung beschleunigt wird, z. B. zwischen 2 Kondensatorplatten oder in einer Antenne. Bei der Betrachtung weiterer Eigenschaften von EMF muss man das Nahfeld, das heißt das EMF in direkter Umgebung zur Antenne, von dem Strahlungsfeld unterscheiden, was sich in großer Entfernung zur Antenne befindet. Im Nahfeld haben EMFs eine sehr komplizierte Form. So gilt dort für extrem niedrige Frequenzen, dass elektrisches Feld und Magnetfeld getrennt voneinander betrachtet werden können, weil die Wellenlänge mehrere Meter bis einige Kilometer betragen kann (Blank und Goodman 2011). Im Strahlungsfeld gelten die unten genannten Eigenschaften.

Elektrische und magnetische Feldstärke im Fernfeld stehen jeweils senkrecht zueinander und zur Ausbreitungsrichtung. Falls die Spannung der Quelle sinusförmig variiert, so verlaufen die Wellen ebenfalls sinusförmig. Sie sind keine Materialwellen (wie z.B. Schallwellen), können sich also im Vakuum ausbreiten. Ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit entspricht der Lichtgeschwindigkeit.

#### 1.4.1.1 Das elektromagnetische Spektrum

Heinrich Hertz erzeugte die ersten elektromagnetischen Wellen im Radiofrequenzbereich 8 Jahre nach Maxwells Tod und lieferte so den Nachweis der von Maxwell vorausgesagten elektromagnetischen Wellen. Wichtige Eigenschaften einer solchen Welle sind die oben genannte Wellenlänge ( $\lambda$  gemessen in m) und Frequenz ( $f$  gemessen in Hz = 1/sec). Sie stehen durch folgende Formel miteinander in Beziehung:

$$f * \lambda = c$$

f- Frequenz;  $\lambda$  – Wellenlänge; c – Lichtgeschwindigkeit

(Giancoli 2006). Das elektromagnetische Spektrum beschreibt die verschiedenen Arten elektromagnetischer Wellen anhand ihrer Frequenz und Wellenlänge. Am einen Ende finden sich Wechselstrom (50Hz und  $\lambda \sim 6 \times 10^6$  m) und Radiowellen (z. B. Mittelwellen-AM Radio um  $10^6$ Hz und  $\lambda \sim 300$  m) und am anderen Ende Gammastrahlen (ab  $10^{18}$ Hz und  $\lambda \sim 3 \times 10^{-10}$  m). Sichtbares Licht liegt zwischen  $4 \times 10^{14}$ Hz und  $7,5 \times 10^{14}$ Hz, das entspricht einer Wellenlänge zwischen 400nm und 750nm (Giancoli 2006).

#### 1.4.1.2 Wichtige Kenngrößen eines EMF

In den meisten wissenschaftlichen Arbeiten zu EMF werden die elektromagnetischen Wellen durch die Frequenz und die Stärke des Magnetfeldes über die magnetische Feldstärke (H) oder Flussdichte (B) beschrieben.

Eine Spule mit einem Probemagneten in ihrem Inneren erzeugt, wenn durch sie ein Strom fließt, ein Drehmoment, durch das sich der Probemagnet in Feldlinienrichtung der Spule ausrichtet. Die Stärke dieses Drehmoments ist ein Maß für die magnetische Feldstärke und kann für eine Zylinderspule berechnet werden durch:

$$H = \frac{IN}{l}$$

H – magnetische Feldstärke; I – elektrischer Strom/Stromstärke; N – Windungszahl der Spule; l – Länge der Spule

(Kuchling 2007). Sie wird gemessen in Ampère pro Meter (A/m).

In einer Spule, die ein sich zeitlich änderndes Magnetfeld erzeugt, wird bei jedem Ein- und Ausschalten ein Spannungsstoß induziert. Die magnetische Flussdichte entspricht der Höhe dieses Spannungsstoßes pro Flächeneinheit und Windungszahl der Spule und kann am einfachsten mit der magnetischen Feldkonstante  $\mu_0$  und der Feldstärke berechnet werden:

$$B = \mu_0 \times H$$

B – magnetische Flussdichte;  $\mu_0$  – magnetische Feldkonstante; H – magnetische Feldstärke

(Kuchling 2007). Sie wird gemessen in Voltsekunde pro Quadratmeter. Geläufiger ist aber die Einheit Tesla ( $1Vs/m^2 = 1T$ ). Seltener wird die Stärke eines EMF durch die elektrische Feldstärke (E) beschrieben. Diese ist definiert als die Kraft, die auf eine Punktladung in diesem elektrischen Feld wirkt:

$$E = \frac{F}{Q}$$

E – Elektrische Feldstärke; F – Kraft; Q – Ladung

(Kuchling 2007). Die Einheit ist Volt pro Meter (V/m).

#### **1.4.2 EMF in der Medizin**

Viele unterschiedliche Arten elektromagnetischer Felder kommen als medizinische Therapie zum Einsatz:

- Niederfrequente Sinus-förmige elektromagnetische Felder (low frequency sine wave electromagnetic fields) meist mit einer Frequenz von 60Hz in den USA und Kanada und 50Hz in Europa
- PEMF (pulsed EMF) sind meistens Felder niedriger Frequenz, bei denen die Wellen nicht stetig, sondern in gepulster Form erzeugt werden
- PRF (pulsed radio frequency waves) mit Frequenzen im Bereich von einigen MHz
- Millimeterwellen oder Mikrowellen (millimeter waves) im Bereich von 30 bis 100GHz, die im medizinischen Bereich besonders in der ehemaligen Sowjetunion eine Bedeutung haben

(Markov 2007). Die Anwendungsgebiete der einzelnen Arten sind sehr unterschiedlich. Verschiedenste Behandlungsgeräte kommen bei Knochenheilungsstörungen, Sehnen- und Muskelverletzungen oder Wundheilungsstörungen zum Einsatz (Vianale et al. 2008). Bei letzteren war die Indikation vor 20 Jahren noch am häufigsten das Ulcus venöser Genese (Aziz et al. 2013). Heute ist das Anwendungsgebiet breiter und umfasst zum Beispiel chronische Wundheilungsstörungen nach Operation oder auch

Druckulcera (Visan 2007; Gupta et al. 2009). Bei Wundheilungsstörungen hat sich herausgestellt, dass besonders Therapiegeräte aus dem Bereich der low frequency sine wave electromagnetic fields und PEMF sehr niedriger Frequenz wirksam sind. Beide lassen sich unter dem Begriff „extreme low frequency electromagnetic fields“ (ELF-EMF) zusammenfassen. Dieser Bereich umfasst Frequenzen von 0 bis 300Hz und damit Wellenlängen von zum Teil über 1000km (Funk et al. 2009).

## **1.5 EMF und Wundheilung**

Das Therapiegerät, das in dieser Studie eingesetzt wird, erzeugt ein PEMF. Die genaue Wirkung von elektromagnetischen Wellen dieser Art auf die Wundheilung beim Menschen ist dabei noch nicht abschließend geklärt. Es sollen daher im Folgenden einige Studien beschrieben werden, die eine mögliche Wirkung genauer erläutern. Diese ergeben aber kein einheitliches Bild. Deswegen soll eine genaue wissenschaftliche Einordnung der genannten Studien erst im Abschnitt Diskussion stattfinden.

### **1.5.1 In vitro-Experimente**

Mehrere Hinweise, wie ein PEMF auf die Wundheilung wirken kann, finden sich in Studien an verschiedenen Zelllinien. Dabei stehen unter anderem Entzündungszellen im Fokus der Forschung. In einem Experiment an humanen mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) konnte die Sekretion des Zytokins IL-6 durch ein PEMF signifikant gesteigert werden (Cossarizza et al. 1993).

Einige in vitro Studien belegen auch den Einfluss eines PEMF auf die Angiogenese. Wenn humane Endothelzellen der Umbilikalvene (HUVECs) mit so einem Feld behandelt werden, kann man eine gesteigerte Proliferation und eine Neigung zur Bildung eines Tubulus messen. Dabei zeigt sich der klassische Wachstumsfaktor für die Neoangiogenese VEGF genauso wenig erhöht, wie einige Metalloproteinasen. Dafür findet man eine deutliche Steigerung der Sekretion von FGF-2. Hemmt man FGF-2 durch einen Antikörper, ist keine gesteigerte Angiogenese durch ein PEMF mehr nachweisbar (Tepper 2004). Der Anstieg von FGF-2 konnte später an anderer Stelle durch eine Studie an Endothelzellen der Maus bestätigt werden (Callaghan et al. 2008).

Die Wirkung von elektromagnetischen Wellen auf Keratinozyten lässt sich an folgenden Studien zeigen. Diese verwendeten dafür anstatt eines PEMF ein stetiges ELF-EMF. In der ersten Studie wurde der Effekt eines solchen EMF auf Keratinozyten (genauer HaCaT, eine bestimmte Zelllinie von humanen Keratinozyten) untersucht. Dabei konnte eine Senkung von unter anderen IL-8, MCP-1, und MIP-1 $\alpha$  nachgewiesen werden. NF- $\kappa$ B wurde ebenfalls durch das ELF-EMF gehemmt. Die

Proliferation der Keratinozyten war erhöht (Vianale et al. 2008). Letzteres konnte auch in einer zweiten Studie an HaCaT Keratinozyten nachgewiesen werden. Dort wurde der Fokus der Untersuchung aber auf andere für die Wundheilung wichtige Faktoren gelegt. Es zeigte sich eine Steigerung der Expression von iNOS, eNOS und AP-1 und im Verlauf eine gesteigerte NOS Aktivität und NO Produktion. Die Konzentrationen von COX-2 und PGE<sub>2</sub> waren dagegen gesenkt (Patrino et al. 2010).

### **1.5.2 In vivo-Experimente**

Im Tiermodell gibt es ebenfalls Hinweise, dass ein PEMF auf die Wundheilung eine Wirkung hat. Athanasiou und Kollegen haben 2007 ein spezielles PEMF Therapiegerät an 48 Ratten mit einer artifiziell zugefügten Wunde getestet. Die Ratten wurden dazu in eine Therapie- und eine Kontrollgruppe eingeteilt und 20min am Tag behandelt. Der Status der Wundheilung wurde makroskopisch und histologisch untersucht. In den ersten 9 Tagen zeigte sich eine signifikant gesteigerte Wundheilungsrate in der Therapiegruppe. Dieser Effekt war aber schon an Tag 12 nicht mehr nachweisbar und zum Schluss waren beide Gruppen gleichauf. Histologisch konnte aber ein Vorsprung der Therapiegruppe bis zum Schluss nachgewiesen werden (Athanasiou et al. 2007).

Matic und Kollegen haben 2009 an insgesamt 120 Ratten mit artifiziellen Wunden untersucht, ob verschiedene EMFs die Wundheilung beschleunigen können. Die Ratten wurden in Gruppen mit je 30 Tieren eingeteilt (u. a. 1 Gruppe mit einem PEMF) und täglich 30min für 3 Wochen behandelt. In der Gruppe mit PEMF konnte eine signifikante Verkürzung der Wundheilungszeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die Messung der Ergebnisse erfolgte dabei anhand der makroskopischen Wundgröße (Matic et al. 2009).

Wie weiter oben bereits beschrieben, ist Diabetes mellitus einer der wichtigsten Faktoren, der bei einem Patienten Wundheilungsstörungen verursacht. Ob ein PEMF darauf einen Einfluss nehmen kann, wurde in zwei weiteren Studien im Tiermodell untersucht. Callaghan und Kollegen haben dies 2008 an diabetischen Mäusen mit einer künstlich zugefügten Wunde untersucht. 24 Mäuse wurden in 4 Gruppen eingeteilt (Diabetes und PEMF, Diabetes Kontrolle, Wildtyp PEMF und Wildtyp Kontrolle). Die Behandlung erfolgte 8h am Tag. Dabei zeigte sich an Tag 7 eine signifikant gesteigerte Wundheilung in den Therapiegruppen und eine signifikant verkürzte Heilungszeit ebenfalls in beiden Therapiegruppen. Außerdem wurde immunhistochemisch in einigen Mäusen die Dichte der Endothelzellen bestimmt. Diese wurde als Maß für die Durchblutung des Wundgebiets genommen. Es zeigte sich eine Steigerung der Dichte in allen Gruppen an Tag 7 und 14. Dabei glichen sich die Ergebnisse der Mäuse mit Diabetes denen der Mäuse mit Wildtyp an. Die Autoren

schlussfolgern daraus eine gesteigerte Ischämietoleranz von Wunden in Tieren mit Diabetes mellitus unter der Behandlung mit einem PEMF (Callaghan et al. 2008).

Einen ähnlichen Versuch führten Goudarzi und Kollegen 2010 durch. Sie testeten die Wirksamkeit eines PEMF an 28 Ratten mit artifiziell zugefügten Wunden, von denen 14 Diabetes mellitus hatten. Die Behandlung erfolgte 1h am Tag über 10 Tage. Nach 27 Tagen wurden die Ratten getötet, um die Wundfestigkeit der Narbe zu testen. Dabei zeigten sich eine verkürzte Wundheilungszeit und eine erhöhte Wundfestigkeit in den diabetischen Ratten unter Behandlung mit dem PEMF gegenüber den Kontrollen. Beide lagen dabei auf dem Niveau der gesunden Tiere (Goudarzi et al. 2010).

### **1.5.3 Klinische Studien**

Auf Grund von Daten aus experimentellen Studien an Zellen und Tieren wurden schon Ende 1980 die ersten klinischen Studien über die Behandlung von Wunden mit einem PEMF durchgeführt und veröffentlicht. Im Fokus standen dabei zuerst chronische Wundheilungsstörungen venöser Genese. So testeten Jeran und Kollegen in einer Pilotstudie bereits 1987 ein spezielles Therapiegerät an 21 Patienten mit venösen Ulcera. Die Behandlung erfolgte über maximal 3 Monate jeweils 4 Stunden am Tag. Das Gerät erzeugte Pulse elektromagnetischer Wellen mit einer Impulsdauer von 1.3ms, einer Frequenz von 75Hz und einer Flussdichte von 2.7mT. Am Ende der Beobachtungszeit heilten 9 von 9 aus der Therapiegruppe und nur 3 von 6 aus der Kontrollgruppe. Der Effekt war allerdings nicht signifikant und die genannten Patienten hatten nur Ulcera bis zu einer Größe von 20cm<sup>2</sup>. Größere Ulcera heilten in dieser Studie nicht ab (Jeran et al. 1987).

1990 untersuchten Ieran und Kollegen dasselbe Therapiegerät in einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie an 44 Patienten mit venösen Ulcera am Bein, von denen am Ende 37 in die Auswertung eingeschlossen werden konnten. Die Patienten behandelten sich selbst zu Hause für 3 bis 4h am Tag für maximal 90 Tage mit dem Therapiegerät oder einem Placebo-Gerät. Danach fand eine endgültige Evaluation der Wundsituation statt. Die Nachuntersuchungszeit nach Heilung des Ulcus betrug bei allen Patienten mindestens 1 Jahr. Während der Behandlungszeit wurde jeder Studienteilnehmer alle 2 Wochen untersucht. Es wurden zu diesem Zeitpunkt Fotos der Ulcera gemacht, die dann von unabhängigen Experten hinsichtlich des Stadiums der Wundheilung beurteilt wurden. Nach 90 Tagen waren die Ulcera von 6 Patienten in der Kontrollgruppe und 12 in der Therapiegruppe geheilt. Nach 1 Jahr waren es 4 bzw. 12 Patienten, weil einige ein Rezidiv erlitten hatten und einige nach Ablauf der 90 Tage geheilt waren. Beide Ergebnisse waren signifikant (Ieran et al. 1990).

Stiller und Kollegen testeten 1992 ein anderes Therapiegerät, welches ein PEMF mit einer elektrischen Feldstärke von 0.06mV/cm erzeugte, an 31 Patienten mit venösen Beinulcera. Alle Studienteilnehmer wurden 8 Wochen oder bis zum Wundverschluss für 3h pro Tag behandelt. Alle Patienten, die nach 8 Wochen eine Verbesserung der Wundsituation zeigten, aber keinen totalen Verschluss, wurden für weitere 4 Wochen therapiert. Die Studie war randomisiert, placebokontrolliert und doppelt verblindet. Die Kontrolle des Therapieerfolgs erfolgte anhand eines Wundtagebuches. Am Ende erniedrigte sich die Wundfläche in der Therapiegruppe um 48% während sie in der Kontrollgruppe um 42% stieg, was einen signifikanten Unterschied darstellte (Stiller et al. 1992).

Eine Studie von Kenkre und Kollegen von 1996 untersuchte die Wirksamkeit von 2 verschiedenen Behandlungsalgorithmen mit unterschiedlichen PEMFs an 19 Patienten. Gruppe A wurde mit einem Placebo-Gerät behandelt, Gruppe B1 mit 600Hz und 25µT und Gruppe B2 in den ersten 5 Tagen 600Hz und den Tagen 6 bis 30 800Hz und 25µT. Die Gesamtbehandlungszeit betrug in allen Gruppen 30min am Tag für 30 Tage. Am Ende wurde die Größe der Ulcera verglichen. Diese zeigt sich nach 50 Tagen signifikant kleiner in den beiden Therapiegruppen gegenüber Placebo und ebenfalls von B2 gegenüber B1. Wichtig zu bemerken ist, dass es keinen Unterschied gab zwischen A und B1 und ebenfalls keinen zwischen allen drei Gruppen an Tag 30 (Kenkre et al. 1996).

## **1.6 Cell Information Therapy (CIT)**

Die CIT ist ein seit 1994 auf dem Markt befindliches physikalisches Verfahren. Sie wurde von Jens Sachtleben mit dem Ziel entwickelt, fehlregulierte physiologische Prozesse im menschlichen Körper durch die Behandlung mit einem elektromagnetischen Feld wieder in Balance zu bringen. Im gleichen Jahr wurde von Herrn Sachtleben die Sachtleben GmbH gegründet, der Hersteller des unter Kapitel 2.7.1 beschriebenen Therapiegeräts Somagen® Master, mit dem die CIT an Patienten durchgeführt wird (Sachtleben GmbH).

In einer Studie von Seeliger et al. aus dem Jahre 2014 wurde das Therapiegerät Somagen® Master an künstlich zugefügten Wunden in Zellkulturen aus Patellasehnen von 5 Spendern getestet. Es wurde dabei ein eigens dafür entwickeltes Wundheilungsprogramm (10min 33Hz und 20min 7.8Hz) verwendet. Am Ende lag die Wundheilungszeit der Therapiegruppe mit im Mittel 3.35 Tagen signifikant unter der Kontrollgruppe 5.05 Tage (Seeliger et al. 2014).

Dass diese Therapie möglicherweise auch in der klinischen Praxis bei der Wundheilung wirksam ist, deutet eine Therapiestudie von Visan aus dem Jahr 2007 an.



In der Praxis dieser niedergelassenen Hautärztin werden seit 2003 Patienten mit dem Therapiegerät Somagen® Master der Sachtleben GmbH behandelt, das ein ELF-PEMF mit 260nT und Frequenzen von 3.3 bis 101.8Hz erzeugt. In der Arbeit von 2007 wurde die Wirksamkeit dieses Therapiegeräts am Beispiel von 47 Patienten mit ausgeprägten Hautwunden (vor allem Operationswunden und venöse Ulcera), von denen 7 mit Bildern und genaueren Daten aufgeführt sind, gezeigt. Die Behandlung wies in der Studie keine Nebenwirkungen auf (Visan 2007).

### **1.7 Ziel dieser Arbeit**

Wie oben dargestellt, ist die Wundheilung ein komplexer Prozess, bei dem viele einzelne Faktoren zu einer physiologischen Heilung beitragen. Wundheilungsstörungen führen bei vielen Patienten dazu, dass dieser Prozess zu einer Belastung wird und die Wunde zu einem langen Begleiter. Die Sehnsucht nach neuen wirksamen Heilverfahren ist daher groß. Die vielen Studien, die oben beschrieben werden, machen deutlich, dass elektromagnetische Felder eben genau so ein Heilverfahren sein könnten. Die Cell Information Therapy empfiehlt sich dafür als ein Kandidat, der es wert ist, genau untersucht zu werden. Das Therapiegerät Somagen® Master wird in Deutschland unter anderem zur Verbesserung der Wundheilung von Arztpraxen aber auch einigen Naturheilpraxen beworben und eingesetzt. Es gibt allerdings keine randomisierte klinische Studie, die die Wirksamkeit dieser Therapie untersucht. Dies soll mit dieser Arbeit geändert werden. Spalthautentnahmestellen eignen sich für eine solche klinische Studie sehr gut, da sie homogen aufgebaut sind und zwischen verschiedenen Patienten fast keine strukturellen Unterschiede aufweisen.

Das Ziel dieser Arbeit ist nicht, einen neuen Standard zur Behandlung von Spalthautentnahmestellen zu etablieren. Es geht vielmehr um die Wirksamkeit der CIT als eine alternative Therapieform aus der Gruppe der ELF-EMF zur Behandlung von Wunden.

Um dies zu untersuchen, wurden in dieser randomisierten, prospektiven, placebokontrollierten und nach dem Störfaktor „Diabetes mellitus“ stratifizierten Doppelblind-Studie an Spalthautentnahmestellen folgende Fragen gestellt:

- Verkürzt die CIT die Wundheilungszeit bei Spalthautentnahmestellen?
- Verändert die CIT den Verlauf der Wundheilung?

Aufgrund der massiven Verbreitung von mobilen elektronischen Geräten in der heutigen Gesellschaft und dem wachsenden wissenschaftlichen Interesse an deren Wirkung auf den Menschen, soll auch folgende Fragestellung in dieser Arbeit beleuchtet werden:

- Welche Aussagen kann man ausgehend von den Erkenntnissen dieser Arbeit über die biologische Wirksamkeit von EMFs im Allgemeinen treffen?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Studie wurde randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt. Von März 2009 bis Mai 2014 wurden insgesamt 53 Patienten, bei denen eine Spalthautentnahme durchgeführt worden war, randomisiert und behandelt. Zusätzlich wurden alle Patienten für das Merkmal „Diabetes mellitus“ stratifiziert. In die Auswertung eingeschlossen wurden am Ende 50 Patienten. Die Studienteilnehmer wurden in eine Therapiegruppe, in der die Behandlung mit der CIT erfolgte, und eine Kontrollgruppe unterteilt. Die Rekrutierung der Patienten für die Studie und die Behandlung erfolgte in der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg. Die Randomisierung und Stratifikation erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg. Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Marburg gab am 06.01.2009 ihr positives Votum zur Durchführung der Studie ab.

### 2.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden volljährige männliche und weibliche Patienten, bei denen eine Spalthautentnahme geplant war. Die Behandlungsindikationen waren bei allen Patienten verschieden, nicht standardisiert und lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

- Maligner Tumor
- Venöses Ulcus
- Arteriellulcus
- Gemischtes Ulcus
- Pyoderma gangränosum
- Sonstige

Weiterhin musste die Behandlung mit dem Therapiegerät für die Patienten zumutbar sein, und sowohl die Behandlung als auch die dadurch notwendige Aufenthaltsdauer im Krankenhaus durften kein Risiko für die Gesundheit der Patienten darstellen. Außerdem durfte keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt sein:

- Nicht einwilligungsfähige Personen
- Schwangere Frauen
- Personen unter 18 Jahre
- Patienten mit Herzschrittmacher

Alle Patienten wurden vor Teilnahme an der Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt.

### 2.3 Behandlungsgruppen

Die Zuteilung der Patienten zu Therapie- und Kontrollgruppe erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg, deren Mitarbeiter an der Behandlung der Patienten nicht beteiligt waren. Zur Ermittlung der angestrebten Fallzahl der beiden Gruppen wurde vor Studienbeginn eine Poweranalyse durchgeführt. Bisher durchgeführte Studien zur Abheilungszeit von Spalthautentnahmestellen unter Verwendung verschiedener Wundauflagen (Innes et al. 2001), eines lokal applizierten Wachstumsfaktors (Ma et al. 2007) sowie eine Studie, die die Wirksamkeit von Kunsthautpräparaten mit Eigenhauttransplantation und einem okklusiven Wundverband vergleicht (Muhart et al. 1999) legen eine Standardabweichung für eine Abheilungszeit von 2 Tagen nahe. Dies ergab für einen nichtparametrischen zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test eine anzustrebende Fallzahl von 27 Patienten pro Gruppe, um die Nullhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von 0.8 bei einem Standardfehler von 2 zu verwerfen. Dafür muss die Annahme gelten, dass beide Gruppen annähernd normalverteilt sind, und der wahre Unterschied zwischen den 2 Gruppen in den Tagen bis zur völligen Abheilung der Wunde größer als 1.617 ist.

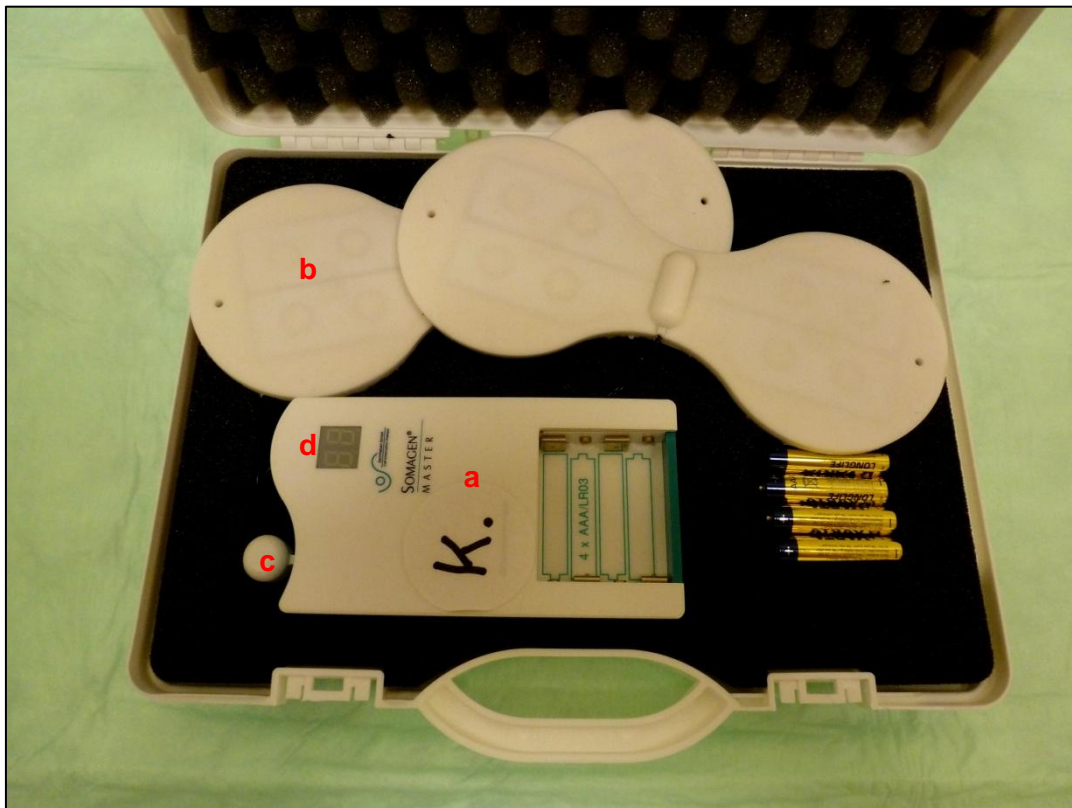
### 2.4 Das Therapiegerät

Das Behandlungsgerät Somagen® Master der Sachtleben GmbH kam im Juni 2004 auf den deutschen Markt. Es besteht aus dem Therapiegerät, in dem das elektromagnetische Feld erzeugt wird und 2 Applikatoren, die als eine Art Antenne fungieren und über die die Energie an die Umgebung abgegeben wird (siehe **Abbildung 1**). Das erzeugte Feld ist ein PEMF. Seine Funktion erfüllt das Gerät nur im Zusammenspiel mit Chipkarten. Für die Studie wurden 3 verschiedene Chipkarten mit 3 verschiedenen Behandlungsprogrammen eingesetzt (siehe **Abbildung 2**). Die Behandlungsprogramme lauten: Akute Wunde, Wundheilung I und Granula Forte. Sie unterscheiden sich in Frequenz und Energie des abgegebenen EMFs. Genauere Angaben sind Herstellergeheimnis. Ein Behandlungszyklus von Akute Wunde und Wundheilung I dauert 30min, bei Granula forte nur 20min. Auf den in dieser Studie eingesetzten Chipkarten waren jeweils 10 Behandlungen gespeichert. Das Gerät besitzt eine Anzeige, die die Anzahl der auf der Chipkarte gespeicherten Restbehandlungen ermöglicht. Anfang und Ende jeder Behandlung werden mit einem Signaltone deutlich gemacht. Eine laufende Behandlung wird durch einen regelmäßig erklingenden Signaltone angezeigt. Der Wundverband muss für eine Therapie nicht entfernt werden. In dieser Studie wurden insgesamt 12 Somagen® Master eingesetzt. Diese Therapiegeräte und zur Behandlung nötigen Chipkarten wurden durch die

Sachtleben GmbH zur Verfügung gestellt. Darüber hinaus erfolgte aber keine materielle oder auch finanzielle Unterstützung. Für die Therapiegeräte gelten laut Hersteller folgende technische Daten:

- Größe des Geräts (L x B x H) 138 x 70 x 26mm
- Energiezufuhr 4 x AAA LR03
- durchschnittliche magnetische Flussdichte 0.26 $\mu$ T (gemessen in 5mm Abstand zu den Behandlungspads bei 51.8Hz)
- maximale magnetische Flussdichte 3.2 $\mu$ T (gemessen wie oben)
- Grundfrequenz von 3.3 bis 101.8Hz
- Größe der Behandlungspads 200 x 85 x 12mm
- Chipkarten vom Typ SLE 442 86 x 54mm

Laut Herstellerangaben ist die Anwendung des Gerätes beim Menschen unbedenklich, da die erzeugte Feldstärke um den Faktor 106 kleiner ist, als eine, die thermische Effekte auf die menschliche Zelle ausübt. Daher kann man davon ausgehen, dass durch das Gerät kein Schaden am Patienten entsteht und auch keine Nebenwirkungen zu erwarten sind.



**Abbildung 1: Das Therapiegerät**

a – Das Therapiegerät mit Batteriefach; b – die Applikatoren; c – Knopf zur Steuerung des Gerätes; d – Display zum Anzeigen der Restbehandlungen. Der Slot für die Chipkarte befindet sich an der Unterseite des Gerätes. Die Karte wird so eingeschoben, dass sie das Batteriefach verdeckt (siehe auch **Abbildung 3**).



Abbildung 2: Die Chipkarten

## 2.5 Verblindung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Diese Verblindung wurde durch das Therapiegerät Somagen® Master sichergestellt. Es wurden 6 echte Therapiegeräte und 6 Placebo-Geräte eingesetzt. Diese unterschieden sich lediglich dadurch, dass die Therapiegeräte ein schwaches elektromagnetisches Feld erzeugen und die Placebo-Geräte nicht. Für die Patienten, war nicht ersichtlich, ob sich sie eine echte Behandlung bekommen oder nicht, da der von den Geräten eingesetzte Strom so schwach ist, dass man diesen nicht spürt. Auch die behandelnde Person konnte keinen Unterschied zwischen den Geräten feststellen, denn beide Gerätetypen verhielten sich mit Ausnahme der Stromabgabe absolut gleich. Außerdem wusste nur das für die Randomisierung zuständige Institut, welche Geräte Therapiegeräte sind.

## 2.6 Operatives Verfahren

Alle Spalthautentnahmen wurden von 2 Mitarbeitern des Ärzteteams der Klinik für Dermatologie und Allergologie des UKGM durchgeführt. Die Dicke des Transplantats war bei allen Patienten 0.3mm. Die Größe und Anzahl der Entnahmestellen richtete sich nach der Indikation und war nicht standardisiert.

Die Spalthautentnahme erfolgte nach Standard. Das verwendete Akkuderatom war das Aesculap® Acculan 3Ti Dermatom GA670 (B. Braun Melsungen AG, Deutschland). Die initiale Blutstillung erfolgte durch die Auflage einer mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Kompresse für ca. 5 Minuten. Am Ende der Operation folgte der Wundverband mit Mepitel® und Aureomycin®, was dem Standardvorgehen nach Spalthautentnahme in der die Studie durchführenden Klinik

zum Zeitpunkt des Studienbeginns entsprach. Dieses Vorgehen erfolgte bei allen Patienten gleich.

## **2.7 Postoperatives Management**

Das postoperative Management erfolgte bei allen Patienten nach dem gleichen standardisierten Schema. Die Wundaufgabe mit Mepithel® und Aureomycin® wurde für 3 Tage belassen. Anschließend wurde die Entnahmestelle unterbrochen von 2 Verbandswechseln für jeweils 3 Tage mit Mepithel und Aureomycin weiter versorgt. Am Ende wurde eine trockene Wundversorgung zur Krustenbildung eingesetzt. Dies entspricht dem Standardvorgehen nach Spalthautentnahme zum Zeitpunkt des Studienbeginns in der Klinik für Dermatologie und Allergologie des UKGM.

Zusätzlich erfolgte die Behandlung mit dem Therapiegerät Somagen® Master. Diese wurden bei allen Patienten noch am Operationstag begonnen und für 9 weitere Behandlungstage fortgeführt. An den ersten beiden Tagen wurde die Chipkarte „Akute Wunde“ verwendet, an den Tagen 3 und 4 „Wundheilung I“ und an den Tagen 5 bis 10 „Granula Forte“ (siehe auch **Abbildung 19**). Die Therapiezeit betrug also insgesamt 4 Stunden. Die Behandlung wurde von zuvor in dem Umgang mit dem Gerät geschulten Personen aus der Pflege und des Ärzteteams durchgeführt. Die behandelnden Personen mussten die erfolgreiche Durchführung der Therapie auf dem Behandlungsprotokoll dokumentieren und mit Unterschrift bestätigen. Um sicherzugehen, dass von den Chipkarten bei jeder Behandlung auch ein tatsächlicher Behandlungszyklus abgebucht wurde, sollten die nach der Behandlung noch verbleibenden Behandlungszyklen in das Behandlungsprotokoll eingetragen werden. Nach Ende der Therapie wurden die Patienten mit Material zur trockenen Wundversorgung und einem Wundtagebuch zur Wunddokumentation ausgestattet. Es wurde ausdrücklich untersagt, andere Formen der Wundversorgung ohne Absprache mit den Untersuchern durchzuführen. Danach erfolgte die Entlassung nach Hause oder in weitere Behandlung. Eine Kopie des Behandlungsprotokolls findet sich im Anhang (**Abbildung 19**).

### **2.7.1 Therapie mit dem Somagen® Master**

Die genaue Bedienung des Somagen® Master soll in **Abbildung 3** genauer beschrieben werden. Je nach Größe der Wunde wurden nur ein einzelner oder beide Applikatoren auf die Spalthautentnahmestelle aufgelegt. Der Wundverband wurde dazu nicht entfernt.





### Abbildung 3: Die Therapieapplikation

Das Therapiegerät (a) ist mit Batterien versorgt. Die Chipkarte (e) steckt im dafür vorgesehenen Fach. Die Applikatoren (b) befinden sich auf der Wunde (f) oberhalb des Wundverbandes. Letzterer bleibt unangetastet. Die Applikatoren werden so aufgelegt, dass die ganze Wunde abgedeckt ist. Sie wurden in der Studie mit einer Baumwollbinde oder einem Klebstreifen leicht fixiert (hier nicht im Bild). Ein Druck auf den Steuerhebel (c) startet das Gerät. Im Display (d) wird die Anzahl der Restbehandlungen angezeigt. Ein weiterer Druck auf den Steuerhebel startet die Behandlung. Das Gerät signalisiert durch einen Signalton Anfang und Ende einer jeden Behandlung. Ein weiterer Signalton, den das Gerät im Abstand von einigen Sekunden über die ganze Applikationsdauer abgibt, signalisiert, dass die Behandlung läuft. Ein doppelter Signalton zeigt, dass ein Batteriewechsel nötig ist. Wichtig: Die hier dargestellte Applikation ist nur ein Beispiel. Die Behandlung der Studienteilnehmer erfolgte analog zu der Beschreibung.

### 2.7.2 Mepitel®

Die Wundauflage Mepithel® der Firma Mölnlycke Health Care ist eine Wundkontaktschicht, die auf beiden Seiten mit Silikon beschichtet ist. Sie besteht aus einem Polyamid-Netz mit 14 Poren pro  $\text{cm}^2$  mit je 1,2mm Durchmesser (Vloemans und Kreis 1994). Sie kann bei akuten Wunden nach Trauma oder Verbrennung, bei chronischen Wunden und bei Hauttransplantationen sowohl an der Entnahmestelle als auch zum Schutz des Transplantats eingesetzt werden (White und Morris 2009). Die besonderen Vorteile dieser Wundauflage sind neben der guten Wirksamkeit besonders die Tatsache, dass sie sich leicht vom Wundgrund und anderen Wundauflagen lösen



lässt, und so ein Wechsel des Wundverbandes für den Patienten wenig schmerzhaft ist (Vloemans und Kreis 1994; Gotschall et al. 1998; Campanella et al. 2011). Sie lässt sich gut mit lokalen antimikrobiellen Substanzen wie Aureomycin® kombinieren.

### **2.7.3 Aureomycin® RIEMSER , 30mg/g, Salbe**

Die oben genannte Salbe der Firma Riemser enthält den Wirkstoff Chlortetracyclinhydrochlorid, einem Breitspektrumantibiotikum aus der Reihe der Tetracykline. Der genannte Wirkstoff hat nicht nur eine bakteriostatische Wirkung, sondern auch eine indirekt antiinflammatorische, deren genauer Wirkmechanismus aber noch weitgehend unbekannt ist. Als Grundlage für die Salbe dient hauptsächlich Vaseline, die die Feuchtigkeit in der Wunde halten soll. Vorherrschendes Anwendungsgebiet ist eigentlich die entzündliche Akne im Gesicht. Sie hat sich jedoch im klinischen Alltag auch bei anderen Indikationen, insbesondere der postoperativen Entzündungsprophylaxe, bewährt. Die Salbe wird direkt auf die Haut oder die Wundfläche aufgetragen.

## **2.8 Datenerhebung**

Alle Patienten wurden nach Ende der Behandlung mit einem Wundtagebuch zur Wunddokumentation ausgestattet, um den Abschluss der Wundheilung auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus zu erfassen. Die Patienten sollten dokumentieren, ob die Spalthautentnahmestelle noch mit Wundschorf bedeckt oder frei ist. Zusätzlich sollten in einer Spalte besondere Vorkommnisse im Zusammenhang mit der Wundheilung eingetragen werden. Ab dem Zeitpunkt, bei dem die Wunde frei von Wundschorf war, sollte es an die Untersucher zur Auswertung zurückgesandt werden. Eine Kopie des Wundtagebuches befindet sich im Anhang (**Abbildung 20**).

Zusätzlich zur schriftlichen Wunddokumentation wurden alle Spalthautentnahmestellen am letzten Behandlungstag (Tag 10 der Behandlung) fotografiert, um die Größe der Blutkruste und den Erosionsgrad der Wunde festzuhalten.

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden relevante Patientendaten wie Aufnahmediagnose, Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus) sowie die Hausmedikation und demographische Daten (Geburtsdatum und Geschlecht) dokumentiert. Zusätzlich wurden solche Erkrankungen erfasst, die zum Ausschluss aus der Studie geführt hätten. Im Rahmen der Anamnese wurden ebenfalls das Sprachverständnis und die Compliance des Patienten überprüft, da die Dokumentation der Wunde nach dem Krankenhausaufenthalt ein bestimmtes Maß an Verständnis und Motivation zur Mitarbeit erforderte.

In der anschließenden körperlichen Untersuchung wurden unbekannte Erkrankungen, die zum Ausschluss aus der Studie geführt hätten, erfasst.

Für die Studie relevante Daten zur Therapie wurden im Operationsbericht (Dicke der Spalthaut, Entnahmestelle) dokumentiert oder im Behandlungsprotokoll (Datum der ersten Therapie, Anzahl der durchgeführten Behandlungszyklen, Gründe für den Therapieabbruch) beschrieben.

## **2.9 Messgrößen**

### **2.9.1 Hauptzielgröße**

Die Hauptzielgröße war die „Dauer der Wundheilung“ der Spalthautentnahmestellen. Das Heilungsende wurde definiert als das Abfallen des letzten Wundschorfs und von den Patienten selber in der Wunddokumentation erfasst. Als genauer Zeitpunkt wurde das Datum gewählt, bei dem die Patienten zum ersten Mal angaben, es sei kein Wundschorf mehr auf der Wunde. Als Gesamtdauer der Wundheilung wurde der Zeitraum vom Tag der Operation bis zum Tag des Abfallens des letzten Wundschorfs definiert.

### **2.9.2 Begleitgrößen**

Als Begleitgrößen wurden die „Größe der Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“ definiert. Das Ziel war es über diese beiden Größen, den Wundheilungsverlauf in den Tagen nach der Operation abzubilden. Allerdings muss bemerkt werden, dass beide Größen erst nach einer ersten Durchsicht der Fotos festgelegt wurden. Die Beurteilung der Fotos vom 10. Behandlungstag auf die Begleitgrößen erfolgte wie im Folgenden beschrieben: Zuerst wurde die Messung der Größe der Blutkruste mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes GIMP 2 (Version 2.8.10) auf einem Laptop der Marke Toshiba (Portégé Z 930-13H) durchgeführt. Der Untersucher war verblindet. Der genaue Ablauf der Messung wird nachfolgend in Kapitel 2.11 dargestellt. Um die zweite Begleitgröße zu ermitteln wurden die Fotos unter folgender Fragestellung untersucht: Ist die Wunde als überwiegend erosiv zu bezeichnen - ja oder nein? Diese Auswertung wurde von zwei erfahrenen Untersuchern, die gegenüber den Studiengruppen verblindet waren, durchgeführt.

Als weitere Begleitgrößen wurden alle besonderen Vorkommnisse oder Besonderheiten im Rahmen des Heilungsprozesses während der Behandlung mit dem Therapiegerät von den behandelnden Personen auf dem Behandlungsprotokoll mit Zeitpunkt und eventuellen Folgen für den Behandlungsplan erfasst. Alle Besonderheiten außerhalb des Zeitraums der Behandlungsdauer wurden von den Patienten im Wundtagebuch festgehalten.

### **2.9.3 Störfaktoren**

Wie oben beschrieben ist Diabetes mellitus einer der wichtigsten Störfaktoren für die Wundheilung. Deswegen erfolgte die Stratifikation der Studie nach diesem Kriterium. Weitere Störfaktoren, die erhoben wurden, sind verschiedene Nebendiagnosen (NDs) und Medikamente: Venöse, arterielle, hämatologische, maligne und schwere chronisch internistische NDs sowie die Art der Blutverdünnung, Antibiotika und Immunsuppressiva. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

Als venöse NDs wurden nur solche definiert, die einen möglichen Einfluss auf die Entnahmestelle am Oberschenkel hatten, wie zum Beispiel eine chronisch venöse Insuffizienz oder eine Varikosis am Bein. Zu arteriellen NDs wurden nicht nur Gefäßerkrankungen der Extremitäten wie die pAVK sondern auch die KHK gezählt, weil bei solchen Patienten meist auch eine – oft unerkannte – Störung der peripheren Arterien vorliegt. Als hämatologische ND wurden alle schweren Gerinnungsstörungen sowie behandlungsbedürftige Anämien erfasst. Die malignen NDs umfassten alle Krebserkrankungen außerhalb der Haut oder Hauttumore mit systemischer Metastasierung. Als schwere chronisch internistische NDs wurden außer dem Diabetes mellitus noch chronisch entzündliche Erkrankungen wie die Colitis ulcerosa oder schwere Erkrankungen, die die Gesundheit des ganzen Körpers beeinflussen, wie eine Niereninsuffizienz gezählt.

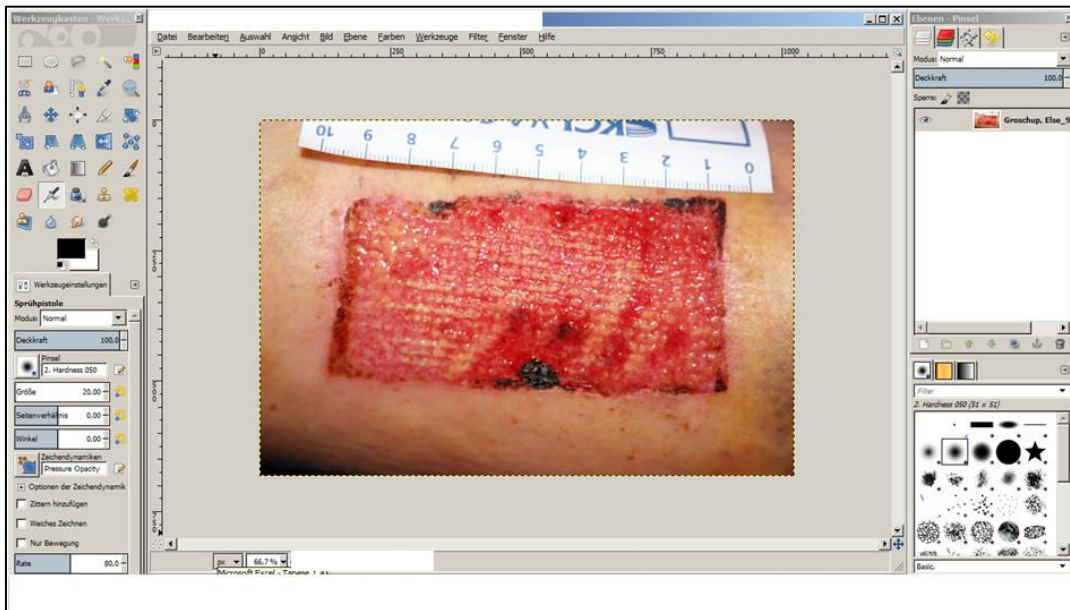
Die Art der Blutverdünnung wurde bei der Auswertung nochmal in eine prophylaktische mit ASS und/oder Heparin und einer therapeutischen unterteilt. Festgelegt wurde dies anhand der Dosierung des Heparins. Zu den Immunsuppressiva wurden alle oral oder systemisch applizierten Medikamente dieser Klasse gezählt. Inhalative Medikamente wie Budesonid wurden nicht in diese Kategorie aufgenommen.

### **2.10 Abbruchkriterien**

Als Abbruchkriterium wurden der Wille des Patienten oder des Arztes aus gesundheitlichen, technischen oder anderen Gründen und Protokollverletzungen festgelegt. Es wurde im Voraus definiert, dass eine Protokollverletzung nur dann gilt, wenn die gesamte Behandlungsdauer mehr als eine halbe Stunde vom Protokoll abweicht. Die betroffenen Fälle wurden als Abbruch gewertet. Studienteilnehmer, aus deren Wundtagebuch das Ende der Wundheilung nicht klar ablesbar war, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung keine Informationen zu den Zielgrößen vorlagen, wurden nicht als Abbruch gewertet, aber von der Analyse ausgeschlossen.

## 2.11 Auswertung der Bilder

Die Messung der Größe der Blutkruste erfolgte mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes GIMP 2 und ist unten durch mehrere Screenshots dargestellt (die **Abbildungen 4 bis 7**). Bei der gezeigten Messung handelt es sich um ein Beispiel anhand des Patienten Nummer 47. Die gezeigten Pixelzahlen sind nicht in die Studienergebnisse eingeflossen. Diese Messung erfolgte separat. Die Größe der einzelnen Blutkrusten aller Patienten erfolgte wie in diesem Beispiel.



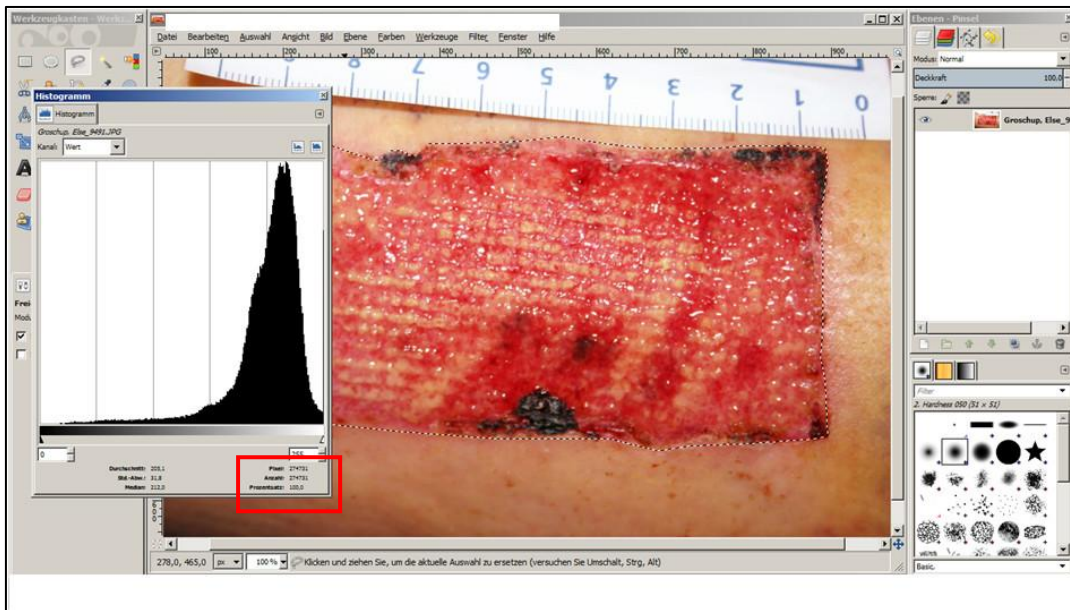
**Abbildung 4: Hochladen des Patientenfotos**

Der Screenshot zeigt das Hochladen eines Patientenfotos in das Bildbearbeitungsprogramm GIMP.



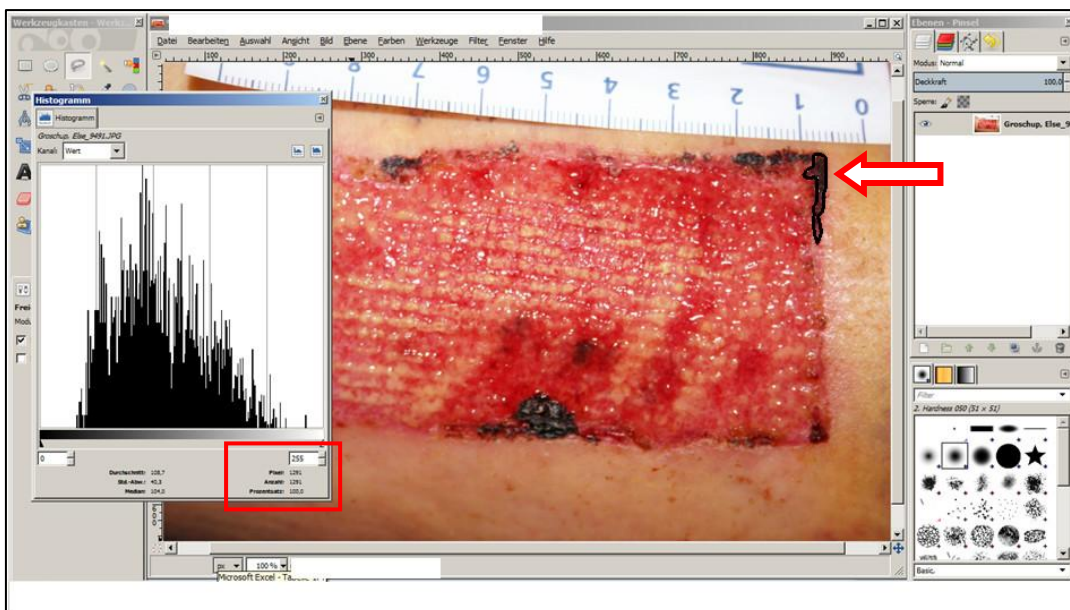
**Abbildung 5: Markieren der Wundfläche**

Das Markieren der Wundfläche erfolgte mit Hilfe des Tools „Freie Auswahl“.



**Abbildung 6: Messung der Pixelzahl der Wunde**

Die Pixelzahl der Wundfläche wurde mit einem Histogramm gemessen. Die genaue Zahl der Pixel befindet sich im rot umrandeten Bereich.



**Abbildung 7: Messung der Pixelzahl der Blutkruste**

Dieser Screenshot zeigt die Messung der Pixelzahl eines Teils der gesamten Blutkruste mit Hilfe des Tools „Freie Auswahl“ und des Histogramms. Zur besseren Darstellung wurde der Auswahlrahmen mit schwarz nachgezeichnet und mit einem roten Pfeil markiert. Die Pixelzahl ist rot umrandet.

Die Pixelzahl der Wundfläche und aller Blutkrustenanteile wurde in eine mit Microsoft Excel 2007 ® erstellten Tabelle eingefügt und ausgewertet. Alle einzelnen Blutkrusten wurden addiert. Dann wurde der prozentuale Anteil der Blutkruste an der gesamten Wundfläche errechnet.

## **2.12 Statistik**

Um die benötigte Fallzahl für die Studie zu ermitteln wurde eine Poweranalyse durchgeführt. Weitere Informationen dazu in Kapitel 2.3. Als Signifikanzniveau wurde für die Auswertung aller relevanten Messgrößen 0,05 gewählt. Die dafür verwendeten statistischen Tests werden im Folgenden erläutert.

### **2.12.1 Auswertung der Hauptzielgröße**

Die Auswertung der Hauptzielgröße erfolgte mit einem stratifizierten Wilcoxon Mann-Whitney Rangsummen-Test. In der statistischen Fachliteratur wird dieser Test manchmal auch als „Van Elteren Test“ bezeichnet. Das Konfidenzintervall und die mutmaßliche Effektstärke wurden mit einem additiven Modell ermittelt. Dieses Modell geht davon aus, dass die wahre Veränderung der „Dauer der Wundheilung“ gleich ist für Diabetiker und Nicht-Diabetiker. Dadurch erhält man auch bei einer geringen Anzahl an Patienten eine statistisch suffiziente Aussage über den mutmaßlichen Effekt verschiedener Merkmale auf eine abhängige Variable.

### **2.12.2 Auswertung der Begleitgrößen**

Die Begleitgröße „Größe der Blutkruste“ wurde auf die gleiche Weise wie die Hauptzielgröße ausgewertet. Die Veränderung der Größe „Erosiver Wundgrund“ durch den Einfluss der Behandlungsgruppen und der Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ wurde mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse ermittelt. Die mutmaßliche Effektstärke wird bei diesem Test durch das Odds-Ratio angegeben.

### **2.12.3 Überprüfung der Homogenität der Behandlungsgruppen**

Die Überprüfung der Homogenität der Behandlungsgruppen erfolgte einmal im Gesamtkollektiv und einmal in den Untergruppen für die Hauptziel- und Begleitgrößen. Genauer zur Unterteilung wird unter Kapitel 3.1 beschrieben. Als statistischer Test wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Ausnahmen waren intervallskalierte Größen, bei denen der einfache t-Test durchgeführt wurde, und solche, deren Kreuztabelle die Größe 2x2 übersteigt. In letzterem Fall wurde der Fisher-Freeman-Halton-Test verwendet. Diese Ausnahmen sind in den Tabellen aus Kapitel 3 nochmals markiert.

### **2.12.4 Auswertung der Störfaktoren**

Eine Messung des genauen Einflusses der Störfaktoren auf die Messgrößen „Dauer der Wundheilung“ und „Größe der Blutkruste“ wurde nur für „Diabetes mellitus“ durchgeführt, da die Studie nach diesem Merkmal stratifiziert wurde. Dafür wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (Allgemeines lineares Modell) verwendet. Bei einem

kleinen Gesamtkollektiv wie in dieser Studie ist es sehr schwierig, eine Interaktion zwischen 2 Merkmalen oder den Einfluss eines unabhängigen Faktors auf einen abhängigen Faktor statistisch signifikant nachzuweisen. Dafür hätte es eine größere Anzahl an Studienteilnehmern benötigt. Deswegen wurde wie oben genannt auf die Durchführung eines solchen Tests bei allen Störfaktoren bis auf den Diabetes mellitus verzichtet. Für die Begleitgröße „Erosiver Wundgrund“ musste auf so eine Auswertung verzichtet werden, weil ihre Messung mit einer dichotomen Skala und keiner stetigen erfolgte.

#### **2.12.5 Verwendete Software**

Für einen Teil der statistischen Auswertung und die Erstellung aller Abbildungen wurde IBM SPSS Statistics Version 21 ® verwendet. Die Analyse der Hauptzielgröße sowie der Begleitgröße „Größe der Blutkruste“ erfolgte mit Hilfe der Statistik-Software R in der Version 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Die Herstellung der verschiedenen Tabellen fand mit Microsoft Excel 2007 ® statt.

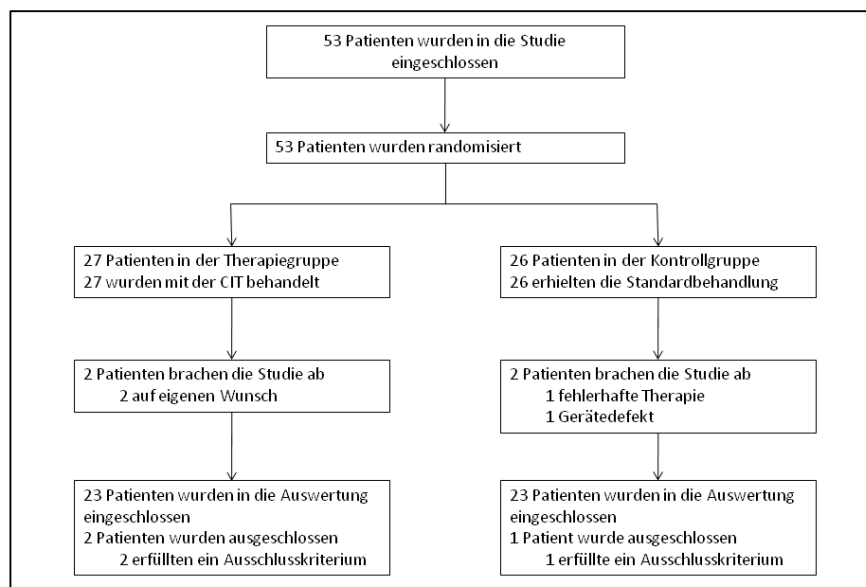


### 3. Ergebnisse

An dieser Stelle sollen die Ergebnisse der Studie präsentiert werden. Zuerst erfolgt die Beschreibung des Gesamtkollektivs sowie der für die Auswertung notwendigen Untergruppen. Anschließend werden zuerst die Resultate der Auswertung der Hauptzielgröße und danach die der Begleitgrößen dargestellt.

#### 3.1. Das Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden 53 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle 53 Studienteilnehmer wurden mittels Randomisierung in eine Therapie- und eine Kontrollgruppe eingeteilt und nach Studienprotokoll behandelt. In der Therapiegruppe brachen 2 Patienten die Studie auf eigenen Wunsch ab. In der Kontrollgruppe brachen ebenfalls 2 Patienten die Studie ab. Beim ersten war die Ursache eine Verletzung des Studienprotokolls, beim zweiten ein Gerätedefekt (Abbruch des Steuerhebels). 3 Studienteilnehmer mussten vor der Auswertung der Studie ausgeschlossen werden, da sie ein Ausschlusskriterium erfüllten. Bei einem Patienten war ein Herzschrittmacher, bei einem weiteren ein Herzschrittmacher und eine Transplantatdicke von 0,4 mm und bei einem Patienten ein ICD die Ursache. Am Ende konnten 23 Patienten pro Gruppe ausgewertet werden (**Abbildung 8**).



**Abbildung 8: Randomisierung des Gesamtkollektivs**

Insgesamt wurden 24 Männer und 26 Frauen (48 bzw. 52%) in die Auswertung der Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 69,6 Jahren. Der Grund für die Operation und damit die Hauptdiagnose waren am häufigsten maligne Tumoren (58,0 %) und venöse Ulcera (24,0%). Seltener waren gemischte Ulcera (4,0%), arterielle



Ulcera (2,0%) und Pyoderma gangränosum (4,0%). Weitere Diagnosen, die nur jeweils einmal auftraten, wurden unter dem Begriff „sonstige Diagnosen“ zusammengefasst (8,0%) um die Auswertung zu vereinfachen. Unter diese Kategorie fallen jeweils 1 Patient mit Acne inversa, leukocytoklastischer Vaskulitis, Verdacht auf Rezidiv eines Leiomyoms und ein Ulcus cruris unklarer Genese. Wie oben beschrieben wurden verschiedene Nebendiagnosen als Störfaktoren erfasst. Es litten 10 Studienteilnehmer an Diabetes mellitus (20,0%), 19 an einer Nebenerkrankung venöser Art (38,0%), 8 an einer schweren chronisch internistischen Erkrankung (19,0%), 8 an arteriellen Gefäßkrankheiten (16,0%) und 7 an einer malignen ND (14,0%). Die Einnahme wichtiger Medikamente stellte sich wie folgt dar: 28 Studienteilnehmer bekamen Antibiotika während ihres Aufenthaltes oder darüber hinaus (56,0%) und 5 Immunsuppressiva (10,0%). Bei einem Patienten fehlte die Information. Eine Blutverdünnung (in den Tabellen die Abkürzung Bv.) erfolgte mit Clexane und/oder ASS. Dabei erhielten 32 Patienten eine prophylaktische Dosierung von Clexane (64,0%), 9 eine therapeutische (18,0%) und 8 gar keine blutverdünnende Medikation (16,0%). Zu einem Patienten lagen keine Informationen vor. Die Stelle der Spalthautentnahme lag bei 96,0% der Studienteilnehmer am Oberschenkel links (36,0%) oder rechts (60,0%). Bei einem Patienten lag sie am Gesäß auf der rechten Seite. Bei einem anderen Patienten lag die Entnahmestelle am Oberschenkel. Die Information über die Seite ging jedoch im Verlauf der Auswertung verloren und war im Nachhinein nicht mehr rekonstruierbar. Jeder Studienteilnehmer wurde im Durchschnitt 9,6 Tage behandelt (**Tabelle 1**).

Nach Randomisierung und Stratifikation befanden sich in Therapie- und Kontrollgruppe jeweils 25 Patienten zur Auswertung. In jeder Gruppe gab es 5 Diabetiker (20,0%). Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen betrug 69,1 bzw. 70,1 Jahre ( $p = 0,82$ ). Die Behandlungstage waren in beiden Gruppen nahezu identisch mit 9,5 Tagen in der Therapie- und 9,6 Tagen in der Kontrollgruppe ( $p = 0,65$ ). Zwischen allen weiteren oben genannten Charakteristika gab es bis auf eine Ausnahme keine signifikanten Unterschiede. Die einzelnen Werte können **Tabelle 2** entnommen werden. Einzig in dem Charakteristikum „therapeutische Blutverdünnung“ unterschieden sich beide Gruppen signifikant ( $p = 0,02$ ). Während nur 1 Patient aus der Therapiegruppe eine therapeutische Dosierung von Clexane erhielt, waren es 8 in der Kontrollgruppe. Eine Tendenz gab es bei den Antibiotika. 11 Patienten aus der Therapiegruppe standen dort 17 aus der Kontrollgruppe gegenüber ( $p = 0,09$ ).

Tabelle 1: Das Gesamtkollektiv

Charakteristikum	Gesamtkollektiv (n = 50)
Alter - in Jahren	69,6 ± 14,7
Geschlecht - n (%)	
männlich	24 (48,0)
weiblich	26 (52,0)
Diabetes mellitus - n (%)	10 (20,0)
Hauptdiagnose - n (%)	
venöses Ulcus	12 (24,0)
arterielles Ulcus	1 (2,0)
gemischtes Ulcus	2 (4,0)
maligner Hauttumor	29 (58,0)
Pyoderma gangränosum	2 (4,0)
sonstige Diagnose	4 (8,0)
Venöse ND – n (%)	19 (38,0)
Arterielle ND - n (%)	8 (16,0)
hämatologische ND - n (%)	3 (6,0)
maligne ND - n (%)	7 (14,0)
schwere chron. int. ND - n (%)	19 (38,0)
prophylaktische Bv. - n (%)	32 (64,0) <sup>b</sup>
therapeutische Bv. - n (%)	9 (18,0) <sup>b</sup>
Antibiotika - n (%)	28 (56,0) <sup>b</sup>
Immunsuppressiva - n (%)	5 (10,0)
Entnahmestelle - n (%)	
Oberschenkel links	18 (36,0)
Oberschenkel rechts	30 (60,0)
Gesäß rechts	1 (2,0)
Oberschenkel o. A.	1 (2,0)
Behandlungstage	9,6 ± 1,2

b – für 1 Patienten fehlte die Information

Tabelle 2: Therapie- und Kontrollgruppe

Charakteristikum	Therapiegruppe (n=25)	Kontrollgruppe (n=25)	p-Wert
Alter - in Jahren	69,1 ± 12,5	70,1 ± 17,0	0,82a
Geschlecht - n (%)			0,40
Männlich	14 (56,0)	10 (40,0)	
Weiblich	11 (44,0)	15 (60,0)	
Diabetes mellitus - n (%)	5 (20,0)	5 (20,0)	1,00
Hauptdiagnose - n (%)			0,63c
venöses Ulcus	5 (20,0)	7 (28,0)	
arterielles Ulcus	0 (0,0)	1 (4,0)	
gemischtes Ulcus	0 (0,0)	2 (8,0)	
maligner Hauttumor	17 (68,0)	12 (48,0)	
Pyoderma gangränosum	1 (4,0)	1 (4,0)	
sonstige Diagnose	2 (8,0)	2 (8,0)	
Venöse ND - n (%)	7 (28,0)	12 (48,0)	0,24
Arterielle ND - n (%)	3 (12,0)	5 (20,0)	0,70
hämatologische ND - n (%)	0 (0,0)	3 (12,0)	0,24
maligne ND - n (%)	5 (20,0)	2 (8,0)	0,42
schwere chron. int. ND - n (%)	8 (32,0)	11 (44,0)	0,56
prophylaktische Bv. - n (%)	18 (72,0)b	14 (56,0)	0,23
therapeutische Bv. - n (%)	1 (4,0)b	8 (32,0)	0,02
Antibiotika - n (%)	11 (44,0)	17 (70,8)b	0,09
Immunsuppressiva - n (%)	4 (16,0)	1 (4,2)b	0,35
Entnahmestelle - n (%)			0,77c
Oberschenkel links	10 (40,0)	8 (32,0)	
Oberschenkel rechts	15 (60,0)	15 (60,0)	
Gesäß rechts	0	1 (4,0)	
Oberschenkel o. A.	0	1 (4,0)	
Behandlungstage	9,5 ± 1,3	9,6 ± 1,2	0,65a

a – an dieser Stelle wurde ein T-Test durchgeführt; b – für 1 Patient fehlte die Information; c – an dieser Stelle wurde ein Fisher-Freeman-Halton-Test durchgeführt

Da für die einzelnen Zielgrößen nicht für alle Studienteilnehmer die nötigen Werte erhoben werden konnten, erfolgte die Auswertung in diesen Fällen nicht am Gesamtkollektiv sondern an einzelnen Untergruppen. Diese werden im Folgenden dargestellt. Die Darlegung der Gründe für die fehlenden Daten erfolgt in der Diskussion.

### **3.1.1 Untergruppe Hauptzielgröße**

Für 32 Patienten konnte die Hauptzielgröße „Dauer der Wundheilung“ erhoben werden. Daraus ergaben sich eine Therapiegruppe aus 17 und eine Kontrollgruppe aus 15 Patienten. Das Durchschnittsalter betrug 66,1 Jahre in der Therapie- und 70,6 Jahre in der Kontrollgruppe. 9 Männer und 8 Frauen in der Therapiegruppe standen 6 Männern und 9 Frauen in der Kontrollgruppe gegenüber. Sowohl Alter als auch Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant ( $p = 0,35$  bzw.  $p = 0,50$ ). Die Behandlungstage waren ebenfalls nicht signifikant verschieden ( $p = 0,60$ ). Auch hier zeigten sich unter dem Charakteristikum „therapeutische Blutverdünnung“ signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,02$ ). In der Therapiegruppe befanden sich keine Patienten mit einer therapeutischen Blutverdünnung und in der Kontrollgruppe 5. Bei den Charakteristika „venöse ND“ und „hämatologische ND“ war eine Tendenz zu erkennen. Es fanden sich 5 Patienten mit einer venösen ND aus der Therapiegruppe und 10 in der Kontrollgruppe sowie kein Patienten mit einer hämatologischen ND in der Kontrollgruppe gegenüber 3 in der Kontrollgruppe. Das Signifikanzniveau konnte jedoch nicht erfüllt werden ( $p = 0,07$  bzw.  $p = 0,09$ ). Weitere Werte finden sich in **Tabelle 3**.

### **3.1.2 Untergruppe Begleitgrößen**

Die Begleitgrößen „Größe der Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“ konnten ebenfalls nicht an allen Studienteilnehmern erhoben werden. Für insgesamt 39 Patienten konnten die nötigen Informationen erhoben werden, davon 20 in der Therapie- und 19 in der Kontrollgruppe. Das Durchschnittsalter betrug 70,9 Jahre in der Therapie- und 71,7 Jahre in der Kontrollgruppe. 10 Männer und Frauen in der Therapiegruppe sahen sich 8 Männern und 11 Frauen in der Kontrollgruppe gegenüber. Beide Unterschiede waren nicht signifikant ( $p = 0,85$  bzw.  $p = 0,75$ ). Die absolute Zahl der Behandlungstage war in beiden Gruppen sehr ähnlich mit 9,9 Tagen in der Therapie- und 9,8 Tagen in der Kontrollgruppe ( $p = 0,35$ ). Bei den anderen Charakteristika waren lediglich in 2 Fällen Tendenzen zu erkennen: Das Charakteristikum „therapeutische Blutverdünnung“ war im Gegensatz zum Gesamtkollektiv und der Hauptzielgröße bei der Auswertung der Begleitgrößen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,09$ ) mit 0 bzw. 5 Studienteilnehmern in Therapie- und Kontrollgruppe. Die Einnahme von

Antibiotika zeigt eine starke Tendenz, war aber letzten Endes nicht signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,05$  und 9 bzw. 14 Patienten). Bei beiden Charakteristika fehlten die Informationen zu jeweils einem Patienten. Alle weiteren Angaben finden sich in **Tabelle 4**.

**Tabelle 3: Untergruppe „Tage bis zur Wundheilung“**

Charakteristikum	Therapiegruppe (n=17)	Kontrollgruppe (n=15)	p-Wert
Alter - in Jahren	66,1 ± 13,6	70,6 ± 13,3	0,35a
Geschlecht - n (%)			0,50
männlich	9 (52,9)	6 (40,0)	
weiblich	8 (47,1)	9 (60,0)	
Diabetes mellitus - n (%)	3 (17,6)	2 (13,3)	1,00
Hauptdiagnose - n (%)			0,41c
venöses Ulcus	4 (23,5)	6 (40,0)	
gemischtes Ulcus	0 (0,0)	1 (6,7)	
maligner Hauttumor	11 (64,7)	5 (33,3)	
Pyoderma gangränosum	1 (5,9)	1 (6,7)	
sonstige Diagnose	1 (5,9)	2 (13,3)	
Venöse ND - n (%)	5 (29,4)	10 (66,7)	0,07
Arterielle ND - n (%)	2 (11,8)	3 (20,0)	0,65
hämatologische ND - n (%)	0 (0,0)	3 (20,0)	0,09
maligne ND - n (%)	1 (5,9)	1 (6,7)	1,00
schwere chron. int. ND - n (%)	5 (29,4)	7 (46,7)	0,47
prophylaktische Bv. - n (%)	12 (70,6)	10 (66,7)	1,00
therapeutische Bv. - n (%)	0 (0,00)	5 (33,3)	0,02
Antibiotika - n (%)	8 (47,1)	11 (73,3)	0,17
Immunsuppressiva - n (%)	3 (17,6)	1 (6,7)	0,60
Entnahmestelle - n (%)			0,31
Oberschenkel links	9 (52,9)	5 (33,3)	
Oberschenkel rechts	8 (47,1)	10 (66,7)	
Behandlungstage	9,9 ± 0,43	9,9 ± 0,35	0,60a

a - an dieser Stelle wurde ein T-Test durchgeführt; c – an dieser Stelle wurde ein Fisher-Freeman-Halton-Test durchgeführt

Tabelle 4: Untergruppen „Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“

Charakteristikum	Therapiegruppe (n=20)	Kontrollgruppe (n=19)	p-Wert
Alter - in Jahren	70,9 ± 10,8	71,7 ± 12,8	0,85a
Geschlecht - n (%)			0,75
Männlich	10 (50,0)	8 (42,1)	
Weiblich	10 (50,0)	11 (57,9)	
Diabetes mellitus - n (%)	4 (20,0)	4 (21,1)	1,00
Hauptdiagnose - n (%)			0,71c
venöses Ulcus	5 (25,0)	5 (26,3)	
arterielles Ulcus	0 (0,0)	1 (5,3)	
gemischtes Ulcus	0 (0,0)	2 (10,5)	
maligner Hauttumor	12 (60,0)	8 (42,1)	
Pyoderma gangränosum	1 (5,0)	1 (5,3)	
sonstige Diagnose	2 (10,0)	2 (10,5)	
Venöse ND - n (%)	7 (35,0)	10 (52,6)	0,34
Arterielle ND - n (%)	3 (15,0)	5 (26,3)	0,45
hämatologische ND - n (%)	0 (0,0)	2 (10,5)	0,23
maligne ND - n (%)	5 (25,0)	2 (10,5)	0,40
schwere chron. int. ND - n (%)	7 (35,0)	10 (52,6)	0,34
prophylaktische Bv. - n (%)	15 (75,0)b	12 (63,2)	0,48
therapeutische Bv. - n (%)	1 (5,0)b	6 (32,6)	0,09
Antibiotika - n (%)	9 (45,0)	14 (73,7)b	0,05
Immunsuppressiva - n (%)	4 (20,0)	1 (5,3)	0,34
Entnahmestelle - n (%)			0,5c
Oberschenkel links	8 (40,0)	5 (26,3)	
Oberschenkel rechts	12 (60,0)	13 (68,4)	
Oberschenkel o. A.	0 (0,0)	1 (5,3)	
Behandlungstage	9,9 ± 0,3	9,8 ± 0,42	0,35a

a – an dieser Stelle wurde ein T-Test durchgeführt; b – für 1 Patienten fehlte die Information; c – an dieser Stelle wurde ein Fisher-Freeman-Halton-Test durchgeführt.

### 3.2 Auswertung der Hauptzielgröße

Nun folgen die Ergebnisse der statistischen Analyse der Hauptzielgröße „Dauer der Wundheilung“. Dabei wird zuerst das Gesamtkollektiv beleuchtet und dann die nach Diabetes stratifizierten Gruppen. Am Schluss erfolgt eine Analyse hinsichtlich der Signifikanz und Effektgröße der Intervention.

#### 3.2.1 Dauer der Wundheilung ohne Stratifikation

Zuerst soll die Verteilung der Hauptzielgröße im Gesamtkollektiv ohne Beachtung der Stratifikation gezeigt werden. Die Dauer der Wundheilung betrug im Mittel 23,8 Tage in der Kontrollgruppe und 25,6 Tage in der Therapiegruppe. Der Median wich mit 22 Tagen in der Kontrollgruppe und 26 Tagen in der Therapiegruppe nur marginal vom Mittelwert ab. Der Vergleich von unterer und oberer Quartile (Q1 bzw. Q3) sowie Mittelwert und Median zeigt keinen großen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Insgesamt fehlten in der Kontrollgruppe bei 10 Patienten Informationen zur Hauptzielgröße und in der Therapiegruppe zu 8. Alle Einzelwerte finden sich in **Tabelle 5**.

**Tabelle 5: Dauer der Wundheilung im Gesamtkollektiv**

<b>Dauer der Wundheilung im Gesamtkollektiv</b>			
	<b>Kontrolle</b>	<b>Therapie</b>	<b>Gesamt</b>
n	15	17	32
Mittelwert	23,8	25,6	24,8
SD	5,1	5,7	5,4
Minimum	17,0	17,0	17,0
Q1	20,0	21,0	20,0
Median	22,0	26,0	23,5
Q3	28,5	30,0	29,0
Maximum	34,0	36,0	34,0
k. A.	10	8	18

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

Die Werte aus der Tabelle werden durch die folgenden Abbildungen veranschaulicht: **Abbildung 9** zeigt einen Boxplot, **Abbildung 10** ein Histogramm mit Verteilungskurve. Auch durch Betrachtung der Abbildungen entsteht der Eindruck, dass sich beide Gruppen nicht stark voneinander unterscheiden. Trotz eines Unterschieds in den Medianen zeigen die Boxplots, dass die Verteilung der Werte insgesamt fast gleich war. Das Histogramm bestätigt diesen Eindruck. Die Verteilungskurve veranschaulicht die annähernde Normalverteilung der Hauptzielgröße in beiden Gruppen.

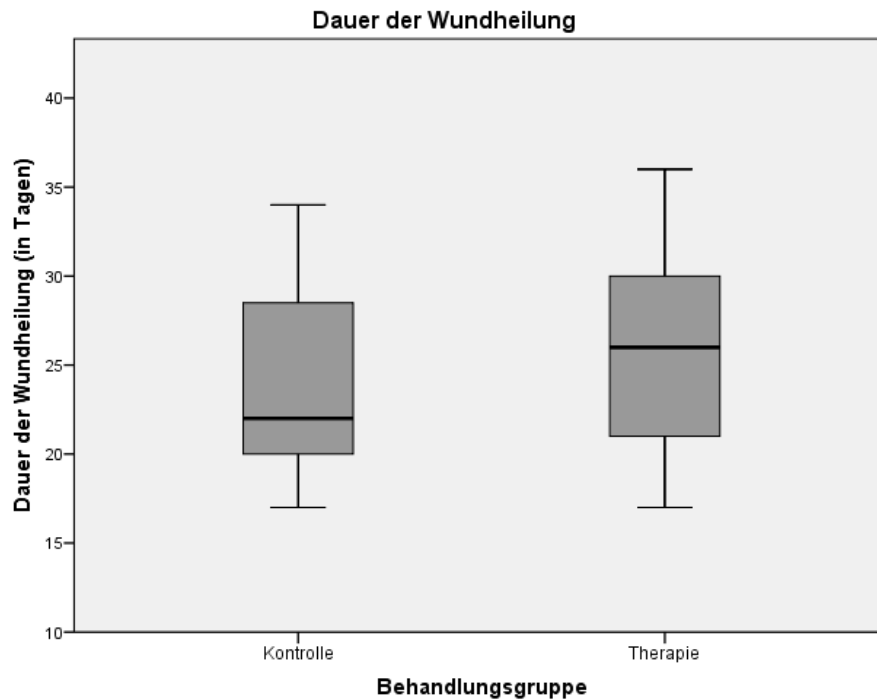


Abbildung 9: Dauer der Wundheilung Boxplot ohne Stratifikation

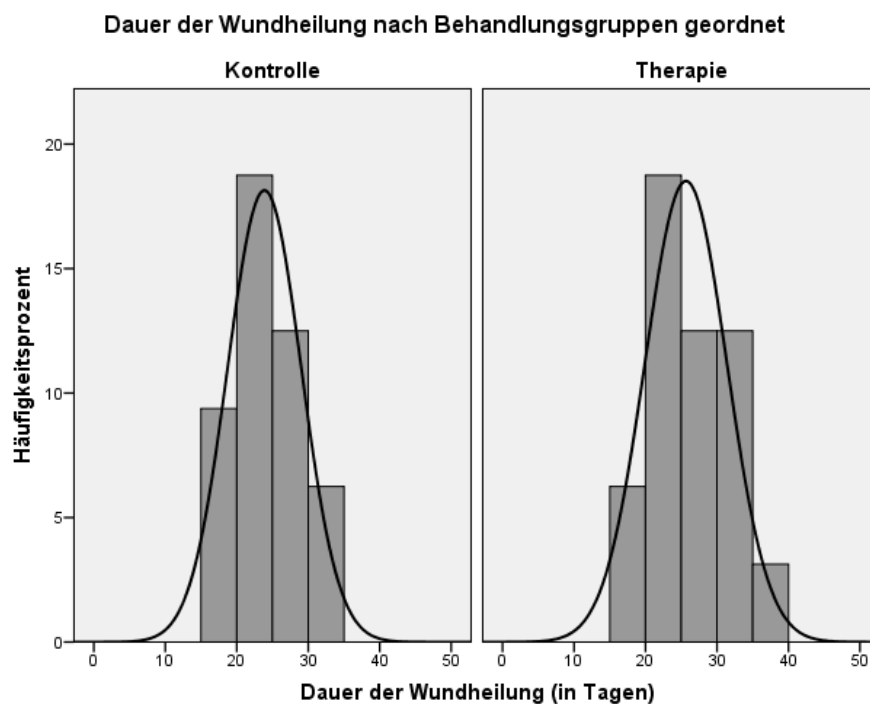


Abbildung 10: Dauer der Wundheilung Histogramm ohne Stratifikation

### 3.2.2 Dauer der Wundheilung mit Stratifikation nach Diabetes mellitus

Durch die Stratifikation ergaben sich leicht veränderte Werte für die Dauer der Wundheilung: In der Gruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus dauerte die Wundheilung in der Kontrollgruppe im Mittel 24,2 Tage und in der Therapiegruppe 26,5 Tage, was einem Median von 22 bzw. 27 Tagen entspricht. Für die Patienten mit



Diabetes mellitus standen für den Mittelwert 21,5 Tage in der Kontrollgruppe und 21,7 Tage in der Therapiegruppe zu Buche. Der Median betrug hier 21,5 bzw. 20 Tage. Aufgrund eines fehlenden Wundtagebuches mussten insgesamt 13 Patienten ohne Diabetes mellitus und 5 Diabetiker von der Auswertung ausgeschlossen werden. Alle genauen statistischen Werte finden sich in den **Tabellen 6** und **7**.

**Tabelle 6: Dauer der Wundheilung der Nicht-Diabetiker**

<b>Dauer der Wundheilung der Nicht-Diabetiker</b>			
	<b>Kontrolle</b>	<b>Therapie</b>	<b>Gesamt</b>
n	13	14	27
Mittelwert	24,2	26,5	25,4
SD	5,1	5,6	5,4
Minimum	18,0	17,0	17,0
Q1	20,0	22,2	21,5
Median	22,0	27,0	24,0
Q3	29,0	30,8	29,0
Maximum	34,0	36,0	36,0
k. A.	7	6	13

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

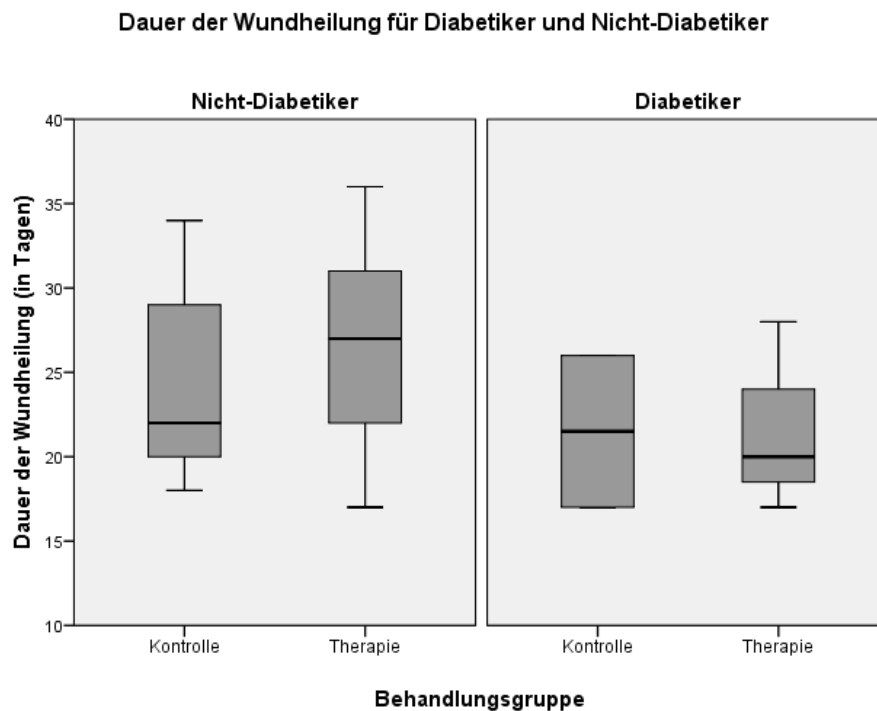
**Tabelle 7: Dauer der Wundheilung der Diabetiker**

<b>Dauer der Wundheilung der Diabetiker</b>			
	<b>Kontrolle</b>	<b>Therapie</b>	<b>Gesamt</b>
n	2	3	5
Mittelwert	21,5	21,7	21,6
SD	6,4	5,7	5,1
Minimum	17,0	17,0	17,0
Q1	19,2	18,5	17,0
Median	21,5	20,0	20,0
Q3	23,8	24,0	26,0
Maximum	26,0	28,0	28,0
k. A.	3	2	5

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

Die Daten aus den Tabellen werden durch **Abbildung 11** veranschaulicht. Der Boxplot zeigt die Verteilung der Werte für die Hauptzielgröße „Dauer der Wundheilung“ nach Behandlungsgruppen und nach der Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ geordnet. Den Werten aus den Tabellen entsprechend lassen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppe erkennen. Der Vergleich

zwischen Nicht-Diabetikern und Diabetikern lässt ebenfalls keinen Einfluss der Krankheit auf das Ergebnis erahnen.



**Abbildung 11: Dauer der Wundheilung (Boxplot mit Stratifikation)**

Ob die Behandlungsgruppe und der Diabetes zusammen einen Effekt auf die Hauptzielgröße haben, zeigt der Interaktionsplot (**Abbildung 12**). Die Mittelwertlinien für Diabetiker und Nicht-Diabetiker verlaufen fast parallel. Daraus lässt sich folgern, dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Interaktion zwischen der Stratifikationsgröße und der Behandlungsgruppe und auch keinen gemeinsamen Effekt auf die Hauptzielgröße gab. Der p-Wert dafür lag bei 0,70 und war somit nicht signifikant.

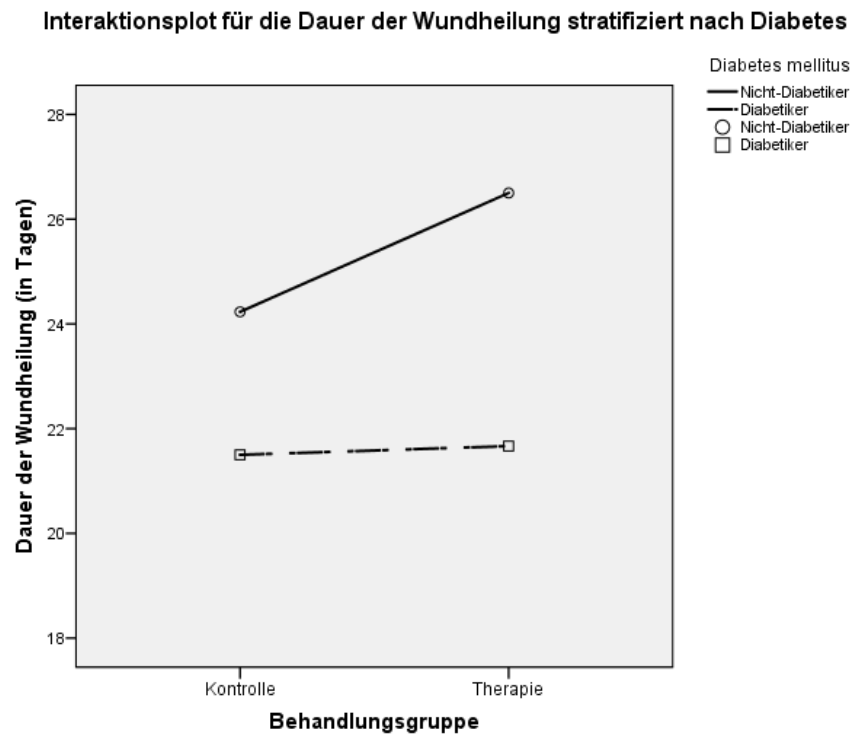


Abbildung 12: Interaktionsplot Dauer der Wundheilung

### 3.2.3 Analyse Dauer der Wundheilung

Die statistische Analyse der Werte für die Hauptzielgröße ergibt ein eindeutiges Ergebnis: Der p-Wert von 0,33 zeigt zusammen mit dem Konfidenzintervall (-1,98; 6,00) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und somit keinen Einfluss des Therapiegerätes auf die Dauer der Wundheilung. Die mutmaßliche Effektstärke liegt bei 2. Diese bedeutet eine geschätzte effektive Verlängerung der Heilungszeit der Spalthauttransplantate um 2 Tage. Das Konfidenzintervall macht jedoch deutlich, dass eine Verkürzung der Dauer der Wundheilung um 2 Tage oder sogar eine Verlängerung um 6 Tage statistisch genauso möglich sind. Die Stratifikation wurde wie oben in Kapitel 2.12 in die Analyse mit einbezogen.

Tabelle 8: Exakter Wilcoxon Mann-Whitney-U-Test Dauer der Wundheilung

Variable	Z	p-Wert	95% KI
Dauer der Wundheilung	-0,98	0,33	(-1,98; 6,00)

### 3.3 Auswertung der Begleitgrößen

Analog zu Kapitel 3.2 sollen hier die Begleitgrößen betrachtet werden. Zuerst erfolgt die Statistik der „Größe der Blutkruste“, dann die der Größe „Erosiver Wundgrund“. Dies sind die beiden einzigen Begleitgrößen, da im Verlauf der Wundheilung keine anderen Besonderheiten im Zusammenhang mit dem Heilungsverlauf auftraten und von den Studienteilnehmern notiert wurden.

#### 3.3.1 Größe der Blutkruste ohne Stratifikation

Die Betrachtung der Größe der Blutkruste in den beiden Behandlungsgruppen ohne Stratifikation ergibt keinen Hinweis auf einen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe. Die Mittelwerte (14,3% gegenüber 11,3%) und Mediane (7,3% gegenüber 5,2%) verdeutlichen dies. Dabei fehlten die Angaben zu 6 Patienten in der Kontrollgruppe und 5 in der Therapiegruppe (siehe **Tabelle 9**).

**Tabelle 9: Größe der Blutkruste im Gesamtkollektiv**

Größe der Blutkruste im Gesamtkollektiv			
	Kontrolle	Therapie	Gesamt
n	19	20	39
Mittelwert	14,3	11,3	12,8
SD	19,7	12,1	16,1
Minimum	0,1	0,0	0,0
Q1	2,1	1,2	2,0
Median	7,3	5,2	5,8
Q3	14,3	20,7	17,6
Maximum	74,9	36,7	74,9
k. A.	6	5	11

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

Minimum und Maximum lagen in der Kontrollgruppe sehr weit auseinander (0,1% und 74,9%). Das stellt auch der Boxplot da (**Abbildung 13**). Dabei fällt auf, dass die Quartilen mit 2,1% und 14,3% nah beieinander liegen. Das große Intervall kommt allein durch die 3 folgenden Ausreißer zustande: 42,4%; 45,7% und 74,9%.

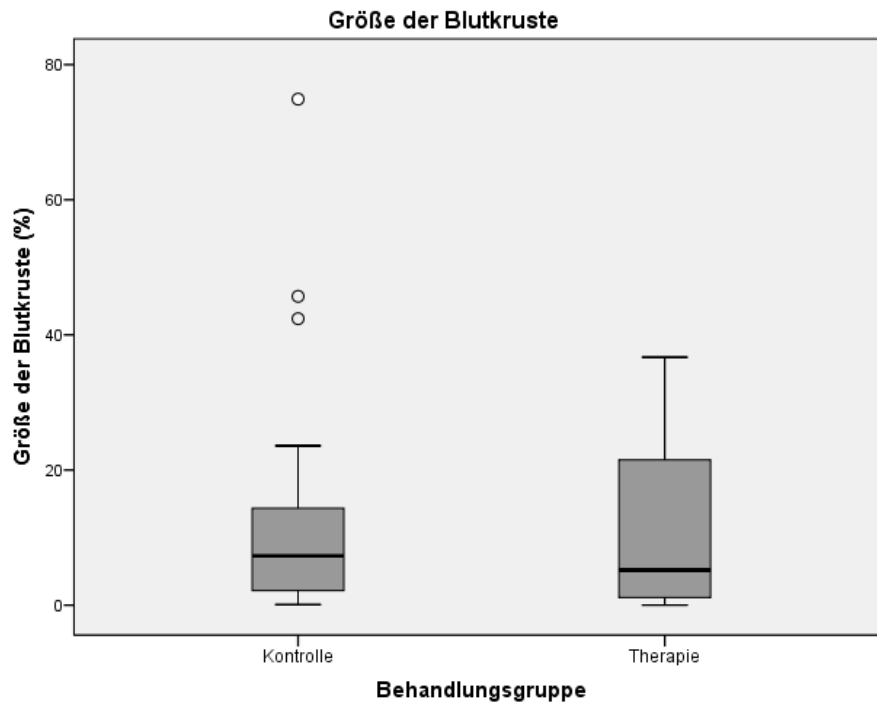


Abbildung 13: Größe der Blutkruste (Boxplot ohne Stratifikation)

Die oben genannten Mittelwerte für die Behandlungsgruppen unterscheiden sich deutlich von den Medianen. Das legt eine schiefe Verteilung der Größe der Blutkruste nahe. Bestätigt wird dies durch ein Histogramm mit Verteilungskurve (Abbildung 14). Dort wird deutlich, dass sich die Verteilung der Begleitgröße in beiden Gruppen dem Nullpunkt annähert.

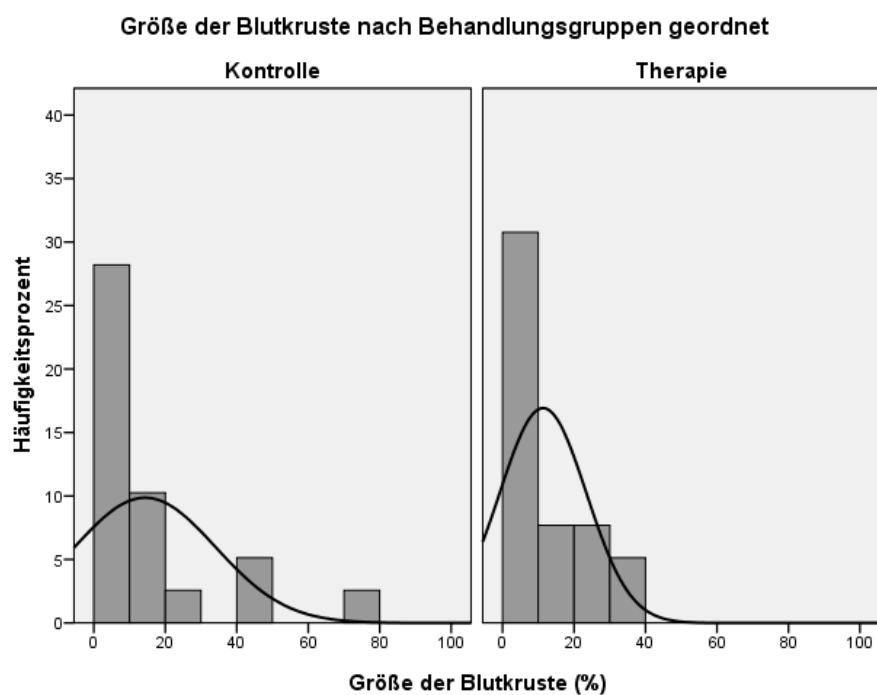


Abbildung 14: Größe der Blutkruste (Histogramm ohne Stratifikation)

### 3.3.2 Größe der Blutkruste mit Stratifikation bei Diabetes mellitus

Nach der Stratifikation beträgt der Mittelwert für die Größe der Blutkruste 15,9% in der Kontrollgruppe und 13,5% in der Therapiegruppe. Die Mediane sind 7,7% bzw. 10,7%. Das Intervall für die Begleitgröße in der Kontrollgruppe der Nicht-Diabetiker ist mit Stratifikation genauso breit wie ohne. Der Vergleich von Mittelwerten und Medianen legt nahe, dass die Werte ebenfalls schief verteilt sind wie bei Betrachtung des Gesamtkollektives. Insgesamt zeigen sich bei den Nicht-Diabetikern keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen. Alle statistischen Werte dafür finden sich in **Tabelle 10**.

**Tabelle 10: Größe der Blutkruste bei Nicht-Diabetikern**

<b>Größe der Blutkruste bei Nicht-Diabetikern</b>			
	<b>Kontrolle</b>	<b>Therapie</b>	<b>Gesamt</b>
n	15	16	31
Mittelwert	15,9	13,5	14,7
SD	21,5	12,6	17,2
Minimum	0,1	0,0	0,0
Q1	2,5	2,0	2,2
Median	7,7	10,7	8,9
Q3	14,3	24,1	21,5
Maximum	74,9	36,7	74,9
k. A.	5	4	9

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

Bei den Diabetikern ergibt sich beim Vergleich der Mittelwerte ein deutlicher Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe (8,4% gegenüber 2,6%). Der Median liegt in beiden Behandlungsgruppen allerdings deutlich näher beieinander (4,7% gegenüber 2,1%). Auffällig ist auch das kleine Intervall für die Größe der Blutkruste in der Therapiegruppe bei den Diabetikern. Das Minimum beträgt 0,7% und das Maximum 5,3% (Tabelle 11). Zu beachten sind allerdings wie bei der Hauptzielgröße auch die kleine Gruppengröße mit 4 Patienten pro Behandlungsgruppe und die hohe Zahl an fehlenden Angaben für die Begleitgröße mit insgesamt 9 Nicht-Diabetikern und 2 Diabetikern (**Tabellen 10** und **11**).

Tabelle 11: Größe der Blutkruste bei Diabetikern

Größe der Blutkruste bei Diabetikern			
	Kontrolle	Therapie	Gesamt
n	4	4	8
Mittelwert	8,4	2,6	5,5
SD	10,5	2,3	7,7
Minimum	0,8	0,7	0,7
Q1	1,7	0,7	0,8
Median	4,7	2,1	2,8
Q3	11,4	4,0	5,8
Maximum	23,6	5,3	23,6
k. A.	1	1	2

SD – Standardabweichung; k. A. - keine Angabe

In den Boxplots (**Abbildung 15**) werden die Werte aus den Tabellen noch einmal veranschaulicht. Dabei bestätigt sich der Verdacht eines fehlenden Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen auch nach der Stratifikation. Der Interaktionsplot (**Abbildung 16**) zeigt, dass die Mittelwertlinien für Diabetiker und Nicht-Diabetiker fast genau parallel verlaufen. Eine Interaktion zwischen der Stratifikationsgröße und den Behandlungsgruppen ist somit sehr unwahrscheinlich, was auch durch den p-Wert aus der Varianzanalyse unterstrichen wird ( $p = 0,79$ ).

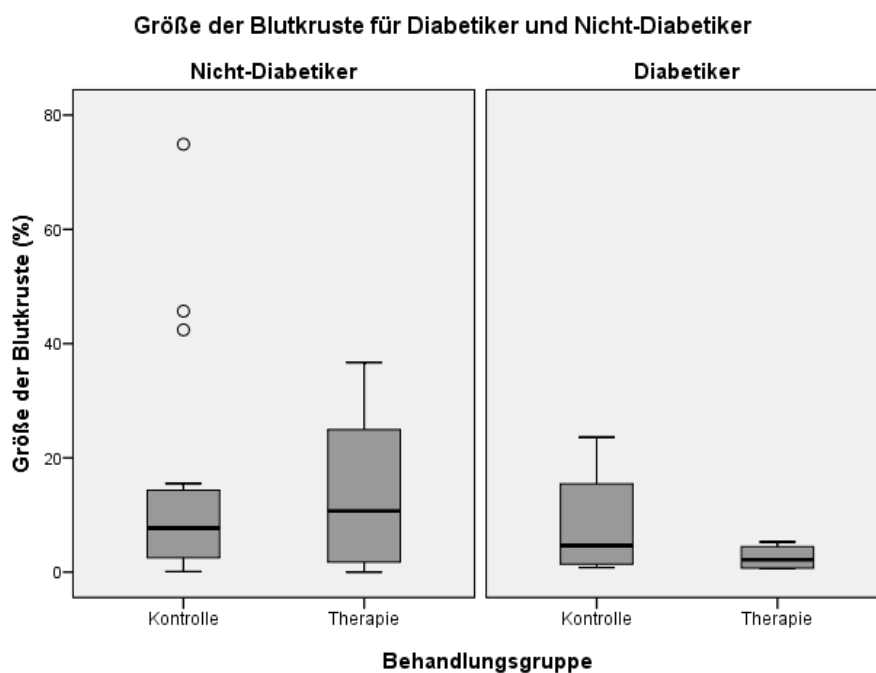
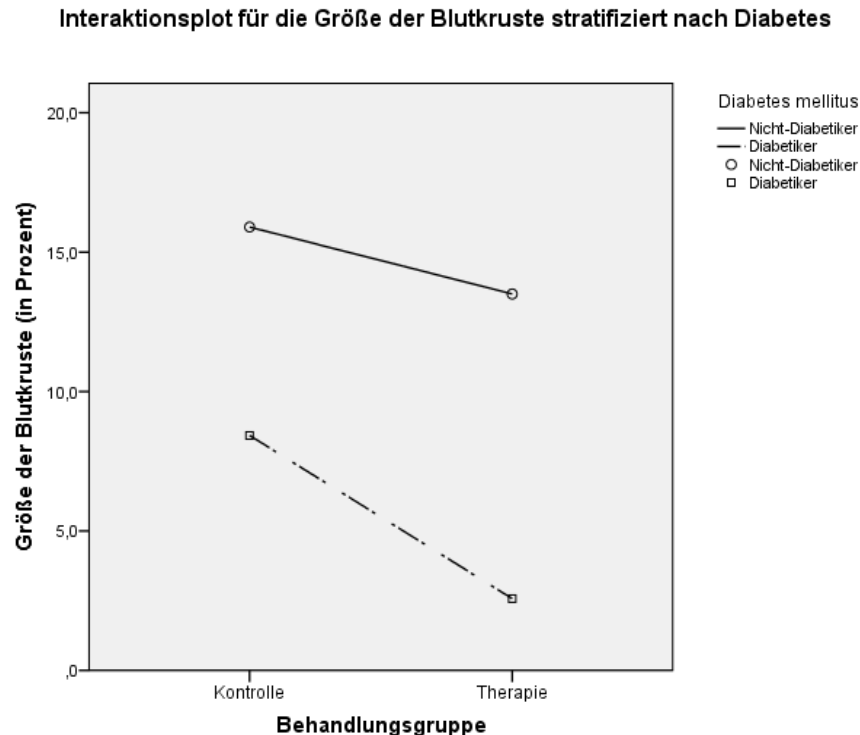


Abbildung 15: Größe der Blutkruste (Boxplot mit Stratifikation)



**Abbildung 16: Interaktionsplot Größe der Blutkruste**

### 3.3.3 Analyse Größe der Blutkruste

Die statistische Analyse der Werte für die Größe der Blutkruste ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe. Der p-Wert betrug 0,7 bei einem Konfidenzintervall von -6,58% bis 4,48% (**Tabelle 12**). Die mutmaßliche Effektstärke zeigt eine Verkleinerung der Größe der Blutkruste um 0,78%. Das entspricht praktisch keinem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Legt man das Konfidenzintervall zu Grunde beträgt die Verkleinerung maximal 6,58%. Eine Vergrößerung der Kruste um 4,48% kann dabei nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte dabei genauso wie bei der Hauptzielgröße in Kapitel 3.2.3 unter Berücksichtigung der Stratifikation.

**Tabelle 12: Exakter Wilcoxon Mann-Whitney-U-Test Größe der Blutkruste**

Variable	Z	p-Wert	95% KI
Größe der Blutkruste	0,40	0,70	(-6,58; 4,48)

### 3.3.4 Erosiver Wundgrund ohne Stratifikation

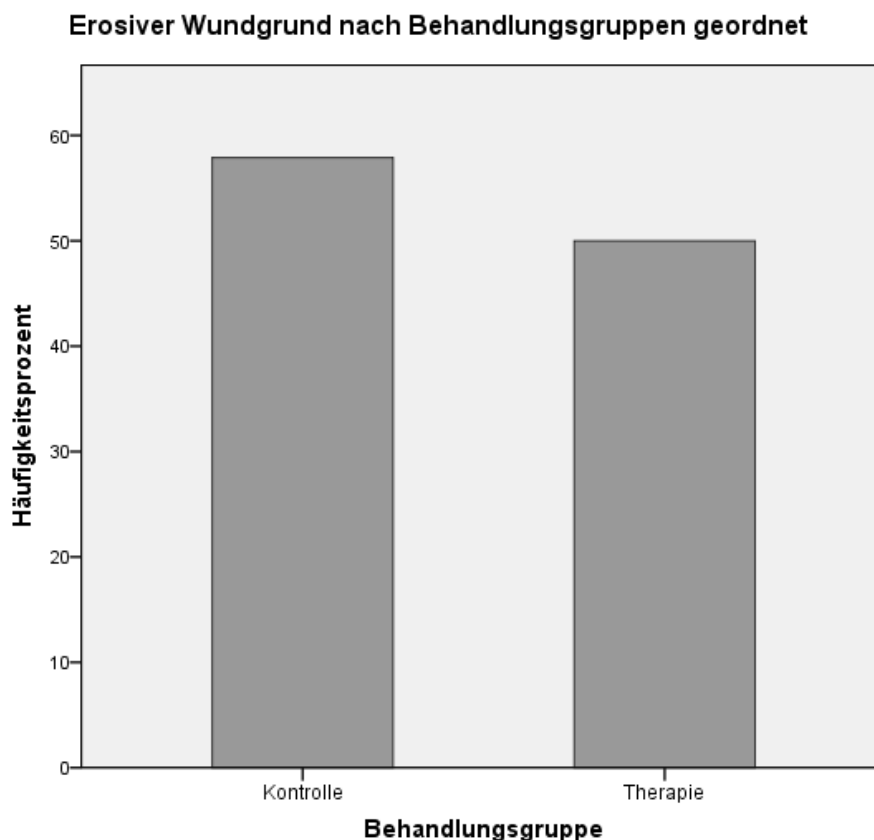
Die zweite Begleitgröße „Erosiver Wundgrund“ ist im Gegensatz zu den oben genannten Größen nominalskaliert und nicht intervallskaliert. Dadurch erklären sich die Unterschiede bezüglich Abbildungen, Tabellen und den bei der Analyse verwendeten statistischen Tests. Genauere Information finden sich oben in Kapitel 2.12.2.



Die Frage, ob der Wundgrund der Spalthautentnahmestellen überwiegend erosiv war, ließ sich im Gesamtkollektiv in der Kontrollgruppe bei 11 von 19 (57,9%) und in der Therapiegruppe bei 10 von 20 (50,0%) mit „ja“ beantworten (**Tabelle 13**). Die absoluten Prozentzahlen zeigen sich auch in **Abbildung 17**. Sowohl die Werte aus der Tabelle als auch das Balkendiagramm geben keinen Hinweis auf einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Patienten mit einem erosiven Wundgrund sind in beiden Gruppen etwa gleich verteilt.

**Tabelle 13: Erosiver Wundgrund im Gesamtkollektiv**

Erosiver Wundgrund im Gesamtkollektiv	Kontrolle - n (%)	Therapie - n (%)	Gesamt - n (%)
	nein	8 (42,1)	10 (50,0)
ja	11 (57,9)	10 (50,0)	21 (53,9)



**Abbildung 17: Erosiver Wundgrund (Balkendiagramm ohne Stratifikation)**

### 3.3.5 Erosiver Wundgrund mit Stratifikation nach Diabetes mellitus

Nach der Stratifikation ergaben sich für die Gruppe der Nicht-Diabetiker nur leichte Veränderungen. In der Kontrollgruppe hatten nun weniger als 50% der Patienten (n = 7) einen erosiven Wundgrund, in der Therapiegruppe waren es mehr (56,2%; n = 9) (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Erosiver Wundgrund bei Nicht-Diabetikern

Erosiver Wundgrund bei Nicht-Diabetikern	Kontrolle - n (%)		Therapie - n (%)	Gesamt - n (%)
	nein	8 (53,3)	7 (43,8)	15 (48,4)
ja	7 (46,7)	9 (56,2)	16 (51,6)	

Die Diabetiker in der Kontrollgruppe hatten alle einen erosiven Wundgrund (100%; n = 4). In der Therapiegruppe ist das Verhältnis andersherum. Dort standen 3 Patienten ohne 1 mit erosivem Wundgrund gegenüber (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Erosiver Wundgrund bei Diabetikern

Erosiver Wundgrund bei Diabetikern	Kontrolle - n (%)		Therapie - n (%)	Gesamt - n (%)
	nein	0 (0,0)	3 (75,0)	3 (37,5)
ja	4 (100,0)	1 (25,0)	5 (62,5)	

In **Abbildung 18** wird dieses Verhältnis noch deutlicher sichtbar. Bei den Nicht-Diabetikern ist auf den ersten Blick kein Einfluss des Therapiegeräts auf die Begleitgröße zu erkennen. Bei den Diabetikern ergibt sich ein großer Unterschied. Eine genaue Analyse dessen erfolgt im Anschluss in Kapitel 3.3.6. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind auch wieder fehlende Patientendaten und kleine Gruppengrößen zu beachten. Im Gesamtkollektiv konnten zu 6 Patienten in der Kontrollgruppe und 5 in der Therapiegruppe keine Angaben gemacht werden. Nach Stratifikation ergab sich bei den Diabetikern eine Gruppengröße von nur je 4 Studienteilnehmern.

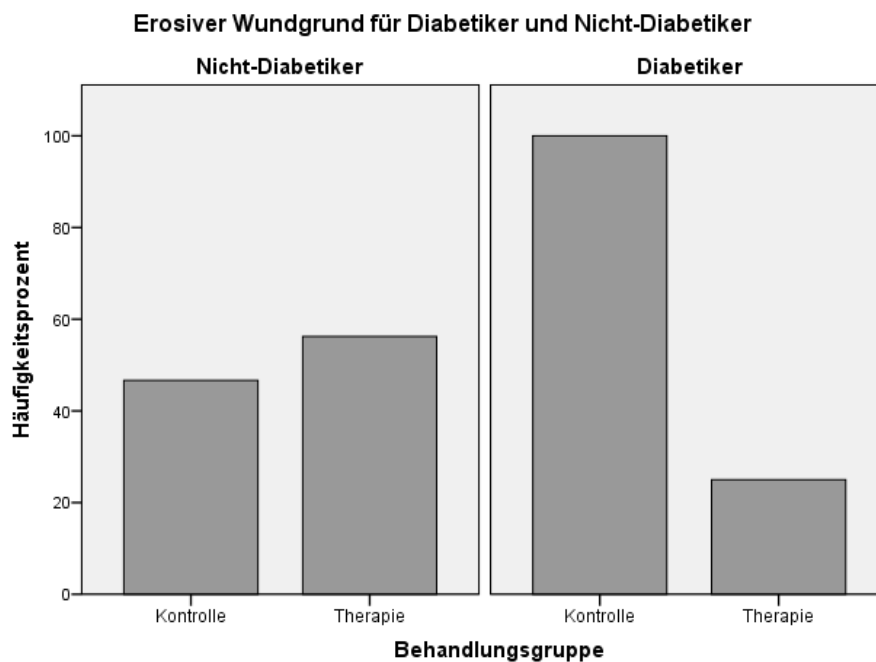


Abbildung 18: Erosiver Wundgrund (Balkendiagramm mit Stratifikation)

### 3.3.6 Analyse Erosiver Wundgrund

Alle statistischen Werte für die folgende Analyse finden sich in **Tabelle 16**. Die binäre logistische Regressionsanalyse zeigte keinen Einfluss des Therapiegeräts Somagen® Master auf die Begleitgröße „Erosiver Wundgrund“. Der p-Wert betrug 0,63 und war damit nicht signifikant. Die Stärke des Effekts wird bei dem angewandten Test durch das Odds Ratio (OR) angegeben. Für die Behandlungsgruppen und damit das Therapiegerät ergab sich ein OR von 0,73. Das Konfidenzintervall für diesen Wert schloss die 1 mit ein (0,21 bis 2,59). Auch die Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ hatte keinen Einfluss auf die Erosivität des Wundgrundes. Der p-Wert war nicht signifikant (0,59), das OR betrug 1,56 und das Konfidenzintervall schloss Werte von 0,32 bis 7,72 ein. Ob es eine Interaktion zwischen der Stratifikationsgröße und der Behandlungsgröße gab konnte aus statistischen Gründen, die in Kapitel 2.12 näher erläutert werden, nicht erfolgen.

**Tabelle 16: Binäre logistische Regressionsanalyse Erosiver Wundgrund**

<b>Erosiver Wundgrund</b>			
	<b>Behandlungs- gruppe</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Konstante</b>
Regressions- koeffizient B	-0,32	0,44	0,23
Standardfehler	0,65	0,82	0,49
p-Wert	0,63	0,59	0,64
OR	0,73	1,56	1,26
95% KI für OR			
Untere Grenze	0,21	0,32	
Obere Grenze	2,59	7,72	

## 4. Diskussion

In Kapitel 1.7 wurden verschiedene Fragen formuliert unter deren Gesichtspunkt die oben beschriebenen Studienergebnisse diskutiert werden sollen. Außerdem soll eine Besprechung des Methodenteils erfolgen.

### 4.1 Verkürzt die Cell Information Therapy (CIT) die Wundheilungszeit an Spalthautentnahmestellen?

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die CIT die Wundheilungszeit von Spalthautentnahmestellen verkürzt. Im Gesamtkollektiv betrug die Heilungszeit ohne Stratifikation in der Kontrollgruppe 23,8 Tage und in der Therapiegruppe 25,6. Auf den ersten Blick scheint es sogar einen kleinen Vorteil für die Patienten zu geben, die nicht mit einem EMF behandelt worden sind. Die mutmaßliche Effektstärke unterstützt diese Vermutung, denn sie beträgt 2 Tage. Das bedeutet in diesem Fall, dass das Therapiegerät die Wundheilung im Schnitt um 2 Tage verlängert. Das Konfidenzintervall zeigt unter Miteinbeziehung der Stratifikation, dass die CIT die Dauer der Wundheilung im besten Fall um etwa 2 Tage verkürzt. Alle Veränderungen, die darüber hinausgehen sind sehr unwahrscheinlich. Auf der anderen Seite ist es aber genau so möglich, dass die Heilungszeit durch die Therapie um 6 Tage verlängert wird. Am Ende macht die statistische Auswertung deutlich, dass eine Verkürzung der Dauer der Wundheilung durch die CIT nicht nur nicht gezeigt werden konnte, sie ist sogar sehr unwahrscheinlich. Im Gegenzug von einer Verlängerung der Heilungszeit auszugehen wäre statistisch trotzdem nicht begründbar.

Die **Tabellen 6** und **7** zeigen einen sichtbaren Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Die Dauer der Wundheilung betrug in der Gruppe der Diabetiker im Durchschnitt 21,6 Tage. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker waren es immerhin 25,4 Tage. Die Varianzanalyse und der Interaktionsplot (**Abbildung 12**) konnten allerdings weder einen signifikanten Einfluss der Stratifikationsgröße auf die Hauptzielgröße nachweisen, noch eine Interaktion selbiger mit der Behandlungsgruppe. Nach klinischer Erfahrung würde man auch eher ein Ergebnis erwarten, dass eine längere Heilungszeit in der Gruppe der Diabetiker zeigt und nicht andersherum. Die Ursache für dieses paradoxe Ergebnis ist am ehesten in der kleinen Gruppengröße zu suchen und der Tatsache, dass einige Patienten wegen fehlender Angaben aus der Auswertung ausscheiden mussten. Die Besprechung anderer möglicher Störfaktoren folgt in Kapitel 4.3.

## 4.2 Verändert die CIT den Verlauf der Wundheilung?

Um diese Frage zu beantworten wurden in dieser Studie wie oben beschrieben „Größe der Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“ als Begleitgrößen erhoben.

### 4.2.1 Größe der Blutkruste

Die statistische Auswertung konnte keinen signifikanten Einfluss der CIT auf die Größe der Blutkruste nachweisen. Bei Betrachtung des Gesamtkollektives war die Größe der Blutkruste in der Kontrollgruppe 14,3% der Wundgröße und in der Therapiegröße 11,3%. Dieser Unterschied war auch mit Einbeziehung der Stratifikationsgröße nicht signifikant. Wie oben beschrieben ist die mutmaßliche Effektstärke eine Verkleinerung der Blutkruste um 0,78% durch den Einsatz des Somagen® Master. Das Konfidenzintervall zeigt an, dass eine Verkleinerung um 6,58% ebenso wenig ausgeschlossen werden kann wie eine Vergrößerung um 4,48%. Ein Schrumpfen der Blutkruste um mehr als 6,58% ist sehr unwahrscheinlich. Alles in allem macht die statistische Auswertung deutlich, dass es wahrscheinlich keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Größe der Blutkruste gab. Von einer Tendenz in die eine oder die andere Richtung kann auf Grundlage der ermittelten Werte nicht gesprochen werden.

Ein Einfluss der Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ auf die Größe der Blutkruste konnte in der Varianzanalyse und dem Interaktionsplot (**Abbildung 16**) nicht nachgewiesen werden. Auch auf eine Interaktion zwischen der Stratifikationsgröße und den Behandlungsgruppen gibt es statistisch keinen Hinweis. Es ist allerdings auffällig, dass die Größe der Blutkruste im Durchschnitt in der Gruppe der Diabetiker mit 5,5% deutlich kleiner war als die der Nicht-Diabetiker (14,8%). Auch wenn letztendlich wie oben beschrieben keine Signifikanz dieses Unterschiedes nachgewiesen werden konnte, kann man schwer sagen, ob dies nicht doch eine klinisch relevante Differenz ist. Ein direkter Effekt der Krankheit auf die Blutungszeit ist bis jetzt nicht bekannt. Am ehesten kann man die kleine Patientenzahl in den Gruppen und die Tatsache, dass zu einigen Patienten keine Angaben existierten, für dieses Ergebnis verantwortlich machen.

### 4.2.2 Erosiver Wundgrund

Die logistische Regressionsanalyse konnte keinen signifikanten Einfluss der CIT auf die Beschaffenheit des Wundgrundes nachweisen. Der Anteil an Patienten mit einem überwiegend erosiven Wundgrund ist in allen Gruppen nahezu gleich verteilt (**Tabellen 13 bis 15**). Die mutmaßliche Effektstärke, berechnet als Odds-Ratio, beträgt 0,73. Dies bedeutet, dass die Chance für einen Patienten in der Therapiegruppe einen überwiegend erosiven Wundgrund zu haben um den Faktor 0,73 verringert ist

gegenüber der Kontrollgruppe. Das Konfidenzintervall (0,21 bis 2,59) ist allerdings so breit, dass daraus keine Aussage für oder gegen die Wirksamkeit des Somagen® Master für diese Begleitgröße abzuleiten ist. Die Breite kommt am ehesten durch die kleine Anzahl an Studienteilnehmern zu Stande.

Für die Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Beschaffenheit des Wundgrundes nachgewiesen werden. Das Konfidenzintervall für das OR (0,32 bis 7,72) ist so breit, dass man von keiner suffizienten Effektstärke der CIT ausgehen kann.

#### **4.2.3 Fazit**

Weder für „Größe der Blutkruste“ noch für „Erosiver Wundgrund“ konnte ein signifikanter und klinisch relevanter Effekt der CIT nachgewiesen werden. Ein Diabetes mellitus scheint auf dieses Ergebnis keinen Einfluss zu haben

Die Frage inwieweit das Therapiegerät den Verlauf der Wundheilung beeinflusst, ist damit allerdings nur zum Teil beantwortet. Denn die Begleitgrößen wurden nur an Tag 9 und nicht im Verlauf gemessen. Sie bilden damit zwar die Wundverhältnisse in der Klinik ab, da an Tag 9 bei den meisten Patienten die Entlassung erfolgte, allerdings können einzelne Veränderungen im Heilungsverlauf von den Tagen 1 bis 8 nicht völlig ausgeschlossen werden. Andere Wundkriterien wie Narben- oder Erythembildung werden durch die beiden Begleitgrößen nicht abgebildet, da sie in den frühen Phasen der Wundheilung noch keine Rolle spielen. Um diese Kriterien suffizient abzubilden, wäre ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nötig gewesen (Danielsen et al. 2013). Eine solche Ausweitung der Untersuchung war unter den klinischen Bedingungen, unter denen diese Arbeit entstanden ist, allerdings nicht durchführbar.

### **4.3 Einfluss der Störfaktoren**

„Therapeutische Blutverdünnung“, „venöse Nebendiagnosen“ und „Antibiotika“ unterschieden sich signifikant oder zumindest klinisch relevant zwischen den Behandlungsgruppen. Deswegen könnten sie einen Einfluss auf die verschiedenen Messgrößen gehabt haben. Wie oben in Kapitel 2.12 bereits erwähnt, ist die Gesamtzahl an Patienten zu klein, um eine definitive Aussage über den Effekt der genannten Störgrößen auf die Hauptzielgröße und die Begleitgrößen zu treffen. Trotzdem sind diese Störfaktoren wichtig und sollen an dieser Stelle diskutiert werden.

#### **4.3.1 Therapeutische Blutverdünnung**

Der Störfaktor „therapeutische Blutverdünnung“ weist im Gesamtkollektiv und der Untergruppe „Hauptzielgröße“ zwischen den Behandlungsgruppen einen signifikanten Unterschied auf. In der Untergruppe „Begleitgrößen“ war keine Signifikanz

nachweisbar. Trotzdem stand bei der Auswertung 1 Patient aus der Therapiegruppe 6 Patienten aus der Kontrollgruppe gegenüber, was eine klinische Relevanz des Unterschieds wahrscheinlich macht. Am wichtigsten ist der störende Einfluss sicherlich für die Größe der Blutkruste. Vergleicht man die absoluten Prozentzahlen aus **Tabellen 9 bis 11** mit der Verteilung des Störfaktors, so fällt auf, dass die durchschnittlich größere Blutkruste in der Kontrollgruppe mit einer höheren Anzahl an Patienten mit einer therapeutischen Blutverdünnung zusammenfällt. Wäre der Störfaktor in beiden Gruppen gleich verteilt gewesen, ist davon auszugehen, dass sich der Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Begleitgröße aufgehoben hätte. Von einem Einfluss auf das Gesamtergebnis der Studie ist dennoch nicht auszugehen.

Auch auf die „Dauer der Wundheilung“ könnte die Ungleichverteilung des Störfaktors einen Einfluss gehabt haben. Allgemein erhöhen blutverdünnende Medikamente bei der postoperativen Wundheilung das Risiko für Blutungen und Hämatome. Mit diesem Risiko steigt auch die Gefahr von Wundinfektionen und verzögerter Heilung (Sindali et al. 2013). Eine genaue Gleichverteilung des Störfaktors hätte in dieser Studie allerdings wohl kaum zu einem messbaren signifikanten Effekt der CIT auf die Dauer der Wundheilung geführt. In der Kontrollgruppe, die mit 33,3% einen hohen Anteil an Patienten mit einer therapeutischen Blutverdünnung hatte, zeigte sich die Heilungszeit im Mittel um 2 Tage verkürzt gegenüber der Therapiegruppe (0%).

#### **4.3.2 Venöse Nebendiagnose**

Von den 19 Studienteilnehmern mit einer venösen Nebendiagnose hatten 6 eine Varikosis (davon 3 schon operiert) und 13 eine CVI mit oder ohne Varikosis (2 schon operiert). Diese Patienten fanden sich im Gesamtkollektiv und in der Untergruppe „Hauptzielgröße“ sehr viel häufiger als in der Therapiegruppe (12 bzw. 10 gegenüber 7 bzw. 5 Patienten). Genannte Pathologien führen vor allem am Unterschenkel und am Knöchel zu Wundheilungsstörungen. An den Spalthautentnahmestellen am Oberschenkel und Gesäß ist dies ebenfalls anzunehmen, wenn auch in kleinerem Maße. Das Gesamtergebnis ist allerdings so eindeutig, dass eine genaue Gleichverteilung des Störfaktors wahrscheinlich keinen signifikanten Effekt gehabt hätte.

#### **4.3.3 Antibiotika**

Im Gesamtkollektiv erhielten 11 Patienten aus der Therapiegruppe Antibiotika, in der Kontrollgruppe 17 Patienten. Gründe dafür waren Begleitinfektionen, eine Infektion des Transplantats oder eine Infektionsprophylaxe. Eine Infektion der Entnahmestelle lag jedoch bei keinem Patienten vor. Deswegen ist eine Einflussnahme der Medikamente auf diese nur schwer zu beurteilen. Da zudem die eingesetzten

Antibiotikagruppen und die Dosis der Medikamente im Gesamtkollektiv nicht einheitlich waren, ist ein Effekt auf das Studienergebnis folglich eher spekulativer Natur. Außerdem war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in den Untergruppen nicht mehr so prägnant wie im Gesamtkollektiv.

#### **4.3.4 Fazit**

Zusammenfassend lässt sich anmerken, dass die genannten Störfaktoren mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen entscheidenden Einfluss auf die einzelnen Messgrößen hatten. Es fällt zwar auf, dass in der Kontrollgruppe mehr Patienten mit Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen vorhanden waren. Allerdings sind die Studienergebnisse so eindeutig und die Konfidenzintervalle der einzelnen Messgrößen so breit, dass eine Veränderung der Signifikanzen zu Gunsten der Kontrollgruppe unwahrscheinlich ist.

### **4.4 Welche Aussagen kann man ausgehend von den Erkenntnissen dieser Arbeit über die biologische Wirksamkeit von EMFs im Allgemeinen treffen?**

Die Studienergebnisse zeigen, dass die CIT die Heilungszeit bei den Entnahmestellen der Spalthauttransplantate nicht verkürzt und auch auf Wundspezifika wie die Größe der Blutkruste oder die Beschaffenheit des Wundgrundes keinen Einfluss hat. Ob es legitim ist auf Grundlage dieser Ergebnisse zu behaupten, dass ein ELF-EMF gar keine Wirkung auf die Wundheilung oder sogar generell keine Wirkung auf den menschlichen Körper haben kann, soll im Folgenden diskutiert werden.

#### **4.4.1 Vergleich der Ergebnisse mit anderen klinischen Studien**

In Kapitel 1.5.3 wurden zahlreiche klinische Studien genannt, die eine Wirksamkeit von elektromagnetischen Feldern zur Steigerung der Wundheilung nahe legen. Nur die Studie von Visan et al. aus dem Jahr 2007 lässt sich dabei direkt mit dieser Studie vergleichen, da dort das gleiche Therapiegerät verwendet wurde. In der Veröffentlichung finden sich allerdings keine Hinweise darauf, dass es eine Kontrollgruppe gab oder eine ordentliche statistische Auswertung. Zudem wird die genaue Anzahl der Heilungstage nur für einzelne Patienten und nicht für das gesamte Kollektiv angegeben, und die Beschreibung des Studiendesigns ist sehr ungenau. Alles in allem konnte der bei Visan et al. beschriebene Nutzen der CIT durch diese Studie nicht bestätigt werden. Da es sich hier, wie oben beschrieben, um eine randomisierte, prospektive, placebokontrollierte Doppelblind-Studie handelt, kann man davon ausgehen, dass die hier präsentierten Studienergebnisse eher den tatsächlichen Nutzen der CIT widerspiegeln.



Die anderen, weiter oben genannten klinischen Studien lassen sich nicht mit den hier ermittelten Daten vergleichen, weil dort chronische Wunden wie venöse Ulcera behandelt worden sind. Auch die verwendeten Therapiegeräte unterscheiden sich deutlich: Im Gegensatz zu den hier verwendeten 0.26 bis 3.2 $\mu$ T wurden bei Jeran et al. und Ieran et al. jeweils 2700 $\mu$ T verwendet und bei Kenkre et al. 25000 $\mu$ T. Die verwendeten Frequenzen der elektromagnetischen Wellen liegen bei Jeran et al. und Ieran et al. mit 75Hz auf dem Niveau dieser Studie (0 – 101.7Hz). Kenkre et al. benutzen mit 600 und 800Hz höhere Frequenzen. Stiller et al. geben nur die elektrische Feldstärke an. Die Behandlungsdauer lag in den oben beschriebenen Studien mit 3 Monaten (Jeran et al. und Ieran et al.), 8 bis 12 Wochen (Stiller et al.) und 30 Tagen (Kenkre et al.) weit über den 10 Tagen in dieser Studie (Jeran et al. 1987; Stiller et al. 1992; Kenkre et al. 1996). Dies ist sicherlich unter anderem bedingt durch den Fokus auf chronischen Wundheilungsstörungen bei venösen Ulcera. Trotz der genannten Unterschiede gehören diese Arbeiten zur Standardliteratur zum Thema ELF-EMF und Wundheilung und müssen deswegen an dieser Stelle besprochen werden. Die Ergebnisse dieser Studien waren alle weitgehend positiv. Daraus kann man allerdings nicht schließen, dass die hier gezeigten Studienergebnisse besser ausgefallen wären, wenn man eine höhere magnetische Flussdichte und eine längere Behandlungsdauer gewählt hätte. Ein solcher Schluss wäre reine Spekulation, und es gibt zu diesem Zeitpunkt keine theoretischen oder experimentellen Hinweise darauf, dass dem anders wäre. Genauere Angaben über theoretische Hintergründe zur Behandlung mit PEMFs werden weiter unten in Kapitel 4.3.3 diskutiert. Die genannten klinischen Studien über die Wirksamkeit eines PEMFs bei venösen Ulcera wurden 2013 in einer Metaanalyse von Aziz et al. untersucht. Dabei wurde die Studie von Jeran et al. wegen fehlender Randomisierung von der Analyse ausgeschlossen. Die Autoren dieser Arbeit kamen am Ende zu dem Schluss, dass es aktuell keine hochqualitativen Hinweise darauf gebe, dass die Heilung von venösen Ulcera durch die Therapie mit EMFs beschleunigt wird (Aziz et al. 2013). Dies ist wahrscheinlich ein Grund dafür, warum eine solche Behandlung bis heute keine breite Anwendung in der Therapie von venösen Ulcera gefunden hat.

#### **4.4.2 Vergleich der Ergebnisse mit experimentellen Studien**

Die oben in Kapitel 1.5.2 genannten Studien über die Wirkung von PEMFs auf die Wundheilung im Tierversuch geben alle Hinweise, dass es eine Steigerung der Wundheilung tatsächlich geben kann. Dadurch, dass in dieser Studie keine Verbesserung der Wundheilung durch ein PEMF gezeigt werden konnte, verlieren jene Ergebnisse aber an Bedeutung. Es muss allerdings festgehalten werden, dass sich,

ähnlich wie in den klinischen Studien, die eingesetzten Behandlungsgeräte von dem Somagen® Master unterscheiden. In den 4 verschiedenen Studien werden magnetische Flussdichten von 1.2mT bis 800mT eingesetzt. Das hier verwendete Therapiegerät erzeugt maximal 3.2µT. Die Werte für die Pulsdauer können leider nicht verglichen werden, weil dazu die Information in den Herstellerangaben zum Somagen® Master fehlt. Die gesamte Behandlungszeit (also alle einzelnen Therapiesitzungen zusammen genommen) waren in allen Studien länger als in dieser. Die Differenz fällt allerdings insgesamt nicht so deutlich aus wie bei den klinischen Studien. Dies kommt sicherlich unter anderem dadurch zustande, dass in den in vivo Studien akute Wunden und keine chronischen behandelt wurden. Es bleibt allerdings zu bemerken, dass zur Erzeugung einer Wundfläche in den Tierversuchen Vollhaut entnommen wurde und keine Spalthaut (Athnasiou et al. 2007; Callaghan et al. 2008; Matic et al. 2009; Goudarzi et al. 2010). Insgesamt zeigen die genannten Studien allesamt eine verbesserte Wundheilung durch die Behandlung mit einem PEMF (wie oben in Kapitel 1.5.2 beschrieben). Es gibt aber auch Tierversuche, die keinen Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe nachweisen konnten. In einer Studie von Milgram et al. aus dem Jahr 2004 wurden 20 Ratten, denen ein Vollhauttransplantat entnommen worden war, mit einem PEMF behandelt, das dem in der Studie von Athnasiou entspricht. Diese Tiere wurden mit 20 anderen Ratten, die unter denselben Bedingungen gehalten wurden, verglichen. Am Ende konnte weder bei der Heilungszeit noch bei der Wundkontraktion oder der Wundepithelisierung ein Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden (Milgram et al. 2004). In dem Review-Artikel von Costin et al., der alle genannten in vivo Studien bespricht und analysiert, wird insgesamt trotzdem von einem signifikanten Einfluss eines PEMF auf die Wundheilung ausgegangen (Costin et al. 2012). Diese Aussage konnte in dieser Studie hier nicht bestätigt werden. Ob eines der in den in vivo Studien verwendeten Behandlungsgeräte beim Menschen besser wirken würde als die CIT, ist Spekulation. Da die hier präsentierten Ergebnisse eindeutig sind und keine Tendenz zur Steigerung der Wundheilung erkennen lassen, ist dies wohl aber eher unwahrscheinlich.

Gleiches gilt für die in Kapitel 1.5.1 genannten in vitro Studien. Auch wenn die oben beschriebenen Ergebnisse einen Hinweis darauf geben, wie ein PEMF die Wundheilung steigern könnte, lässt sie der Ausgang dieser klinischen Arbeit in einem anderen Licht zu erscheinen. Falls ein PEMF tatsächlich einen Einfluss auf einzelne Komponenten der Wundheilung hat, ist dieser zumindest nicht klinisch relevant. Dies gilt auch für die einzige in vitro Studie, die das hier genutzte Therapiegerät Somagen® Master verwendet (Seeliger et al. 2014).

Eine genaue Untersuchung, welche Effekte sich durch Fehler in der Methodik erklären lassen und welche eine tatsächliche Wirkung elektromagnetischer Wellen darstellen, ist aufwändig und komplex. Allgemeine Probleme in der Methodik von vielen Experimenten mit elektromagnetischen Feldern werden zum Beispiel in einem Review von Cifra et al. aus dem Jahr 2011 beschrieben. In dieser Arbeit wird unter anderem die ungenügende Beschreibung des genutzten EMF in vielen Studien als ein wichtiger Confounder genannt (Cifra et al. 2011).

#### **4.4.3 Grundlagentheorien**

Es existieren viele Theorien darüber, wie ein EMF Einfluss auf den menschlichen Körper nimmt. Es geht dabei um die Frage, wie ein EMF in Form einer elektromagnetischen Welle biologische Materie so beeinflusst, dass es zu einer Veränderung von biologischen Prozessen kommt.

##### *4.4.3.1 Das thermische Rauschen*

Die größte Schwierigkeit, die alle Grundlagentheorien zur Beantwortung dieser Frage überwinden müssen, ist das Problem des thermischen Rauschens, das manchmal auch „kT Einschränkung“ oder auch „kT Problem“ genannt wird (Binhi und Rubin 2007; Funk et al. 2009; Cifra et al. 2011). Das thermische Rauschen bezeichnet im Allgemeinen eine Störung in elektrischen Schaltkreisen, die durch die thermischen Bewegungen (Brown'sche Molekularbewegungen) der einzelnen Ladungen entsteht. Den dadurch entstehenden Rauschstrom und die Rauschspannung kann man messen. Für die Forschung an Effekten eines ELF-EMF ist dieses Rauschen ein Problem, denn die Energie elektromagnetischer Wellen in diesem Spektrum ist kleiner als die der thermischen Bewegung. Diese lässt sich durch die Formel „ $k_b \cdot T$ “ berechnen (mit  $k_b$  – Boltzmann Konstante in Joule pro Kelvin und  $T$  – Temperatur in Kelvin). Von dieser Formel leiten sich auch die oben genannten Begriffe „kT Einschränkung“ und „kT Problem“ ab. Bei einer Zimmertemperatur von 20°C ergeben sich dafür 29meV. Dies entspricht der Energie eines Quants eines EMFs mit einer Frequenz von 6.2THz und einer Wellenlänge von 48µm (Cifra et al. 2011). Daraus lassen sich zwei Schwierigkeiten für die Forschung an ELF-EMF ableiten. Zum einen lassen sich deren Effekte nur sehr schwer direkt messen, weil sie von thermischem Rauschen überlagert werden können (Funk et al. 2009). In der gleichen Arbeit werden jedoch verschiedene Studien zitiert, die Möglichkeiten aufzeigen, wie man dieses Problem überwinden kann. Zum anderen können auch Ladungen in oder außerhalb einer menschlichen Zelle durch elektromagnetische Wellen mit einer solch niedrigen Energie nicht beeinflusst werden (Adair 2003). Ladungsverschiebungen werden aber in vielen Studien als ein Mittel beschrieben, wie ein EMF eine Zelle beeinflussen kann. Auf diesem

physikalischen Prinzip aufbauend, kann ein ELF-EMF also weder das Membranpotenzial einer Zelle noch die Bindung eines Elektrons an ein beliebiges Molekül beeinflussen. Dieser Argumentation folgend, sollten Geräte wie das Somagen® Master oder andere aus dem Bereich der ELF-EMF gar keinen Effekt auf die menschliche Zelle haben können. Seit Jahrzehnten versuchen verschiedene Wissenschaftler die „kT Einschränkung“ zu überwinden und zu zeigen, dass Zellen sehr wohl von energetisch extrem schwachen elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden können. Die Ansätze dafür sind unterschiedlich. Binhi und Rubin argumentieren in einer Arbeit von 2007, dass die „kT Einschränkung“ nicht ganz korrekt formuliert sei und dass es deswegen sehr wohl Interaktionen zwischen Molekülen und einem ELF-EMF geben könne (Binhi und Rubin 2007). Andere Autoren beschreiben Modelle, in denen die thermische Energie für ein ELF-EMF kein Hindernis mehr darstellt. Nennenswert ist dabei das Lorentz Modell von Muehsam und Pilla, Theorien zu radikalen Paarmechanismen von verschiedenen Autoren und die Theorie nach Gartzke und Lange (Timmel et al. 1998; Gartzke und Lange 2002; Simkó 2004; Simkó und Mattsson 2004, Muehsam und Pilla 2009a, 2009b). Es gibt noch viele weitere, die allerdings zum Teil widerlegt sind oder sehr kontrovers diskutiert werden. Fakt ist, dass keine dieser Theorien bis jetzt experimentell ohne Zweifel bewiesen werden konnte.

#### 4.4.3.2 Wirkungsbereiche

Bei der Analyse vieler experimenteller und klinischer Studien fällt auf, dass sich die Eigenschaften der verwendeten Therapiegeräte zum Teil stark voneinander unterscheiden und trotzdem eine Wirkung haben. Aus dieser Tatsache schlossen manche Autoren, dass es bestimmte Wirkbereiche geben müsse, die sich durch die Frequenz und/oder die magnetische Flussdichte definieren. Wie in dem Review von Markov aus dem Jahr 2005 beschrieben wird, geht diese Idee auf Arbeiten von Bawin und Ross Adey, und den Gruppen um Markov und Ukolova zurück (Markov 2005). In einer späteren Arbeit nennt der gleiche Autor 3 mögliche Wirkungsbereiche: 50 bis 100 $\mu$ T, 15 bis 20mT und 45 bis 50mT (Markov 2007). Es bleibt allerdings zu bemerken, dass diese Bereiche mutmaßlich auf einem Experiment beruhen, das mit einem statischen Magnetfeld durchgeführt wurde. Beschrieben wird es in der oben zitierten Arbeit von Markov aus dem Jahr 2005.

Auch Gartzke und Lange sind der Ansicht, dass EMFs nur in bestimmten Intervallen wirken können. Allerdings beschränken sie sich auf die Aussage, dass diese Intervalle wohl alle in einem Bereich liegen müssten mit sehr niedriger magnetischer Flussdichte (unter 1 mT) und Frequenz (8 bis 60 Hz) (Gartzke und Lange 2002). Auch die vielen

Grundlagentheorien, die im vorherigen Abschnitt genannt wurden, schließen die Existenz von solchen Wirkungsbereichen mit ein.

Da Somagen® Master liegt mit seiner maximalen magnetischen Flussdichte von 3,2 µT in keinem der von Markov genannten Wirkbereiche. Aber wie schon gesagt, gelten diese strenggenommen nur für statische magnetische Felder. Bezogen auf die oben genannte Fragestellung unterstützen die hier ermittelten Studienergebnisse eher die These, dass ELF-EMF keinen Effekt auf biologisches Gewebe haben. Ob es in ferner Zukunft einmal möglich ist, das Gegenteil zweifelsfrei zu beweisen, bleibt abzuwarten.

## **4.5 Diskussion von Material und Methoden**

### **4.5.1 Das Patientenkollektiv**

Es wurden insgesamt 53 Patienten randomisiert. Davon konnten 50 Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden. Von den 3 Patienten, die aus der Studie ausscheiden mussten, hatte einer einen ICD und zwei Patienten einen Herzschrittmacher.

Wie oben aus **Abbildung 5** ersichtlich haben 4 Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. Das entspricht 6% aller Patienten, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Zwei Fälle hingen direkt mit dem Therapiegerät zusammen. Es gab einen Defekt eines Geräts und einmal wurde das Studienprotokoll nicht erfüllt. Die beiden anderen Patienten, die die Studie abbrachen, taten dies aus Gründen, die wohl im Studiendesign begründet sind. Denn die Behandlungszeit von 9 Tagen ist nach klinischer Erfahrung länger, als ein Patient mit voller Gesundheit und ohne Komplikationen im Durchschnitt mit dieser Operation im Krankenhaus verbringen müsste. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dies einer der Gründe war, warum 2 Patienten aus der Studie freiwillig ausschieden.

### **4.5.2 Das Studiendesign**

Bis auf eine Ausnahme gab es weder klinisch relevante noch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ausnahme war das Charakteristikum „therapeutische Blutverdünnung“. Im Gesamtkollektiv war die Zahl der Patienten die gegenüber diesem Merkmal positiv waren in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Therapiegruppe um den Faktor 8 erhöht. Diese Verteilung war absoluter Zufall. Die Auswirkungen dieses Missverhältnisses werden an den entsprechenden Stellen in den Kapiteln 4.1 und 4.2 diskutiert. Die Stratifikation hat sehr gut funktioniert. Mit 5 Studienteilnehmern pro Gruppe im Gesamtkollektiv war die Verteilung absolut gleich. Auch das Verhältnis in der Untergruppe „Begleitgrößen“ war symmetrisch. Lediglich bei der Auswertung der Hauptzielgröße gab es ein Missverhältnis zwischen den

Behandlungsgruppen. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Untergruppe zur Auswertung dieser Größe statt 50 nur 32 Patienten enthielt, weil bei den entsprechenden Patienten die Wundprotokolle fehlten. Wie oben in Kapitel 4.1 gezeigt, hatte dies aber keinen Einfluss auf das Studienergebnis.

Für diese Studie wurden Patienten mit einer Spalthautentnahmestelle gewählt, weil sich an dieser sehr gut neue Wundheilungsverfahren auf eine generelle Wirksamkeit testen lassen. Dies liegt darin begründet, dass die Entnahmestelle an allen Punkten etwa gleich tief (in diesem Fall 0,3mm) und zwischen verschiedenen Patienten nahezu gleich beschaffen ist. Allerdings bleibt zu bemerken, dass, obwohl sich die Dicke des Transplantats am Entnahmegerät einstellen lässt, die tatsächlich entnommene Spalthaut davon abweichen kann. Die Ursache dafür ist, dass auch der Druck mit dem der Operateur das Entnahmegerät auf die Haut drückt, die Dicke des Transplantats beeinflusst. Dieser ist natürlich niemals genau konstant. Um einen Fehler zu minimieren, wurden alle Operationen von nur zwei Operateuren durchgeführt. Weiterhin ist zu bemerken, dass die Größe der Entnahmestelle nicht bei allen Patienten gleich war. Sie richtete sich allein nach der OP-Indikation. Dies hat unter normalen Umständen keinen Einfluss auf die Wundheilungsdauer, da sich an einer Spalthautentnahmestelle die Haut nicht nur vom Rand, sondern auch vom Wundgrund aus reepithelialisiert, da ein Teil der basalen Stammzellen der Epidermis erhalten bleibt. Wie hoch der Anteil der Reepithelialisierung vom Wundgrund insgesamt ist, kann man makroskopisch allerdings nicht beurteilen. In den meisten anderen Studien zu Spalthautentnahmestellen wird die Größe deswegen entweder gemessen, damit man bei der Auswertung eine Homogenität der Behandlungsgruppen für dieses Merkmal zeigen kann, oder sie wird durch das Studiendesign festgelegt. Dies war in dieser Studie nicht vorgesehen. Die Fotos eigneten sich für eine retrospektive Rekonstruktion nicht. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich die unterschiedlichen Wundgrößen zwischen den Patienten durch die Randomisierung homogen zwischen den Behandlungsgruppen verteilt haben. Beweisen kann man das an dieser Stelle allerdings nicht.

#### **4.5.3 Das Studienprotokoll**

Die Behandlung der Studienteilnehmer mit dem Therapiegerät fand nicht nur durch die Untersucher, sondern auch durch Pflegepersonal statt, das vorher im Umgang mit dem Gerät geschult worden war. Die korrekte Durchführung des Studienprotokolls lag also in vielen Händen. Aufgrund der hohen Arbeitsbelastung im klinischen Alltag für die an der Studie beteiligten Personen, musste das Protokoll im Verlauf dieser Tatsache angepasst werden.

Im Studienprotokoll waren 10 Behandlungen pro Patient vorgesehen. Im Laufe der Studie wurde deutlich, dass bei vielen Patienten einzelne Behandlungen vergessen oder in einem Fall sogar eine Behandlung zu viel appliziert wurde. Da trotzdem von einer Wirksamkeit der Therapie bei allen Patienten auszugehen war, wurde das Kriterium aufgeweicht. Am Ende wurden alle Patienten mit mindestens 9 und höchstens 11 Behandlungen in die Auswertung eingeschlossen. Es gab dadurch fast keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen in der durchschnittlichen Behandlungsdauer pro Patient zwischen den beiden Gruppen wie oben aus den **Tabellen 2 bis 4** ersichtlich. Es ist insgesamt schwer zu sagen, welche Auswirkungen kleine Unterschiede in der Behandlungsdauer auf das Heilungsergebnis einer Spalthautentnahmestelle haben. Wahrscheinlich folgt die Wirkung eines ELF-EMF keinem klassischen Dosis-Wirkungsprinzip wie zum Beispiel ionisierende Strahlung (Markov 2005). Man kann somit nicht mit absoluter Sicherheit sagen wie viel besser nun 11 Behandlungen als 10 sind und wie viel schlechter nur 9. Deswegen wurde nur bei groben Verstößen gegen das Behandlungsprotokoll von einer veränderten Wirksamkeit der Therapie ausgegangen. Bei den betroffenen Patienten wurde die Therapie wie oben beschrieben abgebrochen.

Bei einem Studienteilnehmer wurde erst am Tag nach der Operation mit der Therapie begonnen. An diesem Tag wurde einmal morgens und einmal nachmittags behandelt, um in der vorgeschriebenen Zeit von 10 Tagen auf 10 Behandlungen zu kommen. Dieses Vorgehen macht für das Gesamtergebnis keinen Unterschied, da es bei der Therapie mit elektromagnetischen Feldern wahrscheinlich eher auf die absolute Therapiedauer und weniger auf genaue Abstände zwischen einzelnen Therapiedurchgängen ankommt. Grund dafür ist, dass bei einem EMF anders als zum Beispiel bei einem Antibiotikum kein spezieller Wirkspiegel im Körper erreicht werden muss, um eine therapeutische Wirkung zu gewährleisten.

Zuletzt besteht die Möglichkeit, dass im Einzelfall Fehler bei der Behandlung passiert sind, die nicht im Behandlungsprotokoll vermerkt wurden. Der Fehler, der dadurch begangen wurde, ist wahrscheinlich sehr gering, da bei der Kontrolle der Restbehandlungen auf den Chipkarten, die die behandelnden Personen auf dem Protokoll eintragen mussten, keine Unregelmäßigkeiten aufgefallen sind.

#### **4.5.4 Das Therapiegerät Somagen® Master**

Das Therapiegerät bewies während der Laufzeit der Studie eine sehr gute Handhabbarkeit. Es war gut zu bedienen, und seine Applikation auf die Wunde war einfach. Dadurch ließ es sich gut in den Arbeitsalltag auf einer Krankenstation integrieren. Wie durch die Ergebnisse der vorherigen Studie von Visan et al. zu

erwarten, traten durch das Therapiegerät und die CIT keine Nebenwirkungen auf. Die Behandlung war wie erwartet für den Patienten nicht spürbar. Auch die ungeplante Behandlung von Patienten mit Herzschrittmachern führte zu keinerlei Beschwerden.

Neben fehlender Wirksamkeit wies das Therapiegerät noch 2 andere Nachteile auf: Zum einen gab es 2 Gerätedefekte während der Laufzeit der Studie. Der eine war eine Beschädigung des Knopfes an der Oberseite des Gerätes und hatte keine Auswirkungen auf die betroffene Behandlung. Beim anderen Defekt blieb der Fehler unerkannt und die Studie musste abgebrochen werden. Zum anderen wies der Batteriewechsel des Gerätes eine Tücke auf: Ob die Energie für die Behandlung zu Neige geht, macht sich nur über ein bestimmtes akustisches Signal während der Behandlung bemerkbar. Sind Patient und behandelnde Person unaufmerksam, kann es passieren, dass das Gerät bei der nächsten Behandlung einfach ausgeht. In der Praxis bereitete dies allerdings keine Probleme.

#### **4.5.5 Die Hauptzielgröße**

Ein Vorteil der Art der Erhebung der Hauptzielgröße war, dass sich die Patienten nach Ablauf der Behandlung nicht noch einmal extra für die Studie im Krankenhaus vorstellen mussten. Dies stellt ein Hindernis für viele Berufstätige da, weil diese nur wenig Zeit haben und für alte Menschen, weil diese oft wenig mobil sind. Am Universitätsklinikum Marburg, wo viele Patienten eine längere Strecke mit dem Auto fahren müssen, um zur Klinik zu gelangen, wird so die Studienteilnahme für mehr Menschen ermöglicht. Ein großer Nachteil dieser Art der Erhebung ist die Tatsache, dass der Untersucher nur wenig Kontrolle darüber hat, ob der Studienteilnehmer sein Wundtagebuch ordnungsgemäß ausfüllt. Leider gingen so einige Wundbögen verloren. Am Ende fehlten 6 Bögen in der Therapiegruppe und 8 in der Kontrollgruppe. Zusätzlich ist das Abfallen des letzten Wundschorfs zwar für alle Studienteilnehmer ein leicht zu erhebendes Kriterium, bei der Erfassung durch den Patienten können aber trotzdem Fehler auftreten. Die Patienten wurden von den behandelnden Personen genau unterrichtet, worauf bei der korrekten Erhebung der Hauptzielgröße zu achten war. Da die endgültige Erhebung aber zu Hause erfolgte, konnte keine definitive Kontrolle stattfinden. Der Fehler, der dadurch begangen wurde, ist aber als gering zu betrachten. Denn wie oben beschrieben ist das Abfallen des letzten Wundschorfs einfach zu erheben. In vielen Studien zu der Heilung von Spalthautentnahmestellen wird die Reepithelisierungszeit als Hauptzielgröße gewählt (Innes et al. 2001; Demirtas et al. 2010; Campanella et al. 2011). Der Vorteil eines solchen Vorgehens ist natürlich, dass das Ergebnis sehr objektiv ist und den Heilungsverlauf der Wunde über den gemessenen Zeitraum gut widerspiegelt. Ein Nachteil ist allerdings, dass ein



solches Ergebnis im Gegensatz zu dem Kriterium was in dieser Studie gewählt wurde, nicht den gesamten Zeitraum des Wundheilungsprozesses aufzeigt. Außerdem ist eine solche Erhebung sehr Zeit- und Personalintensiv und deswegen im klinischen Alltag oft nur schwer durchführbar. Zuletzt lässt sich das in dieser Studie gewählte Heilungskriterium schlecht mit anderen Studien vergleichen, da die meisten Studien zu Spalthautentnahmestellen eben die Reepithelisierungszeit oder ein ähnliches Kriterium als Hauptzielgröße wählen. Das Ziel dieser Studie war allerdings auch der reine Wirksamkeitsnachweis für die CIT und nicht die Tatsache, ob diese besser als ein bestimmtes anderes Wundheilungsverfahren ist.

#### **4.5.6 Die Begleitgrößen**

Wie oben beschrieben, wurde der Zustand der Spalthautentnahmestelle am 10. Behandlungstag mit einem Foto dokumentiert. Diese Fotos wurden dann unter den Kriterien „Größe der Blutkruste“ und „Erosiver Wundgrund“ ausgewertet. Beide Kriterien wurden erst im Rahmen der Auswertung nach Sichtung des Fotomaterials festgelegt. Der Grund dafür war, dass es zum Zeitpunkt der Studienplanung keine Erfahrung mit dem Somagen® Master bei Spalthautentnahmestellen gab. So konnten zu diesem Zeitpunkt keine sinnvollen Kriterien für die Auswertung der Fotos festgelegt werden. Daher könnte ein Fehler bei der Fotoauswertung entstanden sein, der sich durch die Anatomie des Körpers begründen lässt. Der Großteil der Entnahmestellen befand sich wie oben gezeigt am Oberschenkel an der Vorder- oder Außenseite. Deswegen hat jede Wunde eine leichte Krümmung. Da die Fotos der verschiedenen Studienteilnehmer nicht alle aus dem gleichen Winkel geschossen wurden, kam es im Einzelfall zu unterschiedlich starken Verzerrungen der Wundgröße. Besonders bei großen Defekten kommt dieser Effekt zum Tragen. Daher sind Ungenauigkeiten bei der Messung im Einzelfall nicht auszuschließen. Weiterhin bleibt zu bemerken, dass die Messung der Größe der Blutkruste indirekt über die Pixelzahl der Fotos berechnet wurde. Bei diesem Vorgehen ist kein Fehler begangen worden, da für die Auswertung nur das Verhältnis von Blutkruste zur gesamten Wundfläche herangezogen wurde und keine absoluten Größen. Durch dieses Vorgehen spielen Unterschiede im Aufnahmemodus wie der Winkel zur Wunde oder ein unterschiedlicher Zoom nur eine geringe Rolle, weil sich dadurch Blutkruste und gesamte Wunde gleichermaßen verändern. Der oben beschriebene Effekt durch die unterschiedlichen Winkel ist also wahrscheinlich sehr gering, aber eben nicht ganz auszuschließen.

Ferner bleibt zu bemerken, dass auch bei der Erhebung der Begleitgrößen Auswertungsmaterial verloren ging. Insgesamt fehlten, unter Berücksichtigung der als Abbruch gewerteten Patienten, 4 Fotos in der Kontroll- und 3 in der Therapiegruppe.

Die Fotos wurden im Rahmen des normalen klinischen Alltags geschossen, und in diesem passieren eben auch Fehler.

#### **4.5.7 Die Erhebung der Störfaktoren**

In dieser Studie verlief die Erhebung relevanter Störfaktoren für die Hauptziel- und Begleitgrößen wie Nebendiagnosen oder die Begleitmedikation nicht immer reibungslos. Diese wurden bei Aufnahme nämlich nicht in einem separaten Studienbogen, sondern im Rahmen der allgemeinen Dokumentation erfasst. Bei der Auswertung wurden dann fehlende Daten aus diesen Unterlagen rekonstruiert. Dabei waren bei einem Studienteilnehmer zu blutverdünnenden Medikamenten und bei einem zu sonstiger Begleitmedikation keine Informationen zu finden. Wie in den entsprechenden Tabellen markiert, fehlen diese Informationen bei der Auswertung. Da es sich dabei nur um Einzelfälle handelt, sind die Auswirkungen auf die Ergebnisse als eher gering einzuschätzen.

#### **4.6 Gesamtfazit und Ausblick auf die Zukunft**

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die CIT die Dauer der Wundheilung nach Spalthautentnahme nicht signifikant verkürzt oder verlängert. Auch die Größe der Blutkruste oder die Beschaffenheit des Wundgrundes verändert sich durch den Einsatz des Therapiegerätes nicht wesentlich. Damit konnte diese Arbeit die vielversprechenden Ergebnisse der Studie von Visan nicht bestätigen (Visan 2007). Auch in die Reihe der vielen anderen positiven experimentellen und klinischen Studien passen die hier präsentierten Ergebnisse nicht. Sie stehen dagegen in Einklang mit eher ernüchternden Arbeiten wie denen von Milgram et al. oder Aziz et al. (Milgram et al. 2004; Aziz et al. 2013).

Die heißt allerdings nicht, dass ein ELF-EMF, wie es in dieser oder auch in anderen Studien eingesetzt worden ist, gar keine Wirkung auf biologische Materie wie die menschliche Zelle haben kann. Basierend auf den geltenden physikalischen Gesetzen und Prinzipien scheint es aber sehr unwahrscheinlich zu sein, dass so schwache elektromagnetische Wellen einen Einfluss auf den Menschen haben. Damit sich daran etwas ändert, müssen die Theorien, die für einen Effekt sprechen, in Zukunft noch experimentell bewiesen werden.

Natürlich gelten für die getroffenen Aussagen die methodischen Einschränkungen, die in Kapitel 4.5 ausführlich benannt werden. Als die größten müssen das kleine Studienkollektiv mit den fehlenden Angaben zur Hauptziel und den Begleitgrößen und die nicht vorhandene Erhebung der Größe der Entnahmestelle genannt werden. Demgegenüber steht allerdings das sehr gute Studiendesign. Verblindung und Randomisierung konnten, im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten auf diesem

Forschungsgebiet, erfolgreich und methodisch sauber umgesetzt werden. Man könnte nun behaupten, dass die CIT die Dauer der Wundheilung doch verkürzt, nur eben weniger, als es in dieser Studie durch das kleine Patientenkollektiv nachweisbar war. Für die Untersuchung dieser Behauptung wäre eine zweite Studie mit gleichem Studiendesign und größerer Teilnehmerzahl nötig. Ob ein solch kleiner Effekt klinisch relevant wäre, darf allerdings bezweifelt werden.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kann der Einsatz der CIT und des Somagen® Master zur Verbesserung der Wundheilung nicht empfohlen werden. Die Frage nach der generellen Wirksamkeit von schwachen elektromagnetischen Feldern bleibt aber spannend. Forschung in diesem Bereich ist trotz aller genannten Schwierigkeiten wichtig und sinnvoll, da der Mensch in Zukunft solchen Feldern vor allem durch die massive Verbreitung mobiler Kommunikation immer mehr ausgesetzt sein wird.

## 5. Zusammenfassung

Im klinischen Alltag haben Patienten und deren behandelnde Ärzte ein großes Interesse daran, dass Verletzungen der Haut, seien sie nun durch einen Unfall bedingt oder artifizieller Natur, schnell heilen. Die Wundheilung stellt einen vielschichtigen Prozess dar, bei welchem es viele verschiedene Faktoren gibt, die eine physiologische und zügige Heilung fördern oder verzögern können. Neben Wundinfektionen sind vor allem Diabetes mellitus und Gefäßerkrankungen wichtige Ursachen für eine Wundheilungsstörung und bereiten gerade älteren Patienten oft Probleme. Deswegen ist das Interesse an Heilmethoden groß, die in solchen Fällen zu einer schnellen und unkomplizierten Wundheilung verhelfen können. Einige wissenschaftliche Arbeiten geben den Hinweis darauf, dass elektromagnetische Felder extrem niedriger Frequenz (extreme low frequency electromagnetic fields, ELF-EMF) eine solche Heilmethode sein könnten. Aus den vielen verschiedenen Therapiemethoden in diesem Gebiet soll die Cell Information Therapy (CIT) an dieser Stelle näher untersucht werden, da sie in Deutschland in Hautarztpraxen aber auch in vielen Naturheilpraxen beworben und eingesetzt wird. Das Therapiegerät, das die CIT am Patienten durchführt, ist das Somagen® Master - entwickelt und produziert von der Sachtleben GmbH. Dieses verwendet ein ELF-EMF in gepulster Form, um die Wundheilung zu steigern.

Das Ziel dieser Studie soll daher sein, den Effekt der CIT auf die Wundheilung erstmals in einer randomisierten, prospektiven, placebokontrollierten und nach dem Störfaktor „Diabetes mellitus“ stratifizierten Doppelblind-Studie zu untersuchen. Die Wirksamkeit der CIT soll dabei an Spalthautentnahmestellen erprobt werden, da sich diese durch ihre homogene Struktur und leichte Reproduzierbarkeit sehr gut für solche Studien eignen.

Als Hauptzielgröße wurde die „Dauer der Wundheilung“ festgelegt, gemessen als die Tage von der Operation bis zum Abfallen des letzten Wundschorfs. Als weitere Messgrößen wurden die „Größe der Blutkruste“ und die Beschaffenheit des Wundgrundes („Erosiver Wundgrund“) am 9. postoperativen Tag erhoben. Erstere wurde gemessen als prozentualer Anteil an der gesamten Wundfläche, letztere anhand der Frage, ob sich der Wundgrund überwiegend erosiv darstellt oder nicht. Die Behandlung erfolgte dazu in 2 Behandlungsgruppen. In der Therapiegruppe wurde zusätzlich zur Standardtherapie mit Mepithel® und Aureomycin® Salbe das Somagen® Master eingesetzt, und zwar für 10 Tage jeweils 20 oder 30min je nach Behandlungsmodus pro Tag. Die erste Therapieeinheit fand am Operationstag statt. Die Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach dem gleichen Schema behandelt. Allerdings wurde anstatt des Therapiegerätes ein baugleiches Placebo-Gerät eingesetzt.

In dieser Studie wurden insgesamt 53 Patienten in die Studie eingeschlossen, randomisiert und behandelt. Am Ende konnten 50 Studienteilnehmer und damit 25 Patienten pro Behandlungsgruppe in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die Studienergebnisse zeigten bei allen Messgrößen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Hauptzielgröße „Dauer der Wundheilung“ betrug im Gesamtkollektiv in der Therapiegruppe 25,6 und in der Kontrollgruppe 23,8 Tage. Die „Größe der Blutkruste“ war in der Therapiegruppe 11,3% und in der Kontrollgruppe 14,3%. Bei der zweiten Begleitgröße standen 10 Patienten (50%) mit überwiegend erosivem Wundgrund aus der Therapiegruppe 11 Patienten (57,9%) aus der Kontrollgruppe gegenüber. Die Einberechnung der Stratifikationsgröße „Diabetes mellitus“ hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Bis zum Ende der Studie brachen 2 Patienten die Behandlung in der Therapiegruppe auf eigenen Wunsch ab. Die Ursache waren persönliche Gründe. In der Kontrollgruppe musste einmal wegen eines Gerätedefekts und einmal aufgrund einer Verletzung des Studienprotokolls abgebrochen werden. 3 weitere Patienten schieden aus, weil sie ein Ausschlusskriterium erfüllten. Insgesamt traten unter der Behandlung keine Nebenwirkungen durch die CIT auf.

Es lässt sich also festhalten, dass die CIT keinen durch diese Studie messbaren Effekt auf die Heilung von Spalthautentnahmestellen hatte. Die errechnete mutmaßliche Effektstärke für die „Dauer der Wundheilung“ legt sogar nahe, dass eine Behandlung mit der CIT die Wundheilung im Durchschnitt um 2 Tage verlängern könnte. Die Therapie einer Spalthautentnahmestelle mit dem Somagen® Master kann somit auf Grundlage dieser Studienergebnisse nicht empfohlen werden. Durch das kleine Patientenkollektiv lässt sich allerdings nicht komplett ausschließen, dass die CIT einen Effekt auf die Wundheilung haben könnte. Deswegen sind weitere randomisierte klinische Studien mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmern nötig, um die oben getroffenen Aussagen zu verifizieren.

## 6. Summary

Every day patients and their doctors have a great interest in fast wound healing, whether the injuries are accidental or a result of plastic surgery. In the complex process of wound healing, there are many different factors that can fasten or slow down the healing. Besides wound infections two of the most common complications of wound healing are Diabetes mellitus and vascular diseases. This is especially important for older patients. Therefore there is a great deal of interest for a fast and uncomplicated healing method to decrease the length of the healing process. A lot of published data implies that extreme low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) can achieve this task. Out of many different therapeutic methods being on the market, the Cell Information Therapy (CIT) is the one to be tested in this study, because of its high usage in many dermatological doctors' offices or in naturopathy. The Somagen® master, developed and built by the Sachtleben GmbH, is the therapy device, which uses a pulsed ELF-EMF to increase wound healing.

The aim of this clinical trial was to investigate the effect of CIT on wound healing in a randomized, prospective and placebo-controlled double-blind study, which was also stratified for Diabetes mellitus. The effectiveness of CIT was tested on split-thickness skin graft donor sites, which are very useful for clinical studies because of their uniform structure and their easy repeatability.

The primary end point was the "time until complete wound healing", measured in days from surgery to losing the scab. The secondary end points were the "size of the hemorrhagic scab" and the "quality of the wound base". The former was measured in percentage of the whole wound surface. The latter was used to reveal, whether the wound base was erosive or not. There were two groups. The therapy group was treated with standard wound therapy consisting of Mepithel® and Aureomycin® and the Somagen® Master. The device was used for 10 days in a standardized therapeutic process. The patient was treated for 20 or 30 minutes every day (depending on the treatment mode). The first treatment session took place at the day of surgery. The control group was treated the same way, but with a placebo-device instead of the real one. 53 patients were recruited, randomized and treated in this clinical study. 50 patients were included into the assessment at the end, thus 25 patients per group.

The results showed no significant differences between the two groups in all end points. The primary end point was 25.6 days in therapy group and 23.8 days in control group. The "size of the hemorrhagic scab" was 11.3% in therapy group and 14.3% in control group. 10 patients in therapy group (50.0%) and 11 in control group (57.9%) had an erosive wound base. The stratification for Diabetes mellitus had no influence on the results. In therapy group two patients discontinued the treatment for personal reasons.

In control group the treatment had to be cancelled two times: One was a defect of the therapy device and the other one was a violation of the treatment protocol. Three patients were excluded from the beginning, because they met one of the exclusion criteria. No side effects appeared during the treatment.

To conclude, the CIT does not measurably affect the healing of split-thickness skin graft donor sites. Taking the absolute time until complete wound healing into consideration the therapy with the Somagen® Master took two days more than placebo. Therefore the use of the CIT to treat a split-thickness skin graft donor site cannot be recommended on basis of these results. However due to the small study groups an effect cannot be ruled out completely. Therefore further randomized clinical trials with a larger sample are needed to verify this statement.

## 7. Literaturverzeichnis

- Adair, Robert K. (2003):** Biophysical limits on athermal effects of RF and microwave radiation. In: *Bioelectromagnetics* 24 (1), S. 39–48. DOI: 10.1002/bem.10061.
- Ang, Gina C. (2005):** History of skin transplantation. In: *Clin. Dermatol.* 23 (4), S. 320–324. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.013.
- Athanasίου, Athanasios; Karkambounas, Spiridon; Batistatou, Anna; Lykoudis, Efstathios; Katsaraki, Afroditi; Kartsioni, Theodora et al. (2007):** The effect of pulsed electromagnetic fields on secondary skin wound healing: An experimental study. In: *Bioelectromagnetics* 28 (5), S. 362–368. DOI: 10.1002/bem.20303.
- Aziz, Zorah; Cullum, Nicky; Flemming, Kate (2013):** Electromagnetic therapy for treating chronic venous leg ulcers. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2), S. 1–30. DOI: 10.1002/14651858.
- Binhi, V. N.; Rubin, A. B. (2007):** Magnetobiology: the kT paradox and possible solutions. In: *Electromagn Biol Med* 26 (1), S. 45–62. DOI: 10.1080/15368370701205677.
- Blakytyn, R.; Jude, E. (2006):** The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. In: *Diabet. Med.* 23 (6), S. 594–608. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x.
- Blank, Martin; Goodman, Reba (2011):** DNA is a fractal antenna in electromagnetic fields. In: *Int. J. Radiat. Biol.* 87 (4), S. 409–415. DOI: 10.3109/09553002.2011.538130.
- Callaghan, Matthew J.; Chang, Edward I.; Seiser, Natalie; Aarabi, Shahram; Ghali, Shadi; Kinnucan, Elspeth R. et al. (2008):** Pulsed Electromagnetic Fields Accelerate Normal and Diabetic Wound Healing by Increasing Endogenous FGF-2 Release. In: *Plastic and Reconstructive Surgery* 121 (1), S. 130–141. DOI: 10.1097/01.prs.0000293761.27219.84.
- Campanella, S. D.; Rapley, P.; Ramelet, A.-S. (2011):** A randomised controlled pilot study comparing Mepitel® and SurfaSoft® on paediatric donor sites treated with Recell®. In: *Burns* 37 (8), S. 1334–1342. DOI: 10.1016/j.burns.2011.04.019.
- Cifra, Michal; Fields, Jeremy Z.; Farhadi, Ashkan (2011):** Electromagnetic cellular interactions. In: *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 105 (3), S. 223–246. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2010.07.003.
- Cossarizza, A.; Angioni, S.; Petraglia, F.; Genazzani, A. R.; Monti, D.; Capri, M. et al. (1993):** Exposure to low frequency pulsed electromagnetic fields increases interleukin-1 and interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. In: *Exp. Cell Res.* 204 (2), S. 385–387.
- Costin, G-E; Birlea, S. A.; Norris, D. A. (2012):** Trends in wound repair: cellular and molecular basis of regenerative therapy using electromagnetic fields. In: *Curr. Mol. Med.* 12 (1), S. 14–26.
- Danielsen, Patricia L.; Jorgensen, Lars N.; Jørgensen, Bo; Karlsmark, Tonny; Agren, Magnus S. (2013):** Erythema persists longer than one year in split-thickness skin graft donor sites. In: *Acta Derm. Venereol.* 93 (3), S. 281–285. DOI: 10.2340/00015555-1455.
- Demirtas, Yener; Yagmur, Caglayan; Soylemez, Fatih; Ozturk, Nuray; Demir, Ahmet (2010):** Management of split-thickness skin graft donor site: a prospective clinical trial for comparison of five different dressing materials. In: *Burns* 36 (7), S. 999–1005. DOI: 10.1016/j.burns.2009.05.017.
- Detmar, M.; Brown, L. F.; Berse, B.; Jackman, R. W.; Elicker, B. M.; Dvorak, H. F.; Claffey, K. P. (1997):** Hypoxia regulates the expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) and its receptors in human skin. In: *J. Invest. Dermatol.* 108 (3), S. 263–268.



- Dinh, Thanh L.; Veves, Aristidis (2005):** A review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot. In: *Int J Low Extrem Wounds* 4 (3), S. 154–159. DOI: 10.1177/1534734605280130.
- Eckes, Beate; Nischt, Roswitha; Krieg, Thomas (2010):** Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. In: *Fibrogenesis Tissue Repair* 3, S. 4. DOI: 10.1186/1755-1536-3-4.
- Eming, Sabine A.; Krieg, Thomas; Davidson, Jeffrey M. (2007):** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. In: *J Invest Dermatol* 127 (3), S. 514–525. DOI: 10.1038/sj.jid.5700701.
- Engelhardt, Eva; Toksoy, Atiye; Goebeler, Matthias; Debus, Sebastian; Brocker, Eva-Bettina; Gillitzer, Reinhard (1998):** Chemokines IL-8, GRO $\alpha$ , MCP-1, IP-10, and Mig Are Sequentially and Differentially Expressed During Phase-Specific Infiltration of Leukocyte Subsets in Human Wound Healing. In: *Am J Pathol* 153 (6), S. 1849–1860.
- Falanga, V. (2004):** The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. In: *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 32 (1), S. 88–94. DOI: 10.1016/j.bcmd.2003.09.020.
- Falanga, Vincent (2005):** Wound healing and its impairment in the diabetic foot. In: *The Lancet* 366 (9498), S. 1736–1743. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67700-8.
- Fivenson, D. P.; Faria, D. T.; Nickoloff, B. J.; Poverini, P. J.; Kunkel, S.; Burdick, M.; Strieter, R. M. (1997):** Chemokine and inflammatory cytokine changes during chronic wound healing. In: *Wound Repair Regen* 5 (4), S. 310–322. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1997.50405.x.
- Frank, S.; Madlener, M.; Pfeilschifter, J.; Werner, S. (1998):** Induction of inducible nitric oxide synthase and its corresponding tetrahydrobiopterin-cofactor-synthesizing enzyme GTP-cyclohydrolase I during cutaneous wound repair. In: *J Invest Dermatol* 111 (6), S. 1058–1064. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00434.x.
- Funk, Richard H.W.; Monsees, Thomas; Özkücur, Nurdan (2009):** Electromagnetic effects – From cell biology to medicine. In: *Progress in Histochemistry and Cytochemistry* 43 (4), S. 177–264. DOI: 10.1016/j.proghi.2008.07.001.
- Futagami, Ayako; Ishizaki, Masamichi; Fukuda, Yuh; Kawana, Seiji; Yamanaka, Nobuaki (2002):** Wound healing involves induction of cyclooxygenase-2 expression in rat skin. In: *Lab Invest* 82 (11), S. 1503–1513.
- Gallucci, R. M.; Simeonova, P. P.; Matheson, J. M.; Kommineni, C.; Guriel, J. L.; Sugawara, T.; Luster, M. I. (2000):** Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. In: *FASEB J.* 14 (15), S. 2525–2531. DOI: 10.1096/fj.00-0073com.
- Gartzke, Joachim; Lange, Klaus (2002):** Cellular target of weak magnetic fields: ionic conduction along actin filaments of microvilli. In: *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 283 (5), S. C1333–46. DOI: 10.1152/ajpcell.00167.2002.
- Giancoli, Douglas C. (2006):** Physik. 3., aktualisierte Aufl. München u.a: Pearson Studium (Ph physik).
- Gillitzer, R.; Goebeler, M. (2001):** Chemokines in cutaneous wound healing. In: *J Leukoc Biol* 69 (4), S. 513–521.
- Gotschall, C. S.; Morrison, M. I.; Eichelberger, M. R. (1998):** Prospective, randomized study of the efficacy of Mepitel on children with partial-thickness scalds. In: *J Burn Care Rehabil* 19 (4), S. 279–283.

- Goudarzi, Iran; Hajizadeh, Sohrab; Salmani, Mahmoud E.; Abrari, Kataneh (2010):** Pulsed electromagnetic fields accelerate wound healing in the skin of diabetic rats. In: *Bioelectromagnetics*, S. n/a. DOI: 10.1002/bem.20567.
- Griffith, O. W.; Stuehr, D. J. (1995):** Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. In: *Annu Rev Physiol* 57, S. 707–736. DOI: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003423.
- Grose, Richard; Werner, Sabine (2004):** Wound-healing studies in transgenic and knockout mice. In: *Mol. Biotechnol.* 28 (2), S. 147–166. DOI: 10.1385/MB:28:2:147.
- Gupta, Anupam; Taly, ArunB; Srivastava, Abhishek; Kumar, Sendhil; Thyloth, Murali (2009):** Efficacy of pulsed electromagnetic field therapy in healing of pressure ulcers: A randomized control trial. In: *Neurol India* 57 (5), S. 622. DOI: 10.4103/0028-3886.57820.
- Gurtner, Geoffrey C.; Werner, Sabine; Barrandon, Yann; Longaker, Michael T. (2008):** Wound repair and regeneration. In: *Nature* 453 (7193), S. 314–321. DOI: 10.1038/nature07039.
- Harty, Mark; Neff, Anton W.; King, Michael W.; Mescher, Anthony L. (2003):** Regeneration or scarring: an immunologic perspective. In: *Dev Dyn* 226 (2), S. 268–279. DOI: 10.1002/dvdy.10239.
- Ieran, M.; Zaffuto, S.; Bagnacani, M.; Annovi, M.; Moratti, A.; Cadossi, R. (1990):** Effect of low frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: A double-blind study. In: *J. Orthop. Res.* 8 (2), S. 276–282. DOI: 10.1002/jor.1100080217.
- Innes, M. E.; Umraw, N.; Fish, J. S.; Gomez, M.; Cartotto, R. C. (2001):** The use of silver coated dressings on donor site wounds: a prospective, controlled matched pair study. In: *Burns* 27 (6), S. 621–627.
- Iocono, J. A.; Colleran, K. R.; Remick, D. G.; Gillespie, B. W.; Ehrlich, H. P.; Garner, W. L. (2000):** Interleukin-8 levels and activity in delayed-healing human thermal wounds. In: *Wound Repair Regen* 8 (3), S. 216–225.
- Jeran, M.; Zaffuto S.; Moratti A.; Bagnacani M.; Cadossi, R. (1987):** PEMF Stimulation of Skin Ulcers of Venous Origin in Humans: Preliminary Report of a Double Blind Study. In: *Journal of Bioelectricity* 6 (2), S. 181–188.
- Kenkre, J. E.; Hobbs, F. D.R.; Carter, Y. H.; Holder, R. L.; Holmes, E. P. (1996):** A randomized controlled trial of electromagnetic therapy in the primary care management of venous leg ulceration. In: *Fam Pract* 13 (3), S. 236–241. DOI: 10.1093/fampra/13.3.236.
- Kuchling, Horst (2007):** Taschenbuch der Physik. Mit zahlreichen Bildern und Tabellen. 19., aktualis. Aufl. München: Fachbuchverl. Leipzig im Carl-Hanser-Verl.
- Lee, Paul C.; Salyapongse, Neil; Bragdon, Gwynne A.; Shears II, Larry L.; Watkins, Simon C.; Edington, Howard D. J.; Billiar, Timothy R. (1999):** Impaired wound healing and angiogenesis in eNOS-deficient mice. In: *Am. J. Physiol.* 277 (H), S. 1600–1608.
- Lin, Zi-Qing; Kondo, Toshikazu; Ishida, Yuko; Takayasu, Tatsunori; Mukaida, Naofumi (2003):** Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. In: *J. Leukoc. Biol.* 73 (6), S. 713–721.
- Loetscher, Pius; Seitz, Michael; Clark-Lewis, Ian; Baggiolini, Marco; Moser, Bernhard (1994):** Both interleukin-8 receptors independently mediate chemotaxis. In: *FEBS Letters* 341 (2-3), S. 187–192. DOI: 10.1016/0014-5793(94)80454-0.
- Loots, Miriam A. M.; Kenter, Sisanne B.; van Galen, W. J. M.; Middelkoop, Esther; Boos, Jan D.; Mekkes, Jan R. (2002):** Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls. In: *European Journal of Cell Biology* 81 (3), S. 153–160. DOI: 10.1078/0171-9335-00228.

**Lovvorn, Harold N.; Cheung, David T.; Nimni, Marcel E.; Perelman, Natasha; Estes, James M.; Adzick, N.Scott (1999):** Relative distribution and crosslinking of collagen distinguish fetal from adult sheep wound repair. In: *Journal of Pediatric Surgery* 34 (1), S. 218–223. DOI: 10.1016/S0022-3468(99)90261-0.

**Ma, Bing; Cheng, Da-Sheng; Xia, Zhao-Fan; Ben, Dao-Feng; Lu, Wei; Cao, Zhi-Fang et al. (2007):** Randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled trial using topical recombinant human acidic fibroblast growth factor for deep partial-thickness burns and skin graft donor site. In: *Wound Repair Regen* 15 (6), S. 795–799. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2007.00307.x.

**Markov, Marko S. (2005):** “Biological Windows”: A Tribute to W. Ross Adey. In: *Environmentalist* 25 (2-4), S. 67–74. DOI: 10.1007/s10669-005-4268-8.

**Markov, Marko S. (2007):** Expanding use of pulsed electromagnetic field therapies. In: *Electromagn Biol Med* 26 (3), S. 257–274. DOI: 10.1080/15368370701580806.

**Martin, P. (1997):** Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. In: *Science* 276 (5309), S. 75–81.

**Martin, Paul; Leibovich, S. Joseph (2005):** Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. In: *Trends Cell Biol.* 15 (11), S. 599–607. DOI: 10.1016/j.tcb.2005.09.002.

**Martins-Green, Manuela; Petreaca, Melissa; Wang, Lei (2013):** Chemokines and Their Receptors Are Key Players in the Orchestra That Regulates Wound Healing. In: *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2 (7), S. 327–347. DOI: 10.1089/wound.2012.0380.

**Matic, Milan; Lazetic, Bogosav; Poljacki, Mirjana; Djuran, Verica; Matic, Aleksandra; Gajinov, Zorica (2009):** Influence of different types of electromagnetic fields on skin reparatory processes in experimental animals. In: *Lasers Med Sci* 24 (3), S. 321–327. DOI: 10.1007/s10103-008-0564-0.

**McFarland-Mancini, M. M.; Funk, H. M.; Paluch, A. M.; Zhou, M.; Giridhar, P. V.; Mercer, C. A. et al. (2010):** Differences in Wound Healing in Mice with Deficiency of IL-6 versus IL-6 Receptor. In: *The Journal of Immunology* 184 (12), S. 7219–7228. DOI: 10.4049/jimmunol.0901929.

**Milgram, Joshua; Shahar, Ron; Levin-Harrus, Tal; Kass, Philip (2004):** The effect of short, high intensity magnetic field pulses on the healing of skin wounds in rats. In: *Bioelectromagnetics* 25 (4), S. 271–277. DOI: 10.1002/bem.10194.

**Muehsam, David J.; Pilla, Arthur A. (2009a):** A Lorentz model for weak magnetic field bioeffects: Part II-Secondary transduction mechanisms and measures of reactivity. In: *Bioelectromagnetics* 30 (6), S. 476–488. DOI: 10.1002/bem.20493.

**Muehsam, David J.; Pilla, Arthur A. (2009b):** A Lorentz model for weak magnetic field bioeffects: Part I-Thermal noise is an essential component of AC/DC effects on bound ion trajectory. In: *Bioelectromagnetics* 30 (6), S. 462–475. DOI: 10.1002/bem.20494.

**Muhart, M.; McFalls, S.; Kirsner, R. S.; Elgart, G. W.; Kerdel, F.; Sabolinski, M. L. et al. (1999):** Behavior of tissue-engineered skin: a comparison of a living skin equivalent, autograft, and occlusive dressing in human donor sites. In: *Arch Dermatol* 135 (8), S. 913–918.

**Muhlhauser, J.; Merrill, M. J.; Pili, R.; Maeda, H.; Bacic, M.; Bewig, B. et al. (1995):** VEGF165 Expressed by a Replication-Deficient Recombinant Adenovirus Vector Induces Angiogenesis In Vivo. In: *Circulation Research* 77 (6), S. 1077–1086. DOI: 10.1161/01.RES.77.6.1077.

**Opalenik, Susan R.; Davidson, Jeffrey M. (2005):** Fibroblast differentiation of bone marrow-derived cells during wound repair. In: *FASEB J.* 19 (11), S. 1561–1563. DOI: 10.1096/fj.04-2978fje.

- Patrino, A.; Amerio, P.; Pesce, M.; Vianale, G.; Di Luzio, S.; Tulli, A. et al. (2010):** Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: potential therapeutic effects in wound healing. In: *British Journal of Dermatology* 162 (2), S. 258–266. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09527.x.
- Petreaca, Melissa L.; Do, Danh; Dhall, Sandeep; McLelland, Darcie; Serafino, Avo; Lyubovitsky, Julia et al. (2012):** Deletion of a Tumor Necrosis Superfamily Gene in Mice Leads to Impaired Healing that Mimics Chronic Wounds in Humans. In: *Wound Repair Regen* 20 (3), S. 353–366. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00785.x.
- Petreaca, Melissa L.; Yao, Min; Liu, Yan; Defea, Kathryn; Martins-Green, Manuela (2007):** Transactivation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by interleukin-8 (IL-8/CXCL8) is required for IL-8/CXCL8-induced endothelial permeability. In: *Mol. Biol. Cell* 18 (12), S. 5014–5023. DOI: 10.1091/mbc.E07-01-0004.
- Petres, J.; Rompel, R. (2007):** Operative Dermatologie. Lehrbuch und Atlas. 2., erw. und vollständig überarbeitete Aufl. Heidelberg, [New York]: Springer.
- Plewig, G.; Lanthaler, M.; Burgdorf, W. H. C.; Hertl, M.; Ruzicka, T. (2012):** Braun-Falcos Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 2 Bände. Berlin: [Springer Berlin].
- Reinke, J. M.; Sorg, H. (2012):** Wound repair and regeneration. In: *Eur Surg Res* 49 (1), S. 35–43. DOI: 10.1159/000339613.
- Sachtleben GmbH: The concept of Cell Information Therapy (CIT).** Online verfügbar unter [www.citresearch.de/index.php/cit-concept](http://www.citresearch.de/index.php/cit-concept), zuletzt geprüft am 19.08.2014.
- Seeliger, Claudine; Falldorf, Karsten; Sachtleben, Jens; van Griensven, Martijn (2014):** Low-frequency pulsed electromagnetic fields significantly improve time of closure and proliferation of human tendon fibroblasts. In: *Eur J Med Res* 19 (1), S. 37. DOI: 10.1186/2047-783X-19-37.
- Simkó, Myrtil (2004):** Induction of cell activation processes by low frequency electromagnetic fields. In: *ScientificWorldJournal* 4 Suppl 2, S. 4–22. DOI: 10.1100/tsw.2004.174.
- Simkó, Myrtil; Mattsson, Mats-Olof (2004):** Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: possible immune cell activation. In: *J. Cell. Biochem.* 93 (1), S. 83–92. DOI: 10.1002/jcb.20198.
- Sindali, Katia; Rose, Barry; Soueid, Hassan; Jeer, Parminder; Saran, Deepak; Shrivastava, Raj (2013):** Elective hip and knee arthroplasty and the effect of rivaroxaban and enoxaparin thromboprophylaxis on wound healing. In: *Eur J Orthop Surg Traumatol* 23 (4), S. 481–486. DOI: 10.1007/s00590-012-0987-y.
- Singer, A. J.; Clark, R. A. (1999):** Cutaneous wound healing. In: *N. Engl. J. Med.* 341 (10), S. 738–746. DOI: 10.1056/NEJM199909023411006.
- Stallmeyer, B.; Kampfner, H.; Kolb, N.; Pfeilschifter, J.; Frank, S. (1999):** The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization. In: *J Invest Dermatol* 113 (6), S. 1090–1098. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1999.00784.x.
- Stillier, M. J.; PAK, GRACE H.; Shupack, J. L.; Thaler, S.; KENNY, CLARE; JONDREAU, LORRIE (1992):** A portable pulsed electromagnetic field (PEMF) device to enhance healing of recalcitrant venous ulcers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. In: *Br J Dermatol* 127 (2), S. 147–154. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb08047.x.
- Tepper, O. M. (2004):** Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. In: *The FASEB Journal*. DOI: 10.1096/fj.03-0847fje.

**Timmel, C. R.; Till, U.; Brocklehurst, B.; Mclauchlan, K. A.; Hore, P. J. (1998):** Effects of weak magnetic fields on free radical recombination reactions. In: *Molecular Physics* 95 (1), S. 71–89. DOI: 10.1080/00268979809483134.

**Unger, E. F.; Banai, S.; Shou, M.; Lazarous, D. F.; Jaklitsch, M. T.; Scheinowitz, M. et al. (1994):** Basic fibroblast growth factor enhances myocardial collateral flow in a canine model. In: *Am. J. Physiol.* 266 (4 Pt 2), S. H1588-95.

**Vianale, G.; Reale, M.; Amerio, P.; Stefanachi, M.; Di Luzio, S.; Muraro, R. (2008):** Extremely low frequency electromagnetic field enhances human keratinocyte cell growth and decreases proinflammatory chemokine production. In: *Br J Dermatol* 158 (6), S. 1189–1196. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08540.x.

**Visan, Adriane (2007):** Wirksamkeit und Verträglichkeit von ultraschwachen elektromagnetischen Feldern (CIT) bei Wundheilungsprozessen frei von Transplantaten. In: *Kosmetische Medizin* (2), S. 16–22.

**Vloemans, A. F.; Kreis, R. W. (1994):** Fixation of skin grafts with a new silicone rubber dressing (Mepitel). In: *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 28 (1), S. 75–76.

**Wang, Tien-Hsiang; Ma, Hsu; Yeh, Fa-Lai; Lin, Jin-Teh; Shen, Bing-Hwei (2010):** The use of \"composite dressing\" for covering split-thickness skin graft donor sites. In: *Burns* 36 (2), S. 252–255. DOI: 10.1016/j.burns.2009.04.003.

**Weinberg, Robert A. (2013):** The biology of cancer. Second edition. New York: Garland Science.

**White, Richard; Morris, Clare (2009):** Mepitel: a non-adherent wound dressing with Safetac technology. In: *Br J Nurs* 18 (1), S. 58–64.

**Wiechula, Rick (2003):** The use of moist wound-healing dressings in the management of split-thickness skin graft donor sites: a systematic review. In: *Int J Nurs Pract* 9 (2), S. S9-17.

**Wink, David A.; Hines, Harry B.; Cheng, Robert Y S; Switzer, Christopher H.; Flores-Santana, Wilmarie; Vitek, Michael P. et al. (2011):** Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. In: *J. Leukoc. Biol.* 89 (6), S. 873–891. DOI: 10.1189/jlb.1010550.

**Woo, Young Cheol; Park, Soo Seog; Subieta, Alberto R.; Brennan, Timothy J. (2004):** Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. In: *Anesthesiology* 101 (2), S. 468–475.

**Yamasaki, K.; Edington, H. D.; McClosky, C.; Tzeng, E.; Lizonova, A.; Kovesdi, I. et al. (1998):** Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer. In: *J. Clin. Invest.* 101 (5), S. 967–971. DOI: 10.1172/JCI2067.

**Zenz, Rainer; Eferl, Robert; Scheinecker, Clemens; Redlich, Kurt; Smolen, Josef; Schonhaler, Helia B. et al. (2008):** Activator protein 1 (Fos/Jun) functions in inflammatory bone and skin disease. In: *Arthritis Res Ther* 10 (1), S. 201. DOI: 10.1186/ar2338.

**Zykova, S. N.; Jenssen, T. G.; Berdal, M.; Olsen, R.; Myklebust, R.; Seljelid, R. (2000):** Altered cytokine and nitric oxide secretion in vitro by macrophages from diabetic type II-like db/db mice. In: *Diabetes* 49 (9), S. 1451–1458. DOI: 10.2337/diabetes.49.9.1451.

## 8. Anhang

### 8.1 Behandlungsprotokoll

**Behandlungsprotokoll**

zur Studie  
„Auswirkung der cell information therapy (CIT) auf die Wundheilung von Spalthautentnahmestellen anhand einer randomisierten, prospektiven, placebokontrollierten Doppelblind-Studie“

Gerät Nummer

PATIENTENAUFKLEBER

Tag	Datum	Behandlungs-Chipkarte	Handzeichen
1		Akute Wunde	
2		Akute Wunde	
3		Wundheilung I	
4		Wundheilung I	
5		Granula Forte	
6		Granula Forte	
7		Granula Forte	
8		Granula Forte	
9		Granula Forte	
10		Granula Forte	

Abbildung 19: Behandlungsprotokoll



### **8.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Alter, Bartsch, Basler, S. Bauer, U.-M. Bauer, Baum, Baumann, A. Becker, K. Becker, S. Becker, Bette, Bien, Bohlander, Bösner, Braun, Brehm, Buchholz, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Ellenrieder, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Görg, Gress, Grimm, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Höffken, Hofmann, Horn, Hoyer, Hundt, Jaques, Jerrentrup, Kaluza, Kampmann, Kann, Kill, Kircher, Kirschbaum, Klingmüller, Klose, Koehler, König, Konrad, Koolmann, Kruse, Kruse, Kühne, Kühnert, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisch, Meissner, Metzelder, Michl, Moll, Moosdorf, Morin, Müller, Mueller, Mutters, Neff, Neubauer, Nimphius, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pfützner, Pieper, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Renz, Richter, Röhm, Rosenow, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schoner, Schröder, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Skwara, Sommer, Steinfeldt, Steiniger, Stiewe, Suske, Tackenberg, Vogelmaier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Westhoff, Wrocklage, Wulf, Zemlin



## 8.4 Danksagung

Ich möchte dem Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, Herrn Prof. Dr. med. M. Hertl danken, in dessen Klinik ich diese Arbeit durchführen durfte und für dessen viele konstruktive Korrekturen und Hilfestellungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. J. Skrzypek für die Betreuung bei der Erstellung und Abfassung der Dissertation. Von ihm habe ich in Form von Ratschlägen, konstruktiver Kritik und geduldiger Korrekturarbeit stets volle Unterstützung erhalten.

Ebenfalls besonderer Dank gilt Herrn Jens Sachtleben und der Sachtleben GmbH für die technische Unterstützung und dem Stellen von Therapiegeräten und Behandlungsplänen.

Weiterhin besonderer Dank gilt Herrn Brandon Greene aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für die Beteiligung an der Studienplanung und tatkräftigen Unterstützung bei der Auswertung.

Zudem danke ich Frau Dr. med. K. Kusch, ohne die die angestrebte Zahl an Studienteilnehmern nie zu erreichen gewesen wäre.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. S. Mühlenbein, ohne dessen Hilfe und Unterstützung diese Dissertation niemals geschrieben worden wäre.

Auch danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg für ihre Unterstützung, besonders dem ganzen Sekretariat Prof. M. Hertl, dem OP-Team Frau Buder und Frau Willow, aus dem Schreibbüro Frau Badouin und aus dem Fotolabor Herrn Henkel.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben. Auch danke ich Euch für eure Zeit, die ihr in die Korrektur meiner Arbeit investiert habt.

Ebenfalls besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J. Stutzki für die Beratung in physikalischen Fragen und die Korrektur des physikalischen Teils dieser Dissertation.

Auch dankbar bin ich für die seelische Unterstützung meiner Schwester.

Vielen Dank an Herrn Andre Henkelmann für die Hilfe bei der Summary.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin, die stets für mich da war, mir Mut zugeredet hat wenn ich gezweifelt habe und mich stets motiviert hat, wenn ich es ein bisschen hab schleifen lassen.