

Chronische venöse Insuffizienz

Photodynamische Therapie bei der Behandlung trophischer Beinulzera

S. Katorkin, Y. Sizonenko, M. Nasyrov, Samara State Medical University, Samara, Russland

▲ Die chronische venöse Insuffizienz (CVI) der Beine ist eine der meisten Erkrankungen im klinischen Alltag (4). Zu den häufigsten Komplikationen zählen Wunden, ebenso führt CVI zu einer funktionellen Insuffizienz der Beine (2). Dies resultiert in einer signifikanten Verringerung der Lebensqualität und stellt ein ernstes soziales und ökonomisches Problem dar. Behandlung und Rehabilitation von Patienten mit einem CEAP-Stadium C6 bedürfen einer weiteren Verbesserung (3, 5).

Ziel

Die Studie zielte darauf ab, die Behandlungsergebnisse von CVI-Patienten im C6-Stadium durch die Anwendung einer photodynamischen Therapie zu verbessern

Methode

Die photodynamische Therapie basiert auf der photodynamischen Zerstörung des Substrates während der Exposition in einer photochemischen Reaktion. Das Verfahren wurde mit einem Halbleiterlaser und einem Photosensibilisator in Gelform durchgeführt. Der Photosensibilisator wurde vor der Therapie einheitlich als Film auf die Oberfläche des trophischen venösen Ulkus für 60 Minuten in einer Dosis von 0,2 ml/cm² aufgetragen (Abb. 1). Die Laserbestrahlung wurde mit einer Leistungsdichte von 200 bis 600 J/cm² ausgeführt unter Verwendung optischer Fasern entsprechend den Angaben in Tabelle 1. Zur Kontrolle der Anreicherung des Photosensibilisators



Abb. 1: Applikation des Photosensibilisators auf die Oberfläche des trophischen venösen Ulkus.

verwendeten wir Fluoreszenzdiagnostik mit DVR. Die photodynamische Therapie wurde vor der operativen Behandlung als eine unabhängige konservative Therapiemethode angewandt.

Wir untersuchten 97 Patienten mit C6, von ihnen waren 57 in der Studien- und 40 in der Kontrollgruppe. Die photodynamische Therapie wurde nur in der Studiengruppe verwendet, die Kontrollgruppe erhielt die übliche Standardbehandlung. Anschließend wurde bei beiden Patientengruppen die Ulkusoberfläche mit einem Hauttransplantat verschlossen. Das mittlere Alter betrug 51,8±6,4 Jahre, es nahmen 21 (36,8%) Männer und 36 Frauen (63,2%) teil. Die Dauer der Erkrankung reichte von einem bis 25 Jahre. Die Ulkusfläche war 5 bis 130 cm² groß. Alle Patienten erhielten eine Planimetrie und Thermographie der trophischen Ulkusfläche. Dies half dabei, das Ausmaß der trophischen Ulkusfläche und die Mikrozirkulationsstörungen in ihr zu ermitteln. Ebenso führten wir eine morphologische Studie des Wundsekretes durch.

Ergebnisse

Die Wirkung der photodynamischen Therapie ergänzte sich mit der Akkumulation des Photosensibilisators in Bakterienzellen. Eine weitere Exposition führte zu deren Zerstörung, reduzierte die Infektion und aktivierte Leukozyten (1). Vor der Ulkusbehandlung zeigten die bakteriologischen Tests, dass die venösen Ulzera hauptsächlich von *Staphylococcus aureus* und *epidermidis* (83%) besiedelt wurden. Auf 78% von ihnen wurde eine gramnegative Flora gefunden: *Pseudomonas aeruginosa* (42% der Patienten), *E. coli* (17%), *Proteus* (15%), *Enterobacter* (12%).

Am zweiten Tag nach chirurgischer Therapie der venösen Ulzera veränderte sich in der Kontrollgruppe die quantitative Zusammensetzung der Bakterien: *Staphylococcus aureus* und *epidermidis* (77%), *Pseudomonas aeruginosa* (30%), *E. coli* (10%), 8,5% *Proteus*, *Enterobacter* (7%). Nach Durchführung der photodynamischen Therapie konnte bei allen 57 Patienten der Studiengruppe kein Wachstum der Mikroflora mehr gefunden werden.

Bei der Untersuchung der Mikroorganismen-Menge betrug diese in einem Gramm Gewebe des trophischen Ulkus durchschnittlich beim initialen Animpfen $3,2 \times 10^9$.

Lichtenergie (J/cm ²)	Grad der mikrobiellen Kontamination	Stadium des Heilungsprozesses	Größe der Ulkusregion (cm ²)	Absorption von Lichtstoffen (%)
200	+	III – IV	beliebig	12 – 15
300	++	III – IV	beliebig	18 – 20
400	++++	I – II	beliebig	20 – 22
500	++++	I – II	>3	20 – 22
600	++++	I – II	>3	>30

Tab 1: Energiemerkmale der Laserbestrahlung abhängig von der Region des trophischen venösen Ulkus.

In der Kontrollgruppe verringerte sich die Anzahl der Mikroorganismen in drei bis vier Tagen in einem Gramm Gewebe durchschnittlich auf $4,3 \times 10^5$. Nach der Applikation der photodynamischen Therapie zeigte sich in der Studiengruppe eine signifikante Veränderung: Nach drei bis vier Tagen konnte eine vollständige Zerstörung der Bakterien festgestellt werden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Wunde vor der Behandlung konnte in beiden Gruppen eine homogene Zellzusammensetzung beobachtet werden. 96,8% der Neutrophilen zeigten sich in unterschiedlichen Graden von Zerfallsstadien mit Karyopyknose, Karyorrhesis und Karyolyse – unvollständig ausgepägt oder mit pathologischer Phagozytose. Andere Zellen präsentierten sich in der Formulierung in einheitlicher Quantität.

Nach drei bis vier Tagen verringerte sich die Anzahl von Neutrophilen in der Kontrollgruppe. Dies erhöhte die Menge an gespeicherten Neutrophilen. Der durchschnittliche Erhaltungsgrad bei Neutrophilen betrug 85-90%, und 5% entfielen auf Polyblasten, Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten. Intrazellulär wurde zur Phagozytose fähige Mikroflora in moderaten Mengen gefunden. In der Studiengruppe betrugen die Neutrophilen nach der photodynamischen Therapie 40 bis 50%. In den Zytoprogrammen überwogen junge Granulationsgewebezellen, Fibroblasten, Profibroblasten, Makrophagen, Endothelzellen und Polyblasten. Zur gleichen Zeit fand ein Prozess der Epithelisierung am Ulkusrand statt. In dieser

Periode wurde die Oberfläche der trophischen Ulzera mit Granulationsgewebe gefüllt und wurde für den Verschluss der Ulkusoberfläche durch ein Hauttransplantat vorbereitet.

Der Leukozytenindex der Intoxikation der Kontrollgruppe sank nach drei bis vier Tagen, erreichte aber keine normalen Werte. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Wert (=1,7) im oberen normalen Limit. Nach der photodynamischen Therapie sank der Leukozytenindex der Intoxikation auf Normalwerte mit einem Durchschnitt von 0,67.

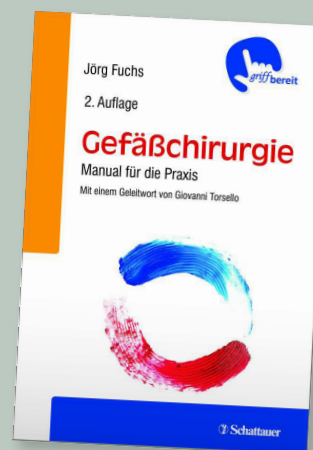
In der Studiengruppe war der Kapillarasymmetrie-Index (Durchschnitt 0,92) übereinstimmend mit einer unkomplizierten Wundheilung. In der Kontrollgruppe korrespondierte der Kapillarasymmetrie-Indexes an Tag drei bis vier mit der Inflammationsphase (Durchschnitt 0,59). Die Thermographie in den trophischen Ulzera identifizierte eine Zone mit reduzierter Infrarotemission. Der Temperaturbereich im Defekt lag bei 28-32 °C. Nach der photodynamischen Therapie konnten erhöhte Level von Infrarotbestrahlung entdeckt werden (Abb. 2). Die Epithelisierung des Ulkusprozesses wurde durch eine milde lokale Hyperthermie charakterisiert, die durch eine signifikante Verbesserung der Mikrozirkulation und aktive Reperaturprozesse bedingt war. Die Compliance mit externen und Thermovisionsdaten wurde am fünften bis neunten Tag bestimmt.

Gefäßchirurgie – Manual für die Praxis

J. Fuchs, 2. Auflage 2015, 252 Seiten,
70 Abbildungen, 10 Tabellen, Schattauer,
ISBN 978-3-7945-3084-7, 39,99 Euro

Dieses Manual liefert alle notwendigen Anweisungen für die gefäßchirurgische Arbeit im OP und auf der Station – praxisorientiert, übersichtlich und präzise. Der Schwerpunkt liegt auf Symptomatik, Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung der gängigen gefäßchirurgischen Erkrankungen unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Die 2. Auflage wurde komplett überarbeitet, aktualisiert und mit praktischen Algorithmen und Scores ergänzt. In einem neuen Kapitel wird über die „neuen“ direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) berichtet.

Quelle: Schattauer



Bücher

Die Vorbereitungszeit bis zur Autodermoplastik des trophischen Ulkus in der Kontrollgruppe dauerte zwölf bis 22 Tage, im Durchschnitt 16 Tage. Nach der photodynamischen Therapie betrug sie drei bis sechs Tage, im Durchschnitt vier Tage. Ein Anwachsen des Hauttransplantats zu 80 bis 100% wurde bei 95% und weniger als 80% der Patienten gefunden – davon 5% der Patienten der Studiengruppe. In der Kontrollgruppe waren es 62% bzw. 38%. Die Patienten der Kontrollgruppe konnten nach 18 bis 36 Tagen entlassen werden, im Durchschnitt 24 Tagen. In der Studiengruppe waren es zehn bis 15 Tage und durchschnittlich zwölf Tage.

Diskussion

Die photodynamische Therapie bringt anscheinend Vorteile bei der Behandlung trophischer venöser Ulzera aufgrund einer Unterdrückung der pathogenen Mikroflora, einer Stimulation der Makrophagenreaktion und einer Verbesserung der Mikrozirkulation. Im Rahmen des ausgeprägten antibakteriellen Effekts kommt es gleichzeitig zur Aktivierung des aktiven Granulationsprozesses. Die induzierte Phagozytose von Bakterien, Gewebeprodukten und Zelldebris durch Neutrophile und Makrophagen beschleunigt die Reinigung der Wundoberfläche und führt früher zu Reparationsprozessen. Dies verkürzt die präoperative Vorbereitungszeit von C6-Patienten bis zum Verschluss des Ulkus mit einem Hauttransplantat um das 1,5- bis Zweifache.

Die Wirkung hängt nicht vom Sensitivitätsspektrum der pathogenen Mikroorganismen auf Antibiotika ab. Das Verfahren kann nicht zu einer Entwicklung resistenter pathogener Erreger führen. Die direkten bakteriziden und bakterio-statischen Effekte beschränken sich nur auf das

sensibilisierte, laserbestrahlte Gewebe, und es kommt zu keiner systemischen Wirkung auf die normale Mikroflora.

Schlussfolgerung

Die photodynamische Therapie ist eine wirkungsvolle Behandlung venöser Ulzera. Sie zeigt gute antibakterielle Eigenschaften und verbessert die Mikrozirkulation und die Heilung. Diese Methode kann als unabhängiges Rehabilitationsverfahren bei C6-Patienten verwendet werden und ebenso um die präoperative Vorbereitungszeit bis zur Autodermoplastik zu beschleunigen.

Literatur

1. Devirgiliis V et al. Antibacterial activity of methyl aminolevulinate photodynamic therapy in the treatment of a cutaneous ulcer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24(3):793-795.
2. Kotelnikov GP et al. Peculiarities of diagnostics and treatment tactics of patients with combined lesion of the musculoskeletal and venous systems of the lower limbs. *Novosti Khirurgii* 2013;21(3):42-53.
3. Lazarus G et al. Chronic venous leg ulcer treatment: Future research needs. *Wound Repair Regen* 2014;22(1):34-42.
4. Pannier F, Rabe E. Differential diagnosis of leg ulcers. *Phlebology* 2013;28(S1):55-60.
5. Sushkov S, »Variants of surgical treatment of chronic venous insufficiency with trophic disorders.« *Khirurgiya Vostochnaya Europe* 2012;N3:179-181.

Korrespondenzadresse

Sergey Katorkin, MD
Clinic and Department of Hospital Surgery
Phlebological Department
Samara State Medical University
89 Chapayevskaya St.
443099, Samara, Russland
E-Mail: katorkinse@mail.ru

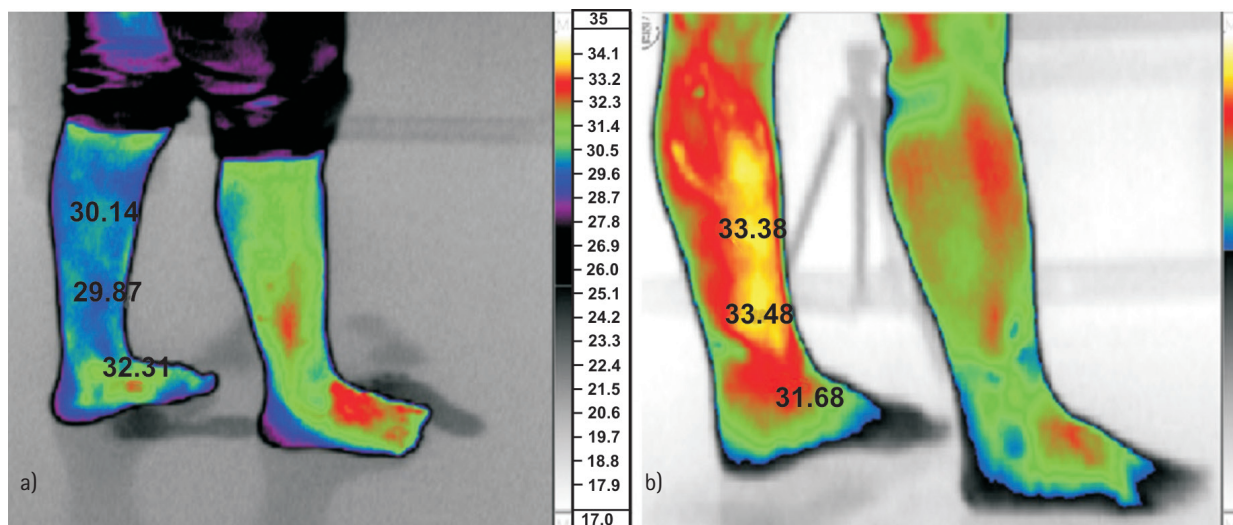


Abb. 2: Computerthermographie eines Patienten mit dem CEAP-Stadium C6, Ep, a, c, Pr, L1.

a) Vor der photodynamischen Therapie, b) acht Tage danach. Sichtbar ist eine gestiegene Mikrozirkulation in der Behandlungsregion.