

VU Research Portal

On burn scar reconstruction

Verhaegen, P.D.H.M.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Verhaegen, P. D. H. M. (2011). *On burn scar reconstruction: clinimetric, experimental and clinical studies*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

In de brandwondenzorg is de overleving van patiënten de laatste decennia aanzienlijk verbeterd. Omdat er meer patiënten met een hoog percentage totaal verbrand lichaamsoppervlak overleven, zijn er derhalve ook meer patiënten die de nadelige gevolgen van littekenvorming ervaren: brandwondenlittekens geven vaak, ook op de lange termijn, een zeer matig cosmetisch en functionele resultaat. Het verhelpen van deze littekengerelateerde problematiek is een uitdaging en vereist vaak meerdere (plastisch chirurgische) reconstructies. Om de huidige beschikbare behandelingsopties te kunnen verbeteren, is onderzoek in de brandwondenzorg en meer specifiek naar brandwondenlittekenreconstructies noodzakelijk.

Dit proefschrift behandelt nieuwe ontwikkelingen op het gebied van brandwondenlittekenreconstructies. De reconstructieve technieken die behandeld worden hebben als focus het optimaal gebruiken van de (eigenschappen van) gezonde aanliggende huid. Omdat deze gezonde huid unieke functionele en cosmetisch kwaliteiten bezit, kunnen reconstructies met gebruik van deze aanliggende gezonde huid in plaats van ingewikkeldere behandelingsopties, de lange termijn uitkomst na brandwondenlittekenreconstructies aanzienlijk verbeteren. Het eerste deel van dit proefschrift is toegespitst op klinimetrisch onderzoek naar meetmethoden die relevant zijn voor het evalueren van het litteken na brandwondenlittekenreconstructies. Een overzicht van de klinimetrische beoordeling van de huidige beschikbare subjectieve en objectieve meetinstrumenten, die aspecten van de gezonde huid en littekenweefsel kunnen meten is in **hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 3** gegeven. Daarnaast zijn er twee klinimetrische studies naar invasieve en niet-invasieve metingen van de collageen morfologie gepresenteerd (**hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5**).

In het tweede deel van dit proefschrift zijn er, met gebruik van de voorgaande klinimetrisch geteste meettechnieken, de basale kwaliteiten en mechanische eigenschappen van gezonde huid vergeleken met die van littekenweefsel (**hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**). Deze kennis van de collageenmorfologie en het mechanische gedrag van de gezonde huid en littekenweefsel is vervolgens toegepast in het derde deel van dit proefschrift, waarin de resultaten van twee klinische studies naar nieuwe technieken voor brandwondenlittekenreconstructies zijn gepresenteerd (**hoofdstuk 8**, **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10**).

I. Klinimetrische studies

Littekens kunnen tot een arsenaal aan problemen leiden, zowel op cosmetisch als op psychologisch en functioneel gebied. Verschillende littekeneigenschappen kunnen onderscheiden worden, namelijk kleur, dikte, reliëf, plooibaarheid en littekenoppervlak, die allen klinisch relevant zijn en bijdragen aan de kwaliteit van een litteken en de beoordeling daarvan. Betrouwbare en valide metingen van deze littekeneigenschappen is vereist om “evidence-based medicine” te kunnen praktiseren (bijvoorbeeld bij het evalueren van de uitkomstmaat van een klinisch onderzoek). Er zijn zowel subjectieve als objectieve meetinstrumenten beschikbaar die deze littekeneigenschappen kunnen beoordelen. In **hoofdstuk 2** is een overzicht gegeven van de klinimetrische eigenschappen van subjectieve littekenevaluatieschalen en in **hoofdstuk 3** zijn de klinimetrische eigenschappen van niet-invasieve objectieve meetinstrumenten kritisch geëvalueerd.

Met behulp van literatuuronderzoek dat is verricht in **hoofdstuk 2**, konden de huidige beschikbare littekenevaluatieschalen kritisch bekeken worden op het gebied van basale klinimetrische vereisten. Metingen van het merendeel van deze littekenevaluatieschalen bleken betrouwbaar. Echter, regelmatig waren meer dan twee beoordelaars nodig om deze scores op een betrouwbare manier te verkrijgen, wat in de kliniek de praktische hanteerbaarheid van deze littekenevaluatieschalen kan beperken. Het validatieproces van littekenevaluatieschalen blijft vaak moeilijk, vanwege het gebrek aan een gouden standaard, waardoor een goede vergelijking tussen de uitkomstmaten belemmerd wordt. Alhoewel geen enkele beschikbare littekenevaluatieschaal voldoet aan het complete arsenaal van basale klinimetrische vereisten, lijken de meest frequent onderzochte en meest praktische en geschikte littekenevaluatieschalen op dit moment de “Vancouver Scar Scale” en de “Patient and Observer Scar Assessment Scale” te zijn.

In **hoofdstuk 3** is een overzicht en update gegeven van de meest relevante niet-invasieve objectieve meetinstrumenten voor littekenevaluatie. De meest geschikte meetinstrumenten werden geadviseerd, gebaseerd op de littekeneigenschappen kleur, dikte, reliëf, plooibaarheid en littekenoppervlakte. Met name voor de littekeneigenschappen kleur, dikte en reliëf is er uitgebreid klinimetrisch onderzoek verricht en zijn er nieuwe geschikte meetinstrumenten beschikbaar gekomen. Desalniettemin moeten de meest geschikte meetinstrumenten voor bovengenoemde littekeneigenschappen nog bepaald worden. Voor plooibaarheid en in mindere mate voor littekenoppervlak, zijn er recentelijk nauwelijks nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld. De Cutometer lijkt nog steeds het meest gebruikte instrumenten voor metingen van de plooibaarheid. Wat betreft de littekeneigenschap oppervlakte, is er al uitgebreid onderzoek verricht op het gebied van het meten van het wondoppervlak. Er zijn meerdere geschikte technieken om het oppervlak van een wond of litteken te meten,

die variëren van het overtrekken op een transparant acetaat papier tot ingewikkelde camerasystemen. Het meest geschikte oppervlakte meetinstrument blijft afhankelijk van de te meten locatie en het beschikbare budget.

Ondanks dat er de laatste jaren veel verschillende objectieve meetinstrumenten beschikbaar zijn gekomen om de eigenschappen van gezonde huid en litteken te meten, is er weinig bekend over meetinstrumenten die de collageenoriëntatie en de collageenmorfologie kwantificeren. Omdat 85% van de dermis uit collageen bestaat, is objectieve kwantificering van de collageenoriëntatie en morfologie zeer relevant om de verschillen in basale eigenschappen tussen gezonde huid en litteken beter te begrijpen. In **hoofdstuk 4** zijn er twee meetmethoden die objectief de collageenmorfologie kwantificeren gepresenteerd en klinimetrisch onderzocht. Deze meetmethoden die de collageenbundeldikte en de ruimte tussen de collageenbundels kwantificeren, worden hierin getest op de betrouwbaarheid en de validiteit: het eerste orde maximum van de Fourier analysis en “Distance Mapping”, waarvan de laatstgenoemde een nieuw ontwikkelde meetmethode is. Beide meetmethoden werden betrouwbaar bevonden: slechts één meting van één beoordelaar blijkt voldoende om betrouwbare resultaten te verkrijgen. Naast een goede betrouwbaarheid van beide meetmethoden, hadden zowel het eerste orde maximum van de Fourier analysis als “Distance Mapping” het vermogen om de collageeneigenschappen van de gezonde huid van deze van litteken te onderscheiden. Dit betekent dat beide meetmethoden een klinisch relevant verschil (“clinically important change”) kunnen detecteren. Ondanks dat beide meetmethode klinimetrisch goed scoorden, heeft “Distance Mapping” de voorkeur vanwege een superieure betrouwbaarheid en meer praktische uitkomstmaten ten opzichte van het Fourier eerste orde maximum. In de toekomst kunnen beide meetmethoden gebruikt worden voor betrouwbare en valide collageenmorfometrie van gezonde huid en littekens, maar ook voor kwantitatieve microscopische evaluatie van fibrotische processen in andere organen.

In de meetmethoden zoals beschreven in **hoofdstuk 4** is een biopt nodig. Niet invasieve meetmethoden genieten echter de voorkeur. Daarom is er in **hoofdstuk 5** gekeken naar mogelijkheden voor niet invasieve metingen van de collageenstructuren. In dit hoofdstuk is er een klinimetrische beoordeling van een niet invasief meetinstrument gepresenteerd, dat de anisotropie van gezonde huid en littekenweefsel meet. De resultaten toonden dat dit meetinstrument, de Reviscometer, de anisotropie van de gezonde huid (op verschillende meetlocaties: onderarm, bovenarm en buik) en van littekens betrouwbaar kan meten. Daarnaast werden duidelijke verschillen aangetoond tussen gezonde huid en litteken, maar ook tussen de verschillende meetlocaties van

de gezonde huid. Nu de betrouwbaarheid van de Reviscometer is aangetoond, kan dit meetinstrumenten overwogen worden voor de beoordeling van de effectiviteit van verschillende therapieën die als doel hebben de littekenkwaliteit, het aspect van zieke huid (bij dermatologische ziekten) en het aspect van gezonde huid te verbeteren.

II. Experimentele studies

Met gebruik van de objectieve meetinstrumenten, zoals gepresenteerd in **hoofdstuk 4**, is er in het tweede deel van dit proefschrift specifiek gekeken naar basale data over de collageenoriëntatie en de collageestructuur in gezonde huid vergeleken met littekenweefsel (**hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**). In **hoofdstuk 6** is er een groot aantal bipten van gezonde huid, normotroof litteken, hypertroof litteken en keloïdaal litteken onderzocht. De collageenoriëntatie en de collageestructuur werd objectief gekwantificeerd en vergeleken tussen gezonde huid en littekenweefsel, maar ook tussen verschillend typelittekens. Resultatentoonde dat de collageenbundels in littekenweefsel meer parallel gerangschikt liggen vergeleken met gezonde huid. Daarnaast werd er gevonden dat keloïdaal litteken uit veel dikkere collageenbundels bestaat vergeleken met normotroof en hypertroof littekenweefsel. Deze data tonen basale structurele verschillen aan tussen gezonde huid en littekenweefsel, maar dragen daarnaast ook bij aan een beter begrip van de pathogenese van (afwijkende) littekenvorming. In **hoofdstuk 7** zijn de verschillen in collageenoriëntatie en collageestructuur tussen gezonde huid en littekenweefsel verder onderzocht in een dynamische experimentele setting. In ex vivo experimenten werd er cyclische en continue rek aangebracht op gezonde huid en littekenweefsel. Middels deze experimenten werd de peroperatieve rekprocedure gesimuleerd (voor de gezonde huid) en kon er tevens voor littekens een vertaling gemaakt worden naar spalktherapie, zoals deze in de klinische praktijk wordt toegepast voor brandwondenlittekens. Tot nu toe waren de aanpassingsmechanismen van weefsel ten gevolge van rek nog niet geheel duidelijk. In dit hoofdstuk werd middels objectieve kwantitatieve meetmethoden aangetoond dat bij het oprekken van gezonde huid en littekenweefsel een verandering en aanpassing van de collageenoriëntatie en collageenmorfologie plaatsvindt. De collageenbundels in zowel gezonde huid als in littekenweefsel herschikten zich op een parallelle manier in de richting van de rek. Tevens werd er in gerekte gezonde huid dikkere collageenbundels en meer ruimte tussen de collageenbundels gezien. Snelle uitrekking van weefsel en veranderingen in de collageenoriëntatie en de collageenmorfologie lijken het onderliggende mechanisme te zijn van de aanpassing van het weefsel ten gevolge van rek. Daarbij kan geconcludeerd worden dat cyclische rek met lagere krachten de voorkeur heeft boven continue rek met hogere krachten, omdat hierdoor onnodige weefselschade voorkomen wordt en de kans op striae zo klein mogelijk is. Deze resultaten kunnen vertaald en toegepast worden

in klinische studies, die zich richten op het optimaal gebruik van de kwaliteiten en het vermogen tot uitrekking van de gezonde huid (derde deel van dit proefschrift).

III. Klinische studies

In de laatste hoofdstukken van dit proefschrift zijn de superieure kwaliteiten van de aanliggende gezonde huid toegepast in twee klinische studies. In deze studies werden reconstructieve technieken onderzocht voor het verbeteren van problematische brandwondenlittekens. De eerste prospectieve studie is gepresenteerd in **hoofdstuk 8**: de toepasbaarheid van perforator gebaseerde interpositieplastieken als techniek voor de release van brandwondenlittekencontracturen werd in dit hoofdstuk onderzocht. De korte en lange termijn resultaten werden geëvalueerd, welke toonden dat het concept van perforator gebaseerde interpositieplastieken een betrouwbare en veelzijdige techniek was om het defect na een release van een brandwondenlittekencontractuur op te vullen. Daarnaast is het met deze techniek goed mogelijk om de lap peroperatief aan te passen aan het defect en er een eilandlap van te maken, indien dit nodig is. Tevens toonden de lange termijn resultaten dat de breedte en oppervlakte van de lappen in de tijd geëxpandeerd waren. Dit toont niet alleen de superioriteit van de gezonde huid (met de capaciteit om mee te rekken in de tijd), maar demonstreert ook de duurzaamheid van deze perforator gebaseerde interpositieplastieken voor littekencontracturen.

De resultaten van de tweede klinische studie zijn gepresenteerd in **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10**. Een multicentrische gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd, waarin onderzocht werd of het oprekken van de omliggende huid resulteert in excisie van een groter brandwondenlitteken dan zonder oprekken van deze omliggende huid. De korte termijn resultaten zoals beschreven in **hoofdstuk 9** toonden een significant grotere reductie in brandwondenlittekenoppervlakte wanneer de huid (rondom de wond) peroperatief opgerekt werd met een huidoprekapparaat vergeleken met een littekenexcisie zonder extra hulpmiddelen. Er werd geen verhoogd risico op complicaties gevonden. In dit hoofdstuk werd aangetoond dat de huidoprektechniek van toegevoegde waarde is voor de excisie van grote brandwondenlittekens, die normaliter niet in een éénstapsprocedure geëxcideerd kunnen worden. Vervolgens is in **hoofdstuk 10** ook het lange termijn effect van het oprekken van de gezonde huid voor excisies van brandwondenlittekens onderzocht. De littekenuitkomst werd gemeten tot een jaar postoperatief, waarbij een groot arsenaal aan betrouwbare en valide meetmethoden werd gebruikt. Er werd op de lange termijn een gunstig en duurzaam effect gezien van peroperatief oprekken van de huid om wonden te sluiten na excisie van een brandwondenlitteken: zelfs na een jaar werd een significant kleiner litteken in de huidoprekgroep gevonden vergeleken met de controlegroep. De wonden die

Samenvatting

gesloten werden met behulp van huidoprekking leidden niet tot bredere littekens of meer littekenhypertrofie. Gezien zowel het korte als lange termijn effect van deze huidoprektechniek, kan deze in de toekomst veilig en effectief gebruikt worden bij het sluiten van wonden na excisie van grote brandwondenlittekens.