

**Diplomarbeit**

**Ulcus cruris: Ätiologie, Verlauf und Rezidivrate von  
PatientInnen der Dermatologischen Gefäßambu-  
lanz an der Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie Graz,  
eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Marie-Therese Dernoscheg**

Geb.Dat.: 30.08.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Dermatologie und Venerologie des LKH Graz**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 19.05.14*

*Marie-Therese Dernoscheg*

## **Vorwort**

Um eine bessere Übersicht und flüssigere Lesbarkeit des Textes zu ermöglichen habe ich alle geschlechtsbezogenen Begriffe nur in eingeschränkter Form – zu-  
meist die männliche Form – verwendet. Selbstverständlich gelten alle Bezeich-  
nungen gleichwertig für das weibliche Geschlecht.

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Barbara Binder für die Möglichkeit, ein so interessantes Thema detailliert bearbeiten zu können, die zahlreichen Anregungen und die ausgezeichnete fachliche Unterstützung. Ihre intensive Betreuung und die wertvollen Ratschläge haben wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Salmhofer für seine Unterstützung während der Erstellung sowie für die Begutachtung der vorliegenden Diplomarbeit.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Dr. Susanne Kroemer die schon im Vorfeld meiner Diplomarbeit einen sehr großen Teil der mit einem hohen Aufwand verbundenen Datensammlung bewerkstelligt hatte und deshalb wesentlich zu dieser retrospektiven Analyse beigetragen hat.

An dieser Stelle möchte ich auch herzlich Georg, Philipp, Nora und meiner Familie sowie allen anderen Freunden und Verwandten für die stetige Unterstützung, ihr Verständnis und die liebevollen Ermutigungen während meiner gesamten Studienzeit danken.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Ulcera cruris zeigen wegen ihrer vielfältigen Ätiologie unterschiedliche Verläufe und Rezidivraten. Vaskuläre Erkrankungen, allen voran die chronisch venöse Insuffizienz (CVI), gelten als häufigste Ursache und resultieren meist in einer verzögerten Wundheilung und hohen Rezidivrate. Aus Gründen der Prävention, Kosteneindämmung und Abschätzung zukünftig notwendiger Ressourcen ist es erforderlich, weitere Daten in Bezug auf die Ätiologie, den Verlauf und die Rezidivrate des Ulcus cruris zu evaluieren.

**Methoden:** In einer retrospektiven Analyse unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten und Ambulanzkarten der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz werden die Daten aller Patienten, die zwischen 2004 und 2007 erstmals mit einem Ulcus cruris vorstellig wurden, bis zur Abheilung bzw. 2012 hinsichtlich Ätiologie, Verlauf und Rezidivrate analysiert.

**Ergebnisse:** Die Diagnose einer CVI ist mit 46,8% in dieser Untersuchung die häufigste Ursache für die Entstehung von Ulcera cruris. Andere Diagnosen wie posttraumatisch, diabetisch, vaskulitisch, hypertensiv oder medikamentös bedingte Ulcera betreffen zusammengefasst 20,3% der Patienten. In 15,9% der Fälle ist keine klare Diagnose vorhanden. Ein gemischtes Ulcus cruris besteht in 13,9%, wobei die Diagnose eines rein arteriellen Ulcus cruris mit 3,2% überhaupt am seltensten vorhanden ist.

In dieser Studie beträgt die Abheilungsrate der Ulcera cruris durchschnittlich 53,5%. Bei 31,2% der Ulcera ist die Ausbildung eines Rezidivs im Verlauf nachvollziehbar.

**Diskussion:** Die Ergebnisse zur Ätiologie und Verlauf des Ulcus cruris in der steirischen Bevölkerung entsprechen in etwa denen anderer internationaler Studien, wobei die niedrige Inzidenz des Ulcus cruris arteriosum in diesem Fall wahrscheinlich auf die Notwendigkeit invasiver Eingriffe zurückzuführen, weshalb viele Patienten vorwiegend an anderen Abteilungen betreut werden. Durch diese Analyse wird erneut deutlich, dass die CVI die wichtigste ätiologische Ursache für die Entstehung des Ulcus cruris darstellt und häufig zu Rezidiven führt.

## Abstract

**Introduction:** Lower extremity ulcers show different courses and recurrence rates due to the variety of underlying etiological factors. In most cases leg ulcers are caused by vascular disorders - mostly chronic venous disease (CVD) - and often result in delayed wound healing and high recurrence rate. For reasons of prevention, cost-management and estimation of future needed resources, collection and evaluation of further data related to etiology, ulcer course and recurrence is crucial.

**Methods:** In this retrospective analysis, medical files and outpatient clinic folders from the outpatient department of dermatology and venerology at the Medical University Graz are used to collect and analyse data of all patients between the years 2004-2007, whose cases have been treated and followed up until the year 2012.

**Results:** In this analysis 46,8% of all diagnosed cases, CVD is responsible for developing lower extremity ulcers. Followed by a group of leg ulcers caused by trauma, diabetes, vasculitis, hypertension and drug side-effects, who together represent 20,3% of ulcers. In 15,9% of all cases no distinct diagnose could be confirmed. Mixed leg ulcers were found in 13,9% and arterial leg ulcers represent the smallest group with 3,2%.

The total healing rate of lower extremity ulcers in this study amounts to 53,5%, whereas in 31,2% of cases ulcer recurrence is documented.

**Discussion:** Results regarding etiology and course of ulcers in the styrian population correlate roughly with other international studies. The low incidence of arterial ulcers in this study might be explained by the need of invasive treatment in severe cases that are conducted at other departments.

It can be clearly affirmed that CVD is the main etiological reason for development of lower extremity ulcers and shows high recurrence rates.

## Glossar und Abkürzungen

CVI	Chronic venous insufficiency
CVD	Chronic venous disease
CEAP	Clinical etiological anatomical and pathological classification
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROS	Reactive oxygen species
MPs	Metalloproteinase
MPIs	Metalloprotease-Inhibitoren
t-PA	Tissue plasminogen activator
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
ELAM-1	Endothelial leukocyte adhesion molecule 1
ABI	Ankle-Brachial-Index
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
CTA	Computertomographische Angiographie
MRA	Magnetresonanz Angiographie
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
DPPG	Digitale Photoplethysmographie
LRR	Lichtreflexrheographie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
AD	Adipositas
HT	Arterielle Hypertonie
DM	Diabetes mellitus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Diagnoseverteilung.....	55
Abbildung 2 Abheilungsrate.....	56
Abbildung 3 Rezidivrate .....	57
Abbildung 4 Verteilung der Diagnosen über die Geschlechter .....	58
Abbildung 5 Verteilung der Diagnosen auf die Lokalisation .....	59
Abbildung 6 Diagnosegruppen - Bestandsdauer.....	61
Abbildung 7 Abheilungsdauer - Diagnose .....	63
Abbildung 8 Abheilungsdauer - Alter .....	64
Abbildung 9 Rezidivfreies Intervall – Diagnose .....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Die bevorzugte Lokalisation des Ulcus cruris modifiziert nach Wienert (17-20).....	4
Tabelle 2 Befundgruppen der Tübingerstudie (1981) mod. nach Pannier-Fischer et al. (20, 44, 46) .....	7
Tabelle 3 Schweregrade der Edinburgh Vein Study (1999) eingeteilt nach der Widmer-Klassifikation (45, 47).....	8
Tabelle 4 Klinische Befunde (C) der Bonner Venenstudie (2003) eingeteilt nach der CEAP-Klassifikation mod. nach Rabe et al. (50, 52) .....	9
Tabelle 5 Altersverteilung des Ulcus cruris mod. nach Rabe et al. (52) .....	10
Tabelle 6 Ätiologie - Übersicht mod. nach Braun-Falco und Dissemond (2, 54) ..	11
Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Differentialdiagnosen mod. nach Dissemond und Körber et al. (2, 22).....	15
Tabelle 8 Lokalisation – Differentialdiagnose mod. nach London et al. (137) .....	30
Tabelle 9 Geschlechtsverteilung .....	54
Tabelle 10 Altersverteilung .....	54
Tabelle 11 Diagnoseverteilung .....	54
Tabelle 12 Abheilungsrate.....	55
Tabelle 13 Rezidivrate.....	56
Tabelle 14 Geschlecht * Diagnose Kreuztabelle .....	57
Tabelle 15 Lokalisation * Diagnose Kreuztabelle .....	59
Tabelle 16 Diagnose - Bestandsdauer (Monate).....	60
Tabelle 17 Diagnose - Ulcusgröße .....	62
Tabelle 18 Diagnose - Abheilungsdauer (Monate) .....	63
Tabelle 19 Rezidiv * Diagnose Kreuztabelle .....	65
Tabelle 20 Diagnose - Rezidivfreies Intervall .....	69
Tabelle 21 Risikofaktoren - Ulcusgröße .....	70
Tabelle 22 Risikofaktoren - Abheilungsdauer (Monate).....	71

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Das Ulcus cruris</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Grundlegendes</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Sozioökonomischer Aspekt und Lebensqualität.....	2
2.1.2 Definitionen.....	3
2.1.3 Lokalisation.....	4
<b>3 Epidemiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Einführung in die Epidemiologie</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Epidemiologie chronischer Wunden</b> .....	<b>5</b>
<b>3.3 Epidemiologie des Ulcus cruris</b> .....	<b>6</b>
3.3.1 Epidemiologie des Ulcus cruris venosum .....	6
3.3.2 Risikogruppen .....	10
<b>4 Ätiologie des Ulcus cruris</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Allgemeine Ätiologie – mögliche Differentialdiagnosen</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Spezielle Ätiologie – häufigste Differentialdiagnosen</b> .....	<b>14</b>
<b>5 Pathogenese des Ulcus cruris</b> .....	<b>17</b>
<b>5.1 Einführung in die Pathogenese</b> .....	<b>17</b>
<b>5.2 Physiologie der Wundheilung</b> .....	<b>17</b>
5.2.1 Inflammation .....	18
5.2.2 Granulation.....	19
5.2.3 Epithelisation.....	19
<b>5.3 Pathophysiologie der Wundheilung</b> .....	<b>20</b>
5.3.1 Lokale Faktoren .....	21
5.3.2 Systemische Faktoren .....	25
<b>6 Diagnose</b> .....	<b>29</b>
<b>6.1 Grundlagen der Diagnostik</b> .....	<b>29</b>
6.1.1 Anamnese.....	29
6.1.2 Physische Untersuchung.....	29
6.1.3 Weiterführende Diagnostik .....	32
<b>7 Therapie</b> .....	<b>34</b>
<b>7.1 Lokale Wundtherapie</b> .....	<b>35</b>
7.1.1 Moderne Wundauflagen.....	35
7.1.2 Bioaktive Wundauflagen.....	37
7.1.3 Debridement .....	40
7.1.4 Antibiotische und antiseptische Therapie.....	40

7.1.5	Adjuvante Therapie.....	41
<b>7.2</b>	<b>Kausaltherapie .....</b>	<b>44</b>
7.2.1	Kompression.....	44
7.2.2	Chirurgie.....	45
<b>8</b>	<b>Prognose .....</b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
10.1	Beschreibung der Ergebnisse.....	52
10.2	Deskriptive Statistik.....	54
10.3	Hypothesen .....	57
10.3.1	Frauen und Männer haben unterschiedliche Häufigkeiten bei den Diagnosen... 57	
10.3.2	Gewisse Diagnosen treten bevorzugt auf einer Körperseite auf..... 59	
10.3.3	Unterschiedliche Diagnosegruppen zeigen unterschiedliche Bestandsdauern der Ulcera. 60	
10.3.4	Unterschiedliche Diagnosegruppen haben unterschiedliche Ulcusgrößen..... 62	
10.3.5	Unterschiedliche Diagnosegruppen haben unterschiedliche Abheilungsdauern 63	
10.3.6	Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Abheilungsdauer..... 64	
10.3.7	Es besteht ein Zusammenhang zwischen Diagnosen und dem Auftreten eines Rezidivs. .... 65	
10.3.8	Unterschiedliche Diagnosen haben unterschiedliche rezidivfreie Intervalle..... 69	
10.3.9	Unterschiedliche Risikofaktoren haben unterschiedliche Ulcusgrößen..... 70	
10.3.10	Unterschiedliche Risikofaktoren haben unterschiedliche Abheilungsdauern. 71	
<b>11</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

Chronische Wunden stellen vor allem in den westlichen Industrieländern eine bedeutende Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung wird die Prävalenz dieses klinischen Zustandsbildes auch in Zukunft weiter ansteigen und zu einer immensen Kostenbelastung führen (1-4). Die Mehrzahl chronischer Wunden manifestiert sich an der unteren Extremität als Ulcus cruris und entsteht meist aufgrund einer chronisch venösen Insuffizienz (CVI), peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder Diabetes mellitus. Eine verzögerte Wundheilung wird beim Ulcus cruris von einer Vielfalt systemischer und lokaler Faktoren begünstigt (2, 5). Besonders Ulcera cruris auf Grund venöser Stauung, diabetischer Mikroangio- und Neuropathie sowie Druckulcera beim Dekubitus neigen zu einem komplizierten Heilungsverlauf und führen dementsprechend zu einer besonders hohen physischen und psychischen Belastung für den Patienten. Neben der zugrunde liegenden Pathologie spielen vor allem die Größe der Wunde, das Auftreten von Wundinfektionen, der Schweregrad der Begleiterkrankungen und das Alter des Patienten eine Rolle für den Verlauf des Ulcus cruris (6).

Entscheidend für eine rasche Heilung und somit eine Eindämmung entstehender Kosten ist in erster Linie die frühe Diagnosefindung und Optimierung der Therapie (2, 3). Dazu ist allerdings die Kenntnis der charakteristischen Symptome und Besonderheiten des Verlaufs des Ulcus cruris unterschiedlicher Ätiologie unerlässlich (6). In der Literatur bestehen gerade zum Verlauf und der Abheilungsrate des ätiologisch bedeutendsten venösen Ulcus cruris unterschiedliche Angaben. Um bessere Aussagen über den Verlauf und die Prognose treffen zu können, sollen in dieser retrospektiven Studie daher unterschiedliche Ulcera cruris hinsichtlich Ätiologie, Verlauf und Rezidivrate in der vorwiegend steirischen Bevölkerung analysiert werden.

## **2 Das Ulcus cruris**

### **2.1 Grundlegendes**

#### **2.1.1 Sozioökonomischer Aspekt und Lebensqualität**

Schätzungsweise entstehen allein in den USA aufgrund des venösen Ulcus cruris Kosten von bis zu 3 Milliarden \$ pro Jahr (6, 7). Auch in Europa kommen durch die stationäre und ambulante Versorgung sowie durch Spätfolgen wie beispielsweise Arbeitsunfähigkeit Kosten in Milliardenhöhe zustande (2). Diese Zahlen heben die sozioökonomische Herausforderung der Beherrschung entstehender Behandlungskosten im Gesundheitswesen hervor (1-4).

Patienten mit chronischem Ulcus cruris leiden zusätzlich an einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Eine Studie von Herberger et al. ergibt, dass vorwiegend Schmerztherapie, Wundgröße, zeitlicher Versorgungsaufwand, Versicherungsstatus sowie Wundätiologie einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen. Die Ergebnisse zeigen auch, dass Patienten mit einer arteriellen und gemischt arteriell-venösen Ulcusgenese eine größere Einschränkung der Lebensqualität erfahren, da häufige Begleiterkrankungen bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, wie etwa arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie, zu einer zusätzlichen Belastung im Alltag, sozialen Leben und in der Therapie führen. Auch Patienten mit Ulcus cruris aufgrund weniger häufiger Ursachen wie beispielsweise einer Vaskulitis weisen, wegen der starken Nebenwirkungen immunsuppressiver Substanzen und oft unzureichender therapeutischer Wirkung, eine geringe Lebensqualität auf (8).

Zusammengefasst wirken sich vor allem eine adäquate Schmerztherapie, ein kürzerer Zeitaufwand für den Verbandswechsel, eine kleine Wundausdehnung und die venöse Genese positiv auf die Lebensqualität bei Patienten mit Ulcus cruris aus (8). Die Sicherstellung dieser Bedingungen erfordert eine individuelle Optimierung der Therapie. Dafür sind an erster Stelle klare Definitionen bezüglich eines chronischen und akuten Wundheilungsverlaufs erforderlich. Besonders bei Patienten mit chronischem Ulcus cruris ist eine spezielle Therapiestrategie entscheidend, da der Heilungsverlauf der chronischen Wunde, welche ein vorwiegend älteres Patientengut betrifft, oft durch Störfaktoren wie Komorbidität, vermehrte Exsudation, bakterielle Infektionen und Ischämie negativ beeinflusst wird (2, 3).

### 2.1.2 Definitionen

An dieser Stelle folgt zunächst eine Begriffsklärung, um im folgenden Teil der Diplomarbeit die Grundlagen des Ulcus cruris besser abhandeln zu können und die kritische Beurteilung unterschiedlicher Studienergebnisse zu erleichtern.

**Definition der Wunde:** Eine Wunde entsteht durch die Zerstörung der normalen anatomischen und funktionellen Integrität eines Organs, in Folge interner oder externer pathologischer Prozesse (2, 9).

**Definition des Ulcus cruris:** Anatomisch gesehen ist das Ulcus cruris eine Wunde der unteren Extremität, die durch den Verlust der epidermalen und dermalen Hautschichten sowie einer Zerstörung der diese beiden Hautschichten voneinander trennenden Basalmembran gekennzeichnet ist (2, 5). Die Heilung ist eine Defektheilung und erfolgt immer unter Narbenbildung, da die Zerstörung der Basalmembran einen irreversiblen Prozess darstellt (2, 10).

Der Begriff Ulcus cruris steht lediglich für ein Symptom und wird in Abhängigkeit von der Grunderkrankung durch zusätzliche Bezeichnungen ätiologisch spezifiziert. Handelt es sich beispielsweise um ein Ulcus venöser Herkunft, spricht man von einem Ulcus cruris venosum. Für ein arterielles Geschwür gilt in weiterer Folge die Bezeichnung Ulcus cruris arteriosum, und bei gemischt arteriell-venöser Komponente kann das Geschwür als Ulcus cruris mixtum bezeichnet werden (2).

**Definition der akuten Wunde:** Die akute Wunde durchläuft normalerweise einen in geordneten Phasen ablaufenden und zeitlich geregelten Heilungsprozess, der im Idealfall in einer kompletten Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Gewebsintegrität resultiert (9). Die akute Wundheilung beansprucht normalerweise einen Zeitraum von 2-4 Wochen (2, 11, 12).

**Definition der chronische Wunde:** Die chronische Wunde durchläuft keinen in geordneten Phasen ablaufenden und zeitlich geregelten Wundheilungsprozess. Die Heilung resultiert nicht in einer kompletten und/oder dauerhaften Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Gewebeintegrität. Der Heilungszeitraum ist vor allem von der Art und dem Ausmaß des zugrundeliegenden patholo-

gischen Prozesses, dem Allgemeinzustand des Patienten und Umweltfaktoren abhängig (9).

In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung wird eine Wunde dann als chronisch bezeichnet, wenn der Heilungszeitraum mehr als 8 Wochen beträgt (13).

Ein Ulcus cruris gilt laut den Deutschen Leitlinien für Phlebologie wiederum dann als chronisch, wenn der Hautdefekt unter optimaler konservativer Therapie innerhalb von 3 Monaten keine Heilungstendenz zeigt oder länger als 12 Monate besteht (14).

### 2.1.3 Lokalisation

In der Literatur besteht keine einheitliche Definition hinsichtlich der Lokalisation eines Ulcus cruris. Der Begriff wird von verschiedenen Autoren meist sehr oberflächlich als Wunde der unteren Extremität unterhalb des Knie verstanden (15). Ätiologisch betrachtet stellen ein am Unterschenkel und ein am Fuß lokalisiertes Ulcus Symptome völlig unterschiedlicher Grunderkrankungen dar. Das venöse Ulcus cruris tritt typischerweise knapp über der Knöchelregion auf, wobei ein Ulcus nicht-venöser Genese viel häufiger am Fuß lokalisiert ist (16).

Tabelle 1 soll einen Überblick über die bevorzugte Lokalisation des Ulcus cruris geben. Es werden dazu die Fallzahlen von 3 zu verschiedenen Zeitpunkten und in unterschiedlichen Ländern durchgeführten Studien (17-19) im Bezug auf die Lokalisation dargestellt (20).

**Tabelle 1 Die bevorzugte Lokalisation des Ulcus cruris modifiziert nach Wienert (17-20)**

Die bevorzugte Lokalisation des Ulcus cruris	
Lokalisation	Fallzahl n = 1622 (%)
Proximaler Unterschenkel	12,6%
Distaler Unterschenkel	75,1%
Fuß	12,3%

## **3 Epidemiologie**

### **3.1 Einführung in die Epidemiologie**

Der Vergleich bisher gesammelter epidemiologischer Daten gestaltet sich schwierig und führt zu kontroversen Ergebnissen, da in den bestehenden Untersuchungen einerseits Inhomogenität in Bezug auf Definitionen, Untersuchungszeitraum und Populationsgröße besteht, andererseits das gewählte Studiendesign oft zu stark variiert (15).

Datenerhebungen zur Prävalenz chronischer Wunden wurden in der Vergangenheit bevorzugt mittels Fragebögen ohne Evaluierung durch eine klinische Untersuchung durchgeführt. Da es sich dabei um keine evidenz-basierte Forschungsmethode handelt, besteht klarerweise auch eine hohe Fehleranfälligkeit. Deshalb wurde in anderen Studien alternativ versucht, Daten mittels klinischer und apparativer Diagnostik zu erheben. Als Nachteil dieser Methode erweist sich wiederum der hohe Kosten- und Ressourcenaufwand, wodurch sie nur auf ein kleines Kollektiv angewandt werden kann (20).

Eine Quelle der Diskrepanz gesammelter epidemiologischer Daten ergibt sich auch dadurch, dass in den verschiedenen Untersuchungen uneinheitliche Definition des Ulcus cruris, dessen Ätiologie und Lokalisation vorherrschen (2, 15). In vielen epidemiologischen Studien werden Ulcera cruris uneinheitlich - entweder inklusive oder exklusive des Fußes - eingeschlossen (15). Manche Untersuchungen beschäftigen sich nur mit Fällen von aktiven Ulcera cruris, während in andere Studien auch bereits abgeheilte in der Krankengeschichte dokumentierte Fälle miteinbezogen werden (15, 20). Andere Untersuchungen setzen wiederum eine Mindestbestandszeit des Ulcus als Einschlusskriterium voraus (15).

### **3.2 Epidemiologie chronischer Wunden**

Die Prävalenz der chronischen Wunde wird in zahlreiche Studien diskutiert, wobei nur wenige davon verlässliche epidemiologische Daten liefern. Es wird angenommen, dass in den westlichen Industrienationen etwa 1-2% der Bevölkerung chronischen Wunden unterschiedlicher Ätiologie betroffen sind (21). Eine besondere Risikogruppe stellen die über 80-jährigen dar, in welcher beispielsweise die Prävalenz des chronischen Ulcus cruris bei 4-5% liegt (2, 21). Jannasch et al. beschreiben die Prävalenz der chronischen Wunde in Europa, Amerika und Japan

sogar mit etwa 2,5% der Bevölkerung (6). Chronische Wunden manifestieren sich weltweit am häufigsten - nämlich mit bis zu 60% - an der unteren Extremität als Ulcus cruris (22).

### **3.3 Epidemiologie des Ulcus cruris**

Angaben zur Prävalenz des Ulcus cruris unterschiedlicher Ätiologie reichen von etwa 1% der Durchschnittsbevölkerung bis hin zu altersspezifischen 3-5% bei den über 65-Jährigen (23, 24).

Wienert et al. führten zum Vergleich gesammelter Daten eine Metaanalyse (20) von neun zum Thema Prävalenz des Ulcus cruris bestehenden Untersuchungen (17, 19, 25-30) durch. Aus dieser zusammenfassenden Analyse geht hervor, dass durchschnittlich 0,29% der erwachsenen Durchschnittsbevölkerung an einem Ulcus cruris unterschiedlichster Genese leiden (20).

Graham et al. beschreiben die Prävalenz des aktiven Ulcus cruris nach einer weiteren Metaanalyse von acht evidenz-basierten populationsbezogenen Studien (19, 26, 30-35) mit 0,12%-1,1%. Die Summe der Prävalenzraten von aktiven und abgeheilten Ulcera cruris beträgt insgesamt etwa 1,8% (15). In sieben weiteren nicht-evidenz-basierten Studien (1, 25, 27-29, 36, 37) ergibt sich mit 0,12%-0,32% hingegen eine geringere Prävalenzrate. Insgesamt beträgt die Variationsbreite innerhalb aller 22 von Graham et al. identifizierten Prävalenzstudien 0,6%-3,6% und spiegelt erneut die große Diversität bestehender epidemiologischer Studien wieder (15).

#### **3.3.1 Epidemiologie des Ulcus cruris venosum**

Mit 45-60% gilt die chronisch venöse Insuffizienz als bedeutendste Ursache für die Entstehung chronischer Wunden der unteren Extremität in den westlichen Industrieländern (22, 38, 39). Dieser Anteil ist vor allem in den letzten Jahren von den ursprünglich angenommenen 80-90% auf die heutigen Zahlen zurückgegangen, nachdem zunehmend auch die Entität des gemischt-venösen Ulcus cruris an ätiologischer Bedeutung gewonnen hat (38). Verschiedene Einschätzungen zur genauen Prävalenz des Ulcus cruris venosum variieren ebenfalls stark (7, 40). In der Literatur wird die Prävalenz des Ulcus cruris venosum in der westlichen Durchschnittsbevölkerung häufig mit 1% angegeben (41-43). Vor allem aber bei den über 65-Jährigen stellt das venöse Ulcus cruris mit einer altersspezifischen Prävalenz von etwa 1-2% ein bedeutendes klinisches Zustandsbild dar (4).

Die große Variationsbreite der Prävalenzangaben, von 1-60% bei den Frauen und 2-56% bei den Männern, spiegelt wiederum vorwiegend Schwankungen innerhalb der Studienpopulationen bezüglich der untersuchten Altersintervalle und ethnischen Herkunft sowie allgemeinen Unstimmigkeiten im Studiendesign und der Verwendung unterschiedlicher Definitionen wieder (40, 44).

Die Ergebnisse von drei wichtigen im europäischen Raum durchgeführten Untersuchungen sollen Klarheit über die tatsächlichen Datenlage zum Thema Epidemiologie des Ulcus cruris venosum schaffen und werden im Folgenden dargestellt (44):

**Tübinger Studie (1981):** Die Datenerhebung der Tübinger Venenstudie aus dem Jahr 1981 basiert auf der Auswertung eines standardisierten Fragebogens sowie der photographische Dokumentation venöser Hautveränderungen an den Beinen bei 4026 Studienteilnehmern im Alter zwischen 20 und 75 Jahren. Die erhobenen Befunde wurden anschließend, mit Hilfe der Widmer-Klassifikation (45), in vier Gruppen von Hautveränderungen unterschiedlichen Schweregrades eingeteilt. Bei 2,7% der Studienteilnehmer wird entweder ein aktives Ulcus cruris oder ein in der Krankengeschichte dokumentiertes abgeheiltes Ulcus cruris beschrieben (44, 46). Weitere Ergebnisse der Tübinger Studie sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Gültigkeit dieser Ergebnisse muss allerdings im Anbetracht des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts (Duplexsonographie) kritisch gesehen werden (44).

**Tabelle 2 Befundgruppen der Tübingerstudie (1981) mod. nach Pannier-Fischer et al. (20, 44, 46)**

Befundgruppen der Tübinger Venenstudie (1981)		
<b>Gruppe 0</b>	Ohne Befund	14%
<b>Gruppe I</b>	Leichte Veränderungen, Corona phlebectatica paraplantaris	51%
<b>Gruppe II</b>	Varikosität, Stauungsdermatitis, Gewebeödem, Atrophie blanche	15%
<b>Gruppe III</b>	Fortgeschrittene CVI	13%
	Ulcus cruris (aktiv/abgeheilt)	2,7%

**Edinburgh Vein Study (1999):** Die „Edinburgh Vein Study“ beschreibt die Prävalenz der unterschiedlichen Formen chronisch venöser Insuffizienz in Großbritannien in Form einer Bevölkerungsquerschnittstudie (47). Es wurden 1566 Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 64 Jahren in die Untersuchung mit ein-

geschlossen. Die Datensammlung erfolgte mittels standardisierter Befragung sowie einer klinischen und duplexsonographischen Untersuchung. Die Einteilung der CVI in drei Schweregrade richtet sich in dieser Studie ebenfalls nach der Widmer-Klassifikation (45, 47, 48). Eine CVI findet sich in dieser Untersuchung mit einer alterskorrigierten Prävalenz bei 9,4% der Männern und 6,4% der Frauen (48, 49). Ein aktives oder in der Krankengeschichte beschriebenes bereits abgeheiltes Ulcus cruris besteht bei 1,8% der Studienteilnehmer (49). Weitere Ergebnisse der Edinburgh Vein Study werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3 Schweregrade der Edinburgh Vein Study (1999) eingeteilt nach der Widmer-Klassifikation (45, 47)**

Schweregrade der Edinburgh Vein Study (1999)		
<b>Grad I</b>	Leichte Veränderungen, Corona phlebectatica paraplantaris	77%
<b>Grad II</b>	Varikositäs, Stauungsdermatitis, Gewebeödem, Atrophie blanche	15%
<b>Grad III</b>	Fortgeschrittene CVI, Ulcus cruris	8%

**Bonner Venenstudie (2003):** Die Prävalenz und der Schweregrad der CVI wurden in dieser Untersuchung mittels Anamneseerhebung und anschließender duplexsonographischer Untersuchung von 3072 Probanden erfasst. Die Klassifizierung der erhobenen Befunde erfolgte nach der CEAP-Klassifikation, welche sich über die Jahre als Gold-Standard in der Einteilung der CVI etabliert hat (44, 50). Die Abkürzung CEAP steht für den klinischen Befund (C), die Ätiologie (E), die anatomische Lokalisation (A) und die pathologische Dysfunktion (P) (51). In der Bonner Venenstudie wurden 3072 Personen im Alter von 18-79 Jahren möglichst ausgeglichener Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht (44). Symptome einer CVI finden sich in dieser Studie bei jedem sechsten Mann und jeder fünften Frau. Beinbeschwerden äußerten sich bei jedem zweiten Probanden in Form eines Schwere-, Spannungs- oder Schwellungsgefühls und Schmerzen. Frauen waren häufiger von dieser Symptomatik betroffen als Männer. Ein abgeheiltes oder aktives Ulcus cruris konnte bei insgesamt 0,7% der Studienteilnehmer festgestellt werden (52). In Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Bonner Venenstudie anhand des klinischen Befunds (C) gemäß der CEAP-Klassifikation zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 4 Klinische Befunde (C) der Bonner Venenstudie (2003) eingeteilt nach der CEAP-Klassifikation mod. nach Rabe et al. (50, 52)**

<b>Klinische Befunde (C) in der Bonner Venenstudie (2003)</b>		
<b>C 0</b>	Keine sichtbaren und tastbaren venösen Veränderungen	9,6%
<b>C 1</b>	Teleangiektasien oder retikuläre Venen	59,1%
<b>C 2</b>	Varizen	14,3%
<b>C 3</b>	Varikose mit eindrückbarem prätibialen Ödem	13,4%
<b>C 4</b>	Varikose mit Zeichen der Stauungsdermatose, trophische Hautveränderungen	2,9%
<b>C 4a</b>	Varikose mit Pigmentierung, Ekzem	
<b>C 4b</b>	Varikose mit Dermatoliposklerose, Atrophie blanche	
<b>C 5</b>	Varikose mit abgeheiltem Ulcus cruris	0,6%
<b>C 6</b>	Varikose mit aktivem Ulcus cruris	0,1%

### **3.3.1.1 Epidemiologische Entwicklung des Ulcus cruris venosum**

Die Gegenüberstellung der Studienergebnisse zum Thema Prävalenz der CVI und ihrer schwersten klinischen Manifestation des Ulcus cruris venosum erlaubt es, Rückschlüsse über die epidemiologische Entwicklung dieser Erkrankung zu ziehen. In der Bonner Venenstudie gaben die Teilnehmer zu einem hohen Prozentsatz (56,4%) anamnestisch an, typische Beinbeschwerden der CVI im Sinne eines Spannungs-, Schwere- und/oder Schwellungsgefühl zu verspüren. Wie schon in der Tübinger Studie und der Edinburgh Vein Study bestand eine Zunahme dieser Beschwerden mit steigendem Alter (44, 49). Leichte Hautveränderungen wie beispielsweise Teleangiektasien treten in der Bonner Venenstudie mit ähnlich häufig (59%) wie bereits in der Tübinger Studie (51%) auf. Die Prävalenz der schweren Formen von CVI, insbesondere die des Ulcus cruris venosum, ist im Vergleich zur Tübinger Studie (2,7%) in der Bonner Venenstudie (0,8%) jedoch rückläufig. Die rückläufige Prävalenz des Ulcus cruris venosum wird auch durch die Ergebnisse der Edinburgh Vein Study (1,8%) unterstützt (44, 46, 49). Es kann daher nach wie vor von einer hohen Prävalenz der CVI in der Bevölkerung ausgegangen werden. Der Rückgang der Prävalenz des Ulcus cruris seit der Tübinger Studie (1981) ist möglicherweise auf die Verbesserung der heutigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zurückzuführen. Dadurch kann der Krankheitsverlauf von Patienten mit CVI heutzutage früher positiv beeinflusst werden und dem Entstehen

schwerer klinischen Manifestationen der CVI, wie dem Ulcus cruris venosum, vorgebeugt werden (44).

### 3.3.2 Risikogruppen

Die meisten epidemiologischen Untersuchungen, die das **Alter und Geschlecht** der Patienten berücksichtigen, ergeben, dass die Prävalenz des Ulcus cruris mit zunehmendem Alter stark ansteigt und bei Frauen höher liegt (15, 20). In der Literatur wird das Ulcus cruris gerade bei Personen über 65 Jahren, mit altersspezifischen Prävalenzangaben von 3-5%, als besonders häufiges klinisches Zustandsbild beschrieben (24, 39). Das Geschlecht ist ebenfalls ausschlaggebend für das Risiko, im Laufe des Lebens ein Ulcus cruris zu entwickeln. Je nach Studie liegt das Verhältnis bei Frauen und Männern zwischen 1,5:1 und 3:1 (20).

Callam et al. fanden bei der Untersuchung von 600 Patienten mit chronischem Ulcus cruris heraus, dass bei nur 22% der Patienten ein Ulcus vor dem 40. Lebensjahr auftritt. In dieser Altersgruppe ist die Prävalenz unabhängig vom Geschlecht. Ab dem 40. Lebensjahr sind Frauen wiederum häufiger von einem chronischen Ulcus betroffen als Männer (18). Lees und Lambert beschreiben die Häufigkeit des Ulcus cruris bei den über 45-jährigen sogar mit 1,9% (28).

Bei der Analyse der speziell zur Epidemiologie des Ulcus cruris venosum durchgeführten Bonner Venenstudie wird die Häufung von Ulcera cruris bei Personen im höheren Lebensalter besonders deutlich (52). Rabe et al. zeigen, dass die Prävalenz des Ulcus cruris venosum etwa ab dem 60. Lebensjahr stark zu steigen beginnt und sich bis zum 70. Lebensjahr fast verdoppelt (44).

**Tabelle 5 Altersverteilung des Ulcus cruris mod. nach Rabe et al. (52)**

Altersverteilung des Ulcus cruris		
Altersintervall (Jahre)	Ulcus abgeheilt C5 (%)	Ulcus aktiv C6 (%)
18-19	0,0%	0,0%
20-29	0,0%	0,0%
30-39	0,2%	0,2%
40-49	0,2%	0,0%
50-59	0,6%	0,2%
60-69	1,1%	0,0%
70-79	2,4%	0,3%
<b>Gesamt</b>	<b>0,6%</b>	<b>0,1%</b>

## 4 Ätiologie des Ulcus cruris

### 4.1 Allgemeine Ätiologie – mögliche Differentialdiagnosen

Der Genese eines Ulcus cruris können eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen zugrunde liegen. Bei der Mehrzahl der Patienten (45-60%) liegt allerdings eine pathophysiologisch relevante chronisch venöse Insuffizienz vor (22, 38, 39, 41, 53). In Anbetracht der Therapieresistenz und des oft langwierigen Verlaufs des Ulcus cruris ist es besonders wichtig, verschiedene Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen. Entscheidend für die Prognose bei Patienten mit Ulcus cruris ist in erster Linie eine ausführliche Diagnostik und Ursachenforschung, um kausaltherapeutisch und interdisziplinär mittels spezifischer Maßnahmensetzung den Heilungsprozess zu unterstützen. Ätiologisch betrachtet kommen neben vaskulären Grunderkrankungen auch neuropathisch-, metabolisch- oder hämatologisch-pathologische Prozesse, exogene Faktoren, Neoplasien, Infektionen, Medikamente, genetische Defekte oder primäre Dermatosen für die Entwicklung eines Ulcus cruris in Frage (53). Tabelle 6 gibt einen Überblick über mögliche Differentialdiagnosen bei Patienten mit Ulcus cruris.

**Tabelle 6 Ätiologie - Übersicht mod. nach Braun-Falco und Dissemmond (2, 54)**

Ätiologie - Übersicht		
Gefäßerkrankungen	<u>Venen</u>	Primäre, sekundäre, kongenitale CVI Postthrombotisches Syndrom Phlebitis Dysplasie Ulzerierte Capillaritis alba
	<u>Arterien</u>	Artherosklerose Diabetische Angiopathie Thrombangitis obliterans Arterieller Hypertonus (Martorell-Ulcus) Arteriovenöse Anastomosen Aneurysmen Embolien (arteriell, Cholesterin)
	<u>Lymphgefäße</u>	Lymphödem Dysplasie Lymphangitis

	<u>Vaskulitis</u>	Panarteriitis nodosa Panarteriitis nodosa cutanea benigna Kollagenosen Wegener-Granulomatose (granulomatöse Polyangiitis) Leukozytoklastische Vaskulitis (Purpura-Schönlein-Henoch/Vaskulitis allergica) Livedoide Vaskulitis
	<u>Dermatologische Erkrankungen</u>	Pyoderma gangraenosum Necrobiosis lipoidica Perforierende Kollagenose Sklerodermie Sarkoidose Lupus erythematoses profundus Autoimmune bullöse Dermatosen Radiodermatitis Dermatoporose Pannikulitiden u.a.
<b><u>Neoplasien</u></b>	<u>Primär kutan</u>	<u>Maligne:</u> Basalzellkarzinom Plattenepithelkarzinom (Marjolin-Ulcus) Melanom Kutanes Lymphom Kaposi-Sarkom Sarkome u.a.
		<u>Benigne:</u> Papillomatosis cutis carcinoides Keratokanthom Granuloma pyogenicum
	<u>Metastasen</u>	
<b>Exogene Faktoren</b>	<u>Mechanisch, thermisch, aktinisch, chemisch;</u>	Dekubitus Artefakte Verbrennungen Verletzungen Insektenstich Posttraumatische Narbe
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	<u>Peripher</u>	Diabetes mellitus Alkohol Medikamente Trauma

	<u>ZNS</u>	<p>Tabes dorsalis</p> <p>Multiple Sklerose</p> <p>Poliomyelitisfolgen</p> <p>Spina bifida</p> <p>Querschnittslähmung (distaler als L1)</p>
<b>Metabolische Erkrankungen</b>		<p>Oxalose</p> <p>Kalziphylaxie</p> <p>Kalzinose</p> <p>Hyperchromocysteinämie</p> <p>Gicht</p>
<b>Infektionskrankheiten</b>	<u>Bakterien</u>	<p>Ekthyma</p> <p>Treponematosen (Lues)</p> <p>Chronisch-vegetierende Pyodermie</p> <p>Osteomyelitis</p> <p>Mykobakteriose (Tuberkulose, Lepra)</p> <p>Diphtherie</p> <p>Tularämie</p> <p>Katzenkratzkrankheit</p> <p>u.a.</p>
	<u>Viren</u>	<p>Herpes Zoster</p> <p>Herpes Simplex</p> <p>Pockenviren</p>
	<u>Pilze</u>	<p>Kryptokokkose</p> <p>Sporotrichiose</p> <p>Blastomycose</p>
	<u>Protozoen</u>	<p>Leishmaniose</p> <p>Filiarose</p> <p>Ehrlichiose</p> <p>Babesiose</p>
<b>Medikamente</b>		<p>Hydroxyurea</p> <p>Phenprocoumon (Marcumar)</p> <p>Leflunomid</p> <p>Sunitinib</p>
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>	<u>Erythrozyten</u>	<p>Hämolytische Anämie (Sichelzellanämie, <math>\beta</math>-Thalassämie, kugelfellanämie)</p> <p>Polycytämia vera</p>
	<u>Leukozyten</u>	Leukämie
	<u>Thrombozyten</u>	Thrombozytopenie
<b>Dysproteinämie</b>		<p>Kryoglobulinämie</p> <p>Lymphom</p>

<b>Gerinnungs- Störungen</b>	<u>Plasmatische Gerinnungs- faktoren</u>	Faktor I-XIII
	<u>Inhibitoren</u>	Antithrombin III Protein S APC-Resistenz
	<u>Fibrinolysefaktoren</u>	t-PA PAI Plasmin
<b>Genetische Defekte</b>		Klinefelter-Syndrom Klippel-Trenaunay-Syndrom TAP-1-Mutation

## 4.2 Spezielle Ätiologie – häufigste Differentialdiagnosen

In einer Studie zur Ätiologie des Ulcus cruris zeigen Körber et al., dass die Diagnose eines Ulcus cruris venosum mit 47,6% am häufigsten gestellt wird (22). Diese Studie, bei der 100 Wundheilungsexperten unterschiedlicher Spezialisierung in Deutschland befragt wurden, ergibt interessanterweise auch, dass Fachärzte dazu tendieren, ein Ulcus cruris ätiologisch eher einer Grunderkrankung zuzuordnen, die aus dem eigenen Spezialisierungsgebiet stammt. Körber et al. führen die kontroversen Inzidenzangaben bezüglich unterschiedlicher ätiologischer Formen des Ulcus cruris zum Teil auf das unterschiedliche diagnostische Vorgehen in Abhängigkeit der Spezialisierung des jeweils diagnostizierenden Arztes zurück (22). Trotz der Diskrepanz von Inzidenzangaben in unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten ist die CVI mit 45-60% am häufigsten ursächlich für die Entstehung eines Ulcus cruris (22, 38, 39). Die CVI entsteht wiederum zum größten Teil durch primäre Fehlbildungen der Venenwand und Venenklappen sowie sekundärer Veränderungen aufgrund vorangegangener Thrombosen die in venösem Reflux und/oder venösen Abflussstörung resultieren (55).

In Körbers Studie steigt die Inzidenz des Ulcus cruris mit venöser Komponente zusammen mit dem Ulcus cruris mixtum, bei dem die Patienten laut Definition sowohl an einer CVI als auch an einer pAVK leiden, sogar auf 65,2%. Betrachtet man wiederum das venöse Ulcus cruris und das gemischte Ulcus cruris getrennt voneinander, stellt letzteres mit 17,6% die zweithäufigste Ätiologie dar. Das rein arterielle Ulcus cruris kommt mit 14,5% der Patienten am dritthäufigsten vor.

Zusammen mit der Inzidenz des gemischten Ulcus cruris steigt wiederum auch das Verhältnis der Patienten, die von einem Ulcus cruris mit einer arteriellen Komponente betroffen sind, auf 32,1%. Körber et al. stellen fest, dass die CVI und die pAVK alleine und in Kombination insgesamt bei 79,7% der Patienten verantwortlich für die Entstehung eines Ulcus cruris sind. Vaskulitiden repräsentierten mit 5,0% hingegen einen eher selteneren Entstehungsmechanismus. Bei diesen Ergebnissen muss allerdings kritisch gesehen werden, dass weniger als die Hälfte der Ärzte eine diagnostische Biopsie durchführten und dadurch beispielsweise Fälle von Vaskulitiden oder Neoplasien übersehen worden sein könnten (22). In Tabelle 7 werden die Anteile der verschiedenen Differentialdiagnosen aus Körbers Datenerhebung zur Ätiologie des chronischen Ulcus cruris übersichtlich angeführt.

**Tabelle 7 Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Differentialdiagnosen mod. nach Dissemond und Körber et al. (2, 22)**

<b>Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Differentialdiagnosen</b>	
<b>Ätiologie</b>	<b>Anteil (%)</b>
Ulcus cruris venosum	47,6%
Ulcus cruris mixtum	17,6%
Ulcus cruris arteriosum	14,5%
Vaskulitis	5,0%
Exogene Faktoren	3,8%
Pyoderma gangränosum	3,0%
Infektionskrankheiten	1,4%
Neoplasien/Metastasen	1,2%
Medikamente	1,1%
Kalziphylaxie	1,1%
Andere Genese	1,3%
Unklare Genese	2,5%

In einer von Nelzen et al. durchgeführten Untersuchung von 270.000 Personen in Schweden zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Bei 54% der Patienten besteht in dieser Studie eine rein venöse Ursache (19, 34).

Moffat et al. fanden bei einer Untersuchung von 252.000 Personen der Londoner Bevölkerung bei 43% aller Personen mit Ulcus cruris eine CVI vor. Bei 35% der Studienteilnehmer besteht eine Kombination aus verschiedenen Ursachen, wobei 42% ein zusätzliches Lymphödem, 35% Diabetes mellitus und 26% rheumatoide Arthritis aufwiesen (36).

Baker et al. untersuchten 259.000 Patienten in Australien bezüglich der Ätiologie des Ulcus cruris. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ebenfalls, dass die CVI, von der 67% aller Patienten betroffen sind, den häufigsten Entstehungsmechanismus für das Ulcus cruris darstellt. Eine pAVK ist am zweithäufigsten bei 29% der Patienten vorhanden. Diabetes mellitus gilt in dieser Studie als bedeutender Begleitfaktor für die Entstehung des Ulcus cruris und besteht ebenfalls bei 29% der Patienten (23). Reiber et al. weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass bei 35% der Patienten mit diabetischem Fußsyndrom gleichzeitig eine pAVK nachweisbar ist (56). Eine makroangiopathische pAVK kann also durch eine spezifische diabetische Mikroangiopathie verkompliziert werden (57). Bei der Mehrzahl von Patienten mit Diabetes mellitus entsteht ein Ulcus vor allem auf dem Boden der typischen Trias aus peripherer Neuropathie, wiederholter Mikrotraumata und Fußdeformität (56). Jedes Jahr entwickeln etwa 2-3% der Diabetiker ein Ulcus cruris. Das Risiko für einen Diabetiker, im Laufe des Lebens ein Ulcus cruris zu entwickeln, liegt bei etwa 15% (58).

Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis betrifft in der australischen Studie von Baker et al., als Beispiel für eine weniger häufig gestellte Diagnose, nur drei Patienten. Sie wird in dieser Untersuchung allerdings bei 24 weiteren Personen als ein den Krankheitsverlauf verkomplizierender Faktor identifiziert (23).

**Zusammenfassend:** Die Ergebnisse der Untersuchung von Köber et al. verdeutlichen, wie in der Literatur beschrieben, dass vaskuläre Erkrankungen die wichtigste ätiologische Ursache für die Entstehung des Ulcus cruris darstellen (22, 24, 39, 41, 52, 53). Im Gegensatz zu dieser in Deutschland durchgeführten Studie wird in anderen Untersuchungen meist neben vaskulären Ätiologien und deren Kombinationen die Möglichkeit des Bestehens anderer Ursachen zu unkritisch hinterleuchtet. Einerseits könnte dies auf Defizite des allgemeinen Wissensstands über seltene Erkrankungen zurückzuführen sein, andererseits durch das methodische Problem begründet sein, mit großem Aufwand verbundene diagnostische Verfahren auf eine große Studienpopulation anwenden zu müssen. Wirklich verlässliche und vergleichbare Daten hinsichtlich der Ätiologie des Ulcus cruris werden schlussendlich erst dann gesammelt werden können, wenn alle Patienten die gleiche umfassende fachärztlich durchgeführte Diagnostik erhalten. Trotz der Differenzen und Defizite bestehender Studien kann zusammenfassend festgestellt

werden, dass der CVI und pAVK insgesamt bei etwa 80% der Patienten eine zentrale Bedeutung in der Entstehung von Ulcera cruris zugeschrieben werden kann (22). Die CVI alleine gilt mit 45-60% als bedeutendste Ursache für die Entstehung chronischer Wunden der unteren Extremität (22, 38, 39). Dennoch sind bei immerhin etwa 20% der Patienten mit Ulcus cruris andere Erkrankungen ursächlich. Deshalb ist es besonders wichtig, dass die Diagnostik bei diesen Patienten fachärztlich und interdisziplinär erfolgt, damit seltenere Grunderkrankungen nicht übersehen werden (22).

In Anbetracht der breitgefächerten Ätiologie wird in den folgenden Kapiteln vornehmlich auf den Anteil der häufigsten, dem Ulcus cruris zugrunde liegenden und oft miteinander vergesellschafteten, Grunderkrankungen eingegangen. Eine genaue Diskussion aller möglichen Differentialdiagnosen würde durch deren Vielfalt den Rahmen dieser Diplomarbeit übersteigen.

## **5 Pathogenese des Ulcus cruris**

### **5.1 Einführung in die Pathogenese**

Die frühe Diagnosestellung und erfolgreiche kausalthérapeutische Behandlung des Ulcus cruris erfordert Kenntnisse über den charakteristischen Verlauf und Besonderheiten der zugrundeliegenden pathophysiologischen und zellulären Mechanismen (6, 59, 60). Im folgenden Teil der Diplomarbeit werden deshalb die wichtigsten physiologischen und pathophysiologischen Ereignisse während der Wundheilung sowie das komplexe Zusammenspiel zwischen den Gewebestrukturen, ortsansässigen und zuwandernden Zellen zusammenfassend beschrieben (61).

### **5.2 Physiologie der Wundheilung**

Die Wiederherstellung zerstörten Gewebes ist ein komplexer mehrphasiger Vorgang, der unter physiologischen Bedingungen eine Dauer von zwei bis vier Wochen benötigt (2, 59, 62). An erster Stelle der Wundheilung steht eine katabole Phase, die der Beseitigung nicht durchbluteten abgestorbenen Gewebes und pathogener Mikroorganismen dient. Darauf folgt eine länger andauernde anabole Phase, in der sich der Organismus hauptsächlich der Synthese und Umbauprozessen neu entstandener Matrix widmet (10). Obwohl wie beschrieben zunächst

die katabolen gegenüber den anabolen Vorgängen in der Wundheilung überwiegen, sind diese Vorgänge nicht streng voneinander abgrenzbar, sondern überlappen sich und existieren parallel zueinander. Katabole und anabole Phase werden weiter in die Phasen der Inflammation (kataboler Prozess), Granulation und Epithelisation (anabole Prozesse) unterteilt (2, 10, 59, 62). Störungen des komplexen Zusammenspiels unterschiedlicher an der Heilung beteiligter zellulärer und extrazellulärer Bestandteile können zu einer Verlängerung der Wundheilung und zur Entstehung chronischer Wunden führen (63, 64). In die physiologische Wundheilung sind sowohl verschiedene ortsansässige als auch immigrierte Zelltypen involviert. Letztere setzen sich hauptsächlich aus Leukozyten-Subtypen wie neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen und Lymphozyten zusammen. Das Vordringen dieser Zellen, die hauptsächlich als immunologische Effektorzellen und Quellen inflammatorischer und wachstumsfördernder Zytokine fungieren, wird wiederum durch die Ausschüttung von Chemokinen reguliert. Die Präsenz von Chemokinrezeptoren an den ortsansässigen Zellen wie Keratinozyten und Endothelzellen verdeutlicht, dass diese Botenstoffe auch in den Prozess der Neoangiogenese, Epithelisation und Remodellierung involviert sind. Chemokine sind als Botenstoffe also in der Lage, die inflammatorischen und reparativen Prozesse miteinander zu verbinden, und stellen somit die wichtigsten Koordinatoren der Wundheilung dar (61).

### **5.2.1 Inflammation**

Die Inflammations- bzw. auch Exsudationsphase steht an erster Stelle des Wundheilungsprozesses und dient der Eliminierung defekten Gewebes und Bakterien. Diese entzündliche Anfangsphase weist eine Dauer von etwa drei Tagen auf und beginnt ab dem Zeitpunkt der Gewebsverletzung (2, 59). Schon wenige Sekunden nach dem Trauma kommt es durch die Freisetzung der Vasokonstriktoren Thromboxan und Prostaglandin aus der Zellmembran zur Verengung des Gefäßlumens. Es folgt die Aktivierung der Blutgerinnungskaskade, die innerhalb der ersten zehn Minuten zur Bildung eines Thrombus und Blutstillung führt. Die eigentliche Entzündungsreaktion wird schließlich erst durch die anschließende Freisetzung verschiedener Zytokine initiiert (60, 64). Die nachfolgende Vasodilatation mit Erhöhung der Kapillarpermeabilität ermöglicht die Einwanderung von Entzündungsmediatoren wie neutrophilen Granulozyten und Makrophagen (60, 65). Besonders die Aufgabe neutrophiler Granulozyten besteht nun in der Entfernung von Zellresten,

Nekroseherden und eingedrungenen Bakterien durch die Freisetzung und Aktivierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) (2, 60, 66).

### **5.2.2 Granulation**

Nach etwa drei Tagen geht die katabole bzw. inflammatorische Phase zunehmend in die anabole Granulations- bzw. Proliferationsphase über. In dieser Phase findet im Wesentlichen die Gefäßneubildung sowie Vermehrung und Aktivierung von Fibroblasten und Endothelzellen in der vorläufigen Grundsubstanz statt. Die eingewanderten Monozyten haben sich mittlerweile zu Makrophagen differenziert und bewirken durch die Freisetzung eiweißspaltender Enzyme wie Kollagenasen das für die rasche Heilung entscheidende Debridement der Wunde (2, 60, 66). Makrophagen sind durch die Absonderung von Interleukinen und dem Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) außerdem in den Prozess der Gefäß- und Bindegewebsneubildung durch Fibroblastenstimulation involviert. Der ebenfalls von den Makrophagen produzierte „Transforming Growth Factor“ (TGF) stimuliert zusätzlich die Keratinozyten zu Wachstum und Differenzierung (60, 67). Unter dem Einfluss verschiedener Zytokine breiten sich schließlich die Fibroblasten, Adipozyten, Muskel- und Gefäßadventitiazellen entlang der Endothelzellen aus und dringen gemeinsam als Kapillarschlingen in das Wundgebiet vor. Durch die Produktion zahlreicher neuer Bindegewebsproteine wie Kollagen und Fibronectin bildet sich schließlich am Wundgrund ein von einem dichten Netzwerk aus Kapillarschlingen durchdrungenes Granulationsgewebe aus. Auf zellulärer Ebene haben nun aktivierte Fibroblasten und Keratinozyten durch Zuwanderung und Proliferation die größte Bedeutung im Wundheilungsprozess gewonnen (60, 68).

### **5.2.3 Epithelisation**

Die letzte Phase der Wundheilung, die Epithelisation bzw. reparative Phase, setzt etwa acht Tage nach Beginn der Wundheilung ein. Die Fibroblasten produzieren nun vermehrt Kollagen und Proteoglykane zum Aufbau von Narben- und Epithelgewebe und differenzieren sich für die nachfolgende Wundkontraktion in Myofibroblasten aus. Gleichzeitig kommt es unter diesen Einflüssen zu einer Reduktion der Kapillarschlingendichte und Durchblutungsminderung (2, 68). Die Wiederherstellung der Epithelschicht erfolgt nun indem sich Keratinozyten vor allem ausgehend vom Wundrand über das Granulationsgewebe ausbreiten. Anschließend

folgt die Wundkontraktion aufgrund der einsetzenden Myofibroblastenaktivität (2, 10).

Nach etwa drei Wochen ist die Epithelisation abgeschlossen. Die Narbe hat bis zu diesem Zeitpunkt allerdings erst 20% ihrer Festigkeit erlangt. Innerhalb der folgenden Wochen und Monate kommt es deshalb noch zu zahlreichen stabilisierenden Umbauvorgängen, bis sich die endgültige Narbe ausgebildet hat. Dieser Vorgang wird auch als Remodellierung bezeichnet (2, 10, 12, 69). Dieser Umbauprozess wird von den proteolytisch wirksamen Metalloproteinasen (MPs), etwa den Kollagenasen, und ihren Antagonisten, den „Tissue Inhibitors“ der Metalloproteinasen (TIMPs), gesteuert. MPs werden von Makrophagen, epidermalen Zellen, Endothelzellen und Fibroblasten während des gesamten Wundheilungsprozesses sezerniert (69, 70). Die Remodellierung führt zu einer ausreichenden Belastbarkeit des Narbengewebes gegen Druck- und Zugbelastung (69, 71). Das Ersatzgewebe erlangt allerdings nur 70% der ursprünglichen Festigkeit unverletzter Haut (72).

### **5.3 Pathophysiologie der Wundheilung**

Die effektive Behandlung des therapieresistenten Ulcus cruris und die Entwicklung neuer Therapieansätze erfordern das Verständnis zugrundeliegender pathophysiologischer Vorgänge (59). In diesem Kapitel werden deshalb die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen und Faktoren, die zur verzögerten Wundheilung beitragen können, beschrieben.

Die Entstehung chronischer Wunden ist hauptsächlich Ausdruck von unterschiedlichen pathologischen Prozessen, die zu der Ausbildung von Mikro- und Makrozi-kulationsstörungen führen. Ursächlich ist in den meisten Fällen die CVI, entweder isoliert oder in Verbindung mit der pAVK. Diabetes mellitus in Kombination mit einer Mikro- und/oder Makroangiopathie folgen in der Liste der wichtigsten Ursachen von chronischen Wundheilungsstörung. Durch erhöhte mechanische Belastung entstandene Ulzerationen beim Dekubitus führen ebenfalls zu einem komplizierten Wundheilungsverlauf (24, 73).

Ausschlaggebende Faktoren für die Verlängerung des Heilungsprozesses sind Größe der Wunde, Traumatisierung des umliegenden Gewebes, Komplikationen wie Infektionen oder Kontaktsensibilisierung und der Schweregrad koexistierender Begleiterkrankungen des vorwiegend älteren Patientengutes (6, 11). Trotz der unterschiedlichen Ätiologie spielt bei der Manifestation einer chronischen Wundhei-

lungsstörung immer eine Kombination verschiedener lokaler und systemischer Faktoren eine Rolle (60).

### **5.3.1 Lokale Faktoren**

#### **5.3.1.1 Ischämie**

Eine makro- oder mikroangiopathische Obliteration des Gefäßlumens aufgrund verschiedener Grunderkrankungen und deren Kombinationen führen letztlich zur Ischämie und Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, Nährstoffen und löslichen Entzündungsmediatoren (74, 75). Atherosklerotisch bedingte Ischämie bewirkt also vor allem eine Verzögerung der inflammatorischen Phase der Wundheilung (60).

#### **5.3.1.2 Infektion**

Die bakterielle Besiedlung mit vorwiegend endogenen Mikroorganismen erfolgt bei jeder Wunde innerhalb von 48 Stunden und ist unvermeidbar (76). Ein Ungleichgewicht zwischen der Immunabwehr des Organismus und der bakteriellen Pathogenität zugunsten der Bakterien erhöht das Risiko einer Wundinfektion. Eine Proliferation von Bakterien in der Wunde führt zum Einstrom von Granulozyten, welche durch die Freisetzung von ROS und Proteasen zur Verlängerung der Inflammationsphase führen (64, 73, 77). Die ständige Degradierung von extrazellulärer Matrix, Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktorrezeptoren führt zur verminderten Zellmigration und übt ständig oxidativen Stress auf die ortsansässigen Zellen aus (12, 67, 76, 78).

Robson et al. zeigen, dass Wundheilungsstörungen, unabhängig von der angewandten Wundverschlusstechnik, ab einer Bakteriendichte von  $10^5/\text{mm}^3$  oder bei der Existenz von  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken entstehen (77). Neben einer Verlängerung der Inflammation sind auch die Epithelisation, die Wundkontraktion und der Aufbau des Narbengewebes durch Kollagen beeinträchtigt (60). Bakterielle Endotoxine erhöhen die Produktion von Kollagenasen und fördern die Phagozytose, wodurch vermehrt Kollagen abgebaut und Gewebematrix zerstört wird. Die Vorherrschaft hypoxischer Verhältnisse im Wundgebiet hemmt zusätzlich die von den Makrophagen induzierte Proliferation von Fibroblasten (79). Die Entwicklung einer Wundheilungsstörung wird auch dadurch begünstigt, dass Bakterien in chronischen Wunden unter der Ausbildung eines Biofilms geschützt vor der Immunab-

wehr des Organismus in Kolonien leben, in denen die Resistenzbildung gegenüber Antibiotika begünstigt ist (80).

### **5.3.1.3 Fremdkörper**

An der Oberfläche eines Ulcus cruris treten nekrotische Zell- und Gewebebestandteile zum Vorschein. Avitales Gewebe gilt für den Organismus als Fremdkörper und behindert die Wundheilung, indem es einerseits als Nährboden für die Bakterien dienend zu einer Verlängerung der Inflammation und andererseits als physikalischer Störfaktor die Wundkontraktion sowie die Kapillarisierung beeinträchtigt (60, 81).

### **5.3.1.4 Hydrostatischer Druck**

Der vorherrschende Druck in den Beinen beträgt bei Inaktivität der Skelettmuskulatur während des Stehens etwa 80-90mmHg und ist abhängig von der hydrostatischen Komponente sowie der kapillaren Perfusion. Eine Kontraktion der Wadenmuskulatur führt zu einer vorübergehenden Druckerhöhung im tiefen Venensystem und einer Pumpaktion. Intakte Venenklappen stellen bekanntermaßen den Bluttransport in Richtung des rechten Vorhofes sicher, wodurch der venöse Druck normalerweise auf unter 30mmHg abfällt. Bei Störungen dieser Ventilfunktion durch geschädigte Venenklappen kommt es nur zum schwachen Druckabfall in den Venen. Die dauerhaften Übertragung hohen Drucks in das oberflächliche Venensystem und die Mikrozirkulation der Haut führt über verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu trophischen Hautveränderungen (7). Zunächst kommt es zur Ausbildung einer ödematösen Schwellung. Diese stellt einerseits durch die Vergrößerung des Abstands zwischen Kapillaren und Gewebe ein Hindernis für den Sauerstoffaustausch dar, andererseits bewirkt der hohe hydrostatische Druck eine Abnahme der Perfusion. Es entwickelt sich zunehmend eine Gewebeischämie, in weiterer Folge bestehen dadurch günstige Voraussetzungen für die Entwicklung einer chronische Wundheilungsstörung (73). Der Nachweis sinkender Leukozytenzahlen im Blut während Phasen der venösen Hypertension (längeres Stehen) lässt darauf schließen, dass es zur Akkumulation, Adhäsion und Migration der Entzündungszellen ins Endothel kleiner Blutgefäße kommt (82, 83). Diese pathophysiologische Hypothese wird auch als mikrovaskuläres Leukozyten-Trapping bezeichnet (7). Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung von Entzündungszellen durch die Freisetzung des Enzyms Plasminogenaktivator (t-PA).

Immunzytochemische Messung, bei denen erhöhte Zahlen an Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen in Hautbiopsien der unteren Extremität von Patienten mit CVI festgestellt wurden, weisen ebenfalls auf ein entzündliches Geschehen hin (84, 85). Zusätzlich führt der unvermeidbar wechselnde Zustand zwischen Ischämie und Reperfusion durch das Anheben und Absenken des Beines über eine komplexe Kaskade von Zell-Molekül-Interaktionen zur Verlängerung der inflammatorischen Phase der Wundheilung (73).

#### **5.3.1.5 Zelladhäsion**

In frühen Stadien der CVI besteht eine gesteigerte Diffusionsrate durch eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität und eine Zunahme des Kapillardurchmessers (86). In fortgeschrittenen Stadien der CVI kommt es durch Interaktionen zwischen Endothel und Blutzellen zu mikrovaskulären Thrombenbildungen und verminderter Perfusion, die schließlich zur Ausbildung einer Mikroangiopathie mit typischerweise ausgeweiteten und verschlungenen Kapillaren zur Vergrößerung der Sauerstoffaustauschfläche führt (86, 87). Die ödematös bedingte Verringerung der Kapillarperfusion mit gleichzeitiger Zunahme des Kapillardurchmesser begünstigt die Ansammlung und Aktivierung von Leukozyten (88). Sowohl zirkulierende Entzündungszellen als auch Endothelzellen bilden verschiedene Arten von Zellmembranadhäsionsmolekülen aus. Durch das Entlangrollen der Leukozyten an der Gefäßwand kommt es zur transienten Bindung von L-Selektin an E-Selektin. Die anschließende Aktivierung der Leukozyten bewirkt die Abspaltung von L-Selektin und dem Integrin CD11b. Dieses bindet an den ICAM-1-Rezeptor der Endothelzellen und bewirkt die Leukozytenmigration in die Gefäßwand und Degranulation (7, 89). Die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren der aktivierten neutrophilen Granulozyten bewirkt schließlich die Aktivierung perivaskulärer Makrophagen und führt so zur Degradierung der Gewebematrix (88). In einer Studie wurden hohe basale Plasmalevels von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 und VCAM-1 bei hohem hydrostatischen Druck gemessen (90). Es wird angenommen, dass diese Moleküle bei Patienten mit CVI vermehrt gebildet werden (7, 90). Steigende basale Plasmalevels des löslichen Teils von L-Selektin geben einen Hinweis auf die Adhäsion der Leukozyten am Endothel unter Abspaltung dieses Moleküls (7, 91).

Bei Patienten mit CVI scheint zudem eine vermehrte systemische Adhäsion von Leukozyten vorzuliegen. Beispielsweise kommt es im Plasma von Patienten mit

CVI in größerem Ausmaß zur Aktivierung inaktiver Leukozyten als bei gesunden Personen (7, 92). Der dafür verantwortliche Faktor ist allerdings noch nicht identifiziert worden (7).

#### **5.3.1.6 Störungen der Mikrozirkulation**

Die Ausbildung von Ödemen bei der CVI führt zur Abnahme der mikrovaskulären Perfusion und zunehmenden Beeinträchtigung des Sauerstoffaustausch mit dem Gewebe (73). Der Organismus versucht, durch eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und einen größeren Kapillardurchmesser die Sauerstoffdiffusion zu steigern (86). In fortgeschrittenen Stadien der CVI bildet sich schließlich durch Interaktionen zwischen Endothel und Blutzellen schließlich eine Mikroangiopathie aus (86, 87). Es entstehen typischerweise ausgeweitete und verschlungene Kapillaren, um eine Vergrößerung der Sauerstoffaustauschfläche herbeizuführen (86, 87, 93). Diese glomerulären Kapillaren bieten allerdings eine schlechtere Nährstoffversorgungskapazität als der physiologisch geradlinige Kapillartyp (94). Der „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) wird bei diesen mikrovasalen Veränderungen eine führende Rolle zugeschrieben und ist unter anderem auch ausschlaggebend für die Erhöhung der Kapillarpermeabilität (7, 95). Studien haben gezeigt, dass VEGF im Plasma während Phasen venöser Hypertension ansteigt und Patienten mit Hautveränderungen im Rahmen einer CVI im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Werte aufweisen (96, 97).

Bei der fortgeschrittenen CVI kommt es durch die gesteigerte Kapillarpermeabilität über die Ansammlung von Erythrozyten zur vermehrten Ablagerung von Ferritin und Hyperpigmentation der Haut (7, 98, 99) . Diese Ablagerungen verursachen oxidativen Stress und führen zur Aktivierung von MPs. Es entsteht ein gewebe-schädigendes und heilungsverzögerndes Mikromilieu (99, 100). In diesem Zusammenhang wurde auch gezeigt, dass die C282Y-Mutation, ein häufiger genetischer Defekt des Eisenstoffwechsels, bei Patienten mit CVI mit einem siebenfach höheren Risiko für die Entwicklung eines Ulcus cruris einhergeht (7, 101).

#### **5.3.1.7 Chronische Inflammation**

Die vermehrte Expression proteolytisch wirksamer inflammatorischer Enzyme wie MPs wurde sowohl bei Patienten mit Dermatoliposklerose (102) als auch beim Ulcus cruris (103, 104) nachgewiesen (7). Außerdem bestehen geringere Levels

von gewebeprotectiven TIMP-2 im Plasma von Patienten mit Dermatoliposklerose und Ulcus cruris (102, 103).

### **5.3.2 Systemische Faktoren**

#### **5.3.2.1 Hyperglykämie**

Als Hauptursachen für die Entwicklung eines Ulcus cruris bei Diabetikern gilt die distale periphere Neuropathie in Kombination mit der diabetischen Mikroangiopathie und/oder einer pAVK. Der Sensibilitätsverlust, zusammen mit der gleichzeitig bestehende Minderperfusion des Gewebes und die Fußdeformität bei Diabetikern, begünstigen die Entwicklung eines Ulcus (56, 75). Die verminderte Sauerstoff- und Nährstoffversorgung unter den ischämischen Verhältnissen beeinträchtigen, wie bereits beschrieben, die Wundheilung. Gleichzeitig setzen hohe Glukoselevels die Granulozytenfunktion herab und beeinträchtigen die Chemotaxis, wodurch eine erhöhte Infektanfälligkeit entsteht (69, 105). Zur Entwicklung eines Ulcus cruris bei Diabetikern tragen außerdem eine Verlängerung der Inflammation, Verzögerung der Neovaskularisation, verminderte Synthese von Kollagen sowie eine Erhöhung des Proteinaselevels und eine defekte Makrophagenfunktion bei (106, 107). Es ist allerdings noch nicht vollständig geklärt, ob die gestörten Zellfunktionen bei diabetischer Stoffwechsellage allein durch die erhöhte Glukosekonzentration im Blut begründet sind oder ob auch andere Stoffwechselstörungen involviert sind (60).

#### **5.3.2.2 Alter**

Viele während der Wundheilung stattfindende Prozesse sind bei älteren Patienten alleine schon aufgrund der allgemein verminderten Zellaktivität beeinträchtigt. Jedoch scheint bei älteren Patienten ohne gleichzeitig vorliegende Begleiterkrankungen keine oder nur eine leichte Wundheilungsstörung vorzuliegen. Einen negativen Einfluss auf die Wundheilung nehmen vor allem systemische Faktoren wie endokrine und hämatologische Erkrankungen sowie verschiedene Medikamente oder lokale Faktoren, hauptsächlich hervorgerufen durch Gefäß- und Nervenerkrankungen. Epidemiologisch betrachtet betreffen diese die Wundheilung verkomplizierenden Faktoren vorwiegend ein älteres Patientengut, wodurch das chronische Ulcus cruris klar als spezifisches Problem dieser Personengruppe gesehen werden kann (108). Häufig bestehen bei älteren Personen durch unzureichende Nahrungszufuhr oder Resorptionsstörungen Mineralstoff- (v.a. Eisen, Kupfer und

Zink), Protein- und Vitaminmangelzustände, die ebenfalls zur Verzögerung der Wundheilung beitragen (109). Es kann davon ausgegangen werden, dass besonders bei Personen über 65 Jahren die chronische Wunde der unteren Extremität (jeglicher Genese) mit einer Prävalenz von 3-5%, ein sehr häufiges klinisches Zustandsbild darstellt (24, 39).

### **5.3.2.3 Ernährung**

Verschiedene Ernährungsbestandteile wie Proteine, Vitamine und Spurenelemente sind für den physiologischen Ablauf der Wundheilung essentiell (2). Ein Mangel dieser Nahrungsbestandteile, der zu einer Verzögerung der Wundheilung führt, kommt aber nicht nur aufgrund einer verminderten Nahrungszufuhr zustande, sondern entwickelt sich auch bei Patienten mit einem erhöhten „Body-Mass-Index“ (BMI) (110).

In einer Untersuchung von Graue et al. konnte beispielsweise bei einigen Patienten mit einer chronischen Wundheilungsstörung ein Vitamin- und Mineralstoffmangel festgestellt werden. Die Patienten wiesen gehäuft einen Selen-, Vitamin C-, Vitamin B6-, Zink- und Vitamin A-Mangel auf (21). Selen wurde schon zuvor als wichtiger Faktor für den physiologischen Ablauf der Wundheilung identifiziert (111). Vitamin C nimmt mit seiner pro- und antioxidativen Wirkung und seinem Einfluss bei der Kollagensynthese eine wichtige Rolle in der Wundheilung ein (2, 112). Zahlreiche positive Effekt auf die Wundheilung werden auch dem Vitamin D3 zugeschrieben (113).

Stratton et al. zeigten eine verminderte Inzidenz des Dekubitus bei prophylaktischer oraler Substitution mit besonders proteinhaltigen Nahrungsergänzungspräparaten (114). In einer weiteren Untersuchung von Desneves et al. konnte die Heilung bei Dekubitus beschleunigt werden, indem bei diesen Patienten Proteine, Arginin, Vitamin C und Zink substituiert wurde (115). Auch der wundheilungsfördernde Effekt durch Substitution von Zink bei gleichzeitig vorliegendem Zinkmangel wurde nachgewiesen (116). Spezielle Empfehlungen für eine generelle Nahrungsmittelsubstitution bei Patienten mit chronischen Wunden können Mangels der Qualität und Größe bisheriger Studien nur eingeschränkt abgegeben werden (117).

#### **5.3.2.4 Rauchen**

Inhaltsstoffe von Zigaretten wie Nikotin, Kohlenmonoxid und Hydrogenzyanid verlangsamen über multifaktorielle Mechanismen die Wundheilung. Nikotin verringert durch seine vasokonstriktorisches Eigenschaften die Perfusion und führt so zur Gewebeischämie und Minderversorgung mit Nährstoffen und Zytokinen. Außerdem verstärkt es zudem die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten, wodurch das Risiko mikrovaskulärer Thrombenbildung und Ischämie steigt. Die Nikotinwirkung hemmt zusätzlich die Proliferation von Erythrozyten, Fibroblasten, Makrophagen und die Kollagensynthese. Kohlenmonoxid wiederum verringert die Sauerstofftransportkapazität der Erythrozyten, wohingegen Hydrogenzyanid oxidative Stoffwechselprozesse behindert (60, 118, 119). Eine Studie zeigt, dass Nekrosen von Lappenplastiken und Vollhauttransplantaten bei starken Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern dreimal häufiger auftreten (120).

#### **5.3.2.5 Medikamente**

Die Gabe von antiinflammatorisch wirksamen Steroiden übt über die Hemmung verschiedener Zytokine einen negativen Effekt auf die Zellproliferation und Wundheilung aus (60, 121). Unter Steroidtherapie ist zudem die Synthese und Organisation des Kollagens beeinträchtigt (122, 123). Die Störung der Chemotaxis führt auch zur Migrations- und Adhäsionshemmung von Makrophagen und polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten. Die stabilisierende Steroidwirkung auf die lysosomalen Membranen der Makrophagen bewirkt außerdem eine Hemmung der Phagozytose (124). Insgesamt führt die Steroidgabe über die Hemmung der Leukozytenmigration, Neovaskularisation, Granulation und Kollagensynthese zu einem verzögerten Aufbau des Granulations- und Kollagengewebes. Daraus resultiert eine gestörte Wundkontraktion und unzureichende Festigkeit des Narbengewebes (60, 125, 126).

In der Krebstherapie eingesetzte zytostatisch wirksame Medikamente, wie beispielsweise Hydroxyurea oder Methotrexat, führen ebenfalls zur verzögerten Wundheilung bis hin zur Entstehung von Ulcera (2, 54, 127). Speziell Hydroxyurea, dass in der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen seine Anwendung findet, kann eine Hyperpigmentierung und Ulzeration der Haut mit ähnlichem Erscheinungsbild wie bei der CVI hervorrufen (128-131). Diese höchst the-

rapieresistenten schmerzvollen Ulcera treten allerdings erst 2-15 Jahren nach der Erstbehandlung auf und erfordern oft einen Therapieabbruch (24).

Es wird außerdem vermutet, dass eine antihypertensive Therapie mit Beta-Blockern über einen vasokonstriktorisches Effekt einen störenden Einfluss auf die Wundheilung nimmt (24, 132).

In der Transplantationschirurgie verwendete immunsuppressiv wirkende Substanzen führen im Tierversuch bei der Anwendung hoher Dosen ebenfalls zu einer Verzögerung der Wundheilung (60, 133). Der Einsatz ionisierender Strahlung in der Krebstherapie führt in manchen Fällen zu irreversiblen chronischen Strahlenschäden gesunden Gewebes (60). Eine große Rolle in der Entstehung dieser strahleninduzierter Wundheilungsstörungen scheint dabei eine Hemmung der Fibroblastenproliferationsfähigkeit und Störung der Fibroblastenaktivität im Zuge der Wundheilung zu spielen (134, 135). Auch Antikoagulantien stehen im Verdacht, einen negativen Einfluss auf die Wundheilung auszuüben (109).

**Zusammenfassend:** Die Wundheilung ist ein vierphasiger Prozess, welcher grob zusammengefasst Hämostase, Inflammation, Proliferation und Modulation des neu entstandenen Narbengewebes umfasst. Die koordinierte Interaktion beteiligter Zellen und Moleküle stellt eine hoch komplexe Herausforderung für den Organismus dar. Eine Vielzahl an physiologischen Ereignissen und Umwelteinflüssen kann eine Abweichung des normalen Ablaufs der Heilungskaskade bewirken, wodurch es zur Verzögerung des Wundschlusses und zur Entstehung einer chronischen Wunde kommt. Akute und chronische Wunden unterscheiden sich grundlegend in ihrer Pathophysiologie. Die beteiligten Zellen im Wundgebiet der akuten Wunde entsprechen einem langlebigeren und vor Apoptose geschützten Phänotyp. Im Zuge der Entstehung chronischer Wunden kommt es zudem zur fortschreitenden Beschädigung der Gewebematrix und dem schwindenden Einfluss von Wachstumsfaktoren. Diese werden entweder in inadäquaten Mengen synthetisiert, in ihrer Wirkung gehemmt oder zu schnell abgebaut. Die Verlängerung der Entzündungsphase und der Versuch der Wiederherstellung normalen Gewebes führt schließlich durch dynamische Umbauprozesse in der Wundumgebung zur fortlaufenden Degeneration der Gewebematrix (136). Bei der verzögerten Wundheilung überwiegen durch verschiedenen Störfaktoren insgesamt katabole Stoffwechselprozesse, die zur Zerstörung von Gewebe, Wachstumsfaktoren und deren Rezep-

toren führen (67). Die häufigsten Ursachen für die Entwicklung eines chronischen Ulcus cruris sind die CVI, Diabetes mellitus und die mechanische Druckeinwirkung beim Dekubitus (73).

## **6 Diagnose**

### **6.1 Grundlagen der Diagnostik**

#### **6.1.1 Anamnese**

In der Anamnese sollte sowohl die Bestandsdauer des Ulcus als auch Erstmanifestation und das Vorkommen von Rezidiven abgeklärt werden. Das Fehlen von Schmerz gibt einen Hinweis auf ein zugrundeliegendes neuropathisches Geschehen. Das Vorliegen von systemischen Grunderkrankungen (Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis usw.) muss erhoben und die Krankengeschichte bezüglich vorangegangener Traumata, tiefer Beinvenenthrombosen (TVT) oder früheren Varizenbehandlungen vervollständigt werden (137). In der Anamnese sollte aber auch nach Risikofaktoren des Ulcus cruris wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Mobilität und vorangegangenen Vaskulitiden gefragt werden (138, 139). Bei Verdacht auf eine arterielle Durchblutungsstörung ist die Frage nach den Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen, Alkohol, Hyperlipidämie, Hypertonus, Übergewicht und Alter zu stellen. Zusätzlich muss nach einer Verminderung der Gehstrecke gefragt werden (74).

#### **6.1.2 Physische Untersuchung**

Den ersten Hinweis auf eine bestimmte Grunderkrankung in der physischen Untersuchung gibt die Lokalisation des Ulcus. Das Ulcus cruris venosum liegt typischerweise an der distalen unteren Extremität, im Bereich der medialen und lateralen Sprunggelenksregion. Das Ulcus cruris arteriosum manifestiert sich hingegen bevorzugt an der dorso-lateralen Seite des Unterschenkels oder tritt als Gangrän an den Zehen in Erscheinung. Das diabetische Ulcus tritt in erster Linie an den druckbelasteten Stellen, vor allem an den distalen Metatarsalgelenken in Erscheinung (24, 137).

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Lokalisation des Ulcus cruris in Abhängigkeit der Ätiologie.

**Tabelle 8 Lokalisation – Differentialdiagnose mod. nach London et al. (137)**

Lokalisation - Differentialdiagnose		
Lokalisation	venös	nicht-venös
<u>Proximaler Unterschenkel</u>	5 %	8%
<u>Distaler Unterschenkel</u>	87 %	43%
<u>Fuß</u>	8%	49%

Die physische Untersuchung der unteren Extremität muss die Palpation der Fußpulse sowie die Bewertung des Hautkolorits und der Hauttemperatur beinhalten, um eine Ischämie oder ascendierende Infektion ausschließen zu können. Hinweise auf die venöse Hypertension geben Varizen, Knöchelödeme, Ekzem, Atrophie blanche Areale und Dermatoliposklerose (24, 137). Bei Diabetikern mit Sensibilitätsverlust ist es sinnvoll, durch den Semmes-Weinstein-Monofilament-Test das Ausmaß der peripheren Neuropathie und die Reizschwelle des Vibrationsempfindens mit dem Biothesiometer zu bestimmen (140-142).

Aufwendige und spezielle diagnostische Maßnahmen werden aber erst notwendig, wenn das Ulcus ein ungewöhnliches klinisches Erscheinungsbild aufweist, die Therapie erfolglos bleibt oder die Routinelaborparameter Abnormitäten zeigen (24).

#### **6.1.2.1 Besonderheiten des Ulcus cruris venosum**

In der physischen Untersuchung können vor allem die Lokalisation und das äußere Erscheinungsbild des Ulcus einen Hinweis auf die Grunderkrankung geben. Das Ulcus cruris venosum erstreckt sich typischerweise vom Innen- oder Außenknöchel aufwärts bis zur Mitte des Unterschenkels (41). Eine Lokalisation lateral des distalen Unterschenkels oder am Fuß ist bei venöser Komponente ebenfalls möglich, kommt aber seltener vor (16). Normalerweise ist der Wundgrund von Granulationsgewebe und einem Fibrinbelag bedeckt. Ein rezidivierendes Auftreten des Ulcus in derselben Region liefert ebenfalls einen Hinweis auf eine venöse Genese und ist oft durch Narbenbildung erkennbar. Typische Begleiterscheinungen beim Ulcus cruris venosum sind Varikosität, Unterschenkelödeme und Dermatoliposklerose (41). Das venöse Ulcus cruris entsteht nie in vollkommen unauffälliger Haut, sondern ist meistens in einer hyperpigmentierten ekzematösen Region mit Zeichen der CVI lokalisiert (16). Schmerzen sind beim venösen Unterschenkelgeschwür häufig vorhanden (139).

### **6.1.2.2 Besonderheiten des Ulcus cruris arteriosum**

Ab dem komplizierten Fontaine Stadium II kann es nach vorangegangenen Trauma zur Entstehung eines Ulcus cruris kommen. Die typischen Symptome der CVI fehlen, außer es handelt sich um ein Ulcus cruris mixtum. Bei Patienten mit Ulcus cruris arteriosum sind oft starke Schmerzen vorhanden (16, 143). Typischerweise können bei einer arteriellen Grunderkrankung Hautnekrosen erkennbar sein. Das Ulcus cruris hypertonicum (Martonell Ulcus) entsteht beispielsweise durch eine subkutane Arteriosklerose, die zu rasch nekrotisierenden Hautveränderungen führt (24, 132).

### **6.1.2.3 Besonderheiten des Ulcus cruris mixtum**

In den meisten Fällen entsteht ein Ulcus cruris mixtum aufgrund der CVI, wobei eine gleichzeitig vorliegende pAVK zu einem komplizierteren Heilungsverlauf führt. Das Ulcus cruris mixtum weist in der Wundumgebung die typischen trophischen Hautveränderungen der CVI mit eventuell zusätzlich nekrotischen Bereichen auf (16).

### **6.1.2.4 Besonderheiten beim diabetischen Fußulcus**

Diabetiker entwickeln sehr häufig eine periphere Neuropathie, die über den Sensibilitätsverlust und die Degeneration der Fußmuskulatur zur Entstehung von Ulcera an druckbelasteten Fußregionen führt (16, 144, 145). Einerseits gilt Diabetes mellitus als Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK, andererseits kommt es durch die diabetische Mikroangiopathie der kleinen Gefäße in den Zehen zur Ausbildung von Nekrosen, verbunden mit dem hohen Risiko von bakteriellen Infektionen bis hin zur Entwicklung einer diabetischen Gangrän (16, 146, 147). Durch die Fußdeformität und Umverteilung des Druckes bei Belastung entsteht ein typischerweise hyperkeratotischer Randwall, der dann diagnostisch für ein neuropathisches Ulcus ist. Bei Fehlen dieses pathognomonischen Phänomens sollte das Ulcus durch eine differentialdiagnostische Hautbiopsie weiter abgeklärt werden. Bei der Necrobiosis lipoidica kommt es beispielsweise durch inflammatorische Prozesse zu granulomatösen Hautveränderungen, die oft mit Diabetes mellitus assoziiert sind (16, 148).

### **6.1.2.5 Besonderheiten des Dekubitus**

Ein Druckulcus entsteht aufgrund der dauerhaften Kompression weichen Gewebes zwischen einer knöchernen Prominenz und einer harten externen Oberfläche bei Immobilität des Patienten. Prädisponierte Stellen sind Ferse und Knöchel, gefolgt von der Sakral- und Beckenregion (Trochanter major), Schulterblättern und Hinterhaupt. Risikofaktoren für das Entstehen dieser Läsionen sind unter anderem Inkontinenz, männliches Geschlecht, schlechter Ernährungszustand, Störung der Hautbarriere, Diabetes mellitus und pAVK (149, 150).

### **6.1.3 Weiterführende Diagnostik**

#### **6.1.3.1 Apparative Evaluierung des Gefäßstatus**

Therapiestrategien, die allein auf eine Senkung des venösen Hypertonus abzielen, erbringen beispielsweise bei einer gleichzeitig bestehenden pAVK nicht den erwünschten Erfolg. Sind die Fußpulse in der physischen Untersuchung nicht tastbar, sollte die Bestimmung des „Ankle-Brachial-Index“ (ABI) erfolgen (139). Bei Gesunden ergibt die Messung normalerweise einen Wert von  $>1,0$ , wobei ein Wert von  $<0,9$  einen Hinweis auf eine pAVK gibt (2, 151). Besteht der Verdacht auf ein Ulcus cruris venosum mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine pAVK sollte prinzipiell die ABI Messung erfolgen, um die Durchführbarkeit der Kompressionstherapie zu überprüfen (137).

Den nächsten Schritt der Basisdiagnostik vaskulärer Erkrankungen stellt die farbkodierte Duplexsonographie dar (2, 16). Diese Untersuchungsmethode ermöglicht beispielsweise den Nachweis einer venösen Obstruktion oder Venenklappeninsuffizienz und die Planung von weiteren kausalen Therapien (139, 152). Die erweiterte Venendiagnostik kann die selten angewandte digitale Photoplethysmographie (DPPG), die Lichtreflexrheographie (LRR) und/oder die Venenschlussplethysmographie beinhalten (2, 139).

Bei einem abnormen arteriellen Befund mit einer entsprechenden pAVK-Symptomatik wäre der nächste erweiterte diagnostische Schritt, nach der farbkodierten Duplexsonographie, beispielsweise die Anwendung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) mit einer eventuell gleichzeitigen perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA). Als weiterführende diagnostische Verfahren zur invasiven Evaluierung des arteriellen Gefäßstatus stehen auch die computertomogra-

phische Angiographie (CTA) sowie die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) zur Verfügung (2, 139).

### **6.1.3.2 Labor**

Das Routinelabor bei Patienten mit Ulcus cruris sollte Blutbild, Differentialblutbild, Nieren- und Leberwerte, Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Serumglukose, HbA1c, Blutfette, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Gesamteiweiß, Eisen, und Hämoglobin beinhalten (2, 24). Die Bestimmung von zirkulierenden Immunkomplexen, antinukleären Antikörper (ANA), antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA), Kryoglobulinen, Homocystein, APC-Resistenz, Protein C, Protein S, Paraproteinen, Rheumafaktoren, Spurenelementen und Vitaminen wird erst bei speziellen Fragestellungen notwendig (2).

### **6.1.3.3 Biopsie**

Die Biopsie kann bei einem Ulcus cruris unklarer Genese, einem langwierigen Verlauf oder einem auffälligen Erscheinungsbild notwendig werden. Differentialdiagnostisch ist die Hautbiopsie die wichtigste Maßnahme um einen malignen und semimalignen Tumor wie beispielsweise ein exulzierendes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom auszuschließen (16). Diese Tumoren neigen auch dazu, im Rahmen eines komplizierten Verlaufs eines Ulcus cruris, wahrscheinlich aufgrund der andauernd erhöhten Zellteilungsrate im Wundgebiet, zu entstehen (153-156).

### **6.1.3.4 Abstrich**

Zeigt ein Ulcus cruris unter optimaler Therapie keine Verbesserung, muss an die Möglichkeit einer bakteriellen Infektion gedacht werden. Ein über 2cm großer erythematöser Randsaum der Wunde ist zwar ebenfalls verdächtig auf eine Infektion, muss aber differentialdiagnostisch von einer Stauungsdermatitis oder allergischen und toxischen Kontaktdermatitis abgegrenzt werden. Bei einem systemischen Entzündungsgeschehen sind serologisch ein erhöhtes CRP und eine Leukozytose nachweisbar (2). Die Bakteriendichte von  $>10^3$  Bakterien pro Gramm Gewebe gilt ebenfalls als Nachweis einer Infektion (77, 157).

Die Mehrheit der Bakterien beim Ulcus cruris sind gram-positiv wie beispielsweise Staphylokokkus aureus. Aber auch gram-negative Erreger wie Pseudomonas aeruginosa kommen immer häufiger bei Patienten vor (158, 159). Eine mykologi-

sche oder virologische Untersuchung kann bei Patienten mit Ulcus cruris ebenfalls notwendig sein (2).

#### **6.1.3.5 Epikutantestung**

Bei 60-80% der Patienten mit chronischem Ulcus cruris entwickelt sich eine Kontaktsensibilisierung auf verschiedene Lokalthérapeutika. Wahrscheinlich gelangen bestimmte Allergene durch die gestörte Hautbarriere in tiefere Gewebeschichten, wodurch es leichter zur Entwicklung allergischer Hautreaktionen kommt. Zusätzlich begünstigen ein hoher Fettgehalt des Arzneimittels, die Applikation in Form von Okklusionsverbänden und eine lange Einwirkzeit die Entwicklung von Kontaktallergien (2). Bei Verdacht auf eine zusätzliche Verzögerung der Wundheilung sollte bei jedem Patienten das Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung mittels Epikutantestung überprüft werden (2, 160). Als häufigste Kontaktallergene gelten Salbengrundlagen von Wollwachstyp, Aminoglykosid-Antibiotika und Perubalsam (2).

## **7 Therapie**

Eine erfolgreiche Therapie beim Ulcus cruris ist durchaus möglich. Allerdings muss der Patient immer im Zusammenhang mit seiner gesamten Krankengeschichte und in seinem psychosozialen Umfeld gesehen werden (109). Die Patienten-Compliance stellt, besonders beim Ulcus cruris venosum, einen nicht zu unterschätzenden Faktor für die regelrechte Wundheilung dar und ist abhängig von ästhetischen, kosmetischen, physischen und finanziellen Aspekten sowie dem Bildungsgrad des Patienten (161). Die Grundvoraussetzung für den Therapieerfolg sind die richtige Diagnosestellung und in weiterer Folge die Behandlung der Grunderkrankung und Behebung möglichst aller sich negativ auf die Wundheilung auswirkenden Faktoren (59). Vor allem das venöse Ulcus cruris stellt aufgrund seiner oft schlechten Heilungstendenz eine therapeutische Herausforderung dar (159) und ist nur durch die konsequente externe Kompressionstherapie in Kombination mit einer geeigneten Wundauflage erfolgreich (162, 163).

Im folgenden Teil dieser Diplomarbeit wird hauptsächlich ein Augenmerk auf die Grundlagen der lokalen Wundtherapie und die wichtigsten kausalthérapeutischen Maßnahmen bei den häufigsten Grunderkrankungen gelegt. Aufgrund der breitge-

fächerte Ätiologie des Ulcus cruris würde sonst der inhaltliche Rahmen überschritten werden.

## **7.1 Lokale Wundtherapie**

Als Standardtherapie des Ulcus cruris gilt die phasenadaptierte feuchte Wundtherapie, die positive Effekte auf alle Phasen der Wundheilung ausübt und einen schmerzarmen/atraumatischen Verbandwechsel ermöglicht. Das feuchte Wundmilieu begünstigt sowohl das physikalische Debridement mit saugfähigen Verbänden ohne Zerstörung kompetenter Immunzellen als auch die Granulation, Zellteilung und Migration (109). Die Wundaufgabe muss dafür vor allem folgenden Anforderungen entsprechen (14):

- Gute Saugfähigkeit bei ausreichendem Feuchtigkeitserhalt
- Linderung von Schmerz und Juckreiz
- Nicht-irritatives oder hypoallergenes Material
- Atraumatischer Verbandwechsel
- Nicht-adhäsive Materialeigenschaften
- Gewährleistung eines freien Gasaustausches
- Schutz vor physikalischen, mikrobiellen und chemischen Störfaktoren
- Einfache Applikation

### **7.1.1 Moderne Wundaufgaben**

#### **7.1.1.1 Aktivkohle**

Bei dieser Wundaufgabe handelt es sich um ein Gewebe aus Aktivkohle mit bakteriziden, toxin- und geruchsbindenden Eigenschaften. Sie wird in die Wunde eingelegt, mit Kompressen fixiert und eventuell bei trockenen Wundverhältnissen befeuchtet. Aktivkohle wird vor allem bei stark nässenden, bakteriell infizierten Wunden sowie im palliativen Bereich bei übelriechenden exulzerierten Neoplasien angewandt (2, 164, 165).

#### **7.1.1.2 Alginat**

Alginatkompressen bestehen aus einem Faserverband aus Rot- und Blaualgenextrakten. Bei Kontakt mit dem Wundexsudat wandeln sich die Salze in ein feuchtes Hydrogel um, das in der Lage ist, Bakterien und Gewebenekrosen zu isolieren und je nach Präparat Kalzium, Zink oder Mangan in den Wundbereich abzugeben.

Aufgrund ihrer blutstillenden Eigenschaften können Alginatkompressen bei blutenden Wunden, wie beispielsweise nach einem chirurgischen Debridement, aber auch bei stark verschmutzten oder bakteriell infizierten Wunden eingesetzt werden (2, 164, 165).

#### **7.1.1.3 Hydrofasern**

Hydrofaserverbände beinhalten makromolekulare Natriumcarboxymethylcellulose und wandeln sich nach der Absorption des Wundsekrets in ein formstabiles Hydrogel um. Ein Hydrofaserverband darf den Wundrand überlappen, da er keine Flüssigkeit abgibt, sondern nur vertikal aufnimmt. Deshalb kann er auch bei einem mazerierten Wundrand angewandt werden. Er eignet sich gut für die Versorgung stark nässender Wunden und wird zusätzlich mit einem Sekundärverband abgedeckt (2, 164, 165).

#### **7.1.1.4 Hydrogele**

Hydrogele werden mit einer Tube oder Spritze oder in Form von Gelplatten in die Wunde eingebracht. Sie bestehen hauptsächlich aus Wasser sowie gelbildenden und in manchen Fällen benetzenden Substanzen, die dann sowohl Feuchtigkeit absondern als auch in geringen Mengen aufnehmen können. Hydrogele fördern das autolytische Debridement und die Granulation und können gut mit anderen Wundauflagen kombiniert werden. Das Gel sollte durch einen Folienverband oder mit imprägnierten Gazen überdeckt werden. Die Gelplatte sollte über den Wundrand hinaus angebracht werden (2, 164, 165).

#### **7.1.1.5 Hydrokolloide**

Hydrokolloidverbände bestehen aus einer selbstklebenden und mit stark quellenden Partikeln versehenen Masse, die von einem Polyurethanfilm überzogen ist. Unter der Aufnahme von Wundsekret bildet sich ein visköses Gel aus, durch das ein feuchtes (semi-)okklusives Wundmilieu geschaffen wird. Hydrokolloidverbände sind dazu in der Lage, Fibrinbeläge aufzulösen, und fördern die Granulation. Als Paste sind Hydrokolloide gut mit anderen Wundauflagen kombinierbar (2, 164, 165).

#### **7.1.1.6 Imprägnierte Gazen**

Fasernetze mit einer Beschichtung aus Salbe, Fett, Hydrokolloid oder Silikon werden als imprägnierte Gazen bezeichnet und können auf Grund ihrer nicht-adhäsiven Eigenschaften gut als Unterlage für verschiedene Wundauflagen verwendet werden. Durch ihre Gitterstruktur ermöglichen sie den ungestörten Sekretabfluss (2, 164, 165).

#### **7.1.1.7 Schaumstoffkompressen**

Diese Wundauflagen bestehen aus Polyurethanschaum, nehmen Wundsekret auf und erhalten gleichzeitig ein feuchtes Wundmilieu. Schaumstoffkompressen werden nach dem Debridement in jeder Phase der Wundheilung und besonders bei stark nässenden Wunden eingesetzt (2, 164, 165).

#### **7.1.1.8 Silber**

Silberionen sind entweder fest an Trägermaterialien wie beispielsweise Polyurethanschaum, Alginate oder Hydrofasern gebunden oder lösen sich bei Kontakt mit dem Wundsekret ab und gelangen auf diese Weise direkt in die Wunde. Silber weist eine bakterizide Wirkung ohne relevante Resistenzbildungen auf. Gerade bei resistenten Bakterienspezies wie MRSA ist daher die Applikation einer silberhaltigen Wundauflage indiziert (2, 164, 165).

### **7.1.2 Bioaktive Wundauflagen**

#### **7.1.2.1 Hyaluronsäure**

Dieses Mucopolysaccharid kann als Mikrogranulat, Creme oder Faserkomresse appliziert werden. Bei Kontakt mit dem Wundsekret wandelt sich das Präparat in ein Hydrogel um, aus dem die Hyaluronsäure freigesetzt wird. Trockene Wunden sollten daher regelmäßig angefeuchtet werden. Die Hyaluronsäure fördert vor allem die Granulation (2, 164, 165).

#### **7.1.2.2 Kollagen**

Kollagenprodukte vom Typ I können beispielsweise an einen Schwamm appliziert werden und sollen zur Bindung von Metalloproteinasen im Zuge der Inflammation führen. Diese Wundauflagen sollen eine granulationsfördernde, epithelisationsfördernde und blutstillende Wirkung besitzen (2, 164, 165).

### **7.1.2.3 Proteolytische Enzyme**

Zur Durchführung eines proteolytischen Debridements stehen eine Kollagenase-haltige Salbe sowie ein Streptokinase- und Streptodornase-haltiges Gel zur Verfügung. Nach Auftragen des jeweiligen Produkts wird ein Verband mit imprägnierten Gazen oder einer semipermeablen Folie angelegt (2, 164, 165).

### **7.1.2.4 Wachstumsfaktoren**

Rekombinante Wachstumsfaktoren werden entweder über eine mit Wachstumsfaktoren angereicherte Lösung, die Bindung von Wachstumsfaktoren an Verbandmaterialien oder mit Hilfe einer mit Wachstumsfaktoren angereicherten Transportmatrix der Wunde zugeführt (60).

Wachstumsfaktoren leiten in ihrer Funktion als Zellmediatoren die physiologischen Vorgänge im Wundheilungsprozess. Die positiven Effekte des „Granocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor“ (GM-CSF) auf den Wundheilungsverlauf wurden bereits nachgewiesen. GM-CSF fördert sowohl die Kerationzytenproliferation als auch die Differenzierung von Endothelzellen und Fibroblasten (159, 166).

Trotz verschiedener Studienergebnissen, die auf den positiven Effekt des Wachstumsfaktors CM-CSF in der Behandlung des Ulcus cruris venosum hinweisen, ist seine Anwendung im klinischen Alltag heutzutage obsolet (167, 168).

Gleiches gilt für den rekombinanten „Platelet-Derived Growth Factor“ (rPDGF-BB / Regranex®), der seine Wirkweise über die Replikation der während der normalen Wundheilung sezernierten Wachstumsfaktoren entfaltet und so zu einer erhöhten Produktion von Matrixbestandteilen und vermehrter Zellmigration führt (159, 169). Die positive Auswirkung des Wachstumsfaktors „Granocyte-Colony Stimulating Factor“ (G-CSF) auf die Differenzierung und Migration von neutrophilen Granulozyten ist ebenfalls bekannt (159). G-CSF kann sich auf diese Weise ebenfalls günstig auf den Verlauf chronischer Wunden auswirken (170).

Probleme in der Therapie chronischer Wunden mit Wachstumsfaktoren ergeben sich durch die geringe Halbwertszeit, den schnellen Abbau im Wundbett, die Absorption an extrazellulären Matrixbestandteilen, die schlechte Bioverfügbarkeit sowie den hohen Kostenaufwand (60, 171). Es bedarf daher noch weiterer Forschung und Entwicklung, um den Einsatz dieser bioaktiv wirksamen Substanzen in der Therapie des Ulcus cruris im klinischen Alltag zu etablieren (159).

### **7.1.2.5 Extrazelluläre Matrix**

Der therapeutische Einsatz von aus Schweinen gewonnener Dünndarmsubmukosa („Small-Intestinal-Submucosa“ / SIS) stellt ein Beispiel für die Verwendung von bioaktiven Materialien in der modernen Wundtherapie dar. Diese Schleimhaut verhält sich im Körper wie extrazelluläre Matrix und enthält Wachstumsfaktoren, welche die Proliferation und Differenzierung verschiedener Zelltypen bewirken (172). Im Tiermodell wurde der stimulierende Effekt von SIS auf die Neovaskularisation und Wundkontraktion nachgewiesen (173). Außerdem enthält SIS neben Wachstumsfaktoren auch Proteoglykane, Glykosaminoglykane und Fibronectin, welche positive Effekte auf die Wundheilung ausüben. Mostow et al. verglichen in diesem Zusammenhang die Wundtherapie mit SIS und dem Schaumverband Allevyn® über 12 Wochen. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Heilungsrate bei den Patienten die eine Behandlung mit SIS erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe (55% vs. 34%) (172).

### **7.1.2.6 Biotechnisch hergestelltes Hautäquivalent (HSE)**

Das biotechnisch hergestellte Zellersatzpräparat Apligraf® ist ein Beispiel für ein zweischichtiges allogenes Hautersatzverfahren bestehend aus einer epidermalen schützenden Zellschicht aus Keratinozyten sowie einer darüber liegenden dermalen Schicht, welche Fibroblasten und Typ I Kollagen enthält. Die beiden Zellschichten werden gemeinsam am Wundrand und Wundgrund aufgetragen und sezernieren Wachstumsfaktoren und andere Zytokine, welche die Wundheilung bei chronischen Ulcus cruris venosum unterstützen (159). Eine Studie von Falanga et al. kommt zu dem Ergebnis, dass Apligraf® mit zusätzlicher Kompressionstherapie schneller zum Wundschluss führt als die alleinige Kompressionstherapie (63% vs. 49%) (174). Patienten mit chronischem diabetischen Fußulcus weisen unter der Behandlung mit Apligraf® ebenfalls bessere Heilungsraten auf (175). Dermagraft® ist ein weiteres Hautersatzpräparat, das beim diabetischen Fußulcus angewandt wird. Durch die Applikation des „Fibroblast-Derived Dermal Substitute“ werden allogene Fibroblasten im Wundbett angesiedelt, die wiederum durch die Produktion von Wachstumsfaktoren und Zytokine die Wundheilung unterstützen (176). Eine zusätzliche Therapie mit Dermagraft® zur Standardtherapie führt bei Patienten mit diabetischem Fußulcus zu einer besseren Heilungsrate (177). Eine Studie von Omar et al. zeigt auch, dass eine Verbesserung

der Wundheilung beim Ulcus cruris venosum durch die zusätzlich Anwendung von Dermagraft® zur Kompressionstherapie zu erwarten ist (178).

### **7.1.3 Debridement**

Das Debridement chronischer Wunden dient der vollständigen Entfernung abgestorbenen Gewebes, Fibrin und Verbandresten. Es stellt die Voraussetzung für den physiologischen und zeitgerechten Ablauf der Wundheilung chronischer Wunden dar, indem es ein Wundmilieu erzeugt, in dem die akute Wundheilung induziert wird (109, 159, 179). Das Debridement führt zur Abnahme der bakteriellen Kontamination, der Hypoxie und geschädigten Matrix, wodurch die Zellmigration erleichtert wird (159, 180). Es schafft außerdem optimale Verhältnisse für die effektive Anwendung der zur Verfügung stehenden therapeutischen Mittel und weiterer Therapien (180). Wenn möglich sollte ein chirurgisches Debridement angestrebt werden. Alternativ stehen Autolyse, Biochirurgie, Hydrotherapie, Laser, osmotisches Debridement, proteolytische Enzyme oder Ultraschall zur Verfügung (2). Das konsequente Debridement in regelmäßigen Intervallen führt zu höheren Heilungsraten (181).

### **7.1.4 Antibiotische und antiseptische Therapie**

Bei einer bakteriellen Kontamination der Wunde unterscheidet sich, selbst bei einem MRSA-Nachweis, die Therapie nicht wesentlich von der phasenadaptierten feuchten Wundversorgung (182). Im Zuge des Verbandwechsels wird beim Ulcus cruris die topische Bakterieneradikation durch Wundspülung mit beispielsweise einer 0,9%igen Kochsalzlösung oder Ringerlösung angestrebt. Bei einer kritischen Bakterienbesiedelung stehen zytotoxische Antiseptika wie Octenidin und das nicht zytostatische Polyhexanid zur Wunddesinfektion zur Verfügung. Das jeweilige Antiseptikum kann jedoch versetzt in einem Hydrogel appliziert werden, um die Kontaktzeit zu erhöhen (157).

Aktuelle Leitlinien empfehlen nur bei Nachweis einer klinische relevanten Infektion die Durchführung einer systemischen Antibiotikatherapie (159). Es wird von einem prophylaktischen Antibiotikagebrauch bei Patienten mit kolonisierten Wunden abgeraten (183). Die routinemäßige Verwendung topischer Antibiotika ist aufgrund einer Verzögerung der Wundheilung, hohen Kontaktsensibilisierungs- und Resistenzbildungsrate ebenfalls nicht empfohlen (2, 183). Lokale Infektionen können durch die orale Verabreichung von Antibiotika wie Flucloxacillin, Clindamycin,

Amoxicillin plus Clavulansäure, Cefalexin, Ciprofloxacin oder Kombinationen beherrscht werden. Bei Infektionen mit Systemzeichen kommt eine intravenöse Therapie mit Ceftazidim, Imipenem-Cilastatin, Piperacillin-Tazobactam, Vancomycin, Flucloxacillin, Gentamicin und weitere Kombinationen zur Anwendung (24). Die orale antibiotische Therapie ist für 7-14 Tage empfohlen, sofern sie auf das Weichgewebe begrenzt ist. Bei tiefer reichenden Infektionen bis hin zur Osteomyelitis ist eine vier- bis sechswöchige intravenöse antibiotische Therapie durchzuführen (159). Die klinische Datenlage lässt allerdings keine klare Empfehlung bezüglich eines speziellen Antibiotikums oder der Therapiedauer zu (184).

### 7.1.5 Adjuvante Therapie

#### 7.1.5.1 Medikamentös

**Pentoxifyllin:** Der nicht-selektive Phosphodiesterasehemmer Pentoxifyllin wird eigentlich in der Therapie der Claudicatio intermittens angewandt, da er die Plasaviskosität herabsetzt, die Thrombozytenzahl senkt und zur verbesserten Erythrozytendeformation führt. Zusätzlich besitzt das Medikament auch Eigenschaften, die sich positiv auf die Wundheilung auswirken. Pentoxifyllin wirkt beispielsweise der Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel entgegen und stimuliert die Kollagenaseproduktion (185). Studien haben gezeigt, dass Pentoxifyllin in der Behandlung des Ulcus cruris venosum bei zusätzlicher Anwendung zur Kompressionstherapie die Heilung begünstigt und sich auch ohne Kompressionstherapie günstig auf die Heilung auswirkt (186).

**Aspirin:** Layton et al. untersuchten in einer Doppelblindstudie mit 20 Patienten mit Ulcus cruris venosum den Effekt von Aspirin unter Kompressionstherapie auf die Heilungsrate. Es zeigte sich, dass die Heilungsrate bei den Patienten, die Aspirin erhalten hatten, im Gegensatz zur Placebogruppe signifikant höher war und sich der Arzneistoff auch positiv auf die Ulcusgröße auswirkte. Die Ergebnisse geben einen Hinweis auf das therapeutische Potential von Aspirin unter Kompressionstherapie. Die Gültigkeit dieser Hypothese erfordert allerdings die Durchführung weiterer klinischer Studien (187).

**Flavonoide:** Der positive Effekt von Flavonoiden auf die Ödementwicklung konnte ebenfalls nachgewiesen werden (188). Studien belegen außerdem, dass eine zusätzlich zur konventionellen Therapie angewandte orale Verabreichung von Flavonoiden (Dalfon® 500mg) die Heilung des Ulcus cruris venosum beschleunigt.

Der Einsatz dieser Substanzklasse stellt gerade bei großen Ulcera mit langsamer Heilungstendenz eine adjuvante Therapieoption beim *Ulcus cruris venosum* dar (189, 190).

#### **7.1.5.2 Physikalische Therapie**

Physikalische Therapieverfahren wie Ultraschalltherapie, Hydrotherapie und pH-Wert-Modulation wirken sich ebenfalls positiv auf die Wundheilung bei chronischen Wunden aus (191-194). Die Ultraschalltherapie zielt darauf ab, Mikroorganismen zu beseitigen, indem sie durch niedere Frequenzen die Oberflächenstrukturen der Bakterien schädigt (193). In einer Metaanalyse von Al-Kurdi et al. zeigt sich, eine signifikant verringerte Ulcusgröße und erhöhte Heilungsrate des *Ulcus cruris venosum* unter Ultraschalltherapie im Vergleich zur Standardbehandlung (192). Die Hydrotherapie dient hauptsächlich der Nekrosectomie im Rahmen des Debridements chronischer Wunden und der Bakterienelimination mittels verschiedener Spülflüssigkeiten (193). Burke et al. konnten in diesem Zusammenhang eine signifikant schneller Reduktion der Ulcusgröße unter adjuvanter Hydrotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen (191). Eine pH-Wert-Modulation wird in der modernen Wundtherapie ebenfalls eingesetzt, da ein niedriger pH-Wert, unter anderem über eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration in den Zellen, zu einer beschleunigten Abheilung führt und generell die Wundheilung begünstigt (194). Die in chronischen Wunden vorherrschenden alkalischen Wundverhältnisse hingegen schaffen optimale Bedingungen für die bakterielle Besiedlung und führen so zu einer weiteren Verzögerung des Heilungsprozesses (195). In einer Studie von Kurabayashi et al. konnte bereits durch die artifizielle Senkung des pH-Wertes der Haut bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Reduktion der Bakteriendichte nachgewiesen werden (196). Um die Wundheilung adjuvant mittels pH-Wert-Modulation beim *Ulcus cruris* positiv zu beeinflussen steht beispielsweise das Lokalthérapeutikum Cadesorb® zur Verfügung (197).

Zur physikalischen Therapie zählt ebenfalls, je nach dem Grad der Mobilitätseinschränkung des Patienten, ein intensives kontrolliertes Gehtraining, ein krankengymnastisches Training oder eine apparativ gestützte Mobilisierung. Die manuelle Lymphdrainage und die intermittierende pneumatische Kompression führen zusätzlich zur Kompressionstherapie zur Entstauung und können sich positiv auf die Wundheilung auswirken (14).

### 7.1.5.3 Hyperbare Oxigenierung

Bei der hyperbaren Oxigenierung inhaliert der Patient täglich in einer Kammer mit erhöhtem Druck (2-2,5atm) 100%igen Sauerstoff, wodurch der Sauerstoffgehalt des Blutes und in weiterer Folge der Sauerstofftransport zur Wunde gesteigert wird. Die Anwendung dieser Therapie beim diabetischen Fußulcus ist zwar gebräuchlich, allerdings sollte sie wegen der unsicheren Datenlage zum generellen Nutzen dieser Methode nur selektiv angewandt werden (198).

### 7.1.5.4 Unterdrucktherapie

Die Wirksamkeit einer adjuvanten Unterdrucktherapie ist vor allem für das diabetische Fußulcus belegt (199). Zur Wirksamkeit der Unterdrucktherapie (Vakuumtherapie) beim Ulcus cruris venosum liegen dagegen nur wenige Daten vor. Die Methode dient vorwiegend der Wundreinigung durch die Reduktion der bakteriellen Besiedelung, der Stimulation von Wachstumsfaktoren und der Neoangiogenese (159). In einer Studie von Vuerstaek et al. wurde die Vakuumtherapie mit der Standardwundversorgung unter Kompressionstherapie im Bezug auf die optimale Wundbettvorbereitung für eine Vollhauttransplantation bei Patienten mit chronischen Wunden verglichen. Es zeigt sich, dass eine ideale Wundbettvorbereitung unter Vakuumtherapie schneller erfolgt und der Gesamtabheilungszeitraum nach der Deckung geringer war. Die Vakuumtherapie fördert nämlich die Bildung des Granulationsgewebes und sorgt so für eine optimale Wundbettvorbereitung für die chirurgische Deckung der Wunde (200).

**Zusammenfassend:** Obwohl moderne Wundauflagen die Heilungsrate beim Ulcus cruris venosum verbessern können, ist die Wahl eines bestimmten Wundtherapeutikums in erster Linie abhängig von einer leichten Applikationsart, dem Tragekomfort für den Patienten, der Absorptionsleistung des Präparats und dem Kostenaufwand (163). Zukunftsperspektiven in der Wundbehandlung sind die Stammzelltherapie, die Genterapie beispielsweise zur Förderung der Angiogenese, die Matrixmodulation zur Inhibierung der überschüssigen proteolytischen Aktivität chronischer Wunden sowie die Modulation der Entzündungsreaktion durch den Einsatz von Entzündungsmediatoren wie Interleukinen oder die Elimination von ROS durch Radikalfänger wie Allopurinol oder Dimethylsulfoxyd (60).

## 7.2 Kausaltherapie

### 7.2.1 Kompression

Die Kompressionstherapie gilt als Goldstandard in der Therapie des venösen Ulcus cruris (137, 139, 159). Sie bildet mit einer gleichzeitigen Bewegungstherapie die Grundlage der nicht invasiven Therapie des Ulcus cruris venosum und kann mit invasiven Maßnahmen kombiniert werden (14). Studien belegen, dass die Heilungsraten bei Patienten mit einfacher Wundtherapie unter gleichzeitiger Kompressionstherapie höher ausfallen (201-203).

Die Kompressionstherapie mit Kompressionsverbänden, Kompressionsstrümpfen oder intermittierender apparativer Kompressionstherapie unterstützt sowohl die Venenfunktion als auch das Lymphdrainagesystem und führt zu einer Erhöhung der venösen Strömungsgeschwindigkeit bei Patienten mit CVI (2, 159, 204). Wichtigstes Ziel der Kompressionstherapie ist die Reduktion der Ödembildung, wodurch eine Verbesserung der Hautdurchblutung und der Lymphdrainage erfolgt (2, 159, 205).

Beidler et al. stellten fest, dass sich die Kompressionstherapie außerdem unterstützend auf die Wundheilung auswirkt, indem sie zur verminderten Freisetzung proinflammatorischer MPs führt (206). Außerdem kommt es unter Kompressionstherapie über erhöhten fibrinolytischen Aktivität im Wundgebiet zur Begünstigung des Debridements (2, 207).

Patienten mit Ulcus cruris venosum profitieren am meisten von einem im Knöchelbereich applizierten Druck von 30-40mmHg (159, 208, 209). Durch die Kompressionstherapie entsteht sowohl ein permanenter Ruhedruck als auch einen intermittierender Arbeitsdruck. Letzterer entsteht nur bei Bewegung durch die Kontraktion des Muskels gegen den Widerstand des Kompressionsverbandes. Zu den verschiedenen Kompressionssystemen zählen Kompressionsverbände (Kurz- oder Langzug-Bandagen), Mehrlagenverbandsysteme (zwei- bis vierlagig) und Kompressionsstrümpfe. Zusätzlich können wirkungsverstärkende Druckpolster eingesetzt werden (2).

Kompressionsstrümpfe werden bei Ulcus cruris venosum vorwiegend zur Rezidivprophylaxe verwendet (210, 211). Die Patienten-Compliance stellt einen wichtigen Faktor für den Therapieerfolg dar, weshalb immer die höchste Kompressionsklasse gewählt werden sollte, die vom Patienten noch gut toleriert wird (161, 210).

Als absolute Kontraindikationen für die Kompressionstherapie gelten eine pAVK, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, septische Phlebitis oder ein Phlegmasia coerulea dolens (14). Die Kompressionstherapie in Kombination mit Bewegung führt in einer Studie sogar bei 70% der Patienten innerhalb eines halben Jahres zur Abheilung des Ulcus cruris venosum. Bewegung ist neben der Patienten-Compliance daher der wichtigste Faktor für den Therapieerfolg (212). Bewegung fördert nicht nur die Neoangiogenese, sondern beugt auch einer Muskelatrophie vor und stärkt so die Funktion der Muskelvenenpumpe (2). Darüber hinaus steigert körperliche Aktivität die Lebensqualität der Patienten, indem sie zur Verminderung von Schmerzen und Ödembildung führt (212).

### **7.2.2 Chirurgie**

Die operative Therapie des Ulcus cruris venosum setzt sich aus vier Therapieoptionen zusammen – mod. übernommen von Gallenkemper et al. (14):

1. Sanierung insuffizienter epifaszialer Venenabschnitte und transfazialer Verbindungen:

Zur Sanierung der Insuffizienz des oberflächlichen Venensystems aufgrund einer primären Varikose, Varikose in Folge des postthrombotischen Syndroms oder Rezdivarikose, stehe die Ligatur der Varizen und/oder deren Entfernung oder Embolisation mit Hilfe der Sklerotherapie zur Verfügung. (14). Die operative Therapie des oberflächlichen Venensystems beim Ulcus cruris venosum umfasst außerdem die hämodynamisch bedeutende Sanierung der insuffizienten Perforansvenen, insbesondere bei Insuffizienz der unteren Cockett-Venen, da diese den hohen Druck auf die darüber liegende Haut weiterleiten. Perforansvenen können einerseits durch eine Perforansdissektion mit oder ohne paratibialer Fasziotomie operativ entfernt, andererseits alternativ durch endovenöse Techniken (Schaumsklerosierung, Laser- oder Radiofrequenztherapie) verödet werden (14, 24, 213).

2. Rekonstruktion und Transplantation von Venenklappen des subfaszialen Venensystems:

Die operative Wiederherstellung zerstörter Venenklappen ist nicht immer eine Therapieoption und zählt auch nicht zu den Routineverfahren in der Behandlung des venösen Hypertonus (214). Prinzipiell führen Verfahren zur Rekonstruktion des tiefen Venensystems zu größeren Therapieerfolgen

beim Ulcus cruris venosum in Folge einer primären Leitveneninsuffizienz als bei postthrombotisch bedingten sekundären Ulcera (14).

3. Lokale operative Therapieverfahren:

Die suprafasziale Nekrosektomie (Shave-Therapie) mit gleichzeitiger Spalthaut-Deckung stellt eine rein symptomatische Therapieoption dar und findet deshalb nur bei therapieresistentem Ulcus cruris ihre Anwendung (14, 215). Zur lokalen chirurgischen Ulcustherapie zählen außerdem die Ulcusexzision (Homans-Operation) sowie das chirurgische Debridement, welches in dieser Diplomarbeit schon ausführlich im Kapitel „Lokaltherapie“ beschrieben wurde (14).

4. Paratiabiale Fasziotomie:

Die paratiabiale Fasziotomie erzielt ihre Wirkung einerseits über die Durchtrennung der Perforansvenen, andererseits führt sie zur Druckentlastung der tiefen Muskelkompartimente. Der Einfluss des erhöhten intrafaszialen Drucks bei Therapieresistenz des Ulcus cruris venosum wird allerdings kontrovers gesehen (14).

Idealerweise erfolgt bei einem chirurgischen Eingriff gleichzeitig ein radikales Debridement und in manchen Fällen die aufwendige Deckung mit einem Spalthauttransplantat (24).

Die Behandlung des Ulcus cruris arteriosum erfordert bei ausgeprägten arteriellen Verschlüssen entweder die chirurgische Intervention in Form einer Bypass-Operation oder eine Ballondilatation mit eventuell kombinierter Thrombolyse und Stenting (24, 216).

## **8 Prognose**

Die rezidivfreie Heilungsrate für das Ulcus cruris unterschiedlicher Genese beträgt in einer Untersuchung von Nelzen et al. nach 5 Jahren nur 58%. Bei 38% der Patienten kommt es zur Entwicklung einer chronischen Wundheilungsstörung oder Rezidiven. Eine Amputation der unteren Extremität wird in dieser Untersuchung in etwa 4% beschrieben. Insgesamt weist das Ulcus cruris eher schlechte vollständige Heilungstendenzen auf. Bei Patienten mit venöser Grunderkrankung ist nach 5 Jahren sogar nur bei 44% von einer rezidivfreien Heilung auszugehen (217).

Allgemein wird in der Literatur die Rezidivrate des Ulcus cruris venosum mit

50-70% angegeben (42, 163, 208, 218). Am häufigsten kommt es innerhalb der ersten drei Monate nach der Heilung bei 26-69% der Patienten zum Wiederauftreten eines Ulcus, selbst unter Kompressionstherapie (42, 210). Allerdings muss man davon ausgehen, dass die Rezidivrate bei Patienten ohne Kompressionstherapie nach 3 Jahren bei 100% liegen würde (2, 210, 211).

Die Mehrheit der Patienten mit Ulcus cruris venosum wird ambulant versorgt. Die Heilung erfolgt bei etwa 50% der Patienten innerhalb von 12 Wochen. In etwa 8% der Fälle besteht ein Ulcus cruris venosum länger als 5 Jahre (42, 55, 219).

In einer Untersuchung von 600 Patienten mit ätiologisch unterschiedlichen Ulcera cruris, durchgeführt von Callam et al., bestand ein Ulcus cruris durchschnittlich 9 Monate und bei 20% der Patienten sogar über 2 Jahre. Rezidive waren auch in dieser Untersuchung bei der großen Mehrheit der Patienten aufgetreten, wobei die 5-Jahres-Rezidivrate bei 66% lag (18).

Die große Mehrheit der Patienten mit Ulcus cruris wird ambulant, beim Hausarzt und/oder durch die Hauskrankenpflege versorgt. Der Autor Callam stellt fest, dass nur etwa 5% der Patienten in seltenen Fällen von chronischen Wundheilungsstörungen unklarer Genese und einem komplizierten Heilungsverlauf stationär versorgt werden (1).

Reeder et al. weisen darauf hin, dass eine therapeutische chirurgische Intervention (Spalthautdeckung) zwar den Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu einer konservativen Therapie (lokales Wundmanagement, Bettruhe und Schmerztherapie) verlängert, dafür aber schneller zum Wundschluss führt. Eine zusätzliche Unterdrucktherapie hat keine signifikante Auswirkung auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Wundschluss- oder Rezidivrate (78,9% vs. 81,5%). Rezidive treten durchschnittlich in 85,3% bei allen Therapieverfahren etwa zwei Monate nach der stationären Entlassung auf. Die Ätiologie des Ulcus cruris hat weder eine Auswirkung auf die Länge des Krankenhausaufenthalts noch auf die Wundschluss- oder Rezidivrate (42). Die meisten stationär behandelten Patienten mit Ulcus cruris weisen Risikofaktoren auf, die zu einer Verzögerung der Wundheilung führen. Dazu zählen langes Stehen, Dermatoliposklerose, vorangegangene TVTs, Adipositas und eine große Ausdehnung des Ulcus (42). Besonders bei Patienten mit einer CVI, bei denen ein mehr als zweijähriger Abstand zwischen dem Erstauftreten des Ulcus und der Krankenhausaufnahme liegt, besteht ein hohes Rezidivrisiko (220).

Gohel et al. zeigten, dass ein persistierender superfizieller venöser Reflux das Risiko des Wiederauftretens eines Ulcus erhöht (221). Deshalb sollte bei diesen Patienten zusätzlich zur Kompressionstherapie die chirurgische Korrektur des venösen Reflux mittels Schaumsklerosierung, endovenöser thermaler Ablation oder einer Venenoperation erfolgen. Auch wenn diese Eingriffe nicht unmittelbar zur Verbesserung des Wundheilungsergebnisses führen, verringert sich das Risiko von Rezidiven (42, 221).

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Rezidivraten beim Ulcus cruris in Folge des postthrombotischen Syndroms im Vergleich zum primär venösen Ulcus aufgrund des venösen Reflux. Die Rezidivbildung ist beim Ulcus cruris venosum nach einem Krankenhausaufenthalt außerdem unabhängig von der angewandten Behandlungsmethode. Die Krankenhausaufnahme erweist sich daher insgesamt bei diesen Patienten nicht als sinnvolle Therapiestrategie. In Zukunft sollte viel mehr Augenmerk auf die Erforschung und Prävention von Risikofaktoren der Rezidivbildung gelegt werden (42). Patienten mit Ulcus cruris venosum sollten nur im Rahmen eines komplizierten Heilungsverlaufs oder aufgrund von Faktoren, die zu einer verzögerten Wundheilung führen, stationär behandelt werden (208).

Nicht zuletzt sind der Verlauf und die Heilungsrate beim Ulcus cruris venosum abhängig vom psychosozialen Umfeld und der Compliance des Patienten. Moffatt et al. stellen bei der Analyse fest, dass eine fehlende Compliance in etwa 10-80% der Patienten gegeben ist. Die Compliance ist vor allem von kosmetischen, ästhetischen, physischen, finanziellen Aspekten sowie dem Bildungsgrad des Patienten abhängig (161).

## **9 Material und Methoden**

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 560 Patienten analysiert, die mit einem Ulcus cruris unterschiedlicher Ätiologie erstmals im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz in der dermatologischen Gefäßambulanz vorstellig waren. Der Beobachtungszeitraum bzw. die Nachbetreuung dieser Patienten wurde mindestens 5 Jahre lang anhand der vorhandenen Krankenakten verfolgt und endet im Jahr 2012.

Die Auswahl der Patienten erfolgte grundsätzlich nach der Vollständigkeit der Krankenakten, wobei von den ursprünglich 560 Patienten, die in dem beschriebe-

nen Zeitraum erstmals ambulant betreut wurden, im Zuge dieser Datensammlung bei 133 Personen ein Ausschluss erfolgte. Diese waren während des Beobachtungszeitraums nur einmalig an der dermatologischen Gefäßambulanz vorstellig und erfüllten somit das einzige Ausschlusskriterium dieser Studie. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig von Geschlecht, Alter, ethnischer Herkunft oder sonstigen Merkmalen.

Die Aufbereitung der Krankengeschichte der 427 tatsächlich in diese Studie eingeschlossenen Patienten im Alter zwischen 31 und 95 Jahren ergab schließlich eine Fallzahl von insgesamt 568 verschiedenen Ulcera cruris.

Nach Vorliegen des positiven Votums der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz konnte mit der retrospektiven Analyse unter Verwendung der (elektronischen) Krankenakten und Ambulanzkarten der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie begonnen werden.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, verschiedene Ulcera cruris hinsichtlich Ätiologie, Verlauf und Rezidivrate zu untersuchen. Die Ergebnisse sollten eine bessere Übersicht betreffend dieses klinischen Zustandsbildes in der vorwiegend steirischen Bevölkerung geben. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe und Rezidivraten von Ulcera cruris unterschiedlicher Ätiologie sollten auf diese Weise bessere Aussagen über den Verlauf und die Prognose des Ulcus cruris getroffen werden können. In der Literatur werden nämlich gerade bei der chronisch venösen Insuffizienz, als häufigste Ursache des Ulcus cruris, eher unterschiedlichen Abheilungsraten und eine hohe Rezidivrate beschrieben.

Hauptzielgrößen dieser retrospektiven Analyse sind die Verteilung der unterschiedlichen Diagnosen sowie der Verlauf dieser verschiedenen Ulcera cruris.

Zu diesem Zweck wurden mittels deskriptiver Statistik die Abheilungs- und Rezidivrate ermittelt, indem einerseits das Abheilungsdatum des primären Ulcus - falls nachvollziehbar - und im Falle eines Rezidivs das Datum der ersten darauffolgenden ambulanten Wiedervorstellung so konsequent wie möglich nachrecherchiert wurde.

Nebenzielgrößen dieser Analyse sind das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung sowie die bevorzugte Lokalisation der Ulcera. Letztere ist anhand einer groben Einteilung in linke oder rechte untere Extremität beschrieben. Es wurde versucht, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Ulcus an

einer bestimmten Körperseite und den verschiedenen Diagnosegruppen aufzuzeigen, wobei das venöse Ulcus mehrheitlich links zu erwarten war (222).

Es wurde außerdem die Alters- und Geschlechtsverteilung der 568 Fälle von *Ulcer a cruris* ermittelt, um die Ergebnisse von Studien die das *Ulcus cruris* häufiger bei Frauen beschreiben zu überprüfen, sowie das rasante Ansteigen der Prävalenz des *Ulcus cruris* ab etwa dem 65. Lebensjahr zu untermauern (15, 20, 52). Der Einfluss des Geschlechts auf die Häufigkeitsverteilung bestimmter Diagnosen ist ebenfalls Teil der Fragestellungen dieser Analyse.

Ein weiterer Teil der gesammelten Daten umfasst die anamnestisch erhobene Bestandsdauer der *Ulcer a cruris*. Diese beschreibt den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation des *Ulcus* und der Erstvorstellung an der dermatologischen Gefäßambulanz. In Anbetracht der stark variierenden Angaben zu dieser Zeitspanne, von akut bis jahrelang rezidivierend, wurde überprüft ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Diagnosegruppen und der Bestandsdauer besteht, um auf diese Weise ebenfalls einen Rückschluss auf den Verlauf von *Ulcer a cruris* unterschiedlicher Ätiologie ziehen zu können.

Die in den Ambulanzkarten beschriebene *Ulcus*größe zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der dermatologischen Gefäßambulanz stellt einen weiteren in diese Studie integrierten Datensatz dar. Im Zuge der statistischen Auswertung wurde der Einfluss verschiedener Diagnosen auf die *Ulcus*größe sowie der Einfluss der *Ulcus*größe auf die Abheilungsdauer überprüft.

Um die Auswirkung des Alters auf die Wundheilung zu beschreiben, wurde nach einer signifikanten Korrelation zwischen Patientenalter und Abheilungsdauer gesucht. In diesem Punkt war mit steigendem Patientenalter eine schlechtere Wundheilung und in weiterer Folge ein längerer Abheilungszeitraum zu erwarten (108).

Die Gegenüberstellung der unterschiedlichen Diagnosegruppen im Bezug auf Abheilungs- und Rezidivraten sowie die Länge des rezidivfreien Intervalls sollte ebenfalls der Beschreibung der unterschiedlichen Verläufe der *Ulcer a cruris* in dieser Untersuchung dienen. Dabei war ein signifikant häufigeres und schnelleres Rezidivieren des *Ulcus cruris venosum* und ein längerer Abheilungsdauer des *Ulcus cruris arteriosum* zu erwarten (217, 223).

Die Daten umfassen außerdem eine Auflistung der Risikofaktoren tiefe Beinvenenthrombose (TVT), Adipositas (AD), arterielle Hypertonie (HT) und Diabetes mel-

litus (DM), wobei die Art dieser Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Ulcusgröße und Abheilungsdauer dargestellt wurde.

#### Datenschutz:

Alle Patienten wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden - mit diesem Code versehen - in einer SPSS-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Dermatologie und Venerologie der Universitätsklinik Graz gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

#### Nutzen-Risiko Evaluierung:

Die eingeschlossenen Patienten hatten keinen direkten Nutzen von der Evaluierung. Da es sich allerdings um eine retrospektive Analyse ihrer Daten handelte war auch kein Risiko zu erwarten. Das einzig mögliche Risiko, das Bekanntwerden der sensiblen Patientendaten, wurde durch Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

Die Ergebnisse dieser Studie können als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen.

#### Statistische Analyse:

Die Hauptzielgrößen wurden mittels Krankenaktenrecherche analysiert und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für numerische Daten wurden - abhängig von der Verteilung - Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet.

Kategorische Daten werden als absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels des Kolmogorov-Smirnoff-Tests überprüft. Die Medianvergleiche wurden mit dem Kruskal-Wallis-H-Test durchgeführt. Kreuztabellen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz überprüft. Für die Korrelation nicht normalverteilter Daten wurde Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet.

## 10 Ergebnisse

### 10.1 Beschreibung der Ergebnisse

In dieser Untersuchung wurden 568 Fälle von Ulcera cruris analysiert. In Tabelle 9 ist die Geschlechterverteilung dargestellt. Diese ergibt, dass insgesamt 233 Fälle (41%) das männliche und 335 Fälle (59%) das weibliche Geschlecht betreffen.

Tabelle 10 beschreibt die Altersverteilung bei der Erstdiagnose. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 70 Jahre. Das Altersintervall reicht von 31 bis 95 Jahre.

Aus Tabelle 11 und Abbildung 1, welche die Diagnoseverteilung beschreiben, wird ersichtlich, dass 46,8% der Ulcera venös, 13,9% gemischt und 3,2% arteriell bedingt sind. Bei 20,2% der Ulcera bestehen „andere“ Diagnosen wie, posttraumatisch, diabetisch, vaskulitisch, hypertensiv oder medikamentös bedingten Ulcera. In 15,8% konnte keine klare Diagnose gestellt werden.

Die in Tabelle 12 und Abbildung 2 dargestellte Abheilungsrate beträgt 53,3%. In dieser Analyse konnte in 304 Fällen von 569 Ulcera cruris eine Abheilung im Verlauf nachvollzogen werden.

Bei 177 Ulcera cruris war die Ausbildung eines Rezidivs in den Krankenakten dokumentiert. Die aus diesen Daten berechnete Rezidivrate, die in Tabelle 13 und Abbildung 3 dargestellt wird, beträgt 31,2%.

In Tabelle 14 und Abbildung 4 wird überprüft, ob ein geschlechterspezifischer Unterschied in der Verteilung der Diagnosen besteht. Es konnte kein signifikant häufigeres Auftreten einer bestimmten Diagnose zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

Der Zusammenhang zwischen dem bevorzugten Auftreten der Ulcera cruris auf der linken oder rechten Körperseite und den Diagnosen wird in Tabelle 15 und Abbildung 5 dargestellt. In diesem Punkt konnte allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose und dem Auftreten des Ulcus cruris auf einer bestimmten Körperseite nachgewiesen werden. Die Verteilung der Diagnosen auf die Körperseiten erscheint in dieser Untersuchung also ausgeglichen.

In Tabelle 16 und Abbildung 6 wird überprüft, ob unterschiedliche Diagnosegruppen unterschiedliche Bestandsdauern der Ulcera vor der Erstvorstellung aufweisen. Durchschnittlich bestehen gemischte Ulcera mit 5,5 Monaten am längsten, gefolgt von venösen mit 5 Monaten. Ulcera mit unklarer Diagnose weisen genau

wie arterielle Ulcera eine Bestandsdauer von durchschnittlich 4,5 Monaten auf. Ulcera mit „anderen“ Diagnosen, wie beispielsweise posttraumatisch bedingte Ulcera, bestanden hingegen durchschnittlich nur 2 Monate vor der Erstvorstellung. Die Statistik zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich der Bestandsdauer im Vergleich zwischen den Diagnosegruppen „andere“-„unklar“ ( $p < 0,001$ ), „andere“-„venös“ ( $p > 0,001$ ) und „andere“-„gemischt“ ( $p = 0,001$ ). Durchschnittlich besteht ein Ulcus cruris in dieser Analyse 3 Monate vor Erstdiagnose.

In Tabelle 17 wird überprüft, ob verschiedene Diagnosegruppen unterschiedliche Ulcusgrößen aufweisen. In diesem Zusammenhang besteht allerdings keine statistische Signifikanz. Ein Ulcus cruris weist in dieser Analyse im Schnitt eine Fläche von  $4,5 \text{ cm}^2$  auf.

In der in Tabelle 18 und Abbildung 7 dargestellten Fragestellung, ob die verschiedenen Diagnosegruppen unterschiedliche Abheilungsdauer aufweisen, besteht ebenfalls keine statistische Signifikanz. Tendenziell zeigt sich aber, dass gemischte Ulcera einen längeren Abheilungszeitraum beanspruchen. Die durchschnittliche Abheilungsdauer beträgt in dieser Analyse 4 Monaten.

Abbildung 8 behandelt die Fragestellung, ob das Alter einen Einfluss auf die Abheilungsdauer nimmt. In dieser Analyse konnte bezüglich dieses Zusammenhangs allerdings keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

In Tabelle 19 und den folgenden Teiltabellen wird überprüft, ob es bei den verschiedenen Diagnosegruppen unterschiedlich häufig zur Rezidivbildung kommt. Es zeigt sich, dass bei gemischten Ulcera cruris mit 44% signifikant häufiger Rezidive auftreten als bei venösen mit 26% ( $p = 0,002$ ). Arterielle Ulcera weisen in 39%, Ulcera mit unklarer Ätiologie in 31% und Ulcera mit „anderen“ Diagnosen in 32% Rezidive auf.

Tabelle 20 und Abbildung 9 dienen der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen den Diagnosegruppen und der Länge des rezidivfreien Intervalls. Allerdings konnte bezüglich dieser Fragestellung wiederum kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Länge dieses Zeitraums festgestellt werden. Im Schnitt beträgt das rezidivfreie Intervall in dieser Analyse 24 Monate. Das venöse Ulcus cruris weist mit durchschnittlich 28 Monaten den längsten Abstand zwischen Abheilung und Auftreten eines Rezidivs auf.

In Tabelle 21 wird überprüft, ob die Art der Risikofaktoren (TVT, Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) einen Einfluss auf die Ulcusgröße nimmt. Es

zeigt sich, dass Ulcera die mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus assoziiert sind durchschnittlich mit 6 cm<sup>2</sup> am größten erscheinen. Es besteht allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Risikofaktors und der Ulcusgröße.

Ähnliches gilt für die in Tabelle 22 dargestellte Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der Art der Risikofaktoren und der Abheilungsdauer. Mit dem Risikofaktor Adipositas assoziierte Ulcera beanspruchen mit 6 Monaten im Schnitt den längsten Abheilungszeitraum. Allerdings besteht wiederum kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Risikofaktors und der Abheilungsdauer.

Im Folgenden Teil dieser Diplomarbeit sind die Tabellen und Abbildungen des statistischen Teils in der beschriebenen Reihenfolge angeführt.

## 10.2 Deskriptive Statistik

### GESCHLECHT

**Tabelle 9 Geschlechtsverteilung**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid männlich	233	41,0	41,0	41,0
weiblich	335	59,0	59,0	100,0
Total	568	100,0	100,0	

### ALTER

**Tabelle 10 Altersverteilung**

GESCHLECHT	N	Mean	Minimum	Maximum
männlich	233	67,7949	31,00	92,00
weiblich	335	72,4627	35,00	95,00
Total	568	70,4761	31,00	95,00

### DIAGNOSE

**Tabelle 11 Diagnoseverteilung**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid unklar	90	15,8	15,8	15,8
venös	266	46,8	46,8	62,7
gemischt	79	13,9	13,9	76,6
arteriell	18	3,2	3,2	79,8
andere	115	20,2	20,2	100,0
Total	568	100,0	100,0	

### Verteilung der Diagnosen

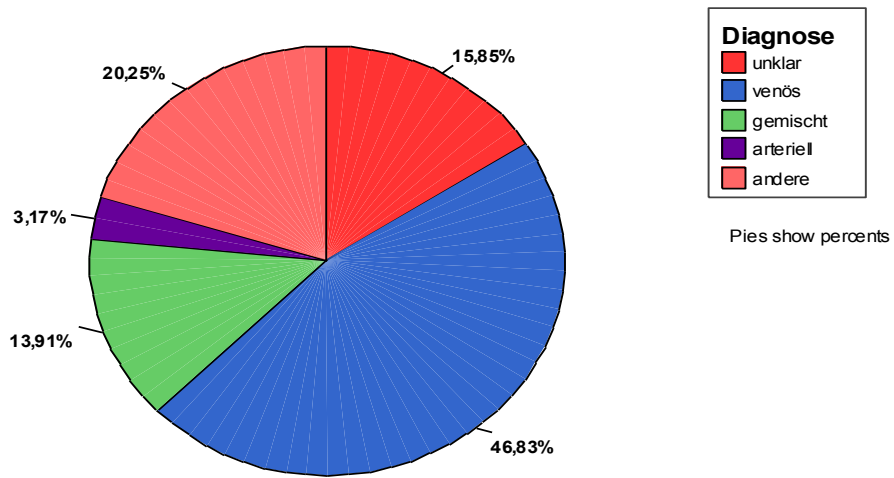


Abbildung 1 Diagnoseverteilung

### ABHEILUNG

Tabelle 12 Abheilungsrate

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid nein	264	46,5	46,5	46,5
ja	304	53,5	53,5	100,0
Total	568	100,0	100,0	

### Abheilungsrate

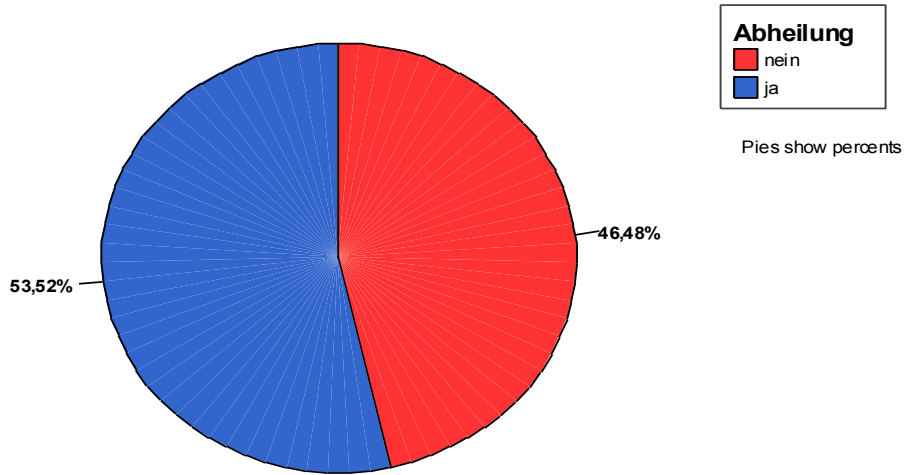


Abbildung 2 Abheilungsrate

### REZIDIV

Tabelle 13 Rezidivrate

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid nein	391	68,8	68,8	68,8
ja	177	31,2	31,2	100,0
Total	568	100,0	100,0	

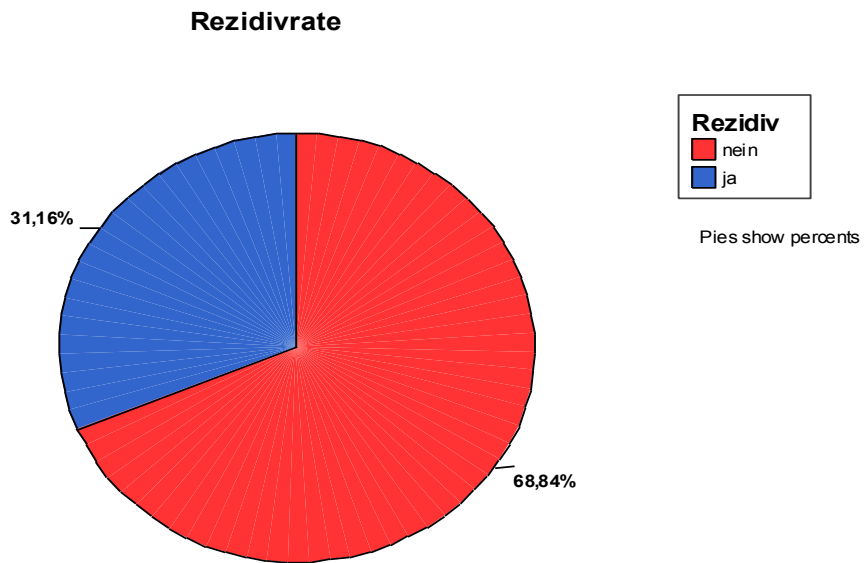


Abbildung 3 Rezidivrate

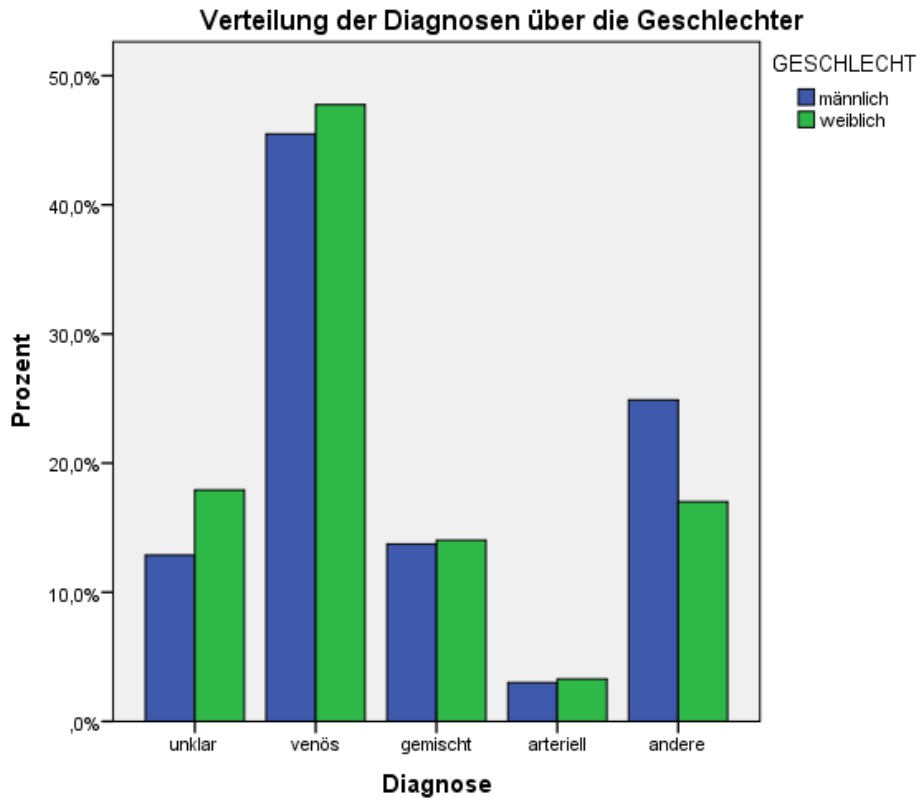
## 10.3 Hypothesen

### 10.3.1 Frauen und Männer haben unterschiedliche Häufigkeiten bei den Diagnosen.

Tabelle 14 Geschlecht \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose					Gesamt
		unklar	venös	gemischt	arteriell	andere	
GESCHLECHT	männlich	30	106	32	7	58	233
	weiblich	60	160	47	11	57	335
Gesamt		90	266	79	18	115	568



**Abbildung 4** Verteilung der Diagnosen über die Geschlechter

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,604 <sup>a</sup>	4	,158
Likelihood-Quotient	6,587	4	,159
Zusammenhang linear mit-linear	5,824	1	,016
Anzahl der gültigen Fälle	568		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,38.

Antwort: Frauen und Männer zeigen keine signifikanten Unterschiede bei der Verteilung der Diagnosen.

### 10.3.2 Gewisse Diagnosen treten bevorzugt auf einer Körperseite auf.

Tabelle 15 Lokalisation \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose					Gesamt
		unklar	venös	gemischt	arteriell	andere	
Lokalisation	rechte untere Extremität	48	119	38	10	55	270
	linke untere Extremität	42	147	41	8	60	298
Gesamt		90	266	79	18	115	568

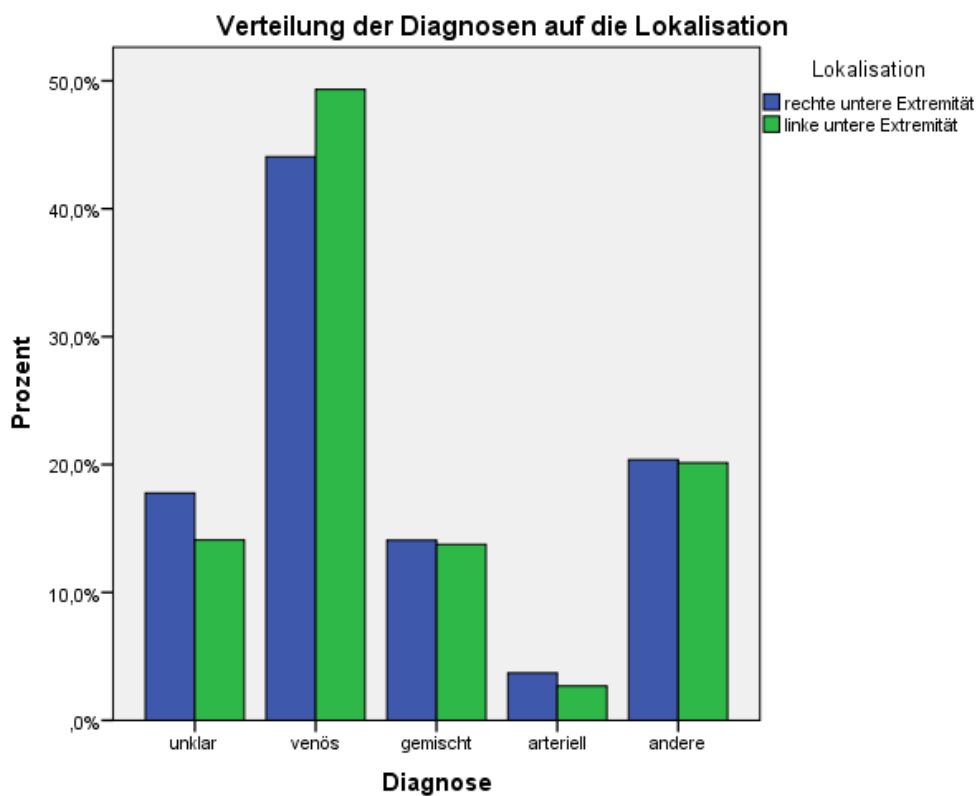


Abbildung 5 Verteilung der Diagnosen auf die Lokalisation

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,527 <sup>a</sup>	4	,640
Likelihood-Quotient	2,526	4	,640
Zusammenhang linear mit-linear	,003	1	,956
Anzahl der gültigen Fälle	568		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,56.

Antwort: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose und dem Auftreten des Ulcus an einer bestimmten Körperseite.

### 10.3.3 Unterschiedliche Diagnosegruppen zeigen unterschiedliche Bestandsdauern der Ulcera.

#### Zusammenfassung von Fällen mit dokumentierter Bestandsdauer

**Tabelle 16 Diagnose - Bestandsdauer (Monate)**

Diagnose	N	Median
unklar	80	4,50
venös	193	5,00
gemischt	60	5,50
arteriell	16	4,50
andere	94	2,00
Total	443	3,00

**Test Statistics(a,b)**

	Bestandsdauer (Monate)
Chi-Square	24,723
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: Diagnose

Stichprobe1-Stichprobe2	Test-statistik	Sig.	Angep. Sig.
andere-unklar	17,763	,000	,000
andere-arteriell	3,200	,074	,736
andere-venös	21,295	,000	,000
andere-gemischt	15,146	,000	,001
unklar-arteriell	,000	1,000	1,000
unklar-venös	,022	,882	1,000
unklar-gemischt	,021	,884	1,000
arteriell-venös	,000	,984	1,000
arteriell-gemischt	,000	1,000	1,000
venös-gemischt	,001	,972	1,000

**Abbildung 6 Diagnosegruppen - Bestandsdauer**

Antwort: Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Bestandsdauer zwischen den Diagnosegruppen „andere“-„unklar“ ( $p < 0,001$ ), „andere“-„venös“ ( $p < 0,001$ ) sowie „andere“-„gemischt“ ( $p = 0,001$ ).

### 10.3.4 Unterschiedliche Diagnosegruppen haben unterschiedliche Ulcusgrößen.

Zusammenfassung von Fällen mit dokumentierter der Ulcusgröße

Tabelle 17 Diagnose - Ulcusgröße

Diagnose	N	Median
unklar	65	7,000
venös	174	4,250
gemischt	61	6,000
arteriell	15	2,500
andere	96	4,000
Insgesamt	411	4,500

#### Test Statistics (a,b)

	Ulcusgröße
Chi-Quadrat	4,735
df	4
Asymp. Sig.	,316

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Diagnose

Antwort: Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Ulcusgröße zwischen den Diagnosegruppen.

### 10.3.5 Unterschiedliche Diagnosegruppen haben unterschiedliche Abheilungsdauern

Zusammenfassung von Fällen mit dokumentierter Abheilungsdauer

Tabelle 18 Diagnose - Abheilungsdauer (Monate)

Diagnose	N	Median
unklar	50	3,50
venös	164	4,00
gemischt	25	7,00
arteriell	2	3,00
andere	63	3,00
Insgesamt	304	4,00

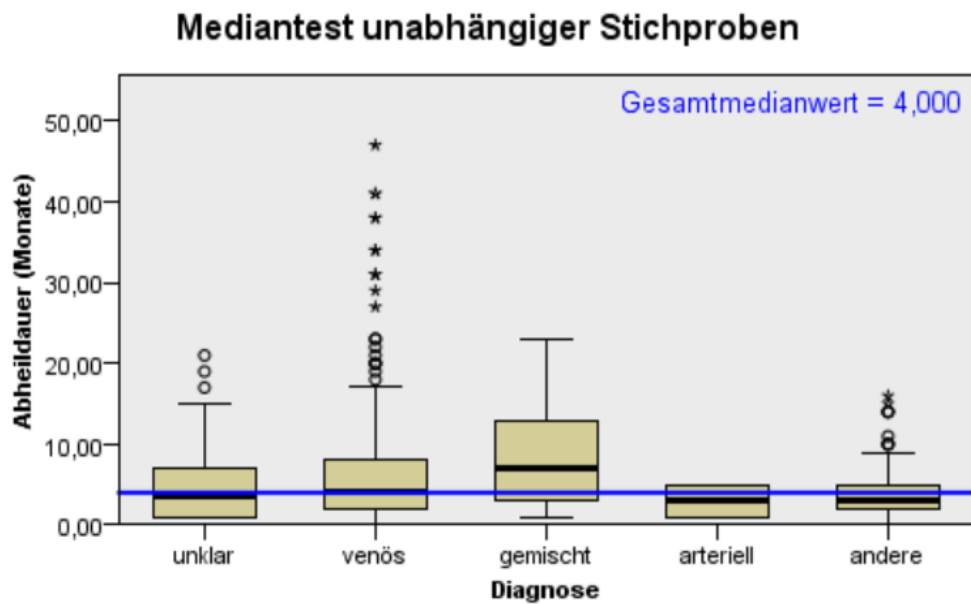


Abbildung 7 Abheilungsdauer - Diagnose

**Test Statistics (a,b)**

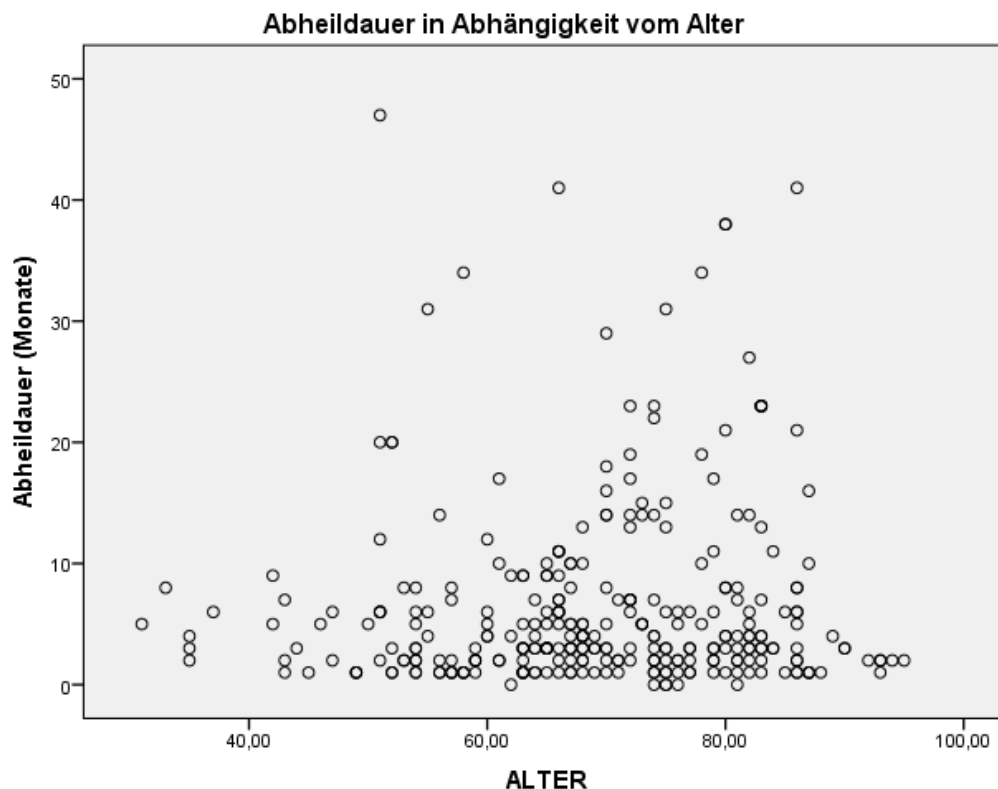
	Abheilungsdauer (Monate)
Chi-Square	9,356
df	4
Asymp. Sig.	,053

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: Diagnose

Antwort: Es besteht kein signifikanter Unterschied der Abheilungsdauer zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen. Tendenziell zeigt sich, dass gemischte Ulcera eine deutlich längere Abheilungsdauer aufweisen.

**10.3.6 Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Abheilungsdauer.**



**Abbildung 8 Abheilungsdauer - Alter**

### Korrelationen

		ALTER	Abheilungs- dauer (Monate)
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	1,000	,041
	ALTER	Sig. (2-seitig)	,480
		N	561
		Korrelationskoeffizient	,041
	Abheildauer (Monate)	Sig. (2-seitig)	,480
		N	300
		300	304

Antwort: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Abheilungsdauer.

### 10.3.7 Es besteht ein Zusammenhang zwischen Diagnosen und dem Auftreten eines Rezidivs

Tabelle 19 Rezidiv \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

	Diagnose					Gesamt
	unklar	venös	gemischt	arteriell	andere	
Rezidiv nein	62	196	44	11	78	391
ja	28	70	35	7	37	177
Gesamt	90	266	79	18	115	568

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,829 <sup>a</sup>	4	,043
Likelihood-Quotient	9,530	4	,049
Zusammenhang linear-mit-linear	1,254	1	,263
Anzahl der gültigen Fälle	568		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,61.

### Teileffekte:

#### Rezidiv \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose		Gesamt
		unklar	venös	
Rezidiv	nein	62	196	258
	ja	28	70	98
Gesamt		90	266	356

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,775 <sup>a</sup>	1	,379	,413	,227
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,553	1	,457		
Likelihood-Quotient	,763	1	,383		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,773	1	,379		
Anzahl der gültigen Fälle	356				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24,78.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

### Rezidiv \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose		Gesamt
		venös	gemischt	
Rezidiv	nein	196	44	240
	ja	70	35	105
Gesamt		266	79	345

### Chi-Quadrat-Test

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,309 <sup>a</sup>	1	,002	,003	,002
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	8,479	1	,004		
Likelihood-Quotient	8,908	1	,003		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	9,282	1	,002		
Anzahl der gültigen Fälle	345				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24,04.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

### Rezidiv \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose		Gesamt
		gemischt	arteriell	
Rezidiv	nein	44	11	55
	ja	35	7	42
Gesamt		79	18	97

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,175 <sup>a</sup>	1	,676		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,024	1	,877		
Likelihood-Quotient	,176	1	,675		
Exakter Test nach Fisher				,794	,442
Zusammenhang linear-mit-linear	,173	1	,677		
Anzahl der gültigen Fälle	97				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,79.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

### Rezidiv \* Diagnose Kreuztabelle

Anzahl

		Diagnose		Gesamt
		arteriell	andere	
Rezidiv	nein	11	78	89
	ja	7	37	44
Gesamt		18	115	133

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,317 <sup>a</sup>	1	,573		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,086	1	,769		
Likelihood-Quotient	,310	1	,578		
Exakter Test nach Fisher				,597	,377
Zusammenhang linear-mit-linear	,315	1	,575		
Anzahl der gültigen Fälle	133				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,95.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Antwort: Bei gemischten Ulcera cruris treten signifikant häufiger Rezidive auf als bei venösen ( $p=0,002$ ). Ansonsten zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den Diagnosegruppen bezüglich des Auftretens von Rezidiven.

### 10.3.8 Unterschiedliche Diagnosen haben unterschiedliche rezidivfreie Intervalle.

Zusammenfassung von Fällen mit dokumentiertem rezidivfreiem Intervall

Tabelle 20 Diagnose - Rezidivfreies Intervall

Diagnose	N	Median
unklar	26	17,00
venös	64	28,00
gemischt	30	18,00
arteriell	6	15,50
andere	26	20,00
Insgesamt	152	24,00

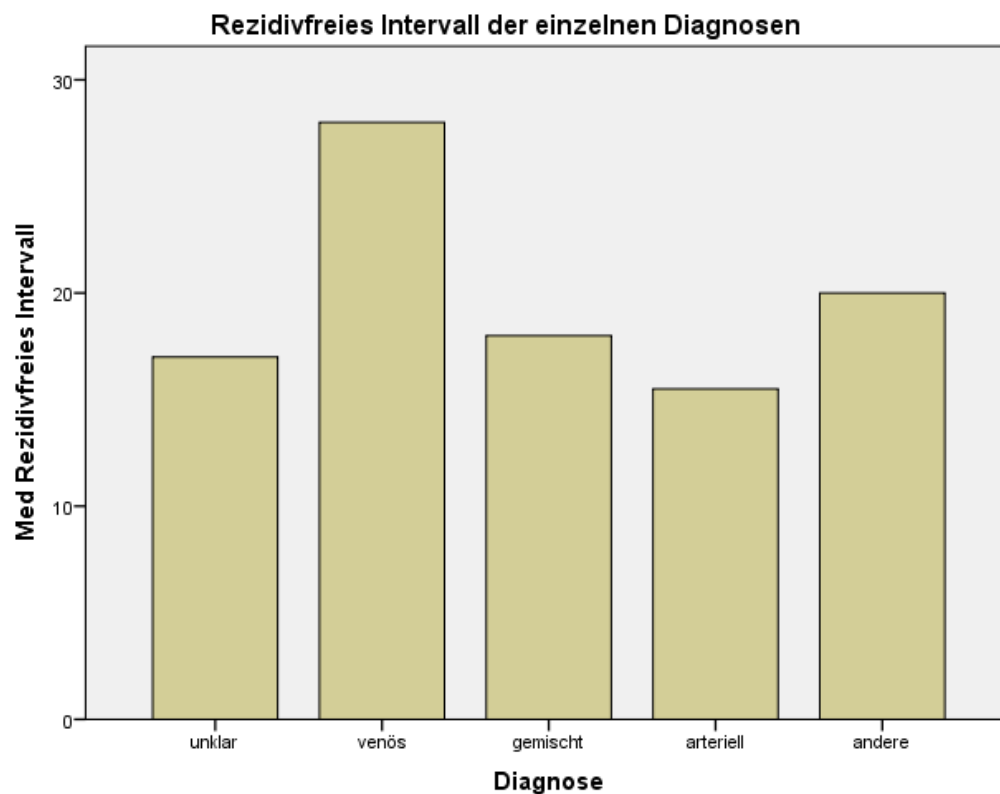


Abbildung 9 Rezidivfreies Intervall – Diagnose  
Test Statistics(a,b)

	Rezidivfreies Intervall
Chi-Square	7,570
df	4
Asymp. Sig.	,109

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: Diagnose

Antwort: Die unterschiedlichen Diagnosegruppen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des rezidivfreien Intervalls.

### 10.3.9 Unterschiedliche Risikofaktoren haben unterschiedliche Ulcusgrößen.

**Zusammenfassung von Fällen mit den Risikofaktoren TVT, Adipositas, art. Hypertonie oder Diabetes mellitus und dokumentierter Ulcusgröße**

**Tabelle 21 Risikofaktoren - Ulcusgröße**

RF_1	N	Median
TVT	71	4,000
Adipositas	19	4,000
art. Hypertonie	135	5,000
Diabetes mellitus	37	6,000
Insgesamt	262	4,909

#### Test Statistics(a,b)

	Ulcusgröße
Chi-Square	,951
df	3
Asymp. Sig.	,813

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: RF\_1

Antwort: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Risikofaktors und der Ulcusgröße.

### 10.3.10 Unterschiedliche Risikofaktoren haben unterschiedliche Abheilungsdauern.

Zusammenfassung von Fällen mit den Risikofaktoren TVT, Adipositas, art. Hypertonie oder Diabetes mellitus und dokumentierter Abheilungsdauer

Tabelle 22 Risikofaktoren - Abheilungsdauer (Monate)

RF_1	N	Median
TVT	46	4,00
Adipositas	9	6,00
art. Hypertonie	89	3,00
Diabetes mellitus	28	4,00
Insgesamt	172	3,50

#### Test Statistics(a,b)

	Abheilzeitraum (Monate)
Chi-Square	,799
df	3
Asymp. Sig.	,850

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: RF\_1

Antwort: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art des Risikofaktors sowie der Abheilungsdauer.

## 11 Diskussion

Ulcer cruris verursachen durch ihren oft charakteristisch komplexen und langwierigen Verlauf beträchtliche Kosten im Gesundheitssystem und werden aufgrund der aktuellen demographischen Entwicklung ein immer größer werdendes sozioökonomisches Problem darstellen (59, 60, 224). In den westlichen Industrieländern ist aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung damit zu rechnen, dass die Inzidenz dieses Krankheitsbildes in Zukunft immer weiter ansteigen wird. Bei den über 65-Jährigen sind bereits 1-2% von einem Ulcus cruris allein aufgrund einer CVI betroffen (4).

Aus einigen epidemiologischen Untersuchungen geht hervor, dass sowohl ein höheres Alter als auch das weibliche Geschlecht als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ulcus cruris darstellen (15, 20). In der Literatur wird das Ulcus cruris gerade bei Personen über 65 Jahre, mit altersspezifischen Prävalenzangaben von 3-5%, als besonders häufiges klinisches Zustandsbild beschrieben (24, 39). Das Verhältnis des Ulcus cruris liegt bei Frauen und Männern in verschiedenen Studien zwischen 1,5:1 und 3:1 (20).

In dieser Analyse zeigt sich, dass von der Mehrzahl der insgesamt 568 unterschiedlichen Fälle von Ulcera cruris ebenfalls Frauen betroffen sind (335 vs. 233). Allerdings muss in diesem Zusammenhang kritisch gesehen werden, dass das Geschlechterverhältnis der Patienten in dieser Studie von Beginn an nicht ausgeglichen war, sondern prinzipiell schon mehr Frauen in diese Untersuchung eingeschlossen worden waren. Ob die häufigere ambulante Vorstellung von Frauen mit Ulcera cruris während des Zeitraums zwischen 2004 und 2007 auch tatsächlich dem, in anderen Studien beschriebenen, häufigeren Auftreten des Ulcus cruris beim weiblichen Geschlecht gleichzusetzen ist, bleibt daher fraglich. Möglicherweise bestehen gleichzeitig aus anderen Gründen geschlechterspezifische Unterschiede bezüglich der Frequenz von Ambulanzbesuchen bzw. eine bevorzugte Nutzung unterschiedlicher Versorgungseinrichtungen.

Möglicherweise hängt das in einigen Studien beschriebene häufigere Auftreten des Ulcus cruris bei Frauen mit der höheren Prävalenz der CVI, als wichtigste Ursache des Ulcus cruris, beim weiblichen Geschlecht zusammen. Laut der Bonner Venenstudie besteht nämlich bei jedem sechsten Mann, aber bereits bei jeder fünften Frau eine CVI (52). Deshalb wurde in dieser Analyse untersucht, ob Frau-

en und Männer tatsächlich signifikant unterschiedliche Häufigkeiten bestimmter Diagnosen, besonders der CVI, aufweisen. Aufgrund der zu geringen Fallzahl waren hinsichtlich dieser Fragestellung allerdings keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Männer wurden in dieser Untersuchung durchschnittlich mit 64,5 und Frauen mit 72,4 Jahren erstmalig an der dermatologischen Gefäßambulanz mit einem Ulcus cruris vorstellig. Das untersuchte Altersintervall reicht von 31-95 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 70 Jahre betrug. Es wird erneut deutlich, dass das Ulcus cruris klar als Symptom der älteren Bevölkerung gesehen werden kann und vor allem bei den über 65-Jährigen besonders häufig zu finden ist (24, 39). Zusätzlich wurde in der vorliegenden Untersuchung statistisch evaluiert, ob das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Abheilungsdauer nimmt. Bekanntermaßen stellt ein höheres Lebensalter einen den Wundheilungsverlauf negativ beeinflussenden Faktor dar (108). Die Ergebnisse dieser statistischen Analyse zeigen allerdings, wahrscheinlich wiederum aufgrund der zu geringen Fallzahl, keine signifikante Korrelation zwischen der Länge des Abheilungszeitraums und dem Patientenalter.

Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) gilt mit 45-60% als bedeutendste Ursache für die Entstehung chronischer Wunden der unteren Extremität in der westlichen Bevölkerung (22, 38, 39). Das gemischte Ulcus cruris stellt in einer Studie von Körber et al. mit 17,6% die am zweithäufigsten gestellte Diagnose dar (22). Darauf folgt das rein arterielle Ulcus cruris mit 14,5% der Fälle. Trotz einer Vielzahl an verschiedenen Studien zur Ätiologie des Ulcus cruris und deren unterschiedlichen Ergebnissen gilt, dass in etwa 80% der Fälle vaskuläre Ursachen wie die CVI und die pAVK für die Entstehung von Ulcera cruris verantwortlich sind (22). Die restlichen 20% entwickeln sich vorwiegend aufgrund von neuropathisch-, metabolisch- oder hämatologisch-pathologischen Prozessen, exogenen Faktoren, Neoplasien, Infektionen, Medikamenteneinnahme, genetischen Defekten oder primären Dermatosen (22, 53).

Mit 46,8% der Diagnosen stellt auch in dieser Untersuchung die CVI die häufigste Ursache für die Entstehung der verschiedenen Ulcera cruris dar. Das gemischte Ulcus cruris steht mit 13,9% nur an vierter Stelle, wobei die Diagnose eines rein arteriellen Ulcus cruris in 3,2% der Fälle überhaupt am seltensten besteht. Mög-

licherweise ist die niedrige Inzidenz des Ulcus cruris arteriosum in dieser Analyse auf die Notwendigkeit der Durchführung invasiver Eingriffe bei schwerwiegenden Formen der pAVK zurückzuführen, weshalb diese Patienten eher an anderen Abteilungen betreut werden und daher in dieser Untersuchung der dermatologischen Gefäßambulanz weniger häufig zu finden sind. Die zusammenfassende Diagnosegruppe „andere Diagnosen“ setzt sich aus Fällen von Dekubitus sowie post-traumatisch, diabetisch, vaskulitisch, hypertensiv oder medikamentös bedingten Ulcera (z.B. nach Hydroxyurea-Therapie) zusammen und belegt in dieser Analyse mit 20,3% Platz zwei der häufigsten Diagnosen. Die Teildiagnosen dieser Gruppe sind einzeln nur zu einem sehr geringen Prozentsatz in dieser Studie vertreten, weshalb es sinnvoller erschien, diese zusammengefasst darzustellen und zu analysieren.

In 15,9% der Fälle konnte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine klare Diagnose gestellt werden. Diese Fälle von Ulcera cruris mit unklarer Diagnose fließen jedoch trotz der geringen Aussagekraft für den Verlauf und die Prognose in die Analyse mit ein, um darauf aufmerksam zu machen, dass in vielen Studien neben den vaskulären Ätiologien und deren Kombinationen die Möglichkeit des Bestehens anderer Ursachen zu unkritisch hinterleuchtet wird. Einerseits könnte dies auf Defizite des allgemeinen Wissensstandes über seltenere Erkrankungen zurückzuführen sein, andererseits durch das methodische Problem begründet sein, mit großem Aufwand verbundene diagnostische Verfahren auf eine große Studienpopulation anwenden zu müssen (22). Selbst in dieser Studie, in der Ulcera cruris analysiert werden, bei denen sich die Diagnosestellung der Grunderkrankung nach den aktuellen Leitlinien richtete, besteht ein hoher Prozentsatz an unklaren Diagnosen. Wirklich verlässliche und vergleichbare Daten hinsichtlich der genauen Ätiologie des Ulcus cruris werden schlussendlich erst dann gesammelt werden können, wenn alle Patienten eine einheitliche umfassende fachärztlich durchgeführte Diagnostik erhalten. Dies ist wahrscheinlich einerseits aufgrund des hohen Kosten- und Ressourcenaufwandes, andererseits aufgrund von Nutzen-Risiko-Abwägungen gerade im Bezug auf invasive diagnostische Maßnahmen wahrscheinlich weder immer durchführbar noch sinnvoll (22).

In der vorliegenden Analyse wurde im Zusammenhang mit den Diagnosegruppen auch der Einfluss der Ätiologie auf Lokalisation, Bestandsdauer und Ulcusgröße

untersucht. Die initiale Ulcusgröße sowie die Bestandsdauer stellen neben anderen Parametern wichtige Prognosefaktoren für den Verlauf der Wundheilung dar (14).

Erwartungsgemäß ist das Ulcus cruris venosum in der Mehrzahl der Fälle (147 vs.119) an der linken unteren Extremität zu finden gewesen. Die statistische Auswertung ergibt allerdings wahrscheinlich aufgrund der zu geringen Fallzahl keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Diagnosen und dem Auftreten des Ulcus an einer bestimmten Körperseite.

Hinsichtlich der anamnestisch erhobenen Bestandsdauer zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zwischen den Diagnosegruppen „andere“-„unklar“ ( $p < 0,001$ ), „andere“-„venöse“ ( $p < 0,001$ ) und „andere“-„gemischt“ ( $p = 0,001$ ). Gemischte Ulcera weisen mit durchschnittlich fünfeinhalb Monaten die längste Bestandsdauer auf, gefolgt von venösen Ulcera mit fünf Monaten. Die unter der Gruppe „andere“ zusammengefassten Diagnosen wie Dekubitus, posttraumatische, diabetische, vaskulitische und medikamentös bedingten Ulcera haben durchschnittlich vor der Erstvorstellung hingegen nur zwei Monate bestanden.

Diese Daten geben erneut einen Hinweis auf den bekanntlich langwierigen und rezidivierenden Verlauf von Ulcera mit venöser Komponente (42, 163, 208, 218).

Im Bezug auf die Ulcusgröße waren in dieser Analyse wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen festzustellen, da eine verlässliche Erhebung der initialen Ulcusgröße gerade aufgrund der unterschiedlich langen Bestandsdauer vor der ambulanten Erstvorstellung nicht umsetzbar ist und die Daten daher zu stark variieren.

Der Verlauf unterschiedlicher Ulcera cruris wurde in dieser retrospektiven Studie anhand der Abheilungs- und Rezidivrate analysiert, um bessere Aussagen über die Prognose des Ulcus cruris für die vorwiegend steirische Bevölkerung treffen zu können. Aufgrund des großen ätiologischen Einflusses der CVI in der Entwicklung von Ulcera cruris, die bekanntlich zu einem langwierigen Verlauf führt, war auch in dieser Studie mit einer hohen Rezidivrate zu rechnen. Allgemein wird in der Literatur die Rezidivrate des Ulcus cruris venosum sogar mit 50-70% angegeben (42, 163, 208, 218).

Die rezidivfreie Heilungsrate für das Ulcus cruris unterschiedlicher Genese beträgt in einer Untersuchung von Nelzen et al. nach 5 Jahren nur 58%. Bei 38% der Pa-

tienten kommt es zur Entwicklung einer chronischen Wundheilungsstörung oder Rezidiven (217).

In der vorliegenden Studie beträgt die Abheilungsrate der *Ulcerata cruris* 53,5%. In 46,5% der Fälle war keine Abheilung im Verlauf dokumentiert oder nachvollziehbar. Dieser Prozentsatz darf allerdings nicht unbedingt mit einem definitiven Anteil an Fällen von *Ulcerata cruris* mit fehlender Abheilung gleichgesetzt werden. Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass einige dieser Patienten zwar nicht mehr an der dermatologischen Gefäßambulanz vorstellig geworden sind, aber stattdessen beispielsweise durch die Hauskrankenpflege oder den Hausarzt weiter betreut wurden. Die Bestimmung der definitiven Abheilungsrate gestaltet sich daher schwierig.

Im Bezug auf die Abheilungsdauer - den Zeitraum zwischen der ambulanten Erstvorstellung bis zum Abheilungsdatum des jeweiligen *Ulcus* - ist in der vorliegenden Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen festzustellen. Tendenziell zeigt sich aber, dass *Ulcerata* mit venöser und arterieller Komponente mit durchschnittlich sieben Monaten eine längere Abheilungsdauer aufweisen als beispielsweise rein venöse *Ulcerata* mit im Schnitt vier Monaten. Arterielle *Ulcerata* zeigen paradoxerweise durchschnittlich nur eine geringe Abheilungsdauer von durchschnittlich drei Monaten. Dieser Wert ist allerdings kritisch zu betrachten, da in einigen Fällen wahrscheinlich zwischenzeitlich eine, die Abheilung fördernde, chirurgische Intervention erfolgte.

Die Rezidivrate liegt in dieser Untersuchung bei 31,2%. In 68,8% der Fälle war im Verlauf bis zum Jahr 2012 kein Rezidiv in den Krankenakten der Patienten dokumentiert. Bezüglich dieser Daten besteht wiederum die Möglichkeit, dass einige Fälle trotz der Ausbildung eines Rezidivs in den Ambulanzkarten der dermatologischen Ambulanz nicht aufscheinen da sie möglicherweise ab einem gewissen Zeitpunkt außerklinisch weiterbetreut wurden.

In der statistischen Analyse zeigt sich, ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven bei gemischten *Ulcerata* als bei rein venösen *Ulcerata*. Letztere weisen nur in etwa einem Viertel der Fälle (26%) Rezidive auf, wohingegen es bei gemischten *Ulcerata* in fast der Hälfte der Fälle (44%) zur Rezidivbildung kommt. Eigentlich war in diesem Punkt mit einem häufigeren Auftreten von Rezidiven beim *Ulcus cruris venosum* zu rechnen (42, 163, 208, 218), wobei auch in diesem Punkt kritisch ge-

sehen werden muss, dass die gesammelten Daten in dieser Studie wiederum jene Patienten außer Acht lassen, die möglicherweise im Fall eines Rezidivs außerklinisch durch Hausarzt oder Hauskrankenpflege weiterbetreut worden sein könnten.

In dieser Analyse unterscheidet sich die Länge des rezidivfreien Intervalls bei den unterschiedlichen Diagnosen nicht signifikant. Beim Ulcus cruris venosum umfasst das rezidivfreie Intervall mit durchschnittlich 28 Monaten einen deutlich längeren Zeitraum als in anderen Studien beschrieben (42, 211). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass einige Patienten im Fall eines Rezidivs möglicherweise erst bei einer deutlichen Symptomverschlechterung die dermatologische Ambulanz aufsuchten und wiederum vorher extramural betreut worden sein könnten.

Bei der Auswertung der Auswirkungen von Risikofaktoren wie TVT, Adipositas, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus auf die Ulcusgröße zeigt sich im Schnitt die größte Ausdehnung der Ulcera bei Personen mit Diabetes mellitus, allerdings wiederum ohne statistische Signifikanz. Die durchschnittlich längste Abheilungsdauer von sechs Monaten besteht bei Personen mit Adipositas, wobei auch in diesem Zusammenhang keine statistische Signifikanz besteht.

**Zusammenfassend:** Mit 46,8% der Diagnosen stellt auch in dieser Untersuchung die CVI die häufigste Ursache für die Entstehung von Ulcera cruris dar. Andere Diagnosen wie posttraumatisch, diabetisch, vaskulitisch, hypertensiv oder medikamentös bedingten Ulcera (z.B. nach Hydroxyurea-Therapie) betreffen zusammengefasst 20,3% der Patienten. In 15,9% der Fälle konnte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine klare Diagnose gestellt werden. Die Diagnose des gemischten Ulcus cruris besteht bei 13,9% der Ulcera, wobei die Diagnose eines rein arteriellen Ulcus cruris in 3,2% der Fälle überhaupt am seltensten vorhanden ist.

Diese Ergebnisse entsprechen in etwa denen anderer Studien (22), wobei die niedrige Inzidenz des Ulcus cruris arteriosum in dieser Analyse wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass diese Patienten aufgrund notwendiger invasiver Eingriffe vorwiegend an anderen Abteilungen betreut werden.

In dieser Studie beträgt die Abheilungsrate der Ulcera cruris durchschnittlich 53,5%. In 46,5% der Fälle ist keine Abheilung im Verlauf dokumentiert oder nachvollziehbar. Bei 31,2% der Ulcera kommt es zur Ausbildung eines Rezidivs. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass einige Fälle trotz Abheilung oder Ausbil-

dung eines Rezidivs in den Daten nicht aufscheinen, da sie extramural weiterbetreut worden sein könnten.

In vielen speziellen Fragestellungen betreffend des Verlaufs und der Prognose unterschiedlicher Ulcera cruris, in denen die gesammelten Daten wie Bestandsdauer, Ulcusgröße und Alter vor allem mit den unterschiedlichen Diagnosegruppen in Zusammenhang gebracht wurden, kommt es in dieser Analyse leider zu keinen aussagekräftigen Ergebnissen. Zukünftig sollten Studien daher noch größere Fallzahlen umfassen, um auch in diesen Fragestellungen zu statistisch gültigen Ergebnissen kommen zu können. Mit dieser retrospektiven Analyse, der in der dermatologischen Gefäßambulanz des Universitätsklinikums Graz gesammelten Daten, konnten vor allem die aus anderen Studien bekannten Aussagen über Ätiologie, Verlauf und Prognose von Ulcera cruris bestätigt werden. Speziell für die steirische Bevölkerung gilt, dass das venöse Ulcus cruris mit Abstand am häufigsten innerhalb der Bevölkerung vertreten ist. Es ist damit zu rechnen, dass Ulcera cruris unterschiedlicher Ätiologie in etwa einem Drittel der Fälle (31,2%) zu einem komplizierten Heilungsverlauf mit der Ausbildung von Rezidiven führen.

## 12 Literaturverzeichnis

1. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;290(6485):1855-6.
2. Dissemond J. *Ulcus cruris - Genese, Diagnostik und Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2012.
3. Gottrup F, Apelqvist J, Price P, European Wound Management Association Patient Outcome G. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *Journal of wound care*. 2010;19(6):237-68.
4. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(3):381-6.
5. Bologna JL, Jorizzio JL, Schaffer JV. Ulcers. In: Bologna JL, Jorizzio JL, Schaffer JV, Callen JP, Cerroni L, Heymann WR, et al., editors. *Dermatology*, 3rd Edition. 3. USA: Elsevier Saunders; 2012. p. 1729-45.
6. Jannasch O, Tautenhahn J, Dalicho S, Lippert H. The difficult wound. *Therapeutische Umschau/Revue therapeutique*. 2007;64(9):485-94.
7. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med*. 2006;355(5):488-98.
8. Herberger K, Rustenbach SJ, Haartje O, Blome C, Franzke N, Schafer I, et al. Quality of life and satisfaction of patients with leg ulcers--results of a community-based study. *VASAZeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2011;40(2):131-8
9. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Archives of Dermatology*. 1994;130(4):489-93.
10. Gillitzer R. Modernes Wundmanagement. *Der Hautarzt*. 2002;53(2):130-47.
11. Dill-Müller D, Tilgen W. Bewährte und aktuelle Verfahren in der Wundheilung. *Der Hautarzt*. 2005;56(5):411-22.
12. Dissemond J, Weimann TK, Schneider LA, Schneeberger A, Scharffetter-Kochanek K, Goos M, et al. Activated neutrophils exert antitumor activity against human melanoma cells: reactive oxygen species-induced mechanisms and their

- modulation by granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;121(4):936-8.
13. Ruttermann M, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt M. Local treatment of chronic wounds: in patients with peripheral vascular disease, chronic venous insufficiency, and diabetes. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(3):25-31.
  14. Gallenkemper GB, B.J.; Kahle, B.; KLüken, N.; Lehnert, W.; Rabe, E.; Schwahn-Schreiber C.; . Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum *Phlebologie*. 2008;25:254-8.
  15. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Advances in skin & wound care*. 2003;16(6):305-16.
  16. Pannier F, Rabe E. Differential diagnosis of leg ulcers. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2013;28 Suppl 1:55-60.
  17. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, Hoskin SE, Thompson PJ. Epidemiology of chronic venous ulcers. *The British journal of surgery*. 1991;78(7):864-7.
  18. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *British medical journal*. 1987;294(6584):1389-91.
  19. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *The British journal of surgery*. 1994;81(2):182-7.
  20. Wienert V. Epidemiology of leg ulcers. *Current problems in dermatology*. 1999;27:65-9.
  21. Graue N, Korber A, Cesko E, Piel S, Jansen T, Dissemond J. [Malnutrition in patients with leg ulcers. Results of a clinical trial]. *Hautarzt*. 2008;59(3):212-9.
  22. Korber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9(2):116-21.
  23. Baker SR, Stacey MC, Singh G, Hoskin SE, Thompson PJ. Aetiology of chronic leg ulcers. *European journal of vascular surgery*. 1992;6(3):245-51.
  24. Mekkes JR, Loots MA, Van Der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *The British journal of dermatology*. 2003;148(3):388-40

25. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcers. An epidemiological survey. *Acta Dermato-Venereologica*. 1984;64(3):227-32.
26. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *The British journal of surgery*. 1986;73(9):693-6.
27. Ebbeskog B, Lindholm C, Ohman S. Leg and foot ulcer patients. Epidemiology and nursing care in an urban population in south Stockholm, Sweden. *Scandinavian journal of primary health care*. 1996;14(4):238-43.
28. Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district. *The British journal of surgery*. 1992;79(10):1032-4.
29. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. A demographic survey of leg and foot ulcer patients in a defined population. *Acta Dermato-Venereologica*. 1992;72(3):227-30.
30. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *The British journal of surgery*. 1996;83(2):255-8.
31. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population. An epidemiological survey and clinical investigation. *Acta Dermato-Venereologica*. 1993;73(1):57-61.
32. Coon WW, Willis PW, 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation*. 1973;48(4):839-46.
33. Marklund B, Sulau T, Lindholm C. Prevalence of non-healed and healed chronic leg ulcers in an elderly rural population. *Scandinavian journal of primary health care*. 2000;18(1):58-60.
34. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology--a cross sectional population study. *Journal of vascular surgery*. 1991;14(4):557-64.
35. O'Brien JF, Grace PA, Perry IJ, Burke PE. Prevalence and aetiology of leg ulcers in Ireland. *Irish journal of medical science*. 2000;169(2):110-2.
36. Franks PJ, Morton N, Campbell A, Moffatt CJ. Leg ulceration and ethnicity: a study in west London. *Public health*. 1997;111(5):327-9.
37. Henry M. Incidence of varicose ulcers in Ireland. *Irish medical journal*. 1986;79(3):65-7.

38. Bello YM, Phillips TJ. Management of venous ulcers. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 1998;3 Suppl 1:S1-6-12.
39. James WD, Berger D, Elston D. Leg ulcers. In: Gabbedy R, editor. *Andrew's Diseases of the Skin*. 10. USA: Saunders Elsevier; 2011. p. 840-2.
40. Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2008;23(3):103-11.
41. Collins L, Seraj S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. *American Family Physician*. 2010;81(8):989-96.
42. Reeder S, de Roos KP, de Maeseneer M, Sommer A, Neumann HA. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):999-1002.
43. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology*. 1997;48(1):67-9.
44. Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiology of chronic venous diseases]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2003;54(11):1037-44.
45. Widmer LK, Leu HJ, Breil H. On the epidemiology of venous diseases, 2nd Basel study. *Zentralblatt für Phlebologie*. 1967;6(2):257-64.
46. Fischer H. Venenleiden - Eine repräsentative Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Fischer H, editor. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1981.
47. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FGR. Chronic venous insufficiency: Clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *Journal of Vascular Surgery*. 2002;36(3):520-5.
48. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *Journal of epidemiology and community health*. 1999;53(3):149-53.
49. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7180):353-6.

50. Rabe E, Pannier F. Clinical, aetiological, anatomical and pathological classification (CEAP): gold standard and limits. *Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2012;27 Suppl 1:114-8.
51. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 1996;71(4):338-45.
52. Rabe E, Pannier- Fischer F, Bromen K. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie - epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Plebologie*. 2003;32:1-14.
53. Dissemond J. When is a wound chronic? *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2006;57(1):55.
54. Braun-Falco O. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Germany: Springer; 2012 26. Juli 2012. 1800 p.
55. Nicolaidis AN, Cardiovascular Disease E, Research T, European Society of Vascular S, Organization TIASAC, International Union of A, et al. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation*. 2000;102(20):E126-63.
56. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes care*. 1999;22(1):157-62.
57. Sternitzky R. Makroangiopathie bei Diabetes mellitus. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2008;3(1):29-34.
58. Frykberg RG. Epidemiology of the diabetic foot: ulcerations and amputations. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1999;12(3):139-41.
59. Eming SA, Kaufmann J, Lohrer R, Krieg T. Chronic wounds. Novel approaches in research and therapy. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007;58(11):939-44.
60. Riedel K, Ryssel H, Koellensperger E, Germann G, Kremer T. Pathogenesis of chronic wounds. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79(6):526-34.
61. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69(4):513-21.

62. Schilling JA. Wound healing. *Surg Clin North Am.* 1976;56(4):859-74.
63. Scheithauer M, Riechelmann H. Review part I: basic mechanisms of cutaneous woundhealing. *Laryngo- rhino- otologie.* 2003;82(1):31-5.
64. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *The Surgical clinics of North America.* 1997;77(3):509-28.
65. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *The American journal of pathology.* 1985;121(3):394-403.
66. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Muller W, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950).* 2010;184(7):3964-77.
67. Philipp K, Riedel F, Sauerbier M, Hormann K, Germann G. Targeting TGF-beta in human keratinocytes and its potential role in wound healing. *International journal of molecular medicine.* 2004;14(4):589-93.
68. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. Angiogenesis in wound healing. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research.* 2000;5(1):40-6.
69. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous Wound Healing. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(10):738-46.
70. Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme & protein.* 1996;49(1-3):117-37.
71. Bailey AJ, Bazin S, Sims TJ, Le Lous M, Nicoletis C, Delaunay A. Characterization of the collagen of human hypertrophic and normal scars. *Biochimica et biophysica acta.* 1975;405(2):412-21.
72. Levenson SM, Geever EF, Crowley LV, Oates JF, 3rd, Berard CW, Rosen H. THE HEALING OF RAT SKIN WOUNDS. *Annals of surgery.* 1965;161:293-308.
73. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plastic and reconstructive surgery.* 2006;117(7 Suppl):35s-41s.
74. Diehm C. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). In: Schölmerich J, editor. *Medizinische Therapie 2007 | 2008: Springer Berlin Heidelberg; 2007.* p. 1311-7.

75. Sumpio BE. Foot Ulcers. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(11):787-93.
76. Bowler PG. Wound pathophysiology, infection and therapeutic options. *Annals of medicine*. 2002;34(6):419-27.
77. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997;77(3):637-50.
78. Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(6):433-41.
79. Bankey P, Fiegel V, Singh R, Knighton D, Cerra F. Hypoxia and Endotoxin Induce Macrophage-mediated Suppression of Fibroblast Proliferation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1989;29(7):972-80.
80. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Current opinion in infectious diseases*. 2004;17(2):91-6.
81. Steed DL. Debridement. *American journal of surgery*. 2004;187(5a):71s-4s.
82. Moyses C, Cederholm-Williams SA, Michel CC. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation*. 1987;5(4):311-20.
83. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *British medical journal*. 1988;296(6638):1693-5.
84. Pappas PJ, DeFouw DO, Venezio LM, Gorti R, Padberg FT, Jr., Silva MB, Jr., et al. Morphometric assessment of the dermal microcirculation in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 1997;26(5):784-95.
85. Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, Scurr JH, Smith PD. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *J Vasc Surg*. 1993;17(4):669-75.
86. Franzeck UK, Haselbach P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency (CVI). *The Yale journal of biology and medicine*. 1993;66(1):37-46.
87. Bollinger A, Leu AJ, Hoffmann U, Franzeck UK. Microvascular changes in venous disease: an update. *Angiology*. 1997;48(1):27-32.

88. Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *Journal of vascular research*. 1999;36 Suppl 1:24-36.
89. Yong K, Khwaja A. Leucocyte cellular adhesion molecules. *Blood reviews*. 1990;4(4):211-25.
90. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1998;15(4):342-9.
91. Saharay M, Shields DA, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg*. 1997;26(2):265-73.
92. Takase S, Schmid-Schonbein G, Bergan JJ. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 1999;30(1):148-56.
93. Burnand KG, Whimster I, Clemenson G, Thomas ML, Browse NL. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of the lower leg and the fall in foot vein pressure during exercise. *The British journal of surgery*. 1981;68(5):297-300.
94. Junger M, Hahn U, Bort S, Klyszcz T, Hahn M, Rassner G. [Significance of cutaneous microangiopathy for the pathogenesis of dermatitis in venous congestion due to chronic venous insufficiency]. *Wiener medizinische Wochenschrift*. 1994;144(10-11):206-10.
95. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *The American journal of physiology*. 1996;271(6 Pt 2):H2520-8.
96. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg*. 1998;28(3):535-40.
97. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction - a pilot study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1999;18(4):334-8.

98. Ackerman Z, Seidenbaum M, Loewenthal E, Rubinow A. Overload of iron in the skin of patients with varicose ulcers. Possible contributing role of iron accumulation in progression of the disease. *Arch Dermatol.* 1988;124(9):1376-8.
99. Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *The Journal of investigative dermatology.* 2003;121(4):918-25.
100. Wenk J, Foitzik A, Achterberg V, Sabiwalsky A, Dissemond J, Meewes C, et al. Selective pick-up of increased iron by deferoxamine-coupled cellulose abrogates the iron-driven induction of matrix-degrading metalloproteinase 1 and lipid peroxidation in human dermal fibroblasts in vitro: a new dressing concept. *The Journal of investigative dermatology.* 2001;116(6):833-9.
101. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, Pancaldi F, Scapoli GL, Liboni A, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *J Vasc Surg.* 2005;42(2):309-14.
102. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, Stetter C, Grenz H, Preissner KT, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *The Journal of investigative dermatology.* 1998;111(5):822-7.
103. Mwaura B, Mahendran B, Hynes N, Defreitas D, Avalos G, Adegbola T, et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2006;31(3):306-10.
104. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M, Panther E, Bandemir E, Hartmann M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol.* 2002;147(6):1180-6.
105. Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes.* 1978;27(9):889-94.
106. Fahey TJ, 3rd, Sadaty A, Jones WG, 2nd, Barber A, Smoller B, Shires GT. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. *The Journal of surgical research.* 1991;50(4):308-13.

107. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;111(5):850-7.
108. Van de Kerkhof PC, Van Bergen B, Spruijt K, Kuiper JP. Age-related changes in wound healing. *Clinical and experimental dermatology*. 1994;19(5):369-74.
109. Hartmann P. Die phasengerechte Wundbehandlung des Ulcus cruris venosum. Hartmann P, editor. Germany: Paul Hartmann AG; 2008. 94 p.
110. Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, Silva ME. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(2):145-50.
111. Agren MS, Stromberg HE, Rindby A, Hallmans G. Selenium, zinc, iron and copper levels in serum of patients with arterial and venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol*. 1986;66(3):237-40.
112. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, Mistry N, Mistry P, Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*. 1998;392(6676):559.
113. Tian XQ, Chen TC, Holick MF. 1,25-dihydroxyvitamin D3: a novel agent for enhancing wound healing. *Journal of cellular biochemistry*. 1995;59(1):53-6.
114. Stratton RJ, Ek AC, Engfer M, Moore Z, Rigby P, Wolfe R, et al. Enteral nutritional support in prevention and treatment of pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2005;4(3):422-50.
115. Desneves KJ, Todorovic BE, Cassar A, Crowe TC. Treatment with supplementary arginine, vitamin C and zinc in patients with pressure ulcers: a randomised controlled trial. *Clinical nutrition*. 2005;24(6):979-87.
116. Wilkinson EA, Hawke CI. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD001273.
117. Langer G, Schloemer G, Knerr A, Kuss O, Behrens J. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):CD003216.
118. Silverstein P. Smoking and wound healing. *The American journal of medicine*. 1992;93(1a):22s-4s.

119. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 Pt 1):717-32; quiz 33-4.
120. Goldminz D, Bennett RG. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1012-5.
121. Kato M, Schleimer RP. Antiinflammatory steroids inhibit granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production by human lung tissue. *Lung.* 1994;172(2):113-24.
122. Corball M, O'dwyer P, Brady MP. The interaction of Vitamin A and corticosteroids on wound healing. *Irish Journal of Medical Science.* 1985;154(8):306-10.
123. Ehrlich H, Tarver H, Hunt T. Effects of Vitamin A and Glucocorticoids upon Inflammation and Collagen Synthesis. *Annals of surgery.* 1973;177(2):222-7.
124. Block LH, Vetter W, Siegenthaler W. Immunpharmakologie der Kortikosteroide. *Klin Wochenschr.* 1982;60(22):1373-84.
125. Salmela K. The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. II. *Acta chirurgica Scandinavica.* 1981;147(5):313-5.
126. Salmela K, Ahonen J. The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. I. *Acta chirurgica Scandinavica.* 1981;147(5):307-12.
127. Sirieix ME, Debure C, Baudot N, Dubertret L, Roux ME, Morel P, et al. Leg ulcers and hydroxyurea: forty-one cases. *Arch Dermatol.* 1999;135(7):818-20.
128. Francis S, Bareford D, Baggott C, Thachil J. Prognostic implications of leg ulcers from hydroxycarbamide therapy in patients with essential thrombocythaemia. *Leukemia research.* 2012;36(4):488-90.
129. Goerge T, Schellong G, Mesters RM, Berdel WE. Mimicry of hydroxyurea-induced leg ulcer by distal vena saphena parva insufficiency. *Annals of hematology.* 2012;91(3):471-2.
130. Hoff NP, Akanay-Diesel S, Pippirs U, Schulte KW, Hanneken S. [Cutaneous side effects of hydroxyurea treatment for polycythemia vera]. *Hautarzt.* 2009;60(10):783-7.
131. Stone T, Berger A, Blumberg S, O'Neill D, Ross F, McMeeking A, et al. A multidisciplinary team approach to hydroxyurea-associated chronic wound with squamous cell carcinoma. *International wound journal.* 2012;9(3):324-9.
132. Diehm C. Effects of beta-adrenergic blocking drugs on arterial blood flow. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten.* 1984;13(3):201-6.

133. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, Mastroianni B, Savas K, Goldfarb D, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(12):1729-34.
134. Rudolph R, Arganese T, Woodward M. The Ultrastructure and Etiology of Chronic Radiotherapy Damage in Human Skin. *Annals of Plastic Surgery*. 1982;9(4):282-92.
135. Yanase A, Ueda M, Kaneda T, Torii S, Matsuyama M. Irradiation Effects on Wound Contraction Using a Connective Tissue Model. *Annals of Plastic Surgery*. 1993;30(5):435-40.
136. Basu S, Shukla V. Complications of Wound Healing. In: Mani R, Romanelli M, Shukla V, editors. *Measurements in Wound Healing*: Springer London; 2013. p. 109-44.
137. London NJ, Donnelly R. ABC of arterial and venous disease. Ulcerated lower limb. *Bmj*. 2000;320(7249):1589-91.
138. Simon DA, Dix FP, McCollum CN. Management of venous leg ulcers. *Bmj*. 2004;328(7452):1358-62.
139. Spear M. Venous ulcers--an evidence-based update. *Plastic surgical nursing : official journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses*. 2012;32(4):185-8.
140. Bell-Krotoski J, Tomancik E. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments. *The Journal of hand surgery*. 1987;12(1):155-61.
141. Bloom S, Till S, Sonksen P, Smith S. Use of a biothesiometer to measure individual vibration thresholds and their variation in 519 non-diabetic subjects. *British medical journal*. 1984;288(6433):1793-5.
142. Kumar S, Fernando DJ, Veves A, Knowles EA, Young MJ, Boulton AJ. Semmes-Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patients at risk of foot ulceration. *Diabetes research and clinical practice*. 1991;13(1-2):63-7.
143. Sieggreen MY, Kline RA. Arterial insufficiency and ulceration: diagnosis and treatment options. *Advances in skin & wound care*. 2004;17(5 Pt 1):242-51; quiz 52-3.

144. Bowling FL, Reeves ND, Boulton AJ. Gait-related strategies for the prevention of plantar ulcer development in the high risk foot. *Current diabetes reviews*. 2011;7(3):159-63.
145. Kaminski M, Frescos N, Tucker S. Prevalence of risk factors for foot ulceration in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Internal medicine journal*. 2012;42(6):e120-8.
146. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008;51(5):747-55.
147. Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vascular health and risk management*. 2007;3(1):65-76.
148. Suarez-Amor O, Perez-Bustillo A, Ruiz-Gonzalez I, Rodriguez-Prieto MA. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology*. 2010;221(2):117-21.
149. Bergquist S, Frantz R. Pressure ulcers in community-based older adults receiving home health care. Prevalence, incidence, and associated risk factors. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1999;12(7):339-51.
150. EPUAP. Guidelines, on the Prevention and Treatment of Pressure Ulcers. Oxford: European Pressure Ulcer Advisory Panel. 2009.
151. Wutschert R, Bounameaux H. Predicting healing of arterial leg ulcers by means of segmental systolic pressure measurements. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 1998;27(4):224-8.
152. Obermayer A, Garzon K. Identifying the source of superficial reflux in venous leg ulcers using duplex ultrasound. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1255-61.
153. Boneberger S, Ruzicka T, Rupec RA. [Diagnostic pitfall: basal cell carcinoma arising in a therapy-resistant chronic venous ulcer of the lower leg]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2009;134(6):243-5.
154. Erfurt-Berge C, Bauerschmitz J. Malignant tumours arising in chronic leg ulcers: three cases and a review of the literature. *J Wound Care*. 2011;20(8):396-400.

155. Granel F, Barbaud A, Schmutz JL. Basal and squamous cell carcinoma associated with chronic venous leg ulcer. *International journal of dermatology*. 2001;40(8):539-40.
156. Stanford R, Lowell D, Raju R, Arya S. Marjolin's ulcer of the leg secondary to nonhealing chronic venous stasis ulcer. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*. 2012;51(4):475-8.
157. Dissemond J, Gerber V, Kramer A, Riepe G, Strohal R, Vasel-Biergans A, et al. A practice-oriented recommendation for treatment of critically colonised and locally infected wounds using polihexanide. *Journal of tissue viability*. 2010;19(3):106-15.
158. Hunt JA. Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992;9(8):749-52.
159. Richmond NA, Maderal AD, Vivas AC. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatologic Therapy*. 2013;26(3):187-96.
160. Klode D, Grabbe S, Dissemond J. Allergisches Kontaktekzem als seltene Ursache eines Ulcus cruris. *Phlebologie*. 2005;34(2):172.
161. Moffatt C, Kommala D, Dourdin N, Choe Y. Venous leg ulcers: patient concordance with compression therapy and its impact on healing and prevention of recurrence. *International wound journal*. 2009;6(5):386-93.
162. Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001(2):Cd000265.
163. O'Donnell TF, Jr., Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. *J Vasc Surg*. 2006;44(5):1118-25.
164. Wild TE, T. *Manual der Wundheilung*. Germany: Springer; 2006.
165. Vasel-Biergans A. *Wundauflagen*. Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2003. 440 p.
166. Cianfarani F, Tommasi R, Failla CM, Viviano MT, Annessi G, Papi M, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor treatment of human chronic ulcers promotes angiogenesis associated with de novo vascular endothelial growth factor transcription in the ulcer bed. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):34-41.

167. Da Costa RM, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose- ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. *Wound repair and regeneration* : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 1999;7(1):17-25.
168. Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers. *International journal of dermatology*. 1999;38(5):380-6.
169. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Lancet*. 1989;1(8648):1179-82.
170. Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. *Lancet*. 1997;350(9081):855-9.
171. Braun-Falco M. [Gene therapy concepts for promoting wound healing]. *Hautarzt*. 2002;53(4):238-43.
172. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: A randomized clinical trial. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;41(5):837-43.
173. Prevel CD, Eppley BL, Summerlin D-J, Sidner R, Jackson JR, McCarty M, et al. Small Intestinal Submucosa: Utilization as a Wound Dressing in Full-Thickness Rodent Wounds. *Annals of Plastic Surgery*. 1995;35(4):381-8.
174. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiasimo F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Human Skin Equivalent Investigators Group. *Arch Dermatol*. 1998;134(3):293-300.
175. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML, Apligraf Diabetic Foot Ulcer S. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes care*. 2001;24(2):290-5.
176. Marston WA. Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. *Expert review of medical devices*. 2004;1(1):21-31.
177. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R, Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study G. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic

- diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial. *Diabetes care*. 2003;26(6):1701-5.
178. Omar AA, Mavor AI, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2004;27(6):666-72.
179. Dissemond J, Goos M. [Options for debridement in the therapy of chronic wounds]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(9):743-51.
180. Panuncialman J, Falanga V. The science of wound bed preparation. *Surg Clin North Am*. 2009;89(3):611-26.
181. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers. Diabetic Ulcer Study Group. *Journal of the American College of Surgeons*. 1996;183(1):61-4.
182. Dissemond J. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Diagnostic, clinical relevance and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(6):544-51; quiz 52-3.
183. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd003557.
184. Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2012;28 Suppl 1:142-62.
185. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-21.
186. Jull AB, Waters J, Arroll B. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(1):CD001733.
187. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJ. Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*. 1994;344(8916):164-5.
188. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(3):CD003229.
189. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *European journal*

of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2005;30(2):198-208.

190. Smith PC. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology*. 2005;56 Suppl 1:S33-9.

191. Burke DT, Ho CH, Saucier MA, Stewart G. Effects of hydrotherapy on pressure ulcer healing. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 1998;77(5):394-8.

192. Cullum NA, Al-Kurdi D, Bell-Syer SE. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(6):CD001180.

193. Dissemond J. Physikalische Therapien des chronischen Ulcus cruris. *Der Hautarzt*. 2010;61(5):387-96.

194. Leveen HH, Falk G, Borek B, Diaz C, Lynfield Y, Wynkoop BJ, et al. Chemical acidification of wounds. An adjuvant to healing and the unfavorable action of alkalinity and ammonia. *Annals of surgery*. 1973;178(6):745-53.

195. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research*. 2007;298(9):413-20.

196. Kurabayashi H, Tamura K, Machida I, Kubota K. Inhibiting bacteria and skin pH in hemiplegia: effects of washing hands with acidic mineral water. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2002;81(1):40-6.

197. Körber A. Reduktion des pH-Wertes im Ulcus cruris durch Cadesorb. *Zeitschrift für Wundheilung*. 2006(5):230.

198. Londahl M, Fagher K, Katzman P. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of diabetic foot disease? *Current diabetes reports*. 2011;11(4):285-93.

199. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2008;31(4):631-6.

200. Vuerstaek JD, Vainas T, Wuite J, Nelemans P, Neumann MH, Veraart JC. State-of-the-art treatment of chronic leg ulcers: A randomized controlled trial comparing vacuum-assisted closure (V.A.C.) with modern wound dressings. *J Vasc Surg*. 2006;44(5):1029-37; discussion 38.

201. Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *Bmj*. 1997;315(7108):576-80.
202. O'Brien JF, Grace PA, Perry IJ, Hannigan A, Clarke Moloney M, Burke PE. Randomized clinical trial and economic analysis of four-layer compression bandaging for venous ulcers. *The British journal of surgery*. 2003;90(7):794-8.
203. Rubin JR, Alexander J, Plecha EJ, Marman C. Unna's boot vs polyurethane foam dressings for the treatment of venous ulceration. A randomized prospective study. *Archives of surgery*. 1990;125(4):489-90.
204. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):401-21; quiz 22-4.
205. Neumann HA, van den Broek MJ, Boersma IH, Veraart JC. Transcutaneous oxygen tension in patients with and without pericapillary fibrin cuffs in chronic venous insufficiency, porphyria cutanea tarda and non-venous leg ulcers. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 1996;25(2):127-33.
206. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patients with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008;16(5):642-8.
207. Kessler CM, Hirsch DR, Jacobs H, MacDougall R, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*. 1996;7(4):437-46.
208. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *International journal of dermatology*. 2005;44(6):449-56.
209. Stemmer R, Marescaux J, Furderer C. [Compression therapy of the lower extremities particularly with compression stockings]. *Hautarzt*. 1980;31(7):355-65.
210. Nelson EA, Bell-Syer SE, Cullum NA. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(4):CD002303.
211. Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. Prevention of recurrence of venous ulceration: randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression. *J Vasc Surg*. 2006;44(4):803-8.

212. Klyszcz T, Junger M, Junger I, Hahn M, Steins A, Zuder D, et al. [Vascular sports in ambulatory therapy of venous circulatory disorders of the legs. Diagnostic, therapeutic and prognostic aspects]. *Hautarzt*. 1997;48(6):384-90.
213. Gloviczki P. Subfascial endoscopic perforator vein surgery: indications and results. *Vascular medicine*. 1999;4(3):173-80.
214. Hardy SC, Riding G, Abidia A. Surgery for deep venous incompetence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(3):Cd001097.
215. Schmeller W, Gaber Y, Gehl HB. Shave therapy is a simple, effective treatment of persistent venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 Pt 1):232-8.
216. Cleveland TJ, Gaines P. Stenting in peripheral vascular disease. *Hospital medicine*. 1999;60(9):630-2.
217. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1997;13(5):500-8.
218. Etufugh CN, Phillips TJ. Venous ulcers. *Clinics in dermatology*. 2007;25(1):121-30.
219. Moffatt CJ, Doherty DC, Smithdale R, Franks PJ. Clinical predictors of leg ulcer healing. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):51-8.
220. Abbade LP, Lastoria S, Rollo Hde A. Venous ulcer: clinical characteristics and risk factors. *International journal of dermatology*. 2011;50(4):405-11.
221. Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *Bmj*. 2007;335(7610):83.
222. Becker HM. *Venenerkrankungen. Chirurgie*: Springer Berlin Heidelberg; 1983. p. 486-93.
223. Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, Cassina PC. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(6):1001-8.
224. McRorie ER, Jobanputra P, Ruckley CV, Nuki G. Leg ulceration in rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*. 1994;33(11):1078-84.

