



Niederenergetisch gepulster Ultraschall

Eine neue Therapieoption in der Wundbehandlung?

A. Schmelz, Th. Einsiedel, L. Kinzl, A. Beck, P. Keppler, M. Kramer

Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Ulm
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. L. Kinzl)

klinikarzt 2004; 33 (8+9): 251–254

Niederenergetisch gepulster Ultraschall (Frequenz 1,5 Megahertz, Pulsdauer 200 μ s, Repetitionsrate 1 KHz, Intensität 30 mWatt pro cm^2) wird seit 1960 zur Stimulierung bei verzögerter Knochenbruchheilung eingesetzt. Unter dieser minimalinvasiven Ultraschalltherapie kommt es zu einer Beschleunigung bzw. Substitution einer verzögerten Knochenbruchheilung. Die Mechanismen sind bislang weitestgehend noch ungeklärt.

Beim Einsatz von niederenergetischem Ultraschall haben wir festgestellt, dass es gerade bei Problempatienten mit posttraumatischer Osteitis oder in Fällen mit offenen Frakturen und nachfolgender verzögerter Knochenbruchheilung nicht nur zu einer Stimulation der Knochenbruchheilung, sondern auch zu einer wesentlichen Verbesserung der Weichteilsituation kam. Die Ultraschallbehandlung führte nicht wie befürchtet zu einer erneuten Inflammation der Wundverhältnisse, vielmehr heilten Problemwunden besser ab und bildeten zudem eine stabile Narbe mit gutem Granulationsgrund aus. Dies hat uns dazu bewogen, den Einfluss von niederenergetisch gepulstem Ultraschall auf die Wundheilung näher zu betrachten.

Niederenergetisch gepulster Ultraschall wird momentan zur Beschleunigung oder zur Substitution einer verzögerten Knochenbruchheilung eingesetzt. Doch anscheinend kann diese minimalinvasive Behandlungsoption noch mehr. Denn bei Patienten mit posttraumatischer Osteitis oder bei offenen Frakturen mit verzögerter Heilung stimulierte die Ultraschallbehandlung nicht nur die Knochenheilung, sie verbesserte zudem die Weichteilsituation: Die Wunde heilte schneller ab, das Narbengewebe war stabil. Welche Mechanismen diesem Phänomen zugrunde liegen, ist jedoch noch nicht geklärt. Zellmorphologische und molekulare Untersuchungen an humanen Fibroblasten lassen jedoch einen Einfluss auf unterschiedliche Effekte vermuten: Die Zellproliferation und die Zellmotilität werden gesteigert, was sich wiederum positiv auf das Granulationsverhalten auswirkt. Außerdem wird die extrazelluläre Matrix unter dem Einfluss der Ultraschallwellen schneller degradiert. Insgesamt werden innerhalb eines Zeitrahmens von zwölf Stunden nach der Behandlung etwa 600 Gene stimuliert, die für die extrazelluläre Matrix aber auch die Transkription sowie viele andere für den Metabolismus verantwortlichen Faktoren kodieren.

■ Material und Methoden

Seit Januar 2003 wurden zehn Patienten mit Problemwunden an unserer Klinik mit niederenergetisch gepulstem Ultraschall therapiert. Die Indikationen zur Behandlung waren Wunden bei Patienten mit chronisch venösen Ulzerationen, die zum Beispiel zur Versorgung eines Oberflächenersatzes an Knie- oder Hüftgelenk anstanden. Bei diesen Patienten waren bekannte Therapieverfahren wie die Vakuumversiegelung, Hydrokolloidverbände oder auch die Madentherapie nicht erfolgreich. Teilweise hatten auch die Patienten diese Behandlungsoptionen abgelehnt.

Bei zwei Patienten bestand eine Situation nach offener Unterschen-

kelfraktur mit nachfolgender Defektdeckung durch Lappenplastik und ausbleibender Granulation im Wundbereich zur Vorbereitung eines Segmenttransportes, ein Patient stand zur Unterschenkelamputation bei exazerbiertem Weichteilinfekt des Vorfußes an (Abb. 1).

■ Ergebnisse

Nach einem chirurgischen Debridement aller Wunden wurde ein sauberer Wundgrund erreicht. Anschließend erfolgte ein täglicher Bandwechsel mit Auflage einer Polyurethanfolie und Platzierung des Ultraschallgerätes im Wundbereich. Um Kontaminationen durch das nicht sterile Ultraschallgel zu vermeiden, deckten wir die Wunde

Abb. 1 Ultraschalltherapie bei exazerbiertem Weichteildefekt des Vorfußes



Mithilfe der Ultraschalltherapie konnte die geplante Unterschenkelamputation vermieden werden

durch eine Opside-Folie ab. Der Ultraschallkopf wurde an verschiedenen Stellen der Wunden platziert und die Wunden 20 Minuten pro Tag mit Ultraschall behandelt.

Schon nach etwa zehn Behandlungseinheiten verstärkte sich das Granulationsverhalten, zudem bildete sich eine stabile Narbe. Kontraktionen oder Wundrandretraktionen im Vergleich zu ähnlich gelagerten Fällen wurden nicht beobachtet. In sämtlichen Fällen war eine gute Abheilung der Weichteile zu sehen.

Bei Patienten mit chronisch venösen Ulzera waren die Wunden derart stabil, dass diese durch eine Meshgraftplastik weiterbehandelt werden konnten und die Defekte abheilen. Damit konnten die Patienten weiteren Therapiemaßnahmen wie zum Beispiel einer endoprothetischen Versorgung zugeführt werden.

Der Patient, bei dem im Vorfeld eine Unterschenkelamputation geplant war, musste nach der Ultraschalltherapie lediglich im Bereich des Vorfußes amputiert werden. Durch die Anlage einer Chopart-Arthrodese und die Abheilung der Weichteile durch diese Therapieform konnte ein endbelastbarer Stumpf erhalten und der Patient entsprechend prothetisch versorgt werden (Abb. 1).

Zu diesem Zeitpunkt war nach wie vor nicht klar, warum Ultraschall bei derartigen Problempatienten nicht nur die Knochenheilung, sondern auch die Wundheilung positiv beeinflusste. Aus diesem Grund wurden folgende Experimente im Zelllabor durchgeführt.

Zellmorphologische Untersuchungen

Zum einen wurde untersucht, ob Ultraschall einen stimulierenden Einfluss auf die Wundheilung – insbesondere auf die Proliferation, die Zellbewegung, die Matrixsynthese und die Matrixdegradation – hat. In einem zweiten Schritt sollten einzelne molekulare Mechanismen, die durch den niederenergetischen Ultraschall aktiviert wurden, an kultivierten Fibroblasten getestet werden.

Zellproliferation

Um den Einfluss von niederenergetisch gepulstem Ultraschall (Frequenz 1,5 Megahertz, Pulsdauer 200 µs, Repetitionsrate 1 KHz, Intensität 30 mWatt pro cm²) auf entscheidende Schritte der Wundheilung nachzuweisen, wurden humane Hautfibroblasten isoliert. Zunächst wurde der Einfluss des Ultraschalls auf die Zellproliferation überprüft, indem die Bromuridineinlagerung während der Zellproliferation bei diesen Zellen untersucht wurde. Die Zellkulturen wurden bei gleicher Intensität mit unterschiedlicher Dauer mit Ultraschall stimuliert.

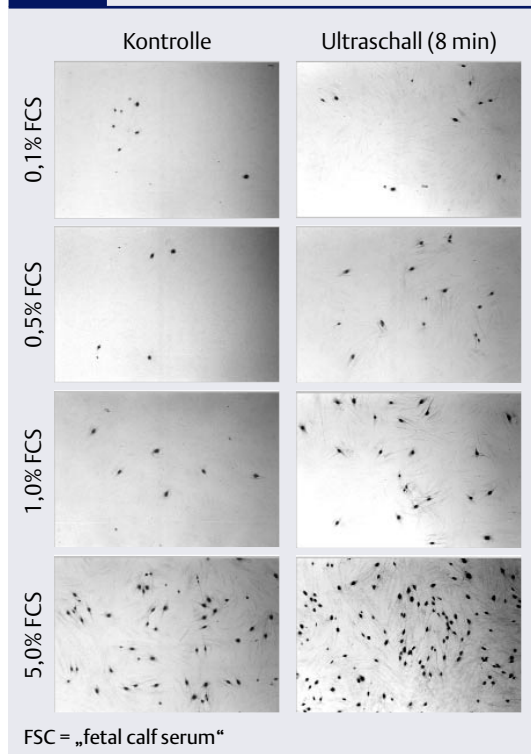
Dabei zeigte sich, dass Hautfibroblasten mit niedrig konzentrierten Wachstumsfaktoren (FCS 0,1–5%; FCS = „fetal calf serum“) in der Ultraschallgruppe eine deutliche Zunahme der Proliferation aufwiesen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Zellproliferation im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 2). Damit scheint der Ultraschall – zumindest bei humanen Hautfibroblasten – einen positiven Einfluss auf die Zellproliferation zu besitzen.

Granulationsverhalten

Die klinische Beobachtung, dass sich die Wunde bezüglich des Granulationsverhaltens unter dem Einfluss von Ultraschall positiv verändert und Defekte unter dieser Therapie schneller zuheilen, wurde mit einem weiteren Experiment untersucht. Zu diesem Zweck wurde die ultraschallinduzierte Motilität der Hautfibroblasten überprüft.

Hierzu wurde in einem Zellmedium mit Fibroblasten durch einen Nadelstrich ein Defekt angelegt.

Abb. 2 Verstärkte Proliferation



Nach der Stimulation mit Ultraschall verstärkte sich die Proliferation der humanen Fibroblasten im Vergleich zur Kontrolle (keine Ultraschallbehandlung)

Wurden die Zellen im Anschluss mit niederenergetisch gepulstem Ultraschall behandelt, erhöhte sich deren Motilität und der Defekt schloss sich im Vergleich zu den nicht behandelten Kontrollen wesentlich schneller.

Wesentlicher Faktor für einen positiven Einfluss auf die Wundheilung ist die Matrixsynthese. Hierzu wurden Versuche mit dem Ziel der Überprüfung der Expression von Kollagen I, III und Fibronectin durchgeführt. Unter Einfluss von niederenergetischem Ultraschall zeigte sich ein deutlicher Anstieg dieser Zellbestandteile. Schon nach einer acht- bis elfminütigen Exposition der Zellen mit Ultraschall konnte mithilfe der Immunfluoreszenztechnik ein signifikanter Unterschied in der Synthese der extrazellulären Matrix im Vergleich zur Kontrolle nachgewiesen werden (Abb. 3). Dieser Nachweis konnte auch quantitativ geführt werden.

Degradation der extrazellulären Matrix

Ein positiver Einfluss auf die Heilung kann nicht nur dann gewährleistet sein, wenn Zellen bezüglich ihrer Proliferation und ihrer Matrixsynthese positiv beeinflusst werden, sondern auch dann, wenn durch das Agens eine Beschleunigung der Degradation im vorhandenen Gewebe stattfindet. Zu diesem Zweck wurde mithilfe der Immunfluoreszenztechnik die Degradation der extrazellulären Matrix überprüft.

Demnach findet im Zellmodell die Degradation extrazellulärer Matrix unter Einfluss von Ultraschall nach acht- und elfminütiger Ultraschallexposition im Vergleich zur Kontrolle vermehrt statt (Abb. 4). Verantwortlich für diese für die Wundheilung wichtigen Prozesse sind offensichtlich Metalloproteinasen welche durch Ultraschall induziert werden. Sowohl nach drei-, sechs, elf- und 20-minütiger Ultraschallexposition war die Konzentration der Metalloproteinasen Typ II und III nach 24 bzw. 48 Stunden deutlich angestiegen.

Verantwortlich für die Induktion der Metalloproteinasen scheint das

auf der Zelloberfläche befindliche Emprin zu sein, ein aus der Tumorforschung bei Karzinomzellen bekanntes Agens. Die Aktivität und Stimulation von Emprin führt zur Freisetzung von Metalloproteinasen welche die extrazelluläre Degradation in Gang setzen. Mithilfe der Technik der Immunpräzipitation konnten wir die vermehrte Bildung von Emprin 24–48 Stunden nach der Therapie quantifizieren.

Fazit

Mit den oben genannten Experimenten konnten wir zeigen, dass niederenergetisch gepulster Ultraschall sowohl einen positiven Einfluss auf die Zellproliferation, als auch auf die Zellmotilität und auf die Matrixsynthese mit Stimulation der Matrixdegradation hat. Ungeklärt ist bislang, welcher molekulare Mechanismus dieser Therapieform zugrunde liegt.

Mögliche molekulare Mechanismen

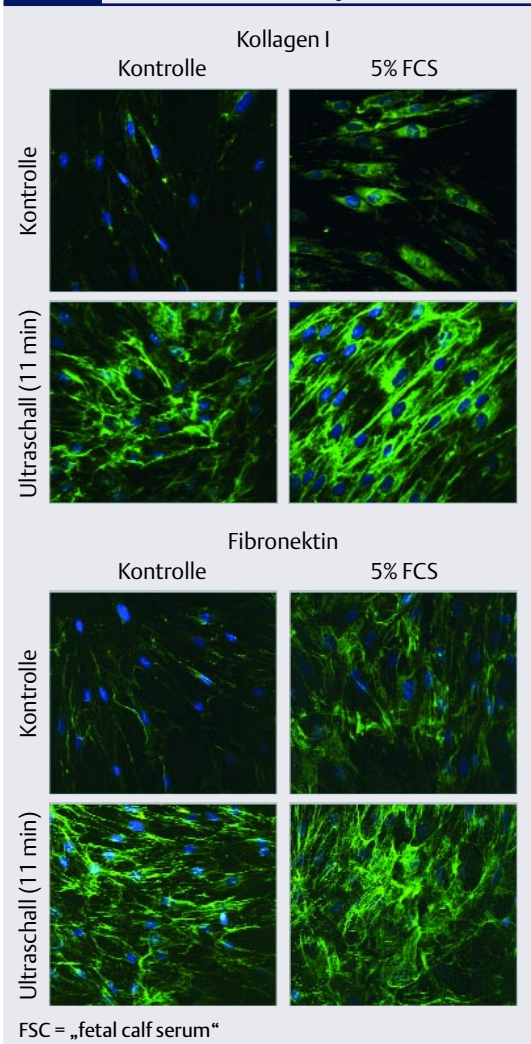
Im Anschluss an die zellmorphologische Untersuchung haben wir die Genexpression bei ultraschallbehandelten Fibroblasten untersucht. Zu diesem Zweck wurden humane Hautfibroblasten der dritten bis fünften Passage stimuliert und die DNA-Synthese überprüft. Dies erfolgte mit einem Gen-Array, insgesamt wurden 8 400 Gene betrachtet.

Im Zeitrahmen zwischen dem Experiment und zwei Stunden danach wurden etwa 160 Gene, im Zeitraum bis zu zwölf Stunden nach dem Experiment über 600 Gene stimuliert. Dabei handelt es sich um DNA-Sequenzen, die für Proteine der extrazellulären Matrix aber auch der Transkription sowie vieler anderer für den Metabolismus verantwortlicher Faktoren kodieren.

Fazit

Um den genauen Mechanismus der mechanischen Zellstimulierung durch Ultraschall zu klären, sind allerdings noch weitere molekularbiologische Versuche notwendig. Denkbar wäre, dass es durch die Deformierung der Zelle zu einer Stimulierung über Integrine kommt, die dann einen intrazellulären Signal-

Abb. 3 Verstärkte Matrixsynthese



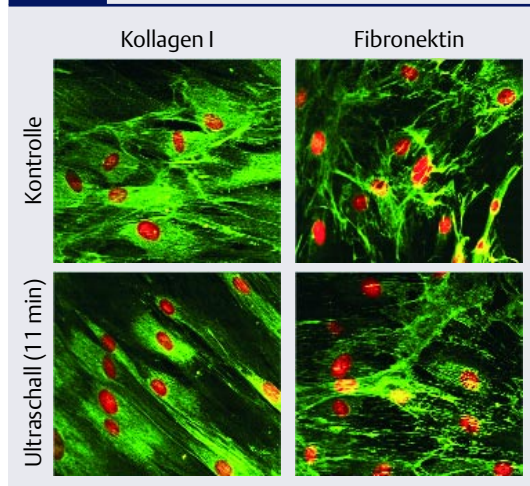
Unter dem Einfluss von niederenergetischem Ultraschall ist ein deutlicher Anstieg der Zellbestandteile (Kollagen I und Fibronectin) zu sehen

weg aktivieren, welcher die morphologisch sichtbaren Veränderungen in der Wundheilung induziert.

Low-intensity Pulsed Ultrasound – A New Therapeutic Option for the Treatment of Wounds?

Low-intensity pulsed ultrasound is currently being employed to accelerate delayed healing of bone fractures. It would, however, appear that this minimally invasive form of treatment is capable of more; in patients with posttraumatic osteitis or open fractures with delayed healing, ultrasonic treatment not only stimulates bone fusion, but also improves the soft tissue situation – the wound heals more quickly, and the scar

Abb. 4 Verstärkte Degradation extrazellulärer Matrix



Werden die Fibroblasten mit Ultraschall behandelt, verstärkt sich die Degradation der extrazellulären Matrix, die intrazelluläre Matrix dagegen bleibt unbeeinflusst

tissue is stabilised. The mechanisms underlying this phenomenon are, however, not yet clear. Cell-morphological and molecular investigations on human fibroblast suggest that there is an impact on a variety of effects. Cell proliferation and cell motility are enhanced, leading in turn to a possible effect on the granulation process. Furthermore, the extracellular matrix is prompted by the ultrasonic waves to degrade more quickly. Overall, within a period of twelve hours following treatment, some 600 genes coding for the extracellular matrix but also transcription and numerous other factors responsible for metabolism, are stimulated.

Key Words

low-intensity pulsed ultrasound – treatment of wounds – cell proliferation – cell motility – granulation process

Literatur bei den Verfassern

Anschrift des Verfassers

Dr. Andreas Schmelz
Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstr. 9
89075 Ulm

Georg Thieme Verlag
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0
Telefax (07 11) 89 31-2 98

Verlag und Copyright:
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Managing Editors:
Adolf Grünert, Ulm
Winfried Hardinghaus, Osnabrück
Burckart Stegemann, Hagen
Achim Weizel, Mannheim

Wissenschaftliche Beiräte:
Anästhesiologie: Reiner Dölp, Fulda; **Chirurgie:** Rainer Engemann, Aschaffenburg; Karl-Joseph Paquet, Bad Kissingen; **Dermatologie:** Hans F. Merk, Aachen; **Endokrinologie:** Klaus-Henning Usadel, Frankfurt; **Ernährung:** Adolf Grünert, Ulm; **Gastroenterologie:** Gerald Holtmann, Essen; **Gynäkologie/Geburtschilfe:** Matthias W. Beckmann, Erlangen; **Herz- und Thoraxchirurgie:** Bruno Reichart, München; **Hämatologie:** Hermann Heimpel, Ulm; **HNO:** Wolfgang Stoll, Münster; **Immunopharmakologie:** Ulrich Kleeborg, Berlin; **Innere Medizin:** Wolfram Domschke, Münster; Eckhart G. Hahn, Erlangen; **Intensivmedizin:** Jürgen E. Schmitz, Wiesbaden; **Kardiologie:** Berndt Lüderitz, Bonn; Thomas Meinertz, Hamburg; **Klinikkhygiene:** Franz Daschner, Freiburg; **Klinische Chemie:** Klaus Dörner, Kiel; **Klinische Pathologie:** Paul Hermanek, Erlangen; **Klinische Pharmakologie:** Martin Wehling, Mannheim; **Med. Statistik und Dokumentation:** Wilhelm Gaus, Ulm; **Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie:** Rainer Schmelzisen, Freiburg; **Nephrologie:** Konrad Andrassy, Heidelberg; **Neurologie:** Eberhard Schneider, Hamburg; **Onkologie:** Rainer Souchon, Hagen; Clemens Unger, Freiburg; **Ophthalmologie:** Gerhard K. Lang, Ulm; **Orthopädie:** Wolfgang Pförringer, München; **Pädiatrie:** Friedrich C. Sitzmann, Homburg/Saar; **Palliativmedizin:** Eberhard Klaschik, Bonn; **Pulmologie:** Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum; **Psychiatrie:** Hans-Jürgen Möller, München; **Psychosomatik:** Ernst Petzold, Aachen; **Qualitätsmanagement:** Behrend Behrends, Hamburg; **Radiologie:** Ingolf P. Arlart, Stuttgart; **Strahlentherapie:** Michael Wannemacher, Heidelberg; **Thorax- und Gefäßchirurgie:** Ludger Sunder-Plassmann, Ulm; **Traumatologie:** Lothar Kinzl, Ulm; **Urologie:** Lothar Hertle, Münster

Manuskriptrichtlinien:
Es werden nur unveröffentlichte Manuskripte angenommen, die auch nicht gleichzeitig an anderer Stelle zur Veröffentlichung eingereicht sein dürfen. Autorenrichtlinien können beim Verlag angefordert werden. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Der Verlag geht davon aus, dass der Autor für alle zur Publikation eingereichten Abbildungen das Veröffentlichungsrecht hat. Der Verlag behält sich vor, Leserbriefe gekürzt wiederzugeben. Die eingereichten Arbeiten für Editorial, Schwerpunkt und Übersicht werden einem peer review der Schriftleitung unterzogen. Der Inhalt der übrigen Rubriken und der Supplements liegt in der Verantwortung der Redaktion.

Copyright 2004:
Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlags. Die Abbildungen in den Beiträgen stammen, wenn im Inhaltsverzeichnis (s. o.) nicht anders vermerkt, von den jeweiligen Autoren.

Redakteurin:
Stephanie Schikora, Telefon (07 11) 89 31-4 16
E-Mail: stephanie.schikora@thieme.de

Redaktionsleitung:
Günther Buck, Telefon (07 11) 89 31-4 40

Redaktionsassistentin:
Sabine Bischoff, Telefon (07 11) 89 31-5 51
Telefax (07 11) 89 31-3 22

 Organ der Deutschen Gesellschaft für Interdisziplinäre Klinische Medizin
Telefon (07 11) 89 31-4 16
Telefax (07 11) 89 31-3 22

Internet-Adresse:
<http://www.thieme.de>; <http://www.klinikarzt.info>

Verantwortlich für den Anzeigentel:
pharmedia, Anzeigen- und Verlagsservice GmbH

Anzeigenleitung:
Greta Weller, Telefon (07 11) 89 31-304
E-Mail: greta.weller@pharmedia.de

Zeitschriftenvertrieb:
Telefon (07 11) 89 31-3 21

Zurzeit gilt die Anzeigenpreislise vom 1.10.2003

Herstellung:
Werner Schulz, Telefon (07 11) 89 31-331

Satz, Grafik, Layout:
Wolfgang Eckl, Werner Schulz, Karl-Heinz Zobel

Druck: Konradin Druck GmbH,
70771 Leinfelden-Echterdingen


33. Jahrgang
Druckauflage: 23 000 Exemplare;
Verbreitete Auflage: 22 100 Exemplare,
(lt. IVW 2/96)

Erscheinungsweise: monatlich

Bestellungen:
Über den Buchhandel oder direkt beim Verlag.

Bankverbindung:
Deutsche Bank Stuttgart,
BLZ 600 700 70, Kto.-Nr. 1420 017
Landesbank Baden-Württemberg,
BLZ 600 501 01, Kto.-Nr. 2 055 723
Postgiro Stuttgart
BLZ 600 100 70, Kto.-Nr. 450 00-705

Bezugsbedingungen:
Einzelheft € 11,- inkl. Porto.
Jahresabonnement € 88,- inkl. MwSt. und Porto.
Für Medizinstudenten gegen Nachweis und Bank-einzug € 43,50 inkl. MwSt. und Porto. Ausland zuzügl. Porto € 18,80 (Europa) bzw. 49,80 (Airlift) (cash with order).
Für die Mitglieder der DGKM ist der Bezug der Zeitschrift im Mitgliedsbeitrag enthalten. Der Abonnementpreis umfasst 12 Kalendermonate (Mindestlaufzeit). Abonnements laufen weiter, wenn nicht 3 Monate vor Jahresfrist eine Abbestellung beim Verlag vorliegt. Bei Nichtbelieferung im Falle höherer Gewalt, bei Störungen des Betriebsfriedens, Arbeitskampf (Streik, Aussperrung) bestehen keine Ansprüche gegen den Verlag.

 Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Leseranlyse medizinischer Zeitschriften e.V.

Regularly listed in EMBASE/Excerpta Medica

Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf Ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.