

WUND FORUM



Ausgabe 1/2000
ISSN 0945-6015
E 30725 F

TITELTHEMA

SHAVE-THERAPIE BEI VENÖSEN ULZERA

FORSCHUNG

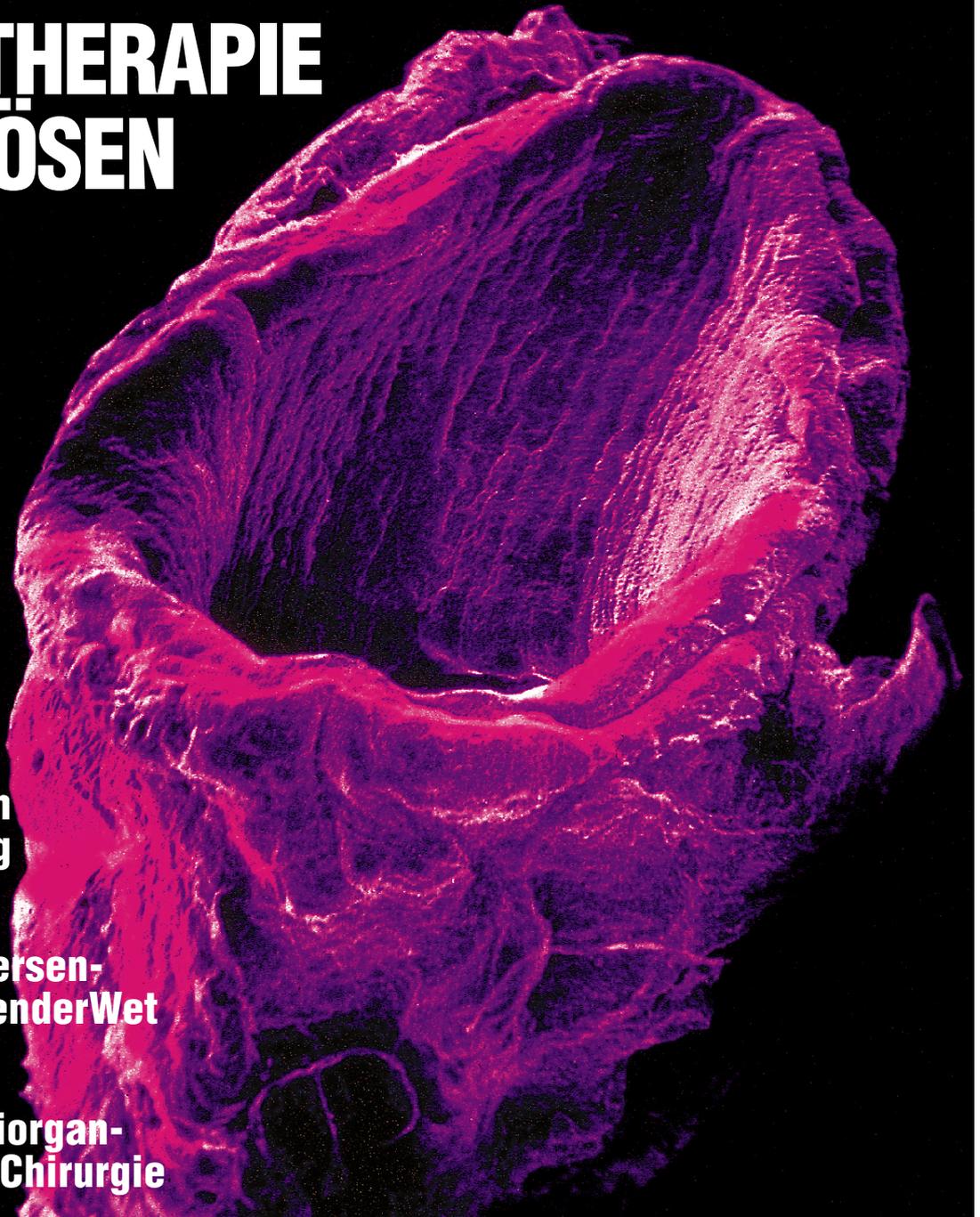
**Immunregulation
der Wundheilung**

KASUISTIK

**Heilung eines Fersen-
dekubitus mit TenderWet**

PRAXISWISSEN

**Sepsis und Multiorgan-
versagen in der Chirurgie**



Inhalt

AKTUELLES

Das offene Bein – nach wie vor eine therapeutische Herausforderung 4

Rechtsprechung:
Patientenverfügung
in Recht und Praxis 5

Buchtip 6
Kurzmeldungen 7
Termine 8

TITELTHEMA

Vom chronischen Ulkus zur akuten Wunde: Shave-Therapie bei persistierenden venösen Ulzera 10

FORSCHUNG

Immunregulation
der Wundheilung 14

KASUSITIK

Heilung eines Fersendekubitus
mit TenderWet 22

PRAXISWISSEN

Sepsis und Multiorganversagen
in der Chirurgie 24

Fortbildung Wunde und
Wundbehandlung (I) 30

Leitfaden für Autoren 34
Impressum 34

Editorial

Verehrte Leserinnen und Leser,

irgendwie war ja nun der Schritt in das neue Jahrtausend längst nicht so spektakulär, wie uns das die Medien über Monate hinweg hatten weismachen wollen. Vielleicht ein paar Knaller mehr, und schon hatte uns der Alltag wieder.

Für uns vom WundForum allerdings beschert der Beginn des neuen Jahres auch ein kleines Jubiläum, auf das wir in gewisser Weise stolz sind: Das HARTMANN WundForum erscheint im jetzt siebten Jahr seines Bestehens mit der inzwischen 25. Ausgabe!

Ich möchte diesen Anlass nutzen, all jenen herzlich zu danken, die uns über Jahre hinweg bei unserer Arbeit unterstützt haben: dem Expertenbeirat, den Autoren, der Redaktion und natürlich auch Ihnen, den regelmäßigen Leserinnen und Lesern unseres Periodikums. Mein besonderer Dank gilt dabei den Mitgliedern unseres Expertenbeirats, die von Anfang an mit dabei waren: den Professoren Germann/Ludwigs-hafen, Lippert/Magdeburg, Vanscheidt/Freiburg und Winter/Berlin sowie Friedrich Lang aus Leonberg, der stets mit großem Engagement die Interessen der Pflege zu vertreten wusste.

Was wir uns zum Start unserer Fachpublikation im Jahr 1994 vorgenommen hatten, gilt unverändert auch im neuem Millennium. Das WundForum will Plattform sein für den notwendigen Erfahrungsaustausch zu generellen und zunehmend spezifischen Fragen der Wundheilung und der Wundbehandlung im deutschsprachigen Raum. Dass dafür nach wie vor nachhaltiges Interesse besteht, zeigt uns der immer noch wachsende Leserkreis des HARTMANN WundForum von Ausgabe zu Ausgabe.

Im vorliegenden Jubiläumsheft stellt Schmeller als Titelthema die Shave-Therapie bei persistierenden venösen Ulcera zur Diskussion, die erstmals im Jahr 1987 in der englischen Fachpresse beschrieben wurde. Schäffer und Becker berichten in einer Übersichtsarbeit über die Immunregulation der Wundheilung, wobei deutlich wird, dass wir trotz aller wissenschaftlicher Erkenntnisse von einer erfolgversprechenden standardisierten Behandlung, z. B. mit Wachstumsfaktoren, doch noch ein Stück entfernt sind. Zitat: „Bei einer bislang fehlenden Standardisierung der lokalen Behandlung dieser Ulcera (neuropathische diabetische Fußulcera) kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage jedoch nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien die Anwendung von PDGF-BB und anderer lokal applizierter Wachstumsfaktoren empfohlen werden.“

Forschung, klinische Praxis und Industrie haben also noch ein Stück des Weges vor sich. Das WundForum sieht es als Aufgabe, Sie auch in den kommenden Jahren aktuell über die weitere Entwicklung zu informieren.



Kurt Röthel
Marketingdirektor der PAUL HARTMANN AG

Titelfoto:
Makroskopische Darstellung einer Saphena-
Vene des oberflächlichen Venensystems.

Das offene Bein – nach wie vor eine therapeutische Herausforderung

Bericht vom Workshop „Das offene Bein“ in der Gefäßklinik Dr. Berg, Blaustein/Ulm

Zwei Tage lang, am 29. und 30. Oktober, trafen sich in Ulm Ärztinnen und Ärzte aus den Bereichen Phlebologie, Dermatologie, Chirurgie und Allgemeinmedizin zum Workshop und Erfahrungsaustausch zum Thema „Das offene Bein“. Initiatoren und Gastgeber des kleinen, aber hochkarätigen Kongresses waren Dr. Dagmar Berg, Fachärztin für Chirurgie und Leiterin der Gefäßklinik Dr. Berg in Blaustein, sowie Heinrich Ulrich, Geschäftsführer der Firma Ulrich GmbH & Co. KG, die insbesondere mit ihrem Fertigungsprogramm chirurgischer Präzisionsinstrumente in Chirurgenkreisen seit Jahrzehnten wohlbekannt ist.

Das Kongressthema selbst war hochbrisant. Denn zum einen stellt das offene Bein immer noch eine therapeutische Herausforderung dar, die in so manchem Fall ungelöst bleibt. Zum anderen ist aufgrund der fortschreitenden Überalterung der deutschen Bevölkerung mit einer steigenden Anzahl von Patienten mit Beinulcera zu rechnen.

Das offene Bein entwickelt sich aus unterschiedlichsten Ursachen, weshalb zumeist eine differentialdiagnostische Abklärung notwendig ist. Zugrunde liegen können Störungen der arteriellen Makro- und Mikrozirkulation infolge peripherer Angiopathien und Diabetes mellitus, neurologische Schäden durch diabetische Polyneuro-

pathie bzw. Neuropathien anderer Genese oder Insuffizienzen des venösen Systems, aber auch chronifizierte Gewebeläsionen posttraumatischer Natur.

Mit ca. 90% ist das venöse Ulcus die häufigste Ursache chronischer Beinulcera, und man schätzt, dass in der Bundesrepublik etwa 1,5 Millionen an einem offenen Unterschenkelgeschwür leiden. Die Kosten für medizinische Leistungen zur Behandlung von Venenerkrankungen sowie die volkswirtschaftlichen Folgekosten, beispielsweise durch Arbeitsunfähigkeit, werden dabei auf ca. 2 Mrd. Mark beziffert.

Es kann also als eine vorrangige Aufgabe angesehen werden, effiziente Behandlungskonzepte publik zu machen. In diesem Sinne wurden auf dem Kongress einige Behandlungsoptionen vorgestellt und am ersten Tag in der Gefäßklinik Dr. Berg durch verschiedene Spezialistenteams auch praktisch durchgeführt. Nicht verschwiegen wurde dabei, dass es auch den Spezialisten nicht gelingt, „jeden Ulcus zuzukriegen“. Dies sollte jedoch nicht dazu führen, einen Ulcus voreilig als therapieresistent einzustufen, sondern vielmehr Veranlassung sein, alle heute zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten auszuloten und gegebenenfalls individuell in den Therapieplan zu integrieren.

ULCUSAUSLÖSENDE URSACHEN MÖGLICHTST ELIMINIEREN!

Vor jeder lokaltherapeutischen Maßnahme zur Behandlung chronischer Ulcera steht ein kausalthérapeutisches Vorgehen entsprechend der ulcusauslösenden Ursachen. Im Falle des venösen Ulcus kann eine Beseitigung des dem Ulcus zugrunde liegenden venösen Hypertonus im Wesentlichen durch die Kompressionsbehandlung und gegebenenfalls durch invasive Therapieverfahren wie Operation und/oder Sklerosierung erreicht werden. Insbesondere wurde auf dem Kongress hervorgehoben, dass der Kompressionsverband nichts von seiner therapeutischen Bedeutung eingebüßt hat.

THERAPIEOPTIONEN DER LOKALEN ULCUSBEHANDLUNG

Sinn aller Maßnahmen ist, die chronische Wunde durch adäquate Intervention so gut wie möglich in den Zustand einer akuten Wunde zu überführen, um damit die Heilungschancen zu verbessern. Bei weniger problematischen Ulcera kann dazu ein sorgfältiges chirurgisches Débridement und/oder eine physikalische Wundreinigung mit Hilfe der feuchten Wundbehandlung erfolgreich sein. Hartnäckig therapieresistente Ulcera hingegen bedürfen intensiver Bemühungen.

Eine Möglichkeit ist z. B. die Vakuumversiegelung der Wunde, die relativ einfach zu erlernen und durchzuführen ist und bei richtiger Indikation auch gute Resultate zeigt. Das Verfahren nutzt die stimulierenden Effekte der Okklusion auf die Gewebeneubildung. Die Sekretableitung zur Verhinderung feuchter Kammern erfolgt über eingelegte Redondrainagen.

Des Weiteren wurde die biomechanische Reinigung der Wunde mit Maden diskutiert. Speziell gezüchtete Larven der Fliegenspezies *Lucilia sericata* werden auf die Wunde aufgesetzt, be-

Die Kongressteilnehmer konnten viele praktische Anregungen mit nach Hause nehmen; Heinrich Ulrich und Dr. Dagmar Berg bei der Begrüßung und Kongress-einführung.





Szenen aus dem Workshop: Deckung eines Ulcus nach Shave-Therapie mit Mesh-graft und Versorgung mit Salbenkompressen.



Vakuumversiegelung eines Ulcus: Ausfüllen der Wunde mit Spezial-Schaumstoff, Legen der Sekretableitung und Abdichten mit Folie.

ginnen hier mit ihrer Art des „Débridements“ und fressen in kurzer Zeit sämtliches nekrotisches Gewebe einschließlich Eiter und vorhandener Keime. Diese sicherlich gewöhnungsbedürftige Methode erlebt aktuell vor allem bei hartnäckigen Geschwüren eine Renaissance, nicht zuletzt wohl deshalb, weil die Ergebnisse der Wundreinigung als überzeugend beschrieben werden.

Chirurgische Prinzipien liegen der Shave-Therapie zugrunde, die als ein radikales Débridement persistierender venöser Ulcera bezeichnet werden kann. Da diese Methode wenig bekannt ist, bei entsprechender Indikation aber als eine sehr erfolgversprechende Alternative angesehen werden kann, ist sie im Rahmen des Titelthemas ausführlich dokumentiert (siehe Seiten 10-14).

Ein Referat widmete sich dem Verfahren der Fasciotomie, dem die Vorstellung zugrunde liegt, dass durch die Spaltung der Muskelfaszie ein Einsprossen von Kapillaren aus dem gut durchbluteten Muskelgewebe in das Ulcusgebiet möglich und damit die Gewebeneubildung gefördert wird.

Generell zur Förderung der Granulation und Epithelisierung stellte Dr. Berg eine Idee vor, deren Basismaterial quasi ein „Abfallprodukt“ des Venenstrippings ist. Nach dem Venenstripping wird das Endothel der Vena saphena magna auf die Wunde gelegt. Die im Endothel vorhandenen Wachstumsfaktoren dringen in die Wunde ein und fördern die Zellneubildung. Mittlerweile wurden 20 Patienten mit diesem Verfahren behandelt, wobei eine schnellere Heilung der Ulcera als nach alleiniger Varizenoperation zu beobachten war.

Rechtsprechung

Patientenverfügung in Recht und Praxis

Die Ausführungen in der letzten Ausgabe zur Beachtlichkeit einer Patientenverfügung im Einzelfall haben den Wert derartiger Erklärungen, doch auch Grenzen aufgezeigt, die es für Arzt- und Pflegepersonal zu beachten gilt. Im Vordergrund einer Patientenverfügung sollte für alle Beteiligten – nicht zuletzt für den Patienten – die Frage stehen, wie einer so weit reichenden Verfügung rechtliche und faktische Durchsetzung verliehen werden kann.

UNABDINGBARE FORMALIEN EINER PATIENTENVERFÜGUNG

Aktualität und prüfbare Identität des Ausstellers sind die wichtigsten Kriterien jeder für den gesundheitlichen Ernstfall bestimmten Erklärung eines Patienten, der nicht mehr selbst im entscheidenden Moment in der Lage ist, wirksam seinen verbindlichen Willen zu Zustimmung und/oder Ablehnung bestimmter therapeutischer Behandlungsmaßnahmen zu erklären.

Die Patientenverfügung unterscheidet sich dabei in wesentlichen Punkten von testamentarischen Erklärungen, die in der Laiensphäre oft vergleichend herangezogen werden. So bedarf es anders als beim Testament nicht einer handschriftlichen Niederlegung oder alternativ der notariellen Form. Dabei kommt der Patientenverfügung im Gegensatz zum Testament auch nicht eine mögliche Langzeitwirkung für Jahre und Jahrzehnte zu.

Die wesentlichen Kriterien der Beachtlichkeit einer Patientenverfügung in Form der Identifikation des Erstellers lassen sich daher wie folgt formulieren: Die schriftliche Fassung der Erklärung sollte die vollständigen Personalien des Ausstellers, das Datum der Niederlegung und abschließend seine beglaubigte Unterschrift enthalten.

Die Beglaubigung der Unterschrift erscheint zur Durchsetzbarkeit des Patientenwillens unabdingbar, um in der Praxis bekannte Manipulationen wie das Unterschieben von gefälschten Erklärungen mit Sicherheit zu unterbinden. Weitergehend kann, darf und muss das Behandlungsteam von der Origina-

BUCHTIP



Schuster, Hans-Peter /
Werdan, Karl (Hrsg.)

**Intensivtherapie bei Sepsis
und Multiorganversagen**

Das Werk, in der 3. Auflage erstmals von Prof. Dr. Hans-Peter Schuster (Hildesheim) gemeinsam mit Prof. Dr. Karl Werdan (Halle) herausgegeben, führt das Konzept der Voraufgaben fort. Aufbauend auf der Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes, der Definitionen, der Diagnose, Pathogenese und Pathophysiologie von Sepsis und Multiorganversagen werden die speziellen Therapiemöglichkeiten der Intensivmedizin dargestellt und die Evidenz ihrer Wirksamkeit kritisch diskutiert.

Das Buch richtet sich an alle Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung ebenso wie an erfahrene Intensivmediziner. Das Werk kann darüber hinaus auch den interessierten Pflegefachkräften auf den unterschiedlichsten Intensivstationen sehr empfohlen werden. Das Buch, das sich inzwischen als Standardwerk im deutschsprachigen Raum etabliert hat, gibt einen Einblick in die Komplexität der Pathogenese und Pathophysiologie der Sepsis als Ausgangspunkt für die Therapie und informiert über aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse.

3., vollst. überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer Verlag Berlin / Heidelberg, 1999, 536 Seiten, 115 Abbildungen, 93 Tabellen, DM 120,-, ISBN 3-540-64452-0

lität und rechtlich verpflichtenden Wirksamkeit dieser Erklärung ausgehen.

Es steht dem Ersteller der Patientenverfügung frei, welche Art der Beglaubigung seiner Erklärung oder ausreichend auch der Beglaubigung seiner Unterschrift ausgewählt wird.

Aus rechtlicher Sicht erscheint lediglich die Alternative einer in der Praxis bekannten Bestätigung durch Vertrauenspersonen oder Zeugen nicht ratsam, da so die Funktion der rechtlich absichernden Identifikation bei letztlich verbleibenden Zweifeln nicht durch eine sogenannte öffentliche Urkunde erbracht werden kann.

Empfohlen wird daher die Unterschriftsbeglaubigung durch einen Notar oder kostengünstig durch die Stadtverwaltung (zuständig ist zumeist das örtliche Meldeamt, teils auch die Standesämter) oder einen Pastor der kirchlichen Gemeinschaften.

Was die Aktualität der Patientenverfügung betrifft, sollte sie jährlich, zumindest aber im Abstand von zwei Jahren neu unterzeichnet, wenn nicht mit entsprechenden weiteren Wünschen und Vermerken abgeändert erstellt oder neu gefasst werden.

Eine dem Erstellungsdatum nach ältere Patientenverfügung wird nicht mehr ihre eigentlich gewünschte Wirksamkeit entfalten können. Diese zeitlich limitierte Beschränkung ist in Zusammenhang mit einer der Lebenserfahrung und empirischen Erkenntnisse bekannten Veränderung des Menschen zur Einstellung von Leben, Gesundheit und Tod zu sehen. Vermag es dem heute noch Gesunden kaum vorstellbar erscheinen, bestimmte körperliche Einschränkungen wie den Verlust von Gliedmaßen, die Notwendigkeit künstlicher Ernährung etc. hinzunehmen, wandelt sich hierzu oft die Einstellung bei zunehmendem Lebensalter oder dem Eintritt erster Beschwerden oder Verschlimmerungen des Krankheitsbildes.

INHALTLICHE KONKRETISIERUNG ALS VORAUSSETZUNG DER BEACHTLICHKEIT

Bei der inhaltlichen Abfassung einer Patientenverfügung ist zu bedenken, dass sie Grundlage einer therapeutischen Entscheidung gegebenenfalls zum Einsatz oder Ausschluss lebensverlängernder Maßnahmen sein soll. Es geht hier nicht nur um die eigentliche Befindlichkeit und den Willen des Bürgers als Patienten, sondern weiterge-

hend um die Absicherung des behandelnden Arztes und seines Teams bei der Absetzung oder Nichtanwendung eigentlich diagnostisch und therapeutisch indizierter Behandlungsmaßnahmen.

Im Ergebnis gilt: Nur die von einem über Risiken von Behandlung und Nichtbehandlung bewussten Patienten abgegebene Erklärung vermag volle rechtliche und praktische Wirkung zu entfalten.

Pauschale Erklärungen wie die allgemeine Formulierung „ich lehne lebensverlängernde Maßnahmen und Gerätemedizin ab“ sind ohne ergänzende Erklärungen nicht ausreichend, um im gesundheitlichen Ernstfall absichernd für alle Beteiligten verpflichtend zu sein.

In jedem Fall bedarf es der individuellen Konkretisierung und nachvollziehbaren Feststellung, dass der erklärende Patient sich mit den ihm bekannten Risiken und Vorteilen therapeutischer Möglichkeiten und den Folgen für seine Lebensführung ernsthaft auseinandergesetzt hat. Insoweit empfiehlt es sich fast schon verpflichtend, die Kenntnisse und Gründe der gesundheitlichen Problematik und der getroffenen Entscheidung zu gewünschten und abgelehnten Behandlungsalternativen nachvollziehbar darzulegen.

TIPPS ZUR RECHTLICH UND FAKTISCH SICHEREN UMSETZUNG IN DIE PRAXIS

Es wird dazu geraten, bei der Abfassung einer Patientenverfügung seinen Hausarzt oder einen Arzt des Vertrauens einzubeziehen. Faktisch und medizinisch wird so die Patientenverfügung zum rechtlich beachtlichen und durchsetzbaren Instrument, wie es vom Patienten gewünscht und rechtlich absichernd vom therapeutischen Behandlungsteam gefordert wird. Dabei empfiehlt sich der vom beratenden Arzt im Zusammenhang mit der Patientenverfügung erklärte und abgezeichnete Zusatz, dass der Patient über bestimmte von seiner Erklärung umfasste gesundheitliche Risiken und Möglichkeiten entsprechend dem aktuellen ärztlichen Wissensstand aufgeklärt worden ist.

Zusätzlich wird die Benennung einer Vertrauensperson zum Bevollmächtigten zur Durchsetzung des erklärten Patientenwillens empfohlen. Mit dieser Bestellung wird die rechtliche Durchsetzung des tatsächlichen Patienten-

willens gegebenenfalls mit kurzfristig erzielbarer gerichtlicher Hilfe ermöglicht. Bei der Benennung eines Bevollmächtigten sollten natürlich die Integrität und Übernahmbereitschaft der Vertrauensperson genau überprüft werden. Dabei ist eine Furcht vor eigenmächtigen Entscheidungen der Vertrauensperson in lebensentscheidenden Dingen nicht zu befürchten, da hier der Gesetzgeber im Rahmen des Betreuungsrechts die vormundschaftsgerichtliche Genehmigung unter eigenständiger Überprüfung des tatsächlichen oder mutmaßlichen Willens des erklärenden Patienten vorgeschaltet hat. Lebenswichtige Entscheidungen der Vertrauensperson und des Bevollmächtigten sind im Ergebnis weitergehend von der Zustimmung des nach Sach- und Rechtslage in eigener Kompetenz prüfenden und vom Patientenwillen getragenen Vormundschaftsgericht abhängig.

An dieser Stelle wird eindringlich darauf hingewiesen, dass persönliche Bindungen wie Ehe- und Kindschaftsverhältnisse die Abfassung einer Patientenverfügung nicht entbehrlich machen. Ohne ausdrückliche schriftliche Bevollmächtigung oder gerichtliche Bestellung haben Angehörige und selbst Ehegatten nicht das Recht, für ihre Partner und Verwandten Lebensentscheidungen zu treffen. Die Rückfrage bei Angehörigen dient allenfalls dazu, ein Bild abzurufen, während die Entscheidung nach überprüfbareren Fakten und schriftlichen Erklärungen zu fällen ist.

INFORMATIONEN BETEILIGTER VERBÄNDE UND ORGANISATIONEN

Mittlerweile werden Anleitungen und Muster einer Patientenverfügung von verschiedenen Organisationen und Verbänden, u. a. auch teilweise von den bei den Gemeinden und Städten angesiedelten Betreuungsbehörden herausgegeben. Der Wert dieser Veröffentlichungen weist teils erhebliche qualitative Unterschiede auf und sollte nach den gesetzten Vorgaben im Einzelfall geprüft werden. Ohne andere Ratgeber und vorformulierte Erklärungsentwürfe damit abwerten zu wollen, wird zur weiteren Information und inhaltlichen Darstellung einer Patientenverfügung auf die Broschüre des ärztlichen Arbeitskreises Sterbebegleitung bei der Ärztekammer Westfalen-

Lippe in Zusammenarbeit mit der Hospizbewegung Münster e. V. „Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht“ verwiesen (Patientenverfügung und Vorsorgevollmacht – Ein Leitfaden für Patienten und Angehörige, Ärztlicher Arbeitskreis Sterbebegleitung bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe, Gartenstraße 210 – 214, 48147 Münster und Hospizbewegung Münster e. V., Alter Fischmarkt 26, 48143 Münster).

Hans-Werner Röhlig, Oberhausen

Wundversorgung

Fachkräfte für bessere Wundversorgung

Nach beinahe 4-jähriger Tätigkeit zweier Schwestern in der Stoma- und Wundversorgung am Medizinischen Zentrum der Landeshauptstadt Schwerin lässt sich eine durchweg positive Bilanz ziehen. Es sind Reserven sichtbar geworden, die eine Qualitätsverbesserung in der Wundversorgung ermöglichen, Kontinuität und damit verbundene Sicherheit gewährleisten und dem Patienten eine Betreuung garantieren, wie es dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik entspricht.

Der Grundstein für diese spezielle Art der Dienstleistung wurde bereits im November 1995 gelegt. Nahm anfangs noch die Stomaversorgung den Großteil der Arbeit ein, hat sich das Verhältnis Wunde: Stoma mittlerweile auf etwa 60:40 verschoben. Dies zeigt, dass Schwestern wie Ärzte in den Fachkräften für die Stoma- und Wundversorgung Partner sehen, die

- ▶ einmalig beraten und Empfehlungen zur Weiterbehandlung aussprechen,
- ▶ in Absprache mit dem Arzt Strategien zur Wundversorgung erstellen,

- ▶ zeitintensive und komplizierte Versorgung selbst durchführen und
- ▶ Mitarbeiter über die Grundlagen und Neuentwicklungen in der Wundversorgung schulen.

Auf den Schwerpunktstationen nimmt eine Schwester 1x wöchentlich an der Visite teil.

Von Beginn an schuf sich das Medizinische Zentrum Schwerin geeignete Voraussetzungen, die zum einen eigene Räumlichkeiten und zum anderen eine Arbeitszeit von 7.00 bis 15.30 Uhr beinhaltete. So war es möglich, ein Materiallager einzurichten, die notwendige Dokumentation und Statistik durchzuführen und auch Patienten zu Beratungsgesprächen zu empfangen. Eine eigene Kostenstelle gewährleistet den Aufbau eines weitgehend unabhängigen und spezifisch auf die Einsatzgebiete abgestimmten Sortiments an Produkten. Durch den generellen Überblick über die auf dem Markt befindlichen Produkte sind die Fachkräfte für die Stoma- und Wundversorgung ständig bemüht, Neuentwicklungen in die Verbandmittelliste aufzunehmen und sie dem aktuellen Stand anzupassen, was hin und wieder auch auf die Streichung eines älteren Produktes hinausläuft.

Wundversorgung lässt sich schwer schematisieren. Um aber den Pflegenden auf Station eine Hilfestellung zu geben, wurde eine Übersicht erarbeitet, die es erlaubt, nach Feststellung der Wundheilungsphase adäquate Produkte zur Versorgung aus dem vorhandenen Sortiment der Klinikapotheke zu verwenden.

Zum Zwecke der einheitlichen und für alle Beteiligten verständlichen Dokumentation wurde ein Formblatt – die „Wunddoku“ entwickelt, die, wenn notwendig, via Fotodokumentation erweitert wird. Der mit der Patientenanzahl gestiegene Verwaltungsaufwand wird demnächst mit Hilfe eines Computers bewältigt werden.



S. Birgit Kubon (links) und S. Waltraud Schudlich (rechts) sorgen seit nunmehr vier Jahren dafür, dass die Wundversorgung in ihrem Wirkungsbereich up-to-date ist.

Um die Behauptung, dass moderne Wundversorgung teurer sei, zu entkräften, sollen in der Zukunft auch vergleichende Kostenanalysen aufgestellt werden.

Neben Schulungen an der Beruflichen Schule, Referaten, Seminaren und Weiterbildungsveranstaltungen sind ab 1999 vierteljährlich interne Seminare für die Mitarbeiter eingeführt worden, die sich abwechselnd mit dem Thema Stoma- oder Wundversorgung beschäftigen. Sie sollen Schwestern und Pfleger zu selbständigem Handeln befähigen und somit Hilfe zur Selbsthilfe bieten. Alles in allem kann das therapeutische Team aus Pflegenden, Ärzten und Stoma- und Wundtherapeuten so effizient zum Nutzen und Wohlergehen der Patienten beitragen.

S. Birgit Kubon, S. Waltraud Schudlich, Stoma- und Wundversorgung, Medizinisches Zentrum der Landeshauptstadt Schwerin

Termine

**Kongresse /
Fortbildung im
Frühjahr 2000**

Weiterbildung Palliative Care – „Palliativ- und Hospizpflege“

Diese Ausbildung (anerkannt nach dem Österreichischen Krankenpflegegesetz) der NÖ Landesakademie – Höhere Fortbildung in der Pflege, Mödling, für diplomierte Gesundheits- und Krankenpflegepersonen soll die pflegerische Kompetenz im palliativen Bereich erweitern, die psycho-soziale Kompetenz Pflegenden stärken und die Betreuung sterbender Menschen verbessern.

Die Ausbildung ist in Theorie- (170 Stunden) und Praktikumsphasen (mindestens 40 Stunden in einer Palliativ-einrichtung im In- oder Ausland) gegliedert und wird innerhalb von etwa eineinhalb Jahren abgeschlossen. Kursbeginn 10. April 2000.

Weitere Informationen: NÖ Landesakademie – Höhere Fortbildung in der Pflege – Sr. M. Restituta-Gasse 12, A-2340 Mödling, Tel. +43-(0)2236-204/190 von Montag bis Freitag von 8.00 bis 12.00 Uhr.

6. Interdisziplinärer Pflegekongress – zusammen mit Pflegemesse Leipzig – Forum für häusliche und stationäre Pflege

Leipzig, 9.-11.3.2000,
Congress Center, Messeallee 1
Auskunft: Verband der Schwesternschaften vom Deutschen Roten Kreuz e. V., Brigitte Wilke-Budde, Friedrich-Ebert-Allee 71, 53113 Bonn, Telefon: 0228-40070-0, Fax: 0228-40070-25

28. Basler Dekubitus-Seminar

Basel (CH), 21.-22.3.2000
Auskunft: Prof. Dr. med. H. B. Stähelin, Geriatrische Universitätsklinik, Kantonsspital, Sekretariat Fr. D. Gerber, Spitalstraße, CH-4031 Basel, Telefon: +41-61-265-2996, Fax: +41-61-265-2670, E-Mail: gerbersemina@ubaclu.unibas.ch

117. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie – Chirurgenkongress

Berlin, 2.-6.5.2000,
Messehallen am Funkturm
Auskunft: Prof. Dr. med. A. Encke, Direktor der Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, Klinikum Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt/Main, Telefon: 069-6301-6134, Fax: 069-6301-5832 oder MCN – Medizinische Congress-Organisation Nürnberg AG, Zerkabelshofstraße 29, 90478 Nürnberg, Telefon: 0911-39316-0, Fax: 0911-331204, E-Mail: mcn@mcn-nuernberg.de, Website: <http://www.mcn-nuernberg.de>

Produktinformation

**Neu: Omnistrip
Wundnahtstreifen**

Selbstklebende Wundnahtstreifen sind heute bei einem atraumatischen Wundverschluss kleinerer, primär zu verschließender Inzisionen sowie zur Entlastung von Wundnähten selbstverständliches Hilfsmittel. Die schmerzfreie Applikation ist für den Patienten angenehm, es können aber auch eventuelle Narben durch Stichkanäle beim Nähen oder Klammern vermieden werden. Mit Omnistrip stellt HARTMANN nunmehr einen Wundnahtstreifen vor, der durch seine perfekte Produktausstattung den Praxisanforderungen mehr als gerecht wird.



Omnistrip besteht aus einem hautfarbenen, elastischen Vlies, das mit einem hypoallergenen Kleber beschichtet ist. Der hypoallergene Kleber sorgt für eine ausgezeichnete Haftkraft, so dass sich Omnistrip leicht applizieren lässt und die Wundränder sicher fixiert werden. Zusätzliche Kleber sind überflüssig. Des Weiteren verleiht die spezifische Mikroelastizität im Vliesstoff Omnistrip eine sehr gute Zugfestigkeit und garantiert perfekten Halt der Wundnahtstreifen auch bei Belastung. Abgerundete Ecken verhindern ein lästiges Aufrollen. Und natürlich ist Omnistrip luft- und wasserdampfdurchlässig sowie wasser- und schmerzlos wieder zu entfernen.

Für einen bedarfsgerechten Einsatz steht Omnistrip in unterschiedlichen Längen und Breiten, steril in Peelpackungen eingeschiegelt, zur Verfügung.

Das WundForum zum Sammeln

Wieder gibt es ein Update. Alle bisher erschienenen 24 Ausgaben des HARTMANN WundForum aus den Jahren 1994 bis 1999 sind jetzt als Sammelband auf CD-ROM erhältlich. Wie von früheren CD-ROM-Ausgaben gewohnt, sind sämtliche Artikel im Originallayout mit Graphiken und Abbildungen als Adobe Acrobat-Dateien gespeichert und können mit Hilfe der übersichtlichen Inhaltsverzeichnisse schnell aufgerufen, angezeigt und auch ausgedruckt werden.

Die CD-ROM läuft auf PCs unter Windows 3.x, 95 oder 98 sowie Windows NT 4.0. Die Systemvoraussetzungen sind mindestens ein 386-Prozessor, VGA-Graphik mit mehr als 256 Farben, 4 MB RAM und ein Double-Speed CD-ROM-Laufwerk. Für Benutzer anderer Betriebssysteme (Mac OS, OS/2, Linux, etc.) steht die aktuelle Version des Acrobat Reader unter www.adobe.de im Internet bereit.

Die CD-ROM kann kostenlos bei der PAUL HARTMANN AG, Aboservice WundForum, Postfach 1420, 89504 Heidenheim, bestellt werden.

Die jeweils aktuelle WundForum-Ausgabe ist übrigens, wie alle vorherigen Ausgaben, im Internet unter www.hartmann-online.com/deutsch/produkte/wundbehandlung/wundforum abrufbar.

Nach wie vor gibt es aber auch die praktische Stabsammelmappe, die nunmehr für die nächsten acht Ausgaben der Jahre 2000 und 2001 des HARTMANN WundForum zur Verfügung steht. Sie kann ebenfalls beim WundForum Aboservice angefordert werden.



HARTMANN Pflegepreis 2000

Der HARTMANN Pflegepreis ist eine internationale Auszeichnung, mit der bereits zum siebten Mal vorbildliche Ideen aus der Praxis prämiert werden. In diesem Jahr wird der Preis in zehn europäischen Ländern ausgeschrieben. Aktuell und brisant lautet dabei das Thema „Behandlungsteam chronische Wunde – Kooperation ohne Schranken? Bedeutung einer fachübergreifenden Zusammenarbeit bei der Betreuung und Versorgung von Personen mit chronischen Wunden der Haut“.

Worum geht es genau? Eine nicht heilende Wunde ist ein ernstes medizinisches Problem, und zufriedenstellende Therapieergebnisse lassen sich zu meist nur durch eine frühzeitige Einbindung aller erforderlichen Disziplinen erzielen. Dabei wird dieser multidisziplinäre Ansatz von den Gesundheitssystemen weltweit gefordert – nicht zuletzt vor dem Hintergrund steigender Zahlen chronisch kranker bzw. multimorbider Menschen, höheren und teilweise gesetzlich festgelegten Anforderungen an die Qualitätssicherung sowie der dringlichen Notwendigkeit einer wirtschaftlichen Leistungserbringung.

Wie aber sieht die tägliche Praxis aus? Eine fachübergreifende Zusammenarbeit scheint immer noch eher die Ausnahme als die Regel zu sein. Wie können diese Schranken überwunden werden, und welchen Beitrag kann die Pflege dazu leisten?

Ihr Beruf erfordert ein großes Maß an Idealismus und Einsatz. Und führt immer wieder zu ganz persönlichen Vorstellungen von richtiger oder besserer Pflege. Uns interessieren Ihre Erfahrungen mit einschlägigen Projekten oder einzelnen Maßnahmen, die bereits durchgeführt wurden oder auch erst begonnen haben, hinsichtlich einer multidisziplinären bzw. interinstitutionellen Betreuung von Patien-

ten mit Problemwunden (Ulcer cruris venosum, Dekubitalulcera, diabetische Fußläsionen) oder von Personen mit altersbedingten Hautschädigungen.

Aber auch die speziellen Aspekte einer Zusammenarbeit mit niedergelassenen oder klinisch tätigen Ärzten sowie mit Kolleginnen und Kollegen Ihres Fachbereichs, etwa bei der Vermittlung von Informationen und der Förderung gemeinsamer Handlungen, können Inhalt Ihrer Ausarbeitung sein. Wie gestaltet sich deren Planung? Wie vollzog sich die Durchführung? Und schließlich: Welche Ergebnisse hat Ihr Projekt erbracht bzw. welche Resultate erwarten Sie von diesen Maßnahmen? Wichtig wäre vor allem, dass Ihre Kollegen von Ihren Überlegungen und Erfahrungen profitieren können.

Was müssen Sie tun? Beschreiben Sie auf maximal sechs Schreibmaschinenseiten Ihr Pflegeprojekt in Theorie und Praxis. Erläutern Sie die gedanklichen Hintergründe und schildern Sie vor allem, wie Sie diese Vorstellungen im pflegerischen Alltag umgesetzt haben. Sie können als Einzelperson oder als Gruppe teilnehmen. Bitte beach-

ten Sie, dass keine Arbeiten berücksichtigt werden, die bereits von anderer Seite aus finanziell unterstützt oder die bereits veröffentlicht wurden.

Und das können Sie gewinnen: Eine unabhängige Jury namhafter Praktiker aus der Pflege wählt die Preisträger aus. Pro teilnehmendes Land werden drei Gewinner ermittelt. Der erste Preis wird mit 1.000,- Euro, der zweite mit 500,- Euro und der dritte mit 250,- Euro honoriert.

Aus den Erstplatzierten aller Länder wird von einer internationalen Jury der Hauptpreisträger gewählt. Er

erhält dann den HARTMANN Pflegepreis sowie 2.500,- Euro.

Alle Landessieger werden zur Preisverleihung am 13. und 14. Oktober 2000 nach Heidenheim eingeladen.

Senden Sie uns Ihre Arbeiten, und zwar bis zum 30. Juni 2000 an die PAUL HARTMANN AG, Kennwort Pflegepreis, Postfach 1420, D-89504 Heidenheim.



Vom chronischen Ulkus zur akuten Wunde: Shave-Therapie bei persistierenden venösen Ulzera

W. Schmeller
Lübeck

EINLEITUNG

In der Bundesrepublik Deutschland leiden zirka 1,5 Millionen Menschen an „offenen Beinen“ als Folge einer chronischen Veneninsuffizienz. Ursache dieser Ulcera crurum ist eine genetisch bedingte oberflächliche oder tiefe Veneninsuffizienz oder ein erworbenes postthrombotisches Syndrom. Etwa 80 Prozent der Ulzera können durch eine Operation an den oberflächlichen Venen oder – bei Befall des tiefen Venensystems – durch Kompressionsbehandlung mit Kurzzugbinden zur Abheilung gebracht werden. Die restlichen 20 Prozent sind chronisch rezidivierend bzw. therapieresistent. Therapieresistent bedeutet definitionsgemäß, dass nach drei Monaten optimaler Therapie keine Heilungstendenz erkennbar ist oder nach zwölf Monaten keine Abheilung erzielt wurde.

Derartige „Problemulzera“ können mittels Shave-Therapie erfolgreich behandelt werden. Dieses operative Verfahren wurde 1987 unter der Bezeichnung „layered shaving“ im British Journal of Plastic Surgery beschrieben; in den letzten Jahren ist es vermehrt im deutschsprachigen Raum angewandt und propagiert worden.

INDIKATION

Die Shave-Therapie ist bei allen therapieresistenten Ulzera aufgrund einer tiefen Veneninsuffizienz anwendbar. Das Verfahren eignet sich auch bei Rezidivulzera nach Krossektomie mit Stripping, Perforansdissektion oder paratibialer Fasziotomie. Es ist besonders erfolgreich bei den die gesamte Zirkumferenz einnehmenden Gamaschenulzera (Abb. 2, 4 und 5). Eine Kombination mit anderen Operationsverfahren ist sinnvoll, wenn sich bei

den präoperativ durchgeführten Funktionsuntersuchungen (Photoplethysmographie, Phlebodynamometrie) eine Verbesserung der Venenfunktion zeigt; dann können in der gleichen Sitzung insuffiziente oberflächliche oder außerhalb der indurierten Areale liegende Perforansvenen entfernt werden. Die innerhalb der Sklerose liegenden insuffizienten Verbindungsvenen werden bei der Shave-Therapie durchtrennt und bei starker Blutung umstochen.

PATIENTEN

Inzwischen wurden vom Autor über 150 Patienten mit über 200 als therapieresistent klassifizierten venösen – und z. T. auch gemischt arteriell-venösen – Ulzera behandelt. Sie wiesen ein durchschnittliches Alter von 70 Jahren und eine durchschnittliche Ulkusdauer von etwa 20 Jahren auf. Alle Patienten hatten multiple konservative und operative Behandlungen mit häufig mehreren stationären Aufenthalten hinter sich. Die klinische Diagnosestellung wurde mittels Doppler- und Duplex-Untersuchung gestellt und teilweise noch mittels Phlebographie bestätigt.

OPERATIONSTECHNIK UND NACHBEHANDLUNG

Die Shave-Therapie erfolgt bei großflächigen Ulzerationen meist in Intubations- bzw. in Rückenmarksnarkose; bei kleinen Ulzera kann sie aber auch in örtlicher Betäubung durchgeführt werden. Mit einem Handdermatom werden das Ulkus und ein möglichst großer Teil der umgebenden verhärtete-

Operationstechnik der Shave-Therapie

Abb. 1a
Ausgangsbefund: chronisches Ulkus in trophisch gestörtem Gewebe.

Abb. 1b
Horizontales Abtragen von Ulkus und umgebender Dermatoliposklerose mit dem Handdermatom.

Abb. 1c
Frischer Wundgrund suprafaszial nach Shave-Therapie.

Abb. 1d
Deckung mit gemeshter Spalthaut.





57-jährige Patientin
Abb. 2a
Gamaschenulzera
beidseitig seit 20 Jahren.
Abb. 2b
Befund 2 Wochen nach
Shave-Therapie.

ten Haut und Unterhaut (Dermatoliposklerose) tangential in dünnen Schichten abgetragen, bis das Ulkus verschwunden ist (Abb. 1b) und sich im tiefen Unterhautfettgewebe ein besser durchblutetes und deutlich weniger verhärtetes Gewebe zeigt (Abb. 1c). Die neu geschaffene Wundfläche ist daher immer größer als das ursprünglich dort vorhandene Ulkus (Abb. 1a).

Die Shave-Tiefe ist abhängig von der Ausdehnung der Induration; sie reicht maximal bis zur Unterschenkelfaszie, die nicht eröffnet wird. Die Defektdeckung erfolgt in derselben Sitzung mit 0,4 bis 0,8 mm dicker, mittels Elektrodermatom vom Oberschenkel entnommener Spalthaut. Diese wird netzförmig aufgearbeitet (gemesht) und mit einem Acrylatkleber am Wundrand fixiert (Abb. 1d).

Aufgrund der typischen Ulkuslokalisationen wird die Shave-Therapie meist an der Innenseite des Unterschenkels durchgeführt (Abb. 1); sie ist jedoch auch bei seitlich gelegenen Ulzerationen (Abb. 3) indiziert. Bei den die gesamte Zirkumferenz einnehmenden Gamaschenulzera (Abb. 2, 4 und 5) müssen für jedes betroffene Bein mehrere Lagen Spalthaut vom Oberschenkel entfernt werden.

Das Transplantat wird mit einer antibiotikafreien Fettgaze und mit sterilen Mullkompressen abgedeckt. Darüber wird ein einfacher Wundverband und ein Kompressionsverband mit Kurzzugbinden bis zum Oberschenkel angelegt. Postoperativ haben die Patienten 3 Tage eingeschränkte Bettruhe, d. h. sie dürfen lediglich zur Toilette aufstehen. Im Bett, d. h. in liegender Position, sind Bewegungen der Beine erlaubt und erwünscht. Für ca. 7 Tage er-

halten die Patienten niedermolekulares Heparin subkutan.

Die ersten Verbandwechsel finden am 3. Tag nach der Shave-OP und anschließend etwa alle 3 Tage bis zur Abheilung statt. Die Entlassung mit Kurzzugbinden erfolgt 2 bis 3 Wochen postoperativ. Die Entnahmestellen und bei Entlassung u. U. noch bestehende Restdefekte heilen unter Hydrokolloidverbänden normalerweise komplikationslos ab. Gegebenenfalls kann wegen inkompletter Transplantatheilung (Anwachsen von weniger als 70 Prozent der Spalthaut) während desselben stationären Aufenthaltes eine zweite Shave-Therapie mit erneuter Transplantation durchgeführt werden.

Nach vollständiger Abheilung der transplantierten Areale und der Entnahmestellen können Kompressionsstrümpfe der Klasse II getragen werden. Manche ältere Patienten bevorzugen jedoch weiterhin einen Unterschenkelkompressionsverband mit Kurzzugbinden, die u. U. weiterhin vom Praxispersonal oder von Mitarbeitern sozialer Dienste angelegt werden. Auf die dringende Notwendigkeit der lebenslangen Kompression aufgrund der weiterhin bestehenden tiefen Veneninsuffizienz muss eindrücklich hingewiesen werden.

ERGEBNISSE

Langzeituntersuchungen ergaben, dass nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2½ Jahren 67 Prozent aller Ulzera vollständig abgeheilt waren. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich diese Ulzerationen bis dahin allen anderen Behandlungsmaßnahmen widersetzt hatten, kann dies als ein gutes Ergebnis bezeichnet werden.

Bei den Ulzera als Folge einer primären Leitveneninsuffizienz war die Heilungsrate mit 76 Prozent besser als bei denen mit postthrombotischem Syndrom mit 58 Prozent. Insbesondere bei den Gamaschenulzera zeigten sich gute Heilungsergebnisse (75 Prozent). Bei den Patienten mit Rezidiven nach 2½ Jahren machten diese bezüglich der Fläche nur etwa 10 bis 20 Prozent des Ausgangsbefundes aus. Bei etwa einem Drittel der operierten Extremitäten fand sich im transplantierten Bereich eine gering ausgeprägte Hypästhesie, die jedoch als nicht irritierend oder belastend angegeben wurde. Alle Patienten waren mit dem funktionellen und dem kosmetischen Ergebnis sehr zufrieden; auch die mit Rezidiven bzw. Restdefekten gaben eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität an.

MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN

Bei der horizontalen Abtragung der Ulzera und der umgebenden Indurationen muss darauf geachtet werden, dass das Gewebe nur bis zur Faszie entfernt wird. Die Freilegung von darunter liegenden Sehnen (z. B. der Achillessehne oder der des M. tibialis anterior) muss vermieden werden. Stärkere Blutungen treten selten auf und sistieren meist intraoperativ nach Hochlagerung des Beines. In Einzelfällen können stärker blutende Gefäße wie z. B. große Perforansvenen unterbunden bzw. umstochen werden.

DISKUSSION

Das Verfahren der Shave-Therapie unterscheidet sich deutlich von der „klassischen“ Spalthautdeckung. Letztere wird nach Reinigung und Granulation des Ulkusgrundes durchgeführt,



3a



3b

**53-jährige Patientin
Abb. 3a
Seit 6 Jahren Ulkus bei
postthrombotischem
Syndrom.
Abb. 3b
Befund 1 Jahr
postoperativ.**

weist jedoch schlechte Kurz- und Langzeitergebnisse auf. Bei der Shave-Therapie wird die Spalthaut demgegenüber nicht auf ein granulierendes Ulkus aufgebracht, sondern das Ulkus wird einschließlich der umgebenden sklerotischen Gewebeanteile soweit wie möglich entfernt („Dermatolipektomie“ bzw. „Fibrosektomie“).

Dieses indurierte, hyperpigmentierte und trophisch gestörte Gewebe ist entscheidend für die Entstehung und die Persistenz venöser Ulzera. Sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch konnten ausgeprägte morphologische Veränderungen nachgewiesen werden. Bei der klinischen Untersuchung lässt sich die Dermatoliposklerose gut durch die Palpation erfassen. Sie ist noch exakter mittels apparativer Methoden wie der 20 MHz-Sonographie, der Computer- und der Magnetresonanztomographie darstellbar.

Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zeigten bei chronisch Venenkranken neben ausgeprägten Veränderungen an Haut und Unter-

hautfettgewebe zwar auch deutliche „Auffälligkeiten“ an Faszien und subfaszialen Strukturen wie Muskulatur, Sehnen, Periost und Knochen. Für die Pathogenese venöser Ulzera scheinen jedoch nur die epifaszial gelegenen Veränderungen an Dermis und Subkutis maßgebend zu sein. So ergab ein Vergleich zwischen Shave-Therapie und kruraler Fasziektomie – bei der zusätzlich die Faszie entfernt wird – keinen eindeutigen Unterschied bezüglich der Erfolgsraten innerhalb des ersten Jahres postoperativ.

Neben morphologischen Veränderungen im Bereich der Dermatoliposklerose existieren auch funktionelle Störungen in Form von erhöhtem Laser-Doppler-Flux und erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck. Drei Monate postoperativ konnte im Transplantatreal eine signifikante Verbesserung dieser Parameter der Mikrozirkulation nachgewiesen werden. Durch die Shave-Therapie erfolgt eine Verlagerung der Wundheilung von dem oberflächlichen, trophisch stark gestörten Gewebe (Der-

mis und obere Subkutis) in ein tiefer liegendes Areal (tiefe Subkutis) mit geringer ausgeprägten trophischen Veränderungen. Mittels Computer- und Magnetresonanztomographie konnte gezeigt werden, dass bei diesem Verfahren durchschnittlich etwa 0,5 (0,2-1,1) cm sklerotischen Gewebes entfernt werden; die Faszie und unmittelbar suprafaszial gelegenes Gewebe („Restsklerose“) verbleiben.

Neben dieser räumlichen Verlagerung bezüglich der Ebene der Wundheilung erfolgt aber auch eine Veränderung des Heilungsverlaufs. So wird eine chronische, d. h. nicht heilende Wunde in einem trophisch gestörten Gewebe (Ulcus cruris) in eine akute, heilende Wunde in weitgehend normalem Gewebe (tiefe Subkutis) umgewandelt; diese heilende Wunde wird am Operationsende mit gemeshter Spalthaut gedeckt.

Die guten Ergebnisse nach Shave-Therapie – insbesondere auch bei Gamaschenulzera – sprechen gegen eine entscheidende Bedeutung des erhöh-



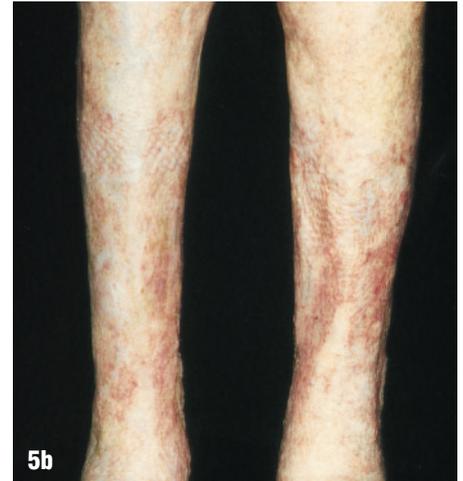
4a



4b

**55-jähriger Patient
Abb. 4a
Ulzera beidseitig
seit 10 Jahren.
Abb. 4b
Befund 2 1/2 Jahre
postoperativ.**

87-jährige Patientin
Abb. 5a
Gamaschenulzera
beidseitig seit
über 20 Jahren.
Abb. 5b
Befund 3 Jahre
postoperativ.



ten Drucks in den tiefen, von Faszien umschlossenen Kompartimenten.

In den letzten Jahren wurde immer wieder diskutiert, ob die Druckerniedrigung im Bereich der Unterschenkelmuskulatur, die mittels paratibialer Fasziotomie (Eröffnung der Unterschenkelfaszie) bzw. kruraler Fasziektomie (Entfernung der gesamten Unterschenkelfaszie) erreicht wird, für die Ulkusheilung wirklich notwendig ist. Insbesondere von chirurgischer Seite wurde diese Druckentlastung zur Behandlung des „chronischen oder orthostatischen Kompartiment-Syndroms“ bzw. des „chronischen Fasziensyndroms“ bei den therapieresistenten venösen Ulzera und vor allem bei den „inkurablen Gamaschenulzera“ als entscheidend angesehen.

Verglichen mit anderen operativen Verfahren wie z. B. der kruralen Fasziektomie, den in den anglo-amerikanischen Ländern üblichen Verfahren der Ulkusexzision und Defektdeckung mittels myo- bzw. fasziokutaner Lappen oder den mehr kausal orientierten Verfahren des Venenklappenersatzes in den erweiterten tiefen Venen erscheinen die Erfolge der Shave-Therapie gut, z. T. besser. Ein entscheidender Vorteil der Shave-Therapie ist, dass sie in jeder chirurgisch ausgerichteten Klinik durchgeführt werden kann; sie ist leicht erlernbar, hat einen relativ geringen operativen Aufwand und weist nur wenige postoperative Komplikationen auf.

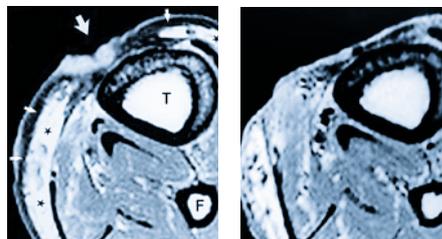
Trotz ihrer guten Ergebnisse ist die Shave-Therapie aber nur eine symptomatische Behandlung. Die die Ulzera verursachenden pathologischen Refluxes in den tiefen Venen bleiben post-

operativ unverändert vorhanden. Fast immer besteht bei diesen Problemulzera auch ein arthrogenes Stauungssyndrom. Dabei handelt es sich um eine durch die chronische Veneninsuffizienz bedingte Einschränkung der Beweglichkeit im oberen und unteren Sprunggelenk. Diese kann so ausgeprägt sein, dass es zu einer Gelenkversteifung (Ankylose) in Spitzfußstellung kommt. Durch diese Bewegungseinschränkung wird der ohnehin schon gestörte Rückfluss in den Venen von den Beinen zum Herzen noch weiter behindert (Muskelpumpeninsuffizienz); die Prognose wird so weiter verschlechtert und die Rezidivneigung erhöht. Die Spätergebnisse bei Patienten mit tiefer Veneninsuffizienz sind daher auch entscheidend von ihrer – häufig schwer erfassbaren – Compliance abhängig. Diese bezieht sich auf die Physiotherapie, die ausreichende Bewegung und insbesondere die kontinu-

ierliche und adäquate Kompression. Letztere kann durch einen medizinischen Kompressionsstrumpf der Klasse II oder III oder durch Kurzzugbinden erreicht werden. Sie können von den Betroffenen selber oder vom ärztlichen Hilfspersonal anlässlich des Arztbesuches angelegt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Ulzera als Folge einer tiefen Veneninsuffizienz ist die Kompression die weltweit etablierte Standardbehandlung. Ist dadurch keine Abheilung erreichbar, kann eine Operation der als „therapieresistent“ geltenden Ulzera mit der Shave-Therapie versucht werden. Bei diesem Verfahren werden die Ulzera mitsamt des umgebenden indurierten Gewebes (Dermatoliposklerose) bis zur tiefen Subkutis mittels Handdermatom entfernt. Der neu entstandene Defekt wird mit gemeshter Spalthaut gedeckt. Die chronische (bzw. fehlende) Ulkusheilung in der trophisch gestörten Dermis und der oberen Subkutis wird so in eine akute Wundheilung im „gesünderen“ Gewebe der tiefen Subkutis umgewandelt. Da die pathogenetisch entscheidenden Refluxes in den tiefen Venen unverändert bleiben, ist zur Erzielung guter Langzeitergebnisse postoperativ eine kontinuierliche Kompressionstherapie in Kombination mit regelmäßiger Bewegung notwendig.



Ergebniskontrolle:
links: Magnetresonanztomogramm (MRT) des Unterschenkels distal, T1-Wichtung. Ulcus cruris (großer Pfeil) prätibial mit umgebender Dermatoliposklerose (kleine Pfeile). Normale Subkutis (Sterne), Tibia (T) und Fibula (F).
rechts: Zustand 2 Wochen nach Shave-Therapie. Transplantat im Bereich des ehemaligen Ulkus.

Prof. Dr. med. Wilfried Schmeller
 Wesloer Landstraße 3 k
 23566 Lübeck

Literatur bei der Redaktion

Immunregulation der Wundheilung

M. Schäffer, H.-D. Becker

Abteilung für Allgemeine Chirurgie und Poliklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. Horst-Dieter Becker)

EINLEITUNG

Wundheilungsstörungen nach chirurgischen Eingriffen und chronische, nicht heilende Wunden treten gehäuft bei immunkompromittierten Patienten mit Tumorleiden, Sepsis oder Diabetes mellitus sowie nach einem Polytrauma oder einer Organtransplantation auf. An speziellen Lokalisationen, wie beispielsweise an der unteren Extremität, bilden zudem lokale Faktoren, wie arterielle und venöse Zirkulationsstörungen, die Grundlage chronischer Wunden. Die komplexen und zum Teil sehr unterschiedlichen Regulationsmechanismen bei den dabei auftretenden Wundheilungsstörungen sind nur unzureichend bekannt, die Therapiekonzepte daher empirisch und unspezifisch.

Das Immunsystem besitzt bei der Wundheilung eine zentrale Bedeutung. Immunkompetente Zellen interagieren mit den mesenchymalen Zellen des neuen Granulationsgewebes und steuern so ein komplexes Netzwerk aus Zellen, Extrazellulärmatrix und zellulären Mediatoren (Abb. 1). Die geordnete zeitliche und räumliche Abfolge der verschiedenen Aktivierungs- und Differenzierungsprozesse der beteiligten Zellsysteme führt zu einer normalen Heilung. Exo- und endogene Einflüsse können zu einem Ungleichgewicht der regulierenden Faktoren und nachfolgend zu einer Störung der Heilung führen. Hieraus abgeleitete Therapiekonzepte bestimmen die jüngsten Ansätze zur Behandlung von Wundheilungsstörungen.

PHASEN DER NORMALEN WUNDHEILUNG

Aus didaktischen Gründen kann die Wundheilung in drei sich überlappende Phasen eingeteilt werden:

- ▶ Entzündung,
- ▶ Proliferation und
- ▶ Modulation.

Entzündungsphase

Die Aktivierung der Gerinnungs- und Komplementkaskade sowie die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen aus Thrombozyten stehen am Anfang der Entzündungsphase. Wachstumsfaktoren, vor allem Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) und Transforming Growth Factor- β (TGF- β), wirken chemotaktisch auf nachfolgend einwandernde Zellen der Wundheilung.

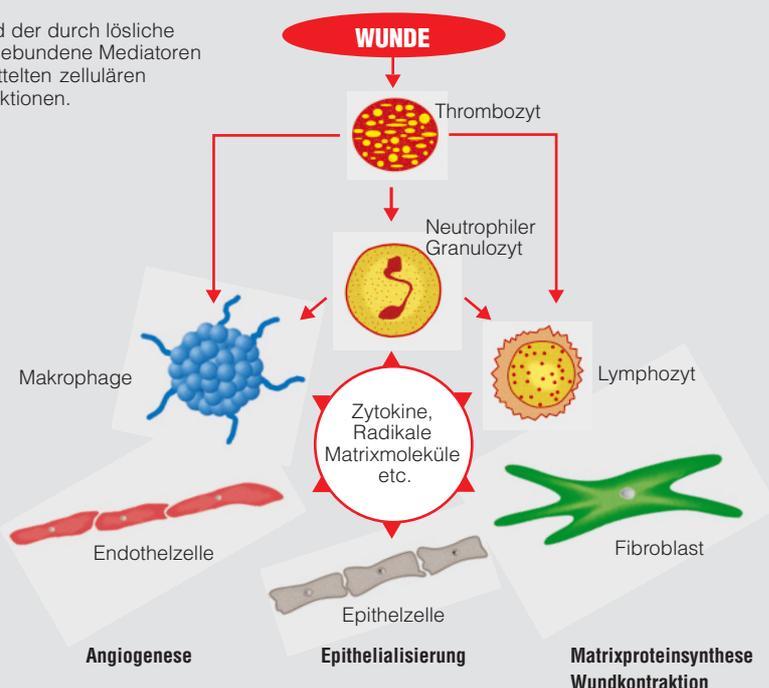
Neutrophile Granulozyten sind die ersten Zellen, die aktiv in die Wunde einwandern. Das Zusammenwirken von P-Selektin, E-Selektin und anderen Adhäsionsmolekülen – ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1), ELAM-1 (Endothel-Leukozytenadhäsionsmolekül-1) – auf der Endothelzelloberfläche mit verschiedenen Oberflächenglykoproteinen und Integrinrezeptoren auf der Granulozytenoberfläche – LFA-1 (Lymphozytenfunktion assoziiertes Antigen-1), Mac-1 – führt zur Endothelzelladhäsion und Extravasation der Granulozyten.

Unterstützt durch die von Entzündungsmediatoren vermittelte Vasodilatation mit konsekutiver Strömungsverlangsamung und erhöhter Kapillarpermeabilität kommt es nun entlang der Konzentrationsgradienten chemotaktischer Substanzen zur Granulozytenmigration in die Wunde. Nach 48 Stunden erreicht die Konzentration der Granulozyten in dermalen Wunden ihre höchste Konzentration (Abb. 2). Ihre Aufgabe besteht in der unspezifischen Immunabwehr gegen Bakterien und im Wunddébridement. In sterilen Wunden mit geringem Gewebedefekt scheinen Granulozyten jedoch keine wesentliche Bedeutung für die Heilung zu besitzen.

Wundmakrophagen, die sich vornehmlich aus im Blut zirkulierenden Monozyten differenzieren, erscheinen ab dem 2. Tag in der Wunde und stellen die größte Zellfraktion zwischen dem 3. und 5. Tag der Heilung. Bereits Untersuchungen Anfang der 70er Jahre

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER WUNDHEILUNGSKASKADE (ABB. 1)

... und der durch lösliche und gebundene Mediatoren vermittelten zellulären Interaktionen.



haben die zentrale Bedeutung der Makrophagen für die normale Wundheilung gezeigt. Während Makrophagen in der Frühphase polymorphkernige Granulozyten als Wundphagozyten ablösen, kommt ihnen im weiteren Verlauf durch die Freisetzung löslicher Mediatoren eine wichtige Bedeutung bei der Bildung des Granulationsgewebes zu.

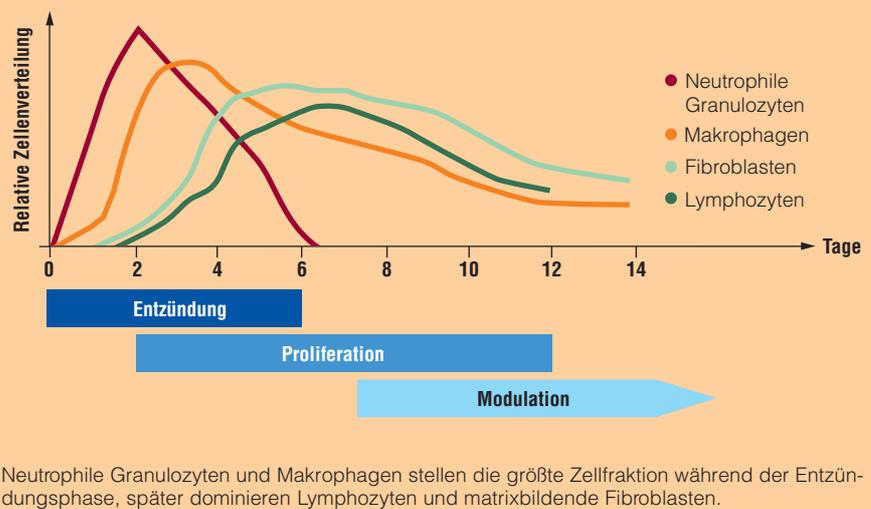
Lymphozyten erscheinen in Wunden in signifikanten Zahlen um den 5. Tag und erreichen am 7. Tag der Heilung ihre größte Konzentration. Während der späten Entzündungs- und frühen Proliferationsphase modulieren verschiedene Subtypen von T-Lymphozyten die Bildung der Extrazellulärmatrix. Im Gegensatz zu Granulozyten sind Makrophagen und Lymphozyten unentbehrlich für eine normale Heilung.

Proliferationsphase

Die Infiltration der Wunde mit Entzündungszellen überschneidet sich mit der Proliferationsphase der Heilung, die durch die Bildung des Granulationsgewebes gekennzeichnet ist. Granulationsgewebe besteht aus einem losen Netzwerk Extrazellulärmatrix bildender Fibroblasten, Entzündungszellen und Endothelzellen. Fibroblasten, die in höchster Konzentration um den 7. Tag in der Wunde anzutreffen sind, werden aus dem angrenzenden Bindegewebe durch Wachstumsfaktoren zur Chemotaxis, Proliferation und synthetischen Aktivität stimuliert. Neben den Wachstumsfaktoren spielen auch andere Faktoren, wie das Adhäsionsmolekül ICAM-1 oder Stickstoffmonoxid (NO) eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Fibroblasten.

Mit der Abnahme von Entzündungszellen in der Wunde werden Wachstumsmediatoren zunehmend von anderen Zellen synthetisiert, wie Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten. Fibroblasten synthetisieren IGF-1, basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), TGF- β , PDGF, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Keratinocyte Growth Factor (KGF). Endothelzellen produzieren TGF- β , bFGF, PDGF, VEGF und Keratinozyten synthetisieren VEGF, EGF, TGF- β und TGF- α . Die Bildung neuer Gefäße durch einwandernde Endothelzellen steht unter dem Einfluß lokaler Faktoren wie Hypoxie und Laktat und wird durch ein komplexes Zusammenspiel Angiogenese

SEQUENZ DER WUNDZELLEN IM VERLAUF DER HEILUNG (ABB. 2)



stimulierender (z. B. VEGF oder FGF) und hemmender (z. B. Angiostatin) Faktoren reguliert.

Wundmodulation

Die Phase der Wundmodulation, die bis zu einem Jahr dauert, beginnt um den 7. Tag und umfasst die Strukturierung der Extrazellulärmatrix. Anfängliches Fibrin, später auch das von aktivierten Makrophagen gebildete Fibronectin und Thrombospondin-1 sowie andere (Glyco-) Proteine (z. B. SPARC – secreted protein acidic and rich in cysteine) werden nach und nach durch Kollagen ersetzt. Während zunächst Typ-III-Kollagen in der Wunde dominiert, besteht die reife Wunde, ebenso wie die normale Haut, zu 90% aus Typ-I-Kollagen. Die Verdickung, Ausrichtung entlang der Belastungsrichtung und Quervernetzung der Kollagenbündel korrelieren mit der zunehmenden Festigkeit der Wunde, die maximal 80% der normalen Haut beträgt. Bestandteile der Extrazellulärmatrix bilden jedoch nicht nur ein passives Gerüst für einwachsende Zellen, sondern modulieren selbst nachfolgende Schritte der Heilung. So führt die Hemmung der Thrombospondin-1-Synthese in Wunden durch die lokale Applikation von Antisense-Thrombospondin-1 Oligomeren zu einer verzögerten Heilung. Dies unterstreicht die wichtige Bedeutung der Wechselwirkungen zwischen Extrazellulärmatrix und Wundzellen bei der Heilung. Zell-Matrix-Interaktionen werden zum Teil durch die Expression

transmembranöser Zellrezeptoren, sogenannter Integrine, reguliert, die ihrerseits wieder unter dem Einfluss von Zytokinen stehen.

MAKROPHAGEN

Makrophagen werden von Chemokinen und anderen Lockstoffen, die von mesenchymalen Zellen, Lymphozyten und bereits aktivierten Makrophagen synthetisiert werden, angezogen. Zu den verschiedenen Lockstoffen gehören das Macrophage Inflammatory Protein -1 und -2 (MIP-1, MIP-2), Macrophage Chemoattractant and Activating Factor (MCAF) oder auch das Zytokin Gro. Ähnlich wie bei der Rekrutierung von Granulozyten und Lymphozyten scheint auch die Aktivierung des Endotheliums mit konsekutiver Expression von Selektinen und anderen Adhäsionsmolekülen bei der anhaltenden Einwanderung von Makrophagen in die Wunde eine wichtige Rolle zu spielen. So zeigen genetisch veränderte Mäuse, denen die von aktivierten Endothelzellen und Thrombozyten gebildeten Adhäsionsmoleküle P- und E-Selektin fehlen, eine verzögerte Wundheilung und eine verminderte Einwanderung von Makrophagen und Granulozyten in die Wunde.

Die Aktivierung der Makrophagen in der Wunde führt zu einer erhöhten Sekretion von Zytokinen (Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α), Wachstumsfaktoren (PDGF, EGF, VEGF, bFGF) und anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B.

Stickstoffmonoxid, sowie zu einer verstärkten Phagozytoseaktivität. Je nach aktivierendem Agens kommt es zu einem unterschiedlichen phänotypischen Profil der stimulierten Zelle. Initial werden Makrophagen durch thrombozytäre Wachstumsfaktoren, wie z. B. TGF- β oder Platelet-Activating-Factor (PAF), und/oder Erreger in der Wunde aktiviert. Erreger können dabei eine Zytokininduktion über die gleichen Rezeptoren induzieren, die auch der Erregeraufnahme dienen. Im weiteren Verlauf der Heilung werden Makrophagen durch Zytokine bereits stimulierter Makrophagen und durch Bestandteile der Extrazellulärmatrix wie z. B. das Fibronectin aktiviert.

Aktiviert Makrophagen besitzen eine Schlüsselstelle bei der initialen Infektabwehr, dem Débridement avitaler Gewebsanteile sowie der durch lösliche Mediatoren vermittelten Stimulation der Matrixsynthese und Angiogenese. Die Synthese des Angiogenesefaktors VEGF durch Makrophagen scheint im Verlauf der Heilung vor allem durch die Laktatanreicherung in Wunden und weniger durch die lokale Hypoxie stimuliert zu sein. Dies erklärt auch den scheinbaren Widerspruch, dass die Angiogenese zwar durch Hypoxie initiiert wird, eine gute Angiogenese aber von einer ausreichenden Oxygenierung abhängig ist. Die Hypoxie selbst ist nur zum Teil für die Laktatanreicherung in Wunden verantwortlich. Wundmakrophagen und Fibroblasten produzieren selbst unter ausreichender Sauerstoffversorgung über den Weg der aeroben Glykolyse größere Mengen Laktat und bedingen so anhaltend hohe (5 bis 15 mM) Laktatspiegel in Wunden.

In vivo ist die zentrale Bedeutung der Makrophagen bei der Wundheilung in verschiedenen Experimenten belegt worden. So führt die Stimulation der Makrophagenfunktion durch systemisch verabreichtes Glucan zu einer erhöhten mechanischen Festigkeit und einem vermehrten Kollagengehalt von Wunden. Auch die Injektion von Makrophagen in experimentelle Wunden verbessert die Heilung. Durch eine systemische Behandlung mit einem monoklonalen Anti-Makrophagenantikörper und eine lokale Applikation von Antimakrophagenserum kommt es entsprechend zu einer Hemmung der dermalen Heilung.

LYMPHOZYTEN

Nach einer Verletzung üben Lymphozyten eine Kardinalfunktion bei der Regulation lokaler und systemischer Immunreaktionen aus. In dermalen Wunden erscheinen T-Lymphozyten später als andere Entzündungszellen und erreichen um den 7. Tag ihre größte Konzentration. B-Lymphozyten scheinen keine wesentlichen Funktionen bei der Wundheilung zu übernehmen.

Die Migration in die Wunde, Aktivierung und Effektorfunktion von Lymphozyten ist abhängig von Zelladhäsionsmolekülen. So ermöglicht die Interaktion von dem auf allen Lymphozyten exprimierten Integrin LFA-1 mit Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, z. B. ICAM-1 und ICAM-2, die Migration von Lymphozyten durch Gefäßwände. Adhäsionsmoleküle stehen ihrerseits wieder unter dem Einfluß von in Lymphozyten synthetisierten Zytokinen, wie IL-1, Interferon (IFN)- γ oder TNF- α , so dass positive Rückkopplungsmechanismen aktivierter Lymphozyten möglich sind.

Direkte Hinweise auf die Bedeutung der T-Lymphozyten bei der Wundheilung sind durch in vivo Studien an Mäusen gewonnen worden, in denen durch eine Antikörper induzierte, etwa 75%ige Depletion der Gesamt-T-Zellpopulation in Wunden eine Hemmung der Heilung hervorgerufen wurde. Eine selektive Hemmung der CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen führt zu einer verbesserten Heilung und spricht damit für einen negativen Effekt der CD8⁺ Zellen auf die Wundheilung. Die Hemmung der CD4⁺-T-Zellen zeigt keine Wirkung auf die Heilung, was auf eine bislang nicht näher charakterisierte T-Zellsubpopulation deutet, die eine stimulierende Wirkung auf die Wundheilung besitzt.

Unterstützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen an athymischen Nacktmäusen, die ein verändertes T-Zellsystem aufweisen. Durch T-Zellrekonstitution mit Milzlymphozyten kann die vermehrte Kollagenbildung und mechanische Wundfestigkeit dieser Tiere wieder rückgängig gemacht werden. Auch dies spricht für das Vorhandensein der oben beschriebenen, auf die Wundheilung hemmend wirkende (CD8⁺)-T-Zellsubpopulation.

Weitere Hinweise auf die Bedeutung von T-Lymphozyten auf die Wundheilung wurden in Studien mit lymphotropen und lympholytischen Substanzen

gewonnen. Substanzen und Wirkstoffe, die nach in vivo Verabreichung zu einer Stimulation von Lymphozyten führen, wie rekombinantes, humanes Wachstumshormon, Vitamin A oder Arginin erhöhen die mechanische Festigkeit und den Kollagengehalt experimenteller Wunden. Im Gegensatz hierzu führen Steroide mit einem lympholytischen Effekt zu einer Hemmung der Heilung.

Eine Thymektomie bei Tieren führt zu einer fehlenden Reifung von CD8⁺-T-Zellen und zu einer verbesserten Wundheilung. Dieser Effekt kann durch eine Thymusimplantation rückgängig gemacht werden. Die Behandlung mit Thymushormonen hemmt die Wundheilung und unterstreicht den hemmenden Einfluss des Thymus auf die Wundheilung.

Klinisch findet man in chronischen, nicht heilenden venösen Ulcera ein im Vergleich zu heilenden Wunden verringertes Verhältnis an CD4/CD8 positiven Zellen. Dies untermauert die Bedeutung eines normalen Gleichgewichts hemmender und stimulierender T-Zellsubpopulationen bei der normalen Heilung.

ZYTOKINE UND WACHSTUMSFAKTOREN

Der Einfluss von immunkompetenten Zellen auf die Wundheilung ist zum Teil durch die Wirkung ihrer löslichen Mediatoren bestimmt. Die Terminologie dieser Mediatoren ist, zum Teil historisch bedingt, verwirrend. So besteht entgegen ursprünglicher Annahmen keine klare Trennung dieser heterogenen Gruppe von Proteinen und Polypeptiden in „entzündliche“ Zytokine und „wachstumsmodulierende“ Wachstumsfaktoren bzw. eine Zuordnung in Monokine (von aktivierten Makrophagen produziert) oder Lymphokine (von aktivierten Lymphozyten produziert). Es handelt sich vielmehr um eine Gruppe löslicher Mediatoren, die je nach Konzentration, Zielzelle und simultaner Aktivität weiterer Mediatoren unterschiedliche Wirkungen hervorrufen. Dabei können gleiche Botenstoffe von verschiedenen Zelltypen synthetisiert werden (Tab. 1).

In-vitro-Untersuchungen haben stimulierende und hemmende Mediatoren praktisch aller Zellfunktionen matrixbildender Fibroblasten gezeigt. Lässt sich die Wirkung einzelner Mediatoren im definierten Milieu der Zellkultur genau beschreiben, so bleibt

ZYTOKINE UND WACHSTUMSFAKTOREN IN DER WUNDHEILUNG (TAB. 1)

Zytokin	Quelle	Wirkung
Interleukin-1 (IL-1)	Neutrophile Makrophagen Lymphozyten Fibroblasten Endothelzellen Keratinocyten	stimuliert Leukozytenchemotaxis stimuliert Makrophagenaktivität stimuliert Fibroblastenproliferation stimuliert Endothelzelladhäsionsmolekülexpression stimuliert Keratinocytenmigration
Interleukin-2 (IL-2)	Lymphozyten	stimuliert T-Zellwachstum und T-Helferzellaktivität
Interleukin-4 (IL-4)	Lymphozyten	stimuliert Neutrophile stimuliert T-Zellproliferation stimuliert und hemmt Makrophagenaktivität stimuliert Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese stimuliert Endothelzell-Leukozytenadhäsion
Interleukin-6 (IL-6)	Neutrophile Makrophagen Lymphozyten Fibroblasten Endothelzellen Keratinocyten	stimuliert T-Lymphozyten hemmt Fibroblastenproliferation
Interleukin-8 (IL-8)	Makrophagen Lymphozyten Fibroblasten Endothelzellen Keratinocyten	stimuliert Neutrophile stimuliert Makrophagenmigration hemmt Endothelzell-Leukozytenadhäsion
Interleukin-10 (IL-10)	Makrophagen Lymphozyten Keratinocyten	hemmt Zytokinfreisetzung von Typ 1 T- Lymphozyten und Makrophagen
Interferon-g (IFN- γ)	Lymphozyten	stimuliert Makrophagenaktivität stimuliert und hemmt Fibroblastenproliferation hemmt Kollagenproduktion und -Crosslinking hemmt Endothelzellproliferation stimuliert Lymphozytenadhäsion an Endothelzellen
Tumor necrosis factor-a (TNF- α)	Neutrophile Makrophagen Lymphozyten	stimuliert Neutrophile und Makrophagen hemmt Endothelzellproliferation stimuliert Fibroblastenproliferation hemmt Kollagensynthese
Tumor necrosis factor b (TNF- β)	Neutrophile Makrophagen Lymphozyten	stimuliert Fibroblastenproliferation stimuliert Kollagensynthese
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Thrombozyten Makrophagen Fibroblasten Endothelzellen	stimuliert Neutrophilen-, Makrophagen- und Fibroblastenchemotaxis stimuliert Fibroblastenproliferation stimuliert Kollagensynthese
Transforming growth factor β (TGF- β)	Thrombozyten Makrophagen Lymphozyten Fibroblasten Endothelzellen Keratinocyten	hemmt T-Zell- und Makrophagenaktivierung aktiviert Neutrophile Granulozyten stimuliert Fibroblastenmigration stimuliert Kollagensynthese hemmt Endothelzellproliferation
Transforming growth factor α (TGF- α)	Thrombozyten Makrophagen Keratinocyten	stimuliert Kollagensynthese stimuliert Endothelzellproliferation
Epidermal growth factor (EGF)	Makrophagen Keratinocyten	stimuliert Fibroblasten-, Endothelzell- und Epithelzellproliferation
Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	Fibroblasten	stimuliert Fibroblastenproliferation stimuliert Kollagensynthese
basic Fibroblast growth factor (bFGF)	Makrophagen Lymphozyten Fibroblasten Endothelzellen	stimuliert Fibroblastenproliferation stimuliert Kollagensynthese stimuliert Endothelzell- und Epithelzellproliferation
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Makrophagen Fibroblasten Endothelzellen Keratinocyten	stimuliert Endothelzellproliferation und Kollagenaseproduktion

ihre Wirkung in vivo häufig unklar. Unterschiedliche Untersuchungsbedingungen und die Komplexität der Reparaturvorgänge lassen jedoch viele Fragen hinsichtlich ihrer genauen Bedeutung in vivo offen.

Klinische Studien

Klinische Studien zur Bedeutung und therapeutischen Anwendung von Wachstumsfaktoren wurden in erster Linie an chronischen, nicht heilenden Wunden durchgeführt. Pathophysiologisch liegt dem Therapiekonzept der lokalen Wachstumsfaktorapplikation ein relativer Mangel an Wachstumsfaktoren, z. B. PDGF, ihre Inaktivierung durch Proteasen oder Einlagerung in Fibrinmanschetten in der Wunde zugrunde. So konnten Cooper et al. zeigen, dass die Konzentrationen von PDGF, bFGF, EGF und TGF- β in chronischen Wunden im Vergleich zu akuten Wunden vermindert sind. Der Nachweis einer entsprechenden PDGF-Rezeptorexpression und eine Verbesserung der Heilung durch die lokale Gabe von verschiedenen Wachstumsfaktoren (PDGF, bFGF, TGF- β -1) in Modellen der gestörten Heilung untermauern das therapeutische Konzept der Mediatorsubstitution. Ungelöst sind nach wie vor Fragen der optimalen Wachstumsfaktorkonzentrationen, Dosierungsintervalle und verwendeten Vehikel. So benützten Puolakkainen et al. vier verschiedene Trägersubstanzen bei der Applikation von TGF- β -1 und zeigten je nach Vehikel eine signifikant unterschiedliche Freisetzung und biologische Wirksamkeit von TGF- β -1.

Seit 1986, als erstmalig von einem positiven Effekt lokal applizierter, autologer thrombozytärer Wachstumsfaktoren auf die Heilung chronischer Wunden beim Menschen berichtet wurde, sind eine Vielzahl klinischer Studien mit rekombinanten und autologen, thrombozytären Faktoren durchgeführt worden. Während einige Autoren von einer signifikanten Verbesserung der Heilung, z. B. mit PDGF bei Dekubitalulcera bzw. EGF bei Spalthautentnahmestellen, berichten, konnten andere keinen eindeutigen Effekt nachweisen (bFGF bei neuropathischen, diabetischen Fußulcera und IL-1 β bei Dekubitalulcera).

Multizenterstudien reevaluieren gegenwärtig die therapeutischen Möglichkeiten der Anwendung verschiede-

ner Wachstumsfaktoren, wie z. B. PDGF-BB oder TGF- β -3, zur Lokalbehandlung bei chronischen, nicht heilenden Wunden. Die häufig widersprüchlichen Ergebnisse der unterschiedlichen Studien sind zum Teil auf eine bislang nur geringe Berücksichtigung der unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen nicht heilender Wunden, der heterogenen Patientenspopulationen und der pharmakologischen Problemstellungen zurückzuführen. Eine Beurteilung der Wertigkeit der einzelnen Faktoren ist anhand der vorliegenden Studien nur schwer möglich. In den verschiedenen Studien finden sich unterschiedliche Patientenkollektive, Dosierungen und galenische Zubereitungen der verschiedenen Wachstumsfaktoren. Zudem weisen die unterschiedlichen Faktoren verschiedene Eigenschaften bei der Stimulation des Granulationsgewebes bzw. der Epithelialisierung auf. Während EGF entsprechend seines Wirkungsprofils eher bei Wunden, die primär durch Epithelialisierung heilen (z. B. venöse Ulcera, Spalthautentnahmestellen), seine potentielle Anwendung findet, werden bFGF, TGF- β oder PDGF primär an Wunden untersucht, die vornehmlich durch Granulationsgewebebildung (z. B. tiefe Dekubital- und diabetische Fußulcera) heilen.

Trotz noch bestehender offener Fragen, z. B. hinsichtlich Dosierung, Dosierungsintervall und galenischer Zubereitung ist PDGF-BB als erster und bislang einziger Wachstumsfaktor in den USA seit Ende 1997 für die topische Behandlung neuropathischer, diabetischer Fußulcera zugelassen. Bei einer bislang fehlenden Standardisierung der lokalen Behandlung dieser Ulcera kann aufgrund der gegenwärtigen Datenlage jedoch nur innerhalb kontrollierter klinischer Studien die Anwendung von PDGF-BB und anderer lokal applizierter Wachstumsfaktoren empfohlen werden.

MATRIXMETALLOPROTEINASEN

Die normale Wundheilung erfordert ein Gleichgewicht synthetisierender und abbauender Mechanismen. Matrix abbauende Enzyme sind Proteasen, unter denen die Matrixmetalloproteinasen (MMP) die wichtigste Bedeutung bei der Wundheilung haben. Zur Familie der Matrixmetalloproteinasen gehören Kollagenasen, Gelatinasen, Stro-

melysine und Membran-Typ MMPs. Sie sind notwendig beim initialen Wunddebridement und während des kontinuierlichen Matrixumsatzes während der Proliferations- und Modulationsphase der Heilung. Kontrollierte Fragmentation von Basalmembranen und Extrazellulärmatrixkomponenten entfernt Matrixbarrieren gegenüber der Zellmigration und ermöglicht so elementare Vorgänge der Entzündungsreaktion, Angiogenese und Epithelialisierung. Die Regulation geschieht auf der Ebene der Transkription und posttranslational. Wachstumsfaktoren und Zytokine, wie EGF, PDGF, TGF- β , IL-1 und TNF- α , können die Synthese und Freisetzung einzelner oder mehrerer dieser Proteinasen modulieren. Neben der proteolytischen Aktivierung der sezernierten Proteasenproenzyme unterliegen Metalloproteinasen zudem der Regulation durch spezifische Gewebsinhibitoren (Tissue Inhibitor of Metalloproteinasen, TIMP). Matrixmetalloproteinasen weisen eine Substratspezifität auf. So degradieren MMP-1 (interstitielle Kollagenase oder Kollagenase-1), MMP-8 (neutrophile Kollagenase oder Kollagenase-2) und MMP-13 (Kollagenase-3) vor allem fibrilläres Kollagen Typ I, II und III, wohingegen z. B. MMP-2 (Gelatinase A) vor allem auf Kollagen Typ IV wirkt.

MMP-Expression kann zu verschiedenen Zeitpunkten der Wundheilung in Entzündungszellen, Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten nachgewiesen werden. In akuten und chronischen Wunden können MMP-2 und MMP-9 (Gelatinase B) schon innerhalb der ersten 48 Stunden nachgewiesen werden, während MMP-13 nur in chronischen Wunden und in akuten Wunden jenseits des 7. Tages gefunden wird. Trotz einzelner widersprüchlicher Untersuchungsergebnisse scheinen experimentell wie klinisch eine Verzögerung oder Hemmung der Heilung mit einer erhöhten und verlängerten MMP-Expression zu korrelieren. Entsprechend konnte in chronischen Wunden eine im Vergleich zu akuten Wunden erhöhte Expression von MMP-2 und MMP-9 sowie eine verminderte Aktivität TIMP-1 dokumentiert werden. In MMP-9 knock out Mäusen kommt es zu einer schnelleren Reepithelialisierung nach einem experimentellen Corneadefekt. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass die systemische Behand-

lung mit einem synthetischen, unspezifischen Metalloproteinaseinhibitor bei Ratten zu einer Erhöhung der mechanischen Wundfestigkeit führt.

Diese Untersuchungen dokumentieren die Bedeutung der Matrixmetalloproteinase bei der Regulation der Wundheilung. In Wunden mit einer verzögerten Heilung scheint ein Überschuss an Matrixmetalloproteinase und ein Mangel ihrer Inhibitoren vorzuliegen. Klinische Studien zu einer möglichen therapeutischen Modulation dieses Ungleichgewichts liegen jedoch bislang nicht vor.

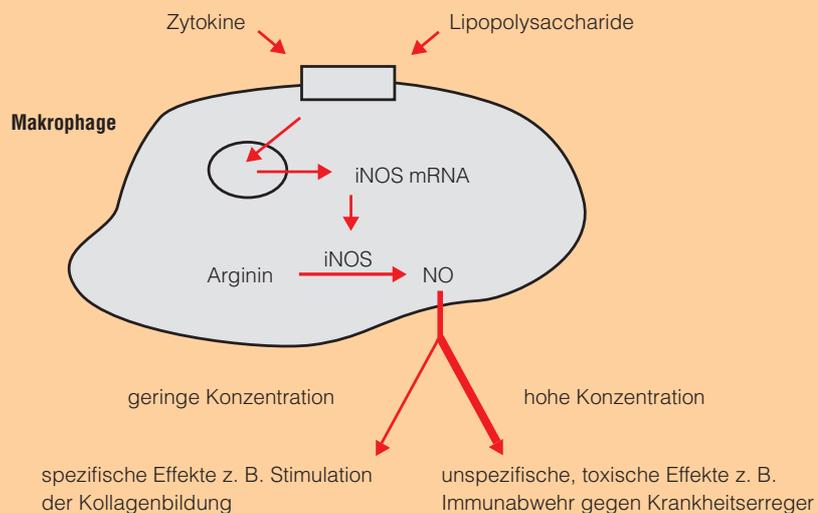
STICKSTOFFMONOXID

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein kurzlebiges freies Radikal mit biologischer Mediatorfunktion, das in einem NO-Synthase (NOS) abhängigen enzymatischen Prozess aus Sauerstoff und der Aminosäure Arginin entsteht. In Wunden wird NO von Makrophagen und Fibroblasten synthetisiert. Untersuchungen in vitro zeigen, dass die Kollagensynthese von Wundfibroblasten durch die kompetitive Hemmung ihrer spontanen NO-Synthese vermindert und durch die Zugabe NO freisetzender Substanzen gesteigert wird. In anderen Zellsystemen wurden hemmende Effekte der NO-Induktion oder -Freisetzung auf die Kollagensynthese gezeigt. Die dabei verwendeten NO-Konzentrationen waren jedoch deutlich höher, so dass toxische Effekte nicht ausgeschlossen werden können.

Diese Untersuchungen zeigen, dass die Bedeutung der NO-Bildung in Hinblick auf die Regulation der extrazellulären Matrixbildung möglicherweise von Zellsystem zu Zellsystem unterschiedlich ist. Auch scheint die gebildete NO-Menge einen entscheidenden Einfluss auf die Protein- und Kollagensynthese der Zielzelle zu haben. Geringe NO-Konzentrationen bewirken möglicherweise einen spezifischen, regulierenden Effekt, wohingegen hohe NO-Konzentrationen einen unspezifischen, wahrscheinlich toxischen Effekt auf die jeweiligen Zielzellen ausüben.

In vivo führt die systemische Hemmung der NO-Synthese in Wunden zu einer verminderten Kollagenbildung und mechanischen Festigkeit von Wunden. Entsprechend zeigen transgene iNOS (induzierbare NOS) knock out Mäuse, denen das Gen zur Synthese der induzierbaren NO-Synthase fehlt,

SYNTHESE VON NO IN MAKROPHAGEN (ABB. 4)



Nach Stimulation durch Zytokine (z. B. IFN- γ , TNF- α) und/oder Erregerbestandteile (Lipopolysaccharide) kommt es zur Induktion der sogenannten iNOS in Makrophagen. Aus der Aminosäure Arginin gebildetes NO diffundiert zu benachbarten Zellen. Geringe NO-Konzentrationen bewirken einen spezifischen, regulierenden Effekt, wohingegen hohe NO-Konzentrationen einen unspezifischen, toxischen Effekt auf die jeweiligen Zielzellen ausüben. Die durch die induzierbare NO-Synthase gebildeten NO-Mengen sind etwa um 1000fach größer als die durch die konstitutiven Isoformen (endothelial constitutive NOS, neuronal constitutive NOS) gebildeten Mengen.

eine verlangsamte Heilung offener Wunden. In Modellen der gestörten Heilung, wie Diabetes mellitus oder unter immunsuppressiver Therapie, ist die NO-Synthase in Wunden beeinträchtigt. Diese Untersuchungen legen nahe, dass Stickstoffmonoxid eine zentrale Bedeutung bei der Kollagenbildung während der Wundheilung besitzt.

Therapeutisch kann durch die systemische Verabreichung von Molsidomin, einer NO freisetzenden Substanz, die gestörte Heilung diabetischer Tiere teilweise wieder normalisiert werden. Andere Untersuchungen zeigen, dass durch einen lokalen Transfer des iNOS Gens eine Verbesserung der Heilung erzielt werden kann. Auch in humanen Wunden konnte kürzlich immunhistochemisch die Expression der iNOS nachgewiesen werden.

Die funktionelle Bedeutung der NO Synthese in humanen Wunden ist aber bislang unklar. Bei der Behandlung der chronischen Analfissur, der neben der eigentlichen chronischen Wunde pathophysiologisch vor allem ein erhöhter Sphinctertonus zugrunde liegt, scheint die Therapie mit NO freisetzenden Glycerinsalben einen positiven Effekt auf die Heilung zu besitzen. Klinische Er-

fahrungen bei der Behandlung anderer Wunden liegen bislang nicht vor. Inwieweit eine Modulation der NO-Physiologie möglicherweise Bedeutung für die Behandlung nicht heilender Wunden beim Menschen gewinnen wird, muss daher gegenwärtig unbeantwortet bleiben.

NEUROPEPTIDE

Neurogene Stimuli spielen bei Entzündungs- und Reparaturvorgängen eine wichtige Rolle. Das periphere Nervensystem übermittelt dabei nicht nur sensorische und motorische Informationen, sondern hat einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion immunkompetenter Entzündungszellen, Endothel-, Epithel- und Bindegewebszellen. Eine Vielzahl dieser Interaktionen werden von Neuropeptiden vermittelt, die als Hormone, Neurotransmitter oder als parakrine Faktoren wirken können. Nach Verletzung kommt es in Abhängigkeit vom Ausmaß der Läsion zu einem Auswachsen benachbarter Nervenfasern. Substanz P, die vor allem aus afferenten Nerven stammt, stimuliert in vitro Keratinozyten, Fibroblasten und glatte Muskelzellen. Ähnliche in vitro Effekte sind von den Neuropeptiden Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) und Calci-

tonin Gene-Related Peptide (CGRP) beschrieben worden. In vivo stimulieren Substanz P, CGRP und VIP die Angiogenese und unterstützen so direkt die Wundheilung.

Schon vor mehr als 70 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen der Schädigung des peripheren Nervensystems und der Entstehung chronischer Wunden erkannt. Experimentell zeigt sich in denervierter Haut eine schlechtere Heilung mit Verminderung der mechanischen Wundfestigkeit und Kollagenbildung. Ähnlich kommt es nach Capsaicin-induzierter Depletion von Neuropeptiden zu einer schlechteren dermalen Heilung. Umgekehrt führt die lokale Behandlung mit Substanz P und CGRP zu einer besseren Wundheilung im Tiermodell. Klinische Studien zur therapeutischen Anwendung von Neuropeptiden bei nicht heilenden Wunden stehen bislang aus, so dass die klinische Bedeutung unbeantwortet bleibt.

IMMUNSUPPRESSION UND WUNDHEILUNG

Immunsuppression führt zu Wundheilungsstörungen. Ursachen einer Immunsuppression sind vielfältig und können Folge eines Traumas oder einer Infektion, aber auch einer endokrinen Störung oder medikamenteninduziert sein. Bei ausgedehnten Verletzungen scheint die Wunde dabei selbst die Quelle immunsuppressiver Faktoren zu sein. Durch ein Ungleichgewicht protektiver und schädigender Mediatoren (Zytokine, Prostaglandine, Stickstoffmonoxid, etc.) und Phänotypveränderung immunkompetenter Immunzellen kommt es zu einer Hemmung der normalen Heilung. Eine verminderte Immunfunktion beeinträchtigt jedoch nicht nur die Heilungskaskade, sondern führt über eine geschwächte Immunabwehr zu einer erhöhten Infektanfälligkeit mit konsekutiver Heilungsver schlechterung und Freisetzung neuer Entzündungsmediatoren. Diese Spirale der „Verletzung – Immunsuppression – Infektanfälligkeit – Verstärkung der Immunsuppression“ ist Grundlage schwerer systemischer Entzündungsvorgänge mit nachfolgendem Organversagen.

Neben dieser reaktiven Immunsuppression hat die medikamenteninduzierte Form der Immunsuppression und ihr Einfluss auf die Heilung eine große klinische Bedeutung. Außer Cor-

ticosteroide treten im Rahmen der Transplantationschirurgie zunehmend moderne Immunsuppressiva, wie Cyclosporin A oder Tacrolimus, in den Vordergrund.

Corticosteroide binden an einen spezifischen intrazytoplasmatischen Rezeptor und vermitteln nach Translokation des Steroidkomplexes zum Zellkern ihre Wirkung am Genom der Zielzelle. Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen haben eine dosisabhängige Hemmung der Heilung nach Corticosteroidgabe während der perioperativen und frühen Entzündungsphase der Heilung gezeigt. Corticosteroidgaben jenseits des zweiten postoperativen Tages oder eine präoperative Gabe mit einem dreitägigen freien Intervall vor der Operation führen jedoch zu keiner Beeinträchtigung der Heilung.

Histologisch kommt es nach Corticosteroidgabe zu einer verminderten Entzündungsreaktion aller Immunzellen mit nachfolgender Suppression der Matrix-, Angiogenese-, und Epithelbildung. Dexamethason interferiert mit der TGF- β induzierten Kollagensynthese in Fibroblasten und scheint dabei einen direkten Einfluss auf die Kollagenbildung durch eine posttranskriptionelle Regulation der Pro(α)-Kollagen-mRNA zu nehmen. Experimentell kann durch die Gabe von Vitamin A, anabolen Steroiden, wie z. B. Testosteron, oder den Wachstumsfaktoren bFGF und TGF- β der negative Effekt der Corticosteroide auf die Wundheilung teilweise oder ganz aufgehoben werden.

Auch in klinischen Studien konnte der schädigende Einfluss der Corticosteroide auf die Heilung dokumentiert werden. So führt die Behandlung mit Corticosteroiden nach abdominal- und gefäßchirurgischen Eingriffen zu signifikant vermehrten Wundheilungsstörungen. Die Dauer der Corticosteroidbehandlung (< 1 Woche oder > 1 Woche) scheint dabei keinen Einfluss auf die Inzidenz von Wundheilungsstörungen zu haben. In anderen Untersuchungen wurden nur beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren, wie z. B. einer lokalen Wundinfektion oder Diabetes mellitus, vermehrt Wundkomplikationen, in einigen Studien sogar kein erhöhtes Risiko einer komplizierten Heilung unter Steroidmedikation beschrieben. Allerdings sind die Fallzahlen teilweise sehr gering, so dass die Aussagen einzelner

Untersuchungen nur sehr schwer zu interpretieren sind. Prospektive, kontrollierte klinische Untersuchungen zum Einfluss von Steroiden auf die Wundheilung liegen nicht vor.

Cyclosporin A und Tacrolimus hemmen über intrazelluläre Bindungsproteine (Cyclophillin bzw. FK-Bindungsprotein) die calciumabhängige Aktivierung der Phosphatase Calcineurin. Hierauf kommt es durch fehlende De-phosphorylierung des Nuklearfaktors der aktivierten T-Zellen (NF-AT) zu einer Hemmung der IL-2 Synthese mit nachfolgender Immunsuppression.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben eine hemmende Wirkung von Cyclosporin A und Tacrolimus auf die Wundheilung gezeigt. Dieser Effekt tritt jedoch erst bei Dosierungen auf, die um mehr als das 10fache über der zu einer Abstoßungsbehandlung beim Tier minimal notwendigen Dosierung liegen. Spezielle Untersuchungen zum Einfluss dieser Substanzen auf die Wundheilung beim Menschen liegen nicht vor. Andererseits werden Cyclosporin A und Tacrolimus meist in Kombination mit Corticosteroiden gegeben, so dass eine isolierte Beurteilung schwierig ist. Hinsichtlich der Häufigkeit von Wundheilungsstörungen scheint aber zwischen Cyclosporin A und Tacrolimus bei leber- und nieren-transplantierten Patienten kein Unterschied zu bestehen.

DIABETES MELLITUS UND WUNDHEILUNG

Experimentell kommt es bei der Wundheilung unter diabetischen Stoffwechselbedingungen zu einer gestörten Heilung primär und sekundär heilender Wunden. Hierbei zeigten sich eine verminderte Bildung des Granulationsgewebes sowie eine reduzierte mechanische Festigkeit von Inzisionswunden. Dieses Defizit kann durch frühzeitige Insulingaben teilweise oder ganz wieder ausgeglichen werden. Histologisch findet man eine gestörte Epithelialisierung, Neovaskularisation und Granulationsbildung, die in der Entzündungsphase der Heilung mit einer verminderten IL-6 Anreicherung im Wundsekret einhergehen. Auch die Wachstumsfaktoren PDGF, TGF- β und IGF-1 sowie NO sind in tierexperimentellen, diabetischen Wunden vermindert.

Aus diabetischen Ulcera isolierte Fibroblasten zeigen eine verminderte Proliferations- und Kollagensynthese-

rate. Eine erhöhte Infektanfälligkeit diabetischer Wunden wird im Zusammenhang mit der seit langem bekannten verminderten Phagozytosefähigkeit von Makrophagen und Granulozyten diskutiert. Ob diese gestörte Phagozytosefähigkeit und der veränderte Kollagenmetabolismus lediglich auf erhöhte Glucosekonzentrationen zurückzuführen sind oder ob verschiedene metabolische Veränderungen (wie z. B. der Polyol- und Proteinkinase C-Diacylglycerol Stoffwechselweg) sekundär zu einer Störung der Reparaturmechanismen führen, wird kontrovers diskutiert. Ebenso unklar ist, ob die bekanntermaßen kompromittierte humorale und zelluläre Immunität bei Diabetikern eine Bedeutung bei der Wundheilung hat.

Therapeutisch führen bei experimentellen, diabetischen Wunden die lokale Applikation von EGF, PDGF, FGF und die systemische Gabe von Molsidomin, einer NO freisetzenden Substanz, zu einer partiellen oder vollständigen Normalisierung der gestörten Heilung. Bei der Applikation von bFGF konnte gezeigt werden, dass es hierbei zu einer vermehrten Stimulation von Entzündungszellen mit konsekutiver Erhöhung der TGF- β -Expression kommt. Auch die systemische Verabreichung von synthetischem, humanem Wachstumshormon oder Arginin führen experimentell zu einer Verbesserung der Wundheilung diabetischer Tiere. Der beim Wachstumshormon und Arginin zugrunde liegende Mechanismus ist jedoch unklar. Diskutiert werden neben einer Erhöhung der lokalen IGF-1- bzw. Stickstoffmonoxidkonzentrationen auch eine unspezifische Stimulation des Immunsystems.

Ergebnisse klinischer Untersuchungen zur Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor einer Wundheilungsstörung bei primär heilenden Wunden sind widersprüchlich. Während einige Studien keinen Effekt beschreiben, ist in anderen Untersuchungen das Vorhandensein eines Diabetes mellitus in der univariaten Analyse ein Risikofaktor für vermehrte Wundkomplikationen. Diese Zahlen wurden an verschiedenen Patientenkollektiven nach Abdominal- und peripheren Gefäßeingriffen sowie nach Nierentransplantationen erhoben. Die Fallzahlen sind allerdings gering, so dass kleine Unterschiede nur schwer erfasst werden können. Beim gleichzeitigen Vorliegen

weiterer Risikofaktoren, wie z. B. lokale Infektion oder Steroidmedikation, wurden auch in anderen Studien vermehrt Wundkomplikationen beobachtet, so dass ein erhöhtes Risiko einer gestörten Wundheilung bei diabetischen Patienten beim Vorhandensein weiterer kompromittierender Faktoren angenommen werden kann.

Ätiologisch kommt dem Diabetes mellitus eine besondere Bedeutung bei der Entstehung schlecht heilender Wunden am Fuß zu (Diabetisches Fußsyndrom). Pathogenetisch unterscheidet man beim diabetischen Fußsyndrom den neuropathischen vom ischämischen Typ. Liegen beide Komponenten vor, spricht man vom Mischtyp. Beim neuropathischen Typ kommt es vor allem an druckexponierten Stellen des Fußes zu schmerzlosen Ulcera. Der ischämische Typ führt meist, ähnlich wie beim Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ohne Diabetes mellitus, zu akralen Nekrosen. Ob sich chronische Wunden diabetischer Genese immunologisch von chronischen Wunden anderer Genese, z. B. Dekubitalulcera oder venösen Ulcera, unterscheiden, wird kontrovers diskutiert. Gemeinsam ist diesen chronischen Wunden meist ein persistierender entzündlicher Stimulus (z. B. wiederholtes Trauma, Ischämie und/oder bakterielle Kontamination). Dies führt zu einer anhaltenden Expression entzündlicher Zytokine (TNF- α , IL- β) und Bildung von Matrixmetalloproteinasen (z. B. MMP-9) unter gleichzeitiger Verminderung von Matrixmetalloproteinasen Inhibitoren (TIMP-1) und einzelner Wachstumsfaktoren, wie PDGF. Dieses Ungleichgewicht stimulierender und inhibierender Faktoren scheint entscheidend für eine mangelnde Heilung zu sein.

Therapeutisch stehen beim Diabetischen Fußsyndrom die Infektsanierung und Druckentlastung und im Falle einer ischämischen Läsion die Revaskularisierung gemeinsam mit einer feuchten Wundbehandlung im Vordergrund des Behandlungskonzepts. Basierend auf diesen Behandlungsprinzipien wurden in Kenntnis eines nachgewiesenen lokalen Mangels an PDGF-BB verschiedene klinische Studien zur Lokalanwendung des humanen, rekombinanten PDGF-BB an neuropathischen, diabetischen Ulcera durchgeführt. Neben einzelnen nicht randomisierten

Studien konnte in drei von vier prospektiven, randomisierten und kontrollierten Multizenterstudien ein positiver Effekt gegenüber der Standardtherapie („good ulcer care“) beobachtet werden. In einer Metaanalyse von mehr als 1000 Patienten wird der Vorteil in einer Verbesserung der Heilungsrate unter kontrollierten Bedingungen um etwa 10% gesehen.

Ob auch noch weitere Faktoren, wie z. B. VEGF, das bei experimentellen, ischämischen Wunden zu einer Heilungsverbesserung führt, eine klinische Anwendung bei der Therapie von Wundheilungsstörungen finden, werden künftige Untersuchungen zeigen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Komplexe immunologische Vorgänge prägen die verschiedenen Phasen der Wundheilung. Systemisch und lokal wirkende immunkompromittierende Faktoren verschiedener Ursache führen zu einem Ungleichgewicht aktivierender und hemmender Wundfaktoren und beeinträchtigen die normale Heilung. Immuntherapeutische Ansätze zur Modulation der Heilung sind Gegenstand experimenteller und klinischer Studien. Die Applikation einzelner Faktoren scheint dabei unter Berücksichtigung standardisierter Behandlungsverfahren eine Verbesserung der Wundheilung bei Patienten mit einer komplizierten Heilung zu ermöglichen. Eine Verbesserung der gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten einer gestörten Heilung erfordert eine konsequente Umsetzung bewährter Therapiekonzepte, die Berücksichtigung der komplexen immunologischen, infektiologischen und pharmakologischen Verhältnisse sowie die Therapie der jeweiligen Grunderkrankung.

Für die Autoren:

*Dr. Michael Schäffer
Abt. für Allgemeine Chirurgie und Poliklinik, Chirurgische Universitätsklinik
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen*

Literatur bei der Redaktion

Originalarbeit erschienen in „Der Chirurg“ 70. Jahrgang, Heft 8, August 1999; © Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999

Heilung eines Fersendekubitus mit TenderWet

A. Wagner

Altenheim Haus AGAPE e. V., Leinfelden-Echterdingen

In den Alten- und Pflegeheimen sind zunehmend alte und hochbetagte Menschen zu betreuen, die ein außerordentlich hohes Risikoprofil für die Entwicklung eines Dekubitus aufweisen. Stark eingeschränkte Mobilität, wenn nicht gar komplette Immobilität als Hauptrisikofaktor, Multimorbidität mit unzureichender Stoffwechsellage, ein schlechter Ernährungszustand mit dementsprechend negativen Auswirkungen auf die Hautfunktionen sowie demenzielle Erkrankungen und Sensibilitätsstörungen im Hinblick auf die Wahrnehmung von Druck und Schmerz sind fast die Regel. Trotz sorgfältig durchgeführter Prophylaxemaßnahmen wird sich deshalb ein Dekubitus nicht immer verhindern lassen, insbesondere nicht, wenn Akutereignisse wie beispielsweise ein Schlaganfall die Situation verschärfen. Die Ausheilung eines Dekubitus unter solch erschwerten Bedingungen stellt dann zumeist auch eine langwierige Herausforderung dar, die sowohl Professionalität als auch ein konsequentes Vorgehen des Behandelnden erfordert.

In dem hier dargestellten Behandlungsbeispiel eines schwer nekrotischen Fersendekubitus fiel die Entscheidung auf die Methode der feuchten Wundbehandlung mit Hilfe von TenderWet. Als Basismaßnahme wurde selbstverständlich eine komplette Druckentlastung während der gesamten Behandlungszeit angestrebt, ohne die eine Dekubitusabheilung nicht möglich ist.

Die feuchte Wundbehandlung hat sich mittlerweile bei der Behandlung chronischer, sekundär heilender Ulcera als Standard etabliert. Sie gewährleistet eine gute Ablösung von Nekrosen sowie eine effiziente Wundreinigung und sorgt in den nachfolgenden Wundheilungsphasen für einen verbesserten Aufbau von Granulationsgewebe und Epithelien.

Zur Durchführung der Feuchttherapie wurde das Wundkissen TenderWet eingesetzt, das sich unter den gegebenen Praxisbedingungen problemlos handhaben ließ und die Erwartungshaltungen bezüglich der Wirksamkeit uneingeschränkt erfüllte.

TenderWet ist eine kissenförmige Wundaufgabe mit einem Saug-Spülkörper aus superabsorbierendem Polyacrylat. Der Superabsorber wird vor der Anwendung mit Ringerlösung aktiviert (oder auch mit TenderWet Solution), die dann kontinuierlich an die Wunde abgegeben wird. Durch die permanente Zufuhr von Ringerlösung werden Nekrosen und fibrinöse Beläge aktiv aufgeweicht und abgelöst. Gleichzeitig wird aber auch keimbelastetes Wundexsudat zuverlässig in den Saugkörper aufgenommen und gebunden. Durch diese „Spülwirkung“ kommt es rasch zu einem sauberen Wundgrund als Voraussetzung für die Konditionierung der Wunde mit Aufbau von Granulationsgewebe.

BEHANDLUNGSBEISPIEL

Die Patientin (84 Jahre) leidet an einer koronaren Herzkrankheit, arteriellen Verschlusskrankheit und zunehmender Demenz. Zudem erlitt sie am 5.2.1999 einen Schlaganfall, der kurzzeitig zu einem sehr schlechten Allgemeinzustand mit hochgradiger Zentralisierungsproblematik führte, wodurch sich leider auch an der rechten Ferse innerhalb von zwei Stunden eine Druckstelle ausbildete. Diese konnte durch eine Freilagerung der Ferse und eine Polsterung mit Zetuvit-Kompressen relativ rasch saniert werden.

Im gleichen Monat kam die Patientin wegen einer Phlebothrombose am rechten Bein ins Krankenhaus. Bei der Entlassung aus der Klinik war die linke Ferse nekrotisch. Auf Grund der

Heilungsverlauf zweier Druckstellen am rechten Fuß

Abb. 1
7.5.99, Druckstellen am rechten Fuß bessern sich unter der TenderWet-Behandlung.

Abb. 2
22.5.99, Heilungsfortschritte.

Abb. 3
Zwischenzeitliche Vergrößerung der Druckstellen durch permanente Druckreize.

Abb. 4
22.6.99, wieder Heilungstendenz erkennbar.




Heilungsverlauf eines Dekubitus an der linken Ferse
Abb. 5
23.4.99, Zustand des Fersendekubitus bei Beginn der Behandlung mit TenderWet.
Abb. 6
7.5.99, unter der Behandlung zunehmende Nekrosenablösung.
Abb. 7
22.5.99, Nekrosen fast vollständig abgelöst.
Abb. 8
11.6.99, sauberer Dekubitus, Granulationsgewebe nimmt zu.
Abb. 9
22.6.99, weiterhin unge störter Heilungsverlauf unter der TenderWet-Behandlung, Wundtiefe und -fläche sind deutlich reduziert.
Abb. 10
14.8.99, vollständig abgeheilte Ferse.

demenziellen Erkrankung war eine Freilagerung des Beines kaum möglich, denn die Patientin scheuerte permanent mit dem linken Bein auf der Matratze. Dabei streifte sie sämtliche Lagerungshilfsmittel ab.

Die Behandlung mit TenderWet begann am 23.4.99. Die Fersenekrose hat zu diesem Zeitpunkt durch das permanente Scheuern weiter zugenommen, die Wunde reicht bis fast auf den Knochen (Abb. 5). Eine 4 cm große TenderWet Wundaufgabe wird mit Ringerlösung aktiviert und auf das große Ulcus gelegt, mit Zetuvit abgepolstert und mit elastischen Mullbinden befestigt.

Um das ständige Scheuern zu verhindern, wird das linke Bein auf eine Unterschenklagerungsschiene gebunden. Damit ist eine druckfreie Lagerung der Ferse möglich.

Aber auch am rechten Bein, das bisher mit elastischen Binden gewickelt wurde, entstanden durch Reiben am Rollstuhl zwei etwa 1-Pfennig-große Ulcera. Auch diese werden mit TenderWet versorgt und mit Zetuvit-Kompressen abgepolstert. Die Verbandwechsel erfolgen 1x täglich.

Zur Unterstützung der Wundheilung bekommt die Heimbewohnerin eiweißreiche Nahrung und zusätzlich täglich einen Becher Palenum bzw. Protein 888. Des Weiteren wird 3x wöchentlich eine Lymphdrainage zur Entstauung durchgeführt.

Bis zum 7.5. beginnt sich das nekrotische Gewebe an der Ferse langsam abzulösen, der anfänglich üble Geruch lässt nach (Abb. 6).

Die Druckstellen am rechten Fuß bessern sich zusehends (Abb. 1), allerdings tritt viel Lymphe aus.

Die Behandlung mit TenderWet wird fortgesetzt, und am 22.5. hatten sich die nekrotischen Beläge des Fersenulcus fast vollständig abgelöst. Die Wunde ist gut durchblutet, partiell bildet sich bereits Granulationsgewebe, und die Wundtiefe ist verringert (Abb. 7).

Die Druckstellen am rechten Fuß bestehen nur noch oberflächlich und heilen gut (Abb. 2).

Unter konsequenter Fortsetzung der Behandlung – permanente Druckentlastung durch Fixierung des Beines auf der Spezialschiene, Feuchttherapie mit TenderWet sowie weiterhin Proteinsubstitution – konnte die Heilung weiter

vorangebracht werden. Bis zum 11.6. ist der Fersendekubitus komplett sauber, das Granulationsgewebe nimmt beständig zu, die Wundtiefe reduziert sich weiter (Abb. 8). Bis zum 22.6. ist die Wunde an der linken Ferse deutlich flacher und kleiner und wirkt gut durchblutet (Abb. 9). Ohne Änderung und Rückschläge wird die Behandlung bis zur vollständigen Abheilung fortgesetzt (Abb. 10).

Stagnation im weiteren Heilungsverlauf gab es hingegen bei den Druckstellen am rechten Fuß. Durch fortgesetztes Scheuern des Fußes und die damit ausgelöste Druckreizung vergrößerten sich die Ulcera zwischenzeitlich (Abb. 3). Der Zustand am 22.6. (Abb. 4) zeigt jedoch wieder eine Heilungstendenz, und auch der Lymphstau im Bein ist behoben. Die weitere Behandlung der Restulcera erfolgte mit Salbenverbänden.

Antje Wagner

Altenheim Stetten

Haus AGAPE e. V.

Jahnstraße 80

70771 Leinfelden/Echterdingen

Sepsis und Multiorganversagen in der Chirurgie

H.-T. Panknin¹, K. Schwemmler²

¹) Medizinjournalist, Berlin

²) Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie

(Direktor Prof. Dr. med. Konrad Schwemmler), Justus-Liebig-Universität Gießen

PROBLEMSTELLUNG UND EPIDEMIOLOGIE

Anfang der 70er Jahre haben McCabe und Mitarbeiter über eine überraschend hohe Inzidenz und Letalität der Sepsis bei stationären Patienten in den USA berichtet. 1979 betrug die Sepsishäufigkeit nach Mitteilungen des National Center for Health and Statistics (NCHS) 73,6 Fälle auf 100.000 Krankenhauspatienten und im Jahre 1987 bereits 176/100.000 – ein Anstieg von 139%. Das sind umgerechnet 2,6 Millionen Patienten, die in den Jahren von 1979 bis 1987 in Amerika an einer Sepsis erkrankten. Mehr als 700.000 von ihnen verstarben.

Heute geht man in den USA von etwa 300.000 bis 500.000 Patienten/Jahr aus, die an einer Sepsis erkranken (Pinner R. W. et al., 1995). In Europa sind nach offiziellen Schätzungen etwa 400.000 Patienten pro Jahr betroffen und in Deutschland muss man mit 5 bis 10 Fällen auf 1000 stationäre Patienten rechnen – Tendenz ebenfalls steigend.

Multiorganversagen galt als „Syndrom der 70er Jahre“. Man hoffte, dass es wenigstens nicht mehr das der 90er

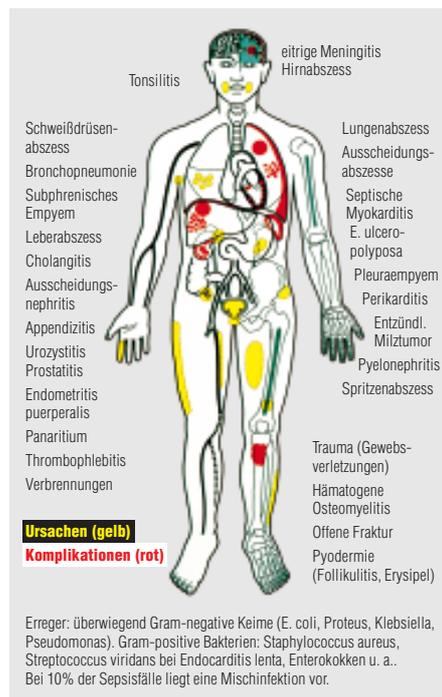


Abb. 1
Pathogenese der Sepsis
(aus: Thomas, C.,
Stuttgart, 1991).

Jahre sein möge. Trotz neuer Erkenntnisse aus der zell- und molekularbiologischen Forschung in den letzten zehn Jahren ist aber die Sepsis auch heute weltweit die häufigste Todesursache auf Intensivstationen, insbesondere von geriatrischen Patienten. Die Sepsisforschung hat daher immer noch einen hohen Stellenwert.

Als Gründe für die zunehmende Sepsisinzidenz besonders bei Patienten > 65 Jahre gelten nach Leutz und Sybrecht (1999):

- ▶ eine höhere Lebenserwartung prädisponierter Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz usw.,
- ▶ immunsuppressive Therapien bei Tumorkranken und Transplantierten,
- ▶ aggressive invasive therapeutische Maßnahmen,
- ▶ der Anstieg der Häufigkeit nosokomialer Infektionen.

In Schwerpunktkrankenhäusern und Universitätskliniken der Maximalversorgung beträgt die Inzidenz 1,3-2% (Kieft et al., 1993; Sands et al., 1997). Naturgemäß ist die Frequenz auf chirurgischen Intensivpflegestationen besonders hoch. Die angegebenen Zahlen schwanken zwischen 1,2% und 14%, wobei die Altersgruppe über 65 Jahre besonders betroffen ist. Der Grund für die große Schwankungsbreite sind nach Schuster hauptsächlich zwei Faktoren: zum einen die unterschiedlichen Kriterien für die Sepsisdiagnose und zum anderen die unterschiedliche Zusammensetzung des Krankengutes.

Über 50% der Sepsisfälle gehen auf nosokomiale Infektionen zurück. In verschiedenen Untersuchungen wurde eine Prävalenz nosokomialer Infektionen zwischen 15-25% für deutsche Intensivpflegestationen ermittelt. Die häufigsten sind Pneumonien (ca. 30-40%), Bronchitiden (ca. 15-20%), Harnwegsinfektionen (ca. 14%) und Sepsis (ca. 12%) (Gastmeier, 1999).

Eine Untersuchung über die Sepsisinzidenz bei 170 Patienten einer operativen Intensivpflegestation zeigte, dass 19% nach der Betreuung auf Normalstation während einer insgesamt 30tägigen Beobachtungszeit eine Sepsis entwickelten. Etwa 16% erkrankten an einer schweren Sepsis, davon 8% nach Entlassung von der Intensivpflegestation (Pittet et al., 1995).

Es verwundert daher nicht, dass Sepsis und Multiorganversagen (MOV) in der Häufigkeitsskala der Todesursa-

OPERATIONEN MIT HOHEM POSTOPERATIVEM INFEKTIONSRIKO UND ERHÖHTER SEPSISFREQUENZ (TAB. 1)

- ▶ Ösophagustumorchirurgie
- ▶ Kontaminierte abdominelle Operationen (z. B. Abszess, Fistel, Perforation)
- ▶ Second-look-Operationen nach Misserfolg eines vorangegangenen abdominalen Eingriffes
- ▶ Operative Behandlung einer schweren, transfusionspflichtigen (> 10 Einheiten) gastrointestinalen Blutung
- ▶ Peritoneallavage wegen schwerer Pankreatitis
- ▶ Rupturiertes Bauchaortenaneurysma oder Aneurysma mit einem Transfusionsbedarf von mehr als 20 Einheiten
- ▶ Schweres abdominelles Trauma oder retroperitoneales Trauma mit Transfusionsbedarf von mehr als 10 Einheiten und Intubationspflichtigkeit länger als 24 Stunden

(Zusammengefasst von Werdan & Pilz 1996)

chen in den USA an 13. Stelle stehen. Die Letalität wird mit 13-90% angegeben. Das Multiorganversagen ist damit Haupttodesursache auf operativen Intensivstationen, und Patienten mit MOV müssen auf Intensivpflegestationen im Durchschnitt 21 Tage und oft länger behandelt werden. Dadurch entstehen jährlich Kosten von 5-10 Milliarden Dollar alleine in den USA. Obwohl weltweit nach neuen Therapieoptionen gesucht wird, ist es bisher nicht gelungen, einen entscheidenden Durchbruch zu erzielen.

PRÄDISPONIERENDE ERKRANKUNGEN

Zu den prädisponierenden Erkrankungen im Bereich der operativen Intensivmedizin zählen Polytraumen, Verbrennungen und große risikoreiche Eingriffe. Die Entwicklung einer Sepsis wird begünstigt durch:

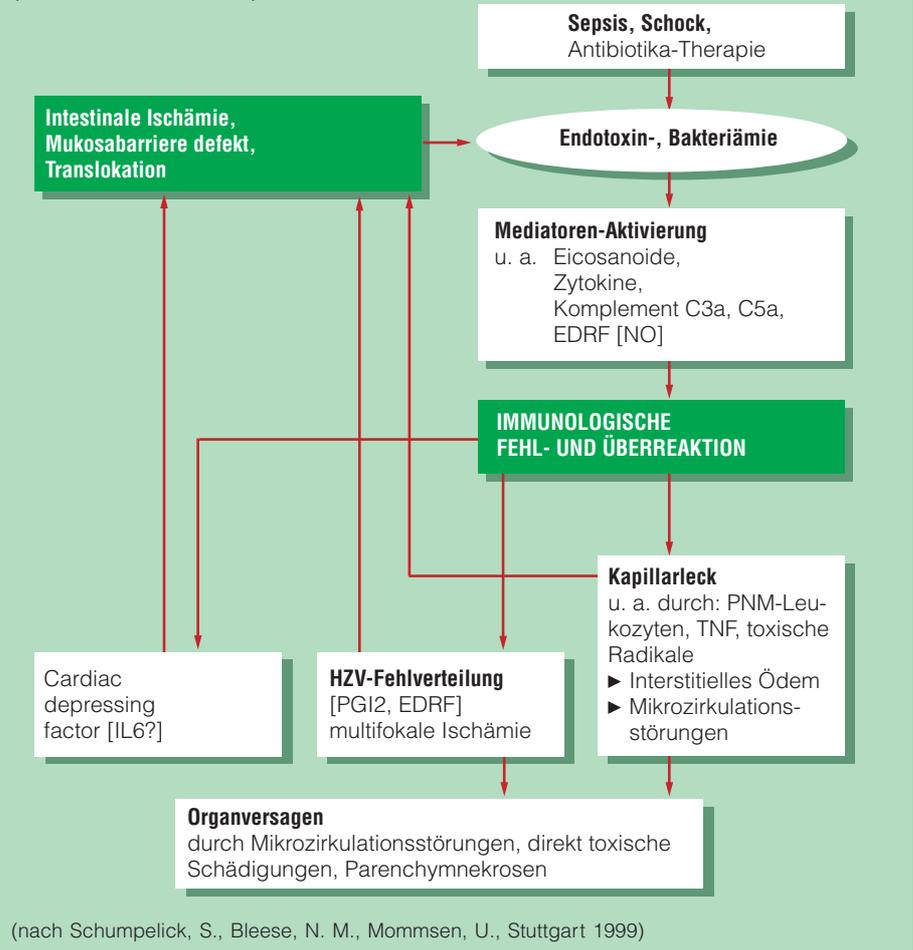
- ▶ immunsupprimierende Grundkrankheiten, insbesondere: Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Alkoholabusus, Karzinomleiden, hämatologische Systemerkrankungen,
- ▶ sehr hohes oder sehr niedriges Lebensalter,
- ▶ angeborene oder erworbene spezifische Immundefekte (HIV etc.),
- ▶ Operationen, invasive Diagnostik,
- ▶ Polytrauma,
- ▶ immunsupprimierende oder zytostatische Therapie mit Neutropenie: Tumorleiden, Organtransplantation, Kortikoid-Langzeittherapie,
- ▶ Infektionen der Harnwege, der Gallenwege, des Intestinaltraktes,
- ▶ parenterale Ernährung,
- ▶ maschinelle Beatmung,
- ▶ intravasale Katheter, Harnblasenkatheter, andere Verweilkatheter oder Drainagen.

Eiseman et al. (1977) haben als Ursache der Sepsis bei 74% der Fälle eine Peritonitis, bei 27% eine Pneumonie, bei 9% eine urogenitale Infektion und bei 6% intravasale Katheter festgestellt.

In einer aktuellen Studie wurde die Verteilung der infektiösen Sepsisherde in 16 Zentren ermittelt. In 39,3% war der Respirationstrakt, in 23% ein intra-abdomineller Fokus, in 0,3% die Harnwege, in 10,7% die Körperoberfläche (Haut/Wunden), in 1,6% Katheter und andere Fremdkörper, in 2,5% eine Endokarditis, in 2,5% die Zerebrospinalflüssigkeit und in 4,1% anderer Sepsisherde (Reinhart et al.,1996).

SCHEMA DER VERMUTETEN PATHOMECHANISMEN (ABB. 2)

Schema der vermuteten Pathomechanismen bei der Entstehung des MOV mit Circulus vitiosus der exogen und endogen induzierten Mediator-kaskade („horror autotoxicus“)



PATHOPHYSIOLOGIE, KLINIK UND DIAGNOSTIK DER SEPSIS UND DES MULTIORGANVERSAGENS

Die Sepsis ist als die Summe lebensbedrohlicher Krankheitssymptome und pathophysiologischer Veränderungen definiert, verursacht durch pathogene Keime und ihre Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen. Dadurch werden biologische Kaskadensysteme wie Arachidonsäurezyklus, Gerinnungssystem, Komplement-System in Gang gesetzt, die zelluläre Immunabwehr aktiviert und viele Mediatoren (Zytokine) gebildet.

Praktisch alle menschenpathogene Erreger können Ursache einer Sepsis sein. Einige an sich harmlose Erreger werden nur bei disponierenden iatrogenen, meist therapiebedingten Faktoren (Venenkatheter, Blasen-katheter etc.) pathogen. Eingriffe in das Abwehrsystem (Zytostatika-, immunsup-

pressive Therapie) oder invasive Eingriffe (große Operationen bei immer älteren Patienten) führen häufiger zu septischen Episoden als früher.

Alle Erreger, ob grampositive oder gramnegative Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten, können nach Eindringen in die Blutbahn eine Sepsis bewirken. Zum einen ist dies abhängig von der Zahl und Virulenz der inokulierten Erreger, zum anderen von der Potenz der zellulären und humoralen Abwehr des Individuums.

Unabhängig von der Eintrittspforte vermehren sich die Erreger im Gewebe oder im Gefäßsystem. Nach heutiger Auffassung ist bei der Sepsisgenese die systemische Einschwemmung von Endotoxinen und/oder Exotoxinen in den Organismus maßgeblich beteiligt. Endotoxine als Bestandteile der Zellwand aktivieren Mediatoren (Zytokine wie Interleukin 1, Tumornekrosefaktor),

die Kaskaden humoraler und zellulärer Abwehrsysteme anstoßen. Die Einschwemmung der Toxine erfolgt entweder vom Infektionsherd aus und/oder über eine Translokation aus dem Darm infolge allgemeiner Hypoxie. Die Störung der Darmfunktion ist möglicherweise eine Vorbedingung für das MOV.

Das Syndrom der systemischen Entzündungsreaktion (Systemic Inflammatory Response Syndrom, SIRS) beschreibt eine Entzündungsreaktion als Folge unterschiedlicher Ursachen. Dazu gehören nicht nur Infektionen, sondern auch zunächst nicht infektiöse Ursachen wie Pankreatitis, große operative Eingriffe, Ischämie, Polytrauma, ausgedehnte Gewebnekrosen, hämorrhagischer Schock oder immunver-

mittelte Organschäden. Große operative Eingriffe führen zu einer Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen mit Aktivierung lokaler und systemischer Kaskadensysteme und Bildung hochaktiver, teils toxischer Protein-Metaboliten. Hinzu kommen eine oft unvermeidbare bakterielle Kontamination von Wundflächen und nosokomiale Infektionen, für die auch die verminderte Abwehrleistung nach ausgedehnten Operationen verantwortlich ist (Haupt, 1996).

SIRS und Sepsis sind unterschiedliche Schweregrade der gleichen Krankheitsbilder. Für die Therapie ist die Differenzierung der Ursachen wichtig. Um ein infektiöses Geschehen nachzuweisen oder eher auszuschließen, sollte

mehrfach Blut für mikrobiologische Untersuchungen abgenommen werden.

Ein positiver Erregernachweis (Bakteriämie/Fungämie) beweist eine bakterielle und/oder mykologische Sepsis. Allerdings gelingt nur bei ca. 50% der Patienten ein Erregernachweis. Auch autopsisch können Erreger und Infektionsquellen nur in 70-80% der Fälle nachgewiesen werden.

Ein Anstieg des Procalcitonin (PCT) auf über 1ng/ml wird als Hinweis auf eine Infektion gewertet, wobei aber davor gewarnt wird, das PCT als alleiniges Kriterium für eine antibiotische bzw. antimykotische Therapie heranzuziehen. Nach einer neuen Untersuchung zum PCT und anderen Infektionsparametern bei Patienten auf der Intensivstation ermöglicht dieser Parameter keine bessere Differenzierung einer Infektion als das C-reaktive-Protein, dem am weitesten verbreiteten Infektionsparameter (Lewejohann et al., 1999).

Typische Symptome einer Sepsis wie Fieber, Hypothermie, Schüttelfrost, Hyperventilation, Vigilanzstörungen oder Hautveränderungen können bei Intensivpflegepatienten fehlen. Schock, Blutung infolge disseminierter intravasaler Gerinnung, Leukopenie, Thrombozytensturz oder Zyanose müssen als Warnhinweise gewertet werden (Tab. 2).

Als Multiorganversagen definiert man das gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von zwei oder mehreren Organsystemen. Bei schwerer Begleiterkrankung kann nach einer Operation bereits durch Störung eines einzigen Organs ein MOV ausgelöst werden. Häufige Ursachen sind Sepsis, diffuse Peritonitis, intraperitoneale Abszesse oder auch „nur“ katheterinduzierte Infektionen. Als weitere Auslöser eines MOV sind das Polytrauma, die Hypoxie und die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zu nennen.

Die Prognose des Multiorganversagens wird wesentlich durch das Alter und die Zahl der beteiligten Organe bestimmt. Nach entsprechender Literatur liegt die Letalität bei 22-41%, wenn ein Organ betroffen ist, bei 52-80% bei zwei Organen, bei 85-100% bei drei Organen. Sind mehr als drei Organe betroffen, beträgt die Letalität 100% (Krause et al., 1985).

In einer Studie über Patienten, die im postoperativen Verlauf einer Intensivstation an einer Sepsis verstorben

STANDARDISIERTE DEFINITIONEN DER SEPSIS UND DES ORGANVERSAGENS (TAB. 2)

Terminologie	Definition
Infektion	Mikrobiell verursachtes Syndrom, das charakterisiert ist durch eine inflammatorische Antwort auf das Vorhandensein von Mikroorganismen oder deren Eindringen in normalerweise steriles Wirtsgewebe.
Bakteriämie	Auftreten von vermehrungsfähigen Bakterien im Blut.
SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	Proinflammatorische Reaktion. Die systemisch inflammatorische Antwort auf eine Vielzahl schwerer klinischer Wundinfektionen, manifestiert durch zwei oder mehr Krankheitszeichen: (1) Temperatur > 38°C oder < 36°C; (2) Herzfrequenz > 90 Schläge/min; (3) Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min, < 4000/mm ³ oder > 10% unreife (stabkernige) Formen.
Sepsis	Systemisch inflammatorische Antwort auf eine Infektion. In Verbindung mit der Infektion sind die Manifestationen der Sepsis dieselben wie vorausgehend für die SIRS definiert. Es sollte festgestellt werden, ob sie Teil der direkten systemischen Antwort auf das Vorhandensein eines infektiösen Prozesses sind und eine akute Änderung der Ausgangswerte darstellen, in Abwesenheit anderer bekannter Ursachen für solche Abweichungen.
Schwere Sepsis	Sepsis, die in Zusammenhang steht mit Organdysfunktionen, Mangel durchblutung oder Hypotonie, Mangel durchblutung und Durchblutungsstörungen können u. a. Laktat-Azidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Hirnfunktion beinhalten.
Septischer Schock	Zur schweren Sepsis gehörend, definiert als Sepsis-induzierte Hypotonie. Trotz ausreichenden Flüssigkeitsersatzes treten Durchblutungsstörungen auf, die Laktat-Azidose, Oligurie oder eine akute Änderung des cerebralen Zustandes u. a. beinhalten können. Bei Patienten, die inotrope oder vasopressive Mittel erhalten und deren Blutdruck wieder normale Werte erreicht, können sich aufgrund des Schockzustandes Mangel durchblutungen oder Organdysfunktionen manifestieren.
MODS bzw. MOS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)	Multiples Organversagen in einem akut kranken Patienten, so dass eine Homöostase nicht mehr aufrechterhalten werden kann ohne Intervention.

(Konsensus-Vorschlag der Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine 1991)

sind, haben Holzgreve et al. 1995 festgestellt, dass die Zeitspanne zwischen Sepsisbeginn und Organversagen signifikant kürzer war, wenn der Allgemeinzustand schon vorher reduziert war und wenn alte Menschen betroffen waren. Von der Operation bis zum Beginn der Sepsis vergingen durchschnittlich 4,3 Tage, bis zum MOV weitere 4,1 Tage. Das MOV wurde nur 16,1 Tage überlebt.

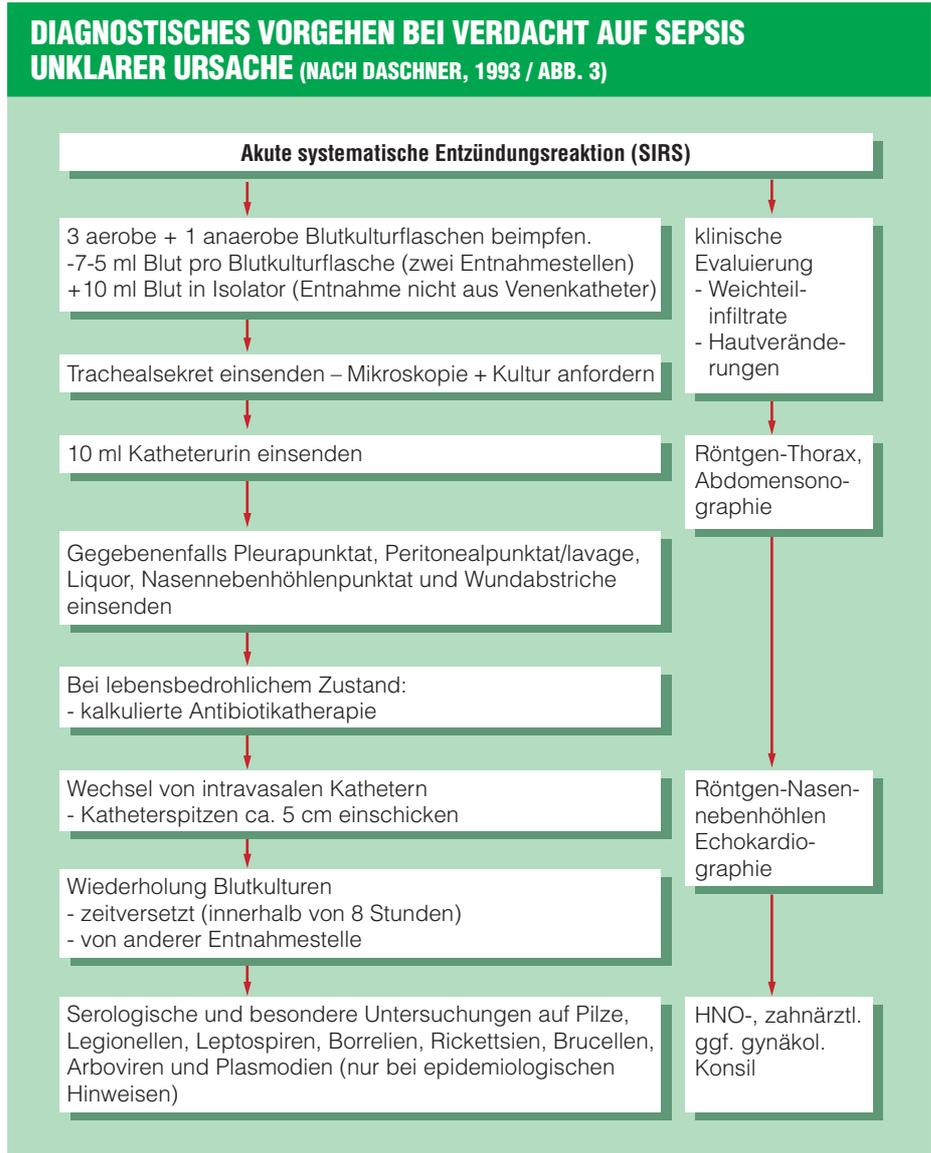
PRÄVENTION VON SEPSIS UND MOV IN DER OPERATIVEN INTENSIVMEDIZIN

Auf operativen Intensivpflegestationen ist neben der Überwachung der Vitalparameter auch die tägliche, wenn notwendig mehrmals tägliche Kontrolle von Blutbild, Gerinnung, Harnstoff, Kreatinin, Elektrolyten, Bilirubin, Transaminasen und der arteriellen Blutgase angezeigt. Mögliche Pneumonien machen wiederholte Röntgenuntersuchungen der Lunge notwendig. Drainageflüssigkeiten müssen nach Menge und Art kontrolliert werden. Warnhinweise sind eitrige Sekretion und auffallender Geruch. Nur mit einer solchen intensiven Überwachung ist es möglich, septische Komplikationen frühzeitig zu erfassen und durch möglichst kausale Behandlung ein Organversagen zu verhindern.

Um die Entstehung einer Sepsis frühzeitig erkennen zu können, wurden Scores entwickelt, z. B. der Sepsiscore von Elebute und Stoner. Mit ihm soll der Schweregrad einer postoperativen Sepsis mit hoher Spezifität festgestellt und ein letaler Krankheitsverlauf vorausgesagt werden können. Allerdings haben sich die Scores nicht allgemein durchsetzen können. Zur Verlaufsbeurteilung ist es ratsam, den APACHE II Score (Bewertung der Akut-Physiologie und des Allgemeinzustandes) und den erwähnten Score nach Elebute und Stoner möglichst täglich anzuwenden.

Zur Sepsisprävention gehören alle Maßnahmen der Infektionsprophylaxe und die Vermeidung oder zeitlich begrenzte Anwendung immunsuppressiver Medikamente.

Begleiterkrankungen (z. B. metabolische Störungen wie Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen etc.) und Mangelernährung sollten so schnell wie möglich und bei elektiven Eingriffen schon präoperativ behandelt werden, ebenso bakterielle Erkrankun-



gen wie Atemwegs-, Harnwegs- und Gallenwegsinfektionen. Es gibt auch zunehmend Hinweise dafür, dass bereits eine Kolonisation mit pathogenen Erregern wie z. B. Staphylococcus aureus ohne Krankheitssymptome eine antibiotische Sanierung erfordert. Ein kurzer präoperativer Krankenhausaufenthalt reduziert die Gefahr nosokomialer Infektionen. Eine präoperative Antibiotikaphylaxe hat sich vor allem in der Abdominalchirurgie bewährt und muss bei allen operativen Interventionen erfolgen, wo nach internationaler Erfahrung das Infektionsrisiko signifikant gesenkt werden kann.

Auch eine exakte Operationstechnik kann die bakteriellen Kontaminationen vermindern. Therapeutische Drainagen begünstigen das Abfließen von Eiter und infizierter Flüssigkeit (z. B. subphrenischer Abszess, Pankreassekret,

Darminhalt). Prophylaktische Drains dagegen sollten äußerst zurückhaltend eingesetzt werden, da sie als Leitschienen für Keimasensionen fungieren können. Es gibt kontrollierte Studien, die nachweisen, dass z. B. nach Leberresektion, Splenektomie, Cholezystektomien oder Kolonresektionen Drainagen überflüssig sind.

Ein hämorrhagischer Schock kann zu schweren Störungen in der Hämostase mit nachfolgendem Organversagen führen. Auch aus diesem Grund sollte der intraoperative Blutverlust minimiert werden. Postoperative hypotensive Zustände müssen vermieden werden, da infolge von Ischämie und Reperfusion initiale Organschäden auftreten können. Die prophylaktische bzw. frühe therapeutische Anwendung von intravenösen Immunglobulinen wird immer mehr empfohlen. Es gibt



Abb. 4
Patientin mit sekundärer Peritonitis nach adäquater operativer Primärversorgung, gramnegativer Sepsis mit konsekutivem Nierenversagen.

Hinweise dafür, dass die Sepsisletalität gesenkt werden kann. Mao stellte 1989 – bei allerdings geringer Fallzahl – eine niedrigere Letalität der Patienten mit Sepsis von 13% versus 23,5% ohne Immunglobuline fest. Eine generelle Therapieempfehlung lässt sich aus den bisherigen Studien aber nicht ableiten. Eine frühzeitige enterale Ernährung mit einer an Arginin, Ribonukleinsäuren und Omega-3-Fettsäuren angereicherten Diät scheint nach abdominalen Eingriffen die Häufigkeit von septischen Komplikationen zu senken und die Dauer des stationären Aufenthaltes zu verkürzen (Werdan, 1995; Braga, 1998).

Sepsisprophylaxe bedeutet auch ein hohes Maß an Disziplin hinsichtlich akribischer Sauberkeit und hygienisch einwandfreiem Vorgehen bei allen Berufsgruppen eines Krankenhauses.

THERAPEUTISCHE PRINZIPIEN BEI DER SEPSIS

Die Letalität der Sepsis konnte leider trotz immer neuer Antibiotika und moderner intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung nicht wesent-

lich gesenkt werden. Sie liegt auch heute noch bei 40-60%. Es ist daher entscheidend, dass bei begründetem Verdacht frühzeitig und möglichst gezielt bakterizide Antibiotika gegeben werden, um persistierende oder rezidivierende Endo- oder Exotoxinämien zu vermeiden.

Die wichtigsten Prinzipien der Antibiotikatherapie der Sepsis sind nach Lode (1999):

- ▶ Nachweis des Erregers,
- ▶ Bestimmung von MIC/MBC (Minimal inhibitory concentration / Maximal breathing capacity),
- ▶ Verwendung von bakterizid wirkenden Antibiotika,
- ▶ parenterale und ausreichend lange Behandlung,
- ▶ intensive Kontrolle des Patienten (Nierenfunktion, Haut etc.),
- ▶ Therapiekontrollen mittels TDM (Therapeutisches Drug Monitoring), Blutkultur, SBA (serumbakterizide Aktivität) etc.

Allerdings hat auch die Antibiotikatherapie Gefahren. Antibiotikabedingte Endotoxin-Freisetzungen können im

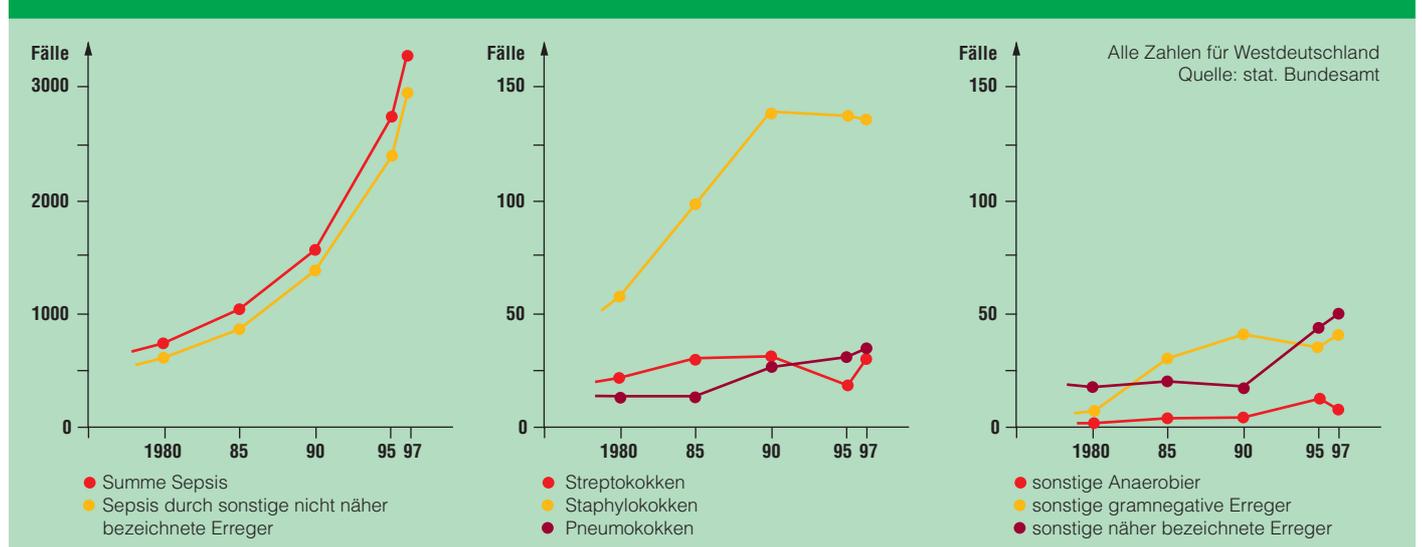
Sinne einer Wiederholungs- oder Zweinnoxenwirkung die Entwicklung eines SIRS beschleunigen. Es gilt als gesichert, dass verschiedene Antibiotika Endotoxin frei setzen, und es wird empfohlen, Zytokine (z. B. Interleukin 8) zu bestimmen, um gefährdete Patienten zu identifizieren. Penicilline und Cephalosporine sind für eine Monotherapie bei schwerer gramnegativer Sepsis weniger geeignet. Carbapeneme, Chinolone und Aminoglykoside produzieren geringere Mengen an Endotoxin. Eine Kombination von antimikrobiellen Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus könnte bei schwerer Sepsis dazu beitragen, einen optimalen therapeutischen Effekt mit begrenzter Endotoxin-Freisetzung zu erzielen (Heinemann et al., 1999; Rommelsheim, 1999).

Daneben ist gegebenenfalls eine chirurgische Herdsanierung (Pleuraempyem, Abszesse, intestinale Perforationen, Peritonitis etc.) unabdingbar. Nur dann besteht die Chance, den weiteren Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Eine Sepsis kann ohne Beseitigung des Sepsisherdes nicht geheilt werden.

FAZIT

Chirurgische Intensivpatienten sind durch eine Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen hochgradig gefährdet. Die Sepsishäufigkeit hat in den letzten Jahren signifikant zugenommen. Als Gründe dafür werden die steigende Lebenserwartung mit immer mehr alten Patienten, die deutliche Zu-

STERBEFÄLLE DURCH SEPSIS – WERTE NACH ERREGERART (ABB. 5)



nahme der Überlebenszeit chronisch kranker Menschen, die HIV-Infektionen, der zunehmende kritiklose Einsatz von Antibiotika, eine hochdosierte Glukokortikoidmedikation, die Verwendung von Allotransplantaten, die verbesserten Möglichkeiten der Respiratortherapie, erweiterte Operationen sowie die zunehmende Invasivität auch vieler diagnostischer Eingriffe genannt.

Für operative Intensivpflegepatienten sollten alle effektiven Therapiestrategien ausgeschöpft werden. Dies beinhaltet die supportive Therapie zur Vorbeugung von Organversagen, Stressulkusprophylaxe (H₂-Antagonisten und Pirenzepin), Vermeidung von Thrombo-Embolien mit Low-dose-Heparin oder niedermolekularen Heparinen und die bestmögliche Prophylaxe nosokomialer Infektionen.

Allen in der operativen Medizin Tätigen sollte bekannt sein, dass sie mit einer adäquaten Krankenhaushygiene entsprechend der „Evidence based Medicine“ Infektionsprophylaxe betreiben können und dass in vielen Fällen ein tödlicher Ausgang vermieden werden kann, wenn ein Sepsisherd frühzeitig erkannt, optimal antibiotisch behandelt und wenn möglich chirurgisch saniert wird.

*Hardy-Thorsten Panknin
Fechnerstraße 4, D-10717 Berlin
E-Mail: pank@sireconnect.de
Prof. Dr. med. Konrad Schwemmler
Direktor der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
D-35385 Gießen
E-Mail: konrad.e.schwemmler@chiru.med.uni-giessen.de*

Literatur bei der Redaktion

*Abbildungsnachweis und Danksagung:
Abb. 1: aus Thomas C. „Grundlagen der klinischen Medizin; 10. Infektionskrankheiten“. Stuttgart, New York: Schattauer 1991
Abb. 2: aus „Chirurgie“ (Hrsg. Volker Schumpelick, Niels M. Bleese, Ulrich Mommsen), 4., neu bearbeitete Auflage 1999, Seite 193, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1999
Abb. 3: Prof. Dr. med. Franz Daschner (Freiburg)
Abb. 4: Prof. Dr. med. Karl Werdan (Halle/Saale)*

EMPFEHLUNGEN DER ERGEBNISFORSCHUNG ZUR SEPSISTHERAPIE (TAB. 3)

- Grad A** Aussage durch adäquate, Placebo-kontrollierte Studien abgesichert
- Grad B** Aussage unterstützt durch kontrollierte Studien mit geringer Aussagekraft
- Grad C** Nicht durch kontrollierte Studien abgesichert

Allgemeine Behandlungskonzepte

- ▶ Höchste Priorität: Fokuseliminierung und antiinfektiöse Maßnahmen
- ▶ Supportiv: ausreichende Gewebeoxygenierung mit Flüssigkeitssubstitution und vasoaktiven Pharmaka
- ▶ Adäquate Ernährung
- ▶ Strategien zur Modifikation exzessiver Mediatorbildung

Antiinfektiöse Maßnahmen

- ▶ Keimgezielt, optimal dosiert, Berücksichtigung des geographischen Resistenzmusters
- ▶ Relevanz der Antibiotika-induzierten Zytokin- und Endotoxin-Freisetzung nicht ausreichend untersucht (Grad B-C)

Volumentherapie

- ▶ Sofortige und adäquate Volumensubstitution, entscheidender erster Schritt
- ▶ Zielkriterium der Volumentherapie: kardiale Füllungsdrücke (Grad C)
- ▶ Keine Evidenz, dass kolloidale den kristalloiden Lösungen überlegen sind; ausgeprägte Abfälle des kolloidosmotischen Drucks sollten vermieden werden (Grad B)
- ▶ Plasmaersatzlösungen im Vergleich zu Albumin äquieffektiv und wegen der niedrigeren Kosten zu bevorzugen (Grad C); individuelles Vorgehen angeraten

Erythrozytentransfusion

- ▶ Hämoglobinspiegel sollte auf Werten über 100g/l gehalten werden (Grad B/C)

Therapie mit vasoaktiven Pharmaka

- ▶ Einsatz erst, falls alleinige Volumensubstitution keinen ausreichenden Perfusionsdruck erbringt
- ▶ Bei Verwendung adrenerger Substanzen sind inotrop wirksame den reinen Vasopressoren vorzuziehen, Adrenalin nicht bevorzugt (Grad B)
- ▶ Phosphodiesterasehemmer keine Pharmaka der ersten Wahl (Grad B)
- ▶ Routinemäßige niedrig dosierte Dopamingabe („Nierendosis“) nicht zu empfehlen (Grad B)

Systemisches Sauerstoffangebot

- ▶ Bei Fehlen einer Gewebssauerstoffschuld scheint ein supranormales systemisches Sauerstoffangebot die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht zu verbessern (Grad A), auch dann nicht, wenn es mit Sauerstofftransportindizes „titrationsgesteuert“ ist (Grad A)
- ▶ Dagegen wird den Sauerstoffindizes, einschließlich der Messung des Lactats und des Magenmukosa-pH, eine prognostische Bedeutung zugeschrieben (Grad A-B)

Ernährung (im Sinne einer Sepsisprophylaxe)

- ▶ Reduktion der Komplikationen durch parenterale Ernährung bei mäßig bis schwer malnutrierten Patienten (Grad B) und durch enterale Ernährung innerhalb von 72 h nach Operations-/Intensivstations-pflichtigem Trauma (Grad B)
- ▶ Verkürzung des Krankenhausaufenthalts durch enterale Ernährung mit immunstimulierenden und antioxidativen Komponenten (Beginn < 96 h; Dauer ≥ 7 Tage), besonders bei malnutrierten und transfundierten Patienten nach abdominalen Operationen (Grad A-B)

Therapien zur Modifikation exzessiver Mediatorbildung

- ▶ Derzeit nicht zu empfehlen ist der Einsatz von Anti-Endotoxin-Therapien (Grad A), von Steroiden und Prostaglandin E₁ (Grad A), von Anti-TNF α -Antikörpern und löslichen TNF-Rezeptoren (Grad A), PAF-Antagonisten (Grad A), N-Acetylcystein, Antioxidanzien

(Nach Sibbald et al., 1995, ergänzt durch zwischenzeitlich gesicherte Erkenntnisse nach Werdan 1999)

Fortbildung Wunde und Wundbehandlung (I)

Die Haut – Funktionen und Aufbau

Die Heilung von Hautwunden beruht auf der Fähigkeit der Haut zur Regeneration von Epithelien sowie zur Reparation von Binde- und Stützgewebe. Sie ist als ein komplexes Geschehen ineinander übergreifender Zellaktivitäten gekennzeichnet, die den Heilungsprozess Schritt für Schritt vorantreiben. Die genauen Regulationsmechanismen sind allerdings bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt.

Basis für das Verständnis des aktuellen Wissens über die Wundheilung sind zunächst ausreichende Grundkenntnisse über das Organ Haut als Ort des Geschehens, über seine Funktionen, seinen histologischen Aufbau und seine Versorgung.

FUNKTIONEN DER HAUT

Die Haut bildet die äußere Grenzschicht zwischen Mensch und Umwelt und fungiert an dieser exponierten Stelle einerseits als Barriere, andererseits aber auch als Verbindung zwischen der Außenwelt und den inneren Organen. Mit einer Oberfläche von ca. 2 m² ist sie das größte Organ des Körpers und hat eine Vielzahl lebenswichtiger Aufgaben zu erfüllen.

Bei intakter Oberfläche verhindert die Haut den Verlust von Körperflüssigkeiten. Sie weist eine hohe mechani-

sche Belastbarkeit auf und bewahrt die inneren Organe vor Schädigung durch äußere Einflüsse. Die Haut bietet Schutz vor dem Eindringen von Mikroorganismen ins Körperinnere und kann bis zu einem bestimmten Grad schädliche Einflüsse von Chemikalien und ultraviolettem Licht abhalten. Des Weiteren leistet sie durch ihre Fähigkeit zur Wasserabgabe und zur Verdunstung (Schwitzen) einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Körpertemperatur von 37°C. Schließlich spiegelt die Haut durch ihre enge funktionelle Verbindung zu den inneren Organen den Gesamtzustand des Körpers in vielfältiger Weise wider.

Als Sinnesorgan ermöglicht die Haut durch das Vorhandensein von freien Nervenendigungen und speziellen Rezeptoren die Wahrnehmung und Lokalisation von mechanischen Reizen wie Druck, Berührung und Vibration sowie Temperatur und Schmerz. Sie liefert damit Informationen von großem Realitätswert, ohne die der Entwicklungsprozess des Menschen nicht stattfinden könnte. Schließlich ist die Haut in der Lage, in der gesamten Subcutis Fettgewebe einzulagern, das isolierende und modellierende Funktion hat und dem menschlichen Organismus bei Bedarf als Energiequelle dienen kann.

Die Haut besteht aus der gefäßlosen Epidermis (1) und der Dermis (2), einem gefäß- und nervenreichen Bindegewebe. Daran schließt sich die Subcutis (3) aus lockerem Bindegewebe mit eingelagertem Fettgewebe an. Die Dicke der Haut variiert je nach Beanspruchung in den verschiedenen Körperbereichen.

DER AUFBAU DER HAUT

Von außen nach innen unterscheidet man drei Gewebsschichten: die Oberhaut (Epidermis), die Lederhaut (Dermis oder auch Corium) und die Unterhaut (Subcutis). Oberhaut und Lederhaut bilden zusammen die Cutis, d. h. die Haut im eigentlichen Sinne. Zur Haut zählen auch die Hautanhangsgebilde wie Haare, Nägel und die verschiedenen Drüsen.

DIE EPIDERMIS

Die Epidermis ist ein verhornendes Plattenepithel, das sich aus fünf differenzierten Zellschichten zusammensetzt. Die Regeneration erfolgt dabei in den beiden untersten Zelllagen. Von dort aus schieben sich die Zellen zur Hautoberfläche vor, wobei es im Verlauf dieser Zellwanderung zur vollständigen Verhornung (Keratinisierung) der Zellen kommt. Die oberste Hornschicht wird in einem ständigen Prozess der Abschuppung abgestoßen. Unter physiologischen Bedingungen nimmt die Erneuerung der Oberhaut von der Zellteilung bis zum Abstoßen der verhornten Zellen etwa 30 Tage in Anspruch.

Die Epidermis ist gefäßlos und wird durch Diffusion von Nährstoffen aus dem Kapillarbett der Dermis versorgt. Der dominierende Zelltyp der Epidermis sind Keratinozyten, die diese Bezeichnung durch ihre Fähigkeit zur Keratinsynthese erhalten haben.

Keratine sind unlösliche Strukturproteine mit hoher Temperatur- und pH-Resistenz, die im Wesentlichen in harte (α) und weiche (β) Keratine unterteilt werden: Harte Keratine bilden Haare und Nägel, weiche Keratine sind Hauptbestandteil der verhornten Zellen der äußeren Epidermisschichten, werden aber auch als Verbindungssubstanz im extrazellulären Raum vorgefunden.

Stratum basale – Basalschicht

Die Basal- oder Keimschicht bildet die innerste Zellschicht der Epidermis und verläuft wellenförmig entlang den zapfenartigen Vorstülpungen (Papillen) der Dermis. Sie besteht aus zylindrischen Keratinozyten, die zur Zellteilung (Mitose) befähigt sind und die fortlaufende Regeneration der Epidermis gewährleisten.

Zwischen der Basalschicht und der Dermis liegt die gefäßlose Basalmem-

1

Abbildung fehlt aus Copyright-Gründen

2

3

bran. Sie trennt beide Hautschichten voneinander, dient aber zugleich auch der Verankerung der Basalzellen und steuert in einem gewissen Umfang den Transport von Proteinen.

Stratum spinosum – Stachelzellenschicht

Die Stachelzellenschicht enthält bis zu sechs Lagen unregelmäßig gestalteter Zellen, die Keratin-Peptide synthetisieren und noch eine geringe mitotische Aktivität aufweisen. Sie sind durch Zellbrücken (Desmosomen) miteinander verbunden, die den Zellen ihr „stacheliges“ Aussehen verleihen. Zwischen den Zellbrücken wird Flüssigkeit gespeichert.

Stratum granulosum – Körnerzellenschicht

Die allmähliche Verhornung beginnt in der Körnerzellenschicht. Sie umfasst je nach der Dicke der Hornschicht ein bis drei Lagen flacher Zellen, die grobe Körnchen (Granula) aus Keratohyalin aufweisen. Die Granula enthalten u. a. ein Vorläufer-Protein, das vermutlich am Aufbau von Keratin-Fasern im Interzellularraum beteiligt ist.

Stratum lucidum – Glanzschicht

Die Glanzschicht besteht aus kernlosen Zellen, in denen intensive enzymatische Aktivitäten stattfinden. Hier wird die Keratinisierung fortgesetzt, was auch den Abbau der Keratohyalin-Granula der Körnerzellenschicht zu Eleidin mit einschließt. Das Eleidin, eine fett- und eiweißreiche, azidophile Substanz mit stark lichtbrechenden Eigenschaften erscheint als homogene, glänzende Schicht, nach der die vorliegende Zellschicht benannt wurde. Sie schützt die Epidermis vor der Einwirkung wässriger Lösungen.

Stratum corneum – Hornschicht (5)

Die Hornschicht besteht aus kernlosen, keratinisierten Zellen, die als Korneozyten bezeichnet werden. Sie liegen dachziegelartig übereinander und sind durch Keratohyalin sowie feinste Fasern (Tonofibrillen) fest miteinander verbunden. Die Zellschicht umfasst ca. 15 bis 20 Lagen, wobei die oberste als Hautschuppen abgestoßen wird.

DIE DERMIS

An die Basalmembran der Epidermis schließt die Dermis an. Sie ist ein gefäß- und nervenreiches Bindegewebe, das histologisch in zwei Schichten

Querschnitt durch die Epidermis (Fingerkuppe, 25fache Vergrößerung)

- 1) Keimschicht – Stratum basale (auch Stratum germinativum genannt)
- 2) Stachelzellenschicht – Stratum spinosum
- 3) Körnerzellenschicht – Stratum granulosum
- 4) Glanzschicht – Stratum lucidum
- 5) Hornschicht – Stratum corneum.



Abbildung fehlt aus Copyright-Gründen

unterteilt wird: in die äußere Zapfenschicht (Stratum papillare) und in die innere Netzschicht (Stratum reticulare). Die Schichten unterscheiden sich durch Dichte und Anordnung ihrer Bindegewebsfasern, sind aber nicht voneinander abgegrenzt.

Stratum papillare – Zapfenschicht

Die Zapfenschicht ist durch vorgefüllte Bindegewebszapfen, die Papillen, fest mit der Epidermis verbunden. Im Bereich der Papillen befinden sich Kapillarschlingen, die die Versorgung der gefäßlosen Epidermis sicherstellen, sowie freie Nervenendigungen, Sinnesrezeptoren und initiale Lymphgefäße. Das Bindegewebe selbst besteht aus einem Gerüst von Fibrozyten (Ruheform der Fibroblasten), durchzogen mit elastischen Kollagenfasern. Der Zellzwischenraum enthält eine amorphe Grundsubstanz (extrazelluläre Matrix), in der sich mobile Blut- und Gewebezellen bewegen.

Stratum reticulare – Netzschicht

Die Netzschicht besteht aus miteinander verflochtenen, kräftigen kollagenen Faserbündeln, zwischen denen elastische Fasernetze eingelagert sind. Diese Struktur gibt der Haut ihre Elastizität, so dass sie sich Bewegungen und Volumenschwankungen des Organismus anpassen kann. Sie ist außerdem in der Lage, in einem dynamischen Prozess Wasser aufzunehmen und wieder abzugeben.

Zelluläre Bestandteile der Dermis

Der charakteristische Zelltyp ist der Fibrozyt, der in seiner aktivierten Form als Fibroblast eine Reihe von Substanzen zum Aufbau neuen Gewebes bereitstellt. Fibroblasten synthetisieren

und sezernieren Vorstufen von Kollagen, Elastin und Proteoglykanen, die außerhalb der Zellen zu Kollagen- und Elastinfasern ausreifen und in nichtfaseriger Form die Grundsubstanz der extrazellulären Matrix bilden.

Des Weiteren finden sich in der Dermis Mastzellen, deren Granula u. a. Heparin und Histamin enthalten, Makrophagen, die aus den Monozyten des Blutes hervorgehen, sowie Lymphozyten. Die Zellen sind an den unspezifischen bzw. spezifischen Abwehrmechanismen (Phagozytose bzw. humorale und zellvermittelte Immunität) des Körpers beteiligt, sezernieren aber auch biochemisch wirksame Substanzen, die vermittelnde und regulierende Funktion haben und so beispielsweise im Rahmen der Wundheilung für den Fortgang der Reparationsprozesse unerlässlich sind.

Faserproteine der Dermis

Die Bindegewebsfasern der Dermis bestehen aus dem Strukturprotein Kollagen, das ein äußerst widerstandsfähiges biologisches Material darstellt. Von den vier genetisch unterschiedlichen Kollagen-Typen, die in menschlichen Körpergeweben vorkommen, findet sich in der Dermis überwiegend der faserbildende Kollagen-Typ I.

Die Vorstufen von Kollagen werden in den Fibroblasten synthetisiert, dann in den extrazellulären Raum abgegeben, wo sie über verschiedene enzymatische Vorgänge zu Kollagenfasern ausreifen.

Ein weiteres Faserprotein der Dermis ist das flexible Elastin, das ebenfalls von den Fibroblasten synthetisiert und sezerniert wird. Elastin stellt sich als spiralförmige Polypeptid-Kette mit hochelastischen Eigenschaften dar, aus der

Abbildung fehlt aus Copyright-Gründen

Abbildung fehlt aus Copyright-Gründen

Abb. links: Vater-Pacini-Körperchen, das als Rezeptor für die Vibration fungiert. Abb. rechts: Haarwurzeln mit deutlich erkennbaren Epithelien, von denen im Verletzungsfall eine Reepithelisierung ausgehen kann.

extrazellulär ein zweidimensionales Gebilde ähnlich einem Trampolinnetz aufgebaut wird. Diese Struktur ermöglicht die reversible Dehnung der Haut, so dass eine Überdehnung und ein Zerreißen weitgehend vermieden werden.

Nichtfaserige Grundsubstanz der Dermis

Die Faserzwischenräume des Hautbindegewebes sind mit amorpher Grundsubstanz, Salzen und Wasser ausgefüllt. Wesentlicher Bestandteil der Grundsubstanz sind Proteoglykane, eine Verbindung von Mehrfachzuckern (Polysaccharide) und Proteinen mit einem hohen Anteil an Kohlenhydraten.

Proteoglykane sind sehr hydrophil und können ein großes Volumen an Wasser binden, so dass eine klebrige bis gelartige Substanz entsteht. Sie sind offenbar nicht nur reine Strukturproteine, sondern scheinen zudem Einfluss auf Zellwanderung und Zellhaftung sowie auf die Differenzierung von Zellen zu haben.

Außerdem finden sich in der Grundsubstanz eine Reihe weiterer Glykoproteine mit geringerem Kohlenhydratanteil wie Thrombospondin, Laminin-/Nidogen-Komplex, K-Laminin und Gewebsfibronectin, die eine ähnliche Funktionsvielfalt wie Proteoglykane aufweisen. Fibronectin z. B. ist ein Haftprotein, das in der Dermis insbesondere zur Bindung von Zellen an Kollagen dient und damit auch bei der Wundheilung eine wichtige Rolle spielt.

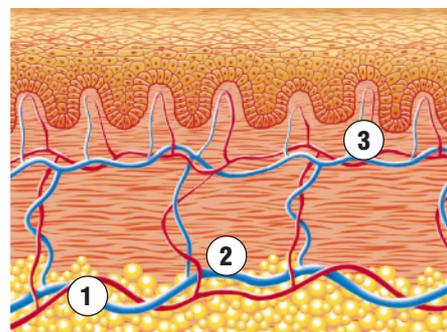
DIE SUBCUTIS

Die Subcutis stellt die innerste Schicht der äußeren Körperdecke dar. Sie besteht aus lockerem Bindegewebe und weist keine scharfe Begrenzung zur Cutis auf. In der Tiefe verbun-

det sie sich mit den Muskelfaszien bzw. mit der Knochenhaut. Von wenigen Körperstellen abgesehen, kann in der gesamten Unterhaut Fettgewebe eingelagert werden, das isolierende, speichernde und modellierende Funktionen hat.

SENSORISCHE REZEPTOREN

Die Haut wird innerviert von verschiedenartigen freien Nervenendigungen und reizaufnehmenden Rezeptoren, die ihre Funktion als Sinnesorgan ermöglichen. Durch die Merkel-Zellen in der Epidermis kann die Wahrnehmung längerer Berührung erfolgen. Entlang des Papillarkörpers der Dermis liegen reihenförmig die Meißner-Körperchen, die als Berührungsrezeptoren für feinste Druckempfindungen dienen. Sie sind dementsprechend an den Fingerspitzen in großer Dichte vorhanden. Die Kraus'schen Endkolben sind für die Wahrnehmung von Kälte von Bedeutung, die Ruffini-Körperchen der Sub-



Schematische Darstellung der Blutversorgung in der Haut. Aus dem kutanen Geflecht zwischen Subcutis und Dermis (1) verlaufen einzelne Arteriolen (2) senkrecht nach außen und verzweigen sich am Fuß der Zapfenschicht in das subpapillare Geflecht (3), das die Versorgung der Oberhaut sicherstellt.

cutis fungieren als Wärmerezeptoren. Freie Nervenzellen nahe der Hautoberfläche vermitteln Schmerzempfindungen. Die Vater-Pacini-Körperchen der Subcutis reagieren auf mechanische Deformation und Vibration.

DIE HAUTANHANGSGEBILDE

Zu den Anhangsgebilden der Haut gehören Haare und Nägel sowie Talg-, Schweiß- und Duftdrüsen.

Haare sind biegsame und zugfeste fädige Strukturen aus der Hornsubstanz Keratin. Sie entwickeln sich aus nach innen wachsenden Ausstülpungen der Oberhaut, reichen aber mit ihrem schräg zur Hautoberfläche stehenden Haarschaft bis tief in die Lederhaut. Haarwurzeln können nicht regeneriert werden, weshalb ein Narbengewebe stets unbehaart bleibt. Von Haarwurzelresten, d. h. von verbliebenen Epithelien eines geschädigten Haarschaftes, kann jedoch eine Epithelisierung ausgehen.

Finger- und Zehennägel sind durchscheinende Hornplatten, die von der Nagelwurzel zum freien Rand vorwachsen. Das Wachstum beträgt monatlich etwa drei Millimeter.

Talgdrüsen münden in die Haartrichter der Haarbälge, so dass ihr Vorhandensein mit wenigen Ausnahmen an die Haarfollikel gebunden ist. Ihr Talg, ein Gemisch aus Fetten, Zellen und freien Säuren, fettet Haut und Haare und schützt sie vor Austrocknung.

Schweißdrüsen entstehen ebenfalls aus Zellen der Oberhaut, die dann in die Tiefe der Lederhaut sprossen, so dass die eigentliche Drüse im Corium liegt. Die Ausführungsgänge münden in die Hautporen an der Hautoberfläche. Schweiß ist ein saures Sekret, das u. a. aus Wasser, Salzen, flüchtigen Fettsäuren, Harnstoff und Ammoniak besteht und die Hautoberfläche mit einem schützenden Säuremantel überzieht. Die Schweißsekretion dient hauptsächlich der Wärmeregulation.

Duftdrüsen produzieren im Gegensatz zu den Schweißdrüsen alkalische Sekrete. Duftdrüsen befinden sich vor allem in den Achselhöhlen, um die Brustwarzen und im Genitalbereich. Sie nehmen ihre Sekretionstätigkeit mit Beginn der Pubertät auf.

DIE BLUTVERSORGUNG DER HAUT

Die stufenförmige Gefäßverteilung in der Haut entspricht dem geschichte-

ten, flächigen Aufbau dieses Organs. Von den unter der Subcutis liegenden Adern gehen reichlich Gefäße aus, die zwischen Unterhaut und Lederhaut ein kutanes Geflecht bilden. Überall dort, wo die Haut stärker verschiebbar ist, sind die Gefäße stark geschlängelt. Aus dem kutanen Geflecht verlaufen einzelne Arteriolen senkrecht nach außen und verzweigen sich am Fuß der Zapfenschicht in das subpapillare Geflecht. Von hier aus reichen feinste, schlingenförmige Kapillaren bis in die Papillen der Lederhaut hinein und stellen so auch die Versorgung der gefäßlosen Oberhaut sicher.

Die Zapfenschicht ist reichlich mit Gefäßen versehen, während sich die Netzschicht relativ gefäßarm zeigt. Der Abtransport von Stoffwechselprodukten erfolgt über die entsprechenden Venennetze, teilweise auch über das Lymphgefäßsystem.

DIE BESTANDTEILE DES BLUTES

Blut, auch als flüssiges Organ des Körpers bezeichnet, dient als Transportmedium für Atemgase, Nährstoffe, Stoffwechselprodukte usw. Des Weiteren zirkulieren im Blut die Zellen des Abwehrsystems sowie Bestandteile des Gerinnungssystems, die im Falle verletzter Blutgefäße zum raschen Verschluss der Läsion beitragen. Durch Zentrifugieren lassen sich die löslichen (Plasma) und die zellulären Bestandteile (weiße und rote Blutkörperchen, Blutplättchen) des Blutes voneinander trennen.

Blutplasma

Blutplasma ist eine gelbliche, klare Flüssigkeit aus Wasser (90%), Proteinen (7-8%), Elektrolyten und Nährstoffen (2-3%). Von den Proteinen sind ca. 60% Albumine und 40% Globuline. Ein für die Wundheilung wichtiger Bestandteil des Plasmas ist Fibrinogen (Faktor I), das für die Blutgerinnung unerlässlich ist.

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)

Etwa 95% der Blutzellen sind rote Blutkörperchen: kernlose, scheibenförmige Zellen mit einer zentralen Delle, die hohe Konzentrationen des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin enthalten. Ihre Hauptaufgabe ist der Transport der Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid, die durch Hämoglobin reversibel gebunden werden. Bildungsort der



Abb. oben: Rote Blutkörperchen, deren Form den Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid begünstigt.
Abb. rechts oben: Falschfarbendarstellung eines weißen Blutkörperchen, das durch das Endothel eines Blutgefäßes auswandert.
Abb. rechts: Kernlose Blutplättchen mit deutlich erkennbaren Granula.



Erythrozyten ist das rote Knochenmark. Ihre Lebensdauer beträgt ca. 120 Tage.

Weißer Blutkörperchen (Leukozyten)

Im Gegensatz zu den Erythrozyten enthalten die weißen Blutkörperchen einen Zellkern. Sie stellen keine einheitliche Zellart dar, sondern werden nach ihrer Form bzw. nach der Form des Zellkerns, nach Funktion, Anfärbbarkeit der zytoplasmatischen Granula sowie nach ihrem Bildungsort in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten unterteilt.

Granulozyten und Monozyten entstehen aus Stammzellen des Knochenmarks. Vorläuferzellen der Lymphozyten entstehen ebenfalls im Knochenmark, vermehren sich aber später in lymphatischen Organen wie Milz und Lymphknoten. Von den insgesamt im Körper vorhandenen Leukozyten zirkulieren nur etwa 5% im Blut, der überwiegende Teil ist in Organen und Geweben gespeichert oder locker mit den Gefäßwänden assoziiert.

Leukozyten dienen der unspezifischen bzw. spezifischen Abwehr und sind maßgeblich an der Beseitigung von Bakterien und Detritus beteiligt. Eine Voraussetzung zur Erfüllung ihrer Aufgaben ist dabei ihre Fähigkeit zur amöboiden Fortbewegung, die je nach Zellart unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Aktiviert durch chemotaktische Reize können die Leukozyten aus

den Blutgefäßen auswandern und in das umliegende Gebiet, den „Ort des Geschehens“ einwandern.

Für den Vorgang der Wundreinigung sind insbesondere neutrophile Granulozyten und Monozyten (letztere reifen im Wundgebiet zu Makrophagen aus) von großer Bedeutung. Sie sind in der Lage, durch Phagozytose („Verdauung“ fester Partikel und Pinozytose („Trinken“ gelöster Stoffe) devitalisiertes Gewebe und Bakterien zu beseitigen. Die Vorgänge der Phagozytose sowie die weiteren Funktionen der Makrophagen, denen eine Schlüsselrolle in der Wundheilung zukommt, werden in einer späteren Folge „Die Prozesse der Wundheilung“ ausführlich beschrieben.

Blutplättchen (Thrombozyten)

Blutplättchen sind runde, kernlose Scheibchen, die durch Zytoplasma-Fragmentierung aus Riesenzellen des Knochenmarks hervorgehen. Sie stellen die kleinsten Zellelemente des Blutes dar. Ihr bedeutendstes Aufgabengebiet ist die Blutstillung: Sie leiten die Blutgerinnung ein und sind an der Thrombusbildung beteiligt. Dementsprechend finden sich in ihren zahlreichen Granula wichtige Blutgerinnungsfaktoren (Plättchenfaktoren). Die Vorgänge der Blutgerinnung werden ebenfalls in der Folge „Die Prozesse der Wundheilung“ beschrieben.

Leitfaden für Autoren

Das HARTMANN WundForum soll den lebendigen Austausch an Erfahrungen und Wissen fördern. Deshalb steht es allen in der Wundbehandlung engagierten Wissenschaftlern, Ärzten und Fachpflegekräften zur Veröffentlichung entsprechender Arbeiten zur Verfügung. Mögliche Themen umfassen die Bereiche Kasuistik, Praxiswissen, Forschung usw.

Die Entscheidung, welche Arbeiten zur Veröffentlichung angenommen werden, trifft der unabhängige medizinische Expertenbeirat.

Nicht angenommene Arbeiten werden umgehend zurückgesandt, eine Haftung für die Manuskripte kann jedoch nicht übernommen werden. Für angenommene Arbeiten wird pro gedruckter Seite ein Honorar in Höhe von DM 250,- bezahlt. Damit erwirbt die PAUL HARTMANN AG das Recht der Veröffentlichung ohne jegliche zeitliche und räumliche Begrenzung.

Sofern der oder die Autoren nicht über das uneingeschränkte Urheberrecht an der Arbeit verfügen, ist darauf bei der Einsendung hinzuweisen.

MANUSKRIPTE

Manuskripte können auf Papier oder bevorzugt als Diskette eingereicht werden. Dabei sind folgende Dateiformate möglich: Microsoft Word, Word für Win-

dows, Wordperfect, Windows Write oder 8-bit ASCII. Bitte legen Sie der Diskette einen Ausdruck des Manuskriptes bei.

Bitte geben Sie neben Ihrem Namen auch eine Adresse und Telefonnummer an, unter der Sie tagsüber für eventuelle Rückfragen zu erreichen sind.

ILLUSTRATIONEN

Illustrationen können schwarz-weiß oder farbig als Papierbild oder Dia eingereicht werden. Bitte behalten Sie von allen Abbildungen ein Duplikat, da für eingesandtes Bildmaterial keine Haftung übernommen werden kann.

Graphiken werden vom HARTMANN WundForum grundsätzlich neu erstellt. Bitte legen Sie eine übersichtliche und lesbare Vorlage der von Ihnen vorgesehenen Graphiken bei.

LITERATUR

Literaturverzeichnisse werden nicht mitabgedruckt, können jedoch bei der Redaktion auf Anfrage angefordert werden. Fügen Sie deshalb Ihrer Arbeit eine vollständige Literaturliste bei.

KORREKTURABZÜGE

Vor Drucklegung erhalten die Autoren einen Korrekturabzug ihrer Arbeit einschließlich der neu angefertigten Graphiken zur Überprüfung.

IM NÄCHSTEN HEFT



Tetanus: Pathogenese, Klinik, Prophylaxe und Therapie

Die Lokalbehandlung der arteriellen Gangrän

Fortbildung Wunde und Wundbehandlung II:

- Wunde und Wundarten
- Die Prozesse der Wundheilung

Die nächste Ausgabe des HARTMANN WundForum erscheint im Mai 2000.

Impressum

Herausgeber:
PAUL HARTMANN AG
Postfach 1420, 89504 Heidenheim
Telefon: 0 73 21 / 36 - 0
Fax: 0 73 21 / 36 - 3637
<http://www.hartmann-online.com>

Verantwortlich i. S. d. P.: Kurt Röthel

Expertenbeirat: Dr. med. Andreas Gericke,
Prof. Dr. med. Günter Germann, Friedhelm Lang,
Prof. Dr. med. Hans Lippert, Dr. rer. nat. Klaus Schenck,
Prof. Dr. med. Wolfgang Vanscheidt,
Prof. Dr. med. Helmut Winter

Redaktion:
CMC Medical Information
Grabenstraße 9, 89522 Heidenheim
Telefon: 0 73 21 / 93 98 - 0
Fax: 0 73 21 / 93 98 - 20
E-Mail: info@cmc-online.de

Druck: C. F. Rees, 89520 Heidenheim

Bildnachweise:
M. Abbey / NAS / Okapia (S. 32), D. Berg (S. 5),
S. Camazine / NAS / Okapia (S. 19), Focus (S. 33),
PAUL HARTMANN AG (8, 9), Mauritius (S. 33),
A. u. H.-F. Michler / Okapia (S. 31), W. Schmeller
(S. 10-13), R. Simons / NAS / Okapia (S. 32), S.
Terry / SPL / Focus (S. 30), A. Wagner (S. 22, 23),

Haftung:

Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichungen können Herausgeber und Redaktion trotz sorgfältiger Prüfung nicht übernehmen. Mit Namen gekennzeichnete Artikel geben die Meinung des Verfassers wieder, die nicht mit der des Herausgebers identisch sein muß. Eine Gewähr für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann nicht übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom Absender im Einzelfall anhand anderer verbindlicher Quellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Copyright:

Alle Rechte, wie Nachdrucke, auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger- und Fernsehsendungen sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise oder in Übersetzungen, behält sich die PAUL HARTMANN AG vor.

Aboservice:

Bestellungen für ein kostenloses Abonnement richten Sie bitte an folgende Adresse:
PAUL HARTMANN AG
WundForum Aboservice
Frau Nadine Braitingner
Postfach 1420
89504 Heidenheim
Tel.: 0 73 21 / 36 - 1324 · Fax: 0 73 21 / 36 - 3631

Das HARTMANN WundForum erscheint viermal jährlich.
ISSN 0945-6015, Ausgabe 1. Quartal 2000