

# Dezellularisierte Matrix aus Fischhaut zur Wundbehandlung

H. Diener, D. Manzoni, N. Tsilimparis, F. Rohlffs, F. Heidemann, C. Behrendt, E. Debus

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin, Comprehensive Wound Center, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

▲ Derzeit leidet in Deutschland bis zu 4 % der Bevölkerung, also rund drei Millionen Patienten, an chronischen Wunden. Diese haben nicht zuletzt bedingt durch eine Einschränkung der Lebensqualität für den Patienten und aufgrund ihrer hohen Folgekosten eine große sozio-demographische Bedeutung. Ein weiteres nicht zu unterschätzendes Problem stellt der oftmals lange Heilverlauf dar respektive die mitunter ausbleibende Heilung trotz Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung und Optimierung der Lokalthherapie mittels hydroaktiver Wundauflagen.

Für chronische Wunden, die definitionsgemäß länger als acht bis zwölf Wochen bestehen, stellt die Kollagenmatrix eine Option in der Therapie dar. Die extrazelluläre Matrix (ECM) gilt als dritte Generation von Wundauflagen. Die verfügbaren Matrizen sind überwiegend porcinen und bovinen Ursprungs (intestinale Submukosa) oder aus Amnion. Sie fungieren als Matrix zur Zellproliferation und Zellmigration durch enthaltene Zytokine und Wachstumsfaktoren, welche die Zellproliferation und die Angiogenese begünstigen. Gleichzeitig werden

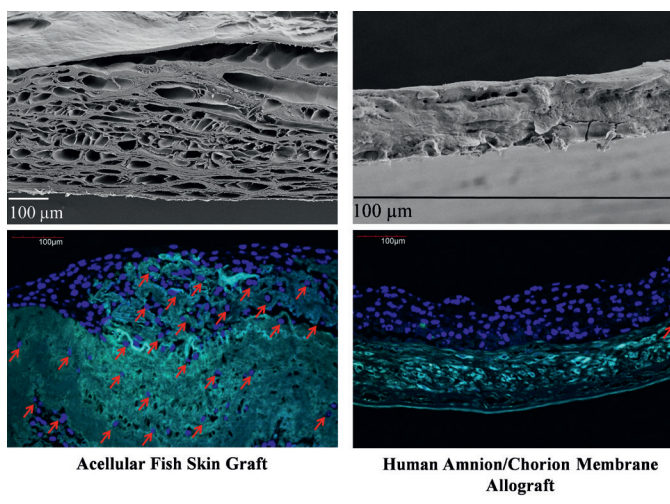


Abb. 1: Azelluläre grobporige Matrix aus Fischhaut (a) im Vergleich zur Matrix aus Amnion/Chorion (b) im Elektronenmikroskop (oben). Die Abbildungen c und d (unten) zeigen ein Remodelling der Matrix in vitro mit Proliferation von Fettstammzellen und Fibroblasten. Nach Verwendung von Fischhaut zeigt sich eine Migration und Proliferation (dunkelblau) auch innerhalb der Matrixstruktur (nach 5, 7). (Quelle: Fa. Kerecis).

	Patient m/w	Größe	Ätiologie	Wunde seit	Restgröße	Ergebnis
1	m, 53 LJ	10,5 cm <sup>2</sup>	pAVK IV, Z.n. US-Amputation	2 Monaten	–	Heilung Tag 67
2	m, 53 LJ	6,4 cm <sup>2</sup>	pAVK IV, PNP	3 Monaten	1,5 cm <sup>2</sup>	77 % regredient Tag 76
3	w, 78 LJ	12,0 cm <sup>2</sup>	pAVK IV, Diabet. Fuß, Osteomyelitis, Dialyse	3 Monaten	–	Heilung Tag 160
4	m, 50 LJ	30,0 cm <sup>2</sup>	pAVK, Diabetes Typ II	26 Monaten	–	Heilung Tag 87
5	m, 72 LJ	57,7 cm <sup>2</sup>	Vaskulitis, pAVK IV, PNP, metast. Nierenzell-Ca	25 Monaten	47,2 cm <sup>2</sup>	19 % regredient Tag 49
6	w, 72 LJ	38,3 cm <sup>2</sup>	pAVK IV	12 Monaten	27,3 cm <sup>2</sup>	29 % regredient Tag 84
7	m, 66 LJ	3,0 cm <sup>2</sup>	Diabetischer Fuß, Z.n. Resektion erster Strahl	10 Monaten	–	Heilung Tag 114
8	w, 69 LJ	4,5 cm <sup>2</sup>	Vaskulitis, Z.n. US-Amputation	3 Monaten	1,5 cm <sup>2</sup>	67% regredient Tag 30
9	w, 80 LJ	39,6 cm <sup>2</sup>	pAVK IV	6 Monaten	24,7cm <sup>2</sup>	38% Wundverkleinerung Tag 30

Tab. 1: Erste eigene klinische Anwendungen von dezellularisierter Matrix aus Fischhaut bei Patienten mit Diabetes mellitus und begleitender pAVK. (LJ: Lebensjahre; US: Unterschenkel; PNP: Polyneuropathie).

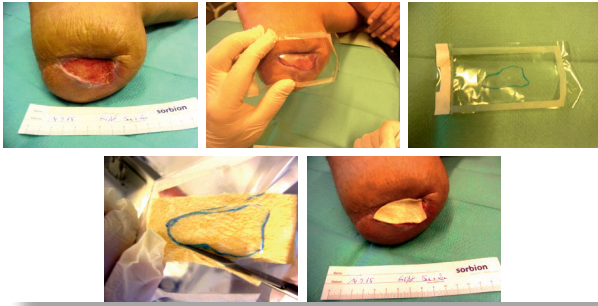


Abb. 2: Anlage der Matrix. Die Fischhaut wird mit einer sterilen Folienschablone zurechtgeschnitten, in 0,9 % Kochsalzlösung getränkt und aufgelegt. Als Sekundärverband dient ein Polyurethanschäum.

Inflammation und Matrixmetalloproteinasen (MMP) reguliert, Peptide der extrazellulären Matrix zeigen in vitro ein reduziertes Bakterienwachstum (1-3).

Eine neue dezellularisierte Matrix aus Fischhaut (Nordatlantik-Dorsch, *Gadus morhua*) enthält neben Kollagen-Proteinen zusätzlich einen hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren (4). Diese führen experimentell zu einer immunmodulierenden Wirkung durch Inhibierung der Makrophagensekretion des proinflammatorischen Cytokins Interleukin-1 $\beta$ . Eine antibakterielle Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie eine antivirale Aktivität gegen HIV und Herpes-Simplex-Viren wurde nachgewiesen. In-vitro-Studien zeigten eine vermehrte Stammzellmigration und -proliferation der dezellularisierten Fischhaut gegenüber porcinen Matrizen bzw. denjenigen aus Amnion (Abb. 1).

In vivo konnte zudem eine vermehrte Angiogenese im Chick CAM Assay (Chick chorioallantonic membrane) nachgewiesen werden. Erste klinische Anwendungen in der Behandlung chronischer Wunden weisen auf eine verbesserte Wundheilung im Vergleich zur porcinen Extracellulärmatrix hin (5-7).

Im Rahmen der Wundbehandlung haben wir die azelluläre dermale Matrix aus Fischhaut bei Patienten mit Diabetes mellitus und pAVK sowie chronischen seit mindestens acht Wochen nicht heilenden Wunden erstmals in der eigenen Klinik eingesetzt. Dabei erfolgte nach einem ausgiebigen Wunddebridement ein Bedecken der zurechtgeschnittenen und mit 0,9 % Kochsalzlösung getränkten Matrix aus Fischhaut adaptierend an die Wundgröße (Abb. 2). Abschließend wurde die Wunde mit einem Schaumverband bedeckt. Der Schaumverband wurde in zwei- bis dreitägigem Abstand unter Belassen der Fischhautmatrix gewechselt. Innerhalb von sieben Tagen war die Matrix vollständig resorbiert. Die Patienten wurden im wöchentlichen Abstand - bis maximal sieben Anwendungen - mit Fischhaut behandelt. Nach Abschluss der maximal sieben Anwendungen wurde die Wunde aus-

schließlich mit einem Schaumverband bedeckt. 44 % der Wunden heilten zwischen dem zweiten bis fünften Monat nach Therapiebeginn ab, alle anderen zeigten eine Wundverkleinerung zwischen 19-77 % zwischen dem ersten und dritten Monat nach Therapiebeginn (Tab. 1).

Anhand dieser Ergebnisse haben wir eine prospektive randomisierte Studie initiiert, in der wir jeweils 50 Patienten mit chronischen Wunden arterieller Genese sowie Diabetes mellitus mit einer Wundauflage aus Fischhaut im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Schaumverbänden gegenüberstellen. Endpunkte der Studie sind Wundheilung, Wundverkleinerung, Schmerzevaluierung sowie eine Kostenanalyse.

#### Literatur

1. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):153-622.
2. Kendall AC, Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Prog Lipid Res* 2013;52:141-164.
3. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M et al. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci* 2013;72:206-217.
4. Baldursson BT et al. Healing Rate and Autoimmune Safety of Full-Thickness Wounds Treated With Fish Skin Acellular Dermal Matrix Versus Porcine Small-Intestine Submucosa A Noninferiority Study. *Int J Low Extrem Wounds* 2015;14:37-43.
5. Magnusson S et al. Decellularized fish skin: characteristics that support tissue repair. *Laeknabladid* 2015;101:567-573.
6. Magnusson S et al. Regenerative and Antibacterial Properties of Acellular Fish Skin Grafts and Human Amnion/Chorion Membrane: Implications for Tissue Preservation in Combat Casualty Care (Submitted Manuscript). *J Mil Med* 2016.
7. Magnusson S, Baldursson B, Konradsdottir F et al. Acellular Fish Skin Supports Stem Cell Ingrowth: Acellular Fish Skin Graft facilitates Ingrowth and Proliferation of Stem Cells. 2015 Mil. Health Syst Res Symp 2015.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der Dreiländertagung Gefäßchirurgie am 05.-07.10.2016 in Bern/Schweiz.

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Holger Diener  
Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin  
Comprehensive Wound Center  
Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Universitätsklinik Hamburg Eppendorf  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
E-Mail: h.diener@uke.de

