

# Hyaluronsäure – Ihre Bedeutung für die Wundheilung

**Hyaluronsäure\* (Hyaluronan) ist ein hoch visköses, stark wasserbindendes Glykosaminoglykan (Polysaccharid). Sie wird in Zellmembranen synthetisiert.<sup>1</sup> Die Biochemiker Meyer und Palmer konnten sie 1934<sup>21</sup> erstmals in der Glaskörperflüssigkeit von Rinderaugen nachweisen.**

Hyaluronsäure (HS) ist Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix (ECM) und wirkt als Bindeglied zwischen den einzelnen Zellsystemen. In der ECM erfolgt das Wachstum, die Migration, Differenzierung und Proliferation von Zellen.<sup>1</sup> HS ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Wasserhaushaltes im Körper (Homöostase) und ihre Anwesenheit ist von großer physiologischer Bedeutung für die Gewebespannung (Turgor).<sup>23</sup> HS ist maßgeblich an der Regulation des Informationsaustausches und der Signalübertragung zwischen den Zellen beteiligt.<sup>2,12,13</sup>

Beim Menschen kommt sie fast ubiquitär vor, wir finden sie in höheren Konzentrationen vor allem in der Haut, der Synovialflüssigkeit der Gelenke sowie im Glaskörper des Auges.

Dermale Fibroblasten und epidermale Keratinozyten bilden besonders viel HS. Daher sind in der Haut auch ca. 50 % der gesamten HS-Menge des menschlichen Körpers zu finden.<sup>22</sup> Durch seine hohe Viskosität dient HS als Diffusionsbarriere vor lokalen Infektionen.

## Wundheilung

Der Heilungsprozess dermalen Wunden verläuft nach einem streng regulierten, sequentiellen Schema (Abb. 1):

- Blutgerinnung > Ausbildung eines stabiles Fibrinnetzes
- Entzündung (Inflammation) > Einstrom von Entzündungszellen und entzündungsfördernder Zytokine
- Granulation > Proliferation von Fibroblasten und Neoangiogenese
- Wundkontraktion > Verkleinerung der Wunde
- Reepithelisierung > Migration von Keratinozyten
- Remodellierung > Umbau des Granulationsgewebes zu Narbengewebe

Während des Reparaturprozesses wird die extrazelluläre Matrix (ECM) durch konzertierte Aktionen verschiedener Zelltypen und ihrer Produkte Schritt für Schritt wieder aufgebaut. Das Schlüssel-molekül der ECM ist HS. Sie bildet komplexe, dreidimensionale

Strukturen, die als extrazelluläre Matrix bezeichnet werden. Der Zell-Matrix-Kontakt ist lebensnotwendig, um einen Signal- und Stoffaustausch für normales Wachstum und die volle Funktionsfähigkeit der Zellen zu gewährleisten. Die extrazelluläre Umgebung der Zellsysteme besteht deshalb aus den strukturgebenden Proteinen Kollagen (Fasern und Netzwerk) und Elastin, spezialisierten Funktionsproteinen (u.a. Fibronectin, Laminin) und den Polysacchariden (Proteoglykane = an Protein gebundene Glykosaminoglykane; reine Zuckermoleküle wie Hyaluronsäure).<sup>12, 22</sup>

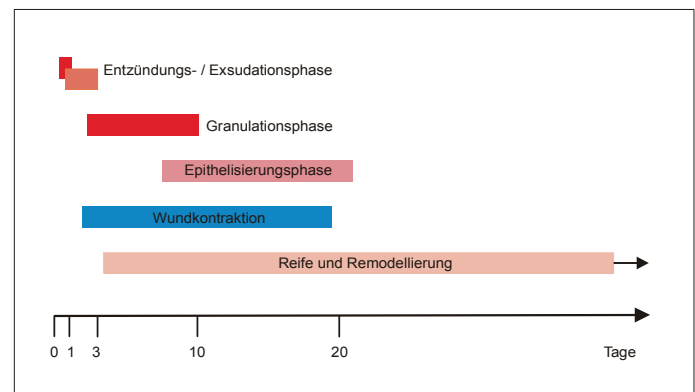


Abb. 1: Phasen der Wundheilung (nach Hughes 2002)<sup>11</sup>

## Inflammation

In der frühen Entzündungsphase ist eine starke Zunahme von Makrophagen zu beobachten. Diese Zellen sezernieren unter anderem Wachstumsfaktoren, z. B. PDGF oder TGF- $\beta$ . Fibroblasten und Keratinozyten werden angelockt. Fibroblasten produzieren extrazelluläre Matrixkomponenten, wie Kollagen und Hyaluronan.<sup>38, 39</sup> Die HS-Konzentration ist am dritten Tag nach der Wundentstehung im Bereich der Wunde am höchsten und sinkt bis zum fünften Tag fast gegen Null.<sup>5</sup> HS moderiert den Entzündungsprozess, in dem die zu produzierende Menge von entzündungsfördernden Zytokinen (z.B. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) über die Vermittlung des Zelloberflächenrezeptors CD44 beeinflusst wird.<sup>6,19</sup>

Ferner kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass immunologisch aktive Zellen die extrazelluläre Matrix als Medium für ihre Migration nutzen.<sup>2, 12</sup> Durch die Ausbildung von extrazellulären Spalten wird die Migration immunologisch aktiver Zellen erleichtert. So können sich z. B. Langerhanszellen und Lymphozyten in die Epidermis hinein bzw. aus ihr heraus begeben.

## Granulation

Da HS in der Lage ist, bis zum 3000-fachen ihres Eigengewichtes an Feuchtigkeit zu absorbieren, liefert sie eine stark hydrierte Matrix. In dieser Matrix werden durch einen erhöhten osmotischen Druck die Zellabstände erweitert, um die Migration von Fibroblasten und Keratinozyten zu fördern.<sup>1</sup> Ein hoher Gehalt an HS in der ECM führt zu einer gesteigerten Mitose der Fibroblasten.<sup>6</sup>

\*Korrektweise müsste es Hyaluronan heißen, da in vivo dieses Makromolekül als Polyanion vorliegt. In den letzten Jahren werden allerdings Hyaluronsäure und Hyaluronan in der Literatur als Synonyma verwendet.

**Tab. 1: Abkürzungen**

CD44	Zelloberflächenrezeptor
HS	Hyaluronsäure als Synonym für Hyaluronan
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
PDGF	Platelet-derived growth factor
RHAMM	receptor for hyaluronan-mediated motility
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha

Vermittelt durch HS erfolgt zur Stabilisierung des entstehenden Granulationsgewebes eine Abschwächung der Entzündungsvorgänge.<sup>2, 26</sup>

In der Folge ist ein Abbau von HS zu niedermolekularen Formen zu beobachten, die die Neoangiogenese stimulieren.<sup>15, 33</sup> Durch schnelles Einsprießen von neuen Blutgefäßen ins Granulationsgewebe verbessert sich die Versorgungssituation im Wundgebiet. Der ausreichende Zustrom an Nährstoffen, Sauerstoff und immunkompetenten Zellen wirkt beschleunigend auf die Wundheilung.

### Reepithelisierung

Durch eine Migration von Keratinozyten erfolgt die Reepithelisierung. Auch an dieser Stelle wird die Expression der Zellbewegungen durch HS beeinflusst. Interessant ist ferner der Fakt, dass durch eine hyalu-

ronsäurereiche Matrix die Einlagerung von Kollagen verringert wird, und es damit zu einer geringeren Narbenbildung und Fibrose kommt (Tabelle 2).<sup>1, 6</sup>

### Klinische Bedeutung

Auf Grund ihrer Eigenschaften kann HS als ein vielseitig einsetzbares Biomolekül bezeichnet werden. Hier nur einige Beispiele:

- Seit über 30 Jahren wird HS erfolgreich bei Gelenkerkrankungen in der Human- und Tiermedizin eingesetzt.<sup>1, 14</sup>
- Bei Hornhautdefekten am Auge wird das Makromolekül als Tränenersatzmittel genutzt.<sup>25</sup>
- Breite Anwendung findet HS in der ästhetischen Medizin zur Hautverjüngung bzw. temporären Beseitigung oder Reduktion von Hautfalten.<sup>3, 8</sup>
- Auch als Trägermedium zur dosierten Freisetzung von Wirkstoffen (drug delivery system) findet HS seinen Einsatz.<sup>28, 40</sup>
- Entsprechend ihrer Wirksamkeit in allen Wundheilungsphasen wurden eine Reihe von Wundbehandlungsprodukten mit HS entwickelt (siehe weitere Ausführungen).
- Ebenfalls eignet sich HS sehr gut als Aufwachs-Support und/oder Trägermaterial bei der Zellkultivierung (tissue engineering) für Chondrozyten,<sup>32, 35</sup> Fibroblasten und Keratinozyten (siehe weitere Ausführungen).

**Tab. 2: Biologische Prozesse während der Wundheilung, an denen Hyaluronsäure beteiligt ist (nach Chen und Abatangelo 1999).<sup>6</sup>**

Stadium	Prozess	Mechanismen
Inflammation	Aktivierung der Entzündungsreaktion	Erhöhte Zellinfiltration Zunahme entzündungsfördernder Zytokine
	Moderation der Entzündungsreaktion	Aktiver Radikalfang Antioxidative Wirkung Hemmung der Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen
Granulation	Zellproliferation	Förderung der Mitose und Ablösung von Zellen
	Zellmigration	Zunahme der Hyaluronsäuresynthese fördert die Bildung einer stark hydrierten Matrix Erhöhte rezeptorvermittelte (CD44, RHAMM) Zellmigration
	Neoangiogenese	Niedermolekulare Hyaluronsäure regt die Neubildung von Blutgefäßen an
Reepithelisierung	Keratinozytenfunktionen	Hyaluronsäurereiche Matrix ist assoziiert mit der Proliferation basaler Keratinozyten Rezeptorvermittelte (CD44) Zellmigration
Remodellierung	Vernarbung	Hyaluronsäurereiche Matrix reduziert die Einlagerung von Kollagen und führt zu einer geringeren Narbenbildung

### Einsatzmöglichkeiten in der Wundbehandlung

Haupteinsatzgebiet für HS sind therapieresistente Ulzera. Da Hyaluronan steuernd in die komplexen Wundheilungsprozesse eingreift, erhält der Therapeut eine Möglichkeit, den chronischen Defekt in ein akutes Wundheilungsstadium zu überführen.

Hyaluronsäurehaltige Produkte werden in unterschiedlicher Form angeboten (Tabelle 3):

- Mikrogranulat
- Faser
- Spray
- Creme
- Flüssigkeit
- Membran

### HYAFF

HS in ihrer natürlichen, unmodifizierten Form ist ein hochvisköses Gel. Dermale und epidermale HS besitzt eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden. Für die Wundheilung eingesetzte HS liegt in veresterter Form vor. Die Veresterung erfolgt mit Alkohol, je nach Grad der Veresterung wird die HS langsam oder schnell abgebaut. Das industriell hergestellte Produkt wird als HYAFF bezeichnet.<sup>4</sup>

### Mikrogranulat

Das Mikrogranulat ist ein Kombinationsprodukt aus 7 % HYAFF und 93 % Natriumalginat. Durch die Kombination mit einem Alginat eignet es sich besonders für einen Einsatz in der Entzündungsphase zur Wundreinigung. Bei Kontakt mit dem Wundexsudat bildet sich ein hydrophiles Gel. Zu Beginn der Therapie ist häufig eine erhöhte Exsudatbildung zu beobachten. Das Produkt zeichnet sich durch eine sehr gute wundreinigende Wirkung aus. Hervorzuheben ist die schnelle Förderung der Bildung von Granulationsgewebe, was auch auf freiliegenden Sehnen zu beobachten ist.

### Faser

Die Faser besteht zu 100 % aus HYAFF und ist damit vollständig resorbierbar. In Verbindung mit dem Wundexsudat bildet sich ein Gel und es entsteht ein hyaluronsäurereiches, physiologisches Wundmilieu. Es kommt zu einer starken Stimulation der Proliferation und der Neoangiogenese. Je nach Exsudationsgrad kann die Faserform mehrere Tage auf der Wunde verbleiben, was sich auch günstig hinsichtlich einer Wundruhe auswirkt.

### Spray

Das Spray besteht aus 0,2 % Hyaluronsäure-Natriumsalz in Ringerlösung und ist konservierungsmittelfrei. Eine Applikation kann ab der Granulationsphase erfolgen und führt zu einer Beschleunigung der Proliferation und Epithelisierung.

### Creme und Flüssigkeit

Beide in Deutschland erhältlichen Produkte enthalten neben Natriumhyaluronat antiseptisch wirkende Substanzen (Silbersulfat bzw. Jod). Unabhängig von der Konzentration der Zusätze ist eine Langzeitanwendung wegen deren zelltoxischen Eigenschaften als kritisch anzusehen.

### Wundbehandlungsmittel

In der Literatur sind eine ganze Reihe an Studien und Fallbeschreibungen zum Einsatz von Hyaluronsäure bei unterschiedlichen Indikationen zu finden. Im Folgenden sind einige Beispiele aus dem Bereich Wundheilung chronischer Wunden und Verbrennungen aufgeführt:

### Diabetisches Fußsyndrom

Insbesondere bei Diabetikern wird auf Grund des systemischen Charakters des Diabetes mellitus die Wundheilung stark beeinträchtigt.<sup>17, 31</sup> So ist zum Beispiel die Kollagenbildung reduziert. Untersuchungen durch

**Tab. 3: In Deutschland gehandelte hyaluronsäurehaltige Präparate zur Wundbehandlung**

Darreichungsform (Handelsname/Firma)	Kurzbeschreibung
Mikrogranulat (Hyalogran/ConvaTec)	Kombinationsprodukt aus HYAFF (7 %) (veresterte Hyaluronsäure) und Natriumalginat
Faser (Hyalofill/ConvaTec)	Faser aus 100 % HYAFF (veresterte Hyaluronsäure), resorbierbar
Spray (Textus heal/BioCELL)	Natriumhyaluronat-Spray 0,2 %
Creme (ialuset + silver/ ADL)	Natriumhyaluronat-Creme (0,2 %) mit Silbersulfat
Flüssigkeit (Hyiodine/Contipro)	zähflüssige Natriumhyaluronat-Lösung (1,5 %), zuzüglich Iod und Kaliumiod insgesamt 0,25 %

Siebenschuh et al.<sup>29</sup> am Modellobjekt diabetischer Ratten belegen eine signifikant gesteigerte Granulation und Reepithelisierung unter Zuführung von HS gegenüber der Kontrollgruppe. Immunologische Auswertungen ergaben in den mit HS behandelten Tieren neben einer vermehrten Neoangiogenese und Epithelzellproduktion eine kompakter ausgebildete Wundmatrix mit deutlich erhöhtem Kollagenanteil.

Mit Hilfe eines mathematischen Wundheilungsmodells ermittelten Waugh und Sherratt,<sup>38</sup> dass HS die Schlüsselkomponente für eine erfolgreiche Abheilung von mit Diabetes assoziierten Defekten darstellt.

Bei 30 Diabetikern untersuchten Foster et al.,<sup>7</sup> ob es möglich ist, mit Hilfe von HS-haltigen Wundaufgaben neuropathische Ulzera mit freiliegenden Knochen und/oder Sinusbildung zur Abheilung zu bringen. 15 Patienten (Durchschnittsalter 58 Jahre) erhielten dabei eine Standard-Wundbehandlung plus Hyalofill (100 % HYAFF) und 15 Patienten (Durchschnittsalter 55 Jahre) in der Kontrollgruppe nur die Standardbehandlung (feuchte Wundbehandlung). In der Hyalofill-Gruppe wiesen 13 Ulzera eine Wundhöhle und freiliegenden Knochen auf, in der Kontrollgruppe 9 Ulzera. Unter der Hyaluronsäuretherapie gelangten von den 13 Defekten 12 zur Abheilung, in der Kontrollgruppe nur einer ( $p > 0.01$ ). Insgesamt heilten unter Applikation von Hyalofill 10 von 15 Wunden gegenüber 3 von 15 in der Kontrollgruppe ( $p < 0.05$ ).

In einer Multicenterstudie ermittelten Vazquez et al.<sup>37</sup> die durchschnittliche Heilungsdauer von neuropathischen Ulzera unter Anwendung von Hyalofill. 36 Diabetiker (60,0 +/- 10,7 Jahre) mit einem durchschnittlichen Blutzuckerwert ( $HbA_{1c}$ ) von 9,5 +/- 2,5% waren in der Untersuchung eingeschlossen. Die Applikation von Hyalofill erfolgte bis zum Abschluss der Granulation. Bis zur vollständigen Reepithelisierung fanden feuchtigkeitserhaltende Wundaufgaben Verwendung. Zum Ende der Untersuchung nach 20 Wochen waren 75% der Ulzera verheilt. Die durchschnittliche Abheilzeit betrug 8,6 +/- 4,2 Wochen. Tiefe Defekte (bis auf Sehnen und Kapseln reichend) benötigten bis zum 15-fachen der Zeit im Vergleich zu oberflächlichen Defekten.

Sobotka et al.<sup>30</sup> berichten über eine Fallbeschreibung mit 18 Patienten, die ein diabetisches Fußsyndrom entwickelt hatten, davon 17 im Wagner-Stadium II bis IV. Diese 17 Patienten waren für eine Amputation vorgesehen. Es handelte sich um rein neuropathische und neuropathisch-angiopathische Defekte, bei den Patienten mit pAVK war eine Revaskularisation nicht mehr möglich. Die Wundbehandlung erfolgte mit Hydiodine, einem Natriumhyaluronat mit Iodkomplex. Innerhalb der ersten 3 bis 21 Wochen der Behandlung verheilten 12 Ulzera vollständig, 3 Ulzera benötigten 198, 340 bzw. 488 Tage, bei einem Ulcus konnte nur eine Wundverbesserung beobachtet werden. Bei zwei Patienten erfolgte eine Amputation.

Lobmann et al.<sup>16</sup> berichten über eine 60-jährige Diabetikerin mit einem seit drei Monaten bestehenden Fußulkus (Fersenbereich und plantar). Die Patientin litt unter einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertonie, einer renalen Anämie und einer gemischten Hyperlipidämie. Ferner war aus der Vorgeschichte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IV nach Fontaine bekannt. Ein gefäßchirurgischer Eingriff war nicht möglich. Laborchemisch spiegelte sich eine unzureichende Diabetestherapie in einem  $HbA_{1c}$ -Wert von 8,5 % wider.

Trotz der Multimorbidität der Patientin gelang es, unter Anwendung eines konsequenten chirurgischen Débridements und der Applikation von Hyalogran, die Abheilung innerhalb von zehn Monaten zu erzielen (Abb. 2a - c).

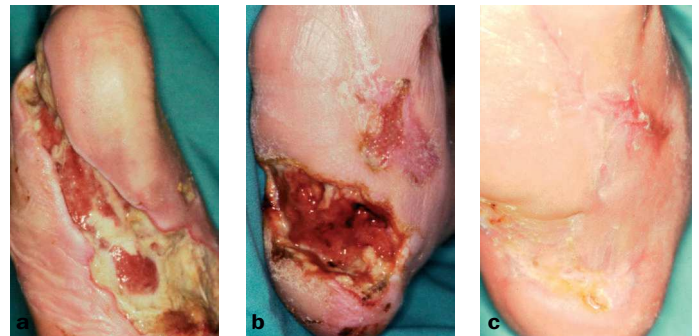


Abb. 2a:

Ausgangsbefund nach Wundsäuberung und Debridement. Saubere Wundverhältnisse mit großen Anteilen von Fettgewebe.

Abb. 2b:

Plantarer Defekt nach sechs Monaten vollständig epithelisiert. Zustand der Fersenläsion nach chirurgischem Débridement. In der Abbildung ist die Wundsituation vor Spülung mit Ringerlösung dargestellt, deutlich erkennbar ist das in ein kolloidales Gel umgewandelte HYAFF-Mikrogranulat.

Abb. 2c:

Vollständiger Wundverschluss nach 10 Monaten.

## Ulcus cruris

In einer randomisierten Multizenterstudie verglich Ortonne<sup>24</sup> die Effizienz der Applikation einer hyaluronsäurehaltigen Creme (0,05 % Natriumhyaluronat) gegenüber Dextranomer, einem wasserlöslichen Polysaccharid an 50 Patienten mit chronisch venösen Ulzera. 26 Patienten befanden sich in der HS-Gruppe und 24 in der Vergleichsgruppe. Bereits nach 7 Tagen reduzierte sich in der HS-Gruppe die Wundfläche um durchschnittlich 23 % und nach 21 Tagen um 48 % gegenüber 4,3 % respektive 18,2 % unter Dextranomer. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ).

In einer randomisierten Studie verglichen Taddeucci et al.<sup>34</sup> die Wirksamkeit einer hyaluronsäurehaltigen Wundaufgabe (Hyalofill) mit einer Paraffingaze bei der Behandlung venöser Ulzera. Neben der lokale Wundbehandlung erfolgte bei allen Patienten eine Kompressionstherapie. Von 17 involvierten Patienten gelangten 11 Defekte für die HS-Gruppe und 7 für die Gaze-Gruppe zur Auswertung. Innerhalb des Untersuchungs-

zeitraums von acht Wochen verkleinerte sich die Wundfläche in der HS-Gruppe um durchschnittlich 8,1cm<sup>2</sup> (33 %) gegenüber 0,4cm<sup>2</sup> (1,8 %) in der Gaze-Gruppe. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (p = 0.0019). Bei zwei Ulzera in der Behandlungsgruppe und einem Ulcus in Kontrollgruppe war eine vollständige Abheilung zu beobachten.

### Verbrennungen

Über die Behandlung von zweit- bis drittgradigen Verbrennungen mit HS-haltigen Wundauflagen in einem Schwerbrandverletzentzentrum berichten Merone et al.<sup>20</sup> Sie schildern die erfolgreiche Behandlung von 40 Kindern mit Verbrennungen im Gesichtsbereich durch Applikation einer durchsichtigen HS-haltigen Membran. Im Durchschnitt verblieb die Membran 7 bis 11 Tage auf der Verletzung. Bedingt durch die Transparenz der Wundaufgabe, konnte regelmäßig eine optische Kontrolle der Verbrennungswunde vorgenommen werden, ohne, dass ein schmerzhafter Verbandwechsel erfolgen musste. Infektionen traten nicht auf. Nach 10 - 15 Tagen war die Epithelisierung abgeschlossen.

### Tissue engineering

Aus einer kleinen Vollhautbiopsie (ca. 8 mm Durchmesser) entnommene autologe Fibroblasten und/oder Keratinozyten werden im Labor kultiviert und nach ca. drei bis vier Wochen transplantiert. Die kultivierten Zellen befinden sich innerhalb einer dreidimensionalen ungewebten HYAFF-Matrix (Fibroblasten) oder auf einer HYAFF-Membran (Keratinozyten). Die HS wird resorbiert und die applizierten autologen Zellen stimulieren die Produktion von Fibroblasten und/oder Keratinozyten und wachsen zum Teil ein. Beide Verfahren werden von der italienischen Firma FIDIA Advanced Biopolymers als Hyalograft 3D (Dermisersatz) und Laserskin (Epidermisersatz) angeboten.

### Diabetisches Fußsyndrom

In einer retrospektiven Multicenterstudie von 346 Patienten mit 401 diabetischen Fußulzera aus den Jahren 1997 bis 2000 konnte unter Anwendung der obigen Verfahren eine durchschnittliche Abheilrate von 70,3 % erzielt werden. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten (65,3 %) erfolgte die Abheilung bereits innerhalb der ersten vier Monate (Tabelle 4).<sup>36</sup>

Bei 14 Patienten mit nicht heilenden diabetischen Fußläsionen applizierten *Lobmann et al.*<sup>17</sup> autologe Keratinozyten auf HYAFF-Membranen. Innerhalb von 41 +/- 18 Tagen nach Applikation verheilten 11 Ulzera. Die Patienten mit den nicht abgeheilten Defekten wiesen alle einen erhöhten Grad eines arterielle Verschlusses auf (Stadium III nach Fontaine) und der Zusammenhang zwischen arteriellem Verschluss und der Anwachsrate der Transplantate war signifikant (p = 0.04). In den Abb. 3a-d wird der Fall einer 82-jährigen Patientin (Diabetes mellitus seit 1978, insulinpflichtig seit 1990) dargestellt. Die Patientin litt unter einer sensomotorischen diabetischen Neuropathie, einer Herzinsuffizienz (NYHA II-III), Bluthochdruck und einer proliferativen Retinopathie. Der Ulkus an der Ferse bestand seit 13 Monaten und befand sich im Stadium Wagner 3 (Größe 15 cm<sup>2</sup>).

### Chronische Wunden unterschiedlicher Genese

*Hollander et al.*<sup>9, 10</sup> beschrieben die erfolgreiche Behandlung von fast 40 Patienten mittels der Applikation von autologen Keratinozyten auf perforierten HYAFF-Membranen. Wegen dieser Trägermembran ist eine Applikation von Zellen im semikonfluenten Zustand möglich. Dies hat eine erhöhte Vitalität der Keratinozyten zur Folge, was als ein Vorteil gegenüber herkömmlichen konfluenten Keratinozytensheets angesehen wird. Ferner betonen die Autoren auch die wesentlich leichtere Handhabbarkeit bei der Transplantation.

**Tab. 4: Ergebnisse einer retrospektiven Studie zur Behandlung des diabetischen Fußsyndroms mit autologen Hautäquivalenten auf der Basis von HYAFF (Uccioli und Gruppe 2003)<sup>36</sup>**

	Neuropathie	Neuroischämie	Ischämie	Postoperativ	Andere	Gesamt
<b>Anzahl Ulzera</b>	104	115	114	58	10	401
<b>Mittlere Beobachtungsdauer (Tage)</b>	323,5	345,1	317,1	342,5	343,7	331,2
<b>Heilungsrate abgeheilte Ulzera</b>	71 (68,3)	78 (67,8)	85 (74,6)	46 (79,3)	2	282 (70,3)
<b>Heilungsdauer &lt; 4 Monate</b>	54 (76,1)	44 (56,4)	51 (60,0)	28 (60,9)	2	179 (63,5)
<b>&gt; 4 Monate</b>	17 (23,9)	34 (43,6)	34 (40,0)	18 (39,1)	0	103 (36,5)
<b>Rezidive</b>	7 (9,9)	8 (10,3)	5 (5,9)	3 (6,5)	0	23 (8,2)



Abb. 3a:  
Konditionierter Fersedefekt vor der Transplantation autologer Keratinozyten auf einer HYAFF-Membran.



Abb. 3d:  
Kontrolluntersuchung nach sechs Monaten, kein Rezidiv.



Abb. 3b:  
Zustand 14 Tage nach der Transplantation, eine dünne Epithelschicht hat sich entwickelt.



Abb. 3c:  
Vollständig abgeheiltes Fersen-Ulcus nach 32 Tagen.

## Zusammenfassung

Die Heilung von Wunden stellt einen multifaktoriellen, zeitlich genau aufeinander abgestimmten Prozess dar. In chronischen Wunden ist dieser Prozess nachhaltig gestört. Neben der Therapie der Grunderkrankung ist die lokale Wundbehandlung von großer Bedeutung. Dafür steht ein großes Angebot an Lokaltherapeutika zur Verfügung. Eine herausragende Substanz ist dabei Hyaluronan, das Salz der Hyaluronsäure. Hyaluronsäure als Hauptkomponente der extrazellulären Matrix nimmt eine Schlüsselrolle bei der Abheilung von Hautdefekten ein. Extern zugeführte Hyaluronsäure ist in der Lage, den Wundheilungsprozess neu zu organisieren und die Chronifizierung zu überwinden. Der Einsatz von Hyaluronsäure empfiehlt sich bei allen als therapieresistent eingestuften chronischen Wunden, wobei bei Diabetikern eine besonders hohe Wirksamkeit zu beobachten ist.

**Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann aus Platzgründen nicht veröffentlicht werden. Bei Bedarf im Verlag anzufordern.**

## Verfasser

Dr. Heinz-Dieter Hoppe  
Leiter der Bildungseinrichtung  
„Gandersheimer Modell“  
HoppeConsult  
Maxim-Gorki-Str. 9  
06484 Quedlinburg  
hoppe.qlb@hoppeconsult.de

Contipro Germany GmbH:  
mit freundlicher Genehmigung von Dr. Heinz-Dieter Hoppe (2021)