

Derjabin, I.I.; Ereckaja, E.V.; Nikolaev, V.G.; Ul'čenko, V.Ju.; Nemčenko, N.S.; Boriskina, V.Ju.; Sergeev, V.P.

Einfluß der lokalen Anwendung von Aktivkohlefaser-Materialien auf den experimentellen Wundheilungsverlauf

S.M. Kirov-Akademie für Militärmedizin in Leningrad und R.E. Kaveckij-Institut für onkologische Probleme der Akad.d.Wiss.d.UkrSSR in Kiev

Deutsche Vollübersetzung aus:

Vestnik chirurgii im. I.I. Grekova. Moskva, 135 (1985), Nr 8, S. 71 - 75.

Russ.: Влияние местного применения активированных углеводородных волокнистых материалов на течение раневого процесса в эксперименте
Vlijanie mestnogo primenenija aktivirovannyh uglevodorodnych voloknistych materialov na tečenie ranevogo processa v éksperimente

Entwicklung und praktischer klinischer Einsatz der Hämoperfusion an Aktivkohle [6, 7] sowie die Erfahrungen bei erfolgreichen Hämosorbierungen in den verschiedensten pathologischen Zuständen - u.a. auch bei der chirurgischen Sepsis [2, 9] - waren Voraussetzungen für die lokale Anwendung von Aktivkohle bei der Behandlung eitriger Wunden.

Erstmals wurden die Kohlenstoffsorbenten SKN in der Klinik für Kriegschirurgie der S.M. Kirov-Akademie für Militärmedizin eingesetzt. Der positive Effekt, welcher sich beim Einsatz granulierter Aktivkohle in der komplizierten Behandlung von eitrigen Wunden zeigte [11] und besonders deutlich bei Aktivkohlefasern [8, 12], rief erst das Interesse an der Untersuchung der Wirkungsweise dieser Stoffe auf den Organismus bei deren Applikation auf Wundflächen hervor.

Zu diesem Zweck wurden an 2,5 - 3 kg schweren männlichen Kaninchen experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Nach 10tägiger Quarantäne und Beobachtung wurde den Kaninchen bei intravenöser Hexanol-Narkose ein 4 x 4 cm großes Stück Haut aus der postlateralen linken Schenkeloberfläche geschnitten. Der offengelegte große Gesäßmuskel wurde in Querrichtung zweimal durchtrennt, 2 cm tief im Abstand von 1 cm. Die durchtrennten Muskeln wurden mit einer Kocherschen Blutgefäßklemme abgepreßt. In die Wunde wurden 0,75 g Erde gegeben mit 1 Milliarde Darmbakterien. Nach 15 min wurde angenommen, daß sich die Erde mit dem Blut aus der Wunde vermischt hatte. Daraufhin wurde die Wunde verbunden, der Verband wurde täglich gewechselt.

Je nach Art des Verbandes wurden die Versuchstiere in 2 Gruppen aufgeteilt: in die Versuchsgruppe kamen nur diejenigen, die eine 4 x 5 cm große Wundaufgabe aus Aktivkohlenfaser-Material (AUVM) erhalten hatten - zur Kontrollgruppe die mit einem gleich großen Gaze-Verband, jeweils mit einem fixierenden Verband befestigt. Bei den Verbandwechseln wurden die Wunden nicht gereinigt, chirurgische Behandlungen fanden nicht statt.

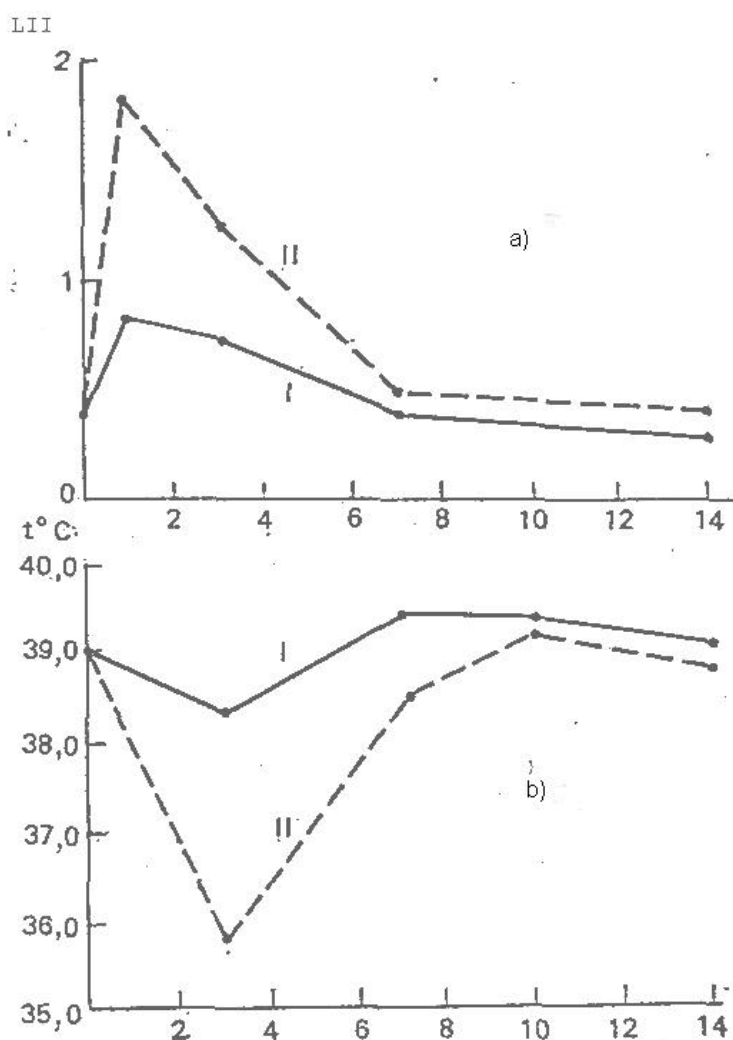
Die Wirkung der Verbände auf den Wundverlauf wurde nach den klinischen, biologischen und morphologischen Veränderungen des Wundgewebes und des Allgemeinzustandes der Versuchstiere bewertet. Die Untersuchungen fanden im Abstand von 1, 3, 7, 10 und 14 Tagen nach dem Zufügen der Wunden statt. Dabei wurde festgehalten: das Verhalten, der Allgemeinzustand der Tiere, die Rektaltemperatur, die Leukozytenzahl und das Leukogramm, das Aussehen der Wundfläche, die Zusammensetzung der Mikroflora, die Anzahl der Mikroorganismen in den Bindegeweben der Wunde, der darin enthaltenen Proteine und der Lipid-Peroxidation.

Die Signifikanz der Unterschiede wurde nach dem t-Test nach Student bewertet.

Die recht starke Verletzung des Muskelgewebes und weil es mit Erde und relativ vielen Mikroorganismen infiziert wurde, schuf recht gute Voraussetzungen für

eine Generalisierung der Infektion. Ein großer Teil der Tiere starb 1 - 3 Tage nach Verursachung der Wunden und ihrer Infizierung. Im selben Zeitraum betrug die Anzahl der verendeten Tiere der Versuchsgruppe die Hälfte. Diese Letalitätsrelation wurde für die gesamte Beobachtungszeit sowohl bei der Versuchs- als auch bei der Kontrollgruppe festgestellt.

Bei den verendeten Tieren der Kontrollgruppe ergab sich der klinische Befund eines septischen Schockes: Hypodynamie, Tachykardie, Tachypnoe, Unreinlichkeit, ein starker Spasmus der peripheren Gefäße, ausgeprägte Verbrauchskoagulopathie, Abnahme der Rektaltemperatur, Blutabsonderungen aus dem Mastdarm. Bei der pathologisch-anatomischen Obduktion dieser Tiere fand man Enterokolitis-Erscheinungen, bei einigen Tieren auch septische Herde in den Lungen und Pleuraempyem. Bei den Versuchstieren wurden die genannten Merkmale nicht festgestellt bzw. waren sie nur schwach ausgeprägt.



Veränderung des Leukozytindex der Intoxikation (LII) (a) und der Rektaltemperatur (b) während der Ausbildung der Wundinfektion bei Kaninchen unter AUVM-Anwendung (I) und ohne das Sorptions-mittel (II)

x-Achse: Beobachtungsdauer (in Tagen)

Einer der zuverlässigsten und auch reproduzierbaren Werte für die Intensität der Infektion ist der *Leukozytenindex der Intoxikation (LII)* [4]. Abb. a) zeigt die Dynamik der LII-Veränderung im Verlaufe der Wundinfektion bei den Versuchs- und Kontrolltieren. Bei den Versuchstieren ist die LII-Zunahme in den ersten drei Tagen unbedeutend und wesentlich geringer als bei den Kontrolltieren ($p < 0,05$). Die LII-Veränderung korreliert mit der Letalität in diesen Gruppen. Einiges später nimmt der LII bei den überlebenden Tieren beider Gruppen ab und normalisiert sich.

Im peripheren Blut der Versuchstiere nimmt die Leukozytenzahl in den ersten drei Tagen nach dem Trauma um durchschnittlich 50 - 60 % gegenüber dem Normalwert zu, bei den Kontrolltieren jedoch nur um 5 - 20 %. Bei einigen dieser Tiere beobachtete man sogar eine Abnahme unter die Norm, was für die Ausbildung einer Leukopeniereaktion aufgrund der Intoxikation spricht [14].

Die Dynamik der Rektaltemperaturänderung ist bei der Untersuchung der Wundinfektion nach diesem Modell natürlich von besonderem Interesse (Abb. b). Der Temperaturabfall verläuft bei den Kontrolltieren gleichzeitig mit einer schnellen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und ist Vorstufe des Todes. Der in unserem Versuch festgestellte Rektaltemperaturabfall stimmt gut mit den Literaturangaben aus [12] überein und charakterisiert den Zustand der Kontrolltiere als septische Schockerscheinung.

In der Gruppe der Versuchstiere, bei denen AUVM zur Behandlung benutzt wurde, wurde nur in Einzelfällen eine starke Temperaturabnahme festgestellt (über 0,2 °C). Die Durchschnittswerte wichen jedoch kaum von den Normalwerten ab.

Aus den beschriebenen Ergebnissen folgt, daß AUVM als Applikation auf der Wundfläche einen ausgeprägten Detoxifikationseffekt aufweist. Dieser mindert die Wahrscheinlichkeit einer Gesamtfektion und verringert die Intensität der Infektion im Wundbereich. Da der besagte positive Effekt durch nichts anderes bedingt sein kann als durch die Applikation von AUVM auf die Wundfläche, war es wichtig, die auftretenden Veränderungen im Wundgewebe zu untersuchen, nachdem der Sorptionsstoff appliziert wurde.

Ab dem 2. Tag nahm das Ödem der Hautränder der Wunde und des Unterhautgewebes merklich ab, Wundgrund und -ränder der Muskelwunde überzogen sich mit feinem Schorf, unter dem man bei Inzision blutende Muskeln feststellte. Gleichzeitig war das Ödem des Unterhautgewebes bei den Versuchstieren größer, die Muskeln waren ödematös, braun, bei ihrer Inzision stellte man bis zu 1 cm Tiefe keine Blutung fest. Die Wunden rochen stark. Bei den bis zum 7. Tag überlebenden Tieren setzte ein starker Eiterfluß ein, was für den Übergang vom eitrig-septischen Prozeß zur Wundheilung durch Eiterung spricht. Dies stimmt gut mit der Veränderung des Allgemeinzustands der Tiere überein.

Die *histologischen Untersuchungen* der Wunden während der Wundentwicklung bestätigen den starken Einfluß von AUVM auf den Grad des Ödems der Gewebe, besonders während der ersten drei Tage. Die verminderte Ödembildung kann zum einen dadurch bedingt sein, daß infolge des hygroskopischen Fasermaterials überflüssige Flüssigkeit abgeleitet wurde, und zum zweiten durch

Minderung des onkotischen und osmotischen Druckes in den Wundgeweben infolge Sorption der Toxine und Abfallprodukte, die sich aufgrund der Gewebsverletzung und des Infektionsprozesses in der Wunde bildeten. Die Ergebnisse der *zytologischen Untersuchungen* der Wunden mittels Oberflächenbiopsie nach M.F. Kamaev [5] sind in Tab. 1 dargestellt. Auch sie sprechen für eine wirkungsvolle Verwendung von AUVM im Frühstadium des Wundprozesses. In der Versuchsgruppe zeigte sich in der Regel keine degenerativ-nekrotische Zellformen. In der Kontrollgruppe hingegen wurde sie nach 3 - 14 Tagen an 100 % der in dieser Zeit überlebt habenden Tiere festgestellt.

Tabelle 1.

Untersuchung der zytologischen Untersuchung der Wundfläche während des Krankheitsverlaufs (nach Kamaev)*

Zellformen	Dauer der Untersuchung, Tage										
	1		3		7		10		14		
	K	O	K	O	K	O	K	O	K	O	
Frühstadium	70	70	-	25	-	-	-	-	-	-	-
Degenerativ-infektiös	20	30	20	75	-	100	-	100	-	100	
Degenerativ-nekrotisch	10	-	80	-	100	-	-	-	100	-	

* Die Ergebnisse sind bezogen auf die in der jeweiligen Zeit überlebt habenden Tiere und sind in Prozent ausgedrückt.

Anmerkung: K Kontrollgruppentiere; O Tiere mit AUVM-Verbänden.

Durch bakteriologische Kontrolle wurde festgestellt, daß Haupterreger der Wundinfektion folgende gramnegative Bakterien sind: *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*.

Die *quantitative Bestimmung der Mikroorganismen* in 1 g Wundgewebe ergab, daß ihre Anzahl bereits in den ersten drei Tagen stark zunahm, bei AUVM-Anwendung jedoch um 1 - 2 Größenordnungen niedriger ausfiel als bei der Kontrollgruppe. Es muß auch hinzugefügt werden, daß die von uns in Modellexperimenten durchgeführten Voruntersuchungen bestätigten, daß AUVM wirkungsvoll *E. coli*-Zellen aus festen Nahrungsmitteln sorbieren kann. Somit ist die geringere Keimzahl in den Wundgeweben der Versuchstiere bedingt durch die Adsorption der Mikroorganismen an die AUVM-Oberfläche, obgleich auch andere bakteriostatische Wirkungsmechanismen des Sorptionsmediums nicht ausgeschlossen werden können.

Im Zusammenhang damit, daß die Ausbildung der Wundinfektion bei den Kontrolltieren als Begleiterscheinung die Bildung einer größeren und tieferen Nekrose des Wundgewebes aufwies, war es für uns auch von Interesse, die Veränderung ihres Proteingehalts und ihrer Lipidperoxide als Werte für die Störung der Stoffwechselprozesse zu untersuchen.

Nach den heutigen Vorstellungen ist die radikalische Lipid-Peroxidation (POL) eine der Formen des normalen metabolischen Prozesses. Sie verläuft stetig mit niedriger Intensität in allen Geweben des Organismus [1]. Die biochemischen Veränderungen (Mobilisierung und Störung des Abbaus der ungesättigten Fettsäuren als Hauptsubstrat der POL, die Ansammlung von NADP, H₂, ADP usw.), die bei schwerem mechanischem Trauma auftreten, schaffen die Voraussetzung für die POL-Initiierung und die Entstehung von zahlreichen pathologischen Reaktionen einer traumatischen Erkrankung.

Der POL-Zustand wird nach dem im Homogenat des Wundgewebes enthaltenen POL-Endprodukt bewertet: dem Malondialdehyd, das in Reaktion mit Thiobarbitursäure bestimmt wird [10]. Die Ergebnisse, ausgedrückt in Einheiten und bezogen auf 1 mg Protein, sind in Tab. 2 dargestellt.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß sich Malondialdehyd (MDA) in den Wundgeweben der Versuchstiere in weitaus geringerem Maße ansammelt als bei der Kontrollgruppe. Dieses beweist eine Hypoxieabnahme in der Wunde unter Einwirkung des Sorptionsmittels. Es muß auch darauf hingewiesen werden, daß, vergleicht man den POL-Zustand mit dem Ausgang der traumatischen Erkrankung in beiden Gruppen, die MDA-Zunahme bei den Tieren, die später zu unterschiedlichen Zeiten verendeten, deutlicher ausgeprägt ist. Dabei ging ihrem Tod eine MDA-Abnahme in den Wundgeweben voraus. Es gibt die Auffassung [3], daß bei der postmortalen Autolyse der Gewebe ein Teil der bioantioxidantiengebundenen Lipide in eine Fraktion freier Lipide übergeht und die POL inhibiert und damit die Peroxidverbindungen stört. Man darf vermuten, daß gerade dieser Mechanismus zur Abnahme des MDA bei den Tieren führt, die sich im Agonalzustand befinden.

Tabelle 2.

Malindialdehydgehalt in den Wundgeweben (Einheiten/mg Protein)

Art des Verbandes	Dauer der Untersuchung		
	anfangs	nach 1 Tag	nach 3 Tagen
AUVM	2,62±0,3	2,41±0,33	2,58±0,55*
Gaze	1,62±0,3	5,10±1,96	3,62±0,69*

*Die Differenzen sind signifikant, verglichen mit den ursprünglichen Werten.

Die Proteinkonzentration im Überstand des Homogenats der Wundgewebe bestimmten wir nach der Methode von Lowry und anderen [1 - 3]. Die dynamische Veränderung des Gehalts an löslicher Proteinfraction in den Wundgeweben ist in Tab. 3 dargestellt.

Tabelle 3.

Proteingehalt in der löslichen Fraktion des Wundgewebe-Homogenats (mg/g Gewebe)*

Art des Verbandes	Dauer der Untersuchung		
	anfangs	nach 1 Tag	nach 3 Tagen
AUVM	85,23±5,6	79,20±9,9	73,73±7,8
Gaze	85,23±5,6	58,20±11,6	49,65±10,3

*Die Differenzen sind signifikant.

In den Anfangstagen des Wundprozesses verläuft die Abnahme des Proteingehalts bei den Tieren der Versuchsgruppe wesentlich langsamer als in der Kontrollgruppe. Bei den Versuchstieren beträgt sie durchschnittlich 7 %, bei den Kontrolltieren 32 %, bezogen auf den normalen Proteingehalt in der löslichen Fraktion eines intakten Muskelgewebes. Im weiteren Verlauf erreicht die Proteinmenge unter Abnahme einen konstanten Wert, wobei sie - wie vorher - bei den Versuchstieren höher bleibt. Am 10. Tag betrug der Proteingehalt bei den Versuchstieren 72 % und bei den überlebenden Tieren der Kontrollgruppe 48 % vom Normalwert. Die gewonnenen Daten beweisen, daß AUVM den Proteinabbau in den beschädigten Geweben bremst und gerade dadurch ihre Vitalität fördert.

Somit kann man aufgrund der hier dargelegten Ergebnisse behaupten, die Wirkung der AUVM auf den Wundprozeß sei hauptsächlich bedingt durch die Sorptionsfähigkeit der Kohlenstofffasern. Die detoxifizierende Wirkung beruht aller Wahrscheinlichkeit nach auf zwei Elementen: infolge seiner Sorptionseigenschaften behindert AUVM das Eindringen von Mikroorganismen, Toxinen und Gewebeerfallsprodukten aus der Wunde ins Blut; zum anderen wird dadurch die Beseitigung dieser unausweichlichen Infektionskomponenten aus dem Blutkreislauf durch die Wundoberfläche gefördert.

Aufgrund des Dargelegten kann man also Aktivkohlefaser-Materialien als Mittel zur komplexen Prophylaxe und Heilung von Wundinfektionen empfehlen.

Literatur

1. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. /Bioantiokisliteli v regulaciji metabolizma v norme i patologii/ Pod red. A.I. Žuravleva. Moskva: Verlag "Nauka", 1982, 240 S. (Trudy. Akademija nauk SSSR. Moskovskoe obščestvo ispytatelej prirody. 57)
/Bioantioxiationsmittel zur Metabolismus-Regulation in Norm und Pathologie; russ./
2. Dmitriev, A.A.; Ovarov, A.A.; Fomin, A.S: Гемосорбция как самостоятельный метод лечения сепсиса в хирургической клиннки. /Gemosorbcija kak samostojatel'nyj metod le`cenija sepsisa v chirurgi`ceskoj kliniki./ - In: Trudy. MONIKI. Moskovskij oblastnoj kliničeskij naučno-issledovatel'skij institut im. M.F. Vladimirskogo. Moskva, 31 (1981), S. 77 - 81.
/Die Hämosorption als eigenständiges Wundheilungsverfahren in der klinischen Chirurgie; russ./
3. Žuravlev, A.I.; Filippov, Ju.N.: Влияние посмертных процессов на биохемилюминесценцию и антиокислительные свойства тканевых липидов. /Vlijanie posmertnych processov na biochemiljuminescenciju i i antiokislitel'nye svojstva tkanevych lipidov/ - In: Svobodno-radikal'nye processy v biologičeskich sistemach. Moskva: Verlag "Nauka", 1966, S. 63 - 72. (Trudy. Moskovskoe obščestvo ispytatelej prirody. 56)
/The effect of post-mortem processes on the chemiluminiscence and antioxidating qualities of tissue lipids; russ./

4. Kal'f-Kalif, Ja.Ja.: О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. /О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении/ - In: Врачебное дело. Kiev, 1941, Nr 1, S. 31 - 35.
/Über den Leukozytenindex der Intoxikation und seine praktische Bedeutung; russ./
5. Kamaev, M/ichail/ F/edorovič/./: Инфицированная рана и ее лечение. /Inficirivannaja rana i ee lečenie/ Moskva: Verlag "Medicina", 1970, 2., erg.u.überarb.Aufl, 160 S.
/Die infizierte Wunde und ihre Behandlung; russ./
6. Lopuchin, Ju/rij/ M/ichajlovič/; Molodenkov, M/ichail/ N/ikolaevič/./: Гемосорбция. /Gemosorbcija/ Moskva: Verlag "Medicina", 1978.
Engl. Übersetzung: Hemosorption. Translated by Nicholas Bobrov, Ludmila Aksenova.
St. Louis/Toronto/London: The C.V. Mosby Company, 1979, 309 S.
7. Nikolaev, V.G.; Strelko, V.V.: Геосорбция на активированных углях. /Gemosorbcija na aktivirovannyh ugljach/ Kiev: Verlag "Naukova dumka", 1979.
/Hämoperfusion an Aktivkohle; russ./
8. Nikolaev, V.G.; Ljubineckij, A.L.; Ereckaja, E.V.; u.a.: Аппликационные методы лечения острых гнойных заболеваний и инфицированных ран с применением адсорбентов и протеолитических энзимов. /Applikacionnye metody lečenija ostrych gnojnych zabolevanij i inficirivannyh ran s primeneniem adsorbentov i proteolitičeskich énzimov/ - In: Modelirovanie, medikotečničeskoe i matematičeskoe obespečenie lečebno diagnostičeskogo processa. Char'kov: 1983, S. 220 - 222.
/Applikative Behandlungsmethoden für schwere eitrige Erkrankungen und infizierte Wunden unter Verwendung von Adsorbenten und proteolytischen Enzymen; russ./
9. Novikov, F.G.; Ereckaja, E.V.; Bezljuda, N.P.; u.a.: Метод активного лечения хирургического сепсиса с применением сорбционной детоксикации. /Metod aktivnogo lečenija chirurgičeskogo sepsisa s primeneniem sorbcionnoj detoksikacii/ - In: Sorbcionnye metody detoksikacii i immunokorrekcii v chirurgii. Materialy 2 Vsesojuznoj konferencii. Taškent: 1984, S. 99 - 100.
/Aktive Heilung chirurgischer Sepsis unter Einsatz der Sorptions-Detoxikation; russ./
10. Современные методы в биохимии. /Sovremennye metody v biochimii/ Pod redakcii V.N. Orechoviča. Moskva: 1977, S. 115 - 118.
/Moderne Methoden in der Biochemie; russ./
11. Taranenko, A.D.; Ternovoj, K.S.; Bondarev, V.I.; u.a.: Лечение гнойных ран с использованием сорбентов. /Lečenie gnojnych ran s ispol'zovaniem sorbentov/ - In: Sorbcionnye metody detoksikacii i immunokorrekcii v medicine. Tezisy dokladov 1 Vsesojuznoj konferencii. Char'kov: 1982, S. 162 - 163.
/Behandlung eitriger Wunden unter Anwendung von Sorbenten; russ./
12. Ternovoj, K.S.; Ljubineckij, A.L.; Kuskov, A.V.; u.a.: Новые материалы и метод активного хирургического лечения гнойных ран. /Novye materialy i metod aktivnogo chirurgičeskogo lečenija gnojnych ran/ - In: Sorbcionnye metody detoksikacii i immunokorrekcii v chirurgii. Materialy 2 Vsesojuznoj konferencii. Taškent: 1984, S. 17 - 18.
/Neue Materialien und Methoden zur aktiven chirurgischen Behandlung eitriger Wunden; russ./
13. Lowry, O.U.; Rosebrough, N.G.; Parr, A.S.; u.a.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. - In: Journal of biological chemistry. Baltimore, Md., 193 (1951), S. 265 - 276.

14. Siegenthaler, W.; Lüthy, R.; Vetter, H.; Siegenthaler, G.: Diagnostik und Therapie der Septikämien. - In: Schweizerische medizinische Wochenschrift. Basel, 102 (1962), Nr 17, S. 593 - 603.

Redaktionseingang: 25.11.1984

Stuttgart, den 27. Dezember 1994

Übersetzt von

(Ottmar Pertschi)
Dipl.-Übersetzer