

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

**MEDIZIP™ versus Cutiplast™
bei primären Wunden –
gibt es Unterschiede im Heilungsverlauf ?
Eine prospektiv randomisierte Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Christian Hart
aus Regensburg

Würzburg, Oktober 2005

Referent: Prof. Dr. med. E.S. Debus

Koreferent: Prof. Dr. med. J. C. Becker

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 24. August 2006

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Allgemeiner Teil	3
2.1 Wundheilung	3
2.2 Wundinfektion	5
2.3 Zytokine	7
2.3.1 Chemokine	8
2.3.2 Inflammatorische Zytokine	10
2.3.3 TH ₁ -Zytokine	11
2.3.4 TH ₂ -Zytokine	12
2.3.5 angiogenetic-factors	15
2.3.6 colony-stimulating-factors	16
2.4 Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundheilungsstörung	19
2.5 MEDIZIP™ surgical zipper	22
2.6 Wunddokumentation und Beurteilung chirurgischer Wunden	25
3. Fragestellung	27
4. Methodik	29
4.1 Patientenkollektiv	29
4.2 Einschlusskriterien	29
4.3 Randomisierung	29
4.4 Wundverschluss und Verbandswechsel	30
4.5 MEDIZIP™ surgical zipper	30
4.6 Datenerhebung	32
4.7 Klinische Parameter	33
4.7.1 Risikofaktoren	33
4.7.2 Klinische Daten	33
4.7.3 Komplikations- und Reinterventionsrate	33

4.7.4 Systemische Entzündungsparameter im peripheren Blut	35
4.7.5 Zytokine und CRP im Wundsekret.....	35
4.7.6 Wundscoring	39
4.7.7 Computerassistierte Digitale Colorimetrie	40
4.8 Statistische Datenanalyse	41
5. Ergebnisse.....	43
5.1 Patientengut und Gruppenvergleich	43
5.1.1 Patientenkollektiv	43
5.1.2 Risikofaktoren	43
5.1.3 Art und Dauer der operativen Eingriffe, Indikationen und prä- und postoperative Liegezeit.....	44
5.1.4 postoperative Medikation	47
5.1.5 Stichprobengleichheit	48
5.2 Entzündungsparameter im peripheren Blut	49
5.2.1 Leukozyten	49
5.2.2 Blutsenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN.....	50
5.2.3 C-reaktives Protein	50
5.3 Entzündungsparameter und Zytokine im Wundsekret	51
5.3.1 Chemokine	51
5.3.2 Inflammatorische Zytokine	52
5.3.3 TH ₁ -Zytokine.....	53
5.3.4 TH ₂ -Zytokine.....	55
5.3.5 angiogenetic-factors	55
5.3.6 colony-stimulating-factors.....	57
5.3.7 C-reaktives Protein	58
5.4 Wundscore	58
5.5 Komplikationsrate und Reinterventionen.....	59
5.5.1 Komplikationsrate	59
5.5.2 Revisions- und Amputationsrate	62
5.5.3 MEDIZIP™ bedingte Nebenwirkungen.....	62
5.6 Digitale Colorimetrie	63

6. Diskussion	65
7. Beantwortung der Fragen	83
8. Zusammenfassung	86
9. Literaturverzeichnis und Bildnachweis	87

1. Einleitung

„Wenn die Wunde geheilt ist, schwirren die Fliegen ab.“

Afrikanisches Sprichwort

Wundheilung ist nach wie vor ein zentrales Thema der operativen Disziplinen. Das detaillierte Wissen über Vorgänge, die sich während der Wundheilung abspielen wächst kontinuierlich und reicht heutzutage in unseren Breitengraden glücklicherweise weit über den Erkenntnisstand jenes afrikanischen Sprichwortes hinaus.

Die Zunahme von implantierten, alloplastischen Materialien, die wachsende Zahl an medikamentösen Einflüssen, die Ausweitung der Indikationsstellung bis ins fortgeschrittene Alter und die damit verbundenen Risikofaktoren bei multimorbiden Patienten erfordern einen ständigen Wissenszuwachs um die komplexen Abläufe der Wundheilung. Die Verbesserung der computergestützten Messmethodik und die Optimierung von Immuno-Assays der letzten Jahre ermöglichen Einblicke in Prozesse, die im Piko- und Nanobereich stattfinden und eröffnet ein neues Kapitel im Bereich der Wundheilungsprozesse, die Zytokine.

Wachsende Erkenntnisse um Einflussfaktoren auf Wundheilungsprozesse ermöglichen heute ansatzweise in der präoperativen Diagnostik mögliche Risiken für die Entstehung von Wundkomplikationen einzuschätzen und zu minimieren.

Insbesondere der Einsatz von alloplastischem Material erfordert einen möglichst komplikationsfreien Heilungsverlauf, so dass u.a. die rekonstruktive Gefäßchirurgie in den Vordergrund rückt. Die Wundinfektion stellt nach wie vor eine der gefährlichsten Komplikationen im Rahmen einer Gefäßplastik dar und war schon in den 60er Jahren als „Alptraum der Gefäßchirurgen“ (SHAW & BAUE, 1963) gefürchtet. Hierbei kann die regio inguinalis als „Sorgenkind der Gefäßchirurgie“ bezeichnet werden, da sie als *locus minoris resistentiae* gilt und die höchsten Wundinfektionsraten nach Leisteninzision bietet [56, 93, 36]. Sowohl das operative Gesamtergebnis, als auch der Erhalt der

betroffenen Extremität geraten damit in Gefahr. Der möglichst optimalen Unterstützung von Wundheilung kommt daher eine hohe Priorität zu.

Im Bestreben, die Wundkomplikationsrate zu reduzieren muss neben einer Reduktion der Risikofaktoren auch eine Optimierung des Wundmilieus erreicht werden [79]. Es konnte gezeigt werden, dass das Vermeiden von ungerichteten Scher- und Zugbelastungen auf das Wundareal positiv Einfluss auf den Heilungsprozess nimmt [80]. Zu diesem Zweck prüften wir den Einsatz eines surgical zippers, der durch die Minimierung der mechanischen Belastung auf die Wundränder eine Verbesserung des Heilungsprozesses erreichen sollte. Für die Überprüfung dieser Hypothese war ein umfassendes Beurteilungssystem nötig, das den Wundheilungsprozess auf unterschiedlichen Parameterebenen quantifizieren konnte. Dabei kam auch eine dafür neu entwickelte Methode zur Objektivierung von Wundheilungsprozessen zum Einsatz, die computerassistierte digitale Colorimetrie (CDC), die eine quantitative Farbanalyse von Wundarealen ermöglichte.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Wundheilung

Die Wundheilung ist ein physiologisch-dynamischer Prozess, dessen Funktion in der Wiederherstellung der Kontinuität und Funktionalität des entsprechenden Gewebes liegt. Die Erkenntnisse über den detaillierten Ablauf der Wundheilungsprozesse nehmen stetig zu. Über Jahre hinweg haben sich die Forschungsansätze von rein deskriptiven, beobachtenden Ansätzen zu biochemisch-experimentellen gewandelt und ermöglichen heute damit Einblicke bis in Piko- und Nanobereiche.

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Wundheilung, wobei ein primärer Heilungsverlauf das regelrechte Abheilen der Wunde bezeichnet. Treten im Verlauf des Heilungsprozesses jedoch lokale Komplikationen (z.B. Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen etc.) auf, die den Wundheilungsvorgang stören, so spricht man von einer sekundären Wundheilung. Das Substrat bei dieser Differenzierung verändert sich nicht, lediglich Dauer und Endergebnis des Heilungsverlaufs können dabei großen Schwankungen unterliegen [4].

Der Wundheilungsprozess stellt ein komplexes Zusammenspiel von zellulären, biochemischen und physikalischen Elementen dar, die sich durch eine Vielzahl von Interaktionen gegenseitig regulieren, um so das Gleichgewicht zwischen katabolen und anabolen Prozessen zu ermöglichen. Störungen einer einzelnen Komponente können dieses Gleichgewicht empfindlich beeinflussen, was durch den kaskadenförmigen Ablauf des Heilungsprozesses deutlich wird (siehe Abschnitt 2.3 „Zytokine“).

Unabhängig von der Art und der Lokalisation der Wunde kann der Heilungsverlauf in drei Abschnitte unterteilt werden, die exsudative bzw. inflammatorische, die proliferative und die reparative Phase. Es besteht die Möglichkeit die erste Phase nochmals zu unterteilen in einen ersten Teil, der als „traumatische Entzündung“ bezeichnet wird und einen zweiten, die „destruktive Phase“ [80]. Die einzelnen Abschnitte können nicht streng voneinander abgetrennt werden, sondern verlaufen überlappend.

Jede der drei Phasen folgt unter normalen Bedingungen einem zeitlich konstanten Schema, das in geringem Umfang individuellen Schwankungen unterliegt. Während in den ersten drei bis vier Tagen die Entzündungsreaktion im Vordergrund steht, werden in den darauffolgenden zehn bis vierzehn Tagen in der proliferativen Phase vor allem die strukturellen Voraussetzungen geschaffen, um dann in der Reparationsphase das Gewebe möglichst in seiner ursprünglichen Form und Funktion wieder herzustellen. Letzteres kann sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten erstrecken. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass diese vereinfachte Beschreibung den wahren Ablauf der Wundheilung nur schematisiert beschreibt, da alle Vorgänge in unterschiedlicher Ausprägung parallel stattfinden und sich zeitlich somit überlappen [76, 80].

Dank intensiver Forschungsarbeit an der immer größer werdenden Gruppe von Zytokinen erfuhr das Verständnis der komplexen Wundheilungsvorgänge neue Akzente. Es wurde deutlich, dass vor allem für den Ablauf der kontrollierten Entzündungsreaktion das reibungslose Zusammenspiel der chemotaktischen Cytokine von entscheidender Bedeutung ist. Aus diesem Grund sei dieser Wundheilungsabschnitt hier etwas intensiver beleuchtet [47].

In den ersten vier Stunden des Heilungsprozesses stehen Thrombozyten-induzierte Prozesse im Vordergrund, die neben der Blutungsstillung auch die Abgabe von α -Granula in das Blut und das umgebende Gewebe umfassen. Die in den α -Granula enthaltenen chemotaktischen Botenstoffe, insbesondere TGF- β und TNF- α , welches u.a. auch von Endothelzellen produziert wird, sind für die Einwanderungen von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und extrazellulären Gewebsmakrophagen in das Wundmilieu verantwortlich [4, 104]. Dank eines komplexen Zusammenspiels unterschiedlicher Zytokine gelingt es nun auf der einen Seite die Makrophagen zu einem Abbau des Zelldetritus zu aktivieren und die Zellen der Immunabwehr im Wundgebiet zu sammeln, auf der anderen Seite aber die Grundlagen für die anschließende Migration und Aktivierung von Endothelzellen und Fibroblasten, die den Beginn der proliferativen Phase markieren, zu gewährleisten [80,104]. Neben den zellulären und chemotaktischen Elementen dieses physiologischen Prozesses, spielen auch die physikalischen Veränderungen eine entscheidende Rolle.

Die durch die Wundsetzung verursachte Ischämie und folgende Störung des osmotischen Gleichgewichts bedingen die primäre Azidose des Wundareals, was wiederum zu einem interstitiellen Ödem führt. Die Entstehung und Funktion des Wundödems muss differenziert betrachtet werden. Der menschliche Organismus erzeugt durch Histamin-induzierte Vasodilatation im Wundgebiet ein Ödem, das für die Wundheilung von großer Bedeutung ist, da es auf der einen Seite zytotoxische Stoffe verdünnt und ihre schädigende Wirkung damit reduziert, auf der andern Seite die Migration der Zellen erleichtert, die an der Entzündungsphase beteiligt sind [80]. Eine Veränderung der Stoffwechsellage hin zur anaeroben Glykolyse ist die Folge, womit wiederum der pH durch eine Anhäufung von sauren Metaboliten weiter abgesenkt wird. Es entsteht die sekundäre Azidose. Hierdurch wird ein chemischer Abbau des Zelldetritus, insbesondere der kollagenen Fasern gefördert. Es addieren sich somit die zellulären und chemisch-physikalischen Abläufe, die das „Reinigen“ der Wunde zum Ziel haben [79,104]. Allerdings kann das Wundödem auch negative Auswirkung auf den Heilungsprozess haben, nämlich dann, wenn sich aufgrund äußerer Einflüsse (z.B. erhöhte mechanische Spannung auf den Wundrand) das Ödem verstärkt und persistiert [80]. Auch in diesem Punkt wird deutlich, dass ein und der selbe Prozess völlig entgegengesetzte Wirkungen beinhalten kann, sobald dieser aus dem Gleichgewicht gerät.

2.2 Wundinfektion

Die Infektion einer Wunde stellt im Rahmen der Wundheilung unter den möglichen postoperativen Komplikationen eines der schwerwiegendsten Ereignisse dar [93]. Die klassischen Entzündungszeichen „Rubor, Tumor, Calor und Dolor“ wurden schon im 1. Jhd. n. Chr. von dem römischen Arzt A.C. CELSUS beschrieben und im 19. Jhd. von R. VIRCHOW (1821-1902) durch die „functio laesa“ erweitert. Auch wenn sich die klinische Beschreibung der Infektionszeichen bis heute kaum verändert hat, sind die Erkenntnisse über die Ursachen und die pathophysiologischen Entstehungsprozesse deutlich gewachsen.

Als Wundinfektion werden all die pathologischen Prozesse bezeichnet, die eine Verzögerung des Wundheilungsprozesses zur Folge haben und im Zusammenhang mit einer Kolonisation des Wundgebietes durch pathogene Keime stehen. In den meisten Fällen ist eine systemische oder lokale Immunschwäche eine Hauptvoraussetzung für die Entstehung des entzündlichen Prozesses [4, 80].

Als Quelle postoperativer Wundinfektionen können drei Ebenen beschrieben werden: die dem Patienten eigene Keimflora [10,11,80,90], der Umweltfaktor Krankenhaus [52] und die Rahmenbedingungen des operativen Eingriffs [80]. Zudem müssen die Grunderkrankungen des jeweiligen Patienten berücksichtigt werden. In einer Großfeldstudie nach CRUSE und FOORD konnte gezeigt werden, dass sich die Infektionsraten der einzelnen operativen Fächer zum Teil deutlich unterscheiden [15]. Für die Gefäßchirurgie findet man in der gängigen Literatur Wundinfektionsraten zwischen 0,6 und 33 % [2,15,23,36,42,52,78,89,93,101] , was sich durch das meist multimorbide und im Alter fortgeschrittene Patientengut und die Hauptindikation der Durchblutungsstörungen erklären lässt. Eine suffiziente Durchblutung aber bestimmt als wesentlicher Einflussfaktor den Wundheilungsprozess.

Für das profunde Verständnis der pathophysiologischen und biochemischen Prozesse, die einer Wundinfektion zugrunde liegen, ist die Erforschung von zytokingesteuerten Prozessen von entscheidender Bedeutung. Dennoch bleiben, ebenso wie im komplikationsfreien Wundheilungsprozess, noch viele Zusammenhänge ungeklärt. Nachdem die erste Phase der Wundheilung einer kontrollierten Entzündungsreaktion entspricht, kann davon ausgegangen werden, dass sich die beginnenden Prozesse einer kontrollierten Entzündungsreaktion nur unwesentlich von einer Entzündungsreaktion im Sinne einer Wundinfektion unterscheiden. Dies erschwert auf biochemischer und immunologischer Ebene die Unterscheidung des physiologischen von einem pathologischen Prozess im Frühstadium.

Der Beginn der Entzündungsreaktion ist durch eine lokale Steigerung der Durchblutung und eine zielgerichtete Einwanderung unterschiedlicher Effektorzellen des peripheren Blutes in das Wundareal gekennzeichnet. Dazu gehören vor allem die neutrophilen Granulozyten, die zu der unspezifischen, nicht Antigen-vermittelten Immunantwort gezählt werden können [41]. Die spezifische Immunreaktion auf das infektiöse Agens erfolgt mit Hilfe der Makrophagen und der T- und B-Lymphozyten. Der Ablauf der

Zellmigration wird durch eine große Zahl von Substanzen, die von Endothelzellen und Entzündungszellen sezerniert werden, reguliert. Dazu zählen unter anderem Chemotaxine, Anaphylatoxin, Kinine, Leukotriene, Prostaglandine und Neuropeptide [104].

2.3 Zytokine

Die immer größer werdende Gruppe der Zytokine ist seit einigen Jahren Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. Ihre vielseitige Rolle in einer großen Zahl von physio- und pathophysiologischen Reaktionen des menschlichen Körpers lässt ihnen eine immer größer werdende Bedeutung zukommen. Neben Wundheilung, Entzündungsreaktion und Akutphasereaktion scheinen sie auch eine entscheidende Rolle bei der Embryogenese und neuroendokrinen Vorgängen einzunehmen [41,104].

Es handelt sich bei den Zytokinen um eine Gruppe von löslichen Proteinen und Peptiden, die in nano- bis pikomolaren (10^{-9} bis 10^{-12}) Konzentrationen ihre Wirksamkeit auf ihre Effektorzellen erreichen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die beobachtete Wirkung *in vitro* nicht zwangsläufig der *in vivo* entsprechen muss. Und auch *in vivo* kann sich ein Effekt in Abhängigkeit von Milieu und Aktivierungszustand der betreffenden Zellen sehr unterschiedlich ausprägen. Darin begründet sich auch, wieso therapeutische Ansätze mit Zytokinen sehr vorsichtig bewertet werden sollten.

Die stringente Unterteilung in Wachstumsfaktoren und chemotaktische Immunotransmitter verändert sich aufgrund des wachsenden Wissens um die vielseitigen Funktionen der einzelnen Stoffe im Laufe der letzten Jahre immer wieder. Chemokine, chemotaktische Botenstoffe, Wachstumsfaktoren etc. sind historisch gewachsene Begriffe, die aus den zuerst entdeckten Funktionen des jeweiligen Zytokins entstanden sind. Dennoch etablierte sich eine feste Einteilung, die aufgrund der Hauptfunktionen und immunologischen Eigenschaften präzise abgegrenzte Kleingruppierungen ermöglicht (siehe *Tabelle 2.2*).

Die schon im Abschnitt „Wundheilung“ erwähnte Schlüsselrolle der Zytokine für den Wundheilungsprozess soll in diesem Kapitel genauer beleuchtet werden, um ein

profunderes Verständnis der Zytokin-Messergebnisse (siehe Abschnitt 5.3) zu ermöglichen.

Die Regulierung des Wundheilungsvorganges erfolgt mit Hilfe eines breitgefächerten Arsenal an Zytokinen. Dazu zählen neben den Interleukinen (IL-1- β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) und „growth factors“ (Wachstumsfaktoren EGF, bFGF und VEGF) auch die „colony stimulating factors“ (G-CSF, GM-CSF), die Chemokine (RANTES, MCP-1, MIP-1- α), Tumornekrosefaktoren (TNF- α), Interferone (IFN- γ) und viele mehr. Die Liste der bisher identifizierten Zytokine nimmt täglich an Umfang zu und beinhaltet mittlerweile viele Hundert dieser Protein-Mediatoren. Jeder der aufgezählten Stoffe beeinflusst am Wundheilungsprozess beteiligte Zellen, regelt deren Migration ins Wundgebiet, regt weitere Zytokinproduktion und –sekretion an und fördert schließlich die Zellproliferation und Regeneration des Gewebes.

In der vorliegenden Studie wurde ein kleiner Teil (siehe *Tabelle 2.1*) der Zytokine quantitativ im Wundsekret bestimmt (siehe *Abschnitt 4.7.5 „Zytokine und CRP im Wundsekret“*), die am Prozess der Wundheilung beteiligt sind.

2.3.1 Chemokine

RANTES

RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed, and presumably secreted) kann strukturell zu der SCY-Familie der Zytokine und funktionell zu den Chemokinen gerechnet werden. Ausgelöst durch TNF- α und IL-1 α , bilden zirkulierende T-Zellen dieses chemotaktisch hochwirksame Zytokin. Die Immigration einer breiten Palette immunologisch aktiver Zellen (T-Zellen, CD4-positive T-Zellen, Killerzellen, eosinophile und basophile Granulozyten, Monozyten) ist die Folge. Eosino- und basophile Granulozyten, sowie Killerzellen können von RANTES aktiviert und zur Ausschüttung weiterer Zytokine und lysosomaler Enzyme angeregt werden [41,104].

MCP-1

MCP-1 wird von einer großen Zahl unterschiedlicher Zellen gebildet, darunter Endothelien, glatte Muskelzellen, Osteoblasten, Mesangiumzellen, Pneumozyten vom Typ II aber vor allem Monozyten. Diese werden durch bakterielle Lipopolysaccharide und IL-1 zur Synthese und Sezernierung von MCP-1 angeregt, was eine Autostimulation der Monozyten und eine chemotaktische Effekte auf weitere Vertreter dieser Zelllinie bewirkt. Somit kann eine gezielte Einwanderung von monozytären Zellen, durch welche die „Reinigung“ des Wundareals erfolgt, erreicht werden. Neben der Chemotaxis, erfüllt MCP-1 auch Aufgaben wie die Aktivierung von basophilen Granulozyten und Killerzellen [25,104].

MIP-1

Das „macrophage inflammatory protein 1“ wird von Makrophagen, die durch bakterielle Endotoxine stimuliert wurden, synthetisiert. Es existieren mehrere Unterformen (MIP-1 α - δ), die sich allerdings nur geringfügig voneinander unterscheiden. Dieses Protein wirkt als Immunregulator, indem es ausgereifte Granulozyten aktiviert. In Neutrophilen ruft es eine Steigerung der Produktion von Sauerstoffradikalen und lysosomalen Enzymen hervor, was den Abbau von Zelldetritus fördert. Um den Beginn der inflammatorischen Phase zu unterstützen, wirkt es stimulierend auf die Synthese inflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α . Ebenfalls bekannt sind Wirkungen auf der lymphozytären Ebene. Killerzellen werden zur Einwanderung ins Zielgewebe bewegt und die Anhaftung CD8-positiver T-Zellen an das Gefäßendothel kann unter Einfluss von MIP-1 beobachtet werden [104].

Damit übernehmen RANTES, MCP-1 und MIP-1 eine zentrale Rolle bei der chemotaktisch vermittelten Einwanderung wichtiger zellulärer Komponenten, die für die erste Phase des Wundheilungsprozesses von großer Bedeutung sind.

2.3.2 Inflammatorische Zytokine

Interleukin 1

IL-1 besitzt in der Gruppe der inflammatorischen Zytokine die größte Vielfalt an Einflussmöglichkeiten. Es existieren zwei bekannte Unterformen, IL-1 α und IL-1 β , die sich allerdings in ihrer Funktion weitgehend ähnlich sind und primär aufgrund unterschiedlicher Produktionsorte differenziert werden können. Die zentrale Stellung von Interleukin 1 zu Beginn der Aktivierungskette, nach der die Einzelschritte des Heilungsprozesses ablaufen, besteht in der Stimulation von unspezifischen und spezifischen Komponenten des Immunsystems mit Schwerpunkt auf der T-Zellreihe, die die größte Anzahl der IL-1-Rezeptoren exprimiert. Die Produktion und Freisetzung erfolgt durch Monozyten bzw. Makrophagen und wird neben den Interleukinen 6 und 8, den colony-stimulating-factors, TNF- α und IFN- γ vor allem auch durch infektiöse Agenzien wie bakterielle Endotoxine, Viren und Antigene ausgelöst. Die von IL-1 in Gang gesetzte Aktivierungskaskade führt mittels T-Helfer-Zellen via IL-2 und IFN- γ zur Freisetzung von G-CSF und TNF- α . Des Weiteren unterstützt IL-1, ebenso wie G-CSF und TNF- α die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten. Hierbei scheint allerdings noch ungeklärt, ob diese Wirkung direkt von IL-1 vermittelt wird, oder über den oben beschriebenen „Umweg“ mittels G-CSF und TNF- α erfolgt. Die Funktion von IL-1 kann also als zentrale Schaltstelle für die Inangangsetzung der inflammatorischen Phase des Wundheilungsprozesses verstanden werden (siehe *Abb. 2.1*) [29,48,74,77,104].

Interleukin 6

IL-6 unterstützt die Wirkung von IL-4 auf B-Lymphozyten erweitert aber sein Wirkungsspektrum, indem es auch T-Zell-Reihen aktivieren kann. In Gegenwart von IL-2 regt es die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen an. Nachdem auch Makrophagen und Monozyten auf Interleukin 6 ansprechen, übernimmt dieses inflammatorische Zytokin damit eine wichtige Rolle bei der Akutphase- und der Entzündungsreaktionen ein. Ebenso wie IL-1 und TNF- α kann es durch Glucocorticoide gehemmt werden [4,21,29,41,104].

TNF- α

Die Rolle des Tumornekrosefaktors TNF- α im Wundheilungsprozess war zu Beginn seiner Entdeckung noch weitgehend unbekannt, vielmehr galt das Hauptaugenmerk seinen Einflüssen auf das Wachstum von Tumoren. Mittlerweile sind allerdings zahlreiche Einflussbereiche im Wundheilungsprozess bekannt, die maßgeblich von TNF- α gesteuert werden. Eine Hauptfunktion im Rahmen der Wundimmunologie übernimmt TNF- α durch die Stimulation von Makrophagen zur Produktion von IL-1 und Prostaglandin E₂, wodurch u.a. B-Zellpopulationen zur Proliferation angeregt werden. Die Expansion der T-Zell-Reihe kann nur in Zusammenarbeit mit IL-2 stattfinden. Proliferative Prozesse, wie Stimulation von Fibroblasten und Förderung der Angiogenese werden von TNF- α maßgeblich beeinflusst. Eine weitere Aufgabe besteht in der Chemotaxis, also dem chemotaktischen Anlocken unterschiedlicher Zellen. Vorrangig betrifft dies die neutrophilen Granulozyten.

Wird der Tumornekrosefaktor von Makrophagen produziert, so zählt man ihn zu den inflammatorischen Zytokinen, erfolgt die Sekretion von TNF- α hingegen durch T-Lymphozyten wird von einem TH₁-Zytokin gesprochen [48,77,104,29,21].

2.3.3 TH1-Zytokine

Interleukin 2

Die von IL-1 aktivierten T-Helferzellen sezernieren IL-2. Dieses Interleukin ist, wie oben schon erwähnt, ein weiteres Stellglied der IL-1-induzierten Reaktionskette (siehe *Abbildung 2.1*). Es sind hauptsächlich die T-Helferzellen, die durch IL-2 aktiviert werden. IL-2 regt somit zum einen die T-Helferzellen zur Bildung und Ausschüttung von IFN- γ an und zum anderen wirkt es auch als Wachstumsfaktor für alle Subpopulationen der T-Lymphozyten. Die Aktivierung der B-Zell-Linie gelingt nur unter Anwesenheit von IL-4 [41,74,77,104].

Interferon- γ

Die Aufgabe dieses Hauptvertreter der großen Gruppe der Interferone besitzt neben seinen antiviralen und antiparasitären Eigenschaften auch ein vielseitiges

immunmodulatorisches Wirkungsspektrum, das sich vor allem in der Regulierung der T- und B-Zellproliferation zeigt. In einer kaskadenförmigen Reaktion, die in den ersten Schritten von IL-1 und IL-2 reguliert wird, stimuliert IFN- γ Monozyten und Makrophagen zur Sekretion von TNF- α und G-CSF. Beide Stoffe sind an der Einwanderung von Zellen des Immunsystems, insbesondere der neutrophilen Granulozyten maßgeblich beteiligt und nehmen, auch aufgrund ihrer unterstützenden Wirkung an Reparationsprozessen, eine wichtige Rolle ein. Im Gegensatz dazu werden Proliferation von glatter Muskulatur und Endothel von IFN- γ gehemmt, um durch überschießende Regeneration die Entstehung von Stenosen in neugebildeten Gefäßabschnitten zu vermeiden. [4,48,104].

TNF- α (siehe 2.3.1)

2.3.4 TH₂-Zytokine

Die TH₂-Zytokine können als „ergänzender Gegenpol“ zu den TH₁-Zytokinen verstanden werden, da ihre entzündliche Komponente deutlich geringer ausfällt. Ihr Wirkspektrum konzentriert sich in der Endstrecke vielmehr auf die Anregung von Kollagen- und Fibrosebildung.

Interleukin 4

Die Synthesereaktion von IL-4 in T-Helferzellen und Mastzellen wird durch IL-2 vermittelt. Die Aufgabe von IL-4 besteht vorwiegend in der Förderung von Proliferation und Differenzierung der B-Zellreihen. Möglicherweise kann durch die IL-4-induzierte Hemmung von MCH-II-Expression in B-Lymphozyten die klonale Vermehrung von Plasmazellen (spezifische B-Zellen) erklärt werden [41,77,104].

Interleukin 5

Dieser Vertreter der TH₂-Zytokine wirkt hauptsächlich stimulierend auf die Zellreihe der eosinophilen Granulozyten. In Gegenwart von Interleukin 1 konnte auch eine proliferative Wirkung auf B-Lymphozyten registriert werden [104].

Interleukin 10

IL-10 spielt bei der Gegenregulation der inflammatorischen Mechanismen eine wichtige Rolle, indem es Makrophagen, die durch bakterielle Lipopolysaccharide zur Produktion von IL-1 und IL-6 angeregt wurden, down-reguliert. Dadurch wird die IL-1-, sowie die IL-6-regulierte Aktivierungskette für B- und T-Lymphozyten gehemmt. Allerdings bestehen auch Regelkreise mit dem Ziel die Lymphozyteneinwanderung im Sinne einer antiviralen Reaktion zu beeinflussen. Dies betrifft ausschließlich CD8-Lymphocyten, die auch als zytotoxische T-Zellen bezeichnet werden. CD4-positive T-Lymphocyten (syn.: T-Helferzellen) können über diesen Weg nicht zur Migration bewegt werden. In Zusammenspiel mit IL-3 und IL-4 wird durch IL-10 die Vermehrung von Mastzellen unterstützt, die ihrerseits zur Synthese und Ausschüttung weiterer Zytokine (z.B. IL-4) befähigt sind [104].

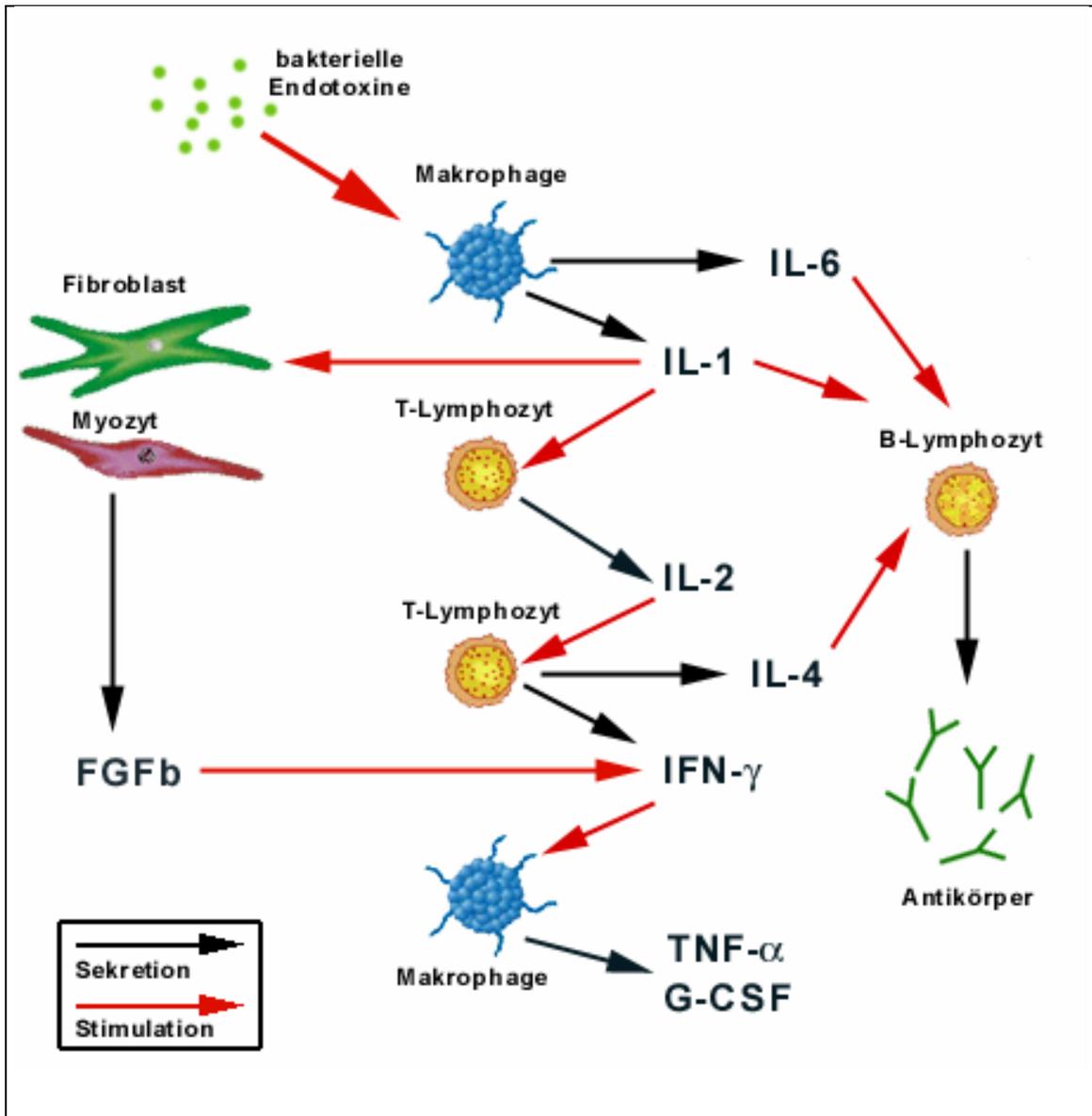


Abbildung 2.1: Immunregulation der frühen Wundheilungsphase durch Zytokine

CAVE: Aus Gründen der Übersichtlichkeit beschreibt die Abbildung nur einen Teil der möglichen Funktionen!

2.3.5 Angiogenetic Factors (Angiogenese-Faktoren)

Die Gruppe der Wachstumsfaktoren ist hauptsächlich in die regenerativen Prozesse der Wundheilung involviert. Sie stimulieren die Einwanderung und Vermehrung von Fibroblasten, Epithel- und Endothelzellen und tragen somit zur Steigerung der Biosynthese von extrazellulärer Matrix bei.

EGF

Der „endothelial growth factor“ (endothelialer Wachstumsfaktor) erreicht dank seiner hohen mitogenen Potenz eine ausgeprägte Steigerung der Proliferationsrate von Keratinozyten und Endothelzellen. Dadurch unterstützt EGF die Angiogenese, die Bildung von Granulationsgewebe und den epidermalen Verschluss der Wunde. Synthetisiert und sezerniert wird es von Thrombozyten, die somit auch zur Einwanderung von Fibroblasten und Epithelzellen beitragen [3,16,20,51,59,61].

bFGF

Als Hauptvertreter der „fibroblast growth factors“ (Fibroblasten Wachstumsfaktoren) bestimmt während der reparativen Phase die basische Form bFGF das Geschehen. Es sind einige Rezeptor-Isoformen bekannt, die sich auf zahlreichen Zellsystemen mesenchymalen und neuroektodermalen Ursprungs nachweisen lassen. Dazu zählen neben Nervenzellen vor allem auch Fibroblasten, Myoblasten, Osteoblasten, Chondrozyten, Keratinozyten und Endothelzellen. Besonders die Induktion von Gefäßneubildung und deren Einsprossung in das regenerierende Gewebe scheint das bFGF maßgeblich zu beeinflussen. Des Weiteren werden Fibroblasten und Myozyten der Blutgefäße von IL-1 zur Synthese von IFN- γ angeregt. Aufgrund dieser vielseitigen Wirkung spielt bFGF nicht nur bei der Wundheilung eine entscheidende Rolle, sondern ist auch an embryogenetischen Prozessen, neuronalen Wachstums- und Differenzierungsvorgängen und auch an der Entstehung angiogenetischer Tumoren beteiligt [3,13,16,59,60,61,104].

VEGF

Neben der basischen, existiert ebenfalls eine saure (*engl.: acid*) Form von FGF, das aFGF. Synonym kann auch die Bezeichnung VEGF (*vascular endothelial growth factor* – Gefäßendothel Wachstumsfaktor) verwendet werden. Seine Wirkungsstärke liegt allerdings deutlich unter der des bFGF. Für beide Formen gilt, dass sich deren Wirkung in Verbindung mit Heparin deutlich steigern lässt. Wie der Name „VEGF“ schon suggeriert, ist es die Neubildung von Blutgefäßen, die von diesem Wachstumsfaktor hauptsächlich gesteuert wird. In Zusammenspiel mit bFGF stellt das VEGF eines der potentesten Mitogene für die Vermehrung und Differenzierung von Endothelzellen dar. Das Absinken des partiellen Sauerstoffdruckes im Gewebe, also das Vorhandensein einer Ischämie, wurde als einer der Hauptfaktoren für die Synthese und Sezernierung von VEGF erkannt [3,16,20,104].

2.3.6 colony-stimulating-factors (Zellkolonie stimulierende Faktoren)

Die „colony-stimulating-factors“ G-CSF und GM-CSF sind primär für die Proliferation der granulozytären Stammzell-Reihen zuständig. Allerdings konnten bei in-vitro-Experimenten auch eine Förderung der epidermalen Reparationsvorgänge beobachtet werden.

G-CSF

Die Wirkung von G-CSF besteht in der Proliferation und Differenzierung von Granulozyten, insbesondere der neutrophilen Granulozyten. In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass G-CSF die Zahl der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut um den Faktor 10-15 erhöhen kann. Wie schon im Abschnitt 2.2 „Wundinfektion“ beschrieben, kommt speziell dieser Zellreihe bei Infektionen eine besondere Bedeutung im Rahmen der unspezifischen Immunreaktion zu. Nicht minder entscheidend muss ihre Rolle bei der Beseitigung von Zelldetritus bewertet werden. Die Wirkung dieses „colony-stimulating-factors“ beschränkt sich allerdings nicht nur auf die Stimulierung und Ausreifung der granulozytären Zellreihen im Knochenmark, sondern zeichnet sich auch durch die Aktivierung der schon ausgereiften Neutrophilen im Wundgebiet aus [16,40,48,77,104].

GM-CSF

Das Wirkungsspektrum von GM-CSF unterscheidet sich nur geringfügig von G-CSF. Neben Granulozyten, steigert sich unter Einfluss von GM-CSF auch für Makrophagen die Wachstumsrate deutlich. Es stimuliert Myelo- und Monoblasten und führt letztlich zu hochspezialisierten Differenzierung der granulozytären Zellreihe, auch hier insbesondere der neutrophilen Granulozyten. Die chemotaktisch induzierte Einwanderung dieser Zellen gehört ebenso in das Wirkspektrum von GM-CSF, wie die Unterstützung der IL-1-induzierten Aktivierung von Langerhans-Zellen der Haut. Neben den genannten Eigenschaften sind auch regulative Prozesse bei der Regeneration der Epidermis bekannt. Es konnte eine Ausschüttung von GM-CSF durch Keratinozyten beobachtet werden, wodurch möglicherweise das epidermale Wachstum gesteuert werden kann [77,104].

Anhand dieser Ausführungen wird deutlich, wie eminent wichtig die Gruppe der Zytokine für den komplikationsfreien Heilungsprozess ist. Insbesondere die Aktivierung und Steuerung der Entzündungsphase durch IL-1, sowie die Einleitung regenerativer Prozess sind Grundsäulen für eine weitgehend vollständige Abheilung der Wunde. Zu diesem Zweck müssen für alle beteiligten Komponenten optimale Bedingungen vorliegen.

Um die Funktionen der einzelnen Protein-Mediatoren nochmals zu verdeutlichen sind in *Tabelle 2.1* die Zytokine nach Gruppenzugehörigkeit (so weit möglich) und deren zentrale Funktion aufgeführt.

Gruppe	Zytokin	Hauptfunktion
Chemokine	RANTES	Chemotaxis und Immunmodulation
	MCP-1	
	MIP-1 α	
inflammatorische Zytokine	IL-1 β	Einleitung der Entzündungsphase
	IL-6	Stimulation der B- und T-Zellreihe
	TNF- α ¹⁾	Chemotaktische Wirkung auf Immunzellen

TH ₁ -Zytokine	IL-2	Einleitung der Entzündungsphase
	IFN- γ	Immunmodulation u.a. durch T-/B-Zellproliferation
	TNF- α ²⁾	Chemotaktische Wirkung auf Immunzellen
TH ₂ -Zytokine	IL-4	Stimulation der B-Zellreihe
	IL-5	Aktivierung von eosinophilen Granulozyten
	IL-10	Gegenregulation der IL-1/6-Reaktion
Angiogenetic factors	EGF	Mitogen für zahlreiche Zelltypen (z.B. Epithel, Endothel und Fibroblasten)
	FGFb	
	VEGF	
colony-stimulating-factors	G-CSF	Proliferation von granulozytären Stammzellreihen
	GM-CSF	
¹⁾ von Makrophagen produziert ²⁾ von T-Zellen produziert		

Tabelle 2.1: Einteilung und Hauptfunktion der für die MEDIZIP™-Studie gemessenen Zytokine

2.4 Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundheilungsstörung

Wie schon zu Beginn erwähnt, ist eine Vielzahl von Faktoren bekannt, die den komplikationsfreien Ablauf der Wundheilung maßgeblich beeinträchtigen können. Darunter zählen neben den lokalen auch eine Reihe systemischer Risikofaktoren, die aufgrund des in der MEDIZIP™-Studie untersuchten Patientengutes, hier kurz genauer beleuchtet werden sollen.

Regelmäßiger Nikotinabusus verschlechtert das Wundheilungsergebnis signifikant [81,82]. Nachweislich behindert der regelmäßige Tabakgenuss nicht nur die Funktionsweise von Erythrozyten, Fibroblasten und Makrophagen, sondern insbesondere die Reifung von Prokollagen zu Kollagen [39], das Grundlagenmaterial für den Reparatursprozess.

Neben regelmäßigem Tabakkonsum sind es vor allem Adipositas, Hypoalbuminämie und Anämie, die die Wundkomplikationsrate bei gefäßchirurgischen Eingriffen deutlich erhöhen [14,38,54]. Aber auch die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht scheint negative Auswirkungen auf den Heilungsprozess zu haben [54,95].

Die negativen Auswirkungen von Diabetes mellitus auf den Wundheilungsprozess wurden ebenfalls in einer Vielzahl von klinischen Studien nachgewiesen [17,18,26,57,95]. Hierbei beeinflusst ein multifaktorielles Geschehen, bestehend aus einer Verschiebung der Stoffwechsellage und mikroangiopathischen Prozessen, den Wundheilungsvorgang entscheidend.

Mit sinkender Regenerationsfähigkeit des Gewebes, spielt auch das Alter des Patienten eine wichtige Rolle [80]. Sowohl die Abnahme der Kollagenqualität, sowie die Zug- und Reißfestigkeit, als auch die reduzierte proliferative Kapazität aller Zellen, insbesondere der Fibroblasten, führen zu einer Verlangsamung und Qualitätsabnahme der Wundheilung [80]. Unter Beachtung der demographischen Entwicklung wird deutlich, dass gerade diesem Faktor eine immer größere Bedeutung zukommen wird.

Bei der großen Vielfalt an Zellen und chemotaktischen Stoffen des Immunsystems, die im Wundheilungsablauf zentrale Positionen einnehmen, erscheint es nicht verwunderlich, dass pharmakologisch induzierte Einflüsse im Rahmen von Nebenwirkungen zu erheblichen Wundheilungsstörungen führen können. Es ist

bekannt, dass die Wirkungsbereiche einzelner Zytokine sich mit denen anderer überschneiden [104]. Damit kann das Fehlen eines bestimmten chemotaktischen Stoffes durch einen anderen teilweise kompensiert werden. Je zentraler und vielseitiger die Rolle des entsprechenden Zytokins ist, desto schwieriger wird es für den Organismus ausgefallene Elemente erfolgreich zu ersetzen.

Der hemmende Einfluss von Glukokortikoiden auf die Synthese von den inflammatorischen Zytokinen IL-1, IL-6 und TNF, die eine Schlüsselrolle in Entzündungsreaktionen spielen, beeinträchtigt den physiologischen Wundheilungsprozess in erheblichem Maße [104]. Auch Einwanderung von Leukozyten, Fibroblastenproliferation und Kapillareinsprossung werden durch den Einsatz von Glukokortikoiden gehemmt [4,80].

Unter Einsatz von Zytostatika, konnte eine erhöhte Wundinfektionsrate, sowie eine herabgesetzte Reißfestigkeit der Wunde beobachtet werden [45,80]. Die Ursache scheint hierbei in einer generellen Herabsetzung der immunologischen Aktivität zu liegen, was sich beispielsweise darin zeigt, dass die Anzahl und die Funktion der Gewebsmakrophagen durch zytostatische Therapie drastisch herabgesetzt wird [104]. Die postoperative antibiotische Therapie birgt auf zellulärer Ebene ebenfalls negative Einflüsse auf den Heilungsprozess. Durch den induzierten Keimzerfall wird der menschliche Organismus mit einer größeren Menge an freigesetzten Toxinen und Enzyme konfrontiert werden, was in der Phase der Wundheilung zu Störungen in der Epithelialisierung führen kann [12,80].

Neben den patienteneigenen bestehen auch exogene Risikofaktoren, die insbesondere den klinischen Aufenthalt betreffen.

Der präoperative Zeitraum, den der Patient in der Klinik verbringt, birgt die Gefahr einer nosokomialen Keimbesiedelung, die postoperativ zu Wundinfektion führen kann. Je länger der klinische Aufenthalt vor dem operativen Eingriff, desto höher ist das Risiko einer infektiösen Komplikation [52].

Mit zunehmender Dauer des operativen Eingriffs wird das Infektionsrisiko durch die iatrogen geschaffene Eintrittspforte für Keime gesteigert [10]. Das Austrocknen des Gewebes und die mechanische Belastung der Wundränder durch Haken und Spreizapparaturen fördern diesen Prozess noch zusätzlich [80]. Es ist bekannt, dass ungerichtete Zug- und Scherspannungen auf das Wundareal sich negativ auf den

Heilungsprozess auswirken [43,80,1,50]. Dies gilt insbesondere für mechanische Belastungen, die durch unter zu hoher Spannung stehende Hautnähte erzeugt werden [62,84]. Pathophysiologisch gesehen entstehen Störungen der Mikrozirkulation [79] ischämische Areale, die azidotische Wundverhältnisse und überschüssende Ödembildung zufolge haben können. Das vulnerable Gleichgewicht von Auf- und Abbauprozessen wird gestört und es resultiert eine verzögerte Heilung der Wunde. Das verwendete Nahtmaterial beeinflusst den postoperativen Wundheilungsvorgang [53] ebenso wie die Lokalisation der Wunde. Insbesondere Hautareale, die ein Gelenk umgeben, neigen zu verzögerter Wundheilung. Die Leistenregion zählt ebenfalls zu solch einem Areal. In der rekonstruktiven Gefäßchirurgie kommt es in 65 % der Fälle zu Wundinfektionen nach Leisteninzision [93]. Sie wird als „Sorgenkind“ der Gefäßchirurgie bezeichnet. Die Lokalisation der Wunde in einer Region mit mechanischer Belastung durch die Bewegung im Hüftgelenk ist als ein wichtiger Erklärungsansatz für die hohe Infektions- und Komplikationsrate der regio inguinalis zu werten.

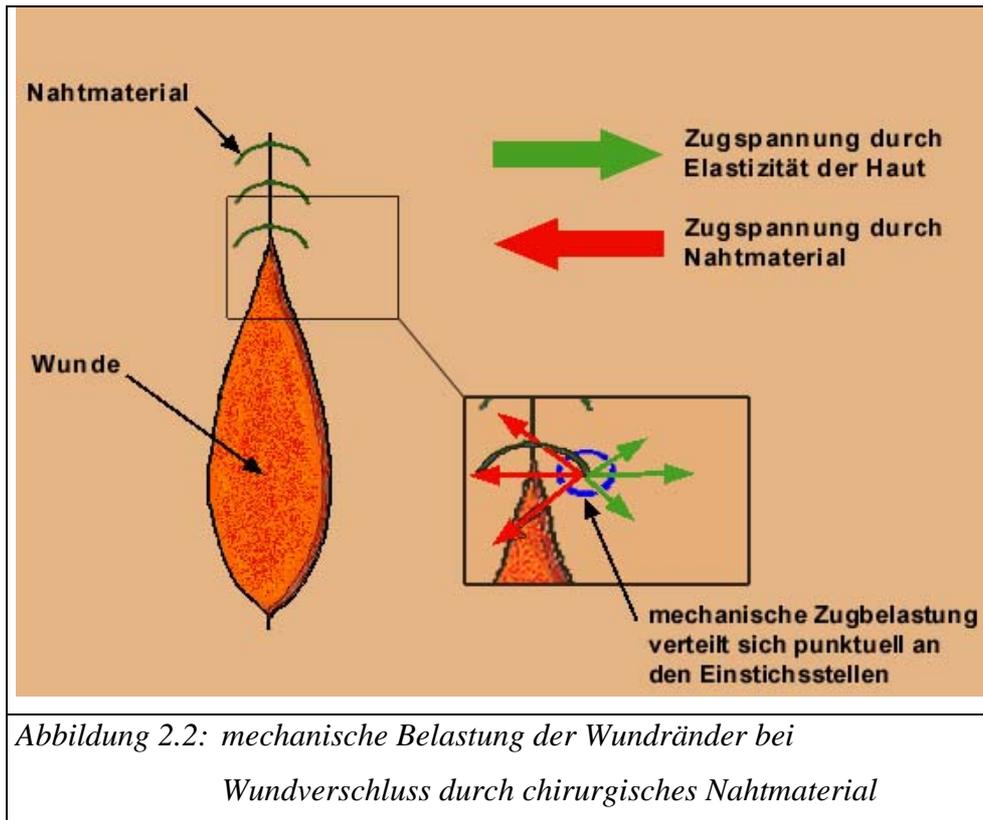
Es wird deutlich, wie entscheidend die Optimierung der Rahmenbedingungen für den Wundheilungsprozess ist. Jeder der genannten Faktoren stellt für den Patienten ein potentiell Risiko dar eine Wundheilungsstörung zu entwickeln. Das Auftreten einer postoperativen Komplikation, die das operative Gesamtergebnis [9,90] oder sogar das Leben des Patienten gefährdet, korreliert in erheblichem Maße mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen aller Art [42,80,101]. Es müssen also im Sinne einer möglichst optimalen Rehabilitation des Patienten die erläuterten Einflussfaktoren der Wundheilung berücksichtigt werden.

2.5 MEDIZIP™ surgical zipper

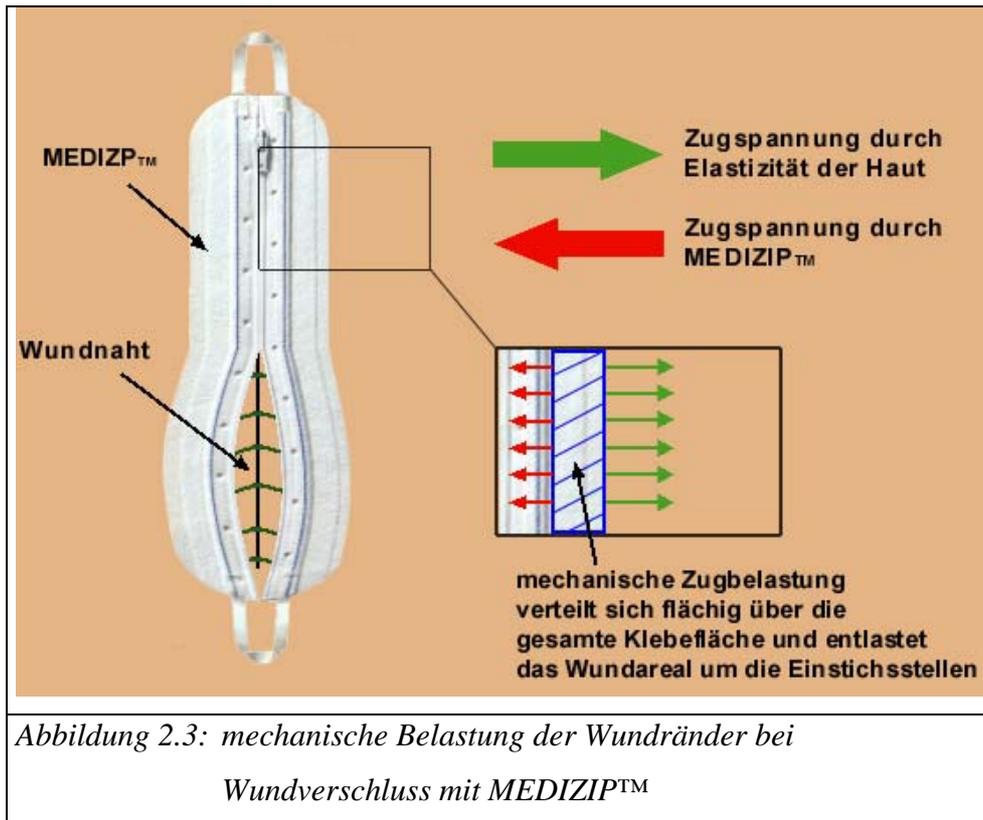
Wie schon im *Abschnitt 2.4 „Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundheilungsstörung“* beschrieben, neigen unter Spannung stehende Wundränder zu Wundheilungsstörung und Wunddehiszenz. Die dadurch begünstigten Infektionen der Wunde stellen auch heute noch eine gefürchtete Komplikation dar. Diesem Prozess liegt pathophysiologisch eine lokale Ischämie der Wundränder zugrunde, die zur Verschiebungen des Elektrolythaushaltes im Wundgebiet führt. Dadurch wird eine Ödembildung induziert, die den ischämischen Zustand verstärkt [80,84]. Die auf das Wundareal wirkenden Scher- und Zugkräfte erschweren den Abfluss von Wundsekret und Lymphe auf der einen Seite und die für Oxygenierung und Zellmigration benötigte Mikrozirkulation auf der anderen Seite. Die Ödembildung wird somit weiter gefördert und es bildet sich ein *circulus viciosus* aus. Es konnte nachgewiesen werden, dass subkutan eingesetzte Nahtmaterialien mit verzögerter Resorption die Entstehung von Wunddehiszenzen reduzieren können [80,84], doch ist das Problem damit nur unzureichend gelöst, da sich dadurch zwar eine Reduktion, aber keine Beseitigung der mechanischen Belastung auf die Wunde erreichen lässt[43,84].

Zu der mechanischen Zugbelastung addiert sich die iatrogene Traumatisierung des Integumentes durch das chirurgische Nahtmaterial. Der Gewebeschaden durch die Perforation der entsprechenden Hautschichten verstärkt Ischämie und Ödembildung und bietet zusätzliche Eintrittspforten für pathogene Keime.

Mechanistisch betrachtet, verteilt sich also die Zugspannung der Wundränder auf die Einstichstellen der Hautnaht, so dass punktuelle Maximalbelastungen im Gewebe vorliegen, die den Wundheilungsprozess aus den oben besprochenen pathophysiologischen Gründen schaden können (siehe *Abb. 2.2*).



Unter Einbeziehung dieser Faktoren entwickelte die Firma ATRAX™ Medical Group einen atraumatischen Wundverschluss. Dabei handelt es sich um ein Reißverschluss-Pflaster (Aufbau siehe Abschnitt 4.5), das die Rolle der Hautnaht übernehmen soll. Laut Hersteller werde eine bestehende Zugspannung auf den Wundrändern durch die Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper nicht auf wenige Punkte (Einstichstellen), sondern gleichmäßig über die gesamte Klebefläche des Pflasters verteilt, was eine optimalere Wundadaptation mögliche mache (siehe Abb. 2.3).



Zum anderen könne auf die Hautnaht verzichtet und somit eine zusätzliche Traumatisierung der Wunde vermieden werden. Die Beurteilung der Wunde werde über den Reißverschluss deutlich erleichtert, ohne dass das Verbandsmaterial entfernt werden müsse. Bei der Anwendung zähle sowohl der zeitsparende Wundverschluss (im Vergleich zu Naht- oder Klammertechniken), als auch die bequeme Beurteilung der Wunde zu den herausragenden Vorteilen des MEDIZIP™.

Eine Reihe klinischer Untersuchungen [22,35,43,55,67,69,70,85,90,105] aus verschiedenen operativen Fachrichtungen konnten diese Effekte bisher bestätigen, vor allem bezüglich der zeitsparenden Anwendung. Allerdings muss in den entsprechenden Studien die Beurteilung der Wundheilung bzw. des Heilungsergebnisses insofern kritisch bewertet werden, da als Quantifizierungsmaßstab ausschließlich subjektive Bewertungsskalen verwendet wurden [92]. Nachdem die Beurteilung der Wundverhältnisse durch unterschiedliche Ärzte erfolgte, muss eine verfälschende subjektive Komponente berücksichtigt werden. Einige Publikationen verzichteten auf nähere Angaben bezüglich der Bewertungsmethode ganz. Die Zahl der Anwendungsgebiete allerdings war groß, es wurden sowohl orthopädische, als auch

viszeralchirurgische, dermatologische und gynäkologische Operationszugänge untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Wundheilungsvorgänge im Bereich der regio inguinalis untersucht, da diese Region aus den schon genannten Gründen, im besonderen Maße für Wundheilungsstörungen prädestiniert ist. Der Wundverschluss erfolgte bei allen Patienten chirurgisch mit Nahtmaterial (siehe *Abschnitt 4.4* „*Wundverschluss und Verbandswechsel*“). Als verbandsmaterial wurde wahlweise MEDIZIP™ surgical zipper (Testgruppe) bzw. Cutiplast™ (Vergleichsgruppe) verwendet (siehe Abschnitt 4.4).

2.6 Wunddokumentation und Beurteilung chirurgischer Wunden

Aus den vorausgehenden Abschnitten wird deutlich wie anfällig der komplexe Wundheilungsprozess auf interne und externe Störungen reagiert. Aus diesem Grund stellt die Sicherung und Optimierung der Wundheilung nach wie vor eine der zentralen Hauptaufgaben im chirurgischen Alltag dar. Ziel muss es sein, neben der Optimierung äußerer Umstände rechtzeitig Wundheilungsstörungen jeglicher Art zu erkennen und adäquat zu behandeln [72,7]. Zu diesem Zweck sind einheitliche Definitionen nötig, die z.B. über eine eventuelle Infektion der Wunde eine Aussage ermöglichen [8]. Außerdem wird die Beurteilung des Wundheilungsprozesses durch Quantifizierung in Form von Wundscoring oder Erfassung physikalischer Größen vereinheitlicht [37]. Mit diesem Ziel wurden zahlreiche Wundscoringssysteme erstellt, die anhand definierter Kriterien pro Wundbeurteilung einen Punktwert liefern, der eine Aussage über den Zustand der Wunde möglich machen sollte [30,31,97,98,99,100]. Des Weiteren entstanden Verfahren zur Messung von Fläche und Volumen des Wundareals [64,65,88], was vor allem in der Therapie nicht-chirurgischer Wunden Anwendung findet. *Bruce et al.* (2001) konnte in einer Metaanalyse jedoch zeigen, dass die Bewertung von chirurgischen Wunden, die Definitionen der Wundinfektion und zahlreiche Wundscoring-Methoden noch weit von einem einheitlichen Wunddokumentationssystem entfernt scheinen [8]. Die Voraussetzung für

Qualitätsmanagement liegt vor allem in der Vergleichbarkeit der erfassten Ergebnisse, was aber nur mittels eines einheitlichen Bewertungsmaßstabes möglich sein kann! In diesem Sinne muss die Bewertung von Wundheilungsprozessen normiert werden und dazu bedarf es Parameter, die zum einen signifikant mit dem klinischen Erscheinungsbild korrelieren und zum anderen in der Praxis einfach zu erfassen sein müssen.

Wie schon erwähnt, beinhaltet die auf dem römischen Arzt A.C. CELSUS (1. Jhd. n. Chr.) beruhende Beschreibung der Entzündungszeichen neben Tumor, Calor und Dolor auch Rubor – Rötung, also einen farblichen Aspekt. Es liegt der Gedanke nahe, dieses Merkmal mithilfe moderner digitaler Technologie zu quantifizieren und auf Korrelationen zu anderen messbaren Parametern zu untersuchen. Bisherige Versuche, den Parameter Farbe zur Beurteilung von Wundheilungsprozessen zu nutzen, beschränkten sich auf die subjektive Bewertung des Arztes bzw. Patienten [82] oder orientierten sich an dem Vergleich mit Farbskalen [63]. In keiner der Untersuchungen gelang es jedoch Farbanteile objektiv zu quantifizieren.

Im Rahmen der MEDIZP™-Studie sollte eine neue Methode eingeführt werden, die sich diesen Ansatz zu Nutze macht und die Analyse der Farbzusammensetzung von Wunden ermöglicht.

3. Fragestellung

Die MEDIZIP™-Studie startete im März 2001 an der gefäßchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg. Die randomisiert, prospektiv angelegte Studie hatte zwei Kernthemen zum Inhalt. Zum einen sollte die Effektivität eines surgical zippers auf den postoperativen Wundheilungsverlauf untersucht werden, zum anderen erfolgte die Einführung und Überprüfung einer neuen Methodik zur quantitativen Beurteilung von Wundheilungsprozessen - die Computerassistierte Digitale Colorimetrie (CDC).

1. MEDIZIP™

Um die Effektivität des MEDIZIP™ surgical zipper quantifizieren zu können, wurden unterschiedliche Bewertungsebenen definiert, die sowohl systemische, als auch lokale Wundheilungsparameter beinhalteten. Die Studie sollte zeigen, ob bezüglich der einzelnen Vergleichsebenen Unterschiede zwischen der Kontroll- (Cutiplast™) und der Testgruppe (MEDIZIP™) bestehen und inwieweit diese statistisch zu bewerten sind.

Folgende Fragen sollten untersucht werden:

1. Bestehen bezüglich der erfassten Wundheilungsparameter Unterschiede zwischen Kontroll- und Testgruppe ?
2. Inwiefern können Unterschiede in Bezug auf den Wundheilungsverlauf interpretiert werden ?
3. Kann durch Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper der postoperative Heilungsprozess positiv beeinflusst werden ?
4. Ist ein Einfluss des MEDIZIP™ surgical zipper auf die postoperative Komplikationsrate nachweisbar ?
5. Kann der Patient durch die Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper profitieren?

2. Computerassistierte Digitale Colorimetrie (CDC)

Nach Erstellung eines Systems zur quantitativen Bestimmung der Rotwerte einer Wunde, sollte untersucht werden, inwieweit der Farbparameter bezüglich des Wundheilungsprozesses eine Aussage möglich macht.

Dazu wurden folgende Fragen gestellt:

1. Kann eine Korrelation zwischen dem Rotanteil der Wunde und der Wundinfektionsrate hergestellt werden ?
2. Können auch Zusammenhänge zwischen dem Rotwert und den für die Studie zu erfassenden Entzündungsparametern im peripheren Blut und Wundsekret nachgewiesen werden ?
3. Besteht eine Korrelation zwischen Rotwert und Wundscore ?
4. Verbirgt sich hinter dem Parameter „Rotanteil der Wunde“ eine neue diagnostische Größe in der Beurteilung und Therapie von Wunden ?
5. Gibt es Möglichkeiten, die Methodik in Aufbau und Umsetzung zu verbessern und um welche handelt es sich hierbei ?

4. Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, welches im Zeitraum von März 2001 bis Juni 2002 untersucht wurde, umfasste 80 Patienten, die sich aufgrund einer gefäßchirurgischen Indikation (genauere Beschreibung siehe *Kapitel 5 „Ergebnisse“*) an der Universitätsklinik Würzburg in stationärer Behandlung befanden.

4.2 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten nach bestimmten Einschlusskriterien ausgewählt werden, eine Einverständniserklärung unterschreiben und Bereitschaft zur Kooperation zeigen. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- operativer Eingriff in der regio inguinalis mit arterieller Rekonstruktion
- Wundgröße, die 18 cm nicht überschreitet
- älter als 40 Jahre
- keine malignen Grunderkrankungen
- keine chronisch-systemische Entzündungskrankheiten
- keine bekannten allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeiten gegenüber dem Prüf- bzw. Kontrollmaterial

4.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte mittels einem Zufallsgenerator, der es möglich machte in Microsoft-Excel® eine entsprechende Randomisierungsliste zu erstellen. Die Randomisierungsliste wurde im OP-Trakt aufgehängt. Nachdem der Hautverschluss

erfolgt war informierte sich das OP-Personal über die Art des Verbandsmaterials, so dass auch der betreffende Operateur erst nach Fertigstellung der Hautnaht über die Zuweisung zu Test- oder Vergleichsgruppe informiert wurde. Auf diese Weise konnten die einzelnen Patienten, den Kriterien der Randomisierung folgend, entweder der Vergleichsgruppe mit Cutiplast™ oder der Testgruppe mit dem MEDIZIP™ surgical zipper zugeordnet werden.

4.4 Wundverschluss und Verbandswechsel

Der Verschluss der Wunde erfolgte bei beiden Gruppen mit Ausnahme des Pflastermaterials auf die gleiche Art und Weise. Die Fasziennaht wurde mittels Dexon Bicolor® 2.0 USP durchgeführt, der Verschluss der Haut erfolgt durch eine fortlaufende Koriumnaht unter Verwendung von Monosyn® 4.0 USP und anschließender Versiegelung mit Dermabond® Hautkleber.

Anschließend wurde das Verbandsmaterials entsprechend der Randomisierungsliste ausgewählt, d.h. es kam entweder ein herkömmliches Verbandmaterial, in diesem Falle Cutiplast™, zum Einsatz oder es erfolgte die Applikation des MEDIZIP™ surgical zipper.

Der Verbandswechsel erfolgte für die Vergleichsgruppe alle zwei Tage, hingegen der MEDIZIP™ surgical zipper wurde nur bei Bedarf (z.B. Verunreinigung, Einblutung etc.) erneuert. Zur möglichst schmerzfreien Lösung des Pflastermaterials wurde gewöhnliche Kochsalzlösung verwendet. Die Wundkontrolle erfolgte bei beiden Gruppen nach den gängigen Pflegestandards durch den mit der Studie betrauten Doktoranden.

4.5 MEDIZIP™ surgical zipper

Bei dem MEDIZIP™ surgical zipper handelt es sich um ein Pflaster, das in zwei Hälften unterteilt ist. Über einen eingnähten Reißverschluss lassen sich die beiden Teile miteinander verbinden. Das Pflaster besteht aus einem mikroporösen

Polyestergewebe, das mit einem hypoallergenen Acrylatkleber beschichtet ist. An jedem Ende ist zur besseren Handhabe eine Halteschleife angebracht, die das Öffnen und Schließen des Reißverschlusses erleichtern soll (siehe *Abbildung 4.1*).

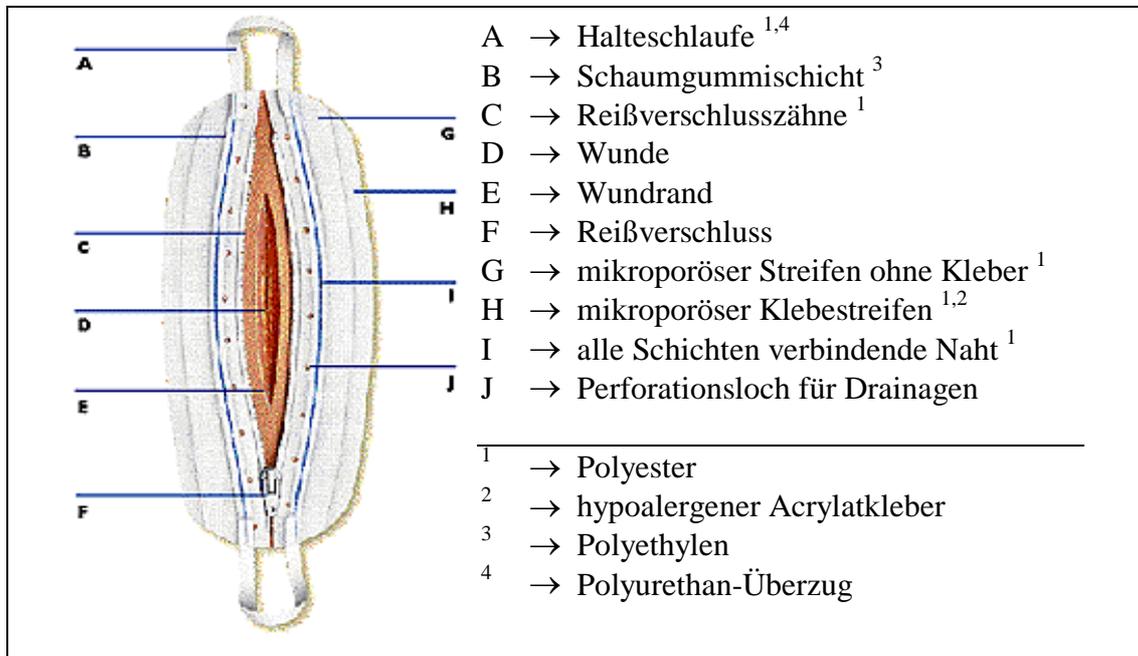


Abbildung 4.1: Aufbau des MEDIZIP™ surgical zippers

Die Anwendung des MEDIZIP™-Pflasters ist in *Abbildung 4.2* dargestellt. Nach Reinigung des Wundareals (2) wird die Pflastergröße so ausgewählt, dass der Reißverschluss mindestens 3 cm länger als die Wunde ist (1). Anschließend wird eine Hälfte des Pflasters parallel zum Wundrand aufgeklebt (3,4). Hierbei ist zu beachten, dass die Zahnreihe des Reißverschlusses mindestens 0,5 cm entfernt vom Wundrand verläuft, da sonst die Gefahr besteht, dass die Klebefläche auf der Wunde, statt neben ihr aufgebracht wird. Nach Entfernen des Schutzstreifens (5) verfährt man mit der zweiten Hälfte ebenso (6). Nun kann der Reißverschluss unter leichtem Anheben und Zug an der Halteschleife vorsichtig geschlossen werden (7,8). Dadurch werden die Wundränder adaptiert und das gesamte Areal, das sich zwischen den beiden Klebeflächen befindet, mechanisch entlastet (siehe *Abbildung 4.2*)

Der MEDIZIP™ surgical zipper kann während des gesamten Wundheilungsverlaufes auf der Wunde verbleiben. Lediglich bei Verschmutzung durch Blut oder Wundsekret

empfiehlt es sich das Pflaster zu wechseln. Dazu kann zum Lösen von Krusten herkömmliche Kochsalzlösung verwendet werden.

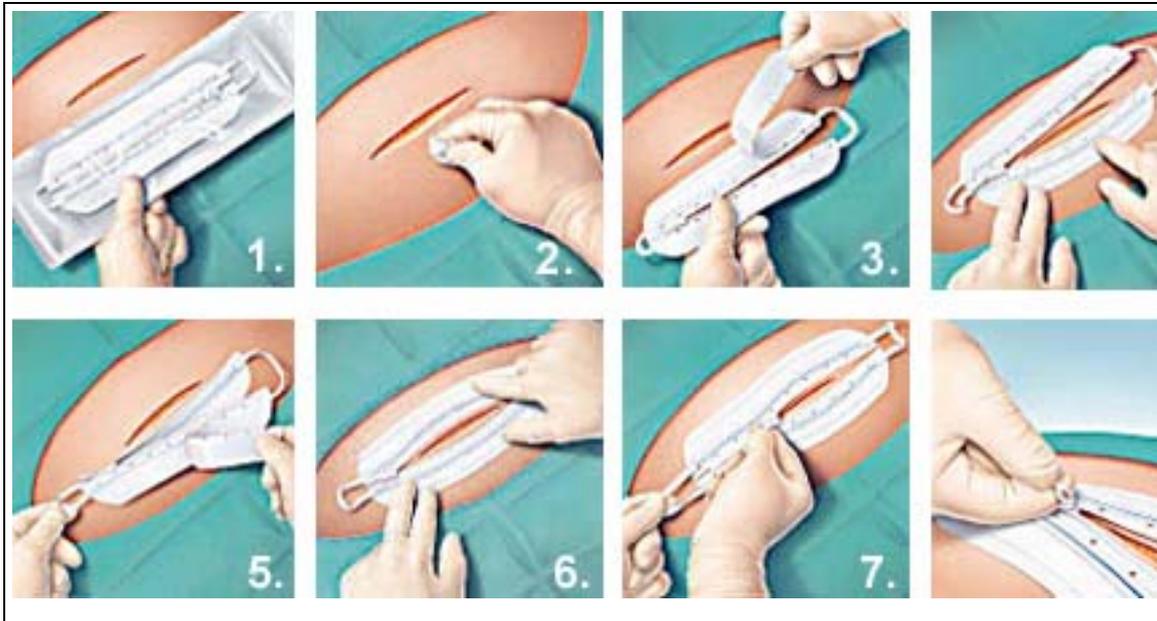


Abbildung 4.2: Anwendung des MEDIZIP™-Pflasters

4.6 Datenerhebung

Um den Heilungsprozess postoperativ adäquat beurteilen zu können wurden für die MEDIZIP™-Studie unterschiedliche Ebenen definiert, auf denen sich die einzelnen Untersuchungsparameter (siehe Abschnitt 4.6 „Klinische Parameter“) ansiedeln. Alle Parameter wurden von einer Person erhoben, so dass unterschiedliche subjektive Einflüsse, insbesondere bei der Evaluierung mittels Wundscore, auszuschließen sind. Die zu erfassenden Daten wurden in ein standardisiertes Patientenformular handschriftlich eingetragen. Mit Abschluss der Studie wurde basierend auf den Daten der Patientenformulare, der klinischen Akten und den Ergebnissen der Zytokinmessung mit Hilfe von Microsoft Excel 2000® eine Datenbank erstellt. Basierend auf der Excel-Datenbank, erfolgten dann die graphischen und statistischen Auswertungen (siehe Abschnitt 4.8 „Statistische Datenanalyse“).

4.7 Klinische Parameter

4.7.1 Risikofaktoren

Um eine valide statistische Aussage treffen zu können, wurden pathophysiologisch entscheidende Parameter, die mit dem untersuchten Erkrankungsspektrum in Verbindung stehen und als Einflussfaktoren auf Wundheilungsprozesse gelten, erfasst. Dazu zählten wir BodyMassIndex, Diabetes mellitus, Nikotinabusus (mehr als fünf Zigaretten pro Tag), Hypertonus und Hyperlipidämie. Die Indikationsstellungen, die zu den entsprechenden operativen Eingriffen führten, wurden ebenfalls dokumentiert.

4.7.2 Klinische Daten

Die Entwicklung des Wundheilungsprozesses während des postoperativen Aufenthaltes in der Klinik ist von intra- und postoperativen Faktoren abhängig [80]. Deshalb wurden neben Art und Dauer des operativen Eingriffs auch die präoperative Liegezeit und die postoperative Medikation mit berücksichtigt. Hierbei galt das Augenmerk Medikamenten aus der Gruppe der Antibiotika, der Glucocorticoide und der Zytostatika, die den Wundheilungsprozess beeinflussen können [80]. Des weiteren erfassten wir die postoperative Liegedauer, da Wundinfektionen einen maßgeblichen Faktor für die Dauer des stationären Aufenthalts darstellen [1].

4.7.3 Komplikations- und Reinterventionsrate

Erfasst wurden alle postoperativen Komplikationen und deren therapeutischen Konsequenzen, die in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten auftraten und im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff standen. Die Komplikationen wurden nach Wundinfektion, Wundheilungsstörung, Lymphfistel, Bypassinfekt und Bypassverschluss aufgeschlüsselt. Folgende Definitionen galten als Grundlage für die Diagnose einer der aufgeführten Komplikationen:

Komplikation	Definition
Wundinfektion	das Vorhandensein aller folgender Befunde: <ol style="list-style-type: none"> 1. Rötung der Wunde 2. eitriges Exsudat 3. mikrobiologischer Nachweis pathogener Keimbesiedlung
Wundheilungsstörung	das Vorhandensein folgender Befunde: <ol style="list-style-type: none"> 1. Wunddehiszenz 2. kein mikrobiologischer Nachweis pathogener Keimbesiedlung
Lymphfistel	anhaltende Wund-Sekretion von Lymphe
Bypassinfekt	mikrobiologischer Nachweis pathogener Keimbesiedlung des Bypassmaterials
Bypassverschluss	intraoperativer Befund

Tabelle 4.1: Definitionen der erfassten Komplikationen

Bei gegebener inguinaler Wundinfektion wurde ein Keimnachweis geführt, um bei einem Bypassinfekt bzw. -verschluss eine Kausalität zwischen dem Entzündungsprozess der regio inguinalis und der entsprechenden Bypasskomplikation herstellen bzw. ausschließen zu können. Zu diesem Zweck wurde von der infizierten Wunde ein Abstrich gewonnen, der im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universitätsklinik Würzburg analysiert werden konnte. Bei stattgefundenem Protheseninfekt wurde das betreffende Material zur mikrobiologischen Untersuchung ebenfalls in das genannte Institut eingeschickt. Als schwerwiegenden Reinterventions-Parameter wählten wir die Amputation der betreffenden Gliedmaßen aus, die wiederum in Major- und Minor-Amputation unterteilt wurden.

Ergänzend wurden Infektionen registriert, die nicht aus dem operativen Eingriff resultierten (z.B. Harnwegsinfekt, enteraler Infekt etc.).

4.7.4 Systemische Entzündungsparameter im peripheren Blut

Entzündliche Prozesse haben den Anstieg systemischer Entzündungsparameter zu Folge. Dazu zählt die Anzahl der Leukozyten im Blut, das Akutphaseprotein C-reaktives-Protein und die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN. Über die Bestimmung der genannten Parameter sollte die systemische Reaktion lokaler entzündlicher Prozesse erfasst werden. Die Blutentnahmen erfolgten im Rahmen der morgendlichen Stationsroutine am ersten, dritten und zwölften postoperativen Tag, während die quantitative Bestimmung der entsprechenden Parameter vom Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurde. Die verwendeten physikalischen Einheiten sind aus *Tabelle 4.2* zu entnehmen.

Parameter	physikalische Einheit	
Leukozytenzahl	Anzahl pro ml	ml ⁻¹
Blutsenkungsgeschwindigkeit	mm nach 1 h	mm _{1h}
C-reaktives Protein	mg pro dl	mg/dl

Tabelle 4.2: physikalische Einheiten der im peripheren Blut gemessenen Entzündungsparameter

4.7.5 Zytokine und CRP im Wundsekret

Um entzündliche Prozesse neben der systemischen auch auf der lokalen Ebene der regio inguinalis qualifizieren und quantifizieren zu können, wurde an den ersten beiden postoperativen Tagen das Wundsekret aus einer subfaszial gelegenen Redondrainage asserviert. Die Aufbewahrung der Proben erfolgte nach zehnminütiger Zentrifugation mit 5000 U/min bei -35°C.

Der qualitative Nachweis und die Quantifizierung der im Wundsekret enthaltenen Zytokine wurde nach dem Prinzip des *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) durchgeführt. Hierzu kam für den größten Teil der Messungen ein multianalytisches

Detektionssystem, der LUMINEX™ 100, das in einer Kooperation der Firmen Luminex Corp., BIOSOURCE International und MiraiBio entwickelt wurde, zum Einsatz (*siehe Tab. 4.3*).

Analyseverfahren	Zytokine
Luminex™	IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, EGF, FGFb, VEGF, G-CSF, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ
konventionelles ELISA-Kit	RANTES, MCP-1, MIP-1 α

Tabelle 4.3: Analyseverfahren der gemessenen Zytokine

Das ELISA-Verfahren beruht auf einem Immuno-Assay, bei dem die hohe Spezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion ausgenutzt wird [48,102]. Dazu bedarf es spezifischer Antikörper, die ausschließlich das nachzuweisende und zu quantifizierende Protein bzw. Antigen binden. Diese sind in einer Reaktionsmulde, dem sogenannten „well“ gebunden. In einem ersten Schritt wird eine geringe Menge (z.B. 50 μ l) der zu untersuchenden Probe in ein *well* gegeben. Dabei bilden nun die gesuchten Proteine mit den im *well* fixierten Antikörpern einen Antigen-Antikörperkomplex. Nach einigen Waschschritten zur Beseitigung der restlichen, in der Probe enthaltenen Bestandteile, werden nochmals spezifische Antikörper in das *well* zugegeben. Diesmal handelt es sich allerdings um freie Antikörper, die mit einem Enzym (horse-radish-peroxidase) gekoppelt sind, das seinerseits eine Reaktion katalysiert, bei der z.B. ein Farbstoff entsteht. Dieser kann dann kolorimetrisch bestimmt werden. Somit lässt sich das entsprechende Agens sowohl qualitativ, als auch quantitativ nachweisen.

Der LUMINEX™ 100 nutzt das beschriebene Prinzip und kombiniert es mit der Durchflusszytometrie, bei der ein zu untersuchendes Agens (hier: Immunkomplex) an einem Detektionsort vorbeigeschleust wird und dort von einem entsprechenden Laser identifiziert werden kann. Mit dieser Methode können u.a. theoretisch bis zu 100 verschiedene Proteine *einer* 50 μ l Probe aus *einem* *well* bestimmt werden.

Im Gegensatz zum ELISA werden die Antikörper gegen die zu detektierenden Antigene (hier Zytokine) nicht am Grund einer 96-*well*-Platte, sondern an *beads*, Kügelchen eines

definierten Durchmessers (5,6 μm), fixiert. Diese *beads* werden zusammen mit der zu analysierenden Probe in ein *well* gegeben, so dass die gesuchten Antigene in der flüssigen Phase binden können. Die *beads* unterscheiden sich lediglich durch ihren internen Fluoreszenzfarbstoff, wobei die Verwendung von zehn verschiedenen roten und zehn verschiedenen infraroten Fluoreszenzfarbstoffen eine Differenzierung von 100 (10x10) *beads* erlaubt. Im Messvorgang wird später ein roter Laser diese Unterscheidung ermöglichen. Zu Beginn des Messverfahrens, muss jeder bead durch seinen roten bzw. infraroten Fluoreszenzfarbstoff definiert (z.B. *bead 19*) und der Antikörper gegen das gesuchte Antigen (z.B. Interleukin 6) an diesen gebunden werden. Damit entsteht eine Tabelle, die eine klare Zuordnung von *bead* zu dem jeweilig gesuchten Agens ermöglicht (z.B. *bead 19* = Interleukin 6). Jeder einzelne *bead*-Antikörperkomplex liegt in der Lösung schließlich in tausendfacher Ausföhrung vor. Auf den ersten Blick unterscheidet sich eine Luminex-96-well-Platte nicht von der einer herkömmlichen ELISA-Platte. Im Gegensatz zur letzteren besteht der Boden jedoch aus einem Mikrofilter. Wie bereits erwähnt werden die *beads* zusammen mit der zu analysierenden Probe in ein *well* gegeben, so dass die gesuchten Antigene in der flüssigen Phase binden können. Wie beim ELISA ermöglicht ein zweiter Antikörper gegen das gebundene Antigen nach Umsetzung einer Reaktion die Quantifizierung des gesuchten Antigens einer Probe, wobei aber zuvor bei den einzelnen Waschschriften die Überstände durch den Filterboden mit Hilfe eines angelegten Vakuums abgesaugt werden. Ein Verbleib der *beads* in den *wells* ist die Voraussetzung für die abschließende Messung.

Das Luminexgerät untersucht nun jeden einzelnen *well*-Inhalt, indem die *beads* mit den gebundenen Antigenen entsprechend der Durchflusszytometrie einzeln an einem Detektionsort vorbeigeschleust werden. Hier identifiziert ein roter Laser eine vorgegebene Anzahl (z.B. 100) der einzelnen *bead* (z.B. *bead 19*) aufgrund der internen Fluoreszenz. Mit Hilfe der zu Beginn angelegten Zuordnungstabelle kann das detektierte *bead* dem entsprechenden Antigen zugeordnet und damit identifiziert werden. Nach der qualitativen Bestimmung übernimmt an einem weiteren Detektionsort ein grüner Laser die quantitative Messung, indem er die durch das Enzym umgesetzten Farbstoffmenge (Streptavidin) misst. Anhand dessen kann die gebundene Menge Antigen (z.B. Interleukin 6) ermittelt werden.

Es erfolgte also sowohl eine Qualifizierung als auch eine Quantifizierung der in der Probe vorhandenen Zytokine.

Die Zuweisung der *beads* zu den vierzehn mit LUMINEX™ detektierten Zytokine ist aus *Tabelle 4.4* zu entnehmen.

Zytokin	<i>bead</i> Nr.
IL-1 β	6
IL-2	54
IL-4	77
IL-5	34
IL-6	19
IL-8	81
IL-10	9
EGF	8
FGFb	12
VEGF	5
G-CSF	7
GM-CSF	27
TNF- α	50
IFN- γ	38

Tabelle 4.4: Zuweisung der gemessenen Zytokine zu den entsprechenden beads

Für die Bestimmung der in *Tabelle 4.3* aufgeführten Zytokine nach dem herkömmlichen ELISA-Prinzip wurden ELISA-kits der Firma Bisource™ verwendet [103].

Alle Zytokine wurden in der physikalischen Einheit pg/ml bestimmt, wobei sich die Messung auf eine Proteinkonzentration von 100 mg/ml bezog.

Neben den aufgeführten Zytokinen wurde im Wundsekret auch noch die Konzentration des C-reaktiven Proteins (in mg pro dl) bestimmt. Die Messungen dazu wurden vom Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt.

4.7.6 Wundscore

Neben der Digitalen Colorimetrie erfolgte auch eine Beurteilung der Wundheilung mit Hilfe des Würzburger Wundscores. Dieser berücksichtigt neben Infektionszeichen, Epithelialisierung und Sekretion auch Wundheilungsstörungen. Die einzelnen Unterpunkte werden dabei unterschiedlich gewichtet und dann zu einem Gesamtscore addiert, so dass man für die Beurteilung des Wundheilungsstadiums einen festen Punktwert zwischen „0 und 35“ erhält. Ein Wundscore von „0 Punkte“ beschreibt ein völlig reizfreies und belastungsstabiles Abheilungsstadium, hingegen muss bei „35 Punkten“ von einer schwer infizierten, eitrigen, bis auf den Knochen reichenden Wunde gesprochen werden (siehe *Tabelle 4.5*).

<u>A. Wundgrad (3x):</u>	0 = Wundverschluss 1 = dermaler Defekt 2 = subkutaner Defekt	3 = Faszien-Defekt 4 = Muskeldefekt 5 = Knochen-, Sehnen-, Gelenkdefekt
<u>B. Infektion (1x)</u>	0 = o.B. 1 = Rötung	2 = Ödem, Schwellung (Antibiose) 3 = Infektionszeichen + Lymphangitis
<u>C. Wundgrund (1x)</u>	0 = o.B. 1 = schmierig, fibrinös	2 = eitrig
<u>D. Abheilungsstadien (3x)</u>	0 = vollständig verschlossen, belastungsstabil 1 = vollständig verschlossen, reife Haut 2 = vollständig epithelialisiert, Sekretion 3 = nicht vollständig epithelialisiert, Sekretion 4 = beginnende Epithelialisierung, Sekretion 5 = keine Epithelialisierung	
Maximum: 35 Minimum: 0		

Tabelle 4.5: Würzburger Wundscore nach E.S. DEBUS

4.7.7 Computerassistierte Digitale Colorimetrie

Das grundlegende Verfahren der Computerassistenten Digitalen Colorimetrie besteht darin, die Wunde digital zu fotografieren, um anschließend mit Hilfe eines entsprechenden Bildverarbeitungsprogramms die durchschnittliche Farbzusammensetzung des Wundbereiches messen zu können.

Zur Entwicklung dieser Methode mussten zuerst folgende zwei Fragen beantwortet werden: In welcher Dimension kann man Farbe quantifizieren? Wie lässt sich die Messung standardisieren und normieren?

Die Quantifizierung von Farbe wird durch die Festlegung auf einen Farbraum möglich. Am geläufigsten sind das CMYK- und das RGB-Farbsystem. Das CYMK-System (Cyan-Yellow-Magenta-Schwarz) wird auch als subtraktives Farbsystem bezeichnet und findet seine Anwendung im Bereich der Printmedien. Das RGB-System, das zu den additiven Farbräumen zählt, beschreibt die digitale Farbdarstellung (z.B. am Bildschirm oder in der digitalen Fotografie) [68,83]. Nachdem die Erfassung der Wundfläche mittels digitaler Fotografie erfolgte, wurde für die Entwicklung der CDC das RGB-System gewählt. Hierbei wird jede beliebige Farbe in drei Komponente aufgetrennt, in Rot-, in Grün- und in Blauanteile. Jede der drei Komponenten wird in 256 Skalenabschnitte differenziert, von 0 bis 255 abgestuft, so dass eine Unterscheidung von 256^3 , also etwa 16,8 Millionen Farbtönen möglich wird.

Um bei der Aufnahme möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen, konstruierten wir ein Lampenstativ, an dem die digitale Kamera befestigt wurde. Um das Wundgebiet entsprechend ausleuchten zu können wurden zwei 60-Watt-Strahler auf dem Stativ installiert. Damit konnten Störeinflüsse durch unterschiedliches Tageslicht, Neonröhren etc. minimiert werden. Bei jeder Aufnahme wurde außerdem eine definierte Farbskala mitfotografiert. Dadurch konnte später die Eichung der entstandenen Aufnahme gewährleistet werden, indem mit Hilfe einer entsprechenden Software, das gesamte Bild anhand der Farbskala geeicht wurde. Mit diesem Verfahren gelang es nun, für jede Wundfläche einen durchschnittlichen Rot-, Grün- und Blauanteil zu messen (siehe *Abb. 4.3*).

Für die Fotografie der Wunde verwendeten wir eine digitale Kamera vom Typ OLYMPUS Camedia C-3000 mit einer Auflösung von 3,3 Megapixel. Die Aufnahmen erfolgten ohne Blitzlicht und im Makromodus.

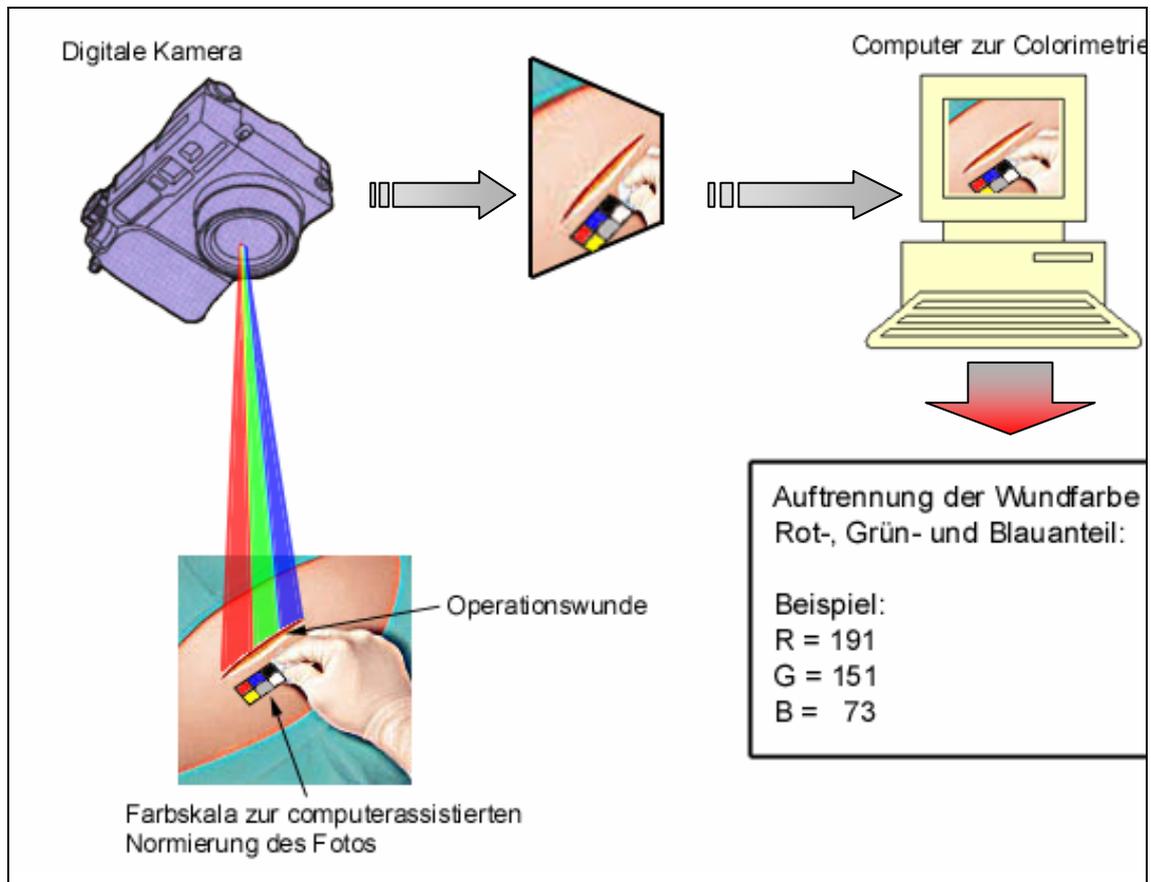


Abbildung 4.3: Verfahren der Computerassistierten Digitalen Colorimetrie (CDC)

4.8 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte unter Verwendung von „Statistical Package Social for Sciences“ (SPSS[®]) Version 1.0, bei der sowohl ein deskriptiver, als auch ein induktiver statistischer Ansatz gewählt wurde.

Aufgrund der gegebenen Fallzahl $n = 80$ und der entsprechenden Stichprobenverteilung wurde für den induktiven Statistikabschnitt das t-Testverfahren gewählt und die p-Werte in Abhängigkeit von der Varianz ermittelt. Für den Vergleich von Untergruppen

$n < 30$ fand der u-Test nach MANN, WHITNEY und WILCOXON seine Anwendung. Die Überprüfung der Korrelation mehrerer Untergruppen untereinander erfolgte durch den h-Test nach KRUSKALL und WALLIS. Häufigkeitsunterscheidungen bezüglich der Ausprägung einzelner Merkmale konnten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach PEARSON berechnet werden.

Für die Korrelationsanalyse der Rotanteile und der entsprechenden Vergleichsparameter, wurde erst eine Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt, um die Auswahl des Tests zu bestimmen. Nachdem nur bedingt normalverteilte Stichproben vorlagen, wurde die Korrelationsanalyse nach SPEARMAN durchgeführt. Alle Ergebnisse der jeweiligen Prüfgrößen wurden nach folgenden statistischen Kriterien bewertet [94]:

p-Wert	Aussage
$< 0,1$	schwach signifikant
$< 0,05$	signifikant
$< 0,01$	hoch signifikant
$< 0,001$	höchst signifikant

*Tabelle 4.6: Kriterien zur statistischen
Beurteilung der Ergebnisse*

5. Ergebnisse

5.1 Patienten und Gruppenvergleich

Von den 80 Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, musste ein Patient wegen internistischer Komplikationen ausgeschlossen werden. Bei weiteren drei Patienten konnten keine ausreichenden Informationen bezüglich der klinischen Daten während der Behandlung eruiert werden.

5.1.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation $68,6 \pm 10,9$ Jahre wobei die Altersverteilung von 41,6 bis 93,3 Jahren reichte. Von den 80 Patienten, die in der Studie untersucht wurden, waren 25 (31,3%) Frauen und 55 (68,8%) Männer, so dass das Verhältnis Frauen zu Männer bei 1: 2,2 lag.

5.1.2 Risikofaktoren

Mit einem durchschnittlichen **BodyMassIndex** (BMI) von $26,35 \text{ kg/m}^2$ lag das beobachtete Patientengut per definitionem im Bereich des „Übergewichts“ [87]. Davon konnten 30 (37,5%) Patienten mit Übergewicht, 14 (17,5%) mit einer Adipositas Grad I bzw. Grad II und 1 (1,25%) mit einer Adipositas vom Grad III differenziert werden. Dieses Ergebnis entspricht weitgehend der BMI der BRD [87].

Die Anamnese ergab in der Vorgeschichte bei 32 (42,7 %) Patienten einen Diabetes mellitus, bei 63 (84,0 %) Patienten eine Hypertonie und bei 17 (22,7 %) Patienten eine Hyperlipidämie. Jeder dritte Patient (34,7 %) gab regelmäßigen Nicotinkonsum (mehr als fünf Zigaretten pro Tag) an. Nur in 8% der Fälle gaben die Patienten keinen der vier Risikofaktoren an. Allerdings boten 28 % der Patienten einen, 41,3% zwei, 17,3 % drei und 5,3 % alle vier Risikofaktoren.

5.1.3 Art und Dauer der operativen Eingriffe, Indikationen und prä- und postoperative Liegezeit

Für die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff, der eine operative Freilegung der regio inguinalis erforderte, unterziehen mussten.

Dazu zählten femoral-popliteale Bypässe auf das Segment I (14,9 %), II (1,4 %) und III (16,2 %), femoro-crurale Bypässe (21,6 %), Becken- und Leisten-TEA (16,2 %), aorto-bifemorale Y-Prothesen (10,8 %), femoro-femorale cross-over-Bypässe (8,1 %), aorto-femorale Bypässe (2,7 %) und Resektionen von Aneurysmata der a. femoralis (8,1 %).

Die zu den entsprechenden operativen Eingriffen führenden Indikationen verteilten sich folgendermaßen: pAVK IIb (26,3%), pAVK III (13,2 %), pAVK IV (51,3 %), Aneurysma der a. femoralis (7,9 %) und Thrombose der a. iliaca externa (1,3 %).

Die Dauer der jeweiligen operativen Eingriffe konnte auf 199,4 Minuten gemittelt werden, während die präoperative Liegezeit durchschnittlich bei 9,0 Tagen lag. In der Testgruppe verbrachten die Patienten im Mittel 9,5 Tage vor Operation in stationärer Behandlung, während es in der Vergleichsgruppe nur 8,3 Tage waren. Hierbei war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die postoperative Liegezeit mit durchschnittlich 17,5 Tagen wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf, auch wenn die Patienten, die mit MEDIZIP™ versorgt worden waren, im Durchschnitt 3,6 Tage früher aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten (15,9 Tage) als die Patienten der Vergleichsgruppe (19,5 Tage).

Parameter	Gesamt	MediZip™	Cutiplast™
Demographie			
Alter (Jahre)	68,6 ± 10,9	70,2 ± 9,9	66,5 ± 11,9
Geschlecht			
männlich	55 (68,8 %)	41,3 %	27,5 %
weiblich	25 (31,3 %)	16,3 %	15,0 %
Risikofaktoren			
BMI (kg/m ²)	26,35 ± 4,46	26,6 ± 4,6	26,0 ± 4,3
Übergewicht ¹⁾	30 (37,5 %)	21,3 %	26,3 %
Adipositas I und II ¹⁾	14 (17,5 %)	12,5 %	5,0 %
Adipositas III ¹⁾	1 (1,3 %)	0,0 %	1,3 %
Diabetes mellitus	32 (42,7 %)	25,3 %	17,3 %
Hypertonie	63 (84,0 %)	52,0 %	32,0 %
Hyperlipidämie	17 (22,7 %)	16,0 %	6,7 %
Nicotinkonsum	26 (34,7 %)	20,0 %	14,7 %
Indikationen			
pAVK IIb	20 (26,3 %)	17,1 %	9,2 %
pAVK III	10 (13,2 %)	4,0 %	9,2 %
pAVK IV	39 (51,3 %)	32,9 %	18,4 %
Aneurysma der a. femoralis	6 (7,9 %)	2,6 %	5,3 %
Thrombose der a. iliaca externa	1 (1,3 %)	0,0 %	1,3 %

Parameter	Gesamt	MediZip™	Cutiplast™
Art der operativen Eingriffe			
Femoro-poplitealer Bypass			
Segment I	11 (14,9 %)	9,5 %	5,4 %
Segment II	1 (1,4 %)	0,0 %	1,4 %
Segment III	12 (16,2 %)	10,8 %	5,4 %
Femoro-cruraler Bypass	16 (21,6 %)	14,9 %	6,7 %
Becken-/Leisten-TEA	12 (16,2 %)	4,1 %	12,2 %
Aorto-bifemoraler Bypass	8 (10,8 %)	5,4 %	5,4 %
Femoro-femorale Y-Prothese	6 (8,1 %)	8,1 %	0,0 %
Aorto-femoraler Bypass	2 (2,7 %)	1,4 %	1,4 %
A. femoralis-Aneurysmaresektion	6 (8,1 %)	2,7 %	5,4 %
Dauer des operativen Eingriffs (min.)	199,4 ± 89,4	203,6 ± 93,3	193,4 ± 84,8
präoperative Liegedauer (Tage)	9,0 ± 6,5	9,5 ± 6,0	8,3 ± 7,0
postoperative Liegedauer (Tage)	17,5 ± 13,3	15,93 ± 8,5	19,53 ± 17,7
¹⁾ BMI: 25 – 29,9 kg/m ² → Übergewicht 30 – 39,9 kg/m ² → Adipositas Grad I und II > 40 kg/m ² → Adipositas Grad III			

Tabelle 5.1: Demographie des untersuchten Patientengutes

5.1.4 postoperative Medikation

Ingesamt wurde in 31 Fällen (41,3 %) die postoperative Gabe eines Pharmakons aus einer der drei für die Studie relevanten Medikamentengruppen (Antibiotika, Glukokortikoide, Zytostatika) registriert. Dabei handelte es sich in 94 % der Fälle (28 Patienten) um eine antibiotische Therapie. Glucocorticoide fanden bei zwei Patienten Anwendung und eine zytostatische Therapie war bei keinem der Patienten notwendig. In der Mehrheit der Fälle (19 Patienten) zielte die antibiotische Therapie auf urologische bzw. enterale Infektionen ab. Bei den restlichen zehn Patienten erfolgte die Anwendung antibiotisch wirksamer Medikamente im Zusammenhang mit infektiösen Wund-Komplikationen oder nekrotisierenden Gewebearealen minderperfundierter Extremitätenabschnitte. Vergleicht man die Test- und die Vergleichsgruppe miteinander in Bezug auf die Gabe der betreffenden Medikamente, so stellt man ein Ungleichgewicht zu Lasten der Vergleichsgruppe fest (siehe *Diagramm 5.1*), vor allem für die Anwendung antibiotischer Therapeutika.

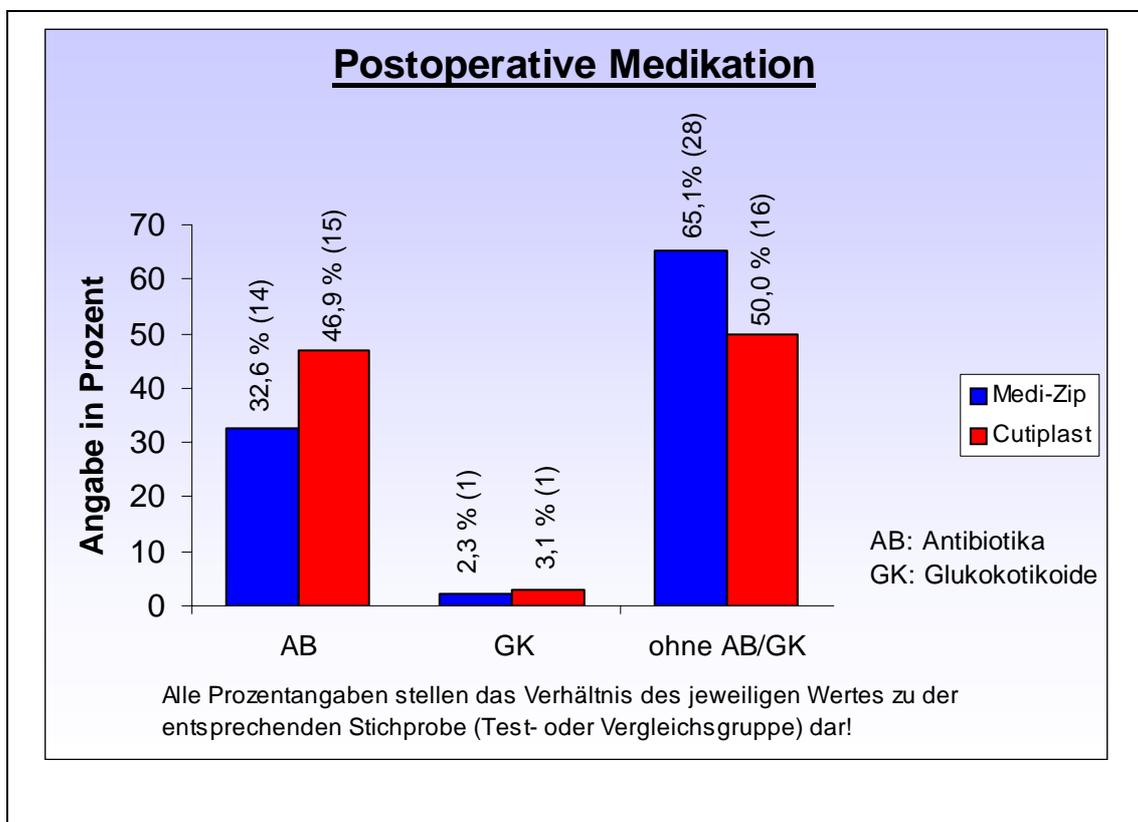


Diagramm 5.1: Verteilung der postoperativen Medikation

5.1.5 Stichprobengleichheit

Um die Test- und die Vergleichsgruppe miteinander vergleichen zu können, wurden die unter 5.1.1 – 5.1.3 aufgeführten Einflussfaktoren auf Verteilungsgleichheit hin untersucht. Dabei konnten für die Verteilung von Alter, BMI, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Nicotinkonsum, Dauer der operativen Eingriffe, prä- bzw. postoperative Liegedauer und Indikationsstellung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Cutiplast- und der MEDIZIP™-Gruppe festgestellt werden. Lediglich für die Verteilung der Hypertonie und der Art des operativen Eingriffs war eine schwache Signifikanz (Hypertonie: $p = 0,067$; Art des operativen Eingriffs: $p = 0,082$) zu verzeichnen. Hierzu sei erwähnt, dass sich in der MEDIZIP™-Gruppe das Ungleichgewicht zugunsten der femoro-poplitealen Bypässe auf das Segment I und III und in der Cutiplastgruppe zu den aorto-(bi)femorale bzw. TEA hin verschiebt.

5.2 Entzündungsparameter im peripheren Blut

5.2.1 Leukozyten

In beiden Gruppen konnte postoperativ ein kontinuierlicher, aber eher unwesentlicher Abfall der Leukozytenanzahl während des Untersuchungszeitraumes gemessen werden. In der Vergleichsgruppe waren die Leukozytenwerte über den gesamten Verlauf um ca. 15 % höher als in der Testgruppe. Im arithmetischen Mittelwertes konnte also in der MEDIZIP™-Gruppe eine niedrigere Leukozytenzahl festgestellt werden ($8648,9 \mu\text{l}^{-1}$) als in der Cutiplast™-Gruppe ($9930,5 \mu\text{l}^{-1}$). Der Unterschied jedoch lässt sich nicht als signifikant werten, da nur am ersten postoperativen Tag eine schwache Signifikanz ($p = 0,095$) zu ermitteln war.

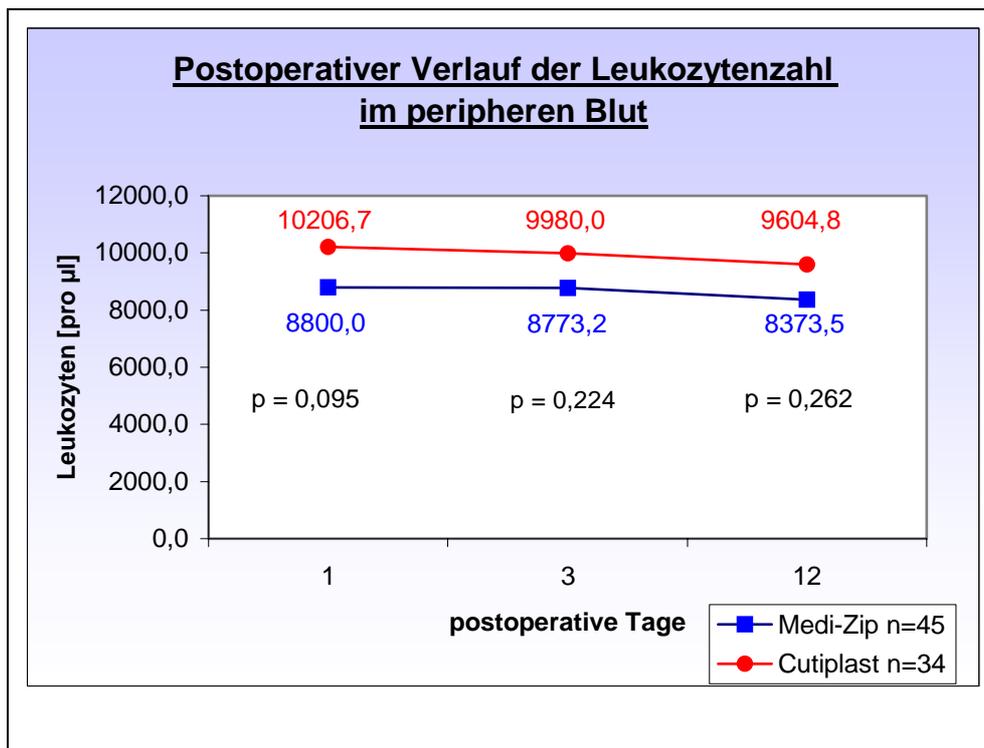


Diagramm 5.2: zeitlicher Verlauf der Leukozyten im peripheren Blut

5.2.2 Blutsenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN

Am ersten postoperativen Tag konnte in beiden Gruppen eine erhöhte BSG registriert werden, in der Testgruppe 41,4 mm und in der Vergleichsgruppe 47,2 mm. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von zwölf Tagen stiegen die Werte weiter an. Der Anstieg zum dritten Tag war in beiden Gruppen nahezu identisch und entsprach weitgehend dem Verlauf, der für das CRP beobachtet werden konnte. Signifikante Unterschiede zwischen Test- und Kontroll-Gruppe waren nicht zu ermitteln.

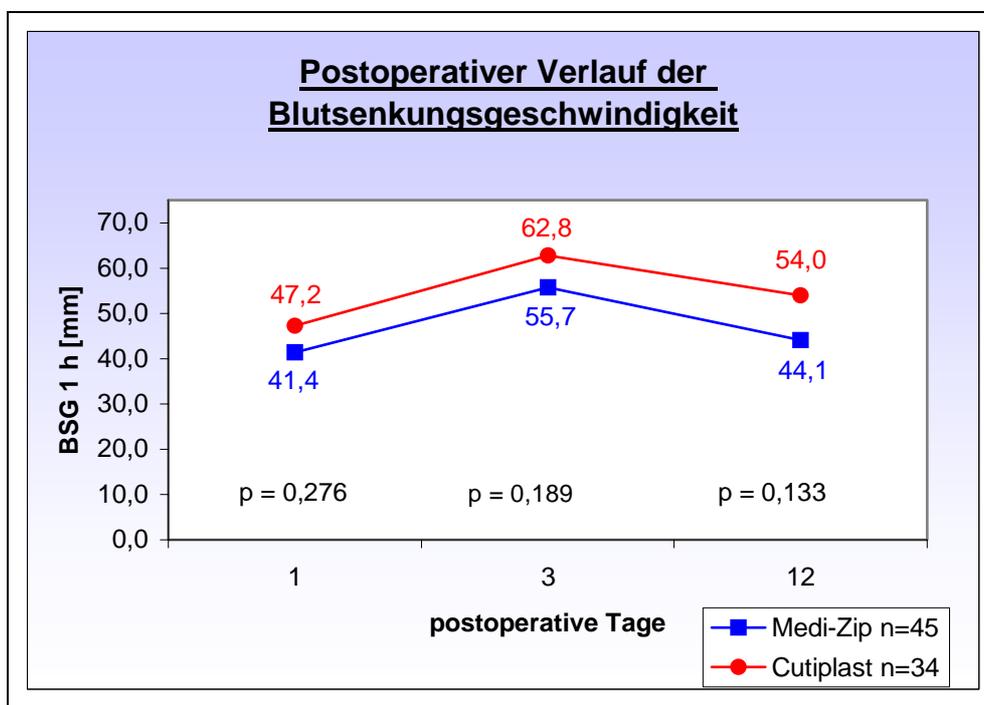


Diagramm 5.3: zeitlicher Verlauf der BSG im peripheren Blut

5.2.3 C-reaktives Protein

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurden erhöhte bis stark erhöhte CRP-Werte gemessen. Sowohl in der Test-, als auch in der Vergleichsgruppe stiegen die Werte vom ersten auf den dritten postoperativen Tag um etwa 28,9 bzw. 21,4 % an, um dann bis zum zwölften Tag postoperativ hin deutlich abzufallen. Dabei fiel auf, dass der CRP-Wert in der Testgruppe um 70,7 % zurückging, während in der

Vergleichsgruppe lediglich ein Absinken um 39,8 % zu verzeichnen war. Die gemessenen Durchschnittswerte lagen in der Vergleichsgruppe mit wachsender Tendenz an allen drei Messpunkten höher als in der Testgruppe. Dieser Unterschied kann am dritten postoperativen Tag als schwach signifikant ($p = 0,055$), am zwölften postoperativen Tag als hoch signifikant ($p = 0,010$) beurteilt werden. Außerdem wird deutlich, dass nur in der MEDIZIP™-Gruppe am letzten Untersuchungstag ein normaler CRP-Wert registriert werden konnte.

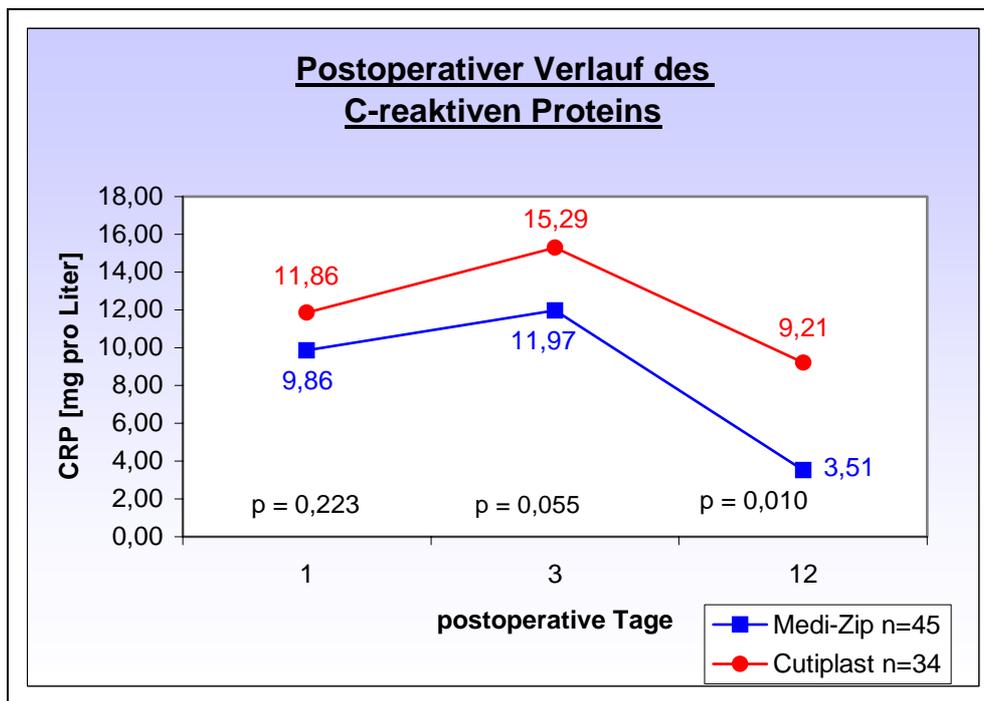


Diagramm 5.4: zeitlicher Verlauf des CRP im peripheren Blut

5.3 Entzündungsparameter und Zytokine im Wundsekret

5.3.1 Chemokine

Für MCP-1 war eine Zunahme in beiden Gruppen festzustellen, wobei in der Testgruppe die höheren Konzentrationen gemessen werden konnten. Jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p > 0,1$).

Ein ganz ähnlicher Verlauf zeigte sich für MIP-1 α . Hier führte selbst das Absinken der Konzentration in der Vergleichsgruppe zu keinem signifikanten Unterschied.

Auch für RANTES waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
RANTES	5923,3	6026,7	3399,2	3130,3
MCP-1	1020,8	842,1	1174,5	1014,8
MIP-1 α	51,0	43,4	66,3	39,8

Tabelle 5.2: Konzentrationen der Chemokine im Wundsekret

5.3.2 Inflammatorische Zytokine

In der Gruppe der inflammatorischen Zytokine konnte ein vorwiegend einheitlicher Verlauf ermittelt werden. Neben den überwiegend höheren Zytokinkonzentrationen zeichnet sich die MEDIZIP™-Gruppe durchgehend durch einen Anstieg der Werte vom ersten zum zweiten postoperativen Tag aus, der in der Vergleichsgruppe geringer ausgeprägt war. Die Konzentrationen des Tumor-Nekrose-Faktors TNF- α ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den zu untersuchenden Gruppen. Lediglich der zu erwartende Anstieg konnte in Test- und Vergleichsgruppe festgestellt werden.

Als schwach signifikant ($p = 0,068$) ist die Gruppen-Divergenz am zweiten postoperativen Tag für die IL-6-Konzentration zu bewerten. (siehe *Diagramm 5.5*).

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
IL-1 β	65,6	64,2	107,9	90,0
IL-6	5280,1	4877,6	5852,2	4260,7
TNF- α	70,8	76,4	94,6	85,6

Tabelle 5.3: Konzentrationen der inflammatorischen Zytokine im Wundsekret

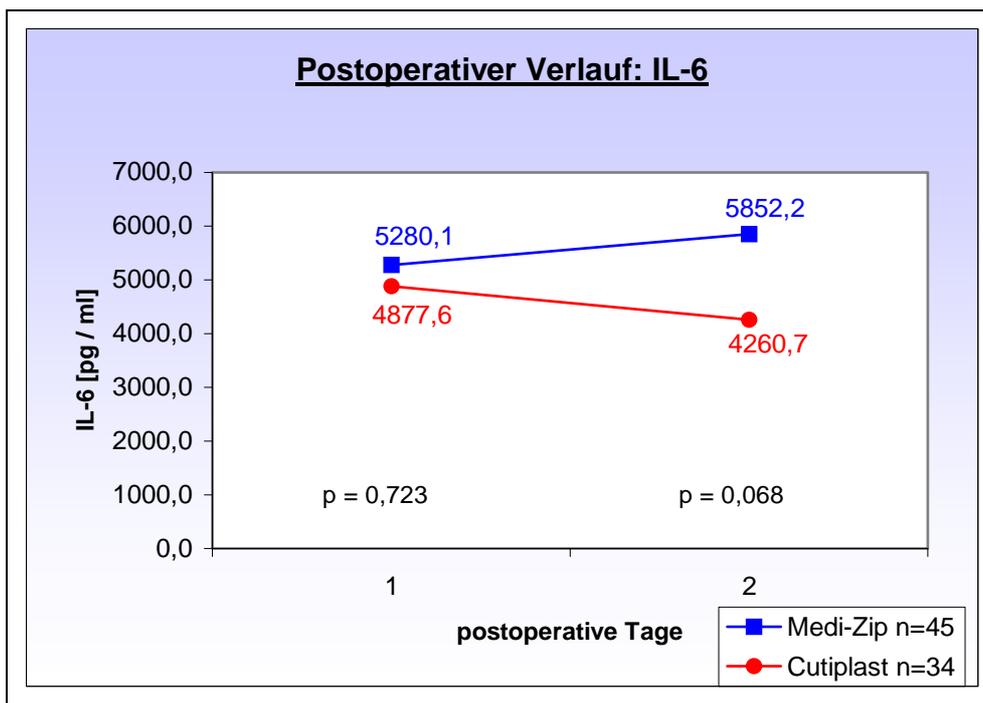


Diagramm 5.5: zeitlicher Verlauf von Interleukin 6 im Wundsekret

5.3.3 TH₁-Zytokine

Der postoperative Anstieg der IL-2-Konzentration von 19,3 auf 30,8 pg/ml in der Testgruppe und das Absinken desselben Wertes in der Vergleichsgruppe von 14,0 auf 11,6 pg/ml führen am zweiten postoperativen Tag zu einem hoch signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,008$) (siehe *Diagramm 5.6*).

Interferon γ zeigte ebenso einen Zuwachs der Konzentration zwischen den ersten beiden postoperativen Tag, so dass sich eine schwach signifikante Differenz ($p = 0,090$) zugunsten der MEDIZIPTM-Gruppe ergab (siehe *Diagramm 5.7*).

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP TM	Cutiplast TM	MEDIZIP TM	Cutiplast TM
IL-2	19,3	14,0	30,8	11,6
IFN- γ	14,8	18,8	32,9	19,4

Tabelle 5.4: Konzentrationen der TH₁-Zytokine im Wundsekret

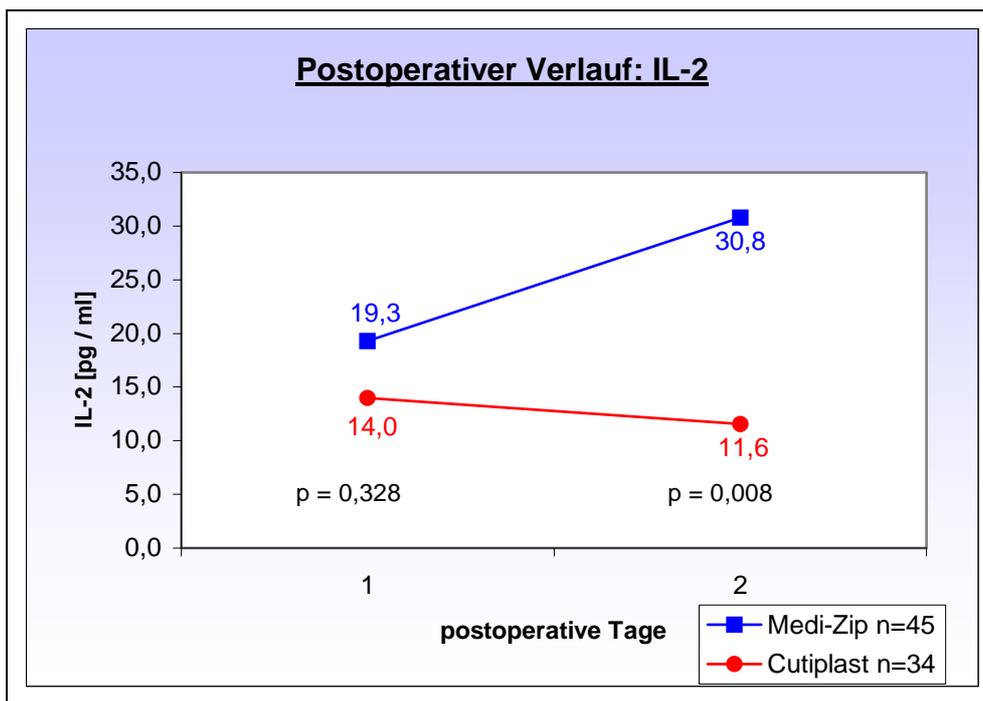


Diagramm 5.6: zeitlicher Verlauf von Interleukin 2 im Wundsekret

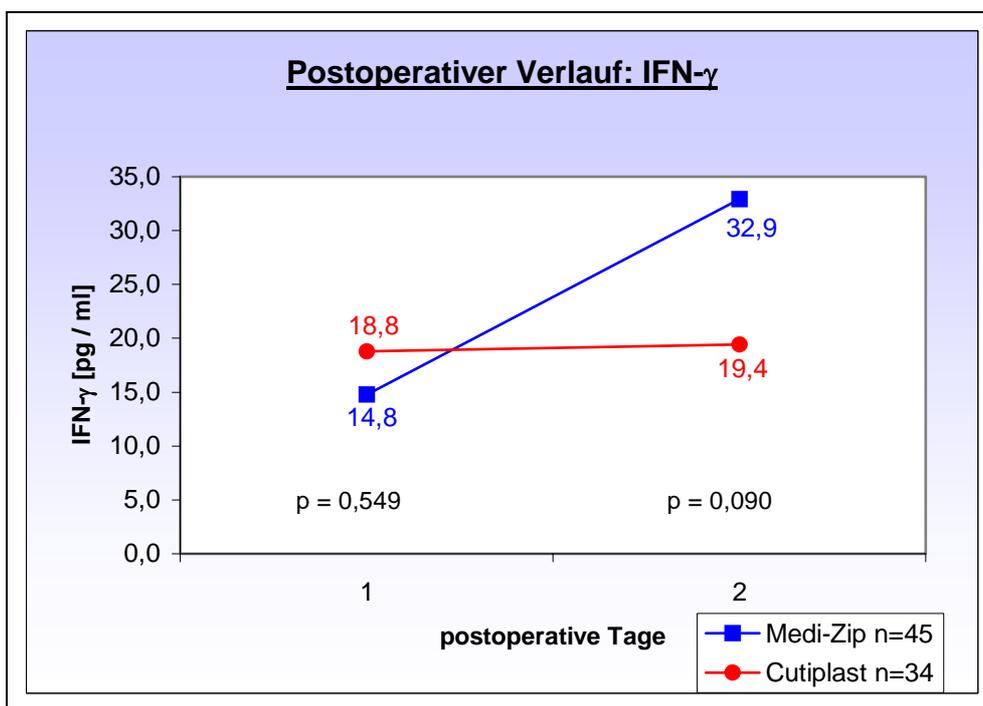


Diagramm 5.7: zeitlicher Verlauf von IFN- γ im Wundsekret

5.3.4 TH₂-Zytokine

Interleukin 5 konnte nicht bewertet werden, da die Konzentrationen außerhalb des messbaren Bereichs lagen.

Für die Interleukine 4 und 10 ergab sich ein weitgehend identischer Verlauf, der in einem gemeinsamen Anstieg entsprechend den anderen Interleukinen bestand.

Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
IL-4	8,2	8,7	12,4	11,4
IL-10	117,6	116,3	180,5	136,9

Tabelle 5.5: Konzentrationen der TH₂-Zytokine im Wundsekret

5.3.5 Angiogenic factors

Für den Epidermal Growth Factor (EGF) konnte in beiden Gruppen ein Absinken der Konzentrationen innerhalb der beiden ersten postoperativen Tage gemessen werden, wobei im Wundsekret der MEDIZIP™-Gruppe ein höherer EGF-Anteil bestand. Mit $p = 0,063$ am zweiten Tag kann dieser Unterschied als schwach signifikant bewertet werden (siehe *Diagramm 5.8*). Die Messung des Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF) ergab innerhalb der ersten beiden Tage einen Anstieg der Konzentrationen in beiden Gruppen um etwa den Faktor zwei. Allerdings war im Absoluten kein signifikanter Gruppenunterschied festzustellen. Für den Fibroblast Growth Factor (bFGF) verhielt es sich etwas anders. Wurden, trotz des etwas höheren Wertes der MEDIZIP™-Gruppe, am ersten postoperativen Tag noch annähernd gleiche Konzentrationen gemessen ($p > 0,1$), so stieg der Gehalt an bFGF in der MEDIZIP™-Gruppe zum zweiten Tag hin deutlich an, während er in der Vergleichsgruppe minimal abnahm. Somit bestand zwei Tage nach dem operativen Eingriff ein signifikanter Unterschied ($p = 0,029$) zwischen Test- und Vergleichsgruppe (siehe *Diagramm 5.9*).

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
EGF	28,1	27,9	19,0	13,2
FGFb	93,8	81,8	130,9	80,2
VEGF	343,5	327,7	656,5	631,7

Tabelle 5.6: Konzentrationen der angiogenetic-factors im Wundsekret

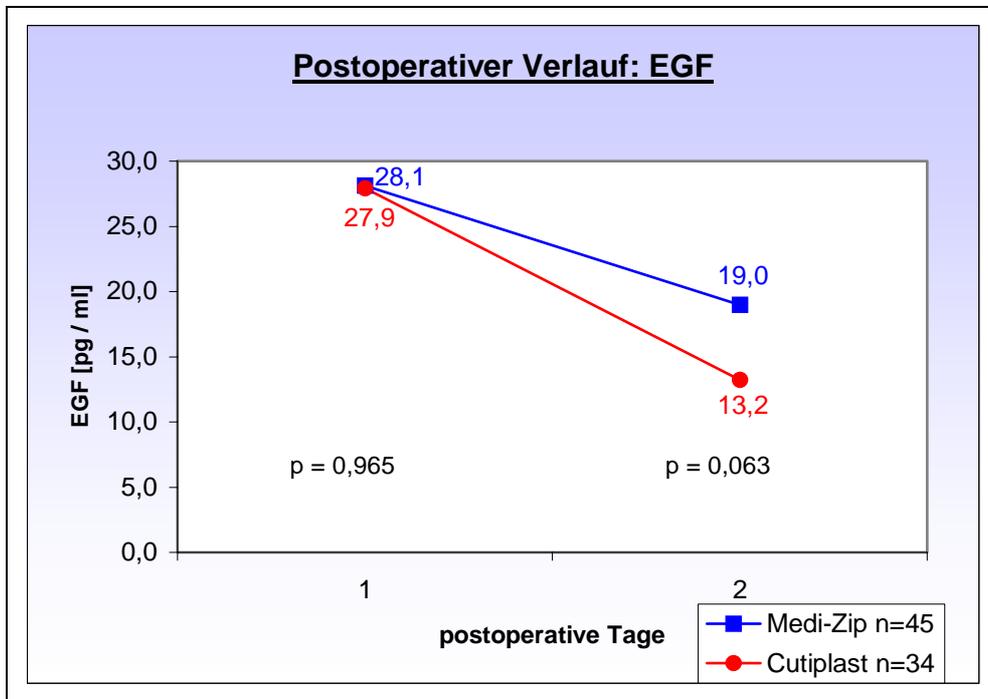


Diagramm 5.8: zeitlicher Verlauf von EGF im Wundsekret

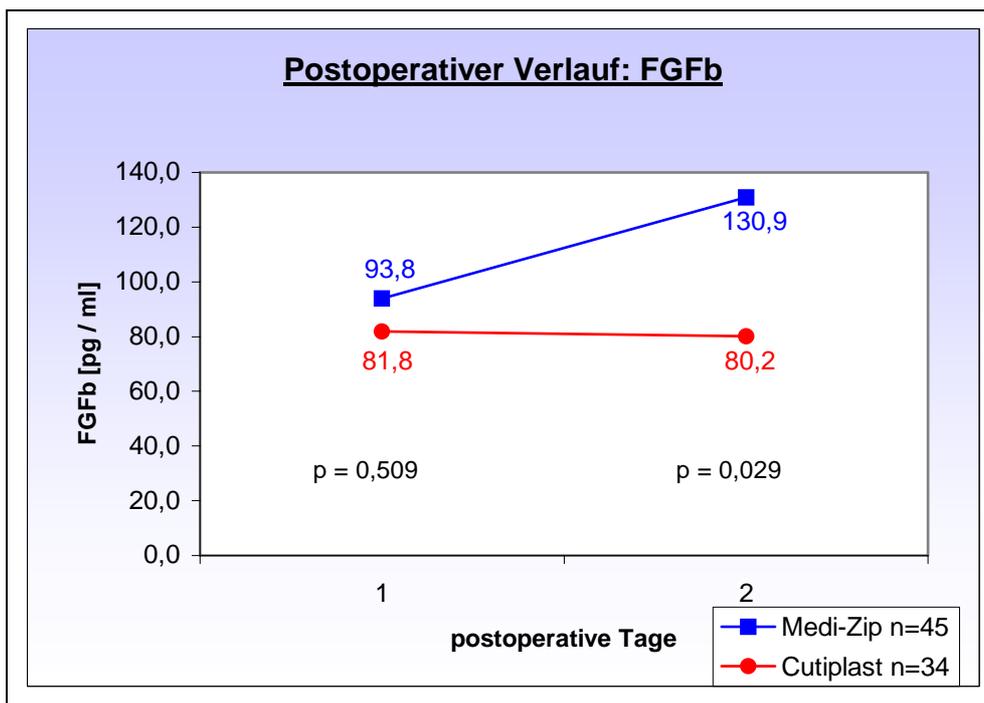


Diagramm 5.9: zeitlicher Verlauf von FGFb im Wundsekret

5.3.6 colony-stimulating-factors

In der Gruppe der colony-stimulating-factors (CSF) konnten weder für G-CSF, noch für GM-CSF signifikante Gruppenunterschiede festgestellt werden, auch wenn vom ersten zum zweiten postoperativen Tag jeweils ein Konzentrationsanstieg in der MEDIZIP™-Gruppe und ein Absinken der Konzentration in der Cutiplast™-Gruppe auffiel. Der Gehalt an G-CSF und an GM-CSF lag am zweiten Tag in der Testgruppe im Mittel höher als in der Vergleichsgruppe.

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
G-CSF	626,2	588,4	742,5	572,1
GM-CSF	90,7	98,4	124,1	93,4

Tabelle 5.7: Konzentrationen der colony-stimulating-factors im Wundsekret

5.3.7 CRP

Die Konzentrationen des Akutphaseproteins CRP ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den zu untersuchenden Gruppen. Lediglich der zu erwartende Anstieg konnte in Test- und Vergleichsgruppe festgestellt werden.

	1. postoperativer Tag		2. postoperativer Tag	
	MEDIZIP™	Cutiplast™	MEDIZIP™	Cutiplast™
CRP	1,15	0,9	2,1	1,9

Tabelle 5.8: Konzentrationen von CRP im Wundsekret

5.4 Wundscore

Der Wundscore stellt einen Punktwert dar. Über den gesamten Verlauf war ein Absinken der Werte zu verzeichnen. Zu Beginn wurden Maximalwerte von 13,8 bzw. 14,5 Punkten registriert. Am Tag zwölf errechneten sich im Durchschnitt nur noch 8,2 bzw. 10,8 Punkte. Damit fiel der Punktescore in der Testgruppe mit 5,5 Punkten um 40,2 %, unterdessen war in der Vergleichsgruppe ein geringerer Rückgang um 3,7 Punkte (25,6 %) zu verzeichnen. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes von zwölf Tagen lagen die Wundscoring-Werte der MEDIZIP™-Gruppe durchschnittlich unter denen der Vergleichsgruppe. Schon am ersten Tag nach dem operativen Eingriff ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p_1 = 0,018$) zwischen den beiden Gruppen feststellen, der sich im Laufe der weiteren Beurteilungen bestätigte und anwuchs. So konnte für den zweiten Tag eine stark signifikante ($p_2 = 0,003$) und nach sieben bzw. zwölf Tagen eine höchst signifikante Divergenz ($p_7 < 0,001$; $p_{12} = 0,001$) nachgewiesen werden.

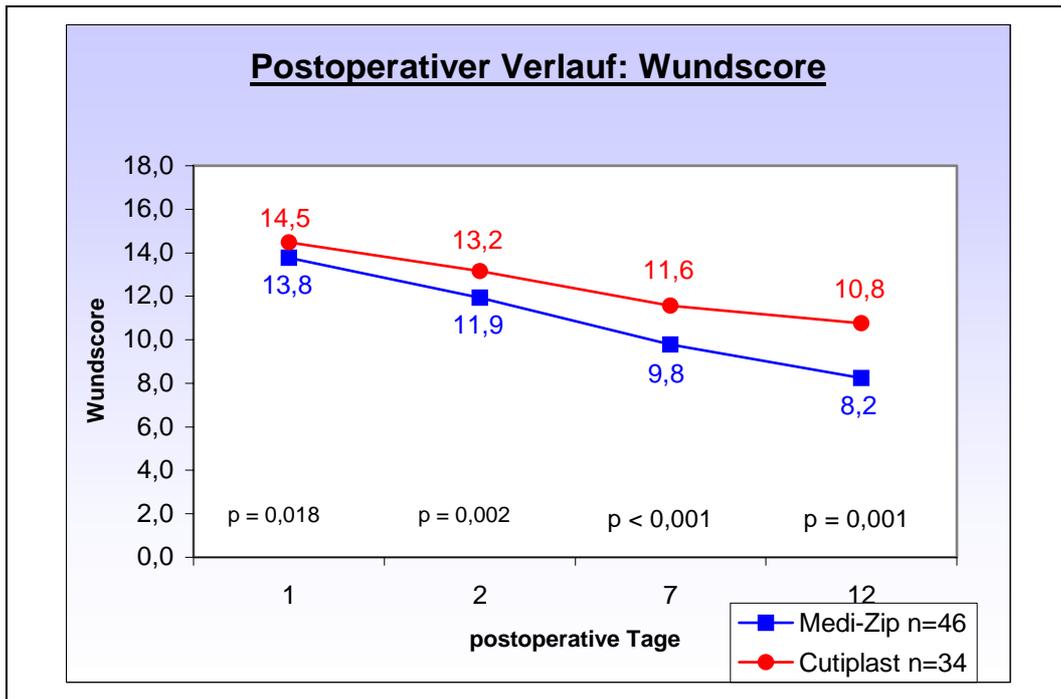


Diagramm 5.10: zeitlicher Verlauf des Wundscores

5.5 Komplikationsrate und Reinterventionen

Sowohl bei der Erfassung der Komplikationsrate, als auch bei der Rate der Reinterventionen galt es aus der Gesamtkomplikationsrate die Ereignisse zu extrahieren, die in einem kausalen Zusammenhang mit einer Wundheilungsstörung der *regio inguinalis* stehen. In einem ersten Schritt wurde eine Übersicht über alle Komplikationen, die im Rahmen des erfolgten operativen Eingriffs auftraten, erstellt. In einem zweiten Schritt wurden die Komplikationen ausgewertet, die in direkten Zusammenhang mit einer inguinalen Wundheilungsstörung zu bringen waren.

5.5.1 Komplikationsrate

Insgesamt konnten 20 Komplikationen registriert werden, was einer Komplikationsrate von 26,7 % entspricht. Hierunter subsumierten sich fünf Lymphfisteln (6,7 %), sechs Wundinfektionen (8,0 %), zwei Wundheilungsstörungen (2,7 %), drei Bypassinfekte

(4,0 %) sowie vier Bypassverschlüsse (5,3 %). Bezogen auf die zu vergleichende Test- und Vergleichsgruppe, fielen 8 (40,0 %) der 20 Komplikationen auf die MEDIZIP™-Gruppe und die restlichen 12 (60,0 %) Komplikationen auf die Cutiplast™-Gruppe. Dieser Unterschied konnte mittels Chi-Quadrat-Test mit $p > 0,1$ nicht als signifikant gewertet werden.

Richtet man das Augenmerk nur auf die Komplikationen, die nachweislich eine kausale Beziehung zu einem pathologischen Prozess in der regio inguinalis aufweisen, so ergeben sich statt 20 nur noch 13 dokumentierte Komplikationen, womit die Komplikationsrate auf 17,3 % fällt. Hierbei überwiegt die Anzahl der Komplikationen in der Cutiplast™-Gruppe mit 9 (69,2 %) die der MEDIZIP™-Gruppe mit 4 (30,8 %). Damit lag in der Testgruppe die Komplikationsrate (9,3 %) deutlich niedriger, als in der Vergleichsgruppe (28,1 %) (siehe *Tabelle 5.9 und Diagramm 5.11*). Doch auch dieser Unterschied ergab keine signifikante Differenz (Chi-Quadrat-Test).

	gesamt						inguinalen Ursprungs					
	MediZip™		Cutiplast™		Summe		MediZip™		Cutiplast™		Summe	
	Anzahl	% ¹⁾	Anzahl	% ¹⁾	Anzahl	% ²⁾	Anzahl	% ¹⁾	Anzahl	% ¹⁾	Anzahl	% ²⁾
Lymphfistel	3	7,0	2	6,3	5	6,7	3	7,0	2	6,3	5	6,7
Wundinfektion	2	4,7	4	12,5	6	8,0	1	2,3	3	9,4	4	5,3
Wundheilungsstörung	0	---	2	6,3	2	2,7	0	---	2	6,3	2	2,7
Bypassverschluss	1	2,3	2	6,3	3	4,0	0	---	0	---	0	---
Bypassinfekt	2	4,7	2	6,3	4	5,3	0	---	2	6,3	2	2,7
Gesamt	8	18,6	12	37,5	20	26,7	4	9,3	9	28,1	13	17,3
Revisionen	4	9,3	5	15,6	9	12,0	2	4,7	5	15,6	7	9,3
Minor-Amputationen	2	4,7	2	6,3	4	5,3	0	---	1	3,1	1	1,3
Major-Amputationen	2	4,7	4	12,5	6	8,0	0	---	2	6,3	2	2,7
Gesamt	4	9,3	6	18,8	10	13,3	0	---	3	9,4	3	4,0
¹⁾ relative Prozentangabe bezogen auf Test- bzw. Vergleichsgruppe ²⁾ absolute Prozentangabe bezogen auf die gesamte Stichprobe												

Tabelle 5.9: Komplikations- und Reinterventionsraten

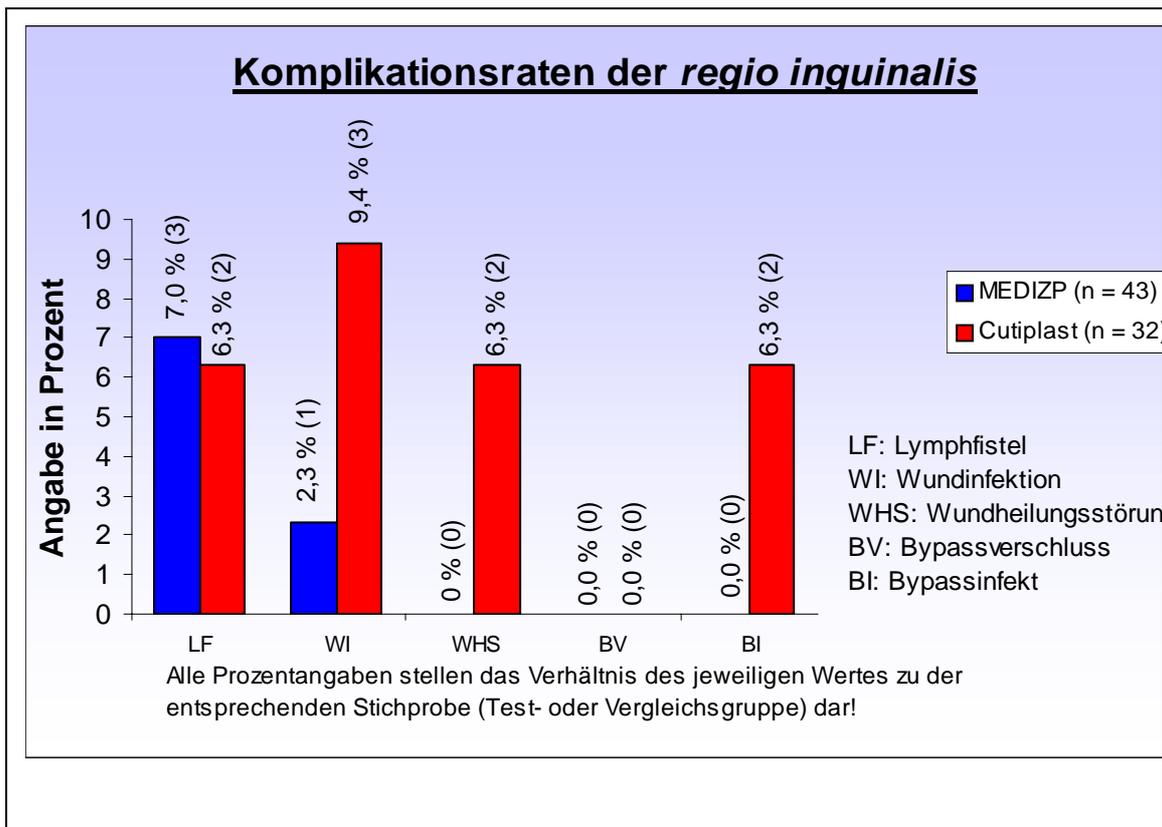


Diagramm 5.11: Komplikationsrate der regio inguinalis

Bei den registrierten Wundinfektionen wurden Wundabstriche genommen, um einen Keimnachweis führen und diesen mit der möglichen Besiedlung infizierten Prothesenmaterials vergleichen zu können. Folgende Keime wurden aus den Wundabstrichen nachgewiesen:

Keim	Anzahl der Fälle	Lokalisation
Staphylococcus aureus	2 ¹⁾	inguinal
Pseudomonas aeruginosa	2	je einmal inguinal / Stumpf
Enterobacteriaceae	1	Stumpf
Proteus mirabilis	1	inguinal

¹⁾ in einem Fall zusätzlich koagulase-negative Staphylokokken

Tabelle 5.10: mikrobiologischer Keimnachweis bei Wundinfektion der regio inguinalis

Des Weiteren wurden postoperative Infektionen, die nicht mit dem chirurgischen Eingriff in direktem Zusammenhang standen, erfasst. Dabei konnten neben einer enteralen Infektion zwölf Infektionen des Urogenitaltraktes registriert werden, die sich zu gleichen Anteilen auf die Test- (16,3 %) und Vergleichsgruppe (15,6 %) verteilten.

5.5.2 Revisions- und Amputationsrate

Die therapeutisch-operativen Konsequenzen der Komplikationsrate wurden unterteilt in Revisionen und Amputation der betroffenen Extremität. Dabei konnte festgestellt werden, dass insgesamt neun Revisionen (12,0 %), davon vier (44,4 %) in der Test- und fünf (55,6 %) in der Vergleichsgruppe, erforderlich waren. Erneut Bezug genommen auf die lokale Wundheilungssituation in der Leiste, sinkt auch hier die Revisionsrate zu Gunsten der MEDIZIP™-Gruppe um knapp ein Viertel auf sieben ($n_{\text{MEDIZIP}^{\text{TM}}} = 2$ (4,7%); $n_{\text{Cutiplast}^{\text{TM}}} = 5$ (15,6 %)) Reinterventionen (9,3 %) ab. Statistisch ausgewertet ergibt sich kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test).

Insgesamt waren zehn Amputationen (13,3 %) durchgeführt worden bei annähernd gleicher Verteilung zwischen den beiden Gruppen (*siehe Tabelle 5.9*). Dabei handelte es sich um sechs Major und vier Minoramputationen. Ein kausaler Zusammenhang zu einer Störung des Wundheilungsprozesses in der *regio inguinalis* konnte allerdings nur in drei Fällen (zwei Major und eine Minor-Amputation) nachgewiesen werden. Diese betrafen allerdings ausschließlich die Cutiplast™-Gruppe. In der MEDIZIP™-Gruppe erfolgten keine Amputationen, die mit einer inguinalen Wundinfektion in Verbindung gebracht werden konnten (*siehe Tabelle 5.9*). Dieser Unterschied muss nach statischer Auswertung als schwach signifikant bezeichnet werden ($p = 0,051$).

5.5.3 MEDIZIP™ -bedingte Nebenwirkungen

Während der gesamten Anwendungszeit des surgical zippers MEDIZIP™ konnten keine, durch die verwendeten Materialien verursachten, allergischen Nebenwirkungen festgestellt werden. Bei zwei Patienten (4,7s %) kam es durch unsachgemäße

Anbringung des Reißverschlusspflasters zu der Ausbildung von Spannungsblasen. Diese konnten durch pflegerische Maßnahmen zur folgenlosen Abheilung gebracht werden. Weitere unerwünschte Nebenwirkung traten nicht auf.

5.6 Digitale Colorimetrie

Nach der Trennung der durchschnittlichen Wundfarbe in ihre RGB-Anteile wurden die zeitlichen Verläufe der Farbanteile aufgetragen. Besonderen Augenmerk galt dem Rotanteil (*siehe Diagramm 5.12*), von dem eine Korrelation zu Heilungs- und Entzündungsprozessen erwartet wurde. Es zeigte sich, dass in beiden Gruppen eine Zunahme der Rotwerte zu beobachten war. In der MEDIZIP™-Gruppe lagen diese in Durchschnitt höher als in der Vergleichsgruppe.

Wir untersuchten daher den Rotgehalt auf Korrelation (nach SPEARMAN) zu den Entzündungsparametern im peripheren Blut, dem Wundscore und den Zytokinen im Wundsekret untersucht. Der statistische Vergleich mit der Komplikationsrate, konnte mit Hilfe des u-Test-Verfahrens nach MANN, WHITNEY und WILCOXON durchgeführt werden.

Für das Akutphaseprotein CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit waren keine signifikanten Korrelationen zu den entsprechenden Farbanteilen festzustellen. Hingegen zeigte sich bei den Leukozyten für den ersten und zweiten Tag eine leicht signifikante bzw. signifikante Korrelation ($r_{1S} = -0,2$; $p_2 = 0,054$; $r_{2S} = -0,3$; $p_2 = 0,014$) zum Rotanteil.

Bei der Untersuchung des Wundscoring, war es ebenfalls möglich eine mathematische Beziehung zum Rotanteil der Wunde herzustellen. Auch wenn dies an den ersten beiden postoperativen Tagen noch nicht zutraf, konnte für den siebten Tag ein signifikanter Zusammenhang ($r_{7S} = -0,2$; $p_7 = 0,038$) hergestellt werden.

Die Ergebnisse bezüglich der Zytokinmessungen waren uneinheitlich. Für zahlreiche Chemotaxine ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Rotwerten, des zwölften Tages und der entsprechenden Konzentration im Wundsekret von Tag 1 oder 2. Auffällig waren allerdings die Messergebnisse von IL-2, IL-6, IFN- γ und TNF- α ,

deren Konzentrationen am zweiten Tag signifikante Korrelationen zu den Rotwerten des ersten Tages aufzuweisen hatten.

In der Gruppe der Komplikationen (siehe *Abschnitt 5.5.1*) erschien es sinnvoll primär die Wundinfektion der regio inguinalis mit dem Rotanteil zu vergleichen. Am ersten und zweiten Tag war dieser Zusammenhang schwach signifikant ($p_1 = 0,068$; $p_2 = 0,087$), jedoch an den darauffolgenden Untersuchungstagen konnten signifikante bzw. hoch signifikante Korrelationen zwischen der Rate der Wundinfektionen und dem Rotanteil der Wunde hergestellt werden ($p_7 = 0,008$; $p_{12} = 0,032$).

Auch wenn die Fragestellung dies nicht erforderlich machte, untersuchten wir auch die Ergebnisse der Grün- und Blauanteile. Hierbei konnte sich kein einheitlicher Trend herauskristallisieren, weshalb im weiteren Verlauf nicht mehr näher auf den Grün- und Blauanteil eingegangen wird.

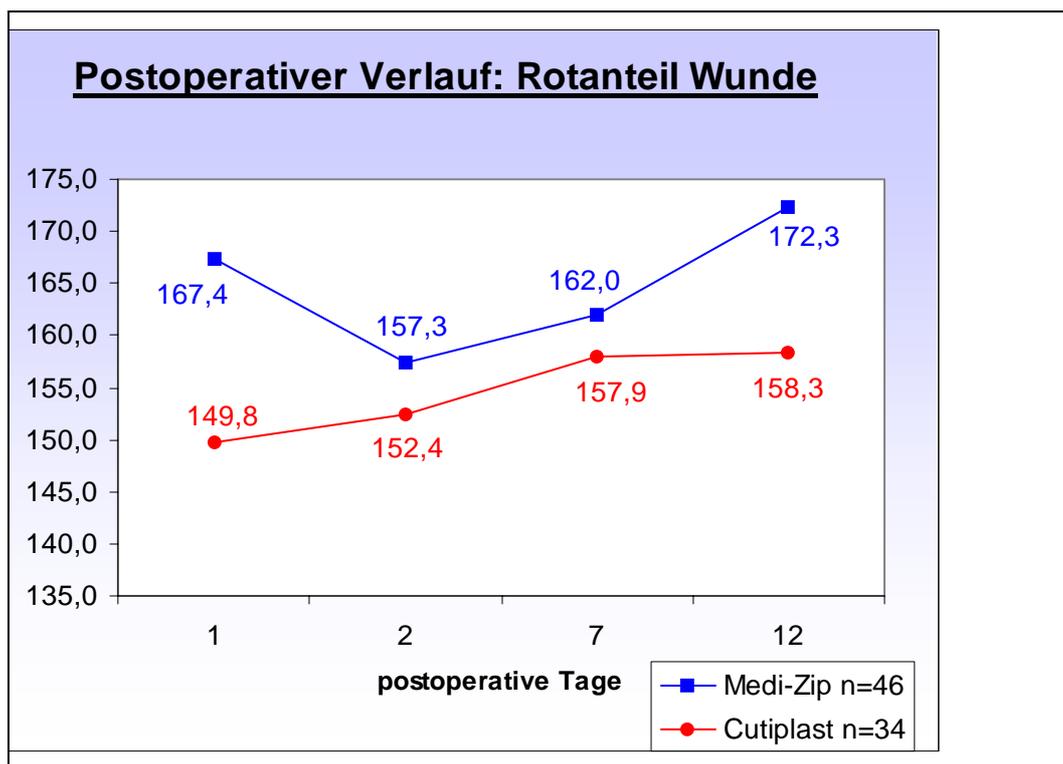


Diagramm 5.12: zeitlicher Verlauf des Rotanteils

6. Diskussion

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse in zwei Teilen, analog zu der Fragestellung diskutiert werden.

Der Vergleich zwischen Test- und Vergleichsgruppe wird in einem ersten Teil erörtert. Dazu sollen die Ergebnisse im einzelnen erläutert und im Kontext der Fragestellung diskutiert werden. Das Abwägen von pro und contra zielt auf die Hervorhebung des tatsächlichen Nutzens für den Patienten, sofern existent, ab. Des Weiteren werden mögliche Erklärungsansätze für den Wirkmechanismus des surgical zippers auf den Wundheilungsprozess in Anlehnung an die Ergebnisse besprochen.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Methodik der Computerassistierten Digitalen Colorimetrie. Dabei soll der Schwerpunkt der Diskussion in der Hinterfragung der Aussagekraft und der möglichen Anwendung als diagnostisches Mittel liegen. Des Weiteren werden mögliche technische Verbesserungen der Methodik dargestellt. Der Ausblick auf mögliche Studienansätze schließt diesen zweiten Teil ab.

Vergleich der Stichproben

Die Grundlage für eine vergleichende Aussage bezüglich der Kontroll- und der Testgruppe besteht in der sogenannten Stichprobengleichheit. Dies beinhaltet eine annähernd gleiche Verteilung der Faktoren, die die zu beurteilende Größe beeinflussen könnten. Es darf also bezüglich dieser Einflußgrößen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zu Stichproben existieren, da sonst der Vergleich an Aussagekraft verliert. Aus diesem Grund wurden für diese Studie Parameter erhoben, die in der Literatur mehrfach als Einflußfaktoren für Wundheilungsprozesse beschrieben wurden [17,18,26,39,54,82,95]. Wir wählten aufgrund der praktischen Umsetzung nur einige davon aus, die laut einschlägiger Studien als besonders einflußreich gelten. Außerdem mußte aufgrund der ausschließlich gefäßchirurgischen Population die Indikationsstellung mit einbezogen werden. Wie schon beschrieben, konnte weitgehend für alle berücksichtigten Einflußgrößen, sowie für die Dauer des operativen Eingriffs und die prä- bzw. postoperative Liegedauer eine

Stichprobengleichheit festgestellt werden. Für die Faktoren „Hypertonus“ und „Art des operativen Eingriffs“ bestanden schwach signifikante Unterschiede.

Ebenso für die postoperative Medikation.

Bezüglich des Parameters „Art des operativen Eingriffs“ muß parallel dazu die Dauer der Operationen mit einbezogen werden. Da sich diese in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheidet, kann dieser für die Forderung der Stichprobengleichheit bestehende Mängel, als wenig einflußreich bewertet werden.

Was die unterschiedliche Verteilung des Risikofaktors „Hypertonus“ betrifft, so muß die Frage gestellt werden wie effizient eine bestehende Hypertonie zum Zeitpunkt der Wundheilung medikamentös eingestellt war. Es wurden somit also die Blutdrücke der betreffenden Patienten miteinander verglichen und dabei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Inwieweit ein präoperativer, chronischer Hypertonus Einfluß auf den beobachteten Wundheilungsprozess nimmt, ist sicherlich nicht einwandfrei zu klären. Es ist denkbar, dass sich die durch einen chronischen Hypertonus bedingten Stoffwechselveränderungen auch auf die Wundheilung auswirken, selbst bei einem in der Wundheilungsphase gut eingestellten Bluthochdruck.

Es kann also unter Berücksichtigung der genannten Argumente weitgehend von einer Stichprobengleichheit ausgegangen werden bei der eine geringe Unregelmäßigkeit bezüglich der Einflussfaktoren „Hypertonie“ und „postoperative Medikation“ berücksichtigt werden müssen.

Eine weitere Anforderung an die untersuchte Population besteht in der Vergleichbarkeit zu anderen Populationen der entsprechenden Fachrichtung. Eine Wundheilung bei einem Jugendlichen gestaltet sich bekanntermaßen deutlich komplikationsärmer als bei einem 80-jährigen Menschen. Um die Ergebnisse dieser Studie auf den praktischen Alltag umsetzen zu können, muss die beobachtete Stichprobe auch in den entscheidenden Parametern der Zielpopulation, also dem Patientengut, das von der untersuchten therapeutischen Methode unter Umständen profitieren soll, entsprechen. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde auf Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonus, Hyperlipidämie), BMI und Nikotinkonsum hin untersucht. Dabei ergaben sich Werte, die in völligem Einklang mit zahlreichen gefäßchirurgischen Studien übereinstimmen [18,26,31,42,54,65,89,101].

Es kann die beobachtete Stichprobe also betreffend der anamnestischen und demographischen Daten als aussagekräftig bezeichnet werden.

Unter Berücksichtigung der diskutierten Punkte „Stichprobengleichheit“ und „Übertragbarkeit der Stichproben auf die Population der gefäßchirurgischen Patienten“ sind die Anforderungen, um vergleichende Aussagen bezüglich der Test- und der Kontrollgruppe treffen zu können, damit erfüllt.

Entzündungsparameter im peripheren Blut

Für alle systemischen Entzündungsparameter, die im Blut bzw. Serum postoperativ gemessen werden, ist innerhalb der ersten 48 Stunden im Sinne des Postaggressionsstoffwechsels mit einem Anstieg der Konzentration zu rechnen [4,5]. Die oberen Grenzwerte werden dabei meist nur geringfügig überschritten. Ab dem dritten postoperativen Tag ist dann ein Absinken der Werte zu erwarten, ansonsten muß ein systemischer Entzündungsprozess, der natürlich auch auf einem lokalen Geschehen beruhen kann, angenommen werden [32].

In der MEDIZIP™-Studie wurde für die Leukozyten auf den ersten Blick ein eher uncharakteristischer Verlauf beobachtet. Vom ersten postoperativen Tag an stellte sich ein erhöhtes Leukozytenniveau ein, das für die Vergleichsgruppe sogar über der oberen Grenze von 9.000 Leukozyten pro μl (10.207 Leukozyten pro μl) lag. Ein Anstieg war nicht zu beobachten. Da aber die erste Blutentnahme frühestens 12 Stunden nach Operationsende erfolgte, ist anzunehmen, dass ein postoperativer Anstieg der Leukozytenzahl durchaus stattgefunden hat, von dem diagnostischen Zeitfenster allerdings nicht erfasst werden konnte. Was das zu erwartenden Absinken der Anzahl weißer Blutkörperchen anbelangt so fand dieses nur unwesentlich statt, so dass auch am zwölften postoperativen Tag in der Vergleichsgruppe noch immer eine Leukozytose von 9.605 pro μl zu verzeichnen war, während die Testgruppe ihr Niveau von 8.374 pro μl weitgehend gehalten hatte. Es kann also von einer leichten Leukozytose gesprochen werden, die sich über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht wesentlich verändert hat und bezüglich der zu vergleichenden Test- und Vergleichsgruppe keinerlei signifikante Unterschiede ergab, auch wenn das Leukozytenniveau der Testgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel unter der oberen Normgrenze lag.

Dieses Ergebnis ermöglicht mit Sicherheit keine weitreichende Aussage den Wundheilungsprozess betreffend. Die Gründe dafür sind vielfältig und reduzieren die Leukozytenzahl insgesamt gesehen zu einem eher unspezifischen Parameter, der durch eine Vielzahl von Einflüssen verfälscht werden kann. Minimale entzündliche Veränderungen ohne klinisches Korrelat, große individuelle Schwankungen und das zumeist multimorbide Patientengut der Gefäßchirurgie (auch wenn präoperativ bestehende entzündliche und maligne Grunderkrankungen ausgeschlossen wurden) stellen sicherlich nur einen Teil der möglichen Störfaktoren dar. Des Weiteren sind intraoperativer Blutverlust und Verdünnungseffekte durch Volumenersatztherapie zwei unkalkulierbare Fehlerquellen, die auf der Basis der Leukozytenzahl neben den schon genannten Gründen keine suffiziente Aussage zum Wundheilungsprozess zulassen. Die beobachtete Leukozytose, ist zudem viel zu gering, als dass sie durch eine ausgeprägte Wundinfektion bedingt sein könnte. Möglicherweise würde eine lokale Messung der Leukozytenzahl, z.B. im Wundsekret, eine aussagekräftigere Information liefern.

Betrachtet man die Ergebnisse der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach WESTERGREN so findet man einen ähnlichen, aber tendenziell ausgeprägteren Verlauf. Ein signifikanter Unterschied von Test- zu Vergleichsgruppe war aber auch hier nicht zu beobachten, auch wenn die Blutsenkungsgeschwindigkeit der Vergleichsgruppe im Mittel höher ausfiel. Das erhöhte BSG-Niveau, das auch noch nach knapp zwei Wochen registriert werden konnte, muss als unspezifische Erhöhung gewertet werden. Dieser Befund deckt sich mit Literaturangaben [4,5], die ebenfalls auf eine über Wochen anhaltende Erhöhung der BSG hinweisen. Dies mag auch an zahlreichen Einflussmöglichkeiten auf den Messwert der Blutsenkungsgeschwindigkeit, wie beispielsweise Veränderungen des Proteinstoffwechsels oder des Hämatokrits durch Volumenersatztherapie, liegen. Der zeitliche Verlauf entspricht aufgrund dieser Überlegungen dem zu erwartenden Muster.

Das C-reaktive Protein gilt in der modernen Labormedizin als Hauptvertreter der Akutphasereaktion. Ein Anstieg wird als eines der Hauptkriterien zur Erkennung von Interleukin-induzierten Entzündungsreaktion gewertet, wobei für alle Veränderungen des CRPs primär der Verlauf und weniger der absolute Wert für die klinische

Interpretation von Bedeutung ist. Chronische Entzündungen gehen ebenfalls mit erhöhten CRP-Werten einher, allerdings liegen diese zumeist unterhalb der oberen Grenze von 5 mg/l, so dass jeder Anstieg dieses Parameters über die obere Grenze hinaus einen deutlichen Hinweis auf ein akut-entzündliches Geschehen gibt. Es handelt sich hiermit also um einen sehr spezifischen Parameter zur Diagnose der akuten Interleukin-vermittelten Entzündungsreaktion beispielsweise für Wundinfektionen [5,32]. Der Verlauf beider Gruppen entspricht dem zu erwartenden Schema, nämlich einem steilen Anstieg mit Maximum am dritten postoperativen Tag und einem anschließenden Wiederabsinken der CRP-Werte. Während der Beobachtungsphase von zwölf Tagen traten klinisch manifeste Infektionen des Urogenital- und des Verdauungstraktes auf, die in allen Fällen antibiotisch behandelt wurden. Die Infektionen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, so dass von einer Stichprobengleichheit auszugehen ist. Aufgrund der bestehenden Stichprobengleichheit kann bei der Beurteilung von Konzentration und zeitlichem Verlauf des CRP der Einfluss von Infektionen außerhalb der Wunde vernachlässigt werden. Manifeste Unterschiede dürfen damit in direkte Beziehung zu den Prozessen des Postaggressionsstoffwechsels und dem Wundheilungsprozess gebracht werden. In der Vergleichsgruppe wurden die signifikant höheren Messwerte ($p_3 = 0,055$; $p_{12} = 0,010$) demnach durch den Wundheilungsverlauf bestimmt. Dabei fällt vor allem auf, dass nicht nur die absoluten Werte signifikant über denen der Testgruppe liegen, sondern auch der Anstieg von Tag 1 auf Tag 3 steiler verläuft. In diesem Sinne kann auch ein langsames Absinken der CRP-Werte von Tag 3 auf Tag 12 beobachtet werden. Berücksichtigt man dabei die äußerst kurze Halbwertszeit des CRP von $t_{1/2} = 2-4$ Stunden, wird das vergleichsweise langsame Zurückgehen der CRP-Konzentration umso eindrucksvoller. Die Entzündungsreaktion im Wundareal kann aufgrund des besprochenen Verlaufs in der Vergleichsgruppe als ausgeprägter interpretiert werden. Die Ursache kann weder auf prä- noch intraoperative Faktoren zurückgeführt werden, da – wie schon gezeigt – eine Stichprobengleichheit bestand und keine anderen entzündlichen Prozesse während dem postoperativen Beobachtungszeitraum Einfluss auf die Messpunkte hatten. Womöglich könnte in der geringeren Entzündungsreaktion der Testgruppe ein erster

Hinweis auf die Optimierung der Wundverhältnisse durch mechanische Entlastung mittels surgical zipper zu finden sein.

Zytokine und CRP im Wundsekret

Die Interpretation der Zytokin-Analyse gestaltet sich kompliziert, da Aussagen zu der quantitativen Beurteilung nach wie vor sehr problematisch sind. Bis heute existiert noch kein ausreichend fundiertes Wissen bezüglich der Zytokinkinetik in Wundarealen des menschlichen Organismus. Wie sich der zeitliche Verlauf der Konzentrationen beteiligter Zytokine verhält ist bei weitem noch unklar, zumal die qualitativen Interaktion noch zu großen Teilen im Dunkeln liegen. Nur wenige Untersuchungen haben sich mit dieser Aufgabe bisher eingehender beschäftigt [21,97]. Zahlreiche Studien beschreiten rein qualitative und funktionelle Ansätze, um überhaupt erst ein solides Grundverständnis für die Aufgabe der Zytokine in Wundheilungsprozessen schaffen zu können. Meistens findet diese Form der Grundlagenforschung auf tierexperimenteller Ebene statt oder bezieht sich nicht auf das Wundsekret, sondern den Zytokingehalt im peripheren Blut. Nach dem bisherigen Wissensstand können noch keine Normwerte definiert werden, die eine Aussage bezüglich einem pathophysiologischen Geschehen (z.B. Wundinfektion) standardisiert ermöglichen. Aus diesem Grund basieren alle Aussagen, die in der vorliegenden Studien zu den Ergebnissen der Zytokin-Analyse getroffen werden, auf einem Vergleich zwischen Test- und Vergleichsgruppe. Es handelt sich also um eine relative Betrachtungsweise und nicht um eine absolute.

Eine weitere Hürde für das Verständnis der gesammelten Daten liegt in der ungeheuren Komplexität und Pluripotenz der einzelnen Zytokine.

Bei der Betrachtung der gesammelten Daten aus der Zytokin-Analyse fällt zuerst einmal auf, dass die durchschnittlichen Konzentrationen in der MEDIZIP™-Gruppe mit wenigen Ausnahmen (IFN- γ ; IL-4; TNF- α jeweils am ersten postoperativen Tag) immer über denen der Cutiplast™-Gruppe lagen. Wie schon gezeigt, war dieser Unterschied in zwei Fällen (FGFb; IL-2) signifikant bzw. hoch signifikant und für weitere drei Zytokine schwach signifikant (EGF; IL-6; IFN- γ).

In der Gruppe der angiogenetic-factors zeichnet sich ein Trend dahin gehend ab, dass in den Wunden, die mit dem MEDIZIP™-Verbandsmaterial versorgt wurden höhere Konzentrationen an Wachstumsfaktoren zu messen waren, als in der Vergleichsgruppe. Während für das EGF die Konzentration innerhalb der ersten beiden postoperativen Tagen abfiel, wurde für die restlichen vier Wachstumsfaktoren ein einheitlicher Verlauf registriert, der in einem Anstieg der Werte bestand. Das frühzeitige Absinken von EGF liegt möglicherweise an seiner sehr frühen Freisetzung durch Thrombozyten. Es übernimmt dadurch zuerst einmal in einer sehr frühen Phase (innerhalb der ersten Stunden) des Heilungsprozesses eine wichtige Rolle [3], um dann im späteren Verlauf nochmals für die eigentliche Reparationsphase anzusteigen.

Vor allem EGF und FGFb treten durch ihre statistisch (schwach) signifikanten Unterschiede zwischen Test- und Vergleichsgruppe in den Vordergrund. *Ono et al* konnten in zahlreichen experimentellen Untersuchungen [59,60,61] die entscheidende Rolle dieser beiden Wachstumsfaktoren für den Wundheilungsprozess herausarbeiten. Es zeigte sich, dass unter Einwirkung von FGFb die Narbenqualität und die Stabilität des neugebildeten Epithels signifikant zunahm. EGF konnte als maßgebliche Stimulans der Keratinozyten- und Fibroblastenproliferation identifiziert werden und steht damit als Hauptvertreter der regenerativen Prozesse während der Wundheilung im Vordergrund [3]. Dabei ist zu beachten, dass die primär entscheidenden Prozess sich den subkutanen Arealen abspielen. Die eigentliche Narbenbildung, also die Regeneration der Kutis wird erst möglich durch eine adäquate Neubildung der darunter liegenden Gewebsanteile. Im Rahmen dieser Ergebnisse, kann auch der Verlauf von VEGF, G-CSF und GM-CSF als Trend interpretiert werden, auch wenn sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den untersuchten Gruppen ergaben. Die These, dass sich mechanische Störeinflüsse in Form von ungerichteten Zugspannungen negativ auf die regenerativen Prozesse auswirken, scheint in diesen Daten ihre Bestätigung zu finden, war es doch das formulierte Ziel, die chirurgischen Wunden der regio inguinalis mechanisch zu entlasten und ruhigzustellen. Dies wird zusätzlich durch den Befund untermauert, dass der Anstieg der Wachstumsfaktoren von Tag 1 auf Tag 2 in der Testgruppe deutlich stärker ausfiel.

In der Gruppe der Interleukine konnte ein den Wachstumsfaktoren sehr ähnlicher Verlauf nachvollzogen werden. Während in der Testgruppe die gemessenen

Konzentrationen steigende Tendenzen zeigten, sanken diese in der Vergleichsgruppe ab bzw. fiel der Anstieg geringer aus. Vor allem für IL-2 und IL-6 zeichneten sich diese Ergebnisse am deutlichsten ab. Interleukin 2 stellt neben Interleukin 1 eine der Hauptschaltstellen zur Aktivierung und Steuerung der Immunabwehr dar. Dies geschieht durch Stimulation der T-Zellen, chemotaktische Wirkung auf neutrophile Granulozyten und indirekte Aktivierung der colony stimulating factors. Interleukin 6 unterstützt diesen Prozess, indem es insbesondere die B-Lymphozyten gestützte Immunabwehr stimuliert.

Da aufgrund der Problematik noch fehlender Informationen über Normwerte und Kinetik von Zytokinen, insbesondere Interleukinen, eine Aussage dieser Ergebnisse noch unsicher ist, müssen diese im Gesamtkontext der gesammelten Daten dieser Studie betrachtet werden. Zusätzlich wäre es interessant gewesen den Verlauf des Zytokinmetabolismus noch über einen längeren Zeitraum von mehreren Tagen zu verfolgen. Insbesondere im Falle der Interleukine wäre damit eine genauere Beurteilung in Bezug auf die Ausprägung der Entzündungsreaktion möglich, denn ein Absinken der Interleukin-Konzentrationen in den darauffolgenden Tagen würde die Interpretation im Sinne einer besser funktionierenden Immunabwehr stützen können. Ein solcher Verlauf entspräche damit dem gängigen Wundheilungsschema, nach welchem die Entzündungsreaktion innerhalb der ersten vier Tage abebbt, um in die Reparationsphase überzugehen. Mit dem Ende der inflammatorischen Phase, wäre auch mit einer entsprechenden Veränderung in der Interleukin-Kinetik in Sinne eines Absinkens der Konzentrationen zu rechnen.

Ein höheres Konzentrationsniveau an Interleukinen lässt zwei mögliche Interpretationen zu. Entweder ist dieser Verlauf Ausdruck einer beginnenden Wundinfektion, oder es handelt sich um das Korrelat einer effektiveren Immunabwehr, die den Heilungsvorgang positiv beeinflusst.

Im Gesamtkontext der erfassten Parameter wäre im ersteren Fall eine Unterstützung dieser These durch weitere erfasste Parameter, insbesondere des CRPs im peripheren Blut, des Wundscorings und der Wundinfektionsrate, zu erwarten gewesen. Da dies aber nicht der Fall war, muss die Auslegung der Interleukindaten im Sinne einer beginnenden Wundinfektion jedoch als unwahrscheinlich bewertet werden, da auf allen

Messebenen die Ergebnisse zu Gunsten der zweiten Interpretationsmöglichkeit, der effektiveren Wundheilung, ausfielen.

Im Wundsekret der mit MEDIZIP™ behandelten Patienten können also deutliche Hinweise dafür gefunden werden, dass die physiologische Entzündungsreaktion im Rahmen eines effektiven Wundheilungsprozesses innerhalb der ersten 48 Stunden nach operativem Eingriff ausgeprägter stattgefunden haben muss, als in der Vergleichsgruppe. Die Immunabwehr war damit ausgeprägter und effektiver aktiviert worden, um die, bei jedem operativen Eingriff obligat entstehende Verkeimung begrenzen zu können.

Den für die Interleukine registrierten Verlauf folgten die chemotaktisch wichtigen Protein-Mediatoren MIP-1 α und MCP-1. Ein Anstieg vom ersten auf den zweiten postoperativen Tag war genauso zu verzeichnen, wie das höher liegende Konzentrationsniveau in der MEDIZIP™-Gruppe, das sich jedoch als nicht signifikant erwies. Nimmt man die Ergebnisse der Wachstumsfaktoren und Interleukine zusammen, so ergibt sich jedoch ein einheitlicher Trend, der durch die Zytokine MIP-1 α und MCP-1 untermauert wird.

Die bereits im Vorfeld erläuterten Verknüpfungen innerhalb der Zytokine ergänzen die Ergebnisse von Interferon- γ und TNF- α das in sich schlüssige Verlaufsmuster der bisher diskutierten Parameter. Die Produktion und Sekretion von IFN- γ durch die T-Helfer-Zellen beruht auf der Stimulation derselben mittels Interleukin-2, worin der Anstieg von IFN- γ begründet ist. Da in der Vergleichsgruppe keine Anstiege der IL-2-Konzentration zu verzeichnen war, erscheint das Stagnieren der IFN- γ -Konzentration als logische Konsequenz. Das gleiche Schema kann auf TNF- α angewandt werden, das hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen sezerniert wird und unter der Einfluss von IFN- γ steht. Ebenso kann hier ein annähernd paralleler Verlauf festgestellt werden. Dass die Konzentration des Tumornekrosefaktors in der Vergleichsgruppe einer größeren Steigung unterliegt, als das der Verlauf des IFN- γ erwarten lässt, mag an der besonders ausgeprägten multifaktoriellen Regulierung der TNF- α -Produktion liegen, z.B. durch Interleukin 2 oder MIP-1 α .

Zusammenfassend kann der weitgehend einheitliche Verlauf der Zytokinkonzentrationen im Wundsekret mit den theoretischen Grundlagen in Deckung gebracht werden. Der Unterschied zwischen Test- und Vergleichsgruppe muss im Sinne einer effektiveren Wundheilung in der Testgruppe gewertet werden. Eine Korrelation zu der Wundinfektionsrate konnte nicht nachgewiesen werden, was sich allerdings im Aufbau der Studie begründet, da die Messung der Zytokine nur an den ersten beiden postoperativen Tagen stattfand. Damit ist grundsätzlich eine Korrelation zu Ereignissen, die nach dem zweiten Tag stattfanden, nicht möglich.

Die gemessenen Konzentrationen des C-reaktiven Proteins im Wundsekret ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Test- und Vergleichsgruppe. Da das CRP primär Ausdruck einer stattfindenden Infektion ist und weniger ein Merkmal für die Güte der Wundheilung an sich, ist mit einem Unterschied nur dann zu rechnen gewesen, wenn im Zeitraum der Messungen schon eine Wundinfektion bestand. Da dies aber nicht der Fall war, erfüllt das Ergebnis vollständig die Erwartungen der theoretischen Überlegung. Der postoperative Anstieg des CRP im peripheren Blut bei einem komplikationsfreien Verlauf kann auch im Wundsekret nachempfunden werden, wenn auch das Niveau der CRP-Konzentrationen im Wundsekret deutlich unter dem des peripheren Blutes liegt. Eine mögliche Erklärung mag in der Kinetik des CRP liegen, das in der Leber produziert wird und erst nach etwa 72 Stunden postoperativ sein Maximum erreicht. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die höchsten lokalen Konzentrationen sich erst nach den 72 Stunden mit Verzögerungen einstellen. Des Weiteren ist fraglich, ob im Interstitium überhaupt das Konzentrationsniveau des peripheren Blutes erreicht werden kann.

Wundscore

Der Würzburger Wundscore nach E.S. DEBUS beinhaltet neben der Beurteilung des Wundgrundes und der Ausprägung möglicher Defekte auch die Aufschlüsselung der Infektzeichen und des Abheilungsstadiums. Er gibt damit ausschließlich Auskunft über den Heilungsprozess der Wunde und beinhaltet keine physikalische Größen (z.B. Wundfläche, Wundvolumen). Allerdings bezieht er, ebenso wie das Scoring-System ASEPSIS die Anwendung antibiotischer Therapeutika mit ein. Der Wundscore stellt

damit eine subjektiv beeinflusste Methode zur Dokumentation von Wundheilungsprozessen dar. Da in der vorliegenden Studie der Score von immer der selben Person erhoben wurde, kann die Validität dieser Methode als aussagekräftig gewertet werden.

Für den ersten Untersuchungszeitpunkt war mit einem Score von etwa 15 bis 17 Punkten zu rechnen. Im weiteren Beobachtungszeitraum von zwölf Tagen wurde ein Absinken des Wundscores auf etwa 5 Punkte erwartet. Die maximale Spannbreite von bis zu 35 Punkten beinhaltet schwerste Weichteildefekte, die aber für das untersuchte Patientengut nicht zutreffen. Aus diesem Grund entsprechen die registrierten Daten mit einem Maximum bei einem Punktwert von 14,5 (Vergleichsgruppe am 1. postoperativen Tag) und einem Minimum bei 8,2 (Testgruppe am 12. postoperativen Tag) den Erwartungen. Dieses Ergebnis zeigt aber auch, dass in der Wahl ein Punktescore für die Beurteilung von Wunden sehr wohl der zu bewertende Wundtypus berücksichtigt werden sollte. Es macht sicherlich Sinn ein Scoring-System zu verwenden, bei dem auch eine Nutzung der gesamten Spannbreite zu erwarten ist, was letztlich auch eine differenziertere Beurteilung ermöglicht. Da aber keiner der Patienten in der Kategorie „Wundgrad“ mit mehr als zwei Punkten bewertet wurde, kann höchstens von einem systemischen Fehler gesprochen werden, der die Ergebnisse eben nur insofern beeinflusst, als dass er den Maximalwert sinken lässt.

Bezüglich dem zeitlichen Verlauf, sank der Score in beiden Gruppen, in der Testgruppe um 40,2 % (5,5 Punkte) und in der Vergleichsgruppe um 25,6 % (3,7 Punkte), kontinuierlich ab. Da an allen Messpunkten die Scorewerte der Patienten der Vergleichsgruppe signifikant bis höchst signifikant über den der MEDIZIP™-Gruppe lagen, muss davon ausgegangen werden, dass sich der Wundheilungsprozess für die Patienten der Testgruppe günstiger gestaltet. Dieses Ergebnis untermauert den durch das CRP gewonnen Eindruck, die Wundheilung sei in der Testgruppe besser verlaufen, als in der Vergleichsgruppe. Es muss sicherlich hinterfragt werden wie effizient und wie präzise ein solcher Wundscore den Heilungsverlauf einer Wunde dokumentieren und bewerten kann, doch aufgrund der vielseitigen Erfahrungen mit unterschiedlichsten Scoring-Systemen [8,30,31,98,99,100] muss von der Zuverlässigkeit der Methode ausgegangen werden.

Das beobachtete Ergebnis kann also zweifellos in Verbindung mit den Resultaten der CRP-Messung die Hypothese untermauern, dass der Wundheilungsprozess von der mechanischen Entlastung der Wundregion durch den surgical zipper profitieren kann.

Komplikationsrate

Die Analyse der Komplikationsrate ergab eine auf den ersten Blick recht hohe Gesamtkomplikationsrate von 2,7 %. In der Literatur wird für des gefäßchirurgische Patientengut eine Spannweite von 13 bis 33 % beschrieben [36,54,56,65,75,78,89,95,101], so dass sich das Ergebnis im erwarteten Rahmen bewegt. Für die Komplikationsrate, die in direktem Zusammenhang mit einer inguinalen Wundkompliation stehen, ist die Datenlage in der Literatur nicht ganz so ergiebig, doch scheinen die registrierten 17,3% die Angaben aus vergleichbaren Studien (maximal 13 %), wenn auch nur geringfügig, zu überschreiten [31,36,42,44,71,78,91]. Angesichts der vergleichsweise geringen Fallzahl (n = 75) unterscheiden sich die Ergebnisse jedoch nur unwesentlich. Bezüglich der reinen Wundinfektionsrate der Leiste lassen sich ähnliche Daten feststellen.

Die beobachtete Rate an Komplikationen befand sich also im Rahmen dessen, was aufgrund der entsprechenden Patientenpopulation auch zu erwarten war, so dass nun verglichen werden kann, ob Unterschiede zwischen Test- und Vergleichsgruppe festzustellen waren. Aufgrund der Fragestellung bezüglich des Effektes von surgical zipper bei Interventionen in der regio inguinalis, werden im weiteren Verlauf auch nur noch die Ereignisse in der Diskussion berücksichtigt, die nachweislich in einem direkten Zusammenhang zu Komplikationen dieser Region stehen. In etwa 85 % (n = 11) der Fälle handelte es sich bei den Komplikationen um reine Wundkompliationen (Wundheilungsstörung Wundinfektion, Lymphfistel). In zwei Fällen konnte aufgrund des Keimnachweises eine Kausalität zwischen Wundinfektion und Bypassinfekt nachgewiesen werden. Ein Drittel, nämlich 30,8 % der Komplikationen ereignete sich in der Testgruppe. Es fällt auf, dass es sich hierbei um Lymphfisteln und nur eine Wundinfektion, jedoch nicht um schwerwiegende Ereignisse handelte, die risikoreiche Reinterventionsraten bedingt hätten. Dies spiegelt sich in der Testgruppe auch in der sehr niedrigen Revisionsrate von 4,7 % und einer Amputationsrate von 0 % wieder. Im Gegensatz dazu fielen die Ergebnisse in der Vergleichsgruppe deutlich höher aus, was

vor allem in den drei Amputationen deutlich wird. Angesichts der extrem hohen Amputationsrate, die *Lorentzen et al.* [49] mit bis zu 30 % betitelt, liegt in diesem Ergebnis doch eine zentrale Aussage, nämlich dass in der Testgruppe durch eine klare Reduktion der Wundinfektionsrate keine einzige Amputation nötig wurde.

Die These, die Amputationsrate sei durch eine gestörte Wundheilung in der Leiste bedingt, basiert auf folgender Argumentation. Die beiden Majoramputationen waren aufgrund einer insuffizienten Durchblutungssituation bei bestehendem Bypassinfekt indiziert. In beiden Fällen bestand eine Wundinfektion der regio inguinalis. Die mikrobiologische Untersuchung ergab, dass der Keimbefall der Endoprothese mit dem pathologischen Keimspektrum des Wundabstrichs übereinstimmte. Für den Patienten, der einer Minoramputation zugeführt werden musste, war ebenfalls eine Streuung der Keime aus der Leiste in tiefere Weichteilschichten nachweisbar, was über massive Entzündungsreaktionen zu einer Verschlechterung der Perfussion an der unteren Extremität führte. *Lorentzen et al.* konnte in einer umfangreichen Studie mit über 2400 rekonstruktiven gefäßchirurgischen Eingriffen der unteren Extremität nachweisen, dass bei all den Patienten, die von einem Bypassinfekt betroffen waren, auch eine tiefe Wundinfektion der regio inguinalis vorlag [49]. Nachdem sich nach statistischer Auswertung unserer Daten eine schwach signifikante Korrelation ($p = 0,051$) nachweisen ließ, ist daher davon auszugehen, dass in der vorliegenden Untersuchung die Amputationsrate in direktem kausalen Zusammenhang mit einer stattgefundenen Infektion der Leistenregion steht. Die erfassten Daten zeigen an, dass es mit Hilfe des surgical zipper womöglich gelungen ist, in der Testgruppe diese Komplikationsrate deutlich zu senken und vor allem die Anzahl der schwerwiegenden Reinterventionen zu reduzieren.

Die Zielsetzung der vorliegenden Studie, nämlich den Nachweis der Reduktion von Komplikationen durch Optimierung der Wundheilungsverhältnisse in der regio inguinalis scheint damit erreicht.

Computerassistierte Digitale Colorimetrie

Die Erstellung einer suffizienten Methode zur objektiven Verlaufsbeobachtung von Wundheilungsprozessen war ein Ziel dieser Studie. Es sollte sowohl eine technische Lösung für die Umsetzung der Computerassistenten Digitalen Colorimetrie gefunden, als auch erste Überprüfungen deren Aussagekraft durchgeführt werden.

Schon CELSUS und später VIRCHOW postulierten als klassische Zeichen eines Entzündungsprozesses neben calor, dolor, tumor und functio laesa auch rubor, so dass der Gedanke nahe lag, für den roten Farbanteil der Wunde, einen direkten Zusammenhang zu einem entzündlichen Geschehen herzustellen. In der bisher publizierten Literatur finden sich nur wenige Arbeiten, die sich mit einer colorimetrischen Analyse von Wunden beschäftigten. Untersuchungen, die ersuchten eine Korrelation zwischen Wundheilungsverlauf und colorimetrischen Daten herzustellen, sind bisher nahezu keine beschrieben. Dies mag einerseits an den Hürden technischer Umsetzung liegen, oder aber es fehlte bisher der Impuls für ähnliche Fragestellung, was umso mehr verwundert, da die Farbe einer Wunde zu einem der zentralsten Beurteilungskriterien eines Wundheilungsprozesses zu zählen ist.

Aus einer experimentellen Arbeit von *Szendrői et al* (1984) geht hervor, dass die Reifung von kollagenen Fasern mit Farbveränderungen in polarisiertem Licht einhergeht [86]. Der Umbau kollagener Fasern spielt bei Reparationsvorgängen in der heilenden Wunde eine entscheidende Rolle [48,79,80,104]. Es erscheint offensichtlich, dass auch weitere Veränderungen, wie das Einsprossen neuer Kapillaren, Hyperämie bei bestehender Entzündung, Regeneration von Epithelien oder biochemischer Zerfall von Abbauprodukten [46] zu Veränderungen im Kolorit der Wunde führen.

Die technischen Entwicklungen der letzten Jahren, insbesondere die Fortschritte im Bereich der digitalen Abbildung und der Rechenkapazität ermöglichen aktuell eine nahezu realistische Wiedergabe von Farben via digitale Photographie. *Powell et al.* entwickelten als erste Arbeitsgruppe ein Verfahren, das die bei der zweidimensionalen Abbildung dreidimensionaler Objekte entstehenden Farbveränderungen (z.B. durch Lichtreflexe, Schatten etc.), herauszufiltern und zu korrigieren vermag. Dieses Verfahren wurde von der selben Arbeitsgruppe auch im medizinischen Bereich an Hautläsionen und Verbrennungen umgesetzt [66].

Bei der Messung der Farbwerte war zu erwarten, dass besonders der Rotanteil (→ *rubor*) eine Aussage zulassen könnte. Inwieweit Grün- und Blauwert sich bei entsprechenden Veränderungen im Wundgebiet verändern, war nicht vorhersehbar. Die Ergebnisse bestätigen diese Vermutung, denn Grün- und auch Blauanteile wiesen keinerlei signifikante Zusammenhänge zu den entsprechenden Vergleichsparametern auf.

Dass die durchschnittlichen Rotanteile in der MEDIZI™-Gruppe höher waren als in der Vergleichsgruppe kann in zweierlei Richtungen interpretiert werden: entweder ist der erhöhte Rotanteil Ausdruck einer Entzündungsreaktion im Sinne von CELSUS und VIRCHOW, oder es ist ein Zeichen für eine Kapillareinsprossung mit folgender Hyperämisierung. Um dies zu klären müssen die Korrelationen zu den entsprechenden Parametern zu Rate gezogen werden. Betrachten wir zuerst die einzelnen Entzündungsparameter. Wie im ersten Teil der Diskussion schon erläutert, entsprachen die systemischen Entzündungsparameter Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein dem zu erwartenden Verlauf, erwiesen sich allerdings mit Ausnahme des Akutphaseproteins CRP als weitgehend ungeeignet für die frühzeitige Erkennung von lokal begrenzten Entzündungsprozessen. Somit verwundert es auch nicht, dass die Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht mit denen des Rotanteils korrelieren. Die zu den Leukozyten an Tag ein und zwei errechnete Korrelation lässt sich angesichts der oben erwähnten Gründe nur schwer werten. Dieses Ergebnis kann höchstens als Ausdruck einer gesteigerten Leukozyteneinwanderung im Wundgebiet, die wiederum eine interleukingesteuerte Steigerung der Leukozytenproduktion zur Folge hat, interpretiert werden. Um einen kausalen Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und Rotanteil der Wunde näher zu untersuchen, wäre es sinnvoll die Leukozytenkonzentration im Wundsekret zu bestimmen, um den systemischen Einfluss zu minimieren und somit ausschließlich lokale Prozesse miteinander vergleichen zu können.

Dass zwischen Rotanteil und C-reaktivem Protein keine Korrelation nachgewiesen werden konnte, lässt zwei mögliche Erklärungen zu: entweder ist die Aussagekraft des C-reaktiven Proteins doch geringer als angenommen oder die Daten der Digitalen Colorimetrie ermöglichen keine sinnvolle Aussage. Da der Parameter CRP sich nach jahrelanger klinischer Erprobung bewehrt hat und in zahlreichen Studien als sensibler

Indikator für Entzündungsprozesse beschrieben wurde [5], muss davon ausgegangen werden, dass die Fehlerquelle in der Digitalen Colorimetrie zu suchen ist. Wie anschließend diskutiert wird, spielen hierbei sicherlich eine Reihe verbesserungswürdiger Ungenauigkeiten in der Methodik eine Rolle. Es ist allerdings auch denkbar, dass der Parameter CRP sensibler ist als die Colorimetrie und somit schon Entzündungsprozesse über das CRP detektiert werden können, während ein makroskopisches Korrelates noch gar nicht besteht. Unter diesen Aspekten lässt sich die fehlende Korrelation zwischen CRP und Rotanteil der Wunde erklären und es müssen weitere Parameterebenen untersucht werden, um die Validität der Colorimetrie zu überprüfen.

Da unter den zu beurteilenden Wundeigenschaften der Wundscore sowohl Wundgrund als auch Infektionszeichen als eigene Punkte beinhaltet, war davon auszugehen, dass sich durchaus eine Korrelation zu den gemessenen Rotwerten herstellen lassen müsste. Mit einer signifikanten Korrelation zwischen Rotanteil der Wunde und Wundscore am siebten postoperativen Tag ergab sich ein Trend im Sinne dieser Hypothese. Allerdings lagen die errechneten Korrelationskoeffizienten unter dem erwarteten Niveau, so dass eine Aussage bezüglich eines direkten kausalen Zusammenhangs nach wie vor nur sehr vorsichtig getroffen werden kann.

Es muss sicherlich auch hier wieder berücksichtigt werden, dass das Verfahren in seiner technischen Ausführung mit Sicherheit noch nicht ausgereift ist. Es ergaben sich während der Studie einige zuvor unbeachtete Variablen, die Einfluss auf das endgültige Farbergebnis nehmen (siehe unten) und somit die Auswertung zu Ungunsten der Colorimetrie verschieben.

Die Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen Colorimetrie und Wundscore können also nur als Trend interpretiert werden, der sich bei der Überarbeitung der genannten technischen Einflussmöglichkeiten sicher bestätigen und ausbauen lässt. Dies wird letztlich von der Arbeitsgruppe *Oduncu et al.* bestätigt, welche ebenfalls Ergebnisse aus der digitalen Messung von Farbsättigung und Farbintensität venöser ulcera die Korrelation zu einem Wundscore untersuchte. Dabei zeigten sich ebenfalls klare Zusammenhänge zwischen beiden Verfahren, die jedoch ebenfalls noch technischer Verbesserung bedürften [58].

Neben dem Wundscoring muss mit Sicherheit vor allem der mögliche Zusammenhang zu der Komplikationsrate untersucht werden. Hier interessierte vor allem die Korrelation zu den Wundinfektionen. Wie zu Beginn schon argumentiert, war hier ein deutlicher Zusammenhang zu erwarten. Als relativ robuster Parameter sollte das Merkmal „Wundinfektion“ von der Colorimetrie auch als solches erfasst werden. Voraussetzung hierfür war eine signifikante Korrelation, die eine Grundlage schaffen sollte, um in folgenden Studien die Zahlenwerte der Colorimetrie mit einer diagnostischen Aussagekraft belegen zu können.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Digitale Colorimetrie durch die Messung der Rotanteile Wundinfektionen zum Teil hochsignifikant von den Fällen ohne Komplikationen zu differenzieren vermochte. Es kann also aufgrund dieses Ergebnisses postuliert und damit die formulierte Hypothese bestätigt werden, dass einen Zusammenhang zwischen dem Rotanteil der Wunde und einer möglichen Wundinfektion besteht. Inwiefern die Veränderung des Farbwertes nach oben oder nach unten eine Aussage ermöglicht, sollte in einer weiterführenden Studie nach Verbesserung der Methodik überprüft werden und war auch nicht Gegenstand dieser Studie. Das Resultat in Bezug auf die Wundinfektion stellt damit die bisherigen Ergebnisse in einen Gesamtkontext und unterstreicht den Trend, der durch Wundscore und Entzündungsparameter ansatzweise zu erahnen war, deutlich.

Zusätzlich zu den bisherigen Daten, verglichen wir den Rotanteil mit den Zytokinmessungen. Deutliche Ergebnisse waren dabei nicht zu erwarten, da die Messung der Zytokine als sehr anfällig gilt und die Digitale Colorimetrie noch nicht als „ausgereift“ bezeichnet werden kann. Der Vergleich zweier anfälliger Verfahren birgt zahlreiche Fehlerquellen in sich. Trotz allem zeigten sich signifikante Zusammenhänge für die Chemotaxine (IL-2, IL-6, IFN- γ und TNF- α), die auch schon während der Diskussion über Zytokine und Wundheilung (siehe oben) aufgefallen waren. Da aus den genannten Gründen das Fundament, auf welchem sich diese Korrelationen aufbauen, zu unsicher erscheint, sollen diese Ergebnisse auch nur als Hinweis möglicher Zusammenhänge verstanden werden und zu genaueren Untersuchungen Anreiz geben.

Um den Trend, der vor allem aus der Komplikationsrate resultiert weiter verifizieren zu können muss das Verfahren in einigen methodischen Punkten noch Verbesserungen erfahren. Während des Photographierens der Wunden und den computerassistierten

Normierungs- und Auswertungsvorgängen wurden einige Punkte deutlich, deren störenden Einfluss auf das Messergebnis es zu minimieren gilt.

Für den Aufnahmevorgang waren dies insbesondere die Positionierung der Farbkarte im Verhältnis zur Brennpunktebene und unterschiedliche Belichtungseinstellungen am Photoapparat selber. Es fiel auf, dass durch eine Schiefelage der Farbkarte Lichtreflexionen entstanden, die den späteren Normierungsvorgang mit der Bildbearbeitungssoftware beeinflussten. Es empfiehlt sich daher die Farbkarte in einer fixen Halterung am Stativ selber anzubringen, so dass eine normierte Positionierung der Farbskala möglich ist. An den Einstellungen der digitalen Kamera sollte neben Makromodus auch Blende, Belichtungszeit und Brennweite standardisiert eingestellt werden, damit mögliche Veränderungen durch den Aufnahmevorgang minimiert werden können.

Für den Prozess der computerunterstützten Normierung und Farbmessung, wäre eine präzisere Definition des zu messenden Areal sinnvoll. Ob man nur das Areal bis zu der Grenze ausmisst, die makroskopisch als Wundgrenze imponiert, oder einen standardisierten Abstand zur Naht wählt hat sicherlich Auswirkungen auf den durchschnittlichen Farbanteil, den man nach der Messung erhält. Daher erscheint es sinnvoll diese Variable präzise zu definieren. Vermutlich ist dabei die zweite Variante die sinnvollere, da nur dadurch von einer tatsächlich stattgefundenen Standardisierung die Rede sein kann.

Angesichts der technischen Fortschritte, die sich seit Abschluss der Datenerhebung ergeben haben, könnte in einer weiterführenden Untersuchung auf eine „farbobjektivierende“ Software, wie sie von *Powell* beschrieben wurde, zurückgegriffen werden.

Angesichts der vielerseits beschriebenen fehlenden oder desolaten Konzepte zu Wundbehandlung, der daraus folgenden Kostenexplosion gepaart mit der exponentiell steigenden Anforderungen an Dokumentation und Kostendämpfung erscheint es sinnvoll ein möglichst einfache Konzept der objektiven Wundevaluierung zu erarbeiten. Die computerunterstützte digitale Colorimetrie stellt dabei sicherlich ein erfolgsversprechendes Werkzeug dar, das nach technischer Überarbeitung durchaus seinen Stellenwert in einem modernen Wundbehandlungskonzept finden könnte.

7. Beantwortung der Fragen

Aufgrund der erfassten Ergebnisse und deren Diskussion können die zu Beginn formulierten Fragen (siehe Kapitel 3), die sich aus den theoretischen Überlegungen (siehe Kapitel 2) ableiten ließen, beantwortet werden.

MEDIZIP™

Folgende Fragen sollten untersucht werden:

1. Bestehen bezüglich der erfassten Wundheilungsparameter Unterschiede zwischen Vergleichs- und Testgruppe ?
→ Es konnten für einige Wundheilungsparameter signifikante Unterschiede festgestellt werden, die sich zugunsten der Testgruppe verhielten.

2. Inwiefern können dieser Unterschied in Bezug auf den Wundheilungsverlauf interpretiert werden ?
→ Die Datenanalyse zeigte, dass Patienten, die mit einem MEDIZIP™-Pflaster versorgt worden waren, sowohl geringere Wundinfektionsraten, als auch eine effektiveren Wundheilungsverlauf aufwiesen.

3. Kann durch Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper der postoperative Heilungsprozess positiv beeinflusst werden ?
→ Die Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper beeinflusst den postoperativen Heilungsprozess positiv, was sich nicht nur in einem geringeren Konzentrationsniveau der Entzündungsparameter im peripheren Blut und im Wundsekret ausdrückte, sondern auch in den Ergebnissen des Wundscorings.

4. Ist ein Einfluss des MEDIZIP™ surgical zipper auf die postoperative Komplikationsrate nachweisbar ?
→ In der Testgruppe mit Anwendung des MEDIZIP™ surgical zippers war eine geringere Wundinfektionsrate zu verzeichnen. Aufgrund der Stichprobengleichheit von Test- und Vergleichsgruppe muss daher von einem positiven Einfluss des MEDIZIP™-Pflasters auf die postoperative Wundkomplikationsrate ausgegangen werden.

5. Kann der Patient durch die Anwendung des MEDIZIP™ surgical zipper profitieren?
→ Der beschriebene Einfluss von MEDIZIP™ surgical zipper auf den Wundheilungsprozess ist den Ergebnissen der Komplikations- und Reinterventionsrate nach klinisch relevant. Daraus folgt, dass der Patient von der Anwendung des MEDIZIP™ profitiert.

Computerassistierte Digitale Colorimetrie

1. Kann eine statistische Korrelation zwischen dem Rotanteil der Wunde und der Wundinfektionsrate hergestellt werden ?
→ Es konnte eine hohe Signifikanz zwischen dem roten Farbanteil der Wunden und der Wundinfektionsrate der regio inguinalis hergestellt werden.

2. Können auch Zusammenhänge zwischen dem Rotwert und den für die Studie zu erfassenden Entzündungsparametern im peripheren Blut und Wundsekret nachgewiesen werden ?
→ Die Analyse der möglichen Korrelationen von Rotanteil und Entzündungsparametern ergab einen Trend, der die Aussage 2.1. unterstützt, aber nur im Gesamtkontext argumentativ verwertet werden kann.

3. Besteht eine Korrelation zwischen Rotwert und Wundscore ?
 - Auch für den Wundscore ergab sich eine signifikante Korrelation, die aber nur auf den siebten Tag zutraf. Damit unterstützt dieser Parameter den Trend aus Aussage 2.1.

4. Gibt es Möglichkeiten die Methodik in Aufbau und Umsetzung zu verbessern und um welche handelt es sich hierbei ?
 - Wie in Kapitel 6 besprochen bestehen Verbesserungsmöglichkeit in der Aufnahmetechnik und der computergestützten Normierung der Farbmessung, die den Prozess standardisierter gestalten und damit perfektionieren können.

5. Verbirgt sich hinter dem Parameter „Rotanteil der Wunde“ eine neue diagnostische Größe in der Beurteilung und Therapie von Wunden ?
 - Unter Berücksichtigung der Verbesserungsvorschläge aus Kapitel 6, erscheint die Methodik der Computerassistierten Digitalen Colorimetrie ein vielversprechendes Verfahren, das in der Verlaufsdiagnostik, insbesondere von flächigen Wunden seinen Stellenwert einnehmen könnte. Zu diesem Zweck ist die Durchführung von Studien, die gezielt die Weiterentwicklung dieser Methode fördern, unabdingbar.

8. Zusammenfassung

Die MEDIZIP™-Studie sollte im Sinne eines prospektiven Ansatzes den klinischen Nutzen des surgical zippers MEDIZIP™ in Bezug auf den Wundheilungsprozess in der regio inguinalis untersuchen. Dazu wurde ein mehrschichtiges Prüfschema erstellt, das während einem Zeitraum von zwölf Tagen unterschiedliche Wundparameter erfasste. Dazu zählte neben den klassischen Entzündungsparametern im peripheren Blut auch der Würzburger Wundscore, die Bestimmung ausgewählter Zytokine im Wundsekret, die Erfassung von Komplikationen und die quantitative Farbanalyse der Wunde. Die Daten ergaben für die Patienten, die mit MEDIZIP™ behandelt worden waren, sowohl für die systemischen als auch für lokalen Entzündungsparameter durchschnittlich niedrigere Konzentrationen, was sich klinisch in einer geringeren Wundinfektionsrate widerspiegelte. Wachstumsfaktoren im Wundsekret und Wundscoring unterstützen den Trend dahingehend, dass der Wundheilungsprozess in der Testgruppe effektiver verlief. Die klinische Relevanz wird insbesondere anhand der Reinterventionsrate bezüglich der inguinalen Wundheilungssituation deutlich, die in der Vergleichsgruppe sehr viel höher ausfiel ($n_{\text{MEDIZIP}^{\text{TM}}} = 2$ (4,7%); $n_{\text{Cutiplast}^{\text{TM}}} = 5$ (15,6 %)). Insbesondere bei der Rate der Amputationen, die in kausalem Zusammenhang zu einer Wundheilungsstörung der Leiste standen, verdeutlicht sich dieses Ergebnis – die drei betreffenden Amputationen mussten alle bei Patienten aus der Vergleichsgruppe durchgeführt werden. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die mechanische Entlastung des Wundareals durch MEDIZIP™ den Heilungsvorgang der Wunde positiv beeinflusst.

Die Anwendung des Reißverschluss-Pflasters in der regio inguinalis sollte nicht als Ersatz für den chirurgischen Wundverschluss verstanden werden, sondern vielmehr als additive Therapieoption zur Optimierung des postoperativen Wundheilungsprozesses. Die Einführung der Computerassistierten Digitalen Colorimetrie zur quantitativen Analyse des Rotanteils der Wunde erwies sich als vielsprechend. Signifikante Korrelation zur Wundinfektionsrate und weiteren Entzündungsparametern lassen hoffen mit dieser Methode ein neues Verlaufsdiagnostikum entwickelt zu haben, das sich durch technische Verbesserungen und weitere Studien einen festen Platz in der Wundbehandlung sichern kann.

9 Literaturverzeichnis

1. Altman RJ, Ellis RJ (2000); Review of a New Methodology for Skin Closure in Saphenous Vein Harvesting, surgical physician assistant; 20-27
2. Bartlett ST, Olinde AJ, Flinn WR, McCarthy III WJ, Fahey VA, Beran JJ, Yao JST (1987); The reoperative potential of infrainguinal bypass: long-term limb and patient survival, J Vasc Surg; 5(1):170-9
3. Bennett NT, Schultz GS (1993); Growth Factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors, American Journal of Surgery 165:728-737
4. Berchtold R, Hamelmann H, Peiper HJ; Chirurgie; 4. überarb. Aufl. 2000; Urban & Fischer, München Jena; 195-205
5. Birkenhauer B (1998); Überwachung postoperativer Entzündungsparameter bei TEP-Patienten; Hartmann Wund Forum 4:18-9
6. Breithaupt B, Ziegler UE, Schmidt K, Menig R, Thiede A, Debus ES (2000); Outpatient consultation for injuries--management and therapeutic standards, Krankenpfl J 38(1-2):10-5
7. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowki ZM (2001); The measurement and monitoring of surgical adverse events; Health Technol Assess 5:1-194
8. Bruce JA, Russell EM, Mollison J, Krukowki ZM (2001); The quality of measurement of surgical wound infection as the basis for monitoring: a systematic review; J Hosp Infect 49(2):99-108
9. Bunt TJ (1983); Synthetic vascular graft infections. I. Graft infections; Surgery 93(6):733-46.
10. Bunt TJ (1986); Sources of Staphylococcus epidermidis at the inguinal incision during peripheral revascularization, Am Surg 52(9):472-473.
11. Byrne DJ, Malek MM, Davey PG, Cuschieri A (1989); Postoperative wound scoring; Biomed Pharmacother 43(9):669-73
12. Caulfield JB, Burke JF (1971); Inhibition of wound healing by chloramphenicol; Arch Path 92:119-125

13. Chircop MP; Yu Y; Berney CR; Yang JL; Crowe PJ; Walsh WR (2002);
Wound healing and growth factor expression in T lymphocyte deficiency, *Am J Surg* 72(7):491-5
14. Crawford ES, Bomberger RA, Glaeser DH, Saleh SA, Russell WL (1981);
Aortoiliac occlusive disease: factors influencing survival and function
following reconstructive operation over a twenty-five-year period; *Surgery*
90(6):1055-67
15. Curse PJE, Foord R (1980); The epidemiology of wound infection - a 10 year
prospective study of 62 939 wounds, *Surg. Clinics of North America* 60:27
16. Debus ES, Schmidt K, Ziegler UE, Thiede A (2000); The role of growth
factors in wound healing, *Zentralbl Chir* 125[Suppl 1]:49-55
17. Debus ES, Timmermann W, Sailer M, Schmidt K, Franke S, Thiede A (1998);
Arterial reconstruction in diabetes and peripheral arterial occlusive disease:
results in 192 patients, *Vasa* 27(4):240-3
18. Debus ES, Timmermann W, Sailer M, Schmidt K, Reith HB, Franke S (1999);
Arterial reconstruction in arteriopathic diabetic perforating ulcer--is it
effective? Revascularization in diabetes mellitus and peripheral arterial
occlusive disease, *Zentralbl Chir* 124[Suppl 1]:36-9
19. Der MEDIZIP Surgical Zipper: Neuester Stand der Klinischen Forschung;
General Surgery News; 1999
20. Deuel TF, Kawahara RS, Mustoe TA, Pierce AF (1991); Growth factors and
wound healing: Platelet-derived growth factors as a model of cytokines,
Annual Review of Medicine 42:567-584
21. Döbler C (1997); Kinetik von pro und antiinflammatorischen Zytokinen lokal
und systemisch im Rahmen der physiologischen Wundheilung; wiss.
Dissertation; Chirurgische Universitätsklinik Würzburg
22. Dreher E, Müller M (1998); Prospective study on the use of the MEDIZIP™
Surgical Zipper in gynecology with respect to effectiveness of wound closure,
course of wound healing and the results of the wound-healing process; Aus:
Poster Presentation at European Society of Gynaecological Endoscopy, 6-9
December 1998, Lausanne, Switzerland. Abstract number 185.

23. Edwards WH Jr., Martin RS, Jenkins JM, Edwards WH Sr., Meulherin JL Jr. (1987); Primary graft infections; *J Vasc Surg* 6(3):235-9
24. Eidt J, Charlesworth D (1987); Combined aortobifemoral and femoropopliteal bypass in the management of patients with extensive atherosclerosis; *Ann Vasc Surg* 1(4):453-60.
25. Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M, Debus S, Brocker EB, Gillitzer R. (1998); Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing, *Am J Pathol* 153(6):1849-60
26. Faries PL, LoGerfo FW, Hook SC, Pulling MC, Akbari CM, Campbell DR, Pomposelli FB Jr. (2001); The impact of diabetes on arterial reconstructions for multilevel arterial occlusive disease; *Am J Surg* 181(3):251-5
27. Findlay D (1999); Issues in wound management, *Aust Fam Physician* 28(12):1231-9
28. Gomez MA, Woo SL, Amiel D, Harwood F, Kitabayashi L, Matyas JR (1991); The effects of increased tension on healing medical collateral ligaments; *Am J Sports Med* 19(4):347-54
29. Grellner W (2002); Time-dependent immunohistochemical detection of proinflammatory cytokines (IL-1b, IL-6, TNF-a) in human skin wounds; *Forensic Sci Int* 130:90-96
30. Hall JC, Hall JL (1996); Evaluation of a wound scoring method for patients undergoing cardiac surgery; *J Hosp Infect* 33(2):139-44
31. Hall JC, Hall JL (2000); The evaluation of wound infection after arterial surgery. *J Qual Clin Pract* 20(2-3):60-2
32. Hallbach J; *Klinische Chemie für den Einstieg*; 2001; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 108-9
33. Hart C, Fichtner-Feigl S, Franke S, Debus S (2003); Computerassistierte Digitale Colorimetrie: eine neue Methode zur Objektivierung von Wundheilungsprozessen
34. Hart C, Sailer MA, Franke S, Debus ES (2002); MEDIZIP vs. Cutiplast bei primären Wunden - gibt es Unterschiede im Heilungsverlauf? Eine prospektiv randomisierte Studie; *Zeitschrift für Wundheilung* 3:80

35. Hasse FM, Rademacher C, Bokel G (1999); Prospective study of the MEDIZIP™ Surgical Zipper with respect to efficacy of skin closure, course of wound healing, and results of the healing process in surgical wounds (General Surgery); Zentralbl Chir 124:210-213
36. Himbeeck FJ van, Knippenberg LA van, Niessen MC, Griethuysen AJ van (1992); Wound infection after arterial surgical procedures; Eur J Vasc Surg 6(5):494-8
37. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992); CDC definitions of nosocomial surgical infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections; Infect Control Hosp Epidemiol 13:606-608
38. Johnson JA, Cogbill TH, Strutt PJ, Gundersen AL (1988); Wound complications after infrainguinal bypass. Classification, predisposing factors, and management; Arch Surg 123(7):859-62
39. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F (1998); Less collagen production in smokers; Surgery 123(4):450-5.
40. Jyung RW, Wu L, Pierce GF, Mustoe TA (1994); Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and granulocyte colony stimulating factor: differential action in incisional wound healing; Surgery 115:325-329
41. Kayser FH; Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM; Medizinische Mikrobiologie; 9. überarb. Auflage 1998; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 43-137; 214-220
42. Kent KC, Bartek S, Kuntz KM, Anninos E, Skillman JJ (1996); Prospective study of wound complications in continuous infrainguinal incisions after lower limb arterial reconstruction: incidence, risk factors, and cost; Surgery 119(4):378-83
43. Kretschmer L, Gräfe A, Neumann C; Einsatz eines Reißverschluß-Pflasterverbandes nach Hautexzision; In: Koller J, Hintner H (Hrsg.); Krankheiten der Hautanhangsgebilde, Wund- und Narbenmanagement; 2000; Blackwell-Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin, Wien; 258-260
44. Kwaan JH, Bernstein JM, Connolly JE (1979); Management of lymph fistula in the groin after arterial reconstruction; Arch Surg 114(12):1416-8

45. Laing EJ (1990); Problems in wound healing associated with chemotherapy and radiation therapy; *Probl Vet Med* 2:433
46. Langlois NEI, Gresham GA (1991); The ageing of bruises: a review and study of the colour changes with time; *Forensic Sci Int* 50(2):227-38
47. Lippert H, Kramer A.; *Wachstumsfaktoren und ihre Rolle in der Wundheilung; Wundatlas - Wunde, Wundbehandlung und Wundheilung; 2001; Barth Verlag in Medizinverlage Heidelberg*
48. Löffler G, Petrides PE; *Biochemie und Pathobiochemie; 5. Auflage; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York; 737-759; 763-765*
49. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J, Jensen CH, Jacobsen F, Røder OC (1985); Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts; *Surgery* 98 (1):81-6
50. Martin P (1997); Wound healing - aiming für perfect skin regeneration; *Science* 276(5309):75-81
51. Mast BA, Schultz GS (1997); Interaktion von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Proteasen in akuten und chronischen Wunden; *Hartmann Wund Forum* 3:16-24
52. Menzel G, Weigend C, Wogawa B (1984); Zur Epidemiologie nosokomialer Wundinfektionen, *Z. gesamt. Hygiene* 31:803
53. Murphy PG, Tadros E, Cross S, Hehir D, Burke PE, Kent P, Sheehan SJ, Colgan MP, Moore DJ, Shanik GD (1995); Skin closure and the incidence of groin wound infection: a prospective study; *Ann Vasc Surg* 9(5):480-2
54. Nam JH, Gahtan V, Roberts AB, Kerstein MD (1999); Influence of incisional complications on infrainguinal vein bypass graft outcome; *Ann Vasc Surg* 13(1):77-83
55. Newsletter: MEDIZIP-Workshop - Chancen, Möglichkeiten und Grenzen des Verschlusses chirurgischer Inzisionen mit dem MEDIZIP Surgical Zipper; 2003; Georg Thieme Verlag; 1-8
56. Nicoloff AD, Taylor LM Jr., McLafferty RB, Moneta GL, Porter JM (1997); Patient recovery after infrainguinal bypass grafting for limb salvage; *J Vasc. Surg.* 27(2):256-266

57. Niekerk LJ van, Stewart CP, Jain AS (2001); Major lower limb amputation following failed infrainguinal vascular bypass surgery: a prospective study on amputation levels and stump complications; *Prosthet Orthot Int* 25(1):29-33
58. Oduncu H, Hoppe A, Clark M, Williams RJ, Harding KG (2004); Analysis of skin wound images using digital color image processing: a preliminary communication; *Int J Low Extrem Wounds*; 3(3):151-6
59. Ono I (1999); Roles of cytokines in wound healing processes; *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 100(9):522-8
60. Ono I (2002); The effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the breaking strength of acute incisional wounds; *J Dermatol Sci* 29(2):104-13
61. Ono I, Gunji H, Zhang JZ, Maruyama K, Kaneko F (1995); Studies on cytokines related to wound healing in donor site wound fluid; *J Dermatol Sci* 10(3):241-5
62. Panton ON, Smith JA, Bell GA, Forward AD, Murphy J, Doyle PW (1985); The incidence of wound infection after stapled or sutured bowel anastomosis and stapled or sutured skin closure in humans and guinea pigs; *Surgery* 98:20-23
63. Peyrolle M de (2002); Colour evaluation of wounds; *Rev Infirm* 80:31-2
64. Plassmann P (1995); Measuring wounds; *J Wound Care* 4(6):269-72
65. Plassmann P, Jones TD (1998); MAVIS: a non-invasive instrument to measure area and volume of wounds; *Med Eng Phys* 20(5):332-8
66. Powell MW, Sarkar S, Goldgof DB, Ivanov K (2004); A methodology für extracting objective color from images; 34(5):1964-78
67. Reyat F, Hasse FM, Fingerhut A, Rademacher C, Bokel G (1999); Prospective study of the MEDIZIP™ Surgical Zipper for surgical skin closure; *Ippocrate* 1(2):113-116
68. Riepl L, Schweighofer B; *Digital fotografieren, Bilderfassung, Bildbearbeitung, Bildausgabe*; 1997; laterna magica

69. Risnes I, Abdelnoor M, Lundblad R, Baksaas ST, Svennevig JL (2002); Leg Wound Closure after Saphenous Vein Harvesting in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Prospective Randomized Study Comparing Intracutaneous, Transcutaneous and Zipper Techniques; *Scand Cardiovasc J* 36;378–382
70. Risnes I, Abdelnoor M, Lundblad R, Baksaas ST, Svennevig JL (2002); Sternal wound closure in patients undergoing open-heart surgery: a prospective randomized study comparing intracutaneous and zipper techniques; *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 22:271–277
71. Roberts JR, Walters GK, Zenilman ME, Jones CE (1993); Groin lymphorrhea complicating revascularization involving the femoral vessels; *Am J Surg* 165(3):341-4
72. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN (1997); Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version; *J Vasc Surg*; 26(3):517-38
73. Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA (1988); A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts; *J Vasc Surg* 8(2):147-53
74. Schäffer M, Becker HD (1999); Immunregulation der Wundheilung; *Der Chirurg* 70(8):897-908
75. Schelbert S (2000); Postoperative Wundinfektionsrate bei ausgewählten chirurgischen Eingriffen; wiss. Dissertation; Chirurgische Universitätsklinik Würzburg
76. Schlag G, Redl H; *Wound Healing*, Springer Verlag
77. Schmidt RF, Thews G; *Physiologie des Menschen*; 26. Aufl. 1995; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 419,442-3
78. Schwartz ME, Harrington EB, Schanzer H (1988); Wound complications after in situ bypass; *J Vasc Surg* 7(6):802-7.
79. Sedlarik KM, Lippert H; *Wundheilung und Wundaufgaben*; 1996; wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart
80. Sedlarik KM; *Wundheilung*; 2. überarb. Aufl. 1993; Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart

81. Siana JE, Gottrup F (1988); The effects of nicotine and carbon monoxide on peripheral tissue function and wound healing; *Ugeskr Laeger* 150(27):1650-2
82. Siana JE, Rex S, Gottrup F (1989); The effect of cigarette smoking on wound healing, *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 23(3):207-9
83. Slawski D; *Digitale Bildbearbeitung*; SmartBooks Publishing AG; 2002
84. Soisson AP, Olt G, Soper JT, Berchuck A, Rodriguez G, Clarke-Pearson DL (1993); Prevention of superficial wound separation with subcutaneous retention stress; *Gynecol Oncol* 51(3):330-4
85. Stadie V, Preusser KP, Marsch WC; The MEDIZIP™ Surgical Zipper - a new atraumatic wound closure system (Dermatology); *Zeitschrift für ästhetische und operative Dermatologie*
86. Szendrői M; Vajta G; Kovács L; Schaff Z; Lapis K (1984); Polarization colours of collagen fibres: a sign of collagen production activity in fibrotic processes, *Acta Morphol Hung*; 32(1):47-55
87. *Thiemes Innere Medizin*; 1999; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 14-89, 288-334
88. Thomas AC, Wysocki AB (1990); The healing wound: a comparison of three clinically useful methods of measurement; *Decubitus* 3(1):18-20, 24-5
89. Toursarkissian B, Hassoun HT, Smilanich RP, Godsey JB, Sykes MT (2000); Efficacy of infrainguinal bypass for limb salvage in young diabetic patients, *J Diabetes Complications*; 14(5):255-8
90. Treiman GS, Copland S, Yellin AE, Lawrence PF, McNamara RM, Treiman RL (2001); Wound infections involving infrainguinal autogenous vein grafts: A current evaluation of factors determining successful graft preservation; *J Vasc Surg* 33(5):948-54
91. Tyndall SH, Shepard AD, Wilczewski JM, Reddy DJ, Elliott JP Jr, Ernst CB (1994); Groin lymphatic complications after arterial reconstruction; *J Vasc Surg* 19(5):858-63, 863-4
92. Volkers HU (1988); *Norder Wundreißverschluss - ein neues Verfahren der Adaptation von Operations-, Gelegenheits- und Defektwunden*; wiss. Dissertation; chirurgische Abteilung des KKH Norden, Universität Göttingen

93. Vollmar J; Wundinfektionen, Rekonstruktive Gefäßchirurgie; S.413ff
94. Weiß C; Basiswissen Medizinische Statistik; 2. Aufl. 2001; Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
95. Wengrovitz M, Atnip RG, Gifford RRM, Neumyer MM, Heitjan DF, Thiele BL (1990); Wound complications of autogenous subcutaneous infrainguinal arterial bypass surgery: predisposing factors and management; J Vasc Surg 11(1):156-61,161-3
96. Whicher JT, Evans SW (1990); Cytokines in Disease; Clinical Chemistry 36(7):1269-1281
97. Wilson AP (1995); Surveillance of wound infections; J Hosp Infect 29(2):81-6
98. Wilson AP, Treasure T, Sturridge MF, Grüneberg RN (1986); A scoring method (ASEPSIS) for postoperative wound infections for use in clinical trials of antibiotic prophylaxis; Lancet 1(8476):311-3.
99. Wilson AP, Weavill C, Burridge J, Kelsey MC (1990); The use of the wound scoring method 'ASEPSIS' in postoperative wound surveillance; J Hosp Infect 16(4):297-309
100. Wilson AP, Helder N, Themimulle SK, Scott GM (1998); Comparison of wound scoring methods for use in audit; J Hops Infect 39(2):119-126
101. Wolterbeek JH, Keeuwen AAM van, Breslau PJ (2002); Skin closure after infrainguinal bypass surgery: a prospective randomised study; Eur J Vasc Endovasc Surg 23(4):321-4

Quellen im Internet

102. BD Biosciences; BD Elispot Research Products; www.bdbioscience.com
103. BioSource International, Inc.; www.bisource.com
104. Ibelgauft H; Cope with Cytokines; www.copewithcytokines.de
105. Roolker W, Kraaneveld E, Been HD, Marti RK (2001); Results of a prospective randomised study comparing a non-invasive surgical zipper versus intracutaneous sutures for wound closure; A Ortho Trauma Surg.; In: <http://www.medizip.com/global/index.html>

Bildnachweis

Abb. 2.1 beinhaltet Elemente aus „Kompendium Wunde und Wundbehandlung“;
1998; HARTMANN medical edition

Abb. 2.3 beinhaltet Elemente aus „www.medizip.com/global/index.html“
(10.03.2003)

Abb. 4.1 beinhaltet Elemente aus „www.medizip.com/global/index.html“
(10.03.2003)

Abb. 4.2 aus „www.medizip.com/global/index.html“ (10.03.2003)

Abb. 4.3 beinhaltet Elemente aus „www.medizip.com/global/index.html“
(10.03.2003) und www.olympus.de (10.03.2003)

Danksagung

Danken möchte ich in erster Linie den Patienten, die sich zur Verfügung gestellt haben und die Grundlage jeglicher medizinisch-wissenschaftlichen Arbeit darstellen.

Auch dem Pflege- und OP-Personal der gefäßchirurgischen Abteilung, sowie dem Pflegepersonal der anästhesiologischen und chirurgischen Intensivstationen der Universitätsklinik Würzburg gebührt ein großes Dankeschön.

Unersetzbar war die allzeit freundliche und hilfsbereite Unterstützung des MTA-Labor-Teams. Den Kollegen S. Fichtner-Feigl und F. Hartmann danke ich für ihre Mühen und ihre Ausdauer im Rahmen der laborchemischen und statistischen Auswertungen.

Nicht vergessen möchte ich die Mitarbeiter der Druckerei Hart in Volkach und Herrn W. Hartmann vom Fotofachgeschäft Weber in Würzburg, die mir während der Entwicklungsphase der Colorimetrie mit Rat und Tat beiseite standen.

Ebenso bin ich glücklich und dankbar in meinen engsten Freunden T. Jarczok und M. Vielreicher kritische und ehrliche Diskussionspartner gefunden zu haben.

Meinen Eltern verdanke ich die großzügige Unterstützung in jeder Hinsicht – ohne sie wäre dies nur sehr erschwert möglich gewesen.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Doktorvater E.S. Debus, der mir sowohl fachlich als auch menschlich eine zentrale Stütze war. Ohne seine Gedankenanstöße und motivierenden Worte wären diese Seiten nie zu Papier gebracht worden – Vielen Dank dafür!

Memmingen, den 28. Oktober 2005

Christian Hart

Lebenslauf

Name: Hart
Vorname: Christian
Geburtsdatum: 15. November 1976
Geburtsort: Regensburg

Schulbildung: 06.1995: Deutsch-Französisches Abitur in Buc (Paris)

Studium: 1996 – 1997: Chemie an der Universität Regensburg
1997 – 1999: Humanmedizin an der Universität Regensburg
1999 – 2004: Humanmedizin an der Universität Würzburg
05.2004: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit: seit 08/2004: Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung der
Kreisklinik Ottobeuren (Schwerpunkt: Allgemein-
/Viszeralchirurgie)

Wissenschaftliche Arbeit:

05.2002: Vortrag auf dem 6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für
Wundheilung
10.2002: Vortrag auf dem 9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Tauch- und
Überdruckmedizin
05.2003: C Hart, S Fichtner-Feigl, S Franke, ES Debus; Computergestützte
Digitale Colorimetrie: Eine neue Methode zur Objektivierung von
Wundheilungsprozessen; Zeitschrift für Wundheilung, 2003;8(3):88-92

Christian Hart

Memmingen, den 28. Oktober 2005