

Analyse der Wirkung von innovativen Wundtherapeutika auf Angiogenese und Neovaskularisation: Vorstellung eines Modells

Analysis of the effect of modern wound dressings on angiogenesis and neovascularisation: Introduction of a model

A. Ring¹, O. Goertz², L. Steinsträßer², G. Muhr¹, J. Häuser², H.-U. Steinau², S. Langer²

¹Chirurgische Universitäts- und Poliklinik, ²Universitätsklinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte; Handchirurgiezentrum, Referenzzentrum für Gliedmaßenentumore, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum

Zusammenfassung

Einleitung: Die Entstehung eines neuen Blutgefäßsystems spielt eine Schlüsselrolle in der Wundheilung. Die Störung der Blutgefäßneubildung kann die Regeneration des geschädigten Gewebes hemmen. Zunehmend werden innovative topische Wundtherapeutika entwickelt und werden unter anderem als Wirkstoffträger für bioaktive Komponenten wie z. B. Silberverbindungen, Analgetika etc. verwendet. Die Wirkung solcher Produkte auf die Angiogenese im Wundgewebe ist trotz der enormen Bedeutung für den klinischen Einsatz weitgehend ungeklärt.

Methode: Der Einfluss von innovativen Wundtherapeutika auf Angiogenese und Neovaskularisation kann mit Hilfe des Modells der transparenten Rückenhautkammer der Maus in Kombination mit der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie systematisch analysiert werden.

Ergebnisse und Diskussion: Mit Hilfe der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie kann die Entstehung und das Wachstum von neuen perfundierten Mikrogefäßen in der Umgebung von Wirkstoff-tragenden Implantaten dokumentiert werden. Die Induktion des Blutgefäßwachstums kann über mehrere Tage dynamisch visualisiert und mittels der Messung der funktionellen Gefäßdichte, als einen der Parameter für Neovaskularisation im Grenzbereich der Implantate, quantifiziert werden. Das Rückenhautkammermodell repräsentiert ein hervorragendes System zum Studium der Entstehungsdynamik neuer Blutgefäße sowie deren Beeinflussung durch Wirkstoff-tragende Implantate. Die transparente Rückenhautkammer in Kombination mit der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie erlaubt eine direkte und dynamische Visualisierung von Veränderungen auf der Ebene der Angiogenese und der Neovaskularisation und kann zur Erweiterung unseres Verständnisses über die Pathophysiologie von Wundheilungsstörungen beitragen.

Schlüsselwörter

Rückenhautkammer, Fluoreszenzmikroskopie, Wundheilung, Mikrozirkulation, ionisiertes Silber, Ibuprofen

Summary

Introduction: The development of new microvasculature plays a key role in wound healing. The disturbed neo-formation of blood vessels may repress the regeneration of injured tissue. At present, novel wound dressings containing active components such as silver compounds, analgesics etc. are designed to optimize the topical wound management. However, not much is known about the effects of such products on the angiogenesis in wound tissue.

Methods: The impact of modern wound dressings on the essential events of wound healing such as angiogenesis and neovascularization should be systematically analyzed by means of intravitral fluorescence microscopy within the transparent dorsal skinfold chamber of mouse.

Results and discussion: By using the intravitral fluorescence microscopy the development and the growth of perfused new microvessels can be detected within the border zone of bioactive implants. The induction of vascular neo-formation can be dynamically visualized as well as the functional vessel density, as a parameter for neovascularization in the border zone of implants, can be quantified.

The dorsal skinfold chamber represents an excellent system for the study of blood vessel growth and microvascular response induced by bioactive implants.

The fluorescence microscopy allows direct and dynamic visualisation of angiogenesis and neovascularization leading to a better understanding of the pathophysiology of wound healing disturbance.

Key words

skinfold chamber, fluorescence microscopy, wound healing, microcirculation, ionized silver, ibuprofen

Einleitung

Wundheilungsstörung und Mikrozirkulation

Wundheilungsstörungen stellen ein Problem von großer klinischer und ökonomischer Relevanz dar. Eine vorhandene Störung der Mikrozirkulation im Wundgewebe führt zur Verschlechterung der Wundheilung und erhöht die Rate von Wundinfektionen. Die Mikrozirkulation als Endstrecke der Gewebeer- und -entsorgung ist Zielstruktur für unzählige physiologische Interaktionen. Die Kenntnis um die mikrozirkulatorischen Vorgänge während der Wundheilung ist von großer Bedeutung. Der Antransport von Sauerstoff, immunologisch aktiven Zellen, Wachstumsfaktoren, Chemokinen, Cytokinen, sowie Nährstoffen und der Abtransport von Stoffwechselprodukten im Wundgebiet ist die Grundvoraussetzung für einen komplikationslosen Heilungsprozess.

Die Regeneration des Wundgewebes z. B. durch die Anwendung von innovativen lokalen Therapeutika wird zunehmend – auch von den Herstellern – propagiert. Demnach soll durch die Anwendung von diesen Produkten mit deren aktiven Komponenten eine Verbesserung des Wundmanagements herbeigeführt werden.

Angiogenese der Wunde

Die Wundheilung ist wesentlich von der Blutgefäßneubildung, der sogenannten Angiogenese, abhängig. Die Ausbildung eines neuen mikrovaskulären Netzes geschieht in mehreren Schritten, die durch verschiedene pro- und anti-angiogene Faktoren reguliert und beeinflusst werden (2, 12). Viele spezifische Moleküle wurden entdeckt, die den Entstehungsprozess von Blutgefäßen kontrollieren. Diese sogenannten Angiogenese-Faktoren dienen als Stimuli für die Proliferation und Migration von Endothelzellen. Sie übermitteln ihre Effekte über eine Reihe von Rezeptoren, die auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert werden. VEGF (vascular endothelial growth factor) ist der Hauptregulator der Angiogenese und spielt eine große Rolle bei der Entstehung von endothelialen Progenitor-Zellen. Ein anderer angiogener Faktor ist bFGF (fibroblast growth factor). Er ist ein potenter Induktor der Endothelzellproliferation und des Blutgefäßwachstums in vivo und in vitro (25). Eine große Gruppe weiterer induzierender Fak-

toren sind bekannt. Zu diesen indirekten Angiogenese-Faktoren gehören u. a. IGF (insulin-like growth factor) (26), PDGF (platelet-derived growth factor), TGF-beta (transforming growth factor beta) und Angiopoetin (22). Neuere Studien favorisieren zudem Zink-abhängige Matrixmetalloproteinasen (z. B. MMP 19) auch als Regulatoren der Angiogenese (10).

Innovative Wundtherapeutika

Ein effektives Management von offenen Wundflächen trägt entscheidend zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten bei. Zunehmend werden innovative topische Wundtherapeutika entwickelt. Die neu entwickelten Wundtherapeutika werden unter anderem als Wirkstoffträger benutzt. Abhängig vom therapeutischen Ziel enthalten sie verschiedene aktive Komponenten (15).

Contreet Ag™ (Fa. Coloplast, Hamburg) ist ein Vertreter der innovativen Silberfreisetzenden Wundtherapeutika, die zur Behandlung von infizierten Wunden und zur Reduktion von Wundinfektionen entwickelt wurden. Die aktive Komponente ist ionisiertes Silber in Form von Silber-Natriumhydrogen-Zirconium-Phosphat. Der Silberkomplex ist homogen in der Polyurethan-Matrix des Wundtherapeutikums verteilt. Die vorangegangenen klinischen Untersuchungen zeigten hier eine Begünstigung der Wundheilung in infizierten chronischen Wunden (8). Ferner wurde eine Effektivität gegen eine Reihe von Mikroorganismen berichtet. Die Induktion einer bakteriellen Resistenz wurde bislang in diesen in vitro Studien nicht beobachtet (24). Kosteneffektive schnellere Wundheilung in bakteriell belasteten, verzögert heilenden Wunden wurde in einer klinischen Analyse für Contreet Ag™ im Vergleich zu alternativen antiseptischen Wundtherapeutika gezeigt (21). Ein weiteres neuartiges Wundtherapeutikum ist Biatain Ibu™ (Fa. Coloplast), das ebenso wie Contreet Ag™ auf einer Polymer-Matrix basiert. Die dreidimensionale Struktur der hydrophilen Matrix enthält als integrierten Bestandteil das Analgetikum Ibuprofen, welches in niedriger Dosis kontinuierlich in das Wundbett freigesetzt wird. Die Indikation zur klinischen Anwendung dieses Produktes wird in der Behandlung von chronischen, exsudierenden Wunden gesehen, die mit ausgeprägten Schmerzempfindungen einhergehen (16). Durch die konstante Freisetzung von

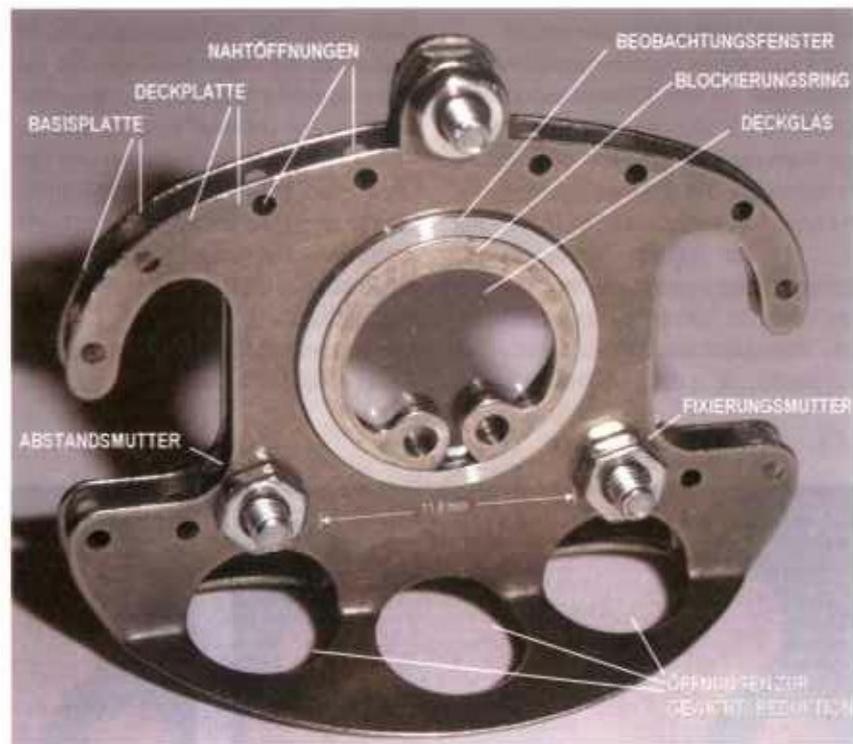


Abb. 1: Die Titankonstruktion der transparenten Rückenhautkammer. Gesamtgewicht der Konstruktion: 3,2 g. Durchmesser des Beobachtungsfensters: 11,8 mm

Ibuprofen in die Wunde soll ein schmerzlindernder Effekt bewirkt werden (5, 9).

Problematik

Die aktuellen Daten scheinen den klinischen Einsatz der oben genannten Produkte zu unterstützen. Einige experimentelle Ergebnisse weisen jedoch auf eine mögliche Affektion des Wundheilungsprozesses sowie der Blutgefäßneubildung durch Silber und Ibuprofen hin. In der Tat liegen bislang nur wenige in vivo Studien zum Einfluss der bioaktiven Komponenten von modernen Wundtherapeutika auf die Angiogenese vor. Daher soll im Folgenden ein Modell zur Analyse dieser Fragestellung vorgestellt werden.

Rückenhautkammermodell

Implantationstechnik

Das Modell der transparenten Rückenhautkammer in Kombination mit der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie stellt ein etabliertes Verfahren für standardisierte in vivo Mikrozirkulationsstudien dar. Es basiert auf dem Kammermodell des syrischen Goldhamsters (4). Durch die Verfeinerung der Rückenhautkammer und der mikrochirurgischen Implantationstechnik konnte dieses Modell für Untersuchungen an der Maus übertragen werden. Die transparente Rücken-

hautkammer (Abbildung 1) wird aus Titan konstruiert, mit dem Vorteil hoher Gewebeverträglichkeit, hoher Stabilität und geringem Gesamtgewicht. Zur Implantation der Rückenhautkammer wird die gut dehnbare Rückenhautfalte der Maus ausgespannt und an der Basisplatte der Rückenhautkammer fixiert. Unter dem Operationsmikroskop wird mittels mikrochirurgischer Instrumente die obere Schicht der Hautfalte in Form eines kreisrunden Areals von ca. 15 mm im Durchmesser komplett exzidiert und die darunterliegende Faszien-schicht bis auf die dünne Hautmuskelschicht (Panniculus carnosus) abgetragen. Die verbliebene Schicht mit dem dünnen quergestreiften Hautmuskel wird nach Präparation durch die Deckplatte der Rückenhautkammer mit einem integrierten Beobachtungsfenster abgedeckt. Die Kammern werden während des gesamten Experiments von den Tieren gut toleriert. Bislang ließen sich keine Anzeichen von Störungen des Fress- und Schlafverhaltens beobachten. Die Versuchstiere werden nach dem Eingriff artgerecht in separaten Einzelkäfigen bei freiem Zugang zu Wasser und Futter untergebracht.

Intravitale Fluoreszenzmikroskopie

Die Inkorporation der zu untersuchenden Implantate in die Rückenhautkammer erfolgt 48-72 Stunden nach Präparation der Kammer um mögliche chirurgische Einflüsse auf das Mikrogefäßsystem des Hautmuskels auszuschließen (Abbildung 2a, b). Zur intravitalmikroskopischen Untersuchung werden die wachen Versuchstiere in speziell hierzu konstruierten Plexiglasstuben immobilisiert. Die Kontrastierung der mikroskopischen

Darstellung des Mikrogefäßsystems erfolgt durch die intravenöse Injektion von Fluorescein-Isothiocyanat-markiertem Dextran. Zur Untersuchung der Interaktionen zwischen dem Endothel und den Leukozyten bzw. Thrombozyten können die zellulären Blutbestandteile durch entsprechende Fluoreszenzmarkierung z. B. mit Rhodamin G6 dargestellt werden (Abbildung 3a, b).

Das verwendete intravitalmikroskopische Setup erlaubt eine wiederholte systema-

tische Analyse identischer Gewebeabschnitte innerhalb des Beobachtungsfensters der Kammerpräparation. Zur Untersuchung der Mikrogefäße werden Wasserimmersionsobjektive beliebiger Vergrößerungen verwendet. Hierdurch wird eine bis zu 400-fache Vergrößerung des Untersuchungsareals ermöglicht. Die gewonnenen Videodaten werden nach Digitalisierung einer späteren off-line Analyse mittels einer speziell entwickelten Software (CapImage®) unterzogen.

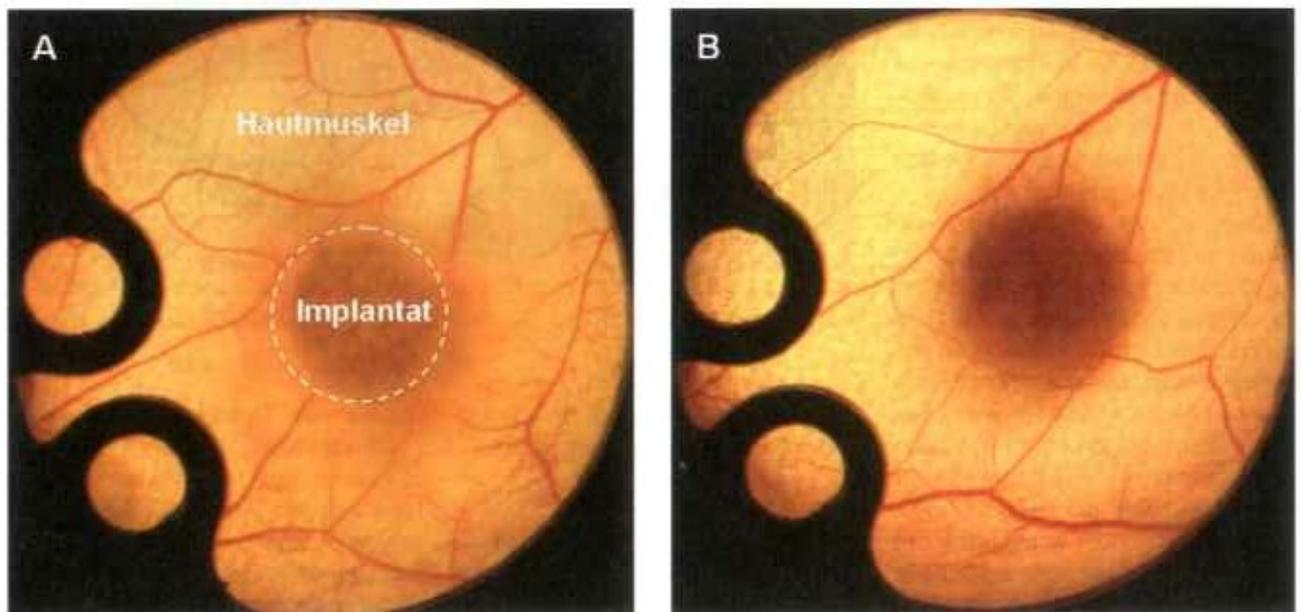


Abb. 2: A Das Beobachtungsfenster der Rückenhautkammer zeigt ein zentral positioniertes Implantat (Silber-freisetzende Polyurethan-Matrix, Contreet™) mit direktem Kontakt zur vaskularisierten Hautmuskelschicht am Untersuchungstag 3 nach Implantation. Die gestrichelte Linie markiert die Grenzzone zum Implantat. Durchmesser des Implantats: 2 mm, Implantatdicke: 300 µm. B Untersuchungstag 12 nach Implantation. Die Grenzzone zum Implantat zeigt bereits makroskopisch eine deutliche Gefäßinjektion als Ausdruck für Implantat-induzierte Gefäßneubildung

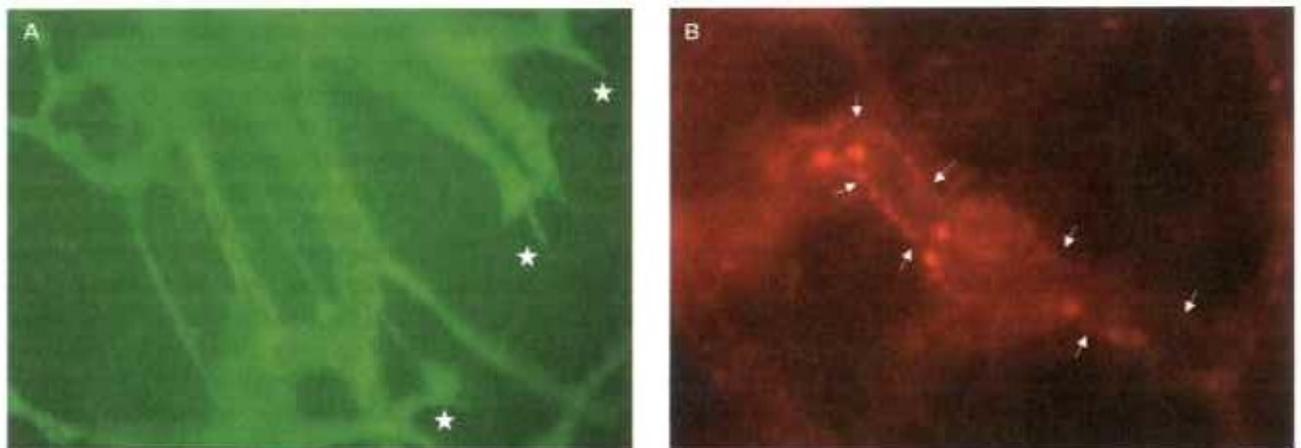


Abb. 3: A Die fluoreszenzmikroskopische Aufnahme nach Kontrastierung mit FITC-Dextran zeigt die Entstehung von neuen Blutgefäßen in der Grenzzone des Implantates (Silber-freisetzende Polyurethan-Matrix, Contreet™) am 7. Tag nach Implantation. Die Markierungen (Sterne) weisen auf neugebildete perfundierte Blutgefäßknospen hin. Vergrößerung: 355-fach. B Die intravitalmikroskopische Aufnahme zeigt eine postkapilläre Venole (Pfeile) in der Grenzzone des Implantates (Silber-freisetzende Polyurethan-Matrix Contreet™) am 3. Untersuchungstag nach Implantation. Dargestellt ist die Leukozyten-Endothel-Interaktion im Gefäßlumen. Vergrößerung: 355-fach

Ergebnisse und Diskussion

Die Erforschung der Biokompatibilität und der Effizienz von innovativen Wundtherapeutika ist unentbehrlich für ein sicheres und erfolgreiches Wundmanagement in der Praxis. In vivo Analysen zum Einfluss von Wirkstoff-freisetzenden Wundtherapeutika auf einen der wichtigsten Aspekte des Wundheilungsprozesses, die Angiogenese, von enormer klinischer Relevanz. Eine Störung der Blutgefäßentstehung im Wundgebiet kann die Mikrozirkulation beeinträchtigen und zur Wundheilungsstörung führen.

Silber wird seit vielen Jahren aufgrund seiner antimikrobiellen Eigenschaft in der Wundbehandlung eingesetzt. Heutzutage werden die Silberverbindungen als aktive Komponente in vielen innovativen Wundtherapeutika integriert. Die Kenntnis über die Wirkung von bioaktivem Silber auf die mikrovaskulären Aspekte des Wundheilungsprozesses und der Geweberegeneration ist essentiell für den klinischen Einsatz. Zudem weisen einige experimentelle Studien auf eine mögliche verzögernde Wirkung von Silber auf den Wundheilungsvorgang hin. So wurde für Silbersulfadiazin (SSD 2%) eine hoch zytotoxische Wirkung auf humane dermale Fibroblastenkulturen beobachtet (14). Eine andere in-vitro Studie zeigte, dass die Freisetzung von ionisiertem und nanokristallinem Silber aus kommerziellen Wundtherapeutika eine hoch toxische Wirkung auf Keratinozyten- und Fibroblasten-Kulturen aufwies (17). Weiterhin wurde in einer der wenigen bislang durchgeführten intravitalen Studien zur Analyse der Silberwirkung auf Mikrozirkulation eine persistierende Leukozytenaktivierung mit massiver Extravasation nach Implantation von reinen Silber-Implantaten aufgedeckt, welche mit einer Störung der mikrovaskulären Integrität einherging (11).

Durch die Verwendung von in der klinischen Praxis weit verbreitetem Ibuprofen als aktive Komponente in dem neuartigen Wundtherapeutikum Biatain Ibu™ wird eine schmerzlindernde Wirkung bei der Wundversorgung ermöglicht. Allerdings existieren auch hier bislang keine Daten über den Effekt der Ibuprofen-Freisetzung auf die Angiogenese im Wundgewebe. Das periphere, antiphlogistisch wirkende Analgetikum Ibuprofen gehört zur Klasse der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR),

NEOVASKULARISATION

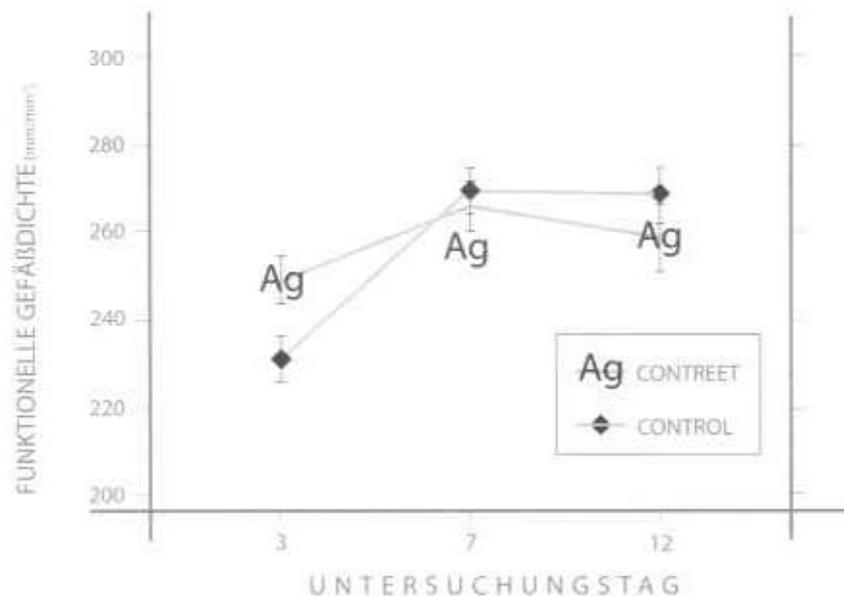


Abb. 4: Das Liniendiagramm demonstriert die Ergebnisse (Mittelwert \pm SEM) der Analyse zur Neovaskularisation. Dargestellt ist die Zunahme der funktionellen Gefäßdichte (mm/mm^2) in der Grenzzone der Silber-freisetzenden Implantate (Contreet™) sowie der Kontrollgruppe (Silber-freie Polyurethan-Schwämme) während einer Implantationsdauer von 12 Tagen. Silber-Contreet hemmt die Angiogenese nicht.

die durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase die Prostaglandinsynthese vermindern. Neuere experimentelle Daten geben Hinweise darauf, dass die Cyclooxygenase als potenter Induktor der Angiogenese wirkt. Die durch Cyclooxygenase synthetisierten Prostaglandine sollen unter anderem die Expression der Angiogenese-Faktoren, VEGF und bFGF, regulieren (3, 6). Aufgrund dieser Zusammenwirkung ist anzunehmen, dass die pharmakologische Hemmung der Cyclooxygenase zur Störung der Blutgefäßneubildung führen kann. In der Tat zeigten einige Untersuchungen, dass die Cyclooxygenase-Inhibitoren die Angiogenese während des Tumorstadiums und der Wundheilung hemmen können (1, 7). In einer weiteren Studie wurde der Effekt von Ibuprofen auf das Tumorstadium untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Ibuprofen die Proliferation von murinen und humanen Zelllinien eines Kolorektalkarzinoms durch Modulation der Angiogenese hemmt (27). In zwei Studien haben wir das Verhalten des Mikrovaskulärsystems unter dem Einfluss von innovativen Wirkstoff-tragenden Wundtherapeutika am Beispiel von Contreet Ag™ und Biatain Ibu™ unter Verwendung des Rückenhautkammermodells untersucht. Die in vivo Studien hatten zum Ziel, die Auswirkungen von aktiven Komponenten zweier unter-

schiedlicher Wundtherapeutika auf die Angiogenese und die Neovaskularisation über einen Zeitraum von 12 Tagen zu analysieren. In der ersten Arbeit wurde das Verhalten des Mikrovaskulärsystems unter dem Einfluss von Silber-Ionen-freisetzenden Polyurethanschwämmen (Contreet Ag™) untersucht. Als Kontrolle dienten Silber-freie Polyurethan-Implantate. Die Neubildung von Blutgefäßen konnte in den Grenzonen der Implantate bereits am dritten Untersuchungstag deutlich beobachtet werden. Mittels der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie konnte eine fortwährende Entstehung und Wachstum von neuen perfundierten Mikrovaskulären in der Umgebung der Wirkstoffträger über einen Untersuchungszeitraum von 12 Tagen detektiert werden. Die Silber-freisetzenden Implantate zeigten keinen anti-angiogenen Effekt verglichen mit Implantaten der Kontrollgruppen. Im Gegenteil, eine profunde Induktion des Blutgefäßwachstums konnte dynamisch visualisiert und quantifiziert werden. Die behandelte Gruppe der Mäuse zeigte keine Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe (18) (Abbildung 4). Im Rahmen der zweiten Analyse haben wir die Auswirkung von Ibuprofen-Freisetzung am Beispiel von Biatain Ibu™ auf die Blutgefäßneubildung untersucht. Auch hier konnte eine zunehmende Neubildung von Blutgefäßen bis hin zur

Entstehung eines neuen perfundierten Blutgefäßnetzes in der Nähe der Wirkstoffträger über einen Zeitraum von 12 Tagen beobachtet werden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe wurden keine Irregularitäten oder morphologischen Unterschiede des neugebildeten Blutgefäßsystems detektiert. Eine Reduktion der funktionellen Gefäßdichte in den Grenzzonen der Wirkstoffträger wurde nicht festgestellt. Die topische Applikation von Ibuprofen aus den Polyurethan-Matrix-basierten Wirkstoffträgern zeigte keinen anti-angiogenen Effekt (19). In beiden Studien konnte die Reaktion des Mikrogefäßsystems des Rückenhautmuskels über eine Dauer von fast zwei Wochen im Vergleich zu den Kontrollgruppen analysiert werden. Mit Hilfe der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie konnte eine konstante Entstehung und Wachstum von neuen perfundierten Mikrogefäßen in der Umgebung der Wundauflagen dokumentiert werden. Das hier vorgestellte Modell der transparenten Rückenhautkammer erlaubt eine direkte qualitative und quantitative Ana-

lyse der Vorgänge der Angiogenese und der Neovaskularisation. In Kombination mit der intravitralen Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht das Modell eine direkte Visualisierung und Dokumentation der Entstehungsdynamik neuer Blutgefäße. Mit Hilfe der Rückenhautkammer können überdies Untersuchungen zu Neovaskularisation von Biomaterialien (20) durchgeführt und die Effekte von bioaktiven Molekülen auf die Angiogenese detailliert erforscht werden (13, 23). Durch die Anwendung des Modells an Mäusen wird zudem der Einsatz molekularbiologischer und immunhistochemischer Werkzeuge (Antikörper, knock-out Stämme) ermöglicht.

Fazit für die Praxis

Das Rückenhautkammermodell lässt sich hervorragend zu intravitralen Analysen mit innovativen Wundtherapeutika anwenden. Mit diesem Modell lassen sich Erkenntnisse über die Auswirkungen von wundtherapeutischen Wirkstoffträgern auf die Vorgänge der Angiogenese und die Neovaskularisation gewinnen,

die zum besseren Verständnis der Pathophysiologie von Wundheilungsstörungen beitragen können.

Die experimentelle Studie wurde durch Coloplast Hamburg finanziell unterstützt. Ein Interessenskonflikt bzw. ein finanzieller Vorteil der Autoren bezüglich der Verwendung der genannten Produkte besteht nicht.

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Langer
Universitätsklinik für Plastische Chirurgie
und Schwerbrandverletzte,
Handchirurgiezentrum, Referenzzentrum
für Gliedmaßenentumore
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon +49234 302-3446
Fax +49234 302-6379
E-Mail stefan.langer@
ruhr-uni-bochum.de

Literatur

- Bloch W, Huggel K, Sasaki T, Gröse R, Bugnon P, Addicks K, Timpl R, Werner S (2000) The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *Faseb J* 14(15): 2373-2376.
- Carmeliet P (2000) Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6(4): 389-935.
- Cheng T, Cao W, Wen R, Steiberg RH, LaVail MM (1998) Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(3): 581-591.
- Endrich B, Asaishi K, Gotz A, Messmer K (1980) Technical report – a new chamber technique for microvascular studies in unanesthetized hamsters. *Res Exp Med (Berl)* 177(2): 125-134.
- Gottrup F, Jorgensen B, Karlsmark T, Sibbald RG, Rimdeika R, Harding K, Price P, Venning V, Vowden P, Junger M, Wortmann S, Sulcaite R, Vilkevicius G, Ahokas TL, Ettl K, Arenbergerova M (2007) Less pain with Biatain-Ibu: initial findings from a randomised, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. *Int Wound J* 4: 24-34.
- Hoper MM, Voelkel NF, Bates TO, Allard JD, Horan M, Shepherd D, Tudor RM (1997) Prostaglandins induce vascular endothelial growth factor in a human monocytic cell line and rat lungs via cAMP. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17(6): 748-756.
- Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS (1999) Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 5(12): 1418-1423.
- Jorgensen B, Price P, Andersen KE, Gottrup F, Bech-Thomsen N, Scanlon E, Kirsner R, Rheinen H, Roed-Petersen J, Romanelli M, Jemec G, Leaper DJ, Neumann MH, Veraart J, Coerper S, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen JR, Sibbald RG (2005) The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2(1): 64-73.
- Jorgensen B, Friis GJ, Gottrup F (2006) Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 14(3): 233-239.
- Jost M, Folgueras AR, Frerart F, Pendas AM, Blacher S, Houard X, Berndt S, Munaut C, Cataldo D, Alvarez J, Melen-Lamalle L, Foidart JM, Lopez-Otin C, Noel A (2006) Earlier onset of tumoral angiogenesis in matrix metalloproteinase-19-deficient mice. *Cancer Res* 66(10): 5234-5241.
- Kraft CN, Hansis M, Arens S, Menger, Vollmar B (2000) Striated muscle microvascular response to silver implants: A comparative in vivo study with titanium and stainless steel. *J Biomed Mater Res* 49(2): 192-199.
- Langer S, Steintraesser L, Ring A, Homann HH, Druecke D, Steinau HU (2004) Das Prinzip der Angiogenese. *Plast Chir* 2: 11-13.
- Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD (2006) Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 149(2): 137-144.

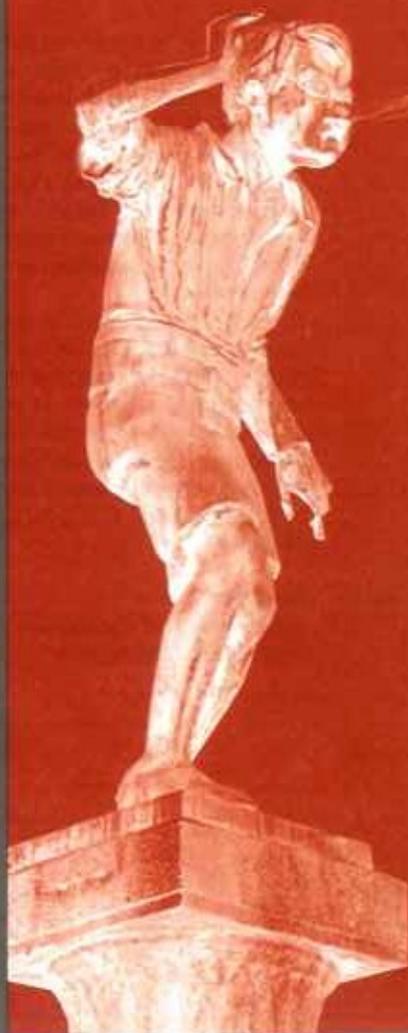
DIABETES – DIALYSE – WUND- BEHANDLUNG

11. Jahrestagung der Deutschen
 Gesellschaft für Wundheilung und
 Wundbehandlung e.V.

Koblenz

13.–14. Juni 2008

WWW.WUNDE-WISSEN.DE



14. Lee AR, Moon HK (2003) Effect of topically applied silver sulfadiazine on fibroblast cell proliferation and biomechanical properties of the wound. *Arch Pharm Res* 26(10): 855-860.
15. Lionelli GT, Lawrence WT (2003) Wound dressings. *Surg Clin North Am* 83(3): 617-638.
16. Lohmann M, Thomsen JK, Edmonds ME, Harding KG, Apelqvist J, Gottrup F (2004) Safety and performance of a new non-adhesive foam dressing for the treatment of diabetic foot ulcers. *J Wound Care* 13(3): 118-120.
17. Poon VK, Burd A (2004) In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 30(2): 140-7.
18. Ring A, Goertz O, Steinstraesser L, Cotaru C, Muhr G, Steinau HU, Langer S (2007) Silver ion-releasing dressing (Contreet) does not disturb angiogenesis and microvascularization in vivo. *Wounds* 19(2): 39-45.
19. Ring A, Goertz O, Muhr G, Steinau HU, Langer S (in press) In vivo microvascular response of murine cutaneous muscle to ibuprofen releasing polyurethane foam. *Int Wound J*, 2008
20. Ring A, Steinstraesser L, Muhr G, Steinau HU, Hauser J, Langer S (2007) Improved Neovascularization of PEGT/PBT Copolymer Matrices in Response to Surface Modification by Biomimetic Coating. *Eur Surg Res* 39(2): 75-81.
21. Scanlon E, Karlsmark T, Leaper DJ, Carter K, Poulsen PB, Hart-Hansen K, Hahn TW (2005) Cost-effective faster wound healing with a sustained silver-releasing foam dressing in delayed healing leg ulcers - a health-economic analysis. *Int Wound J* 2(2): 150-160.
22. Soker S, Machado M, Atala A (2000) Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering. *World J Urol* 18(1): 10-18.
23. Steinstraesser L, Ring A, Bals R, Steinau HU, Langer S (2006) The human host defense peptide LL37/hCAP accelerates angiogenesis in PEGT/PBT biopolymers. *Ann Plast Surg* 56(1): 93-98.
24. Thomas S, McCubbin P (2003) A comparison of the antimicrobial effects of four silver-containing dressings on three organisms. *J Wound Care* 12(3): 101-107.
25. Uhl E, Barker JH, Bondar I, Galla TJ, Leiderer R, Lehr HA, Messmer K (1993) Basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in chronically ischaemic tissue. *Br J Surg* 80(8): 977-980.
26. Vogt PM, Lehnhardt M, Wagner D, Steinau HU (1998) Growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in acute wound fluid. *Growth Horm IGF Res* 8 (Suppl. B): 107-109.
27. Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, Wolfe MM (2005) Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 11(4): 1618-1628.