

Aus der Klinik für Orthopädie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor/in bzw. Leiter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Krauspe

**Prädiktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit
schwerwiegenden Verbrennungsverletzungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

David Gojowy

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Heinz-Herbert Homann

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Achim Mortsiefer

Für meine Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Gojowy D, Kauke M, Ohmann T, Homann H-H, Mannil L.
Early and late-recorded predictors of health-related quality of life of burn patients on long-term follow-up. *Burns*. 2019.

Zusammenfassung

Es liegen nur sehr wenige Daten zu Prädiktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Schwerbrandverletzten nach einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren vor. Die Studie berücksichtigt 42 langzeitüberlebende Schwerbrandverletzte mit einer Verbrennungstiefe von mindestens Klasse-2b sowie einer betroffenen Körperoberfläche (KOF) von mindestens 20%. Mindestnachsorgedauer aller berücksichtigten Patienten ist 10 Jahre. Alle Individuen wurden an der gleichen Institution therapiert und nachbeobachtet. Ausgewählte Individuen wurden gebeten, den SF-36 Fragebogen auszufüllen. Primäre Ergebnisvariablen waren die körperliche (PCS) und mentale (MCS) Subkomponente des SF-36. Es erfolgte die statistische Evaluation (Pearson-Korrelation, Punktbiseriale Korrelation, Multivariate Analyse) des Zusammenhanges zwischen den primären Ereignisvariablen und verschiedenen prospektiv und retrospektiv erhobenen Variablen. Retrospektive Variablen wurden den Krankenakten entnommen. Zu den prospektiven Variablen zählten Ergebnisse des BSHS-B-Fragebogens sowie der POSAS-Score. Die SF-36-Normwerte wurden mit der deutschen Bevölkerung verglichen.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen SF-36-Werten der Brandverletzten und den Werten der Allgemeinbevölkerung gefunden werden. Folgende Werte konnten als statistisch signifikante ($p < 0,05$) Prädiktoren für den physischen Summenscore (PCS) identifiziert werden: Alter zum Zeitpunkt der Verletzung (Korrelationskoeffizient: -0,381), Zeit seit der Verletzung (-0,466), Dauer des Krankenhausaufenthalts (-0,356), Extremitätenamputation (-0,318), Arbeitslosigkeit (-0,433), Arbeit (0,593), Handfunktion (0,601), Körperbild (0,518), Affekt (0,355), einfache Fähigkeiten (0,602), Verbrennungen der Hände (-0,339) und des Rückens (-0,343), POSAS-Patienten (-0,521) und Beobachterwert (-0,483). Multivariat signifikante Prädiktoren des PCS: Rückkehr zur Arbeit (4,315), der POSAS-Score (-2,082) und das Alter zum Zeitpunkt des Vorfalls (-0,242). Statistisch signifikante Prädiktoren des mentalen Summenscores (MCS): Dauer der Beatmung (Korrelationskoeffizient: -0,459), Handfunktion (0,415), Körperbild (0,502), sexuelle Aktivität (0,625), soziale Unterstützung (0,542), Verbrennungen am Rücken (-0,315) und Affekt (0,692). Multivariat signifikante Prädiktoren: Affekt (13,884) und die Länge der mechanischen Beatmung (-0,115).

Zehn Jahre nach dem Verbrennungsvorfall war die Lebensqualität im Durchschnitt vergleichbar mit der der Allgemeinbevölkerung. Mehrere Variablen scheinen das körperliche und mentale Langzeitergebnis zu beeinflussen. Hier vorgestellte Daten könnten für das Treffen von personalisierten medizinischen Entscheidungen bezüglich Therapie und Nachsorge von Nutzen sein.

Summary

There is a lack of data on predictors of the health-related quality of life (HRQoL) of major burn survivors extending beyond a follow-up period of 10 years. This single-center cross-sectional study considered 42 long-term severe burn survivors with deep partial thickness burns and an affected total body surface area (TBSA) of 20 percent. For study eligibility, a minimum follow-up of 10 years was obligatory. Entitled individuals were asked to fill in the generic Short Form 36 (SF-36) questionnaire. The physical (PCS) and mental (MCS) component scores of the SF-36 were used as the primary outcome variables. Putative predictor variables were drawn from medical records. Burn-specific functionality and scar tissue quality were assessed using the Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) questionnaire and the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS), respectively. Correlation between putative predictor variables and SF-36 norm scores were evaluated by Pearson- and Point-Biserial correlation as well as multivariate linear regression. The SF-36 norm scores were compared to the general German population. SF-36 norm scores of the burn patients were not statistically different from the general population. Statistically significant independent predictor variables of the physical summary score (PSC) were: age at the time of the injury (correlation coefficient: -0.381), time since injury (-0.466), length of hospital stay (-0.356), limb amputation (-0.318), unemployment (-0.433), work (0.593), hand function (0.601), body image (0.518), affect (0.355), simple abilities (0.602), burns involving the hands (-0.339) and back (-0.343), POSAS patient- (-0.521) and observer scores (-0.483). In multivariate analysis, work (4.315), the POSAS Score (2.082) and the age at the time of the incident (0.242) were statistically significant predictors. Statistically significant independent predictor variables of the mental summary score (MSC) were: duration of mechanical ventilation (correlation coefficient: 0.459), hand function (0.415), body image (0.502), sexual activity (0.625), social support (0.542), burns involving the back (0.315) and affect (0.692). In multivariate analysis, affect (13.844) and the length of mechanical ventilation (0.115) were statistically significant independent predictor variables. Ten years after the burn incident, the quality of life was on average comparable to the one in the general population. Multiple variables seem to influence the physical and mental long-term outcome. Herein presented data may support in adapting and designing follow-up strategies tailored to a patient's burn-specific circumstances.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschreibung
CT	Computertomogramm
EZM	Extrazellulärmatrrix
p-Wert	probability-Wert (Wahrscheinlichkeitswert)
KOF	Körperoberfläche
WHO	World Health Organization
QALY	Quality-Adjusted Life Year
DALY	Disability-Adjusted Life Year
HRQoL	Health-Related Quality of Life
IHT	Inhalationstrauma
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
PAF	Platelet-activating factor

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	2
1.1. Verbrennungen als Form des Traumas.....	2
1.2. Allgemeine Epidemiologie.....	2
1.2.1. Ursachenverteilung der Verbrennungen.....	3
1.2.2. Daten aus Deutschland	4
1.3. Klinik und Pathophysiologie der Verbrennung.....	4
1.3.1. Lokale Reaktion auf einen thermischen Schaden	4
1.3.2. Systemische Reaktion auf einen thermischen Schaden.....	10
1.4. Therapie.....	14
1.4.1. Lokale Therapie.....	14
1.4.2. Systemische Therapie.....	15
1.5. Nachhaltige Beeinflussung der körperlichen Funktionen von Brandverletzten.....	16
1.6. Psychologische Aspekte der Verbrennung und psychologische Auswirkungen.....	16
1.7. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	17
1.8. Ziele der Arbeit	18
2. Gojowy D, Kauke M, Ohmann T, Homann H-H, Mannil L. Early and late-recorded predictors of health-related quality of life of burn patients on long-term follow-up. Burns. 2019.....	19
2.1. Introduction	19
2.2. Patients and Methods	19
2.3. Results	23
2.4. Discussion	30
2.5. Conclusion.....	35
3. Diskussion	35
4. Literaturverzeichnis.....	40

1. Einleitung

1.1. Verbrennungen als Form des Traumas

Eine Verletzung kann man definieren als einen physischen Schaden, welcher dadurch entsteht, dass der Organismus einer unphysiologischen Energiemenge ausgesetzt wird (1). Aufgrund dieser Toleranzüberschreitung kommt es zur Schädigung von organischem Material. Verletzungen werden in 4 Kategorien eingeteilt: Transport-assoziierte Verletzungen, ungewollte (akzidentell) Verletzungen, selbstbeigebrachte Verletzungen sowie Verletzungen durch interpersonelle Gewalt (2). Verbrennungen sind Gewebeschädigungen durch die direkte oder indirekte Einwirkung von Wärmeenergie, die durch die Einwirkung von heißen Flüssigkeiten und Ölen (Verbrühung), heißen Gegenständen (Kontaktverbrennungen) sowie durch die direkte Einwirkung von Feuer (Flammen-Verbrennungen) verursacht werden können (3, 4). Darüber hinaus zählen thermische Gewebeschäden durch Radioaktivität, Strahlung, chemische Substanzen, Friktion und Elektrizität zu den Verbrennungsverletzungen (3, 4).

Brandverletzungen sind besondere traumatische Ereignisse (5). Lokale Verbrennungen können bei entsprechender Ausdehnung zu einer sekundären Schädigung von ganzen Organsystem führen (6, 7). Dies trifft insbesondere auf großflächige Brandverletzungen mit Affektion von tiefen Gewebeschichten zu. Trotz potenzieller Schwere von Verbrennungsverletzungen konnte in den vergangenen Jahren durch Fortschritte im Bereich der intensivmedizinischen Versorgung sowie der chirurgischen Wundversorgung eine deutliche Reduktion der Mortalität und Morbidität erreicht werden (3). Dennoch sind schwerwiegende Verbrennungen weiterhin eine der wichtigsten Ursachen für Disability adjusted life-years (DALYs) (1, 8). Insbesondere die Lokalisation und das Ausmaß der Verbrennung bestimmen die relative Schwere der Verletzung. Beispielsweise können Verbrennungen der Hände sowie des Gesichtes einen besonders negativen Einfluss auf den mentalen und körperlichen Zustand haben (9).

1.2. Allgemeine Epidemiologie

Traumatische Verletzungen zählen zu den zehn häufigsten Todesursachen weltweit (1, 2, 10). Insbesondere sind Autounfälle sowie selbst beigebrachte traumatische Verletzungen von hoher Relevanz und damit führende Ursache für die meisten YLL (years life lost) (11). Bei Individuen zwischen 15 und 49 Jahren zeichnet sich eine besonders hohe Anzahl traumabedingter Todesfälle ab (12).

Verbrennungsverletzungen sind gemäß der WHO jährlich für bis zu 300000 Todesfälle weltweit verantwortlich (1). Verbrennungen machen bis zu drei Prozent aller Traumafälle aus und sind für bis zu zwei Prozent aller Trauma abhängigen Todesfälle verantwortlich (4).

Darüber hinaus sind Millionen von Menschen Überlebende von Verbrennungsunfällen. Diese Überlebenden hatten zum Teil schwerwiegende Verbrennungen, welche nachhaltige chirurgische sowie psychologische Langzeitbetreuung erhalten (8). Die WHO gibt an, dass Verbrennungsverletzungen eine der wichtigsten Ursachen für behinderungsbereinigte Lebensjahre (disability adjusted life years (DALYs)) in mittelalten Individuen sind (1, 13). Behinderungsbereinigte Lebensjahre werden dabei definiert als die Summe aus dem Verlust von Lebensjahren durch frühzeitigen Tod und der mit einer Behinderung/Erkrankung gelebten Lebensjahre (1, 13).

Risikofaktoren für das Sterben an einer Verbrennung sind beispielsweise ein niedriger sozialer Status, niedriges (insbesondere Kinder unter fünf Jahren) und hohes Alter (>64 Jahre), ethnische Zugehörigkeit, medizinische Konditionen mit Beeinträchtigung der Selbstpflegefähigkeit wie Apoplex, Diabetes (periphere Neuropathie) und Demenz (1, 7).

1.2.1. Ursachenverteilung der Verbrennungen

In absteigender Häufigkeit werden Verbrennungen durch Flammen, Verbrühungen sowie Kontaktverbrennungen verursacht (4). Die Ursachenverteilung ist von dem Alter der Individuen abhängig. Beispielsweise sind bei Kindern unter 5 Jahren Verbrühungen durch heißes Wasser mit bis zu 75% (vor Flammen und Kontaktverbrennungen) die führende Ursache (4).

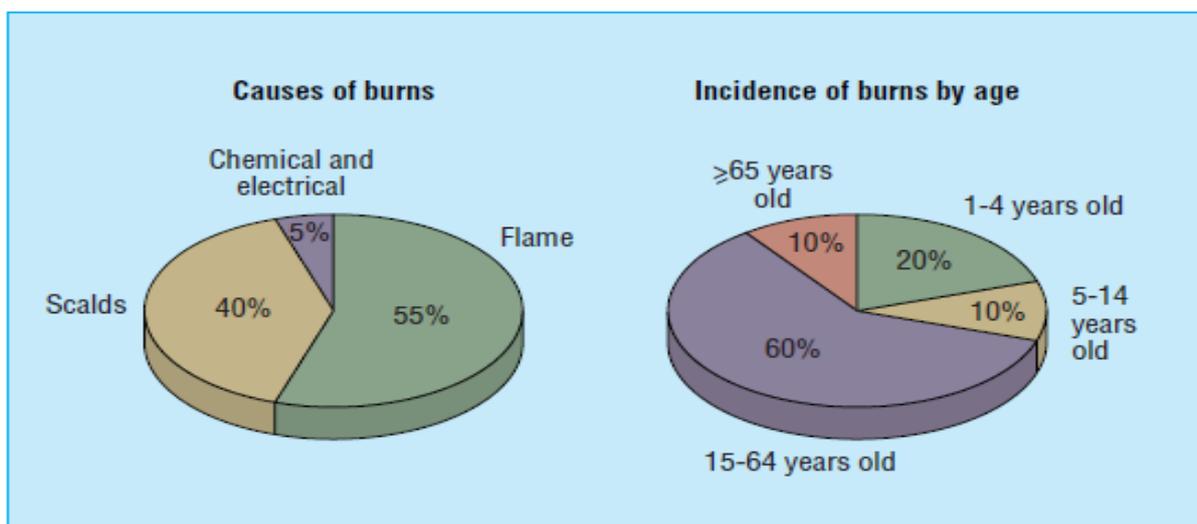


Abbildung 1. Die Häufigkeitsverteilung der Verbrennungsursachen (links) sowie die Inzidenz von Verbrennungen nach dem Alter aufgeteilt (rechts). Entnommen aus: *Hettiaratchy, S. and P. Dziewulski, Introduction. BMJ, 2004. 328(7452): p. 1366-1368 (5).*

Ab 5 Jahren Lebensalter sind Verbrennungen durch Flammeneinwirkung leitend, gefolgt von Verbrühungen und Kontaktverbrennungen. Chemische und elektrische Verbrennungen sowie Lichtbogenverletzungen sind vor allem bei mittelalten Individuen (20-60) vorhanden und bei älteren und jüngeren sehr selten (3, 14). Elektrische Verbrennungen sind häufiger als chemische (4). Der größte Teil von Verbrennungsverletzungen sind ungewollte (akzidentelle)

Verletzungen (1, 5). Nur drei bis sechs Prozent sind selbst beigebracht (4). Im pädiatrischen Kontext sind drei bis zehn Prozent aller Verbrennungen auf interpersonelle Gewalt zurückzuführen (15).

1.2.2. Daten aus Deutschland

Bezogen auf Deutschland können entsprechende Daten dem Verbrennungsregister Deutschlands entnommen werden (www.verbrennungsmedizin.de). Dieses Register nimmt Patienten auf, welche aufgrund von thermischen und chemischen Verletzungen einer stationären Behandlung bedürfen. Im Jahre 2016 wurden 4350 Brandverletzte in das Register aufgenommen.

1.3. Klinik und Pathophysiologie der Verbrennung

Wissen über grundlegende pathophysiologische Prozesse sind fundamental für eine korrekte klinische Evaluation und Therapieinitiation (15). Pathophysiologisch unterscheidet man bei Verbrennungen lokal und systemisch ablaufende Ereignisse (1, 15). Verbrennungsmechanismen sind Verbrühungen (Flüssigkeitseinwirkung wie z.B. heißes Wasser und Öl), Flammen (Feuer), Kontaktverbrennungen, elektrische Verletzungen, chemische Verletzungen (z.B. Säure). Lokale Veränderungen betreffen die Haut sowie darunterliegende Schichten. Das histopathologische Korrelat eines thermischen Schadens (durch Feuer, heiße Flüssigkeiten, und Kontaktverbrennungen) ist die Koagulationsnekrose der Epidermis sowie weiterer unterliegender Gewebekomponenten (1). Andere Verbrennungsursachen, wie beispielsweise die chemische Verbrennung und der elektrische Schaden, sind darüber hinaus wirksam durch einen direkten zytopathischen Effekt (1, 15). Das Ausmaß der lokalen Verbrennung hängt von multiplen Faktoren ab, unter anderem von der Einwirkdauer, der maximal erreichten Hitze, der Ursache (chemisch, Flamme, Kontakt, Elektrisch), Feuchtigkeit der Haut und Bekleidung (1).

1.3.1. Lokale Reaktion auf einen thermischen Schaden

Den initialen Schaden der Haut unterteilt man gemäß Jackson (1953) pathophysiologisch in drei Zonen (3, 15, 16). Abbildung 2 stellt diese exemplarisch dar. Im Zentrum befindet sich die Zone der Koagulation (15). Hier befindliches Gewebe ist irreversibel gestört (15). Aufgrund des unphysiologischen thermischen Schadens hat hier bereits eine Nekrose stattgefunden (15). Der direkt anliegende Bereich wird als Stasezone bezeichnet (3). Kennzeichnend ist eine reduzierte Gewebepfusion durch direkten Gefäßschaden sowie indirekt durch das Vorhandensein von stark vasokonstriktorisch aktiven Substanzen wie Thromboxan A2 (1, 3). Dieser Gewebeteil ist reversibel gestört (15). Der Prozess der möglichen nachträglichen Nekrosebildung wird in diesem Kontext als Nachbrennen bezeichnet (3). Die äußerste Zone

bildet die Zone der Hyperämie (3). Hierbei handelt es sich um ein vitales Gewebekompartiment, welches die perifokale pro-inflammatorische physiologische Reaktion auf einen traumatischen Gewebeuntergang des Körpers darstellt (1, 15).

Insgesamt stellt die Ausdehnung der Verbrennung einen starken unabhängigen negativen Prädiktor der Mortalität und Morbidität von Verbrennungsoffern dar (17). Deshalb ist die korrekte initiale Klassifikation sowie die darauf aufbauende Behandlungsplanung von hoher Bedeutung.

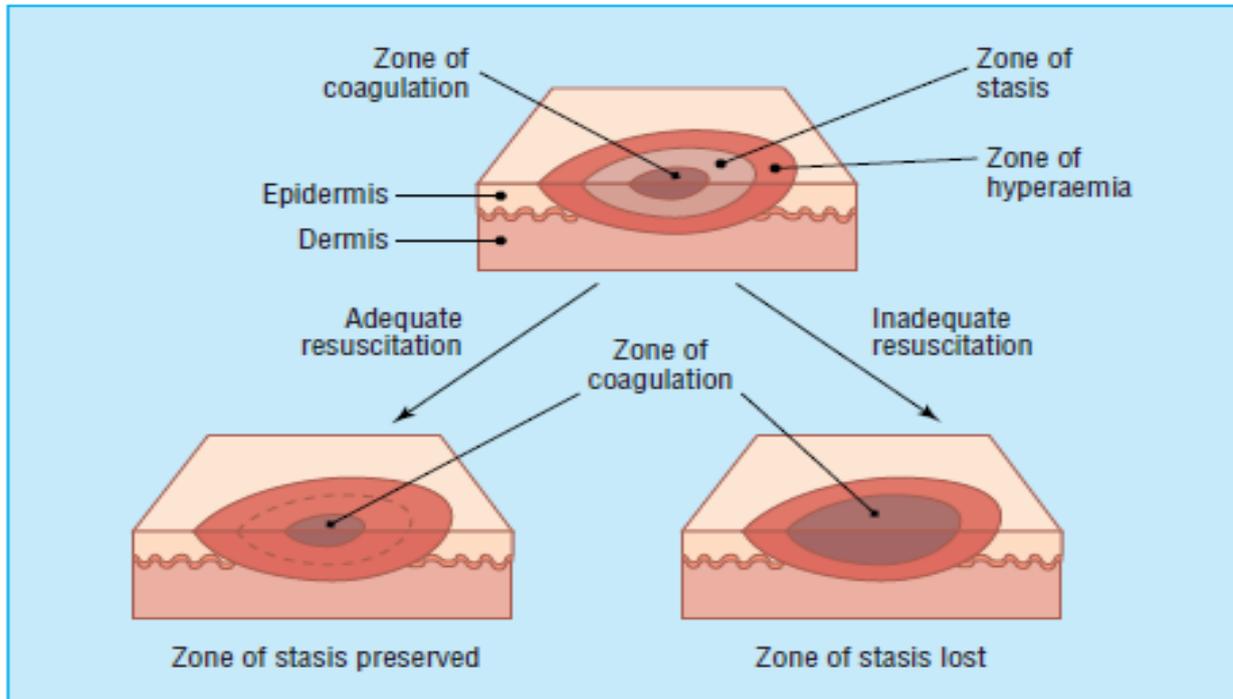


Abbildung 2. Jacksons Verbrennungszonen der Haut sowie die Auswirkung von gelungener oder insuffizienter Geweberettung. Abbildung entnommen aus Hettiaratchy, S. and P. Dziewulski, *ABC of burns: pathophysiology and types of burns*. BMJ: British Medical Journal, 2004. 328(7453): p. 1427 (18).

1.3.1.1. Die Tiefe der Verbrennung

Die Tiefe der Verbrennung ist ein Parameter zur Beurteilung des Schweregrades der individuellen Verbrennung sowie ein Ausgangspunkt für die weitere Behandlungsplanung des Verbrennungsoffers (1, 3). Sie ist abhängig von der eingewirkten Energiemenge sowie der individuellen Hautschichtendicke, welche unter anderem deutlich vom individuellen Alter abhängt (19).

Gemäß der alten Nomenklatur erfolgt eine Einteilung anhand der Anatomie in 4 Grade (siehe Tabelle 1) (1). Heutzutage wird häufig die zweiteilige Klassifikation in a) „partial thickness burns“ (epidermale und oberflächliche dermale Verletzungen) sowie b) „full thickness burns“ (tiefe zweitgradige sowie subdermale Verbrennungen) verwandt (1).

Tabelle 1. Klassifikation der Verbrennungsgrade anhand der Tiefe

Grad	Alte Nomenklatur	Neue Nomenklatur	Neue Nomenklatur
I	Beschränkung auf die Epidermis. Erythem, Tumor, Spannungsgefühl sowie Berührungsempfindlichkeit. Es folgt keine Narbenbildung. Starke Schmerzhaftigkeit. Heilung durch Keratinozytenproliferation binnen 2-3 Tagen.	Epidermal superfiziell	„Partial skin“
Ia	Schaden der Epidermis sowie der superfiziell gelegenen Dermis (Stratum papillare). Klinisch imponiert ein Erythem, die Bildung von flüssigkeitsgefüllten Blasen. Nervenfasern intakt. Hohe Schmerzhaftigkeit, insbesondere nach chirurgischer Entfernung der Blasen. Keine Narbenbildung, allerdings mögliches Auftreten von Pigmentierungsstörungen. Heilung binnen 2 Wochen zu erwarten.	Partielle Haut oberflächlich	
Ib	Schädigung der Epidermis sowie tieferer Anteile der Dermis (reichend in das Stratum reticulare). Klinisch sichtbare Blasenbildung mit weißlichen Arealen des Wundgrundes. Charakteristische Schädigung von Nervenendigungen mit Herabsetzen der fokalen Sensibilität. Obligate Narbenbildung. Heilungsdauer über 3 Wochen.	Partielle tiefe Hautverbrennung	„Deep injuries“
III	Es handelt sich um eine Schädigung aller Hautschichten mit Implikation der Subkutis. Schädigung von Hautanhangsgebilden. In der Regel gelblich/gräuliche Verfärbung der Verbrennungsareale („lederhafte	„full thickness“	

	Erscheinung“). Verlust der fokalen Sensibilität. Verlust von Schmerzrezeptorfunktionalität. Abheilung obligat unter Narbenbildung mit der Tendenz zur Keloidbildung und der Bildung von Kontrakturen wenn im gelenknahen Bereich gelegen.		
IV	Verkohlung mit der Implikation von tiefen Gewebestrukturen (Knochen, Nerven, Gefäßen, Muskeln, Sehnen)	„full thickness“ mit Implikation von tiefen Geweben	

Angefertigt in Anlehnung an: Lars-Peter Kamolz et al. und Jeschke et al. (1, 3).

Zur Abschätzung der Verbrennungstiefe werden klinische Parameter herangezogen (1). Dazu zählen: die Blutungsaktivität auf spitze Stimulation, relative Sensibilität, Rekapillarisierungsfähigkeit sowie das generelle Aussehen (flexibel und fixiert rötlich/weiß/lederhaft) der Wunde (19). Ein klinisch wichtiger und auch hilfreicher Test ist der „Pinprick“-Test, wobei mit Hilfe eines Nadelstiches evaluiert wird, ob ein spezifischer Verbrennungsbereich noch Schmerzempfindlichkeit zeigt oder nicht (15). Dieser Test wird bei Affektion von tiefen Hautverletzungen („deep dermal“) aufgrund einer reduzierten Schmerzempfindlichkeit positiv (1). Tabelle 2 zeigt die genannten vier klinischen Parameter, die Ausprägungsformen sowie entsprechende korrelierende Verbrennungstiefen. Abbildung 3 zeigt schematisch die jeweilige Tiefe der Verbrennung mit Bezug auf die Hautschichten.

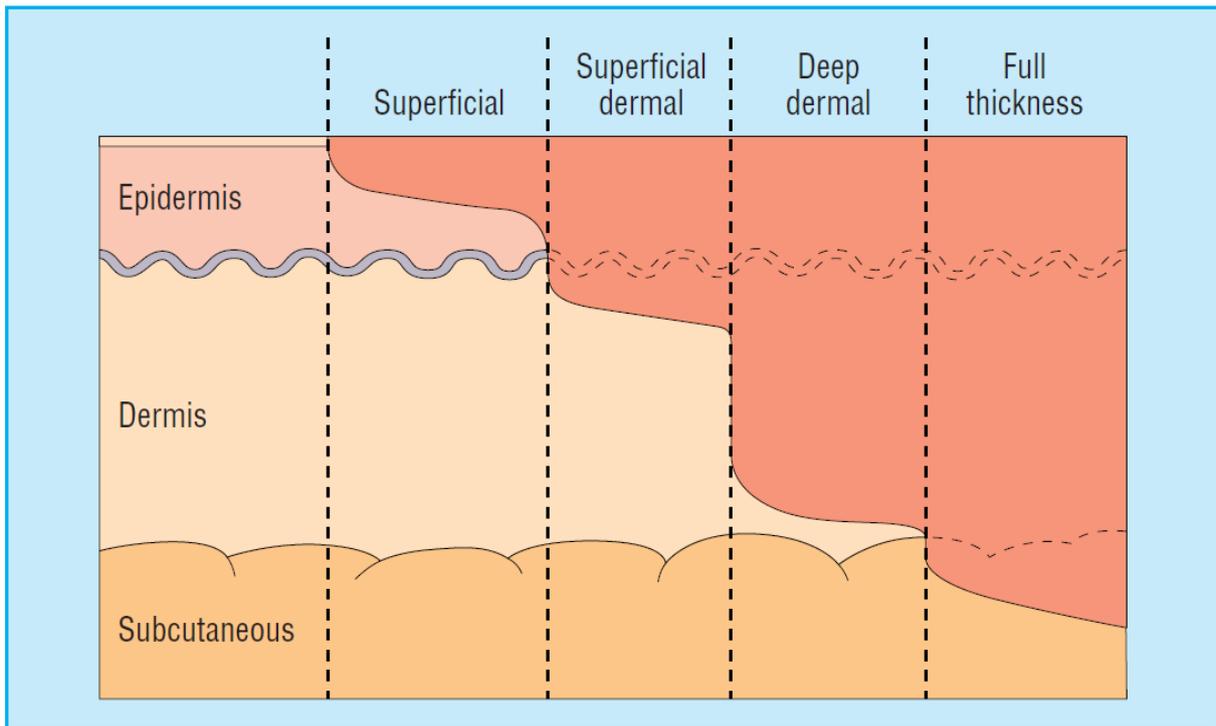


Abbildung 1. Graphische Repräsentation der Verbrennungstiefe. Entnommen aus Hettiaratchy et al „Initial management of major burn: II-assessment and resuscitation“(19).

Tabelle 2. Klinische Parameter, welche zur Abschätzung der Verbrennungstiefe herangezogen werden.

	Epidermal superfiziell	Partielle Haut, oberflächlich	Partielle Haut, tief	Full thickness
Blutung	Spontan	Spontan	Verzögert	Ausbleibend
Sensibilität	Schmerzhaft	Schmerzhaft	Dumpf	Ausbleibend
Aussehen	Rot-funkelnd	Trocken, weiß	Dunkelrot	Trocken, weiß, lederhaft
Rekapillarisation auf Druck	Vorhanden, schnell	Vorhanden, verzögert	Ausbleibend	Ausbleibend

*Tabelle angefertigt in Anlehnung an Hettiaratchy et al „Initial management of major burn: II-assessment and resuscitation“(19).

1.3.1.2. Ausdehnung der Verbrennung relativ zur gesamten Körperoberfläche

Die Ausdehnung der Verbrennung wird als Prozent der gesamten Körperoberfläche (KOF) angegeben (3). Es handelt sich hierbei um einen prognostisch relevanten Parameter, wobei die

relative Verbrennungsausdehnung eine lineare Korrelation zum Mortalitätsrisiko zeigt (1, 20, 21). Zur Abschätzung wird häufig die 9-er Regel verwandt (3). Dabei wird der Körper in Zonen von 9% KOF oder ein Vielfaches von 9 aufgeteilt (siehe Abbildung 4). Schätzungsweise machen der Kopf sowie die oberen Extremitäten jeweils 9% der KOF aus. Der Thorax sowie die unteren Extremitäten liefern jeweils 2x 18% KOF (Vorder- und Rückseite). Das Perineum wird schätzungsweise mit 1% KOF angegeben. Eine graphische Darstellung der Verhältnisse kann Abbildung 2 entnommen werden. Kinder (unter dem 10 Lebensjahr) zeigen aufgrund der vom adulten Organismus differenten Körperproportionen eine gesonderte Regelung (1, 3). Maßgeblich zeigt der Kopf im Verhältnis zum restlichen Körper einen überdurchschnittlich großen Oberflächenanteil (siehe Abbildung 3) (1). Die Beine machen einen geringeren relativen Körperoberflächenanteil aus. Für jedes Jahr bis zum 10 Lebensjahr kann man für eine genauere Angabe 1% vom Kopf abziehen und einen halben Prozent für jedes Bein addieren (1). Weitere Methoden zur Quantifizierung der Verbrennungsfläche sind die Abschätzung anhand der palmaren Oberfläche (eine Handfläche macht circa 1% der gesamten KOF aus) des Verbrennungsopfers sowie der „Lund and Browder chart“ (19). Letzterer wird im pädiatrischen Kontext eingesetzt und gilt dafür allgemein als das genaueste Hilfsmittel zur Abschätzung der Verbrennungsoberfläche (19).

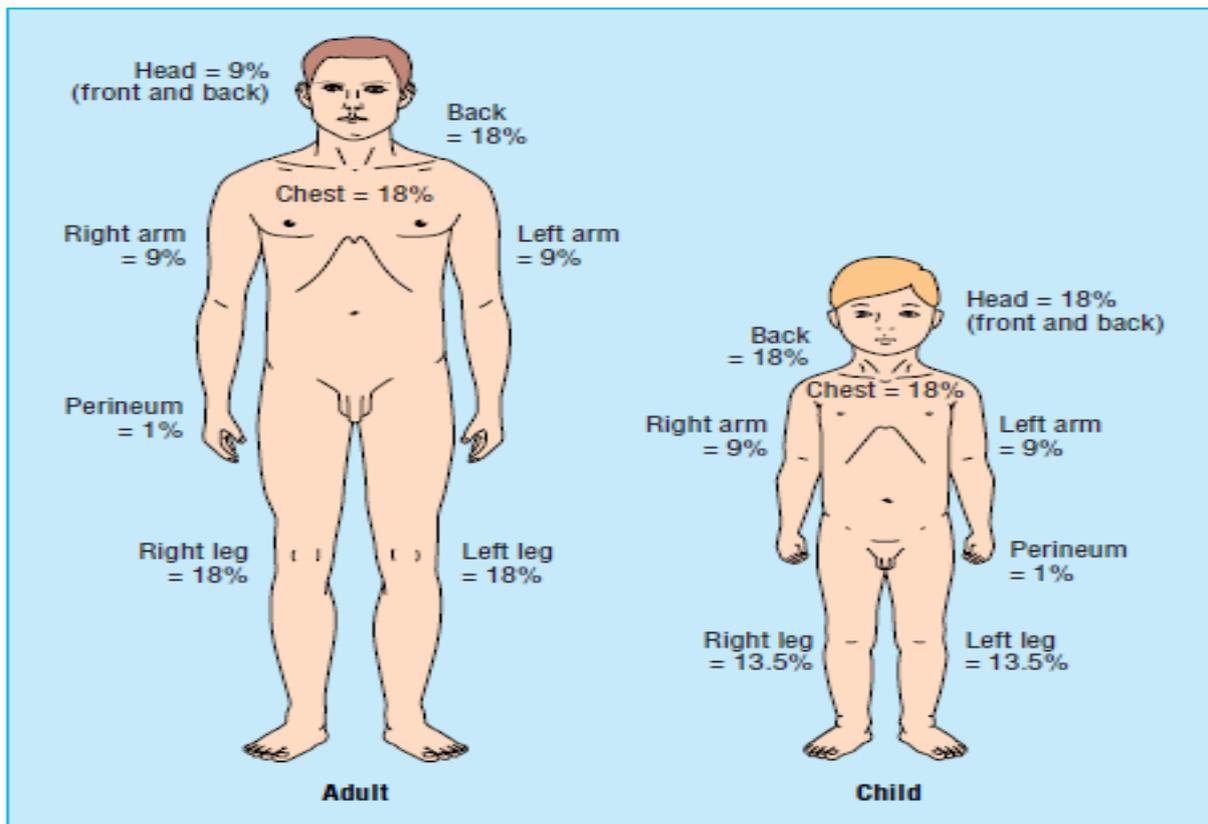


Abbildung 4. Entnommen aus Hettiaratchy, S. and R. Papini, *ABC of burns: Initial management of a major burn: II—assessment and resuscitation*. BMJ: British Medical Journal, 2004. 329(7457): p.101. (19)

Eine wichtige Einteilung basierend auf der verbrannten KOF ist die Klassifikation in Minor und Major Burns. „Major burns“ sind Verbrennungen, welche mindestens 20% der Körperoberfläche betreffen (1, 22). Andere Autoren wählen einen Cutoff von 25% (23). Verbrennungen ab 60% KOF werden als massive Verbrennungswunden bezeichnet (1). Die Einteilung in „major“ und „minor“ dient der Therapieentscheidungshilfe. Gemäß Hudspith et al. sollten folgende Konstellationen als minor burns angesehen werden: Patienten ohne relevante Komorbiditäten mit a) Partial thickness burns <10% KOF b) Partial thickness burns <5% KOF in Kindern c) full-thickness < 1% KOF (24). Diese Patienten bedürfen in der Regel keiner stationären Betreuung zur suffizienten Behandlung der Verbrennung. 90% aller Verbrennungen gehören zu der Kategorie „minor burn“ (24).

1.3.2. Systemische Reaktion auf einen thermischen Schaden

Neben einer lokalen Reaktion der Haut sowie darunter liegenden Schichten kommt es bei schwerwiegenden Verbrennungsverletzungen (>20-30% TBSA) aufgrund des Gewebeschadens zu einer Beeinflussung des gesamten Organismus (1, 3, 15). Entsprechende Effekte werden durch die Freisetzung von pro-inflammatorisch wirksamen Mediatoren sowie durch einen Verlust von Proteinen und Flüssigkeit nach Extravasal ausgelöst (1). Die Bildung eines Verbrennungsödemes mit Verlust von intravasalem Volumen, Störung der Mikro- wie Makrozirkulation und damit negativer sekundärer Beeinflussung der Trophik multipler Organsysteme steht hierbei im Zentrum der Pathophysiologie (15).

Folgende endokrine sowie lokal freigesetzte Mediatoren werden für die systemischen Veränderungen verantwortlich gemacht: Histamin, Prostaglandine, Thromboxan A₂, Kinine sowie Katecholamine, PAF (platelet aggregation factor), Angiotensin II und CRF (Circicotropin-releasing factor) (1). Aufgrund dieser Abläufe kann potenziell jedes Organsystem in seiner physiologischen Funktion derart gestört werden, dass es versagt (3).

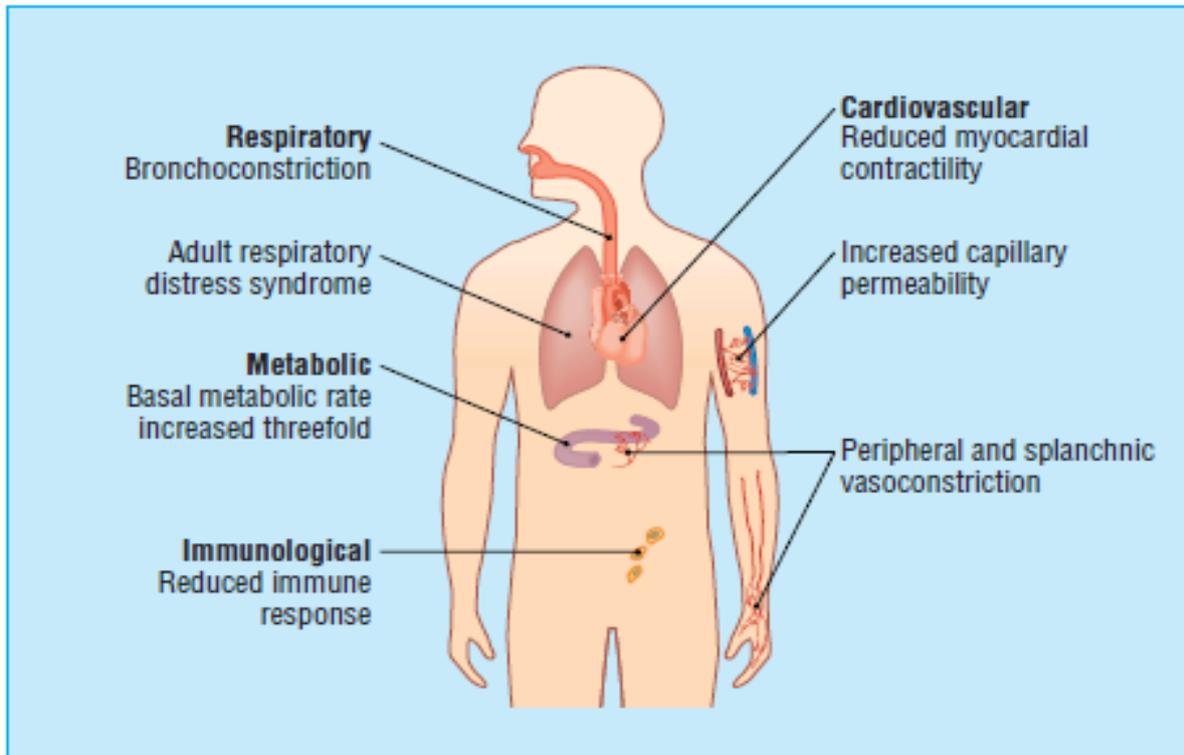


Abbildung 4. Darstellung wichtiger systemischer Veränderungen bei einer großflächigen Verbrennungswunde. Hettiaratchy, S. and P. Dziewulski, ABC of burns: pathophysiology and types of burns. BMJ: British Medical Journal, 2004. **328**(7453): p. 1427 (18).

1.3.2.1. Kardiovaskuläre Auswirkungen

Die schädliche Beeinflussung des kardiovaskulären Systems mit Störung der Makro- sowie Mikrozirkulation wird durch eine Kombination von Hypovolämie durch Plasmaextravasation, Reduktion des kolloidosmotischen Druckes, der Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. TNF- α) sowie einer reduzierten kardialen Funktionalität mit Störung der peripheren Gewebedurchblutung (erhöhter peripherer Widerstand) und der systemischen Organperfusion als Verbrennungsschock bezeichnet (3, 15). Die pathophysiologischen Abläufe sind ähnlich denen eines hypovolämischen Schocks (3). Besondere auslösende Faktoren der Verbrennung wie die elektrischen Verletzungen zeigen zusätzlich Beeinflussung der Herzfunktion. Insbesondere handelt es sich in diesem Kontext um die Induktion kardialer Arrhythmien (z.B. Vorhofflimmern) durch einen Stromschlag (1, 15).

1.3.2.2. Metabolische Auswirkungen

Großflächige Brandverletzungen beeinflussen den metabolischen Status des Organismus auf katabolische Art und Weise (Hypermetabolismus mit Muskelabbau, Insulinresistenz) (15, 25, 26). Hierfür wird eine kontinuierlich erhöhte Sekretion von endokrinen Substanzen wie Katecholaminen, Glukokortikoiden, Glukagon, Dopamin sowie Zytokinen verantwortlich gemacht (1, 3). Es kommt ab dem fünften Tag nach dem Ereignis zu einer drastischen Erhöhung

der basalen Stoffwechselrate um bis zu 160-200% (1, 17). Dieser hypermetabolische Zustand ist proportional zu der relativen Verbrennungsausdehnung und kann für mehrere Monate (bis zu Jahren) nach dem initialen Verbrennungsereignis persistieren (1, 3, 25). Im Detail kommt es unter anderem zu einer Erhöhung der basalen Körpertemperatur, der Stoffwechselproduktverwertung (Glucose und Sauerstoff im Rahmen der biochemischen Energiebereitstellungsprozesse) sowie auch der Stoffwechselproduktbereitstellung im Sinne der Proteolyse und Lipolyse (17). Der Energiebedarf eines Verbrennungsofopfers ist proportional zu der relativen Verbrennungsgröße (25). Insbesondere gilt es eine Fehlernährung zu vermeiden (25). Beispielsweise kann ein Mangel an Aminosäuren durch erhöhte Verwertung im Rahmen von Energiebereitstellungsprozessen die Wundheilung und auch die Immunabwehr nachhaltig beeinträchtigen (25). Dies erhöht die Infektionsgefahr des Verbrennungsofopfers mit weiterer negativer Beeinflussung der Gesamtprognose (1).

Insgesamt kann der hypermetabolische Status zu einem sekundären Versagen eines jeden Organsystems führen (17). Therapeutisch wird ein frühzeitiger Beginn der enteralen Ernährung empfohlen (25). In diesem Kontext sei weiterhin erwähnt, dass Verbrennungen eine Störung des luminalen Darmgewebes induzieren können (27). Diese Störung (mukosale Atrophy und Apoptose, Störung der Darmepithelhomöostase) kann die Translokation von lokalen Mikroorganismen in die Blutbahn und damit die Entstehung einer Sepsis begünstigen (28).

1.3.2.3. Pulmonale Auswirkungen und das Inhalationstrauma

Die Lunge kann wohl auf direktem als auch indirektem Wege Schaden nehmen (25). Systemische Flüssigkeitsverluste haben beispielsweise einen negativen Einfluss auf die Selbstreinigungsfähigkeit der Lunge (3). Die genannten systemisch zirkulierenden Entzündungsmediatoren können ebenfalls einen pathologisch erhöhten Tonus der Bronchialmuskulatur bedingen (15). Als maximale Ausprägungsform kann ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) auftreten (15).

Weiterhin kann es bei Brandverletzungen zu einer direkten Schädigung der Lunge kommen. Das Inhalationstrauma (IHT) wird allgemein definiert „als Schädigung des gesamten Atemtraktes (Pharynx bis Alveole) durch chemische Noxen oder direkte thermische Einwirkung beim Brandverletzten“ (3). 10-20% aller in ein Verbrennungszentrum eingelieferten Patienten zeigen ein IHT (1). Das Vorhandensein eines Inhalationstraumas verschlechtert die allgemeine Prognose drastisch (5). Pathophysiologisch steht bei entsprechender Schädigung eine imminente Atemwegsobstruktion durch zunehmende ödematöse Veränderung der luftleitenden Atemwege im Zentrum (3). Weiterhin ist bei diesem Patientengut an eine Kohlenmonoxidvergiftung zu denken (1). Im Rahmen des initialen

Assessments sollten die Atemwege gesichert werden (1). Eine frühzeitige Intubation muss insbesondere bei Patienten mit bereits symptomatischem Inhalationstrauma sowie Verbrennungsschaden des Gesichtes und der konduktiven Atemwege erwogen werden (29).

1.3.2.4. Immunologische Veränderungen und Infektionen

Verbrennungsverletzungen führen zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion mit verbrennungsbedingter Beeinträchtigung des Immunsystems (1, 26, 27, 30). Dieses Phänomen wird als *verbrennungsbedingte Immundysfunktion* („post burn immune dysfunction“) bezeichnet (27). Es handelt sich um ein komplexes Geschehen, dessen exakte Mechanismen bis dato nicht vollends definiert sind (28). Ab einer Implikation von mehr als 20% der gesamten Körperoberfläche kommt es zu einer der Verbrennungsoberfläche proportionalen Störung der zellulären (spezifisch und nicht-spezifisch) sowie humoralen Komponenten des Immunsystems (1, 15). Im Zentrum der dysfunktionellen immunologischen Verhältnisse stehen abnorme Funktionen von T-Zellen (beispielsweise: Th-1;Th-2; γ/δ -T-Zellen), Phagozyten (insbesondere Makrophagen und neutrophile Granulozyten) sowie das Auftreten von unphysiologischen Mengen pro- (TNFalpha, Il-1, Il-6) sowie anti-inflammatorischer Mediatoren (Interleukine, Il-10, TGF- β) (27, 31). Diese immunologischen Veränderungen können zu direktem Endorganschaden sowie einer erhöhten Anfälligkeit des Organismus für infektiöse und ultimativ septische Geschehen mit möglichem Multiorganversagen führen (27, 28). Interessanterweise konnten multiple Untersuchungen eine verlängerte Akzeptanz von Haut-Allotransplantaten (Gewebettransfer von genetisch distinktem Organismus) wie z.B. Fischhaut nach einer schwerwiegenden Verbrennungsverletzung nachweisen (31, 32). Diese Induktion der Allo-Akzeptanz wird auf eine Unterdrückung der CD4+ und CD8+ T-Zell vermittelten Immunantwort zurückgeführt (33).

Präklinische Untersuchungen legen nahe, dass frühes chirurgisches Management in Abhängigkeit von individuellen Faktoren und der Verbrennungswunden einen positiven Effekt auf die Wiederherstellung der Immunfunktion hat (27). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse scheint jedoch limitiert. Der Zeitpunkt der Versorgung ist von multiplen Faktoren abhängig. Ein frühzeitiges, aggressives chirurgisches Vorgehen bei Kindern konnte nachweislich gute Ergebnisse liefern (27). Im Kontrast dazu stehen Untersuchungen, welche ähnliche Vorgehen bei älteren Individuen mit erhöhten Mortalitätsraten sowie verlängerter Hospitalisierungsdauer in Verbindung bringen konnten (27).

Insgesamt ist die Früherkennung von Infektionen bei Verbrennungsoffern von hoher Relevanz. Septische Geschehen zeigen weiterhin eine hohe Mortalitätsrate (bis zu 84% bei Erwachsenen) (30). Infektiöse Krankheitsbilder (insbesondere Pneumonien, Harnwegsinfekte sowie

Cellulitiden) sind die wichtigsten Komplikationen von Schwerverbrannten im klinischen Kontext (30). Neben der direkten Störung der physiologischen Barriere (Haut) gegenüber der Umwelt steuert die beschriebene immunologische Dysregulation der Anfälligkeit von Verbrennungsoffern bei (25). Marker zur Früherkennung von Infektionen wie beispielsweise Procalcitonin (PCT) sind in diesem Kontext nachweislich zur Früherkennung einer septischen Komplikation relevant (30, 34). Im Rahmen einer schwerwiegenden Verbrennungsverletzung sind klinische Zeichen einer Sepsis (Erhöhung/Erniedrigung der Körpertemperatur, Tachykardie, Tachypnoe, Blutbildveränderungen) und Scores wie der SOFA-Score zur Erkennung einer Organdysfunktion aufgrund der beschriebenen verbrennungsbedingten Veränderungen weniger gut zu verwerten (30).

1.4. Therapie

Die Therapie von Verbrennungsoffern kann in 3 kontinuierlich ineinander übergehende Stadien eingeteilt werden: 1) Wiederbelebungsphase im Rahmen des initialen intensivmedizinischen Assessments, 2) Akute Versorgung (restaurative Phase), 3) Langzeit-rehabilitative Maßnahmen (35). Neben der Therapie der lokalen Schäden kommt der intensivmedizinischen (systemischen) Schadensbegrenzung eine erhebliche Rolle zu. Aufgrund der dargestellten pathophysiologischen Hintergründe können entsprechende Verbrennungsverletzungen eine Bedrohung für jedes Organsystem darstellen. Die Therapiestrategie richtet sich maßgeblich nach dem Verbrennungsausmaß (22). Bei der Behandlung wird zwischen lokaler und systemischer Therapie unterschieden.

1.4.1. Lokale Therapie

Die lokale Therapie beschreibt das chirurgische Vorgehen sowie die anschließende Wundbehandlung. Gemäß Barret et al. werden chirurgische Eingriffe im Rahmen der Therapie von Verbrennungsoffern in 3 Kategorien eingeteilt: 1) Dringliche Operationen, 2) Notwendige Operationen, 3) Wünschenswerte Operationen (36). Die frühzeitige Anwendung von lokaler Exzision von destruiertem Gewebe mit frühzeitiger Rekonstruktion ist wichtig (29). Ein Ausbleiben eines schnellen Vorgehens führt zu einer Verschlechterung des funktionellen und ästhetischen Ergebnisses (22). Die anzuwendende lokale Therapie und das Timing sollten sich an der Verbrennungstiefe, der Lokalisation sowie dem Allgemeinzustand des Patienten orientieren. Ein Ausbleiben der Heilung nach über zwei Wochen sollte den Hinweis liefern, dass die Tiefe initial fehlerhaft eingeschätzt wurde (22).

Epidermale Verbrennungen benötigen in der Regel keine chirurgische Wundversorgung. Analgetische Maßnahmen und lokal antiseptische Therapieoptionen sind ausreichend (22). Partielle oberflächliche Hautverbrennungen zeigen die Bildung von Brandblasen. Kutane

Adnexen sind intakt und stellen die notwendigen Komponenten für epidermale Regeneration (22). Das Hauptaugenmerk liegt auf der Unterstützung der Reepithelialisierung durch die Applikation von antiseptischen Salben sowie schützenden Verbänden und der Schaffung eines feuchten Milieus (22). Eine Ausbreitung/Vertiefung der Wunde muss verhindert werden. Diese Ziele können beispielsweise mit Fettgaze sowie antimikrobiellen Gelen erreicht werden (22). Partielle tiefe Hautverbrennungen zeigen eine effektive Reduktion der vitalen Hautadnexen und somit auch eine Reduktion der endogenen regenerativen Kapazität (22). Die Heilung verläuft langsamer als bei den vorherigen Verbrennungsgraden und ist häufig mit kontrakturer Veränderung verbunden (22). Aus diesem Grund sollte bei ausgedehnten Verletzungen insbesondere in ästhetischen sowie funktionellen körperlichen Bereichen eine lokale Exzision mit Rekonstruktion kombiniert werden (22). Wundauflagen, die die Wundheilung beschleunigen sollen (TransCyte), werden in diesem Kontext angewandt (22). Vollständige tiefe Hautverbrennungen („Full thickness injuries“) erfordern eine chirurgische Exzision von avitalem Gewebe sowie eine anschließende Rekonstruktion in Abhängigkeit der Lokalisation und des Ausmaßes (22)

1.4.2. Systemische Therapie

Die Substitution von Flüssigkeitsverlusten durch großflächige Verbrennungen, welche insbesondere innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ereignis am höchsten sind, sind von hoher Bedeutung im Rahmen der initialen Therapie (19). Die pathophysiologisch bestimmte Idee ist das Aufrechterhalten der Gewebepfusion, insbesondere im Bereich der Zone der Stase (19). Eine Verbrennungsverletzung stellt somit lokal und systemisch einen hoch dynamischen Prozess dar. Entsprechende Vorgänge können zu einer Aggravation des lokalen sowie systemischen Befundes führen (22). Aufgrund der lokalen und systemischen pathophysiologischen Vorgänge kommt es ab einer Verbrennungsberfläche von ca. 15% (10% bei Kindern) zu einem hämodynamisch relevanten Flüssigkeitsverlust (19). Weiterhin kann das Vorhandensein eines Inhalationstraumas die notwendige zu substituierende Flüssigkeit deutlich steigern (25, 37). Die Parkland-Formel ist die am häufigsten verwandte Methode um die notwendige zu administrierende Flüssigkeitsmenge innerhalb der ersten 24 Stunden zu berechnen (19). Sie orientiert sich an der Verbrennungsoberfläche, dem Körpergewicht sowie der relativen Urinausscheidungsmenge (19).

Direkte Verletzung der Atemwege im Rahmen von Verbrennungsverletzungen durch thermische, chemische oder toxische Agentien wird als „Inhalationstrauma“ (engl.: inhalation injury) bezeichnet (25). Das Spektrum reicht von direktem Schaden an den konduktiven Atemwegen bis zu möglichen systemischen Auswirkungen einer Aufnahme von beispielsweise

Kohlenstoffmonoxid und Zyanid. Die Addition des Inhalationstraumas gilt allgemein als unabhängiger Prädiktor eines schlechteren Outcomes (25, 37). Grundlegende therapeutische Prinzipien bei Vorhandensein eines Inhalationstraumas sind die Verabreichung von suffizienten Flüssigkeitsmengen, Intubation, 100% O₂-Gabe, pulmonale Hygiene und die frühzeitige chirurgische Versorgung von lokalen Wunden (25).

Weitere Organsysteme, deren Funktion im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung überwacht werden müssen, sind Herz (Herzinsuffizienz als Reaktion auf zirkulierende Metabolite oder Flüssigkeitsmangel), Niere (Niereninsuffizienz durch Flüssigkeitsmangel) und Gehirn (hypoxische cerebrale Zustände sowie Hirndruckerhöhung). Infektionen und Unterernährung müssen ebenfalls frühzeitig erkannt werden und systemisch therapiert werden (25).

1.5. Nachhaltige Beeinflussung der körperlichen Funktionen von Brandverletzten

Im vorangehenden Teil der Arbeit konnte gezeigt werden, dass großflächige Verbrennungen einen weitreichenden Einfluss auf den gesamten Körper haben können. Basierend auf den pathophysiologischen Vorgängen bei tiefen Verbrennungen kann es in Abhängigkeit der Lokalisation und des Ausmaßes zur nachhaltigen Minderung der Funktionalität des muskuloskeletalen Systems sowie weiterer Organsysteme kommen (38). Häufige geäußerte Komplikationen sind Kontrakturen im Gelenkbereich, Knochenverlust, heterotope Ossifikationen mit Schmerzsyndromen, Skoliose und Kyphose sowie häufige Gelenkluxationen durch nachhaltige Veränderung von Gelenkkomponenten (38). Eine Studie konnte zeigen, dass Schwerbrandverletzte nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 17 Jahren insbesondere über Gelenkschmerzen und eingeschränkte Funktionalität von Gelenken mit nachhaltiger Beeinträchtigung von Gehen, Laufen und täglichen Aktivitäten klagten (38). Die nachhaltige Beeinträchtigung der körperlichen Funktion kann mit Hilfe des BSHS-B Scores objektiviert werden (8, 38). Es zeigen sich langanhaltende Störungen der körperlichen Funktion auch nach über 10 Jahren nach dem Ereignis (38).

1.6. Psychologische Aspekte der Verbrennung und psychologische Auswirkungen

Aufgrund der Fortschritte im Bereich der chirurgischen sowie intensivmedizinischen Therapieansätze konnte in den letzten Jahren die Überlebensrate von Schwerverbrannten gesteigert werden (35). Diese Tatsache macht nicht nur körperliche medizinische Nachsorge unabdingbar, sondern fordert entsprechende psychologische Nachsorge mentaler Funktionalität (35). Gemäß Wiechman et al. unterteilt man die Rehabilitation von Verbrennungsoffern in 3 Phasen: 1) Wiederbelebungsphase, 2) frühe- und 3) späte Rehabilitationsphase (35). Die

psychologischen Therapieansätze und Betreuungsstrategien sollten an die entsprechende Phase angepasst werden (35).

Im Rahmen der Wiederbelebungsphase steht therapeutisch die Lebenserhaltung im Vordergrund. Unterstützende psychologische Therapie, insbesondere der Angehörigen bei nicht-wachen Patienten, ist ausschlaggebend (35). Die gemeinsame Entwicklung und Erübung von adäquaten Coping-Strategien zum Umgang mit dem intensivmedizinischen Umfeld erscheint aus psychologischer Sicht relevant (35).

Die frühe (akute) Nachsorgephase betrifft den zunehmend vigilanten Patienten. Im Vordergrund steht die steigende adäquate Wahrnehmung der Situation (35). Die häufigsten mentalen Auffälligkeiten sind das Auftreten von Depression, Angststörungen sowie posttraumatische Belastungsstörungen in Kombination mit Nebenerscheinungen wie Schlafstörung und Suizidalität (35). Entsprechende medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapieansätze müssen auf den individuellen Fall zugeschnitten werden.

Die späte Rehabilitationsphase beginnt mit Entlassung aus dem Krankenhaus (35). Diese Phase kann den Patienten mental überfordern (35). Herausforderungen sind die physische Beeinträchtigung sowie die veränderte Stellung des Patienten zu alltäglichen Prozeduren wie Arbeit, Sexualität und sozialer Interaktion. Die Persistenz von Angststörungen, Depression sowie posttraumatischen Belastungsstörungen ist häufig anzutreffen (35). Das Umgehen mit diesem Umstand sowie die Förderung der mentalen Gesundheit stehen im Zentrum der psychologischen sowie supportiven Therapie (35). Eine Untersuchung von Williams et al. zeigte, dass bis zu 35% aller Patienten nach einem Jahr weiterhin psychologische Auffälligkeiten zeigten (39). Die Prävalenz der häufigsten Störungen (Angststörung, Depression, Posttraumatische Belastungsstörung) war dabei signifikant mit der äußerlichen Sichtbarkeit der Verbrennungen assoziiert (39). Ein Drittel aller Brandverletzten zeigen nach dem Ereignis psychologische Störungen, die einer Intervention bedürfen (40). Insgesamt konnte allerdings gezeigt werden, dass in Abhängigkeit der Umstände (u.a. der Qualität des sozialen Netzwerkes) eine gute Adaptation an das Ereignis und die daraus resultierenden Veränderungen gelingt (35).

1.7. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: Health-related Quality of Life (HRQoL)), auch als subjektiv wahrgenommene Gesundheit bezeichnet, erfasst gemäß Ravens-Sieberer et al. im Sinne eines mehrdimensionalen Konstruktes sowohl die „körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponente des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus der subjektiven Sicht der Betroffenen“ (41). Es handelt sich um eine subjektive Wertung

des eigenen Zustandes mit Bezug auf die Funktionalität in den oben genannten Lebensbereichen durch den Kranken. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird zunehmend als ein Endpunkt in der Bewertung von Therapiestrategien sowie zur interpersonellen Wichtung der Krankheitsschwere sowie des Therapieerfolges in Abhängigkeit verschiedener Parameter benutzt (42, 43). Zur Erhebung der krankheitsbezogenen Lebensqualität werden krankheitsspezifische sowie allgemeine, krankheitsübergreifende Fragebögen benutzt (44). Die Ergebnisse können dazu benutzt werden, das Outcome von Patientenpopulationen (beispielsweise Schwerbrandverletzte) mit Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu vergleichen (44).

1.8. Ziele der Arbeit

Einleitend konnte dargestellt werden, dass Verbrennungen einen schwerwiegenden anhaltenden negativen Einfluss auf das psychische und physische Wohlbefinden von Verbrennungsoffern haben kann. Multiple Faktoren beeinflussen den klinischen Verlauf unmittelbar nach der Verbrennung sowie Jahre nach dem Ereignis. Die Therapie von ausgewählten Brandverletzten kann schwierig und langwierig sein. Insbesondere nachhaltige körperliche und psychische Beeinträchtigung stellen ein Problem für den Patienten sowie den behandelnden Arzt dar. Die Lebensqualität kann deshalb signifikant durch das Verbrennungseignis gemindert werden. Aufgrund der Menge an Variablen, die einen Einfluss auf den Behandlungsverlauf haben können, wäre es von Vorteil, dass man spezifische Variablen identifiziert, welche einen nachhaltigen positiven oder auch negativen Einfluss auf die individuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktion und Psyche ausüben.

Verschiedene Untersuchungen konnten Parameter identifizieren, welche den kurzfristigen physischen und mentalen Status von Verbrennungsoffern beeinflussen (9, 45-48). Allerdings gibt es zurzeit sehr wenige Daten zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Überlebenden schwerer Verbrennungen nach einer Nachsorgeperiode von 10 Jahren (49). Das Ziel war die Identifikation von Variablen, welche einen positiven oder negativen Einfluss auf die krankheitsbezogene Lebensqualität noch nach 10 Jahren nach dem Trauma haben. Des Weiteren sollte die Frage beantwortet werden, ob Opfer von schwerwiegenden Verbrennungen eine ähnlich gute krankheitsbezogene Lebensqualität wie die allgemeine Bevölkerung erreichen können oder nicht.

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein mit der Votumsnummer 2015302 vor.

2. Gojowy D, Kauke M, Ohmann T, Homann H-H, Mannil L. Early and late-recorded predictors of health-related quality of life of burn patients on long-term follow-up. Burns. 2019.

2.1. Introduction

Burn injuries are a well-known global public health issue. Annually, approximately 6 million individuals fall victim to traumatic burn injuries worldwide and about 265,000 burned patients terminally succumb to their injuries (4, 50). In the USA, burns were reported approximately 2.4% of all traumatic injuries (4). Most importantly, severe burn injuries that affect deeper tissue layers and a large percentage of the total body surface area (TBSA) are especially challenging with regard to critical acute patient care, surgical management and psychological aftercare (7, 50). Despite recent advances in the fields of wound coverage, reconstructive plastic surgery e.g. with the addition of vascularized composite allotransplants (VCA) to the reconstructive ladder, and significant advances in critical care, the challenge in achieving an acceptable functional and aesthetic outcome is enormous (51). Hence, according to the World Health Organization (WHO), burn injuries are one of the most relevant causes of disability-adjusted life-years (DALYs) and they entail physical and psychosocial sequelae that negatively impact the perceived health-related quality of life (HRQoL) (1, 8). Thus it would be desirable to unveil predictors of poor health-related quality of life in order to identify individuals that are, given their circumstances, prone to develop a poor quality of life following a burn injury.

Recent investigations have identified putative parameters that seem to impact the short-term mental as well as the physical status of patients following traumatic burn injuries (9, 45, 46, 48, 52). However, there is a great paucity of data on the HRQoL of burn survivors extending beyond a follow-up period of 10 years (49). Additionally, to the best of our knowledge, there is no investigation that assesses early and late-recorded predictors of HRQoL on long-term follow-up. Furthermore, we wanted to answer whether major burn survivors could achieve the equivalent quality of life measures as non-burn patients on long-term follow-up.

2.2. Patients and Methods

Patients

The methods of retrospective patient identification and consecutive screening for the questionnaire-based study eligibility are presented in Figure 1, displaying the work-flow in a detailed manner.

Figure 1. Flow-chart of patient identification, testing for eligibility and consecutive inclusion into the survey.



All patients were treated at the same institution (Department of Plastic Surgery and Hand Surgery, Burn Center, BG Trauma Center Duisburg, Duisburg, Germany) between October 1988 and November 2006. Approval of the investigation was issued by the local ethics committee of the “*Medical Association North Rhine-Westphalia*” (Approval No. 2015302). Patients, eligible to meet the inclusion criteria, were invited to participate in the herein discussed investigation. The invitation specifically stated the voluntariness of the participation. All clinical examinations were performed at the Department of Plastic Surgery and Hand Surgery, Burn Center, BG Trauma Center Duisburg, Duisburg, Germany by an experienced plastic surgeon. All gathered data were anonymously saved in SPSS. Normative data of the German general adult population was drawn from the publication of Ellert et al., published in 2013 (53).

In accordance with Anzarut et al., the physical and mental SF-36 survey components were defined as the primary outcome variables. The BSHS-B- and POSAS scores were termed late-recorded variables (= variables gathered at the time of follow-up) (9). Variables that were present at the time of the injury and at the time of the consecutive hospitalized treatment period

were defined as early-recorded parameters (variables gathered by retrospective databank search).

SF-36

The generic Short Form-36 (SF-36) questionnaire mental and physical component sums were selected as the overall outcome variables in order to scan for putative predictor variables of health-related quality of life following a burn injury. The SF-36 is a generic (can fundamentally be applied to any illness) questionnaire that has frequently been used to quantify the health-related quality of life (HRQL) of burn victims and is further defined as a “multi-response, short-form health survey” (49, 54, 55). The questionnaire consists of 36 questions which are allocated to 8 distinct domains (vitality, physical functioning, bodily pain, general health perceptions, physical role functioning, role-emotional, social role functioning, mental health) and can be subdivided to measure a mental (vitality, social functioning, role-emotional, mental health) and physical component (physical functioning, role-physical, bodily pain, general health) (54). A higher score indicates a better physical and mental health-related quality of life as perceived by the individual. The physical (PCS) and mental (MCS) component scores are created by the process of “norm-based scoring” in order to enhance international comparability, resulting in two summary scores that have a mean of 50 and a standard deviation (SD) of 10 (53, 54). Scoring less than 50 indicates a result which is below average. According to Ware et al., a high physical component summary score relates to “no physical limitations, disabilities, or decrements in well-being, high energy level and health rated “excellent””(54). The same accounts for a high mental component summary score which is defined by reporting of “frequent positive affect, absence of psychological distress and limitations in usual social/role activities due to emotional problems and health rated “excellent””(54). The summary scores were used as the primary outcome variables in order to provide stability, clarity and stress the overall scope of the study which is the identification of factors that can impact the overall physical and mental outcome as objectified by the two summary components.

Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B)

The most commonly used questionnaire to quantify the burn-specific health-related quality of life is the “*Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B)*” questionnaire (49). The BSHS-B is a validated 40-item questionnaire intended to objectify the patient’s burn-specific outcome with regard to the following categories: hand function, work, sexuality, interpersonal relationships, heat sensitivity, affect, treatment regimens, simple abilities and body image (55). The BSHS-B is defined as a disease-specific questionnaire that was designed to quantify the HRQoL of burn patients (49). Each item requires an answer on a 5-point Likert-scale, ranging from “0 =

extremely” to “4 = not/none at all”. Generally, the higher the BSHS-B score, the better the post-burn specific health status and body functionality (8, 56). Summary scores of the subcategories were divided by the number of questions and consecutively used as late-recorded variables in the context of SF-36 PCS and MCS prediction. The German version of the BSHS-B was validated by Mueller et al. in 2015 (8).

Patient and Observer Scar Assessment Scale

The “*Patient and Observer Scar Assessment Scale*” (POSAS) is intended to objectify the quality of scar tissue, quantifying both the patient’s as well as the physician’s judgment. The observer rates the quality based on 6 items: surface area, thickness, pliability, pigmentation, vascularization and surface roughness (57, 58). Each item is scored on a scale from 1 to 10, with 1 indicating that the scar is comparable to “healthy skin” and 10 indicating the “worst imaginable scar” (58). Consecutively, the patient is asked to answer questions with regard to the following items: painfulness, pruritus, color, stiffness, thickness, and irregularity (58). Ordinarily, the patient is asked to rate the scar on a scale from 1 (e.g. no, the scar has not been painful the past few weeks) to 10 (e.g. yes, very much, the scar has been painful for the past few weeks) (58). The higher the score, the worse the appearance and quality of the scar as perceived by patient and physician.

Retrospective clinical data collection

Patient charts, surgical protocols, and histopathological reports were searched for clinical information. Thereby identified clinical data were used to identify early-recorded predictors of the health-related quality of life. Clinical parameters that were identified for each individual: age at the time of the incident; sex (male/female); percentage of the total body surface area (TBSA) affected; depth of burn (epidermal superficial, superficial partial thickness; deep partial thickness; full thickness); length of the hospital stay (days); length of mechanical respiration (days); exact burn location with the following categories: upper and lower extremity, face, genitalia, hands, feet, abdomen, back, thorax; number of skin and soft tissue reconstructive surgeries per individual (includes every surgical intervention that was performed under general anesthesia from admission until discharge over the course of the primary hospital stay); inhalation injury (yes/no); circumstances of the burn injury with the following categories: work-related, felony-related, suicide attempt, in-house accident; etiology of the injury with the following categories: thermal burns (scalds, contact burns, flame burns), electrical burns, other; return to work (same occupation and same workplace) (yes/no); Work status one year post-discharge (employed(unchanged)/unemployed(changed); limb amputation (yes/no);

physiotherapy or psychotherapy following the burn incident (yes/no); rehab stay (yes/no). The data were further subjected to statistical analysis.

Surgical treatment decision-making algorithm for skin and soft tissue reconstruction

Skin and soft tissue surgical treatment decision-making followed an institutional protocol. Debridement was reserved for deep partial thickness burns or higher. Immediately at admission, primary debridement and if necessary early decompression fasciotomies are performed. Within 48 hours secondary debridement and tangential or epifascial necrosectomy with or without split skin grafting were performed. In one surgical session, a maximum of 30% TBSA was assessed. No grafting of the face and genitalia. Scar release or reconstruction was offered 1-year post-burn, in case of severe functional impairment (e.g. joint contractures) earlier.

Statistical Analysis

We employed SPSS Statistics 24.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) for data storage of retrospectively extracted clinical as well as consecutive statistical analysis and interpretation. To test the correlation between putative predictor variables and the SF-36 summary scores, both the Pearson correlation and point-biserial correlation (for dichotomous variables) were used. Only a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Parameters with a p-value of 0.1 or lower in univariate analysis were found eligible for consideration in a multivariate linear regression model. The p-value to enter and for removal were set to 0.05 and 0.10, respectively. We provide the adjusted R² for each model and simultaneously indicate the unstandardized coefficients- β and their 95% CI. The compound model respected both early recorded- and latent variables. For the partial model, early recorded variables were isolated.

Furthermore, the presence of multicollinearity was investigated. The cutoff values for tolerance and VIF (variance inflation factor) were set to 0.2 and 5, respectively (59, 60). Variables with a value exceeding the cutoff were omitted from multivariate analysis. If indicated, mean values are accompanied by the standard deviation (SD). The Wilcoxon-Mann-Whitney test was utilized to compare two independent sample means.

2.3. Results

General

Ninety-six individuals were potentially eligible for the present investigation. In total, 42 long-term burn survivors met the inclusion criteria, consecutively completed the questionnaires and were then subjected to statistical analysis. The non-responder rate was 56%. Key demographic and injury details were compared and suggest similarity between responders and non-responders (see Table 1).

Table 1. Comparison of key characteristics between responders and non-responders.

	Responders (42)	Non-responders (54)	Total (96)
TBSA, % (mean \pm SD)	39 \pm 17	37 \pm 16	36 \pm 16
Sex, n (%) (male)	31 (74)	39 (72)	70 (73)
Age \pm SD	51 \pm 17	52 \pm 17	51 \pm 17
Length of hospital stay, days (mean \pm SD)	79 \pm 61	81 \pm 59	80 \pm 60
Number of reconstructive surgeries per individual, n (mean \pm SD)	7 \pm 6	6 \pm 8	7 \pm 7
Depth of burn, n (%) (deep partial thickness)	10 (24)	14 (25)	21 (22)
Depth of burn, n (%) (full thickness)	32 (76)	40 (75)	75 (78)
Work-related injury, n (%)	16 (38)	18 (33)	34 (35)

Mean follow-up of responders was 14.2 (\pm 3.4) years with a minimum and maximum of 10 and 28 years, respectively. Mean age at the time of the incident was 37 (\pm 17) years. The majority of individuals were males (74%). The mean burn size was 39 (\pm 17) % TBSA with 76% of the individuals showing a full thickness burn.

The majority of individuals (86%) showed involvement of the upper extremity. Thermal burns were the leading cause of injury (80%). Supplementary 1 provides a summarization on patient demographics and the clinical data that were retrospectively collected.

Work status

None of the individuals were unemployed at the time of the injury. For individuals under 18 years of age, school was considered their main occupation if not engaged in an employment relationship. Individuals that returned to work/their main occupation or were employed/occupied elsewhere one-year post-discharge showed a higher PCS score when compared to those that remained unemployed/prematurely retired. We identified other variables that were collinear with the employment status. The following variables with regard to body

functionality and injury severity showed statistically significant correlation (Pearson Correlation; p-value): Hand Function (0.362; 0.018); Simple abilities (0.570; 0.002); Work BSHS (0.367; 0.017); POSAS Patient score (-0.422; 0.005); POSAS Observer score (-0.340; 0.028); Depth of burn injury (-0.324; 0.036), length of hospital stay (-0.463;0.002).

Questionnaires

The exact results of the questionnaires (SF-36, BSHS-B, and POSAS) are provided in Table 2.

Table 2. Scores of the SF-36, POSAS and BSHS-B.

SF-36 component scores, score (mean \pm SD)		
	Physical Functioning	82 \pm 24
	Role-Physical	81 \pm 38
	Bodily Pain	70 \pm 27
	General Health	70 \pm 23
	Vitality	68 \pm 18
	Social Functioning	86 \pm 18
	Role-Emotional	92 \pm 26
	Mental health	82 \pm 17
	PCS*(z-transformed)	47 \pm 10
	MCS#(z-transformed)	54 \pm 10
POSAS, score (mean \pm SD)	Patient score	2.8 \pm 1.5
	Observer score	2.7 \pm 1.3
BSHS-B, total score per item (mean \pm SD)	Total Score	140 \pm 25
	Affect	26.5 \pm 3.4
	Interpersonal Relationships	16 \pm 0.8
	Sexuality	11.5 \pm 1.8
	Simple abilities	11 \pm 2
	Hand function	18.4 \pm 3.6
	Work	13.3 \pm 4.6
	Heat sensitivity	14.6 \pm 5.8
	Treatment Regimens	16.2 \pm 5.2
	Body Image	13.4 \pm 3.3
BSHS-B, mean score per item (mean \pm SD)	Affect	3.8 \pm 0.5

	Interpersonal Relationships	4 ± 0.2
	Sexuality	3.8 ± 0.6
	Simple abilities	3.7 ± 0.7
	Hand function	3.7 ± 0.7
	Work	3.3 ± 1.2
	Heat sensitivity	2.9 ± 1.2
	Treatment Regimens	3.2 ± 1
	Body Image	3.3 ± 0.8

#MCS = Mental Component Summary; *PCS = Physical Component Summary

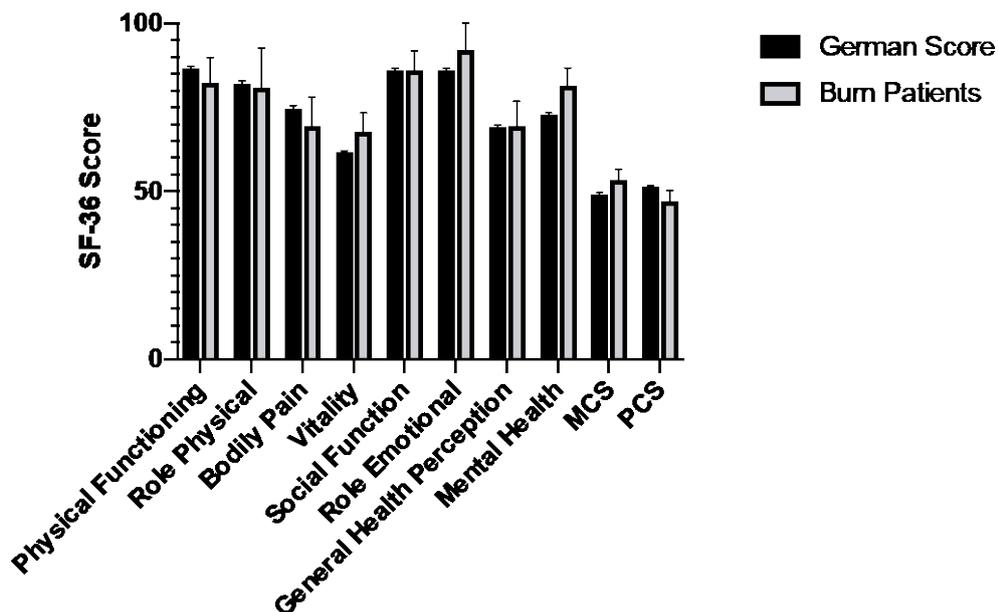
SF-36

The arithmetic means of the mental and physical component summary scores were 54 (range 20-63) and 47 (Range 19-61), respectively. The highest scores were reached within the subcategories role-emotional (92), mental health (82), social functioning (86), physical functioning (82) and role-physical (81). The lowest score was reached in the category vitality with 68 points. Role-physical showed the greatest intra-group variability with an SD of 38.

Comparison to the general German population with regard to SF-36 results

Both, the SF-36 subcomponent- and summary scores were compared to the general German adult population. Figure 2 graphically illustrates the specific subcomponent scores of the SF-36 in direct comparison.

Figure 2. Comparison of SF-36 scores between German burn patients and the general German population (mean scores and corresponding 95 % confidence intervals)



MCS = Mental Component Summary; PCS = Physical Component Summary

None of the differences in mean values were statistically significant. There was a tendency that the general German population showed better overall physical function. However, burn patients showed a tendency to have a higher mental component summary score. Importantly, the burn cohort shows a significant variation around the mean as compared to the German norms cohort. This fact might be attributable to the significantly lower sample size of the burn cohort as well as the differences in burn severity and burn characteristics (e.g. varying degree of TBSA) among individuals of the herein presented cohort.”

BSHS-B

The arithmetic mean of the BSHS-B score was 140 ± 25 . The herein presented cohort showed the highest scores in the following categories: Affect (3.8), Interpersonal relationships (4). Heat sensitivity (2.9) and Treatment regimens (3.2) showed the poorest scores. The highest intragroup variability was seen in the categories work (SD 1.2) and heat sensitivity (SD 1.2). Table 2 provides detailed information on both the summary scores per category and on the mean scores per category including standard deviation.

POSAS

In summary, mean values of the patient- and observer scores were $2.8 (\pm 1.5)$ and $2.7 (\pm 1.3)$, respectively. The following subcomponent scores were noted (mean \pm SD): a) POSAS patient score: painfulness (1.8 ± 1.3), pruritus (1.8 ± 1.3), color (2.8 ± 1.6), stiffness (2.9 ± 1.8), thickness (2.9 ± 1.9) and irregularity (3.1 ± 2.1); b) POSAS observer score: surface area (2.7 ± 1.4), thickness (2.5 ± 1.4), pliability (2.7 ± 1.3), pigmentation (2.4 ± 1.3), vascularization (2 ± 1) and surface roughness (2.5 ± 1.3).

Early and late-recorded independent influencer variables of SF-36 scores

The PCS and MCS were correlated with early- and late-recorded independent influencer variables. Table 3 shows the exact results of statistical analysis.

Table 3. Bivariate correlation between predictor variables and the outcome scores of the SF36 physical as well as mental component. Numerics in bold characters indicate that statistical significance was reached.

Predictor variable	SF36 physical component	SF36 mental component
Age (at the time of the injury)	-0.381*	-0.273[#]
Time since injury	-0.466**	-0.013
Gender, Male	0.081	-0.006
Depth of burn injury	-0.254	0.068

Full thickness injury	-0.140	0.070
Length of hospital stay	-0.356*	-0.232
TBSA	-0.037	-0.077
Duration of mechanical ventilation	-0.194	-0.459**
Number of skin and soft tissue reconstructive surgeries performed	-0.254	-0.153
Inhalation injury	-0.134	0.06
Work related injury	-0.155	-0.237
Felony related injury	0.113	0.005
Physiotherapy	0.101	-0.225
Psychotherapy	-0.106	-0.177
Rehab stay	-0.109	0.028
Active smoker	-0.127	0.049
Employed (same or different occupation)	0.433**	0.153
Unemployment/Early retirement	-0.433**	-0.153
Limb amputation	-0.318*	0.104
Hand function (BSHS component)	0.601**	0.415**
Body image (BSHS component)	0.518**	0.502**
Social support (BSHS component)	0.178	0.542**
Sexual activity (BSHS component)	0.280[#]	0.625**
Heat sensitivity (BSHS component)	0.475**	0.515**
Simple abilities (BSHS component)	0.602**	0.197
Treatment regimen (BSHS component)	0.497**	0.430**
Affect (BSHS component)	0.355*	0.692**
Work (BSHS component)	0.593**	0.311
Burns involving genitalia	-0.043	-0.051
Burns involving the hands	-0.339*	-0.036
Burns involving the face	-0.219	-0.083
Burns involving the abdomen	-0.208	-0.081
Burns involving the anterior thorax	-0.021	-0.242
Burns involving the back	-0.343*	-0.315*

Burns involving the feet	0.100	0.127
[§] POSAS (Patient score)	-0.521**	-0.162
[§] POSAS (Observer Score)	-0.483**	-0.231
Scar related pain	-0.501**	-0.218
Itching of the scar	-0.432**	-0.174

** p <0.01; * p <0.05; #p<0.1 but >0.05; [§]POSAS = The Patient and Observer Scar Assessment Scale.

Statistically significant independent influencer variables of favorable SF-36 PCS were: Return to work/different job (0.433), BSHS-B hand function (0.601), BSHS body image (0.601), BSHS Heat sensitivity (0.475), BSHS simple abilities (0.602), BSHS treatment regimens (0.497), BSHS Affect (0.355), BSHS work (0.593). Statistically significant independent influencer variables of poorer SF-36 PCS were: higher age at the time of the injury (-0.381), time since injury (-0.466), length of hospital stay (-0.356), unemployment/early retirement (-0.433), limb amputation (-0.318), burns involving the hands (-0.339), POSAS higher Patient score (-0.521) and higher observer score (-0.483).

Statistically significant independent influencer variables of favorable SF-36 MCS were: BSHS-hand function (0.415), body image (0.542), social support (0.542), sexual activity (0.625), heat sensitivity (0.515), treatment regimen (0.430), affect (0.692) and work (0.311). Statistically significant independent influencer variables of poorer SF-36 MCS were: duration of mechanical respiration (-0.459) and burns involving the back (-0.315).

Univariate independent influencer variables with a p-value of 0.1 or lower were introduced into a stepwise multivariate linear regression model. The results are listed in Tables 4 and 5. Forty-four % and 14 % of the SF-36 PCS variability were explained by the compound and partial model, respectively. The compound model included Work (BSHS component) (p<0.01) as a positive independent influencer variable of the PCS and the POSAS Patient Score (p<0.05) as a negative independent influencer variable of the PCS. The partial model solely included the age at the time of the incident as a negative independent influencer variable of PCS (p<0.05). Concerning the SF-36 mental component prediction, we found that 48 % of the variability could be explained by the BSHS component Affect alone (p<0.02). The partial model included the length of mechanical ventilation (p<0.02) as a negative independent influencer variable of MCS, explaining 21% of its variability.

Across all variables and models, the largest VIF was 4.6, not surpassing the generally used cutoffs of 5 or 10, which would indicate high multicollinearity (59, 61, 62). Hence, the present

data should not be affected by high multicollinearity and none of the variables were omitted from multivariate analysis (60, 63).

Table 4. Models by stepwise multiple regression for SF36 physical component prediction.

Compound model for all variables (both, variables available at the time of the incident and those gathered at the time of follow-up); adjusted R Squared for the model: 0.438)	
Independent Influencer variable	Coefficient (β) (95% CI)
Work (BSHS component)	4.315 (1.730 to 6.900) **
POSAS Patient Score	-2.082 (-4.082 to -0.081) *
Partial model solely respecting variables available at the time of the burn incident; adjusted R Squared 0.142)	
Age at the time of the incident	-0.242 (-0.435 to -0.049) *

** p <0.01; * p <0.05

Table 5. Models by stepwise multiple regression for SF-36 mental component prediction.

Compound model for all variables (both, variables available at the time of the incident and those gathered at the time of follow-up); Adjusted R Squared: 0.476)	
Independent Influencer variable	Coefficient (β) (95% CI)
Affect	13.844 (9.140 to 18.547) **
Partial model solely respecting variables available at the time of the burn incident; adjusted R Squared 0.211)	
Duration of mechanical ventilation	-0.115 (-0.186 to -0.043) **

** p <0.01; *p <0.05

2.4. Discussion

We herein present an extensive study on the long-term outcome (mean follow-up: 14 years) with regard to the health-related quality of life (HRQoL) of major burn patients. Although the small sample size forbids strong conclusions, the data suggest that major burn victims can potentially reach the same HRQoL as the general German population. Comparing means of the SF-36 subcomponent scores did not yield statistically significant differences between both cohorts. These findings are consistent with previous investigations, stating that burn incidents are initially detrimental to one's mental- and physical status (49), however, over the course of time, depending on the location and extent of the burn injury, patients seem to adjust well to their

situation and sound long-term results are frequently achieved (9, 64, 65). However, in accordance with the disabling burn incident, the physical summary score and subscores were slightly lower than the German normative score. Importantly, especially those individuals that returned to work or were employed elsewhere, showed significantly higher SF-36 physical component summary scores than those who were unemployed on follow-up. This fact underlines the importance of rigorous physical rehabilitation and stresses the importance of restoring musculoskeletal functionality and consecutive return to work as a major determinant of rehabilitation.

Interestingly, there was a trend that the SF-36 mental component summary score (MCS) was slightly higher when compared to the general German population. Though not statistically significant, it is possible that the burn incident had a long-term positive influence on the herein examined cohort's overall mental state. This phenomenon, coined post-traumatic growth, has been reported to occur in burn patients and is further defined as "the subjective experience of positive psychological change reported by an individual as a result of the struggle with trauma" (66). Our data thus support and add valuable information to the findings of Spronk et al. (49). The authors describe the SF-36 recovery pattern (0-48 months post-burn). Their findings suggest that the mental component summary score normalizes over the course of time. Our results (MCS of 54) indicate that the MCS can even surpass the norm score of 49.3 on long-term follow-up. However, regarding the PCS, long-term major burn survivors seem to be worse off when compared to the general population. The average PCS did not surpass the norm score of 51.4. This finding is consistent with the PCS recovery pattern Spronk et al. describe within their investigation, indicating that the PCS does not reach the norm on long-term follow-up (49).

Bearing the findings in mind, it is important to note that the mental and physical recovery processes are interdependent. Past studies show that a poor mental recovery process or preexisting psychiatric disorders can negatively impact an individuals' adherence to post-burn physical rehabilitation modalities, ultimately resulting in a poorer physical outcome (67-69). Likewise, poor physical recovery (e.g. due to excessive scarring with perpetual impairment of an extremities functionality or facial deformation) can impede with an individual's psychological recovery process (69).

In summary, the present data suggest that major burn patients, on average, do not regain the same physical capabilities and function as the average German citizen, even after a follow-up of more than 10 years (120 months). Taking these facts into consideration, it would be highly

desirable to identify independent influencer variables of poor (or favorable) HRQoL that might aid in clinical decision making and might thereby potentially improve the overall outcome of major burn survivors.

Nevertheless, conducting long-term follow-up studies on burn patients is especially difficult due to high attrition rates (49). Hence, there is a great lack of data on independent influencer variables of the mental and physical outcome extending beyond a follow-up period of 10 years (49). According to Spronk et al., the current literature presents four investigations assessing the HRQoL of burn survivors after a time period of 10 years (49). Hence, we aimed to collect data on putative independent influencer variables of HRQoL in major burn survivors at a minimum of 10 years following the incident. The data was used to assess early and late- recorded independent influencer variables of poor and favorable long-term HRQoL outcomes. The goal was set to identify independent influencer variables that might aid in adapting and designing follow-up strategies tailored to a patient's burn-specific circumstances.

The most relevant independent influencer variables of a favorable PCS and poor PCS were a higher work- (BSHS component) and POSAS patient score, respectively. In combination, both variables explained 44% of the PCS variability within the herein presented patient cohort. Previous investigations have already unveiled a strong correlation between "return to work/employment" and the HRQoL as quantified by the SF-36 questionnaire (70). Our results thus confirm these results. It is important to note that additional findings with regard to body functionality are interrelated with the employment status and the ability to work as already suggested by Dyster-Aas et al. (70). We found a positive correlation between the employment status one-year post-burn and the BSHS-B components Work, Hand Function and Simple abilities. The variables POSAS (Patient and Observer scores), length of hospital stay and the depth of the burn injury were inversely correlated to the work status. However, returning to work can also be influenced by other factors such as pre-burn employment and pre-burn existing personality traits that were not evaluated within the herein presented investigation (70).

Furthermore, we identified the POSAS Patient score as an independent influencer variable of a poor SF-36 PCS (see Figure 4). Furthermore, scar-related pain and itching of the scar (POSAS components) alone were identified as potential independent influencer variables of a poorer PSC score in univariate analysis. These findings are consistent with previously published literature (71). Factors such as wound infection have been shown to negatively impact the wound healing process in burn patients, ultimately leading to poorer scar tissue quality and higher scar tissue quantity (72, 73). It is important to note that excessive scarring and delayed mobilization can promote functional- (e.g. joint contractures) and aesthetic impairment in major

burn patients (69, 70, 72). Hence, it seems important to make use of the extensive armamentarium of therapeutic options (both surgical and non-invasive) that can positively influence the wound healing process and that aim at minimizing excessive scarring and tissue loss.

Additionally, multivariate analysis identified higher age at the time of the incident as an independent early-recorded independent influencer variable of a poorer SF-36 PCS. Interestingly, age has previously been identified as a negative independent influencer variable of the SF-36 mental component summary score (9). Thus, one can conclude that higher age at the time of a burn incident warrants particular attention to both, psychological and physical rehabilitation care. Older individuals seem to be especially susceptible to physical and psychological sequelae of a major burn-incident. However, other investigations in an adult cohort context have implicated age as a protective factor for psychological outcomes after burn injuries (74). Therefore, further studies are necessary to evaluate the impact of age on the long-term mental outcome.

Univariate data analysis yielded five accessory early-recorded independent influencer variables of a poorer PCS on long-term follow-up: time since injury, length of hospital stay, burns involving the back and hands as well as limb amputation. The fact that the time since the injury is a negative independent influencer variable of PCS is most likely reflective of the improvements in patient care, especially with regard to critical patient care, wound coverage and reconstructive surgery over the course of time (75). Most importantly, our data suggest that hand and extremity functionality are of particular importance to one's physical well-being following a traumatic burn injury. Hand function (BSHS-B component) was a strong positive independent influencer variable of SF-36 PCS whereas the involvement of the hands alone (and limb amputation) showed a negative impact on the overall physical well-being. In accordance with Anzarut et al., early and stringent treatment of limb burns seems paramount to the overall physical outcome (9).

With regard to the mental component score prediction, multivariate analysis identified Affect (BSHS-B component) as an independent influencer variable of a favorable outcome. Based on the questionnaire, the Affect subcomponent quantifies an individual's emotional stability and the availability as well as receptiveness for social support (56, 76). Our findings (positive correlation between SF-36 MCS and affect, social support and emotional stability) thus confirm previous reports, that the emotional support and psychological care are important pillars in the rehabilitation process following a traumatic burn injury (9). This is further supported by the fact

that sexual activity, as part of a functioning interpersonal relationship, seems to positively influence the mental outcome (9).

Additionally, in multivariate analysis, the partial model included the duration of mechanical ventilation as an independent influencer variable of a poorer MCS. This fact is at least partially attributable to an associated prolonged ICU stay and a higher degree of disease severity compared to those individuals that did not require prolonged mechanical ventilation. Nevertheless, long-term mechanical ventilation and an extended ICU stay are known as independent risk factors for mental health issues (77). Individuals can perceive their body as foreign and the experience of scary nightmares and increased levels of pain, anxiety and panic attacks can ensue (77). The duration of mechanical ventilation must be considered as a surrogate marker of disease severity, initial physiologic derangement and overall patient health status at the time of admission (78, 79). Thus, one must bear in mind that multiple factors contribute to the herein presented results. Altogether, prolonged mechanical ventilation seems to be an indicator of a poorer mental health outcome in burn patients. Special care must be taken to provide early and intensive psychological support to critically ill individuals with extensive ICU stays.

Finally, several limitations of the herein presented investigation must be outlined. High attrition rates over the course of time (e.g. deterioration, patient withdrawal) are frequently encountered in the context of burn patient aftercare. As a result, one limitation is the relatively small sample size we present. Consequently, an attrition bias might be inherent to the investigation if patients lost to follow-up were far worse off than those that ultimately participated and completed the questionnaire. We present a non-responder rate (individuals that were potentially eligible but did not complete the questionnaires) of 56 percent which is slightly higher when compared to other investigations in this field of study. However, key characteristics were comparable between responders and non-responders. Thus, similarity between the cohorts can be assumed.

In addition to that, one must acknowledge the general disadvantages of retrospective data extraction such as the difficulty of definitely coming to a conclusion about cause and effect between retrospectively extracted parameters and the long-term physical and mental outcome. The retrospectively extracted data was primarily not intended for research purposes and there was no standardization in data documentation and storage. Additionally, some variables such as the rate of wound infection and time to wound healing were not available for statistical analysis. Thus, further investigations, ideally with larger cohorts and in a prospective study

design, are necessary to add data on variables and their predictive value for the physical and mental outcome following major burn injury.

2.5. Conclusion

Independent significant influencer variables of a favorable health-related quality of life more than 10 years post-burn were the ability to return to work, emotional stability and a high level of social support. Less favorable outcomes were associated with unfavorable scarring, increased age at the time of the injury, severe impairment of hand function and prolonged mechanical ventilation negatively impacted the health-related quality of life on long-term follow-up.

3. Diskussion

Verbrennungsverletzungen gehören zum klinischen Alltag und stellen bei entsprechender Ausdehnung und Tiefe eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Jährlich erleiden weltweit etwa 6 Millionen Menschen traumatische Verbrennungen, und etwa 265.000 Brandverletzte erliegen ihren Verletzungen (4, 50). In den USA machen Verbrennungen 3% aller traumatischen Verletzungen aus (4). Vor allem schwere Verbrennungsverletzungen, die tiefere Gewebeschichten und/oder einen großen Anteil der gesamten Körperoberfläche (TBSA) betreffen, sind im Hinblick auf die intensivmedizinische akute Patientenversorgung, die konsekutive chirurgische Versorgung sowie die psychologische Nachsorge eine besondere Herausforderung (7, 50). Trotz Fortschritten auf dem Gebiet der Wundbehandlung, der mikrovaskulären Chirurgie und der intensivmedizinischen Versorgung, werden selten optimale funktionelle und ästhetische Ergebnisse erzielt (51). Daher sind nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Verbrennungsverletzungen eine der wichtigsten Ursachen für behinderungsangepasste Lebensjahre (DALYs) und führen zu physischen und psychosozialen Spätfolgen, die sich negativ auf die wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken können (HRQoL, Health-related Quality of Life) (1, 8). Daher wäre es wünschenswert, Prädiktoren einer schlechten gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufzudecken, um Patienten frühzeitig zu identifizieren, die aufgrund ihrer Umstände dazu neigen könnten, nach einer Verbrennungsverletzung eine schlechte Lebensqualität zu entwickeln (9).

Jüngste Untersuchungen lieferten Einflussvariablen, die sich sowohl auf den kurzfristigen mentalen als auch physischen Zustand von Patienten nach traumatischen Verbrennungsverletzungen auswirken können (9, 45, 46, 48, 52). Wenig ist bekannt in Bezug auf die HRQoL von Überlebenden von Verbrennungen nach 10 Jahren posttraumatischer Nachsorge (49). Darüber hinaus gibt es keine Untersuchungen, die frühzeitige und späte

Prädiktoren der HRQoL für die Langzeitnachsorge bewerten. In der vorliegenden Arbeit wurden Prädiktoren identifiziert, welche einen Einfluss auf das mentale und körperliche Langzeitergebnis haben könnten.

Mit Hilfe des SF-36 Fragebogens erfolgte die Quantifizierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) von 42 schwerverbrannten Patienten mindestens 10 Jahre nach dem Verbrennungsereignis. Initial erfolgte der direkte Vergleich der SF-36 Werte der Patienten mit der deutschen Normalbevölkerung. Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung konnte die hiesige Kohorte von Schwerverbrannten im Mittel die gleiche HRQoL erreichen (Abbildung 2). Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Untersuchungen überein und deutet darauf hin, dass Verbrennungsereignisse zunächst den geistigen und körperlichen Zustand beeinträchtigen können, aber mit Hilfe von rehabilitativen Maßnahmen im Mittel ein akzeptables Langzeitergebnis erreicht werden kann (49). Hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Patienten insbesondere im Bereich der Körperfunktion-bezogenen Lebensqualität nachhaltige Beeinträchtigungen im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung aufzeigten. Patienten mit Verbrennungen der Hand sowie mit Extremitätenamputation zeigten ein besonders schlechtes Ergebnis. Gute Handfunktion sowie berufliche Wiedereingliederung konnten als positive Einflussvariablen identifiziert werden. In Bezug auf den körperlichen Summenscore scheinen Langzeitüberlebende mit schweren Verbrennungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung schlechter gestellt zu sein. Der durchschnittliche körperliche Summenscore übertraf den Normwert von 51,4 nicht.

Interessanterweise war der mentale Summenscore der Brandverletzten im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung geringfügig höher. Obwohl statistisch nicht signifikant, ist es möglich, dass der Verbrennungsvorfall einen langfristigen positiven Einfluss auf den psychischen Gesamtzustand der untersuchten Kohorte hatte. Dieses Untersuchungsergebnis kann mit dem Phänomen des „posttraumatischen Wachstums“ erklärt werden. Posttraumatisches Wachstum wird definiert als „die subjektive Erfahrung einer positiven psychischen Veränderung, die ein Individuum als Folge des Kampfes mit dem Trauma erfährt“ (66).

Zusammenfassend können die hier präsentierten Daten die Erkenntnisse von Spronk et al. bestätigen und ergänzen (49). Die Autoren beschreiben das körperliche und mentale SF-36-Wiederherstellungsmuster (0-48 Monate nach dem Verbrennungstrauma). Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Bewertung der mentalen Komponenten im Laufe der Zeit normalisiert. Unsere Ergebnisse (MCS von 54) zeigen, dass der mentale Summenscore bei Langzeit Nachsorge sogar den deutschen Normwert von 49,3 übertreffen kann. In Konkordanz

steht das Untersuchungsergebnis des nachhaltigen negativen Einflusses einer Verbrennung auf die physische Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es ist wichtig zu beachten, dass die mentalen und physischen Erholungsprozesse voneinander abhängig sind. Frühere Studien zeigen, dass ein schlechter psychischer Erholungsprozess oder bereits bestehende psychiatrische Störungen sich negativ auf die Einhaltung der Rehabilitationsmethoden nach Verbrennungen auswirken können, und letztendlich zu einem schlechteren Ergebnis führen (67-69). Ebenso kann eine schlechte körperliche Genesung (z. B. aufgrund übermäßiger Narbenbildung mit fortwährender Beeinträchtigung der Funktionalität der Extremitäten oder auch aufgrund von entstellenden Gesichtsdefekten) den psychischen Genesungsprozess einer Person erschweren (69).

Unter Berücksichtigung der genannten Ergebnisse wäre es wünschenswert, unabhängige Einflussvariablen mit negativem oder positivem Einfluss auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität zu identifizieren. Solche Erkenntnisse könnten die klinische, patientenindividualisierte Entscheidungsfindung unterstützen und dadurch möglicherweise das Gesamtergebnis der Überlebenden schwerer Verbrennungen verbessern. Deshalb erfolgte im weiteren Teil der Arbeit die Untersuchung von retrospektiv und zeitlich konkordant zum SF-36 erhobenen Variablen auf eine Kollinearität mit den beiden Hauptkomponenten des SF-36 hin. Basierend auf den primären Ereignisvariablen des mentalen und körperlichen Summenscores des SF-36 konnten auf diese Weise positive und negative Einflussvariablen identifiziert werden.

Die relevantesten unabhängigen Einflussvariablen eines vorteilhaften körperlichen Summenwertes waren ein höherer Arbeits- (BSHS-Wert) sowie ein hoher subjektiver POSAS-Patienten-Score. In Kombination erklärten beide Variablen 44% der PCS-Variabilität innerhalb der hier vorgestellten Patientenkohorte. Frühere Untersuchungen haben bereits eine starke Korrelation zwischen „Rückkehr zur Arbeit / Beschäftigung“ und der HRQoL zeigen können (70). Es ist wichtig zu beachten, dass zusätzliche Erkenntnisse zur Körperfunktionalität mit dem Beschäftigungsstatus und der Arbeitsfähigkeit zusammenhängen und somit eine Effektmodifikation bewirken können, wie bereits von Dyster-Aas et al. hervorgehoben (70). Wir konnten eine positive Korrelation zwischen dem Beschäftigungsstatus ein Jahr nach der Verbrennung und den BSHS-B-Komponenten Arbeit, Handfunktion und einfache Fähigkeiten finden. Die POSAS- Variablen (Patienten- und Beobachterwerte), Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Tiefe der Verbrennungsverletzung korrelierten negativ mit dem Arbeitsstatus. Die Rückkehr zur Arbeit kann jedoch auch durch andere Faktoren beeinflusst

werden, z. B. die Beschäftigung vor der Verbrennung, die im Rahmen der hier vorgelegten Untersuchung nicht bewertet wurden (70).

Darüber hinaus identifizierten wir den POSAS-Patienten-Score als unabhängige Einflussgröße eines schlechten PCS. Diese Ergebnisse stimmen mit der zuvor veröffentlichten Literatur überein (71). Es wurde gezeigt, dass Faktoren wie eine Wundinfektion den Wundheilungsprozess bei Verbrennungspatienten negativ beeinflussen können, und letztendlich zu einer schlechteren Narbengewebequalität und einer höheren Narbengewebequantität führen (72, 73). Übermäßige Narbenbildung und verzögerte Mobilisierung von Patienten mit schweren Verbrennungen kann funktionelle (z. B. Gelenkkontrakturen) und ästhetische Beeinträchtigungen bedingen. Diese Erkenntnisse betonen die Wichtigkeit, bestehende therapeutische Möglichkeiten (chirurgisch und nicht-invasiv) zu nutzen, die den Wundheilungsprozess positiv zu beeinflussen (Reduktion von pathologischer Narbenbildung, Gewebeverlust) um ein gutes körperbezogenes Langzeitergebnis zu erreichen.

In der multivariaten Analyse konnte ein höheres Alter als eine früh erfasste unabhängige Einflussvariable eines schlechteren PCS-Wertes identifiziert werden. Interessanterweise wurde das Alter bereits zuvor, sowie auch in der hiesigen Untersuchung, als negative unabhängige Einflussvariable des MCS identifiziert (9). Man kann daher den Schluss ziehen, dass ein höheres Alter zum Zeitpunkt eines Verbrennungsvorfalles besondere Aufmerksamkeit sowohl für die psychische als auch für die physische Rehabilitation erfordert. Ältere Menschen scheinen anfällig für physische und psychische Folgen eines schweren Verbrennungsvorfalles zu sein. Andere Untersuchungen im Zusammenhang mit einer Kohorte von Erwachsenen haben jedoch gezeigt, dass das Alter ein Schutzfaktor für die psychischen Folgen von Verbrennungen sein kann (74). Daher sind weitere Studien erforderlich, um den Einfluss des Alters auf das langfristige psychische und physische Ergebnis zu bewerten, insbesondere in Anbetracht der geringen Patientenzahl der hiesigen Kohorte.

Die Datenanalyse konnte fünf weitere früh erfasste Einflussvariablen eines schlechteren PCS identifizieren: Zeit seit Verletzung, Dauer des initialen Krankenhausaufenthalts, Verbrennungen an Rücken und Händen sowie Amputation der Extremitäten. Die Tatsache, dass die Zeit seit der Verletzung als eine negative unabhängige Einflussgröße für den PCS identifiziert wurde, spiegelt höchstwahrscheinlich die über die letzten Jahre erfolgte Verbesserungen in den Bereichen der Patientenversorgung wider, insbesondere im Hinblick auf die intensivmedizinische Patientenversorgung, die Wundversorgung und die rekonstruktive Chirurgie (75).

Des Weiteren erfolgte die Analyse von Einflussvariablen des mentalen Summenwertes des SF-36. Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte die BSHS-Komponente Affekt als stärkste unabhängige Einflussvariable eines günstigen Ergebnisses identifiziert werden. Basierend auf dem Fragebogen quantifiziert die Komponente „Affekt“ im Sinne eines Surrogatparameters die emotionale Stabilität, Bereitschaft sowie die Aufnahmefähigkeit für soziale Unterstützung einer Person (56, 76). Die vorliegenden Ergebnisse (positive Korrelation zwischen SF-36 MCS und Affekt, soziale Unterstützung und emotionale Stabilität) bestätigen somit frühere Berichte, dass die emotionale Unterstützung und psychologische Betreuung wichtige Säulen im Rehabilitationsprozess nach einer traumatischen Verbrennungsverletzung zu sein scheinen (9). Diese Hypothese wird auch durch die Tatsache gestützt, dass sexuelle Aktivität als Teil einer funktionierenden zwischenmenschlichen Beziehung, das mentale Ergebnis positiv zu beeinflussen scheint (Tabelle 3) (9).

Darüber hinaus konnte die Dauer der mechanischen Beatmung als unabhängige Einflussgröße eines schlechteren MCS-Wertes identifiziert werden. Diese Tatsache ist mutmaßlich auf einen assoziierten längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und einen höheren Schweregrad der Erkrankung im Vergleich zu Personen zurückzuführen, die keine längere mechanische Beatmung benötigten. Trotzdem sind eine mechanische Langzeitbeatmung und ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation als unabhängige Risikofaktoren für psychische Gesundheitsprobleme bekannt (77). Auf der Intensivstation betreute Patienten können ihren Körper als fremd empfinden und es kann zu Alpträumen und einem erhöhten Maß an Schmerzen, Angstzuständen und Panikattacken kommen (77). Die Dauer der mechanischen Beatmung muss als Surrogatparameter für die Schwere der Erkrankung, die anfängliche physiologische Störung und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme angesehen werden (78, 79). Daher muss man bedenken, dass mehrere nicht individuell analysierte Faktoren zu den hier präsentierten Ergebnissen beitragen könnten. Insgesamt scheint eine längere mechanische Beatmung ein Indikator für eine schlechtere psychische Gesundheit bei Verbrennungspatienten zu sein. Basierend auf den hier vorliegenden Daten könnte eine frühzeitige und intensive psychologische Betreuung von intensivpflichtigen Patienten vorteilhaft sein.

Abschließend sind Limitationen der vorgestellten Untersuchung zu erwähnen. Im Zusammenhang mit der Nachsorge von Verbrennungspatienten sind hohe Attritionsraten (z. B. Verschlechterung mit Unfähigkeit der Teilnahme an einer Studie oder weiterer Nachsorge, Tod, Patientenwegzug) die Regel. Infolgedessen ist die geringe Stichprobengröße eine Limitation der Studie. Daraus resultiert, dass die hiesige Untersuchung möglicherweise von einem

„Abnutzungsfehler“ geprägt sein könnte. Dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen konnten, weitaus schlechter gestellt waren als diejenigen, die letztendlich als Studienteilnehmer identifiziert werden konnten. Vorliegend ist eine „Non-Responder-Rate“ von 56 Prozent (potenziell in Frage kommende Personen, die den Fragebogen nicht ausgefüllt haben), was im Vergleich zu anderen Untersuchungen in diesem Studienbereich etwas höher ist. Die Schlüsselmerkmale (Tabelle 1) waren jedoch vergleichbar. Somit kann eine Ähnlichkeit zwischen den Kohorten angenommen werden.

Darüber hinaus muss man die allgemeinen Nachteile der retrospektiven Datenextraktion berücksichtigen. Retrospektive Datensammlung kann durch fehlerhafte oder insuffiziente Dokumentation verfälscht werden. Daten, welche im klinischen Alltag erfasst wurden, waren nicht primär für Forschungszwecke gedacht und es mangelt daher an adäquater Standardisierung bezüglich Aufzeichnung und Dokumentation. Definitive Aussagen über Ursache und Effekt können daher nicht getroffen werden. Als eine weitere Limitation muss die selektive Datenaquisition genannt werden. Es konnten keine Daten in Bezug auf mögliche weitere wichtige Einflussvariablen, wie zum Beispiel Wundinfektionen, erfasst werden. Solche Daten wären insbesondere für die Evaluation des Effektes von Therapie von hoher Relevanz. Infolge dieser Limitationen sollten prospektive Studien mit großen Patientenzahlen angefertigt werden, um somit den Effekt von Therapie und weiteren Umständen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu quantifizieren.

4. Literaturverzeichnis

1. Jeschke MG, Kamolz L-P, Sjöberg F, Wolf SE. Handbook of Burns Volume 1: Acute Burn Care: Springer; 2012.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1736-88.
3. Kamolz L-P, Herndon DN, Jeschke MG. Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas: Springer-Verlag; 2010.

4. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Critical care*. 2010;14(5):R188.
5. Hettiaratchy S, Dziewulski P. Introduction. *Bmj*. 2004;328(7452):1366-8.
6. Moi AL, Vindenes HA, Gjengedal E. The experience of life after burn injury: a new bodily awareness. *Journal of Advanced Nursing*. 2008;64(3):278-86.
7. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*. 2017;43(2):249-57.
8. Müller A, Smits D, Jasper S, Berg L, Claes L, Ipaktchi R, et al. Validation of the German version of the Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B). *Burns*. 2015;41(6):1333-9.
9. Anzarut A, Chen M, Shankowsky H, Tredget EE. Quality-of-life and outcome predictors following massive burn injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;116(3):791-7.
10. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama*. 2004;291(10):1238-45.
11. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018.
12. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, Lewis FR, Trunkey DD. Epidemiology of trauma deaths. *The American Journal of Surgery*. 1980;140(1):144-50.
13. Serghiou M, Niszczak J, Parry I, Li-Tsang C, Van den Kerckhove E, Smailes S, et al. One world one burn rehabilitation standard. *Burns*. 2016;42(5):1047-58.
14. Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011;37(7):1087-100.

15. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;328(7453):1427.
16. Moyer CA, BRENTANO L, GRAVENS DL, MARGRAF HW, MONAFO WW. Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution. *Archives of surgery*. 1965;90(6):812-67.
17. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Critical care*. 2007;11(4):R90.
18. Hettiaratchy, S., & Dziewulski, P. (2004). Pathophysiology and types of burns. *Bmj*, 328(7453), 1427-1429.
19. Hettiaratchy S, Papini R. ABC of burns: Initial management of a major burn: II—assessment and resuscitation. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7457):101.
20. Muller M, Pegg S, Rule M. Determinants of death following burn injury. *British journal of surgery*. 2001;88(4):583-7.
21. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(6):362-6.
22. Papini R. ABC of burns: management of burn injuries of various depths. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7458):158.
23. Hettiaratchy S, Papini R. ABC of burns: Initial management of a major burn: I—overview. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;328(7455):1555.
24. Hudspith J, Rayatt S. ABC of burns: first aid and treatment of minor burns. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;328(7454):1487.
25. Ansermino M, Hemsley C. ABC of burns: intensive care management and control of infection. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7459):220.

26. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal of Burn Care & Research*. 2017;38(1):e469-e81.
27. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003;29(1):1-14.
28. Kim A, Lang T, Xue M, Wijewardana A, Jackson C, Vandervord J. The role of Th-17 cells and $\gamma\delta$ T-cells in modulating the systemic inflammatory response to severe burn injury. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(4):758.
29. Subcommittee S, Subcommittee A, Committee IPG. ISBI practice guidelines for burn care. *Burns*. 2016;42(5):953-1021.
30. Lopez ON, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:1107.
31. Winkelstein A. What are the immunological alterations induced by burn injury? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1984;24(9):S72-S83.
32. Ninnemann JL, Fisher JC, Frank HA. Prolonged survival of human skin allografts following thermal injury. *Transplantation*. 1978;25(2):69-72.
33. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*: Garland Science; 2016.
34. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury: What is the best indicator of sepsis? *Burns*. 2007;33(2):189-94.
35. Wiechman SA, Patterson DR. Psychosocial aspects of burn injuries. *Bmj*. 2004;329(7462):391-3.
36. Barret JP. ABC of burns: Burns reconstruction. *BMJ: British Medical Journal*. 2004;329(7460):274.

37. Walker PF, Buehner MF, Wood LA, Boyer NL, Driscoll IR, Lundy JB, et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Critical Care*. 2015;19(1):351.
38. Holavanahalli RK, Helm PA, Kowalske KJ. Long-term outcomes in patients surviving large burns: the musculoskeletal system. *Journal of Burn Care & Research*. 2016;37(4):243-54.
39. Williams EE, Griffiths T. Psychological consequences of burn injury. *Burns*. 1991;17(6):478-80.
40. Wiechman S, Saxe G, Fauerbach JA. Psychological outcomes following burn injuries. *Journal of Burn Care & Research*. 2017;38(3):e629-e31.
41. Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2007;50(5-6):810-8.
42. Palmu R, Partonen T, Suominen K, Saarni SI, Vuola J, Isometsä E. Health-related quality of life 6 months after burns among hospitalized patients: Predictive importance of mental disorders and burn severity. *burns*. 2015;41(4):742-8.
43. Brazier JE, Harper R, Jones N, O'cathain A, Thomas K, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*. 1992;305(6846):160-4.
44. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften= Journal of public health*. 1995;3(1):21.
45. Wasiak J, Lee S, Paul E, Mahar P, Pfitzer B, Spinks A, et al. Predictors of health status and health-related quality of life 12 months after severe burn. *Burns*. 2014;40(4):568-74.
46. Xie B, Xiao S-c, Zhu S-h, Xia Z-f. Evaluation of long term health-related quality of life in extensive burns: a 12-year experience in a burn center. *Burns*. 2012;38(3):348-55.

47. Van Loey NE, Van Son MJ. Psychopathology and psychological problems in patients with burn scars. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4(4):245-72.
48. Koljonen V, Laitila M, Sintonen H, Roine RP. Health-related quality of life of hospitalized patients with burns—Comparison with general population and a 2-year follow-up. *Burns*. 2013;39(3):451-7.
49. Spronk I, Legemate C, Oen I, van Loey N, Polinder S, van Baar M. Health related quality of life in adults after burn injuries: A systematic review. *PloS one*. 2018;13(5):e0197507.
50. Kalaskar DK, Butler PE, Ghali S. *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*: Ucl Press; 2016.
51. Pomahac B, Pribaz J, Eriksson E, Bueno EM, Diaz-Siso JR, Rybicki FJ, et al. Three patients with full facial transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):715-22.
52. Van Loey NE, van Beeck EF, Faber BW, van de Schoot R, Bremer M. Health-related quality of life after burns: a prospective multicenter cohort study with 18 months follow-up. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;72(2):513-20.
53. Ellert U, Kurth B-M. Health-related quality of life in adults in Germany. 2013.
54. Ware Jr JE, Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) project. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(11):903-12.
55. Edgar D, Dawson A, Hankey G, Phillips M, Wood F. Demonstration of the validity of the SF-36 for measurement of the temporal recovery of quality of life outcomes in burns survivors. *Burns*. 2010;36(7):1013-20.
56. Kildal M, Andersson G, Fugl-Meyer AR, Lannerstam K, Gerdin B. Development of a brief version of the Burn Specific Health Scale (BSHS-B). *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2001;51(4):740-6.

57. van der Wal MB, Tuinebreijer WE, Bloemen MC, Verhaegen PD, Middelkoop E, van Zuijlen PP. Rasch analysis of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) in burn scars. *Quality of Life Research*. 2012;21(1):13-23.
58. van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, Draaijers LJ, van der Horst CM, van Zuijlen PP. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;116(2):514-22.
59. Hair J, Anderson RE, Tatham RL, Black WCJNY. *Multivariate data analysis with readings* Macmillan Publishing Company. 1992.
60. O'brien RMJQ, quantity. A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. 2007;41(5):673-90.
61. Hair Jr, J. F. *Multivariate Data Analysis* Joseph F. Hair Jr. William C. Black Barry J. Babin Rolph E. Anderson Seventh Edition.
62. Hammond WP, Matthews MD, Corbie-Smith GJJotNMA. Psychosocial factors associated with routine health examination scheduling and receipt among African American men. 2010;102(4):276.
63. Danaher PJ, Haddrell V. A comparison of question scales used for measuring customer satisfaction. *International Journal of Service Industry Management*. 1996;7(4):4-26.
64. Patterson DR, Everett JJ, Bombardier CH, Questad KA, Lee VK, Marvin JA. Psychological effects of severe burn injuries. *Psychological bulletin*. 1993;113(2):362.
65. Bosmans MW, Hofland HW, De Jong AE, Van Loey NE. Coping with burns: the role of coping self-efficacy in the recovery from traumatic stress following burn injuries. *Journal of behavioral medicine*. 2015;38(4):642-51.
66. Martin L, Byrnes M, McGarry S, Rea S, Wood F. Evaluation of the posttraumatic growth inventory after severe burn injury in Western Australia: clinical implications for use. *Disability and rehabilitation*. 2016;38(24):2398-405.

67. Fauerbach JA, Lezotte D, Hills RA, Cromes GF, Kowalske K, de Lateur BJ, et al. Burden of Burn: A Norm-Based Inquiry into the Influence of Burn Size and Distress on Recovery of Physical and Psychosocial Function. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2005;26(1):21-32.
68. Wadd K, King L, Bennett P, Grant J. Being a parent on dialysis: a literature review. *J Ren Care*. 2011;37(4):208-15.
69. Pallua N, Künsebeck H, Noah EJB. Psychosocial adjustments 5 years after burn injury. 2003;29(2):143-52.
70. Dyster-Aas J, Kildal M, Willebrand M. Return to work and health-related quality of life after burn injury. *Journal of rehabilitation medicine*. 2007;39(1):49-55.
71. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Archives of dermatological research*. 2006;297(10):433.
72. Falder S, Browne A, Edgar D, Staples E, Fong J, Rea S, et al. Core outcomes for adult burn survivors: a clinical overview. 2009;35(5):618-41.
73. Sato M, Hwang DM, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(1):23-30.
74. Edgar DW, Homer L, Phillips M, Gurfinkel R, Rea S, Wood FM. The influence of advancing age on quality of life and rate of recovery after treatment for burn. *Burns*. 2013;39(6):1067-72.
75. Zhang L-J, Cao J, Feng P, Huang J, Lu J, Lu X-Y, et al. Influencing factors of the quality of life in Chinese burn patients: Investigation with adapted Chinese version of the BSHS-B. *Burns*. 2014;40(4):731-6.
76. Kvannli L, Finlay V, Edgar DW, Wu A, Wood FM. Using the Burn Specific Health Scale-Brief as a measure of quality of life after a burn—What score should clinicians expect? *Burns*. 2011;37(1):54-60.

77. Johnson P, St John W, Moyle W. Long-term mechanical ventilation in a critical care unit: existing in an uneveryday world. *Journal of Advanced Nursing*. 2006;53(5):551-8.
78. Mackie DP, van Dehn F, Knape P, Breederveld RS, Boer CJJoT, Surgery AC. Increase in early mechanical ventilation of burn patients: an effect of current emergency trauma management? 2011;70(3):611-5.
79. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper EAJC. Predicting the duration of mechanical ventilation: the importance of disease and patient characteristics. 1996;110(2):469-79.