

# Wundheilung: Ein mehrdimensionales Kontrollproblem?

Jacqueline Dawn Parente, Margareta Müller und Knut Möller

Institut für Technische Medizin, Hochschule Furtwangen, VS-Schwenningen, Deutschland

Kontakt: pjd@hs-furtwangen.de

## Einleitung

Die technische Beeinflussung der Wundheilung durch elektrische oder mechanische Stimulation des Gewebes bzw. durch Einstrahlung von Lichtenergie ist seit einigen Jahren bekannt und wird verstärkt untersucht.

Insbesondere bei chronischen Wunden, die in Deutschland in 2012 bereits mehr als 1% der Bevölkerung betreffen, ist der Leidensdruck der Patienten hoch und der Pflegeaufwand und –kosten steigen im Zuge der demographischen Entwicklung in den nächsten Jahren signifikant [1]. Dabei geht es nicht nur um die Entwicklung einer „Turboheilung“, d.h. eines beschleunigten Zellwachstums zur Regeneration des Gewebes, sondern auch das überschießende Wundheilungsverhalten mit starker Gewebs-/Narbenbildung ist unerwünscht und kann technisch beeinflusst werden.

In diesem Positionspapier werden die wichtigsten drei Stimulationsformen vorgestellt und deren bisher untersuchte Einflussfaktoren sowie Effekte aufgeführt. Andere Ansätze z.B. „kaltes Plasma“, welches mit einem anderen Ziel (hier: Wunddesinfizierung) entwickelt wurde und nur zufällig durch Elektrostimulation eine Unterstützung der Wundheilung bietet, wurden nicht explizit aufgeführt, da keine systematische Untersuchung der Elektrostimulation in Bezug auf Wundheilung vorgenommen wurde.

## Methoden und Materialien

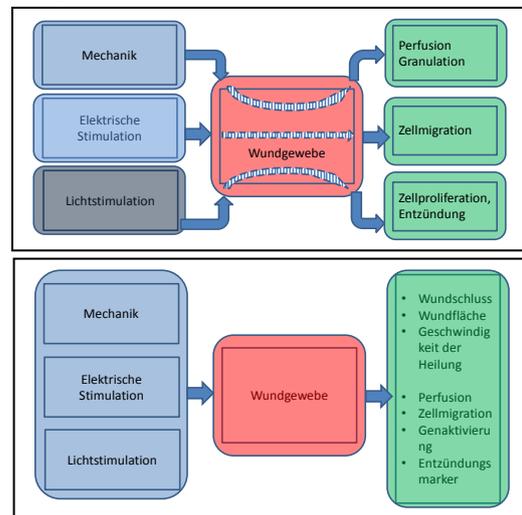
Für den Zeitraum 2011-2016 wurde eine Literaturrecherche durchgeführt für drei selektierte technische Ansätze zur Unterstützung der Wundheilung: 1. negative pressure wound therapy (NPWT)[2], die einen Unterdruck auf eine gedeckte Wunde appliziert als derzeit aussichtsreichster Kandidat einer Mechanostimulation, 2. high-voltage pulsed current (HVPC) als Konfiguration einer unterschwellig, also nicht wahrnehmbaren, elektrischen Stimulation (ES)[3], und 3. low-level light therapy (LLLT) für die Einstrahlung von Lichtenergie verschiedener Wellenlängen [4].

Auf Pubmed wurden für NPWT 243 Einträge gefunden, für „ES“ und „wound“ 200 und für „LLLT“ und „wound“ 51. Deren Analyse ergab einen Eindruck des Parameter-raums, der in Optimierungen durchsucht bzw. als mögliche Stellgrößen einer Regelung betrachtet werden müßten [5].

## Ergebnisse

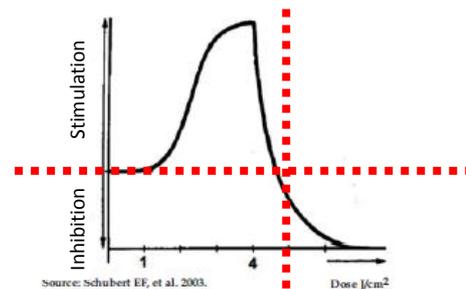
Alle betrachteten NPWT Studien waren *in vitro* Zell oder *in vivo* Tiermodelle; keine klinischen Daten waren erhoben und ausgewertet worden. Laser und LED wurden

in *in vitro* und *in vivo* Maus- und Ratten-Modellen verglichen. Bei ES wurden randomisierte kontrollierte klinische Versuche und Beobachtungsstudien bei verschiedenen Krankheitsbildern durchgeführt. Abb. 1 zeigt die bisher betrachtete separate Problembetrachtung, bei der die Untersuchungen lediglich eine Stimulationsform betraf, womit auch keine Wechselwirkungen auftreten konnten. Andererseits ist das Potential einer gleichzeitigen Anwendung aller Stimulationsformen bisher noch völlig ungeklärt. Wenn diese nun parallel eingesetzt werden, entsteht ein hochdimensionales (>15 Parameter) nichtlineares Kontrollproblem.



**Abb. 1:** oben: Stimulationformen ohne Wechselwirkung; unten: einheitliche Betrachtung als ein Parameterraum, der systematisch variiert werden muss, um eine adäquate Kontrollform entwickeln zu können.

Für die Konstruktion eines kombinierten Stimulator-/Sensor-kopfes relevante Parameter, deren statistische Signifikanz gezeigt wurde, sind in der folgenden Tabelle (Tab.1) zu den jeweiligen Stimulationsformen zusammengefaßt, bzw. in Abb.2 die Nichtlinearität des Problems anhand der dosisabhängigen Effekte der Lichttherapie demonstriert.



**Abb. 2:** nichtlinearer Zusammenhang zwischen Dosis des eingestrahlten Lichtes und deren Wirkung.

**Tab. 1:** Einige relevante Parameter der mechanischen und elektrischen Stimulationsformen

NPWT / Mechanisch		
NPWT oder Redondrainage	Flächig oder punktuell NP	NPWT [6]
Neg. Druckamplitude	Modulation der Gewebsperfusion	-50 [7] to -80 mmHg [8,9]
Konstant, quadratisch, oder triangular	Form des Drucksignals [10,11]	offen
Dauer der Anwendung	-	offen
HVPS/ Elektrisch		
Elektrodenkonfiguration	In der Wunde oder um Wunde herum	Elektrode in Wunde [12-14]
Signalform	Schnellere Heilung	HVPC [15-19]
Stimulationsparameters	Keine Studien zur Optimierung	offen
Dauer der Anwendung 45, 60, 120 min	Verschluss der Wunde	60+ min [18]

## Diskussion

Obwohl die Wirkung der Stimulationsformen einzeln nachgewiesen und teilweise die Funktionsmechanismen aufgeklärt wurden, sind systematischen Untersuchungen zur Exploration des Parameterraums an Menschen nicht z.T. nicht einmal an Tieren durchgeführt worden. Erstaunlicherweise wurde das Problem bisher singular, lediglich exklusiv bezogen auf EINE der Stimulationsform untersucht. Die systematische Aufklärung der potentiell nichtlinearen Wechselwirkungen innerhalb der zellulären Reaktionsmuster scheint derzeit nicht vorgenommen zu werden. Im Rahmen der CoHMED-Förderung durch das BMBF werden wir dies (partiell) mit Hilfen humaner Zellmodelle *in vitro* durchführen.

## Schlussfolgerungen

Mechanische, elektrische und Lichtenergie wurden als effektive Methoden zur Reaktivierung der Wundheilung beschrieben. Das Potential durch Kombination verschiedener Stimulationsformen und Einstellungen eine individuelle Regelung des Wundheilungsverhaltens zu erzielen, halten wir für aussichtsreich und werden dies daher näher untersuchen.

## Literatur

- [1] HEYER, K. et al. "Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data." *Wound Repair and Regeneration* 24,2: 434-442, 2016
- [2] HUANG, C., et al. (2014) Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. *Curr Probl Surg*, 51 (7), 301-31.
- [3] TORKAMAN, G. (2014) Electrical Stimulation of Wound Healing: A Review of Animal Experimental Evidence. *Adv Wound Care* (New Rochelle), 3 (2), 202-218
- [4] CHUNG, H., et al. (2012) The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Annals of biomedical engineering*, 40 (2), 516-533
- [5] PARENTE, J.D., et al. (2016) Methodologies of Biophysical Wound Healing Therapies. *J Biomedical Science and Engineering*, 9, 171-179

- [6] WILD, T., et al. (2008) Definition of efficiency in vacuum therapy--a randomised controlled trial comparing with V.A.C. Therapy. *Int Wound J*, 5 (5), 641-7.
- [7] BORGQUIST, O., et al. (2010) Micro-and macromechanical effects on the wound bed of negative pressure wound therapy using gauze and foam. *Annals of plastic surgery*, 64 (6), 789-793.
- [8] BORGQUIST, O., et al. (2010) Wound edge microvascular blood flow during negative-pressure wound therapy: examining the effects of pressures from -10 to -175 mmHg. *Plast Reconstr Surg*, 125, 502-509
- [9] BORGQUIST, O., et al. (2011) The influence of low and high pressure levels during negative-pressure wound therapy on wound contraction and fluid evacuation. *Plast Reconstr Surg*, 127 (2), 551-9.
- [10] MORYKWAS, M. J., et al. (1997) Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg*, 38 (6), 553-62.
- [11] DASTOURI, P., et al. (2011) Waveform modulation of negative-pressure wound therapy in the murine model. *Plastic and reconstructive surgery*, 127 (4), 1460-1466.
- [12] KARBA, R., et al. (1997) DC electrical stimulation for chronic wound healing enhancement Part 1. Clinical study and determination of electrical field distribution in the numerical wound model. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, 43 (2), 265-270.
- [13] SEMROY, D., et al. (1997) DC electrical stimulation for chronic wound healing enhancement. Part 2. Parameter determination by numerical modelling. *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, 43 (2), 271-278.
- [14] BARKER, A. T., et al. (1982) The glabrous epidermis of cavies contains a powerful battery. *Am J Physiol*, 242 (3), R358-66.
- [15] STEFANOVSKA, A., et al. (1993) Treatment of chronic wounds by means of electric and electromagnetic fields. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 31 (3), 213-220.
- [16] BAKER, L. L., et al. (1996) Effect of electrical stimulation waveform on healing of ulcers in human beings with spinal cord injury. *Wound Repair Regen*, 4 (1), 21-8.
- [17] NISHIMURA, K. Y., et al. (1996) Human keratinocytes migrate to the negative pole in direct current electric fields comparable to those measured in mammalian wounds. *J Cell Sci*, 109 ( Pt 1), 199-207.
- [18] AHMAD, E. (2008) High-voltage pulsed galvanic stimulation: effect of treatment duration on healing of chronic pressure ulcers. *Ann Burns Fire Disasters*, 21 (3), 124-8.
- [19] GUO, A., et al. (2010) Effects of physiological electric fields on migration of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 130 (9), 2320-7.
- [20] MEDRADO, A. R., et al. (2003) Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med*, 32 (3), 239-44.

## Danksagung

Das Projekt OWID/CoHMED wird im Rahmen der FH-Impuls Ausschreibung des BMBF gefördert.