

■ **Chronische Wunde:** Chronische Wunden benötigen eine längere Zeit zur Ausheilung (mehr als zwölf Wochen). Hierzu gehören Dekubitus-Wunden, Geschwüre an Gliedmaßen, die durch ischämisch oder traumatisch bedingte, venöse Stauungen hervorgerufen wurden und diabetische Geschwüre. Pathologische Bedingungen wie Diabetes oder persistierende Infektionen können den Heilungsprozess zusätzlich hinauszögern.

Chronische Wunden werden häufig von Bakterien oder Pilzen besiedelt. Grund dafür ist unter anderem die Tatsache, dass die Wunden lange Zeit offen liegen, aber auch andere Faktoren wie die schlechte Durchblutung, Hypoxie (Sauerstoffmangel) und die zugrundeliegenden pathologischen Prozesse spielen eine Rolle. Chronische Wunden kennzeichnen sich durch eine fehlerhafte Erneuerung der extrazellulären Matrix und einer Unterbrechung der Reepithelisierungsphase, was zur Fortdauer des infektiösen Zustands führt.

In die Klassifizierung der Wunden kann auch eine Beurteilung der übrigen beschädigten Hautschichten mit einfließen. Wunden lassen sich also darüber hinaus in oberflächliche und tiefe Wunden unterteilen.

- **Oberflächliche Wunde:** Sie beschränkt sich auf die oberen Schichten der Dermis.
- **Tiefe Wunde:** Auch tiefere Schichten der Dermis und das Unterhautgewebe sind betroffen.

Neben dieser Klassifizierung können Wunden auch anhand ihres Aussehens unterteilt werden. In Tabelle 2 wurden die verschiedenen Wundarten nach ihrem „Erscheinungsbild“ und ihrem Heilungsstadium unterteilt.

	AUSSEHEN	HEILUNGSSTADIUM
Nekrose	<b>Schwarz oder dunkelgrün</b> Das abgestorbene Gewebe ist trocken. Meist finden sich Druckgeschwüre.	Unter idealen Bedingungen wird das nekrotische Gewebe vom darunterliegenden vitalen Gewebe spontan abgestoßen. Diese Abstoßung ist das Ergebnis des Autolysevorgangs und läuft unter Beteiligung der Makrophagen und eiweißspaltenden Enzyme ab. Findet die Heilung im „trockenen“ Milieu statt, werden die autolytischen und proteolytischen Aktivitäten der Makrophagen und der Enzyme unterbunden.
	<b>Gelb</b> Das flüssige, feuchte Nekrosegewebe hat sich im sogenannten Schorf angesammelt, einer Matrix, die sich später vom Wundbett ablösen soll, um das darunterliegende Granulationsgewebe freizugeben.	Der Schorf bildet sich aus einem Überschuss an Exsudat während der Entzündungsphase. Durch die Schorfbildung verlängert sich die Heilungsdauer.
Schorf		
Granulation	<b>Rot und intensives Rosa</b> Die Granulation kann mit einer Überproduktion an Exsudat verbunden sein.	Proliferative Phase
	<b>Rosa</b> Neubildung der Epidermis	Die Epithelisation umfasst die Migrations- und die Proliferationsphase. Sie bildet die Phase der Wundheilung.
Epithelisation	<b>Rot und eitrig</b> Die durch Anaerobier verursachte Infektion sorgt für einen unangenehmen Geruch der Wunde.	Entzündliche Reaktion, Synthese von Kollagen und Epithelisation; durch die Entzündung verzögert sich die Wundheilung.
Infektion		

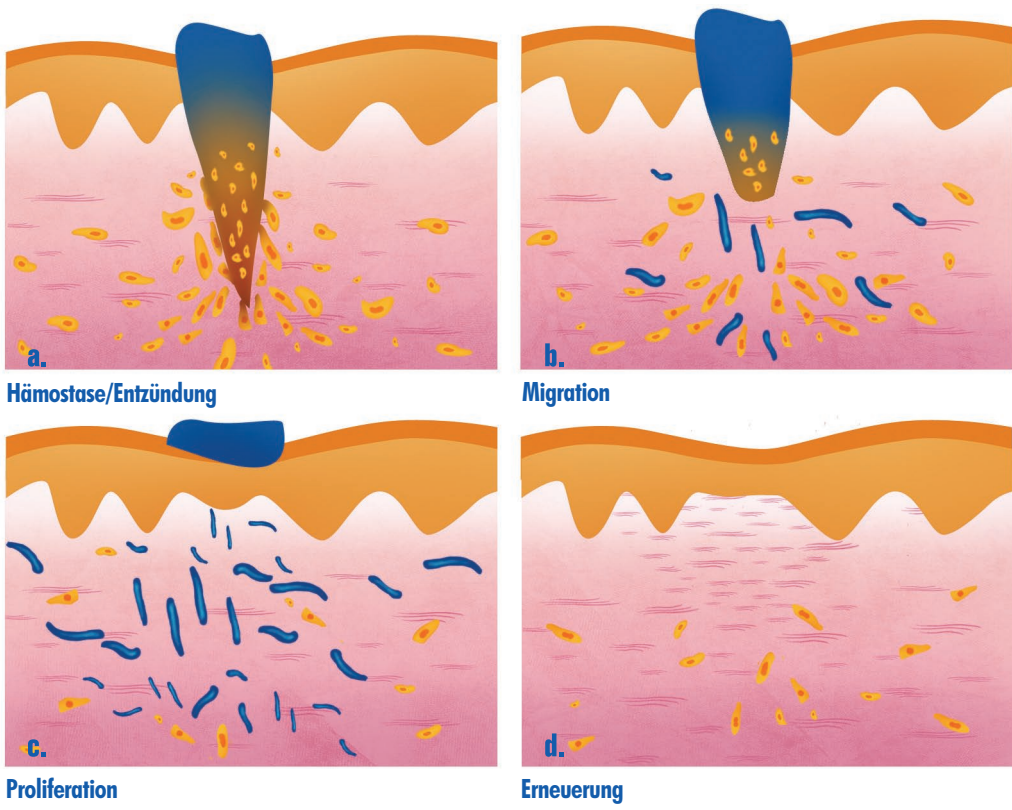
## 4. AN DER WUNDHEILUNG BETEILIGTE BIOCHEMISCHE PROZESSE

Die Wundheilung erfolgt über mehrere, voneinander abhängige und ineinandergreifende Vorgänge, durch die die Integrität des verletzten Gewebes wiederhergestellt wird.

Diese Vorgänge lassen sich in folgende Phasen unterteilen (4):

- Hämostase
- Entzündung
- Migration
- Proliferation
- Neubildung des Gewebes

Die Entstehung des Gerinnsels, die Anziehung neutrophiler Granulozyten und deren Infiltration im Bereich der Wunde, die Vermehrung des Bindegewebes und schließlich die Neubildung des Gewebes bilden die grundlegenden Phasen der Heilung. Abbildung 4 gibt die verschiedenen Phasen schematisch wieder.



**Bild 4:**  
a. Hämostase/Entzündung  
b. Migration  
c. Proliferation  
d. Erneuerung

### Hämostase

Der Blutverlust wird durch eine Verletzung des Hautgewebes hervorgerufen und sorgt dafür, dass die Bakterien aus der Wunde gespült werden. Das aus dem Gefäß ausströmende Blut aktiviert den Vorgang der Hämostase, der mit den Gerinnungsfaktoren eingeleitet wird. Die Gerinnungsfaktoren stimulieren die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, welches wiederum die Blutung stoppt. Die Hämostase erfüllt eine wichtige Schutzfunktion und ist an der Wundheilung wesentlich beteiligt.

### Entzündung

Die Entzündungsphase läuft fast zeitgleich mit der Hämostase ab. Normalerweise findet sie nur wenige Minuten nach Eintritt der Schädigung statt und kann mehrere Tage dauern. Sie umfasst zelluläre und vasculäre Antworten und wird durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, nämlich Histamin, Serotonin, Bradykinin und den Prostaglandinen ausgelöst. Durch die Entzündung können Phagozyten in die Wunde eindringen, die abgestorbenen Zellen isolieren und zerstören (nekrotisches Gewebe). Das nekrotische Gewebe wird mit Hilfe der Enzyme abgebaut.

### Migration

In der Migrationsphase dringen Epithelzellen und Fibroblasten in den verletzten Bereich ein, um das beschädigte Gewebe zu ersetzen und wieder aufzubauen. In der proliferativen Phase lassen sich nochmals Fibroblasten feststellen, einhergehend mit der Synthese von Kollagen und dem Rückgang der Entzündungsphase. Abschließend erfolgt die Restrukturierung des Bindegewebes, mit der die Wunde endgültig abheilt.

### Proliferation

Die Proliferationsphase läuft gleichzeitig oder kurz nach der Migration ab. Das Granulationsgewebe wird über die in der Wunde vorhandenen lymphatischen Gefäße und Kapillaren gebildet, die Synthese des Kollagens erfolgt durch die Fibroblasten. Das Kollagen verleiht dem Gewebe Form und Dehnbarkeit.

### Erneuerung

In dieser Phase werden das Bindegewebe und das Epithelgewebe neu gebildet. Während dieser Phase bildet sich die Narbe. Die Phase der Gewebeerneuerung kann bis zu zwei Jahre dauern.

## 4.1 HEILUNG UND FEUCHTES MILIEU

Man hat festgestellt, dass Feuchtigkeit in der Umgebung der Wunde wichtig ist, weil sie die Epithelisierungsvorgänge im Bereich der Verletzungen beschleunigt. Dies hat zur Entwicklung eines breiten Angebots an Verbandmitteln geführt, die ein feuchtes Mikroklima schaffen und so die Heilung über eine „kontrollierte Feuchtigkeitszufuhr“ begünstigen.

Die meisten Literaturangaben über die Heilung im feuchten Milieu wurden durch Experimente an akuten Verletzungen erlangt und anschließend sofort auf chronische Wunden übertragen und angewandt.

Entgegen der gängigen Meinung erhöht das Feuchthalten der Wunde die Infektionsquote nicht. Die in der Wunde auftretenden Exsudate scheinen in akuten und chronischen Wunden jeweils unterschiedliche Eigenschaften zu besitzen. In-vitro-Tests zeigen, dass die aus den akuten Wunden austretende Flüssigkeit die Vermehrung von Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen fördert.

Das aus den chronischen Wunden ausströmende Exsudat bremsst hingegen die Zellvermehrung und die Angiogenese. Es enthält große Mengen an Metalloproteinasen, die in der Lage sind, die Proteine der extrazellulären Matrix abzubauen (5).

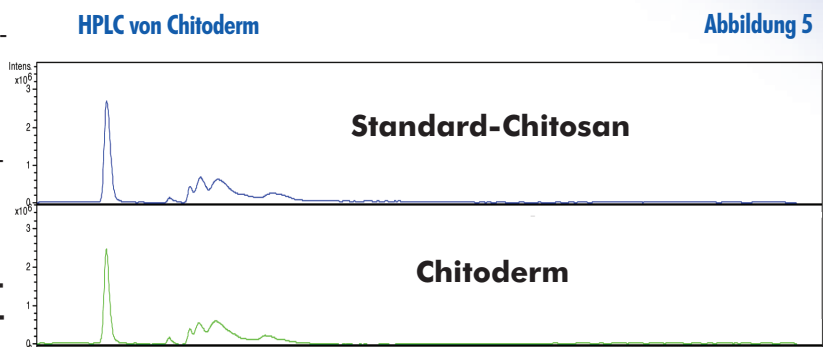
## 5. chitoderm®

Verbandmaterial zur Behandlung von Wunden wird üblicherweise in drei Kategorien eingeteilt (1,6.):

- 1) **Passive, klassische Mittel** wie die Gaze, die lediglich zum Schutz der Wunde dienen
- 2) **Interaktive Produkte** aus Polymeren, wie beispielsweise Polyurethanfilme, die für Wasserdampf und Sauerstoff durchlässig, für Bakterien jedoch undurchlässig sind und vor allem für wenig exsudierende Wunden verwendet werden.
- 3) **Bioaktive Produkte**, die mit den Geweben in Wechselwirkung treten und bei der Rückbildung verschiedenster und unterschiedlich schwerer Wunden wirksam sind. Zu dieser Kategorie gehören auch das Kollagen, die Alginate und das Chitosan.

chitoderm® ist ein bioaktiver Verbandstoff zur Wundpflege.

chitoderm® ist ein neues, chitosanhaltiges Medizinprodukt, das in der Behandlung von akuten und chronischen Wunden angezeigt ist. Tabelle 3 führt die wichtigsten chemisch-physikalischen Eigenschaften des im chitoderm® enthaltenen Chitosans und die verschiedenen Bestandteile des Produkts auf. Aus der Grafik in Abbildung 5 wird ersichtlich, dass das vollständig deacetylierte, standardmäßige Chitosan die gleiche „Retentionszeit“ aufweist wie die chitoderm®-Probe, was wiederum beweist, dass die chitoderm®-Probe einen sehr hohen Deacetylierungsgrad besitzt (> 90 %), denn eventuell vorhandene Acetylgruppen hätten die Retentionszeit der untersuchten Substanz beeinflusst.



### chitoderm®, Folienwundverband: BESTANDTEILE

TRÄGERMATERIAL	Polyurethan, 20 µm, wasser- und bakterienundurchlässig, durchlässig für Wasserdampf
KLEBER	hypoallergenes Acrylklebeband
TAMPONADE	Mischung aus PVA + Chitosan (12,5 g/m <sup>2</sup> ), Dicke 38 mm
VERFÜGBARE FORMATE	10 x 8 cm / 10,5 x 15 cm / 10,5 x 20 cm / 12,5 x 12,5 cm

### chitoderm®, Wundaufgabe: BESTANDTEILE

TAMPONADE	Mischung aus PVA + Chitosan (12,5 g/m <sup>2</sup> ), Dicke 38 mm
VERFÜGBARE FORMATE	12,5 x 12,5 cm

### chitoderm®, chemisch-physikalische Eigenschaften des enthaltenen Chitosans

Verteilung des Molekulargewichts von Chitosan	130.000 – 140.000 Daltons
Deacetylierungsgrad des Chitosans (%)	> 90 %
Viskosität von Chitosan	105 Centipoise
Gewinnung des Chitins	Sea crabs (red and snow crabs)
Geographische Herkunft von Chitosan	Alaska und Korea
Form des Chitosans	wasserlösliche Fasern
Feuchtigkeitsgrad von Chitosan	15 %
pH-Wert der Fasern	5,24

### Mechanismen, die der Wirksamkeit von chitoderm® zugrunde liegen

Die biologischen Mechanismen und Wirkungen, die der Wirksamkeit von chitoderm® zugrunde liegen, lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen:

- **Hämostatische Wirkung:** Von den Gerinnungsfaktoren unabhängige Eigenschaft, die sich jedoch auf die Wechselwirkung zwischen Chitosan einerseits und dem Endothel oder den Blutzellen andererseits stützt.
- **Entzündungshemmende Wirkung:** Sie wird über die sinkende Konzentration der Entzündungsmediatoren (Histamin, Serotonin usw.) ausgelöst.
- **Antibakterielle Wirkung:** Wechselwirkung zwischen den positiv geladenen Aminogruppen des Chitosans und den negativen Ladungen der mikrobiellen Zellmembranen.
- **Absorption des überschüssigen Bluts/Exsudats:** Das überschüssige Exsudat wird entfernt, die Zellaktivität und die Wachstumsfaktoren für eine Gewebeerneuerung werden somit unterstützt.
- **Synthese des Bindegewebes:** Stimulierung der Fibroblasten-Vermehrung und Modulation neutrophiler Granulozyten und Makrophagen.

Vergleichen wir nun die Anforderungen einer idealen Behandlung einerseits mit den Eigenschaften und Mechanismen, die die Literatur dem Chitosan zuschreibt (7.8), und andererseits mit den in chitoderm® enthaltenen Substanzen, so wird klar, dass chitoderm® alle Eigenschaften besitzt, die für eine ideale Behandlung von Wunden unterschiedlichster Art erforderlich sind, soweit für diese Wunden Verbandmaterial angezeigt ist, das in die verschiedenen Phasen des physiologischen Heilungsvorgangs eingreifen kann.



Folienwundverband auf Chitosan-Basis				Wundaufgabe auf Chitosan-Basis nicht klebend				
8 cm x 10 cm	VE 50	PZN 4086346	8 cm x 10 cm	VE 5	PZN 3896238	12,5 cm x 12,5 cm	VE 50	PZN 4097321
10,5 cm x 15 cm	VE 50	PZN 4088888	10,5 cm x 15 cm	VE 5	PZN 3901092	12,5 cm x 12,5 cm	VE 5	PZN 4082199
10,5 cm x 20 cm	VE 50	PZN 4089008	10,5 cm x 20 cm	VE 5	PZN 3967889			
12,5 cm x 12,5 cm	VE 50	PZN 4095256	12,5 cm x 12,5 cm	VE 5	PZN 4023908			

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Untersuchung und Auswertung der Veröffentlichungen über Chitosan und der Wirksamkeit in der Behandlung von akuten und chronischen Wunden unterstreichen die besondere Eignung dieser Substanzen, die in allen Phasen der Gewebeheilung eine wichtige Rolle spielen können.

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Chitosans ermöglichen dessen hämostatische, entzündungshemmende und bakteriostatische Wirkung. Chitosan erfüllt außerdem eine grundlegende Aufgabe, weil es den Überschuss an Exsudat entfernt und die Regenerierung des Bindegewebes bis zur völligen Abheilung der Wunde unterstützt. Alle sich aneinanderreihenden oder gleichzeitig ablaufenden Phasen, die eine perfekte Vernarbung der Wunde zum Ziel haben, können deshalb von einer Anwendung des Chitosans profitieren, weil sich mit diesem Produkt leichter und mit größerer Wahrscheinlichkeit schnelle und positive Ergebnisse bei der Heilung und Restrukturierung des verletzten Gewebes herbeiführen lassen.

Die Erfahrung von Pietrasanta Pharma im Bereich der Wundbehandlung ist offenkundig und zeigt sich in der Art des hergestellten Produkts, in dem Chitosan nur in einer extrem dünnen Polyurethanschicht (20 µm) vorhanden ist, die vor äußeren Einflüssen (Wasser und Bakterien) schützt, sowie in der Herstellung des hypoallergenen, medizinischen Klebebands.

chitoderm® bietet sich deshalb als neues, bioaktives Medizinprodukt an, das Gewebe, akute und chronische Wunden unterschiedlichster Form und Schwere günstig beeinflussen kann.

## 7. LITERATUR

- (1) Lisbeth Illum. Chitosan and its use as a Pharmaceutical Excipient. Pharmaceutical Research. Vol. 15, No 9, 1998, 1326-1330
- (2) Hiroshi Ueno et al. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dog. Biomaterials 20, 1999, 1407-1414
- (3) Chunmeng Shi et al. Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine. Journal of surgical research 133, 2006, 185-192
- (4) Joshua S. Boateng et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. Journal of pharmaceutical sciences. DOI 10.1002 / jps.21210
- (5) Bonadeo P. et al. Wound Bed preparation: evoluzione della pratica clinica secondo i principi del TIME. Settembre 2004.
- (6) Paul W., Sharma C. P. Chitosan and alginate wound dressings: a short review. Trends biomaterials Artificial Organs. Vol.18 (1), 2004, 18-23
- (7) Xiaohong Wang et al. A comparison of chitosan and collagen sponges as Hemostatic dressings. Journal of bioactive and compatible polymers. Vol. 21, January 2006
- (8) Bhaskara Rao, Chandra Sharma. Use of chitosan as biomaterial: studies on its safety and hemostatic potential. Journal of biomedical materials research. Vol. 34, 1997, 21-28
- (9) Muzzarelli R. et al. Chitin nanofibrils/chitosan glyconate composites as wound medicaments. Carbohydrate polymers 70, 2007, 274-284