

Die Wirkung von Hyaluronsäure bei Ulcus cruris venosum

Abschlussarbeit

Im Rahmen der Weiterbildung

Wundmanagement

an der Schule für Gesundheits- und Krankenpflege des

Ausbildungszentrums West

Innsbruck

BeurteilerIn

DGKS Marianne Hintner,

TÜV-zertifizierte Wundexpertin,

LKH-Innsbruck

vorgelegt von

Yvonne Hohenwarter

Innsbruck, September 2016

Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre hiermit, dass ich die gegenständliche Abschlussarbeit selbst verfasst und die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken direkt oder indirekt zitiert habe“.

Innsbruck, am 06. September 2016

Yvonne Hohenwarter

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mir die Ausbildung ermöglicht und mich unterstützt hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei DGKS, zertif. Wundexpertin ICW Marianne Hintner, die mir durch die Hilfestellung bei den Artikeln tatkräftig zur Seite gestanden ist und bei Denise Rameshan für die Betreuung.

Ein großes Dankeschön geht an meine Freunde Moni, Phili und Julia, für das Korrekturlesen meiner gegenständlichen Arbeit.

Meinem Freund Florian danke ich besonders für die Geduld und den starken Rückhalt, die er mir während der ganzen Arbeit immer wieder gegeben hat.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wundzustand 24.01.2016.....	30
Abbildung 2: Wundzustand 21.02.2016.....	31
Abbildung 3: Wundzustand 01.04.2016.....	32
Abbildung 4: Wundzustand 02.05.2016.....	33
Abbildung 5: Wundzustand 19.06.2016.....	33
Abbildung 6: Wundzustand 13.07.2016.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AFS	Arteria femoralis superficialis
ATA	Arteria tibialis anterior
bds.	beidseitig
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
HS	Hyaluronsäure
MMPs	Matrixmetalloproteinasen
MR	Magnetresonanz
NAS	numerische Analogskala
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PE	Pulmonalembolie
PTS	postthrombotisches Syndrom
TVT	tiefe Venenthrombose
Z. n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Zielsetzung und Motivation der Arbeit	2
1.2 Forschungsfrage	2
1.3 Methodik/Vorgehensweise	3
2 Begriffsdefinitionen.....	3
2.1 Ursachen des venösen Ulcus cruris.....	4
2.2 Symptome	5
2.3 Therapie	6
2.4 Die Wundheilung allgemein.....	7
2.4.1 Die Wundheilungsphasen.....	8
3 Was ist Hyaluronsäure?	13
3.1 Die Wirkung von Hyaluronsäure in den unterschiedlichen Wundheilungsprozessen	14
3.2 Hyaluronsäurehaltige Wundtherapeutika	15
3.2.1 Mikrogranulate	15
3.2.2 Faserform	16
3.2.3 Spray	17
3.2.4 Creme.....	18
3.2.5 Gel	20
4 Ergebnisse & Diskussion.....	22
4.1 Vorstellung der Studien, Artikeln und einem Fallbeispiel.....	22
4.1.1 Studie 1	22
4.1.2 Studie 2	23
4.1.3 Artikel 1.....	24
4.1.4 Artikel 2.....	25

4.1.5	Artikel 3.....	26
4.1.6	Fallbeispiel.....	28
4.2	Diskussion der Hypothesen.....	35
5	Resümee.....	36
6	Literatur.....	38

1 Einleitung

Die Grundlage der Behandlung des venösen Unterschenkelgeschwürs stellt die Kompressionstherapie zur Wiederherstellung des venösen Rückflusses sowie eine feuchte Wundbehandlung dar. Somit werden die Ödeme und Schmerzen reduziert, die venöse Beinpumpe und letztlich auch die Mikrozirkulation verbessert. Ebenso ist eine Vielzahl von verschiedenen ortsständigen und einwandernden Zellen an der Wundheilung beteiligt. Eine wichtige Rolle bei den Wundheilungsprozessen spielt die Hyaluronsäure (HS). In der Haut sind circa 50% der gesamten Hyaluronsäure-Menge des menschlichen Körpers zu finden. Dermale Fibroblasten und epidermale Keratinozyten bilden besonders viel Hyaluronsäure. Die Aktivitäten von HS sind während des gesamten Wundheilungsprozesses zu beobachten, von der Blutgerinnung über die Entzündungsphase und Proliferation bis zur Epithelisierung einschließlich Remodellierung. Besonders bei Therapieresistenten chronischen Ulzera gewinnt die Hyaluronsäure immer mehr an Bedeutung (Hoppe 2006, S. 26).

1.1 Zielsetzung und Motivation der Arbeit

Das Ziel der Arbeit besteht darin aufzuzeigen wie moderne Wundbehandlungen die Behandlungsdauer verkürzen, die Kosten gesenkt werden und dadurch erheblich bessere Heilungserfolge erzielt werden.

Bei der Hyaluronsäure handelt es sich um eine bewährte Methode zur Behandlung therapieresistenter Wunden welche auch bei chronischen Wunden unterschiedlicher Genese, Ulcus Ururis, Diabetischen Fußsyndrom und Verbrennungen angewendet wird. Im Zuge meiner Ausbildung als Wundmanagerin lernte ich diese neue Substanz kennen und anzuwenden. Da mein Großvater selbst unter einem chronischen venösen Ulkus bei vorhandener pAVK leidet und die bisherige Therapie keine Erfolge zeigte, versuchte ich auf Hyaluronsäure haltige Wundtherapeutika umzusteigen. Innerhalb von 2 Wochen konnte schon eine deutliche Verkleinerung der Wunde festgestellt werden. Dieser bisher rein empirische Hinweis des Erfolgs soll anhand von wissenschaftlichen Artikeln und einer Literaturstudie mit Evidenz untermauert werden.

1.2 Forschungsfrage

Folgende Forschungsfrage soll im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit beantwortet werden:

**Welche Wirkung hat Hyaluronsäure auf die Wundheilungsprozesse von
Ulcus cruris venosum?**

Um dieser Forschungsfrage gerecht zu werden wurden folgende, für die Arbeit relevante, Hypothesen aufgestellt:

- Hyaluronsäure beschleunigt die Wundheilungsprozesse
- Hyaluronsäure führt zu einer geringeren Narbenbildung
- Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an

1.3 Methodik/Vorgehensweise

Um eine möglichst große Anzahl an Studien und Artikeln, zum Thema „Welche Wirkung hat Hyaluronsäure auf die Wundheilungsprozesse von Ulcus cruris venosum“ zu finden, wurde eine umfangreiche Literaturrecherche anhand der Oberfläche EBSCO Host in den Datenbanken Medline und Cinahl durchgeführt. Es blieben vier relevante Artikel und zwei Studien übrig, die in die gegenständliche Arbeit miteinbezogen werden.

Die Arbeit gliedert sich in fünf Kapitel. Gegenstand des ersten Kapitels, ist die Problematik des Themas sowie die damit einhergehende Motivation. Die zwei darauffolgenden Kapitel, sollen mit Hilfe geeigneter Begriffsdefinitionen in die Thematik einführen. Kapitel vier stellt den Hauptteil der Arbeit dar, indem Studien und Artikel vorgestellt werden. Darauffolgend wird im letzten Kapitel, das Resümee der Arbeit gezogen.

2 Begriffsdefinitionen

Ulcus cruris bezeichnet ein Unterschenkelgeschwür bzw. einen Substanzdefekt der Haut. Es zeigt sich ein tiefer, bis ins Korium - Subcutis reichender Substanzdefekt der bereits geschädigten Haut mit schlechter Heilungstendenz. Im Volksmund wird es als „offenes Bein“ bezeichnet. Ulcus cruris lässt sich durch eine phlebologische Diagnostik in drei Hauptgruppen diagnostizieren.

- **Ulcus cruris venosum**

Etwa 70% aller Ulzerationen an den Unterschenkeln sind rein venös,

- **Ulcus cruris arteriosum**

etwa 10% sind gemischt arterio-venös,

- **Ulcus cruris mixtum**

etwa 10% rein arteriell bedingt.

Den restlichen 10% liegen vielseitige andere Erkrankungen zugrunde, die unter Umständen in den differenzialdiagnostischen Betracht einbezogen werden müssen.

Nicht nur wegen der unterschiedlichen Pathogenese und Diagnostik gewinnt die scharfe Dreiteilung der chronischen Unterschenkelgeschwüre an Bedeutung, sondern auch aus Gründen der praktischen Therapie (Wuppermann, 1986, S 190).

2.1 Ursachen des venösen Ulcus cruris

Als Ursache stehen vaskuläre Veränderungen im Vordergrund. Mit 60 bis 80 % stellt das Ulcus cruris venosum die häufigste Form einer chronischen, nicht spontan abheilenden Wunde im Bereich der unteren Extremitäten dar. Das Ulcus cruris venosum ist Folge einer chronisch venösen Insuffizienz (CVI). Grund dafür sind meist tiefe Beinvenenthrombosen bei postthrombotischem Syndrom (PTS), jedoch auch Varikose (Krampfadern) oder insuffiziente Perforansvenen. Bei insuffizienten Perforansvenen können die Venenklappen der Verbindungsvenen zwischen oberflächlichen und tiefen Venensystem nicht mehr komplett schließen, somit führt es im Venensystem zu einer Blutdruckerhöhung. Die Ursache der venösen Insuffizienz kann also eine Obstruktion oder auch eine Klappeninsuffizienz sein. Die pathophysiologischen Auswirkungen der CVI beinhaltet sowohl die Erhöhung des intravasalen Druckes im Venensystem des von der CVI betroffenen Abstromgebietes auf die kutane Mikrozirkulation und führt somit zu einer kutanen Mikroangiopathie. Weitere Ursachen für ein Unterschenkelgeschwür können sein:

- Strahlung, Trauma, Einfluss der thermischen Bedingungen
- Virale, bakterielle Infektionen
- Bluterkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie...)
- Hautkrankheiten (Pyoderma gangränosum)
- Neurotropische Ulzera (oft bei Diabetikern und Alkoholikern)
- Myeloproliferative Erkrankungen (Thrombozythämie)

(Bostelaar R., 2006, S 33-91).

2.2 Symptome

Die venösen Ulzerationen befinden sich meist im Innenknöchelbereich. Das Ulcus ist feucht, weißlich-gelblich, schmierig belegt und weist Granulationsgewebe am Wundgrund auf. Zudem ist es fast immer unregelmäßig begrenzt und zeigt flache Ränder. Falls schwarze Wundrandnekrosen vorliegen, könnte dies ein Hinweis auf eine arterielle Durchblutungsstörung (Ulcus mixtum) sein. Prägnant in der Umgebung des Ulcus sind die Krampfaderen oder besenreiserartige Venen. An der unteren Extremität zeigt die Haut eine Hyperpigmentierung, eine rotbraune Verfärbung aufgrund des Abbauproduktes des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin.

Weitere typische Hautveränderungen in der Umgebung sind:

- Verhärtung und Fibrose von Haut und Subkutis (Dermatoliposklerose) durch lang andauernde venöse Insuffizienz
- Glänzend dünne, leicht verletzbare Haut (Hautatrophie), in schwereren Fällen kann es zur Ausbildung einer Atrophie blanche (weiße, atrophische münz- bis handtellergröße Herde) führen.
- Ekzeme (Stauungsdermatitis) mit Rötung und Juckreiz in der Umgebung
- Ödematöse Schwellung aufgrund einer venösen Stauung z.B. Knöchelödeme

Nimmt das Ulcus den gesamten Umfang der Knöchel- und Unterschenkelregion ein, spricht man von einem Gamaschenulcus (Köther I., 2011, 802-804).

2.3 Therapie

Grundlage für eine Therapie der Ursachen eines Ulcus cruris ist eine rechtzeitig erfolgte Diagnostik. Am Anfang der Therapie sollte ein Behandlungsplan erstellt werden, der die Festlegung der Durchführung der Kompressionstherapie, Wundbehandlung, Physiotherapie, ausführliche Anamnese des Patienten, Schmerztherapie und die Ernährung umfasst. Um ein effizientes Ergebnis zu erlangen, sollten die Betroffenen in die Planung und Behandlung aktiv miteinbezogen werden. Wundheilungsstörende Faktoren wie z.B. Ernährungsstatus, Grunderkrankung, Folgen und Nebenwirkungen von Medikamenten müssen erkannt und therapiert werden.

Die moderne Wundbehandlung ist ein wesentlicher Bestandteil einer dauerhaften erfolgsversprechenden Therapie (Bostelaar R., 2006, S. 95-99). Das Prinzip der feuchten Wundversorgung bietet optimale Voraussetzungen für eine physiologische Wundheilung. Moderne Materialien saugen überschüssiges Exsudat und toxische Produkte auf, sorgen für ein feuchtes Wundmilieu und schützen zugleich die Wundränder vor Mazeration. Zudem ist der Schutz vor Sekundärinfektionen, Polsterung gegen Druck und die Wärmeisolation von enormer Bedeutung für die Zellaktivität. Moderne Wundauflagen sind nicht nur Hilfsmittel, sondern selbst ein Therapeutikum und müssen höheren Anforderungen entsprechen, als nur zum Schutz und der Sekret Aufnahme. Da die nähere Beschreibung der Wundauflagen dieser Arbeit sprengen würde, wird auf diesen Bereich nicht näher eingegangen.

In den letzten Jahren haben die modernen Wundbehandlungsmittel und Auflagen die konventionelle Wundversorgung (trockene Wundbehandlung) verdrängt. Trotzdem wird häufig mangelndes Know-how auf diesem Gebiet der modernen Wundbehandlung beobachtet. Immer häufiger muss das Pflegepersonal ein Ausmaß an Überzeugungsarbeit leisten und nachweisen, dass die momentan eher teureren Wundauflagen schnell zu einer Reduzierung der volkswirtschaftlichen Kosten führen würden. Zudem heilt eine Wunde unter optimalen Voraussetzungen schneller und infolge dessen können die Verbände mehrere Tage belassen werden. Folglich wird die Lebensqualität der Patienten gesteigert, da die Häufigkeit der

Verbandswechsel gesenkt wird und somit auch die Schmerzen beim Wechsel der Verbände (Keller C., 2010, S. 85).

2.4 Die Wundheilung allgemein

Mehrere ortsständige und einwandernde Zellen sind bei der Wundheilung beteiligt. Die Wundheilung grenzt schon fast an ein Wunder, indem komplexe biologisch-chemische Reaktionen ablaufen. Demnach sind die Ansprüche an jeden Wundmanager erhöht, um Menschen mit chronischen Wunden, die in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sind, durch ein adäquates Wundmanagement zu verbessern. Wundmanagement befasst sich nicht nur mit der ausschließlichen lokalen Wundversorgung, sondern vielmehr muss der Mensch als Ganzes gesehen werden. Das heißt, dass alle Lebensumstände eines Betroffenen in die Behandlung mit einzubeziehen sind. Informationen wie Alter, Allgemeinzustand, Ernährung, psychosoziale Aspekte, Medikamente, Schmerzen u.v.m. sind von enormer Bedeutung.

Grundsätzlich ist das Ziel der Wundbehandlung, einen raschen Wundverschluss mit einer funktionell tragbaren, belastungsstabilen und ästhetisch befriedigenden Narbe zu erreichen.

Angesichts der stetigen Fortschritte der Zell- und Molekularbiologie in den letzten Jahren hat sich das Verständnis der biologischen Prozesse und Geweberegeneration vertieft und zur Verbesserung der Wundheilung geführt (Voggenreiter G., Dold C., 2009, S. 7).

2.4.1 Die Wundheilungsphasen

Die Wundheilung verläuft unabhängig von der Art der Wunde und von der Größe des Gewebeverlustes in mehreren Phasen ab. Diese Wundheilungsvorgänge entsprechen nur ungefähr dem zeitlichen Ablauf, da sich diese Phasen überlappen können.

1. Gefäßreaktion
2. Blutgerinnung
3. Entzündung, Exsudation, Inflammatorische Phase
4. Gewebeneubildung, Granulation
5. Kontraktion
6. Epithelisation

1. Gefäßreaktion

Nach einer Gewebsverletzung kommt es zur Eröffnung der Blutgefäße und zum Austritt von Blutbestandteilen. Dadurch werden Fremdkörper oder Gewebspartikel aus der Wunde gespült. Bereits nach wenigen Sekunden verengen sich die betroffenen Gefäße und es kommt zu einer Vasokonstriktion um größere Blutverluste zu verhindern. Nach wenigen Minuten ist die beschädigte Stelle mit einem Blutpfropf ausgefüllt, und es erfolgt eine Weitstellung der Gefäße. Die Weitung der Blutgefäße wird Vasodilatation genannt. Durch die Vasodilatation kommt es zur stärkeren Durchblutung des Wundbereiches, folglich wird mehr Wärme an die Umgebung abgegeben und die Hauttemperatur steigt im betroffenen Gebiet. Gleichzeitig wird die Permeabilität der Kapillarwände für die Blutbestandteile erhöht. Es verändert sich also die Durchlässigkeit der Wände von den kleinsten Blutgefäßen, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten können in den Wundbereich transportiert werden. Auch im Interstitium findet sich jetzt mehr Serum, aufgrund des erhöhten Kapillardrucks. Als Folge dieser Vorgänge entsteht eine vaskuläre Stase. Diese Stauung in den Gefäßen kann bis zu Stunden anhalten. Das Resultat der verstärkten Durchblutung, dem Blutaustritt aus den Kapillaren und

der Flüssigkeitsansammlung im Gewebe wird als Wundödem bezeichnet (Blank I, 2007, S. 16).

2. Blutgerinnung

Durch ein Trauma werden die Hautgefäße verletzt. Damit die Wunde von eingedrungenen Fremdkörpern gereinigt wird kommt es zu einer Blutung. Darauf folgend versucht der Körper sofort die Verletzung durch geronnenes Blut vorläufig zu verschließen. Beteiligt an diesem Prozess sind Blutgefäßwände, die Thrombozyten, verletzte Bindegewebszellen und das Gerinnungssystem. Zusammen lösen diese eine biochemische Reaktion aus. Es bildet sich ein Blutkoagel der vermehrt aus Thrombozyten besteht. Die Plättchen förmigen Thrombozyten sehen nun kugelförmig aus und an ihrer Oberfläche wachsen kleine Ärmchen, die zur gegenseitigen Befestigung dienen. Von den verklumpten Blutplättchen werden Signale ausgelöst, welche die Aggregation weiterer Blutplättchen fördern. Somit entsteht ein Thrombozytenpfropf und rundherum ein feines Netz aus Fibrinfasern, welches nun Thrombus genannt wird. Damit es nicht zum vorzeitigen Auflösen dieses Thrombus kommt, wird dieser von den fibrinstabilisierenden Faktor XIII geschützt. Die Wundränder verkleinern sich durch Kontraktion des Fibrinnetzes. Speziell bei chronischen Wunden muss deshalb der Fibrinbelag entfernt werden, da er sonst zu Verzögerungen des Heilungsverlaufs führt (Blank I., 2007, S. 17).

3. Inflammatorische/exsudative Phase

Unter Inflammation oder auch Entzündungsreaktion versteht man eine komplexe Abwehrreaktion des Organismus. Die Endabsicht unseres Körpers besteht darin, die unterschiedlichen Noxen aus mechanischer, physikalischer, chemischer oder bakterieller Herkunft zu eliminieren oder inaktivieren und das Gewebe so zu reinigen. All dies ist Voraussetzung für die anschließenden proliferativen Abläufe. Jede Wunde, egal ob geschlossen oder offen, weist Entzündungsreaktionen auf. Jedoch präsentieren sich an offenen Wunden, die meist bakteriell verunreinigt sind, mächtigere Entzündungszeichen, da Mikroorganismen, Detritus sowie Fremdkörper

beseitigt werden müssen. Charakteristisch werden die Entzündungszeichen in fünf Symptome unterteilt:

- Rötung (Rubor)
- Wärme (Calor)
- Schwellung (Tumor)
- Schmerz (Dolor)
- Funktionseinschränkung (Functio laesa)

Bei jeder Gewebsverletzung kommt es zuerst zur Vasokonstriktion der Gefäße, welche durch Histamin, Serotonin oder Kinin die Gefäße wieder erweitern lässt. Dadurch wird die Durchblutung gesteigert, der Stoffwechsel angeregt und die Noxen eliminiert, es kommt zur klinischen Rötung und Erwärmung des Entzündungsgebiets. Nach Freisetzung der vasoaktiven Substanzen (Histamin, Serotonin und Kinin) entsteht eine Steigerung der Gefäßpermeabilität, wodurch es zur Exsudation von Blutplasma ins Interstitium kommt.

Hierdurch entsteht ein als Schwellung sichtbares Wundödem. Durch Schwellung und freiliegende Nervenendigungen können starken Wundschmerzen auftreten, bis hin zu einer Funktionseinschränkung durch Entzündungsprodukte, wie zum Beispiel Bradykinin (Hartmann P., 2008, S. 41).

Die Folge der starken Exsudation von Blutplasma ist, dass T-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Monozyten bzw. Makrophagen zur Infektabwehr in den Wundbereich eingeschwemmt werden. Neutrophile Granulozyten haben die Aufgabe den Detritus (Abfall) aufzulösen und Bakterien aufzunehmen und durch Verdauung unschädlich zu machen. Dies wird dann Phagozytose genannt (Blank I., 2007, S. 21).

In der Zeitspanne von ungefähr drei Tagen, wenn die Wunde „rein“ ist, kommt es zur Leukozyteneinwanderung. Wenn es zu einer Infektion kommt, hält die Leukozyteneinwanderung an. Die Phagozytose wird ebenso intensiver. Dadurch kann sich die inflammatorische Phase verlängern und infolge die Wundheilung retardieren.

Wie Hartmann aufzeigt, können mit Detritus beladene Phagozyten und aufgelöstes Gewebe Eiter bilden. Die Abtötung von Bakterienmaterial im Zellinneren der Phagozyten kann nur mit Hilfe von Sauerstoff erfolgen, weswegen eine ausreichende Sauerstoffversorgung im Wundbereich für die Infektabwehr von wesentlicher Bedeutung ist (Hartmann P., 2008, S. 38).

Immigrierte Makrophagen geben Wachstumsfaktoren ab. Mithilfe bakterieller Toxine und neutrophilen Leukozyten werden die Makrophagen angezogen, damit sie die Mikroorganismen abfangen. Zudem sind Makrophagen von großen Nutzen bei der Antigenübermittlung an die Lymphozyten. Erst vor kurzer Zeit wurde den Makrophagen eine zentrale Koordinations- und Steuerfunktion für die Wundheilung zugeschrieben. Darüber hinaus werden weitere Makrophagen angezogen, die Fibroblastenvermehrung angeregt und dadurch wird die Neubildung von Blutgefäßen veranlasst (Blank I., 2007, S. 21).

4. Proliferative Phase

Damit zur Defektauffüllung neues Granulationsgewebe aufgebaut wird, entsteht in der zweiten Wundheilungsphase die Zellproliferation. Ebenso haben die endogenen und exogenen Faktoren eine hohe Wertigkeit bei der Ausbildung und Reifung des Granulationsgewebes. Charakteristisch für diese Phase ist die Entwicklung von hellroten, glasig-transparenten Körnchen (lat. Granula) an der Oberfläche. Aus jedem dieser Körnchen entspringt ein Gefäßbäumchen mit unzähligen feinen Kapillaren, welche durch Gefäßneubildung entstanden sind. Die Kapillaren umbiegen sich schlingenförmig an der Oberfläche und lagern an ihnen das neue Gewebe an (Blank I., 2007, S. 21).

Granulationsgewebe besteht hauptsächlich aus Gewebsmakrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten, versehen mit einer Matrix aus Kollagen, Glykosaminoglykanen (Hyaluronsäuren) und Glykoproteinen. Um das Wachstum von Blutgefäßen, durch Sprossungs- oder Spaltungsvorgänge aus bereits vorgebildeten Blutgefäßen im Wundgebiet zu fördern, ist die Grundlage ein sauberer Wundgrund. Durch traumatische Einwirkungen können die Kapillaren leicht verletzt werden, da sie zu wenig robust sind. Nach der Angiogenese entsteht die

Bindegewebsneubildung, durch die Fibroblasten. Fibroblasten werden nicht mit dem Blutkreislauf in die Wunde befördert. Durch Wachstumsfaktoren angezogen, wandern sie aus dem ortsständigen Gewebe, das verletzt wurde. Das durch die Blutgerinnung entstandene Fibrinnetz wird nun von den Fibroblasten als Matrix benutzt. Wird dieses sogenannte Gerüst (Matrix) nicht mehr benötigt, so wird es durch Fibrinolyse abgebaut. Zur Einrichtung der extrazellulären Matrix werden neue Matrixproteine gebildet. Fibroblasten stellen Kollagen her, welche zu Fasern ausreifen und auf diese Weise das neuentstandene Granulationsgewebe festigen. Essentiell für die Kollagensynthese und Kapillarsprossung ist die Anwesenheit von Vitamin C, Kupfer und Eisen. Matrixmetalloproteinasen (MMPs) sind vereinfacht gesagt Enzyme, die den Aufbau von Granulationsgewebe begünstigen und nebenbei nekrotisches Gewebe abbauen. Durch den Anstieg der Zellzahl wird neues Granulationsgewebe gebildet und die typisch dunkelrosa Farbe entwickelt sich durch die Gefäßausstattung.

5. Epithelisierungsphase

In der Epithelisierungsphase oder auch reparative Phase genannt, kommt es zur Ausreifung der kollagenen Fasern. Granulationsgewebe wird zunehmend wasser- und gefäßärmer, festigt sich und bildet sich zu Narbengewebe um. Dabei entsteht eine Wundkontraktion. Die Fibroblasten sind mit ihrer Aufbauarbeit am Ende und wandeln sich teilweise zu Fibrozyten und teilweise in Myofibroblasten um. Der Myofibroblast ähnelt den Zellen der glatten Muskulatur, aufgrund der Fähigkeit sich zusammenziehen zu können. Mit diesen Abläufen kann die Epithelisierung beginnen. Vom Wundrand beginnend überhäuten die neu gebildeten Keratinozyten das Granulationsgewebe. Es entsteht vorübergehend ein Epithelrasen. Die Migration der Wundrandepithelien ist an die Auffüllung des Gewebedefektes durch das Granulationsgewebe gebunden. Nekrosen, Senken, Wundkrater oder Hypergranulationen stellen unüberwindbare Hindernisse dar, da Epithelzellen keinerlei Bereitschaft zeigen abzustiegen. Sie benötigen eine glatte, feuchte und gut durchblutete Kriechfläche. Nach ungefähr drei Wochen ist die Epithelisierungsphase abgeschlossen. Die Wunde erreicht ihre maximale

Zugfestigkeit, jedoch erst nach ungefähr acht Wochen. Die Reifung bzw. der vollständige Umbau des Narbengewebes dauert Monate bis Jahre. Zuerst sinkt die Narbe etwas ein, bis sie schlussendlich verblasst. Diese letzte Phase wird als Remodellierungsphase bezeichnet, in der es zur Umstrukturierung der kollagenen Fasern kommt (Vasel-Biergans A., Probst W., 2011, S. 19-21).

3 Was ist Hyaluronsäure?

Hyaluronsäure ist eine Substanz die sich natürlich im Organismus befindet und den Wasserhaushalt im Gewebe reguliert. Sie ist eine klare, zähe Flüssigkeit die von den Fibroblasten gebildet wird und sich durch eine besonders hohe Wasserbindungsfähigkeit auszeichnet. Die Eigenschaft Wasser an sich zu binden spielt eine wichtige Rolle im Heilungsprozess bei Wunden. HS ist ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix, präsent als langkettiges, lineares Polysaccharid mit multifunktionalen Aufgaben. Hyaluronsäure ist ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Organismus. Sie kommt in der Haut sowie in der Grundsubstanz des Bindegewebes, als auch im Corpus vitreum des Auges, im Knochen, Knorpel sowie in der Synovialflüssigkeit der Gelenke, wo es als „Schmierstoff“ dient, vor.

Ihr Anwendungsspektrum ist sehr vielseitig und findet ebenfalls in der ästhetischen Medizin, zur Hautverjüngung oder Faltenreduktion, Verwendung. Aber auch im Bereich der kosmetischen Dermatologie, zeigt Hyaluronsäure eine hervorragende wasserbindende Eigenschaft (bis zu sechs Liter Wasser pro Gramm). Da im zunehmenden Alter der natürliche Hyaluronsäuregehalt abnimmt, und es folglich zu einem Feuchtigkeits- und Elastizitätsmangel kommt, besticht die Hyaluronsäure auch hier durch ihre Fähigkeiten (Hoffmann K., Altmeyer P., 2007, S. 77-79).

Die Entdeckung der Hyaluronsäure

Im Jahre 1934 wurde die Hyaluronsäure erstmals von zwei Medizinern erwähnt. Karl Meyer und John W. Palmer von der Columbia University entdeckten die viskose durchsichtige Flüssigkeit im Glaskörper eines Rinderauges. Aufgrund ihrer

physikochemischen Eigenschaften (hyalos [griech.-lat.] durchscheinend, glasartig) und dem Vorhandensein einer Uronsäure, gaben Palmer und Meyer ihr den Namen. Zudem wurden das Vorkommen eines Aminozuckers und das Fehlen von Sulfatierungen in der von ihnen isolierten Substanz nachgewiesen.

Die vergangene Entdeckung sollte noch bahnbrechende Folgen mit sich bringen, die bis in die derzeitige Forschung hineinreichen. Die damalige Veröffentlichung im Journal of Biological Chemistry im Jahre 1934, von Palmer und Meyer, wurde mehrfach zitiert und zählt unter Hyaluronsäure Forschern als Klassiker. Carl Mörner befasste sich bereits 1894 gründlich mit den Flüssigkeiten des Auges. Sein Interesse galt jedoch den Proteinen der Augenflüssigkeiten. Ferner wurde dieses Polysaccharid aus vielen anderen Geweben, wie zum Beispiel aus der Nabelschnur vom Tier, Synovialflüssigkeit, Hahnenkämmen und von Affenvorhaut gewonnen. Aufgrund dieser analytischen Arbeiten von Carl Mörner gelang es Meyer und Palmer diese Substanz genauer zu charakterisieren. Im Jahre 1986 schlugen Balazs und Mitarbeiter den Namen Hyaluronan für das Molekül vor, unabhängig davon, ob die Hyaluronsäure oder ihre Salze (die Hyaluronate) gemeint waren (Trommer H., Neubert R., 2016 S. 8).

3.1 Die Wirkung von Hyaluronsäure in den unterschiedlichen Wundheilungsprozessen

Hyaluronsäure besitzt in den einzelnen Phasen der Wundheilung unterschiedliche Eigenschaften. In der **Entzündungsphase**, im Anschluss an eine Verletzung, ist eine hohe Hyaluronsäurekonzentration im Gewebe charakteristisch. Mittels Hyaluronsäure- Rezeptoren kommt es zur Zytokinenanreicherung im Wundgebiet. Durch die Anreicherung werden die Makrophagen bei der Wundreinigung unterstützt.

In der **Granulationsphase** begünstigt Hyaluronsäure die Mitose und Migration sowie die Neoangiogenese. Zudem lässt sich ein guter Feuchtigkeitsspiegel in der Wunde beobachten, aber auch bei starker Exsudation kann Hyaluronsäure bis zum 3000-Fachen ihres Eigengewichtes an Sekret aufnehmen. Durch die Degradation

der Hyaluronsäure entsteht eine niedermolekulare Form, wodurch es zur schnelleren Einsprießung von neuen Blutgefäßen ins Granulationsgewebe und somit zur Verbesserung der Wundsituation durch Zunahme von Nähr- und Sauerstoff kommt.

In der **Epithelisierungsphase** schützt Hyaluronsäure die Proliferation der Keratinozyten, wie es auch in der Reepithelisierung zu beobachten ist.

Durch eine hyaluronsäurereiche Matrix, wird die Kollageneinlagerung vermindert und es entsteht weniger Narbenbildung (Hoppe H., 2006, S. 26-30).

Hyaluronsäure scheint einen günstigen Einfluss auf chronische Wunden mit Wundheilungsstörungen zu haben (Vasel-Biergans A., Probst W., 2011, S. 137).

3.2 Hyaluronsäurehaltige Wundtherapeutika

Folgend werden die verschiedenen auf den Markt existierende hyaluronsäurehaltige Wundtherapeutika vorgestellt, und deren Anwendung im Nachhinein näher erläutert.

3.2.1 Mikrogranulate

Mikrogranulate sind Kombinationsprodukte, die aus dem Produkt HYAFF und Natriumalginat bestehen. Speziell in der Entzündungsphase, ist die Verbindung mit einem Alginat hervorragend zur Wundreinigung geeignet. Wenn das Mikrogranulat mit Wundsekret in Berührung kommt, entsteht ein hydrophiles Gel. Zu Beginn der Behandlung ist meist eine erhöhte Sekretion zu beobachten. Das Produkt hebt sich durch die ausgezeichnete wundreinigende Wirkung hervor. Zudem fördert es die Bildung von Granulationsgewebe, welche auch bei freiliegenden Sehnen beobachtet wurde (Hoppe H., 2006, S. 28).

Hyalogran® besteht aus Hyaluronsäure und Natriumalginat. Es handelt sich um ein steriles streufähiges Mikrogranulat. Nach der Wundreinigung wird Hyalogran® in einer Schichtdicke von circa 3 mm auf den Wundgrund aufgestreut.

Die Wunde sollte nicht zu dicht ausgefüllt werden, da das Granulat nach Exsudataufnahme quillt. Danach sollte die Wunde mit einem Sekundärverband abgedeckt werden. Dazu eignet sich am besten ein absorbierendes Wundkissen zur verbesserten Exsudataufnahme. Zudem kann Hyalogran® bei stark sezernierenden Wunden mit Hydrofasern oder Alginatprodukten kombiniert werden um die Tragedauer des Verbandes zu verlängern. Hyalogran® kann maximal vier Tage auf der Wunde verbleiben und lässt sich gewebeschonend anhand einer Wundspüllösung aus der Wunde entfernen (Voggenreiter G., Dold C., 2004, S. 49).

3.2.2 Faserform

Die Faser besteht zu 100% aus HYAFF und ist somit vollständig resorbierbar. „Für die Wundheilung eingesetzte HS liegt in veresterter Form vor. Die Veresterung erfolgt mit Alkohol, je nach Grad der Veresterung wird die HS langsam oder schnell abgebaut. Das industriell hergestellte Produkt wird als HYAFF bezeichnet“ (Hoppe H., 2006, S. 28).

Durch Kontakt mit Wundexsudat bildet sich ein Gel, wodurch ein hyaluronsäurereiches, physiologisches Wundklima erreicht wird. Durch das entstandene Wundklima wird ein autolytisches Débridement gefördert. Die Proliferation und Neoangiogenese wird stimuliert (Hoppe H., 2006, S. 28).

Hyalofill® ist ein Faserfließ und lässt sich aufgrund seiner Struktur gut an die Wundform anpassen. Nach der Wundreinigung sollte die Faser so appliziert werden, dass es den gesamten Wundgrund auskleidet. Wie bei Hyalogran® kann auch Hyalofill® mit Aquacel® bei stark nässenden Wunden kombiniert werden, um ein besseres Exsudatmanagement zu erreichen. Dabei muss zuerst Hyalofill® und als zweite Lage Aquacel® (Hydrofaser) aufgebracht werden. Bei zu trockenen Wundverhältnissen, kann der Wundgrund vor Applikation von Hyalofill® mit physiologischer Kochsalzlösung oder Aqua bidestillata angefeuchtet werden. Als Sekundärverband können, wie bei Hyalogran®, Hydrokolloide oder Schaumstoffverbände verwendet werden. Hyalofill kann bis zu drei Tagen an der

Wunde verbleiben und der Verbandswechsel richtet sich nach Wundzustand und Exsudationsstärke. Hyalogran® und Hyalofill® sollte nicht bei infizierten Wunden verwendet werden oder bei Überempfindlichkeit gegen das Produkt oder deren Bestandteilen (Voggenreiter G., Dold C., 2004, S. 49).

3.2.3 Spray

Das Spray besteht aus 0,2% biofermentiertem Hyaluronsäure-Natriumsalz in einer Ringerlösung und enthält keine Konservierungsmittel. Die Verwendung kann ab der Granulationsphase erfolgen und führt zu einer Heilungsbeschleunigung.

[TEXTUS] HEAL®

Das Spray dient zur lokalen Anwendung bei ausschließlich sauberen und infektionsfreien Wunden. Es fördert die Neubildung von Granulationsgewebe und Epithelgewebe und eignet sich hervorragend bei Wundstagnation.

Die Applikation erfolgt über zwei bis drei Sprühhübe direkt auf die saubere infektionsfreie Wunde. Anschließend wird die Wunde mit einem sterilen Feuchtverband abgedeckt. Damit es zu keiner Austrocknung kommt, ist es von Bedeutung die Wundumgebung als auch die Wunde selbst durch einen semipermeablen Verband abzudecken.

[TEXTUS] HEAL® ist frei von tierischen Bestandteilen und bislang noch keine Nebenwirkungen dokumentiert. Nach Anbruch kann das Produkt 12 Wochen, auch Patientenübergreifend verwendet werden. Bei der Verabreichung des Sprays sollte der Mindestabstand zur Wunde ca. 15 cm betragen und ein Wundkontakt mit der Flasche vermieden werden. Bei Benetzung gesunder Hautareale wird das Gewebe dabei nicht geschädigt. Durch eine kontraindizierte Anwendung in der Reinigungsphase kann es zu einer Verschlechterung der Wunde aufgrund einer Bakterienproliferation führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Antiseptika ist kontraindiziert (Biocell, 2016).

3.2.4 Creme

Auf dem Symposium der „World Union of Wound Healing Societies“, am 12. Juli 2004 in Paris, wurde die Kombination des antibakteriell wirkenden Silbersulfadiazins mit der für die Reparaturmechanismen der Haut essenziellen Hyaluronsäure vorgestellt. Prof. Philipp Humbert berichtet zu Beginn des Symposiums, dass ein sehr großes Interesse an der Stimulation und Steuerung von Wundheilungsprozessen bestehen würde. Typisch für Verbrennungen und traumatische Wunden ist die Vernichtung der funktionierenden Körperoberfläche sowie der kutanen Hülle, wodurch die Barriere für eine bakterielle Besiedelung frei wird. Dadurch entsteht eine Wundheilungsverzögerung oder sogar Unterbrechung der Heilungsprozesse und somit eine Vertiefung der kutanen Wunde aus der eine schlechtere Narbenbildung resultiert. Für den Patienten bedeutet das folgewidrige Schmerzen, die sie auf sich nehmen müssen. Wie Prof. Daniel Wassermann in Paris betonte, sind gerade Verbrennungen 2. und 3. Grades, sowie traumatische Wunden, mit einem hohen Infektionsrisiko verbunden und müssen daher mit Antiinfektiva versorgt werden. Nicht verschmutzte Wunden und oberflächliche Verbrennungen sind in der Regel, nicht infektionsgefährdet und bedürfen meist einem neutralen Wundverband. Liegt aber eine Verschmutzung, Infektion oder erweiterte, tiefe Verbrennung vor, sollte mit einer wirksamen antibakteriellen Lokalbehandlung begonnen werden. Dafür eignen sich zum Beispiel Wirkstoffe auf Silberbasis. Die hervorragende antimikrobielle Wirkung von Silber wird schon lange in der Literatur beschrieben. Zum medizinischen Standard, in der Vorbeugung und Lokalbehandlung von akuten-chronischen Wunden und Verbrennungen, zählen heute Silber und Silberverbindungen, wie der Silbersulfadiazin-Komplex. „Silber Ionen wirken gegen eine breite Reihe von Bakterien, Pilzen und Viren, darunter zahlreiche gegen Antibiotika resistente Bakterien, wie z.B. meticillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) und vancomycin-resistente Enterococci (VRE)“ (MacGregor L., 2012, S. 5). Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte keine Resistenzentwicklung der bakteriellen Erreger bei Silbersulfadiazin dokumentiert werden. Der Vorteil dieser Verbindung liegt nicht in der hohen Wirksamkeit, sondern auch in der guten Verträglichkeit, da sie nur zu einem geringen Grad von der Haut absorbiert wird. Ein kleiner Nachteil bei der Verwendung von Silbersulfadiazin ist

die protrahierte Reepithelisierung der Wunde. Dabei ist es von enormer Bedeutung die Wundheilung durch Beifügen eines passenden Wirkstoffes, wie etwa die Hyaluronsäure, zu beschleunigen (Gisela S., 2004, S.1-3).

lalugen® Plus, Creme

Besteht aus einem Präparat, das die Vorzüge von Hyaluronsäure und Silbersulfadiazin verbindet.

Diese wird zur Infektionsprophylaxe und zur Behandlung von Haut- und Wundinfektionen, Ulzera, Abschürfungen sowie bei Verbrennungen eingesetzt.

Speziell bei ausgedehnten Verbrennungen 2. und 3. Grades, Ulcus cruris, als auch Wunden im After wie zum Beispiel Analfissuren und Wunden nach Hämorrhoidektomie, findet die Creme Verwendung.

Vor der Anwendung von lalugen® plus muss nekrotisches Gewebe entfernt werden. Sie sollte in einer Schicht von gut 2-3 mm Dicke unmittelbar auf die Verletzung aufgetragen werden. Die Creme wird einmal täglich aufgetragen und mit einer sterilen Wundaufgabe zugedeckt. Nach erneuter Applikation sollten Cremereste gründlich mit destilliertem Wasser oder mit einer isotonischen Salzlösung entfernt werden.

lalugen® Gaze

Die Gaze wird ebenfalls alle 24 Stunden erneuert. Je nach Wundoberfläche werden eine oder mehrere Gazen aufgetragen. Sie muss zusätzlich mit einer sterilen Gaze bedeckt und fixiert werden.

Bei Sonnenexposition sollte die behandelte Stelle durch einen Verband geschützt werden, da sich sonst die Haut grau verfärben kann. Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Sulfonamide ist die Anwendung kontraindiziert.

Vorsicht geboten ist bei Niereninsuffizienz und Leberparenchymschäden, da Sulfadiazin nephro- und hepatotoxisch wirken können. Während einer

Langzeitbehandlung wird empfohlen, die Leukozytenzahl zu kontrollieren, da es ferner zu einer Blutbildstörung wie einer Leukopenie kommen kann (IBSA, 2008).

3.2.5 Gel

Hyiodine® ist ein Medizinprodukt, das entwickelt wurde um anspruchsvolle chronische, nicht oder schwer heilenden Wunden zu behandeln. Aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse über den natürlichen Hauterneuerungsprozess befindet sich die Behandlung diffiziler und chronischer Wunden in einem gänzlich neuen Vorgang.

Das Gel nutzt die hervorragenden Regenerationseigenschaften der Hyaluronsäure (Hyaluronat). Nachdem Hyiodine® auf die zu behandelnde Stelle aufgetragen wurde, zieht die Hyaluronsäure das Exsudat aus der Wundfläche an sich und gleichzeitig werden Wachstumsfaktoren und Nährstoffe aus den gesunden Bereichen angeregt und verstärkt an der Wundoberfläche aktiviert. Dadurch erfolgt eine Zusammenstellung dieser essentiellen Substanzen in der Wunde, wodurch der Heilungsprozess erheblich beschleunigt wird. Auch wird ein natürlich feuchtes Milieu durch die Hyaluronsäure in der Wunde gebildet das zur Erneuerung und zum Wachstum der Hautzellen beiträgt.

Ein weiterer Inhaltsstoff von Hyiodine® ist Jod. Dieser im Präparat enthaltende Jod-Komplex, ermöglicht es Hyiodine® auch an infizierten Wunden anzuwenden. Durch diesen Komplex wird die Hyaluronsäure stabilisiert und gleichzeitig die Aufspaltung der Hyaluronsäure durch die bakteriellen Enzyme verhindert. Da die zugesetzte Menge an Jod sehr gering gehalten wird, besteht kein Risiko für den Patienten eine allergische Reaktion zu erleiden.

Hyiodine® wird bei Diabetes bedingten Fußgeschwüren, Ulcus cruris arteriell und venös, Dekubitus, Fistelbildung, Schnitt- und Schürfwunden, bei Verbrennungen Grad II a+b, sekundär heilenden Wunden, stagnierenden Wunden sowie nach Operationen zur Wundpflege, angewendet.

Bei kleinen Wunden kann das Produkt direkt mittels einer sterilen Spritze appliziert werden. Der Verbandswechsel beträgt bis zur vollkommenden Abheilung ein- bis

dreitägige Intervalle. Bei Fisteln oder Wunden die größer als 4 cm² sind, wird empfohlen eine Wundauflage wie z.B. sterile Gaze, Textilverbundstoffe oder Alginat, in Hyiodine® zu tränken. Der Stoff oder die Gaze sollte mit den Fingern gut durchgeknetet werden, damit das Präparat ausreichend mit Hyiodine® gesättigt wird. Wenn das Präparat zusammengedrückt wird, sollte etwas Hyiodine® entweichen. Die empfohlene Menge variiert, je nach benutzter Stoffgröße. So sollte bei einem Quadrat der Größe 5x5 cm 2 ml Hyiodine®, 5 ml bei einer Größe von 7,5x7,5 cm, sowie 7-8 ml bei 10x10 cm großen Defekten, verwendet werden. Die Wunde sollte mit der Wundauflage vollständig bedeckt werden. Anschließend wird es empfohlen, je nach Sekretproduktion der Wunde, einen saugenden Sekundärverband zu verwenden (Contipro Pharma, 2012).

4 Ergebnisse & Diskussion

In diesem Kapitel werden zwei humane Studien, zwei veterinäre Artikel und ein humaner Artikel vorgestellt, anhand derer der Einfluss der Hyaluronsäure auf die Wundheilung ersichtlich wird. Im Anschluss dazu werden die aufgestellten Hypothesen diskutiert.

4.1 Vorstellung der Studien, Artikeln und einem Fallbeispiel

4.1.1 Studie 1

„Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin“

(Meaume S., Ourabah Z., Romanelli M., Manopulo R., De Vathaire F., Salomon D., Saurat JH., 2008)

Inhalt

In dieser Studie wird der Effekt eines Hydrokolloidverbands in Kombination mit Hyaluronsäure (HC + HA) und dem Effekt des Hydrokolloidverbands (HC) gegenübergestellt.

Methode

Es handelte sich um eine offen gestaltete Studie in der 125 Patienten, leidend an Ulcus cruris venosum oder Mixtum, willkürlich in zwei Gruppen eingeteilt und deren Resultate im Nachhinein gegenübergestellt wurden. Die Behandlungsdauer betrug 42 Tage. Das Hauptaugenmerk der Studie lag in der Verkleinerung des Wundgebiets. Weitere Kriterien waren der Zustand des Wundgrundes, die umgebene Haut sowie bestehende Symptome wie Schmerz und Juckreiz.

Resultat

Nach 42 Tagen konnte bei 15 Patienten, die mit HC+HA behandelt wurden eine Reduktion der Wundgröße von 90% erzielt werden. In der Kontrollgruppe welche mit HC therapiert wurden, sind es lediglich sieben Patienten. Grundsätzlich wird aus dieser Studie kein signifikanter Unterschied in den beiden Behandlungsmöglichkeiten ersichtlich.

4.1.2 Studie 2

„Multicenter clinical trial on the performance and tolerability of the Hyaluronic acid-collagenase ointment for the treatment of chronic venous ulcers: a preliminary pilot study“

(Gravante G., Sorge R., Giordan N., Georgescu SR., Morariu SH., Stoicescu I., Clatici V., 2013)

Inhalt

Das Débridement von Wunden ist bei der Behandlung chronischer Wunden von enormer Bedeutung. Mittels einer Pilotstudie untersuchen Gravante G et al. die Wirkung einer Salbe, von Bionect Start®, bei chronisch venösen Ulcera. Es erfolgt eine Beurteilung der Wirkung und Verträglichkeit einer neu zusammengestellten Salbe bestehend aus Kollagenase und Hyaluronsäure.

Methode

Hundert Patienten mit einem chronisch venösen Ulcera CEAP 6 (Klassifikation der chronisch venösen Insuffizienz), die seit mindestens sechs Monaten bestehend ist, werden in die Studie miteinbezogen. Die Salbe wird täglich verabreicht und am fünften, zehnten, fünfzehnten und zwanzigsten Tag kontrolliert. Zu Behandlungsbeginn wird das nekrotische Wundgebiet mittels eines vorgegebenen Gitterrasters bemessen, sowie das Vorhandensein eines Erythems dokumentiert. Der prozentuale Anteil der Probanden mit einer kompletten Lösung des nekrotischen Wundareals stellt das primär zu erzielende Ergebnis der Studie dar. Zu den sekundären Zielen zählen: die Zeit der vollständigen Heilung, die Reduktion der Läsion, die Abwesenheit nekrotischen Gewebes als auch die Verhinderung von Geruch, Erythema, Feuchtigkeit und anderen Vorkommnissen.

Resultat

Nach Abschluss der Therapie erreichten alle Patienten ein komplettes Débridement des nekrotischen Areals sowie eine signifikante Reduktion der Wundgröße. Nur bei zwei Patienten entwickelte sich während der Behandlung ein Beinödem.

Aus dieser Studie wird ersichtlich, dass die Kombination von Kollagenase und Hyaluronsäure als sicher und effektiv bei der Behandlung von chronisch venösen Ulzera gilt.

4.1.3 Artikel 1

„Hyaluronsäurederivate zeigen sehr positive Effekte bei der Behandlung chronischer Wunden“

(Hoppe H., 2006)

Inhalt

Der Artikel zeigt auf, dass verschiedene Arten der Beuteltiere ausgeprägte Hautfalten besitzen, die Zitzen. An diesen saugen sich die unreifen Jungtiere fest und werden über mehrere Wochen herumgetragen. Dadurch wurde es Wissenschaftlern möglich, ohne chirurgischen Eingriffen Untersuchungen an den Feten vorzunehmen.

Methode

Für diese Untersuchungen wurde das Kurzschwanzopossum gewählt, welches sich sehr gut dafür eignete, da nachgewiesen werden konnte, dass während der Embryonalentwicklung Hautdefekte narbenfrei abheilten. Weitere Untersuchungen wurden auch an Schafen, Affen und Nagetieren durchgeführt, bei diesen dasselbe Ergebnis zu beobachten war.

Resultat

Die Untersuchungen der unterschiedlichen Tiere führten zum selben Ergebnis. Besonders interessant an diesem Resultat ist, dass bis zum Ende des zweiten

Trimesters der Embryonalentwicklung die Wunden narbenfrei abheilen. Dieses Ergebnis, welches im selben Maße auf den Menschen zutrifft, ist von beachtenswerter Bedeutung, da eine vollständige Erholung des Gewebes beobachtet werden konnte und die Ursache dafür eine hohe Konzentration an Hyaluronsäure ist.

4.1.4 Artikel 2

„Lokale Therapie Hyaluronsäure fördert die Heilung von Wunden“

(Ärzte Zeitung Nr. 212 vom 20.11.1998, Seite 11 / Medizin/Wissenschaft)

Inhalt

Chronisch schlecht heilende Wunden stellen bei chirurgischen und auch bei internistischen Patienten noch immer ein potentiell Problem dar. Dr. Martin Koschnick, beschreibt in einem Artikel der Ärzte Zeitung, dass lokal angewandte Hyaluronsäure bei diesen Patienten aber auch bei Patienten die an Diabetes leiden, die Wundheilung beschleunigen könnte.

Bei Feten im ersten und zweiten Trimester heilen Wunden ohne Narbenbildung ab. Bei der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallheilkunde in Berlin berichtet Koschnick über die Besonderheit der fetalen Wundheilung. Im Unterschied zu den Erwachsenen ist bei den Feten ein auffällig hoher extrazellulärer Hyaluronsäure-Spiegel im Wundbereich aufgetreten. Weshalb die Vermutung entstand, dass lokal verabreichte Hyaluronsäure die Wundheilung positiv beeinflussen kann. Ebenso konnte bei an Diabetes Erkrankten, die annähernd ein Drittel der Patienten mit Wundheilungsstörungen ausmachen, nachgewiesen werden, dass die Bildung von Hyaluronsäure gestört ist.

Methode

Die vorliegende Studie ist veterinären Ursprungs und untersucht die Wirkung der Hyaluronsäure an Ratten mit Defektwunden sowie diabetischer Ratten.

Resultat

„Nach In-vitro-Studien mit Hyaluronsäure sind unter anderen eine Zunahme von Phagozytose, die Proliferation von Fibroblasten, die Freisetzung von Zytokinen, Zellmigration, Angiogenese und Kollagensynthese wichtige Faktoren der Wundheilung“ (Koschnick, 1998, S. 11). Eine unzweifelhafte Wirkung der örtlich verabreichten Hyaluronsäure, speziell bei Ulcus cruris und Laparatomiewunden, konnte in mehreren Krankheitsfällen und Einzelfallstudien belegt werden. Anhand der Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass bei Ratten mit Defektwunden, gesunden Ratten als auch bei diabetischen Ratten die Granulation und Epithelisierung der Wunden durch Hyaluronsäure bedeutsam beschleunigt werden konnte. Das Ergebnis einer fein geweblichen Untersuchung erbrachte mit Hyaluronsäure eine festere (dichtere) Matrix und einen höheren Anteil an Kollagen. Durch die hohe Wasserbindung, die zum Aufquellen der Wunde führt, kommt es zu vermehrten Zellinteraktionen im Wundheilungsprozess. Zudem beeinflusst Hyaluronsäure den Wundheilungsverlauf über angiogenetische Faktoren positiv (Koschnick, 1998, S. 11).

4.1.5 Artikel 3

„Hyaluronsäurederivate zeigen sehr positive Effekte bei der Behandlung chronischer Wunden“

(Dr. Heinz-Dieter Hoppe, 2006)

Inhalt

In der Wundheilung zeigt Hyaluronsäure eine beachtenswerte Leistung. Hoppe beschreibt in dem Artikel, dass sich Hyaluronsäure ebenfalls hervorragend als Aufwachs-Support bei Zellkultivierung (engl. tissue Engineering) für die Kultur von Chondrozyten, Fibroblasten und Keratinozyten eignet. Hyaluronsäure dient als Trägermaterial zur Fibroblasten- und Keratinozytenübertragung.

Method

Mittels einer kleinen Vollhautbiopsie, von ca. 8 mm Durchmesser, werden autologe humane Fibroblasten und/oder Keratinozyten im Labor kultiviert. Dabei befinden sich die kultivierten Zellen der Fibroblasten innerhalb einer dreidimensionalen ungewebten HYAFF-Matrix. Die kultivierten Zellen der Keratinozyten befinden sich auf einer HYAFF Membran. Dieses Kulturverfahren dauert circa drei bis vier Wochen, in welchem dann anhand eines hyaluronsäurehaltigen Trägermediums die Zellen transplantiert werden. Anschließend wird die Hyaluronsäure über die Haut aufgenommen und übrig bleiben die autologen applizierten Zellen, die die Produktion von Fibroblasten und/oder Keratinozyten stimulieren. Zum Teil wachsen auch die Keratinozyten und Fibroblasten ein. Dieses Verfahren (Dermisersatz und Epidermisersatz) wird unterdes von einer italienischen Firma angeboten, die sehr gute Ergebnisse bei Verbrennungen, chronischen und diabetischen Fußulzera erzielte.

Result

Die Ergebnisse dieser oben beschriebenen Methodik werden in dem Artikel an Hand eines Fallbeispiels erkennbar. Piatek et al. (1999) beschreiben eine 61-jährige Patientin welche nach mehrmaliger Verödung von Besenreißervarizen ein Ulcus entwickelte. Innerhalb weniger Wochen vergrößerte sich die Wunde auf 5x4 cm. Zu Beginn der Behandlung wurde ein Débridement durchgeführt, mit anschließender Faszektomie der Wunde. Darauffolgend wurde eine einmalige Vakuumversiegelung angebracht, nach Entfernung dessen eine Wundkonditionierung mit Hyalofill® erfolgte. Am 20. Tag der Behandlung wurde ein autologes Keratinozytentransplantat auf einer Hyaluronsäureestermembran transplantiert. 12 Tage später zeigten sich die ersten Epithelinseln. Die vollständige Epithelisierung des Defektes erfolgt am 34. Tag nach der Transplantation.

4.1.6 Fallbeispiel

Aufnahmestatus-Lebensgewohnheiten

Anamnese erfolgte durch:

- Befunderhebung
- Befragung des Patienten

Name: Franz H.

Geb.: 1928

Größe: 175 cm

Gewicht: 71,3 kg

Mobilisation: selbstständig, bei längeren Strecken wird der Rollator verwendet.

Betreuungssituation: teilweise selbstständig, mobile Fußpflege kommt einmal pro Monat, Herr H. wird 2-3x wöchentlich beim Duschen von der Enkelin unterstützt, mit anschließenden Verbandswechsel

Psychosozial: gute Compliance, positive Lebenseinstellung

Lebensgewohnheiten:

Nikotin: nein

Alkohol: keinen

Früher: regelmäßiger Freizeitsport (Wandern)

Heute: Tägliche Spaziergänge oder Radfahren am Ergometer

Ernährung / Flüssigkeitszustand:

- Hausmannskost

- Eiweißhaltige Kost (Joghurt, div. Milchprodukte)
- Ca. 1,5 L pro Tag, z.B. Wasser oder Säfte

Vorerkrankungen:

- Kardiale Dekompensation bei Globalherzinsuffizienz mit mittelgradig eingeschränkter globaler systolischer Linksventrikelfunktion und pulmonaler Hypertonie
- Differentialdiagnostisch CTPH bei Z. n. mehrfachen TVT sowie Oberarmthrombose
- Postthrombotisches Syndrom rechts
- Z. n. PE bds. 3/15 mit Infarktpneumonie
- Intermittierendes Vorhofflimmern
- Linksschenkelblock
- Lakunärer Infarkt
- Chronische Niereninsuffizienz
- COPD
- Arterielle Hypertonie
- pAVK
- aktinische Keratosen

Diagnose: Ulcus cruris mixtum (Tibia anterior) wurde von einem Dermatologen / Venerologen diagnostiziert. Eine veranlasste MR-Angiographie der Becken- und Beinarterien, zeigt eine schlechte Unterschenkelsituation. Es besteht eine ausgeprägte generalisierte Gefäßwandirregularität, sowie eine hochgradige kurzstreckige Stenose im mittleren AFS Drittel links, zudem eine Abgangsokklusion der ATA bds. Die Entstehung dieser Wunde ist dem Betroffenen unbekannt. Kein traumatischer Hinweis.

Zustand der Wunde am 24.01.16 Wunddokumentationsbeginn

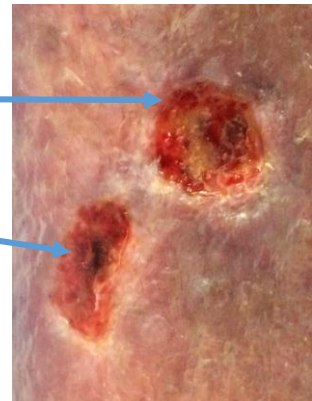
Lokalisation: Tibia anterior

Größe: I: 1,5x1,5 cm

II: 2x1,5 cm

Tiefe: I: 5 mm Substanzverlust

II: 3 mm betroffen



**Abbildung 1:
Wundzustand
24.01.2016**

G - Grund der Wunde

Tektonik: unregelmäßig aufgeworfen, Krater und Krypten

Granulation: Granulation, unter Hautniveau, leichte Verletzlichkeit, blassrote Struktur

Beläge: fibrinös

Epithelisierung: randständig vorhanden

R - Rand der Wunde

Tektonik: aufgeworfen, leicht überhängend, keine Fisteln/Taschen

Konsistenz: weich-derb

Hautstatus: Mazerationen, Blutungen, livide Verfärbung

E - Exsudation aus der Wunde

Menge: mäßig

Charakter und Farbe: fibrinös (zähflüssig - gelblich)

Geruch: geruchlos

I - Inflammation der Wundumgebung

Farbe: Livid, leichte Einblutungen (Petechien)

Temperatur: normal

Hautstatus: trocken

S - Subjektive Symptomatik

Intensität: Wundschmerz NAS 6

Charakter: elektrisierend

Der Wundzustand zeigte am **21 Februar 2016** einen persistierenden Fibrinbelag. Die Schmerzintensität gab der Betroffene mit NAS 8 an. Die Behandlung wurde mit folgenden, lokalen Behandlungskonzept durchgeführt um die kritische Kolonisation zu behandeln:

Wundgröße: I: 1,5 x 1,5 cm

II: 2 x 1,5 cm

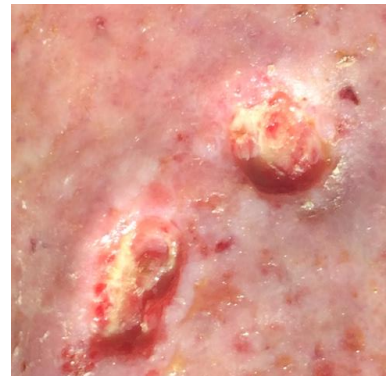


Abbildung 2:
Wundzustand 21.02.2016

- Desinfektion: Octenisept® (Einwirkzeit min. fünf Minuten)
- Mechanisches Débridement
- Wundfüller: Medihoney und Alginate (auf Wundgröße zugeschnitten)
- Wundabdecker: Allevyn non adhäsive®, befestigen mit zwei kurzen Streifen Micropore und darüber einen hochelastischen Netzschlauchverband

Nach wenigen Stunden der Verabreichung von Medihoney, äußerte der Betroffene starke Schmerzen am Bein. Der Betroffene nahm Analgetikum wie von seiner Hausärztin verordnet ein. Es folgten daraufhin weitere fünf Verbandswechsel an jedem dritten Tag. Die Wunden zeigten sich weiterhin stagnierend, weshalb am 11. März 2016 die Wundbehandlung auf das hyaluronsäurehaltige Produkt Hyiodine® umgestellt wurde, mit einem Verbandswechselintervall von drei Mal wöchentlich.

- Desinfektion: Octenillin® (10 Minuten Einwirkzeit), nachspülen mit Kochsalz
- Mechanisches Débridement
- Wundfüller: Hyiodine®
- Wundabdecker: Mepilex lite®, Fixierung mit hochelastischer Netzschlauchverband

Am **1. April 2016** ist eine deutliche Besserung mit zunehmender randständiger Epithelisierung der Wunden zu vernehmen. Der Betroffene gab ausschließlich während des mechanischen Débridement Schmerzen an, weshalb Herr H. zuvor immer eine Schmerztablette einnahm. Nach Verabreichung von Hyiodine® traten lt. Aussage von Herr H. keine Schmerzen mehr auf. Die Wunden wurden in einen kolonisierten Zustand geführt, weshalb die Lokalthherapie umgestellt wurde.

- Reinigung mit Polyhexanidlösung

Wundgröße: I: 1,3 x 1,3 cm

II: 1,2 x 0,7 cm



Abbildung 3:
Wundzustand
01.04.2016

Am **2. Mai 2016** zeigte sich bei **Wunde II** ein kompletter Verschluss durch Ersatzbindegewebe.



**Abbildung 4:
Wundzustand
02.05.2016**

Wunde I, epithelisierte deutlich im unteren Randbereich des Defektes. Ebenso ist ein wenig Granulationsgewebe ersichtlich.

Ab **19. Juni 2016** kam es zu einer massiven Stauungsdermatitis, wodurch viele kleine offene Läsionen im Wundumgebungsbereich von 15 x 15 cm entstanden. Nach dem Besuch eines Dermatologen wurde die Wundumgebung mit Octenisept® gereinigt, mit einer Cortisonsalbe behandelt und mit Sorbion S Sacht® trocken versorgt. Die Wunde selbst wurde weiter wie bisher versorgt.

Wundgröße: 1x1cm



**Abbildung 5:
Wundzustand
19.06.2016**

Nach drei Tagen dieser Behandlung zeigten sich schon erste Erfolge, die Umgebungshaut war nicht mehr so stark gerötet zudem war die Struktur nicht mehr so uneben und ödematös als zuvor. Nach weiteren sechs Tagen der Behandlung, zeigte sich eine vollständige Erholung des Umgebungsgebietes.

Am **13. Juli 2016** ist eine prägnante Wundverkleinerung sichtbar.

Wundgröße: 0,6x0,7 cm



**Abbildung 6: Wundzustand
13.07.2016**

Durch die Verwendung des hyaluronsäurehaltigen Produktes Hyiodine® konnte, seit Behandlungsbeginn (11.03.2016) bis zum letzten dokumentierten Standpunkt (13.07.2016) eine signifikante Verbesserung der Wunden erzielt werden. So kam es zu einer vollständigen Epithelisierung der Wunde II, sowie zu einer deutlichen Reduzierung der Wundgröße von Wunde I. Des Weiteren konnte eine vollständige Entfernung des Fibrinbelags auf dem Wundgrund beobachtet werden. Zudem kam es zu einer Beschleunigung der Granulationsphase.

Zusammenfassend lässt sich auch aus diesem Fallbeispiel erkennen, dass dieses verwendete hyaluronsäurehaltige Produkt (Hyiodine®), durchaus zur Behandlung therapieresistenter Wunden geeignet ist und positive Ergebnisse erzielt.

4.2 Diskussion der Hypothesen

Nach dem Vergleich der Studien und der Artikel ergeben sich folgende Erkenntnisse in Bezug auf die aufgestellten Hypothesen.

- (1) Hyaluronsäure beschleunigt die Wundheilungsprozesse
- (2) Hyaluronsäure führt zu einer geringeren Narbenbildung
- (3) Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an

Es zeigt sich, dass Hyaluronsäure die Wundheilung im Allgemeinen positiv beeinflusst. Dies wird vor allem durch die Reduktion der Wundgröße ersichtlich, wie aus der Studie 2, Artikel 2 als auch aus dem Fallbeispiel erkennbar wird. Hiermit wird die Hypothese 1 "Hyaluronsäure beschleunigt die Wundheilungsprozesse" bestätigt. Bei Studie 1 konnte das Ergebnis jedoch nicht eindeutig untermauert werden.

Artikel 1, bei dem es sich primär um einen veterinären Artikel handelt, der Kurzschwanzopossum, Affen, Schafe und Nagetiere einbezieht, führt zu einem vielversprechenden Ergebnis in Bezug auf die Narbenbildung. Im ersten und zweiten Trimester der Embryonalentwicklung, wird eine auffällig hohe Konzentration an HS nachgewiesen aufgrund welcher es zu keiner Narbenbildung kommt. Beachtenswert ist, dass dieses Resultat auch auf die Embryonalentwicklung des Menschen zutrifft. Bei Erwachsenen hingegen kann dieses Ergebnis nicht angenommen werden, da in dem Artikel Erwachsene nicht Gegenstand der Untersuchungen waren. Die zweite Hypothese „Hyaluronsäure führt zu einer geringeren Narbenbildung“ wird hier folglich nur teilweise bestätigt. Aufgrund der Aktualität des Fallbeispiels kann diesbezüglich keine Aussage getroffen werden.

In Hinblick auf die dritte Hypothese "Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an" kann kein eindeutiges Ergebnis evaluiert werden, da in Artikel 2 lediglich Ratten als Untersuchungsobjekt verwendet wurden. Eventuell kann eine Neubildung von Blutgefäßen auch beim Menschen angenommen werden. Um dies zu belegen, sind jedoch weitere Forschungen am Menschen notwendig. Da es aber in Studie 2 als auch im Fallbeispiel zu einer signifikanten Verkleinerung der Wunde

kam, kann daraus geschlossen werden, dass die Neubildung von Blutgefäßen mit Hyaluronsäure angeregt wird. Um dies jedoch eindeutig zu untermauern, bedarf es weiterer Empirie.

In Hinblick auf die gewonnenen Erkenntnisse kann die Forschungsfrage, "Welche Wirkung hat Hyaluronsäure auf die Wundheilungsprozesse von Ulcus cruris venosum", anhand der aufgestellten Hypothesen nur zum Teil beantwortet werden.

5 Resümee

Den analysierten Studien und Artikel zufolge ist die Behandlung mit Hyaluronsäure bei chronisch venösen Ulzera erfolgversprechend. Die Ergebnisse der miteinander verglichenen Studien und Artikel erlauben, Hyaluronsäure bei therapieresistenten Wunden zu empfehlen, da Hyaluronsäure die Wundheilungsprozesse nennenswert beschleunigt.

Trotz diesem Erfolg kommt die Therapie in Deutschland und Österreich aus verschiedenen Gründen bisher kaum zum Einsatz. In den USA und Großbritannien hingegen wird die Therapie stets durchgeführt (Hoppe H., 2008). Gründe hierfür, könnten an mangelnden Informationen, wenigen Fortbildungen oder Kongresse sein. Des Weiteren wird häufig auch eine fehlende Bereitschaft zur Veränderung wahrgenommen. Infolge dessen findet die Hyaluronsäure wenig Beachtung.

Auch könnten die Ursachen im Gesundheitssystem zu finden sein, da Hyaluronsäure haltige Wundtherapeutika im Unterschied zu konventionellen Produkten scheinbar kostspieliger sind. Auf den ersten Blick sind hyaluronsäurehaltige Produkte in der Anschaffung teurer, jedoch verkürzt sich die Behandlungsdauer, welche sich langfristig dann wiederum positiv auf die Kosten des Gesundheitssystems bzw. des Einzelnen auswirkt. Zudem wird der Leidensdruck der Patienten in Bezug auf die Schmerzen, den Zeitaufwand sowie Arzt- und Wundmanagementbesuche reduziert, da Hyaluronsäure die Wundheilung immens beschleunigt.

Erwähnenswert ist auch, dass Hyaluronsäure nicht nur zur lokalen Verabreichung angewandt wird, sondern auch als Trägermedium zur Kultivierung und zum

Aufwachs-Support von Keratinozyten und Fibroblasten dient. Speziell bei Verbrennungen, chronisch diabetischen Fußulzera, chronischen Ulzera etc. wird tissue Engineering immer interessanter. Wünschenswert wäre in Zukunft, dass Hyaluronsäure haltige Produkte stärker als Therapieoption für Hautdefekte in Betracht gezogen werden.

6 Literatur

Biocell Gesellschaft für Biotechnologie mbH. [TEXTUS] HEAL®.
http://www.biocell.de/deutsch/produkte_entwicklung/wundversorgung/textus-heal/
(23. März 2016)

Blank I. (2007). Wundversorgung und Verbandswechsel. Stuttgart. W. Kohlhammer Verlag

Bostelaar R. (HG.) (2006). Wundmanagement in der Klinik. Ein Ratgeber zum Umgang mit chronischen Wunden. Hannover. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG

Contipro Pharma (2012). Produktinformation Hyiodine. Tschechien

Gisela S. (2004). Aktive Wundheilung durch Hyaluronsäure. ARS MEDICI 21/2004

Gravante G. et al. (2013). Multicenter clinical trial on the performance and tolerability of the Hyaluronic acid-collagenase ointment for the treatment of chronic venous ulcers: a preliminary pilot study. Epub

Hartmann P. (2008). Kompendium. Wunde und Wundbehandlung. Heidenheim. Paul Hartmann AG

Hoffmann K., Altmeyer P. (2007). Ästhetische und plastische Operationen in der Dermatologie. Curriculum Ästhetik. Witten. W3L-Verlag

Hoppe H. (2006). Wund(er)mittel Hyaluronsäure. In: Die Schwester Der Pfleger 5/2006

IBSA (2008). Institut Biochimique SA. Ialugen. Lugano

Keller C., Glonn und Meike von der Mühlen (2010). Pflege konkret. Chirurgie Urologie Orthopädie. Hamburg. Urban& Fischer Verlag

Köther I. (2011). Altenpflege. Stuttgart. Georg Thieme Verlag KG

Koschnick M. (1998). Lokale Therapie. Hyaluronsäure fördert die Heilung von Wunden. In: Ärzte Zeitung Nr. 212, 1998

MacGregor L. (2012). Adäquate Anwendung von Silberverbänden bei Wunden. In: **Day K. (Hg.).** Internationaler Konsens. Konsens einer Expertengruppe. London. Wounds International.

Meaume S. et al. (2008). Efficacy and tolerance of a hydrocolloid dressing containing hyaluronic acid for the treatment of leg ulcers of venous or mixed origin. Epub

Panfil E., Schröder G. (Hg) (2015). Pflege von Menschen mit chronischen Wunden. Lehrbuch für Pflegende und Wundexperten. Bern. Hans Huber Verlag

Trommer H., Neubert R. (2007). Hyaluronsäure. Ein vielseitig pharmazeutisch einsetzbares Biomolekül. <http://www.storckverlag.de/wp-content/uploads/2012/06/Fortbildung-2007-12-Hyaluronsaeure.pdf> (2. März 2016)

Vasel-Biergans., Probst W. (2011). Wundversorgung für die Pflege. Ein Praxisbuch. Stuttgart. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Voggenreiter G., Dold C. (2009). Wundtherapie. Wunden professionell beurteilen und erfolgreich behandeln. Stuttgart. Georg Thieme Verlag

Wuppermann T. (1986). Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Heidelberg. Springer-Verlag