

# Grundlagen der Weichteilheilung

im Rahmen der Hauptvorlesung Chirurgie

Prof. (apl.) Dr. Martin Oberringer

Inhalt:

Grundlagen

Regulation

Klinik und Behandlungskonzepte

Forschung

Fazit



# Entstehungsmechanismen und Wundformen

Wunde: Unterbrechung der Gewebeintegrität

Entstehung:

- mechanisch
- chemisch
- physikalisch
- biologisch

Wundformen:

- Schnitt- und Stichwunden (spitz)
- Quetsch-, Platz-, Reiß- und Schürfwunden (stumpf)
- Kratz- und Bißwunden (scharf-stumpf)
- Schußwunden
- Verbrennung, Erfrierung
- Verätzung (Säure, Lauge, zytotox. Substanz)
- Strahlung, Keime



# Einflussfaktoren

## Lokal

Druck, mechan. Belastung

Lokalisation

Zustand Wundrand

Größe, Tiefe des Defekts

Temperatur, pH

Infektion

Nekrose

Beläge

Alter der Wunde

Therapie

## Systemisch

Lebensalter

Allgemeinzustand

Ernährungszustand

Immunstatus

Medikamente

Durchblutungsstörung

Diabetes mellitus

Psyche

Dehydratation

Anämie



# Morphologie Haut / Weichteilgewebe

Oberhaut (Hornschicht, Keimschicht, Papillarschicht)

Lederhaut (inkl. funktioneller Einheiten)

Unterhaut

Fettgewebe

Muskulatur

## Primäre Wundheilung

Lückenlos adaptierte, glatte Wundränder;

Ersetzen des Gewebsdefekts durch wenig neu gebildetes Gewebe

## Sekundäre Wundheilung

Wundränder nicht adaptiert (großflächige Wunde, chronische Wunde);

Auffüllen des Defekts durch Granulationsgewebe, Entstehung einer ausgeprägten Narbe

# Phasen der regulären Heilung

„Von der Wunde zur Narbe“

Grundlegende Prozesse:

Blutungsstillung, Bildung von Granulationsgewebe, Epithelialisierung, Narbenbildung

Phasen, Prozesse und beteiligte Zellen:

- Hämostase: Gerinnung (Thrombozyten), Gefäßkontraktion (Gefäßmyozyten)
- Entzündung: Mastzellen, Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen
- Proliferation: Revaskularisierung (Gefäßendothelzellen/Perizyten),  
Kollagen, -Synthese, -Einlagerung (Wundfibroblasten),  
Reepithelialisierung (Epithelzellen)
- Remodelling: Apoptose (Wundfibroblasten), Kollagen-Vernetzung/-Ausreifung



# Zellbiologische Grundlagen Stammzellbiologie

Funktionen der Stammzelle (SZ):

Selbsterneuerung,

Ersatz verlorengegangener Zellen (Differenzierung und Spezialisierung):

Stammzelle → Vorläuferzellen → Ausdifferenzierte / spezialisierte Zelle

Herkunft: Blut/Knochenmark oder Gewebe-Nische

Regulation: Mikroumgebung sichert den Erhalt der SZ

(reguliert Selbsterneuerung und Differenzierung)

SZ-Arten:

Hämatopoetische Stammzelle → Vorläuferzellen → Ausdifferenzierte spezialisierte Zellen:

Basophile, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen, Erythrozyten, Thrombozyten,

Dendritische Zellen, B-Zellen, T-Zellen, NK-Zellen

SZ-Arten:

Mesenchymale SZ → Vorläuferzellen → Ausdifferenzierte spezialisierte Zellen:

Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten, Fibroblasten, Endothelzellen

# Zellbiologische Grundlagen Zytokine

Zytokin:

Gruppe löslicher Proteine und Peptide, die als humorale Regulatoren in geringen Konzentrationen die Aktivität von Zellen/Geweben beeinflussen

-i.d.R. Glykoproteine mit hoher Homologie untereinander

-Wirkung vergleichbar mit klassischen Hormonen.

Zytokine werden jedoch nicht in bestimmten Drüsen gebildet

-Wirkort in unmittelbarer Nähe

-Gruppen: u.a. Interleukine, Lymphokine, Monokine, Interferone,  
Colony Stimulating Factors, Th1-, Th2-Zytokine

-Regulation:

Präsentation, Freisetzung, Matrixbindung.

Konzentration (Synthese/Release), Kombination, Sequenz, Rezeptordichte.

Zellresponse: Proliferation, Zellteilung/Mitose, Migration, Transformation, Apoptose,  
Überleben, Umstellung des Expressionsmusters.

# Zellbiologische Grundlagen Zytokine

Beteiligung der Zytokine in der Weichteilheilung:

Herkunft

Zielzellen

Beeinflusste Prozesse

Beispiele





# Zellbiologische Grundlagen MMP und TIMP

Beteiligung der Matrixmetalloproteinasen (MMP) und  
Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMP)  
in der Weichteilheilung:

Herkunft

Beeinflusste Prozesse

Beispiele



# Störungen der Wundheilung

Beispiele:

Dekubitus

Ulcus

Granulation ohne Epithelialisierung

Überschießendes Narbengewebe

Keloid



# Leitlinien, u.a.

"Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen", gültig bis 2011

Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP): "Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum", gültig bis 2013

Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA):  
"Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik und Therapie“, gültig bis 2020

Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. und weitere:  
"Lokaltherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz", S3-Leitlinie, gültig bis 2017



# Leitlinien

Nach AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

S1

S2k

S2e

S3

Zusätzlich:

Zuordnung  
einer Evidenzklasse

z.B. Cochrane-Klassifikation: von niedrigster Evidenzstufe IV bis höchster Evidenzstufe Ia

Zuordnung  
eines Empfehlungsgrads/einer Empfehlungsstärke (Behandlungsempfehlung)

Grad A

Grad B

Grad C

Good Clinical Practice



# Beurteilung und Dokumentation von Wunden

Initiale Wundanalyse: Anamnese, Bestimmung des Wundstatus, Patientenbeobachtung

Klassifizierung der Wunde aufgrund standardisierter Beurteilungsparameter:

Alter des Patienten, systemische Begleiterkrankungen, Art, Ausdehnung, Entstehungsmodus und Lokalisation der Wunde, mögliche Infektionen, Alter der Wunde, Untergrund und Beschaffenheit des Randes, weitere

Zentrales Instrument: Fotodokumentation

Dokumentation von Therapie und Erfolg in einer Verlaufsbeobachtung bis zum Zeitpunkt des endgültigen Wundverschlusses

Hilfreich:

-Weitere bildgebende Verfahren

(Morphometrie, Volumetrie, Planimetrie; kommerzielle Systeme)

-„Wundbogen“

Klinik-Organisation:

Ambulante Behandlung, „Wundsprechstunde“ / „Wundambulanz“

Konsequenz:

-Individuell geeignetes Therapiekonzept

# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien/Überblick

Grundprinzipien (an den jeweiligen Zustand und Zeitpunkt der Wunde anzupassen)

Ziel: ausreichendes Granulationsgewebe

- Schaffen eines optimalen Milieus in der Frühphase der Heilung
- Entfernung kontaminierten Gewebes, von Fremdkörpern (Debridement/Ausschneidung)
- Desinfektion

*Sekundär heilende Wunde (großer Gewebeverlust und „Problemwunde“):*

Diabetische Wunde, Dekubitalulcus, Ulcus cruris, Verbrennung, Kompartiment-Syndrom

- Kontrolle und Beeinflussung des physiologischen Milieus:  
Sekretbildung, Feuchte, Temperatur, Keimfreiheit

- Später im Verlauf: -Operative Techniken,
  - Debridement (Enzymatisch/Streptokinase, „biochirurgisch“/Madentherapie, autolytisch/Hydrogele)
  - Deckung: Spalthaut, Vollhaut, Verschiebe-, Schwenklappen

- Bakterieller Infekt

# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien

## Etablierte Konzepte, (unter anderen)

Asepsis

Antiseptika

Geschichte: Karbolsäure (Phenol), chlorhaltige Verbindungen, Azofarbstoffe, Sulfonamide,

Povidon-Iod

Präparate: Iodhaltige Verbindungen, Alkohole, Ammoniumverbindungen, halogenierte Verbindungen, Chinolin-Derivate, Benzochinon-Derivate, Phenol-Derivate, quecksilberhaltige Verbindungen

Antibiotika

Resistenzbildung, aktuell intensive Forschung

Formen

Spülungen, Cremes, Silbertherapie, systemische Antibiose

# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien

## Etablierte Konzepte, (unter anderen)

Prophylaxe: Ernährung

Fliegenlarventherapie: „Biochirurgie“, Schmerzlose Reinigung,  
Fliegenlarven der Goldfliege (*Lucilia sericata*)

Kompressionstherapie (Entstauungs-Therapie): Bindensysteme

Manuelle Lymphdrainage

„V.A.C“-Therapie: Vakuumtherapie, Vacuum-Assisted-Closure-Therapy





# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien

## Spezielle Konzepte, (unter anderen)

Kaltes atmosphärisches Plasma (teilweise ionisiertes Gas)

Fokussierte Piezo-Stoßwellen (Mechanotransduktion) zur Wundbehandlung beim diabetischen Fußsyndrom

Topische Wund-Oxygenierung: O<sub>2</sub>-TopiCare Wundsystem®

Transdermale CO<sub>2</sub>-Applikation kombiniert mit Atmen von Sauerstoff

Hämoglobin: Sauerstoffgabe in Sprayform



# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien

## Spezielle Konzepte, (unter anderen)

Wassergefiltertes Infrarot A (WIRA), spezielle Form von Wärmestrahlung

Lichttherapie: Bioptronlampen (Sonnenlicht ohne UV-Strahlen)

Trichromatisches Laserlicht (rot und infrarot); Low-Level-Lasertherapie

Ultraschall-Assistierte Wundbehandlung (UAW)

Rheologische Therapie: Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes; "Blutverdünnung,"

Autologe Wundbehandlung mit thrombozytenreichem Plasma (platelet rich plasma, PRP)

Autologe Wundbehandlung mit thrombozytenreichem Fibrin

Steifverband (Total-Contact-Cast (TCC)) zur Druckentlastung



# Behandlungskonzepte und Therapie-Strategien

## Spezielle Konzepte, (unter anderen)

Zytokine:

U.S.A.

Becaplermin; recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF)

Neuropathische Ulzera der unteren Extremitäten

Asiatischer Raum

Nepidermin; recombinant human epidermal growth factor (rhEGF)

Diabetischer Ulcus Fuß



# Forschung Überblick

## Grundlagenforschung

- Tierexperimentelle Forschung
- In-vitro-Studien/Eigene Studien

## Anwendungsbezogene Forschung

- Tissue Engineering
- Klinische Studien



# Eigene Studien / In-vitro-Setup

## Co-Kultivierung

Oberringer et al., Biol Cell 99 (4): 197-207 (2007)

Oberringer et al., J Mol Histol 39: 37-47 (2008)

## In-vitro-wounding / Scratch assay

Schmitz et al. Angiology 62: 155-162 (2011)

Metzger et al., Cytotherapy 13 (8): 1000-1012 (2011)

Breit et al., J Physiol Biochem 67: 1-13 (2011)

Schwarz et al., Mol Biol Rep 40: 1721-1733 (2013)

## 3D-Co-Kultivierung

Aichele et al., Naunyn Schmiedebergs Arch

Pharmacol 386 (10): 853-863 (2013)

Dorst et al., Ann Anat 196(5): 303-311 (2014)

Schneider et al., Mol Cell Biochem 407: 29-40 (2015)

Jennewein et al., Cell Tissue Res 365: 279-293 (2016)

Grässer et al., Ann Anat 216: 1-8 (2018)

Oberringer et al., Mol Cell Biochem (2018)

## Zell-Oberflächen-Interaktion

Metzger et al., Tissue Eng 13 (11): 2751-2760 (2007)

Veith et al., Mater Lett 62: 3842-3845 (2008)

Veith et al., Biofabrication 2 (3) (2010)

Aktas et al., Mater Sci Eng C 32 (5): 1017-1024 (2012)

Oberringer et al., Mater Sci Eng C 33 (2): 901-908 (2013)

Metzger et al., J Biomed Nanotechnol 10 (5): 831-845 (2014)



# Klinische Studien

## Beobachtungsstudien:

- Daten aus der klinischen Routine
- Vergleichsstudien, epidemiologische Studien

## Interventionsstudien:

- Wahl spezifischer Maßnahmen (=Intervention; z.B. Verblindung, Randomisierung, Placebo)
- Arzneimittelstudien nach Phasen (I bis IV) gegliedert
  
- Anforderungen (u.a.): Deklaration von Helsinki, Ethikvotum, Aufklärung, Einwilligungseinholung, Prüfplan, Studienprotokoll, nationale und EU-Leitlinien
  
- Planungsphase, Datenerhebungsphase, Finalisierungsphase (stat. Auswertung)



# Fazit

- Wunde: sauber, ruhig, vaskularisiert
- Klinische Behandlung muss die physiologischen Vorgänge der Heilung unterstützen, darf die Prozesse nicht stören!
- Etablierte / Spezielle Behandlungskonzepte
- Zellen, Stammzellen, Zytokine
- Forschung

