

새로운 방법으로 개발한 FIBRIN GLUE

계명대학교 의과대학 성형외과학교실

홍영준·최동원·강진성

=Abstract=

FIBRIN GLUE MADE BY A NEW METHOD

Youngjoon Hong, M.D., Dongwon Choi, M.D., Jinsung Kang, M.D.

Department of Plastic & Reconstructive Surgery
Keimyung University School of Medicine Taegu, Korea

Fibrin glue is made of two components: one solution contains fibrinogen and factor XIII and the other solution containing thrombin and calcium chloride. It is effective in hemostasis, sealing anastomotic sites, promoting wound healing and tissue adhesion.

The study was conducted to evaluate the concentration and amount of fibrinogen which was obtained using glycine and ion exchange column. Its concentration and volume were compared with other methods, such as the frozen method and the method using ammonium sulfate. Fibrinogen concentration made by glycine and ion exchange column results in a relatively higher concentration compared with fibrinogen made by frozen method.

Animal study to evaluate the adhesive effect of fibrin glue in the full thickness skin grafts at the 3, 7 and 14 postoperative days in rats was done. Histologic examinations did not demonstrate significant differences in healing process when using fibrin glue made by glycine and ion exchange column compared with commercial fibrin glue(Tisseel®).

Key Words : Fibrin glue, Glycine, Fibrinogen

I. 서 론

소독법 개발과 마취방법 도입은 외과 발전에 있어서 획기적인 것이었다. 장차 이상적인 조직접착제를 개발하여 마치 풀로 종이를 붙이듯 조직을 일일이 봉합하지 않고 간단하게 붙일 수만 있다면 이 또한 외과 발전사상 영원히 빛날 금자탑이 될 것이다. 그래서 수세기 전부터 많은 의학자들이 조직접

착제를 개발하기 위하여 숱한 노력을 경주해 오고 있다. 과거에 cyanoacrylate, gelatin-formaldehyde-resorcin 같은 조직접착제¹⁾를 개발하긴 했으나, 이것이 창상 속에 들어가면 세포 독작용과 이물반응을 일으키고 창상의 양편 면 사이에 장벽을 만들어 창상치유를 지연시키므로 오로지 피부 표면에만 발라야 하는 문제점이 있었다. 그래서 사실상 현재까지 조직에 무해하고, 작용이 빠르고,

장력(tensile strength)이 적당한 조직접착제가 없는 실정이다.

1909년에 Bergel²⁾이 섬유소(fibrin) 가루가 지혈 효과를 갖고 있다는 사실을 밝혔다. 이것에 근거를 두고 Grey(1915)³⁾는 뇌출혈 환자에게 지혈 목적으로 섬유소원 유도체(fibrinogen derivatives)를 사용하였으며, Harvey(1916)⁴⁾는 수술시 실질장기(parenchymatous organ)의 지혈목적으로 fibrin patch를 사용하였다. Young과 Medawar(1940)⁵⁾는 토끼의 좌골신경을 문합하는데, Cronkite 등(1944)⁶⁾은 식피술 때 식피편을 붙이는데 섬유소(fibrin)를 사용하였다. 그러나 순도와 안전도가 낮아 좋은 결과를 거두지 못했다. 그리하여 그 후에는 fibrin을 외과 분야에 사용하는데 대해서 별 관심들을 갖지 않았다. 그러다가 Matras(1970)⁷⁾가 다시 외과적으로 필요로 하는 fibrin을 개발하기 위한 연구를 시행했지만 혈장을 통한 간염, 후천성면역결핍증 등의 전과 위험성 때문에 미국에서는 한때 이것을 사용하는 것을 금지하기도 하였다. 어쨌든 장차 조직접착제는 수술하는데 있어서 필수불가결한 것이 될 것이므로 이의 개발은 의학의 당면과제 중의 하나라 말할 수 있다.

혈장에서 섬유소원을 분리하는 대표적인 방법에는 동결법(frozen method)⁸⁾과 ammonium sulfate를 이용하는 방법⁹⁾이 있다. 전자의 방법으로 고농도의 섬유소원을 얻으려면 많은 양의 혈장이 요구되기 때문에 가격이 비싸다는 단점이 있다. 후자의 방법으로 분리한 것을 인체에 사용하게 되면 ammonium sulfate의 독성이 문제가 된다. 현재 시판되고 있는 fibrin glue에 들어있는 섬유소원은 동결법으로 분리한 것인데 전량을 수입에 의존하고 있으며 가격이 매우 비싸다.

본 연구는 분리방법이 비교적 간단하여 종합병원 단위에서도 분리가 가능하고, 적은 양의 혈장으로도 고농도의 섬유소원을 얻을 수 있는 방법을 개발하고자 glycine 침전법과 음이온교환수지를 이용하여 혈장에서 섬유소원을 직접 분리하는 방법을 고안하고, 이로써 얻은 섬유소원을 시판되는 fibrin glue에 포함되어 있는 섬유소원과 순도와 효능을 비교해 보았다.

II. 재료 및 방법

1. 섬유소원을 분리하는 방법

300mL의 사람 혈장에 0.1 M EACA(ϵ -amino-n-caprylic acid)와 2.1 M glycine을 섞고 4°C에서 한 시간 기다린 다음 20분간 원심분리(4, 500rpm)하여 상청액은 버리고 침전물만 취한다. 이 침전물에 20 mM sodium citrate-HCl 완충액, 75 mM sodium chloride, 0.01% sodium adazide를 혼합한 pH 7.5의 buffer solution 500 mL를 섞은 다음, 이것을 1시간 동안 원심분리(10, 000rpm)하여 침전물을 버리고 상청액만 취한다. 이 상청액에 20 mM sodium citrate-HCl 완충액, 75 mM sodium chloride를 혼합하여 pH7.5로 조정한 용액을 섞은 다음, 이것을 시간당 1~2mL의 속도로 음이온교환수지(anion exchange column, DEAE-TOYO PEARL, 3.6cm × 3.0cm I.D, TOSOH AAS)를 통과시킨다. 이것에 중류수를 섞어 10배로 희석한 다음, 다시 음이온교환수지(DEAE-TOYO PEARL, 4.4cm × 10cm I.D)를 통과시켜 섬유소원을 분리한다. 위의 모든 과정은 2~4°C에서 시행하였으며 시약은 Sigma사의 제품을 사용하였다. 이렇게 분리한 섬유소원을 glycine gel을 사용하여 2mA의 전류로 1시간동안 전기영동하여 순도검증(assessment)한 다음, 이것을 장기간 보관할 수 있도록 동결건조시키고 작은 진공병에 보관한다.

2. 동물실험

체중이 200~250g인 흰쥐 30마리를 각각 10마리씩 3군으로 나누었다. 전술한 방법으로 저자가 직접 분리한 섬유소원을 이용해서 만든 fibrin glue로 식피편을 붙여준 군을 실험군 A, 시판하는 fibrin glue(Tisseel^R)를 이용해서 식피편을 붙여준 군을 실험군 B, 보통처럼 섬유소원을 이용하지 않고 식피편을 붙여준 군을 대조군으로 하였다.

0.1mg/kg의 Entobar^R를 흰쥐의 복강내에 주사하여 마취한 후 배부의 털을 깎고 1.0 × 2.0cm 크기의 식피편을 좌측 및 우측 배부에 각각 하나씩 도안한 뒤, 도안한 선을 따라 절개를 가하여 전총식피편을 채취하였다(Fig. 1). 실험군 A와 실험군

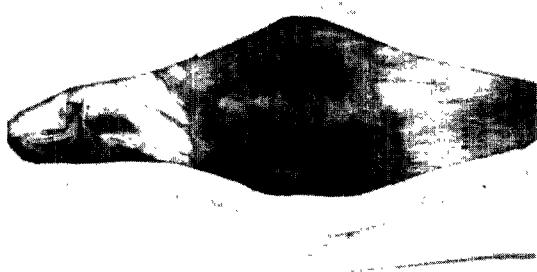


Fig. 1. Preparation for full thickness skin graft. The two rectangular shaped full thickness skin defects sized 1×2cm each were created on the back of a mouse.

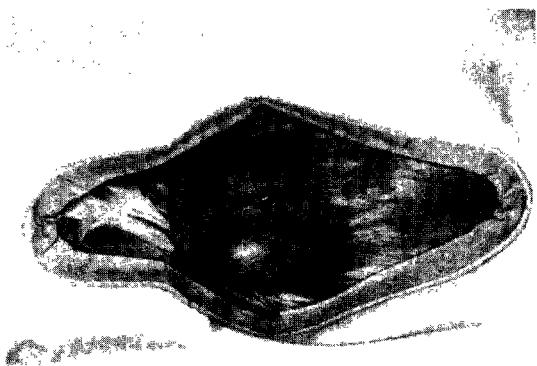


Fig. 3. Fibrin glue applied graft (above) was left undressed and tie over dressing was done to the other graft (control, below).

B에서는 저자가 직접 분리한 것과 시판되는 fibrin glue 각각 0.5mL를 수혜부 바닥면에 바른 다음 그 위에 채취한 전총식피편을 얹고 압박드레싱 없이 개방해 두었다(Fig. 2, 3). 대조군에서는 fibrin glue를 사용하지 않고 식피편을 tie-over dressing으로 고정해 주었다(Fig. 2, 3). 수술후에는 창상이 감염되는 것을 막기 위해 5일간 Penicillin G (10만 단위)를 대퇴부에 근육내주사하고 독립사육시켰다.

전총식피술을 시행한 후 혈종 형성 유무와 식피편의 생착(生着 take) 여부를 육안적으로 관찰하

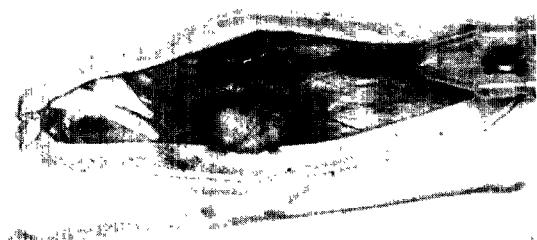


Fig. 2. Intraoperative application of fibrin glue. The mixture of fibrinogen solution and thrombin solution was applied evenly to the recipient bed by using Duplojet syringe.

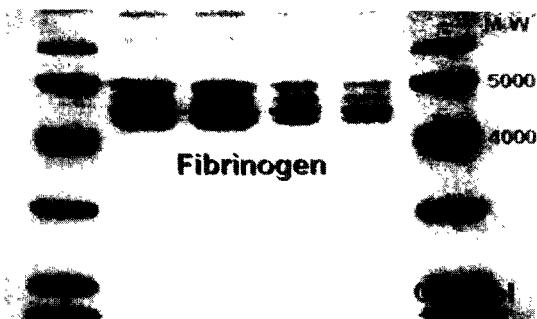


Fig. 4. Electrophoregram of fibrinogen. Note the deviated α , β , γ chains.

였으며, 또한 식피술후 제3, 7, 14일에 각 군중 3 마리의 배부 좌우 양편에서 각각 1개의 생검표본을 채취하여 Hematoxyline-Eosin으로 염색한 후 광학현미경으로 검경하였다. 관찰기간중 fibrin glue로 식피편을 붙여준 실험군 A와 실험군 B중 각각 1마리에서 식피편이 탈락되었는데 이들은 생검대상에서 제외하였다.

III. 결 과

1. 분리해서 얻은 섬유소원

Glycine을 이용해서 분리한 섬유소원을 전기영동(electrophoresis)으로 검증해 본 결과 α , β , γ

chain으로 나누어짐을 확인할 수 있었다(Fig. 4).

250mL의 혈장에서 glycine을 이용해서 분리할 수 있는 섬유소원의 양은 평균 0.6~0.7g으로서 이 양은 미국 버지니아대학(1987)⁸에서 동량의 혈장을 가지고 동결법(frozen method)으로 분리한 0.4~0.5g 보다는 조금 더 많았다.

2. 육안적 소견

전총식피술을 시행한 후에 그 부위를 육안적으로 관찰해 본 결과 실험군 A중 1마리에서 수술후 제1일에 양쪽 식피편이 모두 탈락했고, 실험군 B중 1마리에서는 수술후 제1일에 한쪽 식피편이 탈락했고, 대조군에서는 1개도 탈락하지 않았지만 통계적으로 유의한 차이라 여겨지지 않았다.

3. 광학현미경적 소견

수술후 제3일 : 실험군과 대조군 모두에서 아직 이식한 식피편과 창상면간의 접착이 불완전하게 보였다. 실험군에서 접착제로 사용한 fibrin glue는 일부만 남아있고 대부분은 흡수되어 보이지 않았으며, 미약한 정도의 혈관신생(neovascularization)과 섬유모세포의 증식이 있었다(Fig. 5).

수술후 제7일 : 실험군에서 사용한 fibrin glue

는 거의 다 흡수되어 보이지 않았으며, 염증세포와 섬유모세포의 증식을 볼 수 있었으며, 교원질(collagen)이 불규칙하게 배열되어 있음을 볼 수 있었다. 대조군에서는 실험군에 비해 혈관신생과 섬유모세포 증식이 미약하게 나타났다(Fig. 6).

수술후 제14일 : 실험군에서 많은 양의 교원질이 침착되어 있음을 볼 수 있었고 불규칙하게 배열되어 있던 교원질섬유는 규칙적으로 배열되어 있었

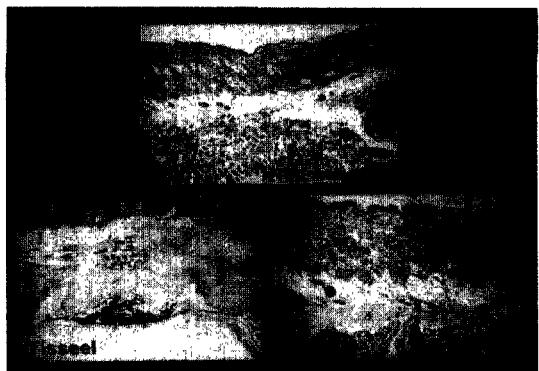


Fig. 5. Histological findings of the graft 3 days after skin graft. The graft was not taken to the recipient bed in all groups. The fibrin glue was still remained on the recipient bed (Below, left & right).

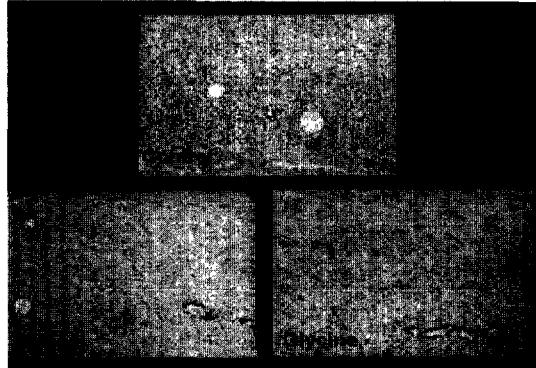


Fig. 6. Histological findings of the graft 7 days after skin graft. The control group showed inflammatory cell infiltration and less collagen fibers (Above). The fibrin glue applied groups showed less inflammatory cell infiltrations, more abundant and regular deposit of collagen fibers and more numerous neovascularization (Below, left & right).

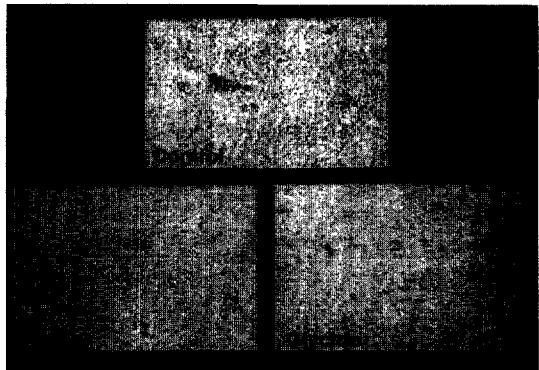


Fig. 7. Histological findings of the graft 14 days after skin graft. The control group showed less dense collagen deposits and still remained inflammatory cell infiltrations (Above). The fibrin glue applied groups showed dense collagen deposits and little inflammatory cell infiltrations (Below, left & right).

다. 대조군에 비해 염증세포는 거의 찾아볼 수 없었으며 혈관신생이 현저히 많음을 볼 수 있었다.

Glycine을 이용해서 분리한 섬유소원을 사용한 실험군 A와 현재 수입해서 시판되고 있는 섬유소원을 사용한 실험군 B에서는 유사한 광학현미경적 소견을 나타내었다(Fig. 7).

IV. 고 찰

고대 이집트에서는 식물에서 추출한 점액성고무와 수지를 조직접착제로 사용했다고 하며¹⁰⁾, 근래에는 합성조직접착제인 acrylates와 gelatine-formaldehyde-resorcin²⁾ 등이 개발되어 간혹 사용되었다. 그러나 이들 합성조직접착제는 조직을 접착시키는 기능만 할 뿐 fibrin glue처럼 창상연(wound edge)에서 지혈작용이 없고 창상치유를 촉진시키지 못하며, 흡수되지 않고 조직내에 남아 이물반응을 유발하고, 탄성이 없고, 골이나 연골등에는 사용할 수 없는 단점을 갖고 있다. 그러므로 안전하고, 생물학적으로 적합하며, 빨리 작용하며, 적당한 장력을 갖고 있어서 접착제로서의 기능 뿐 아니라 창상치유를 촉진시킬 수 있는 조직접착제의 개발이 절실히 요구되었다.

Bergel(1909)²⁾이 섬유소 가루가 절단된 혈관끝에 그물(network)을 형성하여 지혈작용이 있음을 증명하였다. 이것을 계기로 섬유소가 생물학적인 조직접착제로 사용 가능하지 않을까 하는 생각을 하게 되었다.

그후 Grey(1915)³⁾, Young과 Medawar(1940)⁵⁾, Cronkite 등(1944)⁶⁾이 섬유소가 조직접착제로 사용 가능하다는 것을 발표하였으나 사용한 섬유소원의 농도가 낮아 만족할만한 결과를 거두지는 못하였다. 1970년대 이후 섬유소원을 분리하는 방법이 발달하여 고농도의 섬유소원을 분리할 수 있게 됨에 따라 섬유소원을 신경봉합, 근봉합, 미세혈관문합, 전총식피술 등에 종종 사용해오고 있다.

혈장에서 고농도의 섬유소원을 분리하는 여러 가지 방법들이 알려져 있지만 ammonium sulfate를 이용해서 분리하는 방법과 혈장을 동결시켜서 분리하는 방법이 대표적이다. Ammonium sulfate를 이용해서 분리하는 방법은 과정이 간단하긴 하지만

인체에 사용했을 때 ammonium sulfate의 독성이 문제가 되어 현재 사용되지는 않고 있다. 현재는 혈장을 영하 80℃에서 동결시켜 섬유소원을 분리하는 동결법(frozen method)을 보편적으로 시행하고 있다. Ammonium sulfate를 이용해서 분리하는 방법과 혈장을 동결해서 분리하는 방법을 비교해 볼 때, 후자의 방법이 고농도의 섬유소원을 얻을 수 있고, 대량 생산이 가능한 장점을 갖고 있지만 고농도의 섬유소원을 얻기 위해서는 다량의 혈장이 필요하기 때문에 가격이 비싸며, 저장된 다수의 사람혈장을 사용하기 때문에 혈장을 통해 간염이나 후천성면역결핍증과 같은 질환이 전파될 수도 있다는 단점을 또한 갖고 있다. 저자가 시행한 glycine 침전법은 혈장에 glycine을 혼합하여 섬유소원을 포함한 혈장단백이 침전되도록 해서 이것을 분리한 다음 음이온교환수지에 여과함으로써 음이온 전하를 띠는 섬유소원이 선택적으로 분리되는 방법이다. 이 방법은 다른 방법에 비해 소량의 혈장으로 좀더 많은 양의 고농도 섬유소원을 분리할 수 있는 방법이라 생각된다.

섬유소는 창상의 치유과정에 있어서 매우 중요한 역할을 한다. 손상된 혈관을 통해서 혈장 용고요소와 섬유소원이 창상으로 들어가면 조직 thromboplastin의 도움을 받아 섬유소그물(fibrin network)이 만들어진다. 끊어진 혈관 끝에 생긴 섬유소그물에 혈소판이 더 많이 엉겨붙고, 나아가서 섬유소그물이 수축하면 혈전이 단단하게 되어 절단된 혈관 끝이 막히게 된다. 또한 섬유소그물은 창상의 치유과정 중에 종식하는 섬유모세포와 모세혈관의 짹(capillary bud)이 창상 내로 들어가는데 발판역할을 하기도 한다¹¹⁾.

이처럼 창상의 치유과정에 있어서 섬유소의 농도는 창상의 치유기간에 미치는 영향이 매우 크다는 것은 잘 알려져 있는 사실이다.

섬유소의 전구물질인 섬유소원의 분자량은 340,000 dalton이고, α , β , γ 의 3가지 종류의 polypeptide chain으로 구성되어 있다. 한 개의 섬유소원내에는 각 종류의 polypeptide chain이 2개씩 들어 있기 때문에 한 개의 섬유소원은 6개의 polypeptide chain으로 구성되어 있는 셈이다. 섬유소원에 thrombin이 작용하면 섬유소원은 fibrinopeptide

A와 fibrinopeptide B로 분할되어 단체(monomer)가 되고 이들 단체들이 수소에 의해 결합됨으로써 부피가 커지면서 응집되어 섬유소 덩어리를 형성하게 된다. 그 다음 단계로 섬유소원내에 들어 있는 α polypeptide chain과 다른 섬유소원내에 들어 있는 α polypeptide chain과 교차결합을 하게 되면 장력은 더욱 증가하게 된다.

이렇게 생성된 섬유소 덩어리는 접착제로서의 작용을 하게 된다. 시간이 지남에 따라 혈장 내에 존재하는 plasminogen(plasma proenzyme)이 plasmin(proteolytic enzyme)으로 활성화되어 접착제로 사용한 섬유소를 분해(proteolytic dissolution) 한다. 또한 macrophage와 neutrophil은 탐식(phagocytosis)하여 fibrin 분해산물(fibrin degradation product, FDP)로 바꿈으로써 섬유소는 조직내에서 흡수되고 만다. 이때 생성된 FDP는 thrombin의 작용을 방해하고 또한 섬유소 단체가 중합(polymerization)되는 것을 방해하여 섬유소가 생성되는 것을 억제한다. Aprotinin과 같은 단백분해효소 길항제를 사용하면 섬유소용해(fibrinolysis)가 억제될 수 있어 섬유소가 좀더 오랫동안 안정된 긴장력을 가지게 할 수 있다.

창상의 치유과정을 염증단계(inflammatory phase), 상피화단계(epithelialization phase), 섬유증식단계(fibroplastic phase), 성숙단계(maturation phase)의 4단계로 나눌 수 있다. 조직이 손상되면 혈액응고와 치유가 일어나게 된다. 혈액이 응고되는 과정은 섬유소원이 thrombin 및 칼슘과 작용하여 섬유소로 바뀌면서부터 시작된다. 섬유소원은 수소결합(hydrogen bond)에 의해 연결되며, 섬유소는 활성화된 혈액응고인자 XIII의 존재하에서 α polypeptide chain 사이에 교차결합이 이루어져 충분한 긴장력(tensile strength)을 갖게 된다.

교차결합된 섬유소는 그물처럼되어 창상치유과정중에 종식하는 섬유모세포와 모세혈관 쪽(capillary bud)이 창상내로 이동하는데 발판역할을 한다. 정상 혈관의 내피는 혈전성이 아니지만 내피세포가 손상되면 thromboplastin 등을 분비하여 혈전형성을 유발하고 factor VII을 분비해서 혈소판을 응집시킨다. 혈소판은 ADP, thromboxane A₂, platelet factor 3 및 4, serotonin, epinephrine 등

물질을 분비해서 치혈을 돋는다. 혈소판이 파괴되면 중간엽세포(mesenchymal cell)를 종식시키고, 섬유모세포의 화학주성(chemotaxis)과 collagen 활성을 항진시키는 PDGF(platelet-derived growth factor)를 방출한다^{12, 13, 14)}. 이 PDGF는 섬유모세포의 종식을 유도하고 창상치유를 촉진시킨다¹⁵⁾. 섬유모세포는 창상 치유과정의 종식단계에 교원질을 합성하는 중요한 세포이다. 교원질은 결합조직의 주요요소로서 그 양과 질은 창상 치유과정의 성숙단계에 있어서 장력의 결정적인 인자로 작용한다. Beck(1962)¹⁶⁾ 등은 세포배양실험을 통해 활성화된 혈액응고인자 XIIa(fibrin stabilizing factor)가 섬유모세포의 종식에 필요하다는 사실을 증명하였다.

Fibrin glue(fibrin sealant: fibrinogen 용액 + thrombin 용액)를 치혈목적으로 사용하면 치혈을 예방할 수 있고, 이것으로 작은 사강(dead space)을 메꾸어 주면 혈청종(seroma)과 농양을 예방할 수 있어서 결과적으로는 창상치유가 촉진될 수 있다. 그뿐 아니라 식피술 때 이것으로 식피편과 수혜부 바닥을 밀착시켜 주면 식피술의 성공률을 높일 수 있다. 미세혈관문합시 fibrin glue를 사용해서 미세혈관을 문합해 주면 혈관문합이 용이하게 되어 수술시간이 단축될 수 있으며 보통처럼 미세혈관문합을 하는 경우에 문합부에 fibrin glue를 발라줌으로써 문합부를 통한 실혈을 줄일 수 있어서 편리하다.

성형외과 영역에서 fibrin glue가 적용되는 적용종을 절대적 적용종과 상대적 적용종으로 나눌 수 있다. 절대적 적용종은 혈관기형(vascular malformation)을 수술할 때나 3도 이상의 화상부위를 수술할 때 과다한 출혈을 막기 위한 경우, 누공(fistula)이나 뇌막을 봉합해준 부위를 밀봉해줄 필요가 있는 경우이다. 상대적 적용종은 얼굴과 목 주름살 껴는 수술(face lift)을 마칠 때 수술부위의 출혈을 예방할 목적으로 사용하는 경우, 큰 근피판(myocutaneous flap)을 이전해간 공여부의 출혈을 조절하고, 식피편의 생착율을 높여 미용학적으로 좋은 결과를 거두고자 할 경우 등이다.

Fibrin glue는 치혈과 유착과 섬유모세포의 종식을 유도하는 작용으로 창상치유에 도움을 주기

때문에 창상치유의 초기단계에 있어서 섬유소원의 농도는 매우 중요한 것이다. 이러한 fibrin glue의 핵심 요소인 섬유소원을 혈장으로부터 많이 그리고 순수하게 분리해 내기 위한 저자의 glycine을 이용한 섬유소원을 분리하는 방법은 다른 어느 방법보다도 우수한 방법이라 생각되며 환자에게 도움을 주고 외화절감에도 기여할 수 있을 것이다.

V. 요 악

본 연구에서 섬유소원을 분리하는 방법은 앞서의 다른 제조방법들의 단점을 보완한 새로운 방법으로써 glycine 침전과 음이온 교환수지를 이용하여 고농도의 섬유소원을 분리하는 것이다. 흰쥐를 대상으로 식피술에 사용하여 상품화된 기존의 fibrin glue(Tisseel^R)을 사용한 군과 성적을 비교하여 육안적 소견과 조직학적 소견에서 비슷한 결과를 나타내어 효능상 큰차이가 없음을 알 수 있었다. 저자는 glycine 침전과 음이온 교환수지를 이용하는 방법이 제조 과정이 비교적 간단하여 종합병원 단위에서 직접 제조가 가능하고 적은 양의 혈장으로 고농도의 섬유소원을 얻을 수 있어 상대적으로 제조 비용이 싸며 상품화된 제품과 효능적 차이가 없음을 알 수 있어서 의약품의 국산화와 의료비용 절감에 기여할 수 있을 것이다. 또한 소량씩 자가혈장을 이용하여 섬유소원을 분리할 수 있어 후천성 면역결핍증(AIDS)이나 간염 등의 전염성 질환의 전파위험을 배제할 수 있는 안전한 방법임을 알 수 있었다.

References

1. Fischl RA : An adhesive for primary closure of skin incisions. *Plast Reconstr Surg* 30 : 607, 1962
2. Bergel S : Über Wirkungen des Fibrins. *Dtsch Med Wochenscher* 35 : 663, 1909
3. Grey EG : Fibrin as hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 21 : 452, 1915
4. Harvey SC : The use of fibrin paper and forms in surgery. *Boston Med Surg J* 174 : 658, 1916
5. Young JZ, Medawar PB : Fibrin suture of peripheral nerves. Measurement of the rate of regeneration. *Lancet* 239 : 126, 1940
6. Cronkite EP, Lozner EL, Deaver J : Use of thrombin and fibrinogen in skin grafting. *JAMA* 124 : 976, 1944
7. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, et al : Zurnahlosen interfasikularen Nerventransplantation im Tierexperiment. *Wien Med Wochenschr* 122 : 517, 1972
8. Spotnitz WD, Mintz PD, Avery N et al : Fibrin glue from stored human plasma : An inexpensive and efficient method for local blood bank preparation. *Am Surg* 53 : 460, 1987
9. Chakravorty RC : Autologous fibrin glue in full thickness skin grafting. *Ann Surg* 23 : 488, 1989
10. Majno G : *The Healing Hand*. Cambridge, Mass Harvard University Press 1975, p 42
11. Peacock EE Jr, Van Winkle W (eds) : *Wound Repair*. ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1976, p 312. Bauer EA, Cooper TW, Huang JS, et al : Stimulation in vitro human skin collagenase expression by platelet-growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 4132, 1985
12. Graham MF, Becker H, Cohen IK, et al : Intrinsic tendon fibroplasia : Documentation by in vitro studies. *J Orthop Res* 1 : 251, 1984
13. Ross R, Vogel A : The platelet-derived growth factor. *Cell* 14 : 203, 1978
14. Staindl O : The healing of wound and scar formation under the influence of a tissue adhesion system with fibrinogen. *Thrombin and coagulation Factor XIII* 7 : 59, 1979
15. Beck EF, Duckert A, Vogel M, et al : Der Einfl des fibrinstabilisierende Faktors (FSF) auf Funktion und Morphologie of fibrin clots. *Science* 109 : 280, 1948