

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Innenstadt, der Ludwig-Maximilian-  
Universität-München

Direktor: Prof. Dr. med. Wolf Mutschler

# Die Prinzipien der chirurgischen Therapie beim fortgeschrittenen Pyoderma gangränosum

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christoph Hendrik Volkering

aus

Groß-Gerau

2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Sigurd Keßler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hans C. Korting  
Priv. Doz. Dr. Martin K. Angele

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR

Tag der mündlichen  
Prüfung: 20.11.2008

# INHALT

1. Einleitung:.....	- 6 -
1.1. Das Pyoderma gangrinosum: .....	- 6 -
1.1.1. Geschichte:.....	- 6 -
1.1.2. Inzidenz: .....	- 6 -
1.1.3. Assoziierte Erkrankungen: .....	- 7 -
1.1.4. Typen des Pyoderma gangrinosum: .....	- 9 -
1.1.5. Histopathologie: .....	- 12 -
1.1.6. Pathogenese:.....	- 12 -
1.1.7. Differentialdiagnosen: .....	- 14 -
1.1.8. Diagnose:.....	- 16 -
1.1.9. Therapie des Pyoderma gangrinosum:.....	- 17 -
1.2. Die Vakuumtherapie:.....	- 21 -
1.2.1. Geschichte der Vakuumtherapie:.....	- 21 -
1.2.2. Das V.A.C.-System:.....	- 22 -
1.2.3. Die Effekte der Vakuumtherapie: .....	- 24 -
1.2.4. Indikationen zur Anwendung der V.A.C.-Therapie:.....	- 25 -
1.2.5. Kontraindikationen: .....	- 27 -
1.3. Problemstellung:.....	- 28 -
1.4. Ziel:.....	- 29 -
2. Material und Methoden:.....	- 30 -
2.1. Design der Studie:.....	- 30 -
2.2. Patientengut und Einschlusskriterien:.....	- 30 -
2.3. Therapieschema.....	- 31 -
2.3.1. Immunsuppression:.....	- 31 -
2.3.2. Antibiotische Therapie bei Superinfektion:.....	- 31 -
2.3.3. Initiales Debridement: .....	- 31 -
2.3.4. V.A.C.-Anlage: .....	- 32 -

2.3.5.	Verbandswechsel und Redebriement: .....	- 32 -
2.3.6.	Spalthauttransplantation: .....	- 32 -
2.4.	Datenaquisition:.....	- 33 -
2.5.	Statistik:.....	- 34 -
3.	Ergebnisse: .....	- 35 -
3.1.	Anthropometrische Daten:.....	- 36 -
3.2.	Relevante Systemerkrankungen: .....	- 37 -
3.3.	Immunsuppressive Therapie: .....	- 38 -
3.4.	Zeit seit Erstmanifestation der Hautläsionen: .....	- 39 -
3.5.	Typ, Lokalisation, Größe der Läsionen:.....	- 40 -
3.6.	Exponierte Sehnen und Knochen:.....	- 42 -
3.7.	Nachgewiesene Keime und Therapie:.....	- 43 -
3.8.	Ergebnisse der Therapie: .....	- 45 -
3.8.1.	Wundverschluss:.....	- 45 -
3.8.2.	Stationäre Aufenthalte: .....	- 46 -
3.8.3.	Anzahl der Debridements: .....	- 47 -
3.8.4.	Anzahl der V.A.C.-Zyklen:.....	- 47 -
3.8.5.	Spalthauttransplantationen: .....	- 48 -
3.8.6.	Postoperative Versorgung des Transplantates: .....	- 50 -
3.8.7.	Therapieverlauf Gruppe „exponierte Knochen und/oder Sehnen“ vs. Gruppe „keine exponierten Knochen und/oder Sehnen“:.....	- 51 -
3.8.8.	Therapieverlauf im Einzelnen:.....	- 52 -
3.8.9.	Langfristiger Verlauf:.....	- 56 -
4.	Diskussion: .....	- 57 -
4.1.	Indikation zur chirurgischen Therapie:.....	- 59 -
4.2.	Zu welchem Zeitpunkt sollte die Indikation zur chirurgischen Therapie gestellt werden? .....	- 61 -
4.3.	Vor- und Nachteile der chirurgischen Therapie: .....	- 62 -

4.4.	Ist die operative Therapie der konservativen Therapie überlegen? .....	- 63 -
4.5.	Voraussetzungen für die erfolgreiche Durchführung einer chirurgischen Therapie: .....	- 65 -
4.6.	Die Prophylaxe und Therapie von Rezidiven:.....	- 69 -
4.7.	Gefahren der Therapie des Pyoderma gangränosum .....	- 69 -
4.8.	Stellungnahme zur eigenen Untersuchung und Schlussfolgerung: .....	- 71 -
5.	Zusammenfassung: .....	- 72 -
6.	Literatur .....	- 74 -
7.	Lebenslauf:.....	- 85 -
8.	Danksagung: .....	- 86 -
9.	Anhang:.....	- 87 -

# 1. EINLEITUNG:

## 1.1. DAS PYODERMA GANGRÄNOSUM:

### 1.1.1. GESCHICHTE:

Das Pyoderma gangrinosum (PG) wurde erstmals 1916 durch Brocq<sup>12</sup> als „phagedenisme geometrique“ beschrieben. Brunsting et al<sup>16</sup> beschrieb 1930 erstmals bei fünf Patienten aufgetretene Ulzerationen mit typischerweise lividen unterminierten Wundrändern. Vier dieser Patienten litten zusätzlich an einer Colitis ulcerosa. Davon ausgehend, dass Streptokokken eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer sekundären gangränösen Ulzeration spielen, wurde der Begriff Pyoderma gangrinosum geprägt. Spätere Veröffentlichungen zeigten jedoch, dass Bakterien nur sekundär eine Rolle spielen und dass es sich weder um eine Pyodermie im klassischen Sinne handelt noch um eine Gangrän. Trotzdem wurde die Bezeichnung beibehalten. Obwohl die genaue Pathogenese nach wie vor nicht geklärt ist, zählt man es mittlerweile zu den idiopathischen, neutrophilen Erkrankungen.

### 1.1.2. INZIDENZ:

Das PG ist ein seltenes Krankheitsbild. Bis heute sind ca. 600 Fälle in der Literatur beschrieben worden. Meist handelt es sich dabei um Fallbeschreibungen oder kleine Serien. Es gibt nur vier Studien mit mehr als 40 Patienten<sup>7;112;127;180</sup>. Die Inzidenz wird mit 2/100.000/Jahr<sup>180</sup> bis 3/1.000.000/ Jahr<sup>129</sup> angegeben. Am häufigsten betroffen sind Patienten im Alter zwischen 30 und 60 Jahren. Es wurde jedoch auch bei Kindern beschrieben<sup>50;126</sup>. Die Geschlechtsverteilung wird uneinheitlich angegeben. Powell<sup>129</sup> behauptet, dass beide Geschlechter gleich betroffen sind. Von den Driesch<sup>180</sup> meint, dass Frauen im Verhältnis 2:1 häufiger erkranken. Am häufigsten sind die untere Extremität und der Stamm betroffen. Die Ulzerationen können prinzipiell in jeder Körperregion auftreten.

### 1.1.3. ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN:

Ein Hinweis auf eine autoimmune Genese besteht darin, dass etwa 50-70 % der Patienten<sup>69;127;129;161</sup> mit einem Pyoderma gangränosum systemische Erkrankungen aufweisen. Die ursprüngliche Assoziation mit der Colitis ulcerosa<sup>119;120</sup> wurde schnell aufgegeben, nachdem sich zeigte, dass diese PG-typischen Ulzerationen auch bei anderen Systemerkrankungen wie Morbus Crohn, Divertikulitis, hämatologischen und rheumatologischen Erkrankungen, Hepatopathien, Karzinomen des Verdauungstraktes und bei Erkrankungen mit alteriertem Immunsystem<sup>58;148</sup> auftreten können. Das PG wurde bei Erkrankungen des hämatologischen Systems im Rahmen von akuten lymphatischen und myeloischen Leukämien<sup>40;161</sup>, bei der Myelofibrose<sup>70</sup> und der Polycythämia vera<sup>66</sup> sowie bei Paraproteinämien<sup>22;26;100;128;141</sup> und Hodgkin-<sup>172</sup> und Non-Hodgkin-Lymphomen<sup>91</sup> beschrieben.

PG als assoziierte Erkrankung von rheumatologischen Systemerkrankungen wurde bei der rheumatoiden Arthritis<sup>125</sup>, dem Lupus erythematodes<sup>113</sup> und Psoriasis-Arthritis<sup>153</sup> beschrieben. Auch bei Lebererkrankungen<sup>51;90</sup>, nach der Gabe von Medikamenten<sup>136;155</sup> und bei Tumorerkrankungen<sup>139</sup> kann es zum Auftreten von PG-typischen Ulzerationen kommen (Tab.1).

**Tabelle 1: Erkrankungen assoziiert mit dem Pyoderma gangrinosum (nach Wines et al.<sup>194</sup>)**

**Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (15%)**

Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Divertikulosen , Regionale Enteritis

**Arthritis (37%)**

Seronegative, monoartikuläre Arthritis der großen Gelenke, Symmetrische Polyarthritis, Psoriasis-Arthritis

**Hämatologische Erkrankungen :**

Akute und chronische myeloische Leukämie, Monoklonale Gammopathien (10%), Lymphatische Leukämie, Myelofibrose, Morbus Waldenström (Makroglobulinämie), Polyzythämia vera\*

**Lymphome:**

Hodgkin, Non-Hodgkin und kutane T-Zell-Lymphome

**Humoralimmune Abnormalitäten :**

Kongenitale und erworbene selektive oder komplette Hypogammaglobulinämien, Hyperimmunoglobulin-E-Syndrom, Streaking leukocyte factor

**Zell-Vermittelte Immunabnormalitäten:**

Funktionsdefekte der neutrophilen Granulozyten: reduzierte Chemotaxis und eingeschränkte Phagozytose und Zellatmung, Pathologische Monozytenfunktion, Kongenitaler Mangel an Leukozyten-Adhäsions-Glykoproteinen, Immundefizienz / Immunsuppression

**Solide Tumoren assoziiert mit PG :**

Kolon-Ca, Blasen-Ca, Prostata-Ca, Mamma-Ca, Bronchial-Ca, Ovarial-Ca, Adrenocorticales-Ca

**Medikamente die PG auslösen können :**

Alpha-2b-interferon/colony stimulierende Faktoren

**Andere :**

Chronisch aktive Hepatitis, Cryoglobulinämie und Hepatitis C, Schilddrüsenerkrankungen, Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Hidradenitis suppurativa, Akne conglobata, Sarkoidose, Atrophische Gastritis, Diabetes mellitus, Lupus erythematosus, Takayasu Arteritis, Dermatomyositis, HIV, Wegener Granulomatose, sensorneurale Taubheit, Paroxysmale nocturnale Hämoglobinurie, Peripherulzeröse Keratitis, Lungenverletzungen

\*Konversion zur Leukämie häufig nach Auftreten des PG.



#### 1.1.4. TYPEN DES PYODERMA GANGRÄNOSUM:

Powell et al. klassifizierten vier Typen des Pyoderma gangrinosum<sup>129</sup> (Tab.2):

##### 1.1.4.1. DER ULZERÖSE TYP:

Der ulzeröse Typ wurde erstmals von Brunsting<sup>16</sup> beschrieben. Ausgehend von einer mit einem Entzündungssaum umgebenen, sterilen Pustel, entwickelt sich über Tage eine sich zentrifugal ausbreitende Läsion. Die zentrale Haut wird nekrotisch und es entwickelt sich das für das PG typische Ulkus mit lividen, unterminierten Wundrändern. Diese Läsionen sind sehr schmerzhaft. Sie finden sich am häufigsten an der unteren Extremität und am Stamm<sup>127</sup>. Eine der aggressivsten Formen des PG, das so genannte „maligne Pyoderma“, findet sich im Bereich des Halses und des Kopfes<sup>122;189</sup>. Diese Variante endet mitunter letal. Es gibt auch



Abb. 1: Ulzeröses PG mit lividen, unterminierten Wundrändern und zentralen Nekrosen

Formen des ulzerösen Typs, die ihren Ursprung nicht in einer Pustel haben. Sie können sich auch nach einem Trauma oder einer chirurgischen Intervention bilden. Die ulzeröse Form ist die häufigste<sup>180</sup> Manifestation des Pyoderma gangrinosum. Die Ulzeration treten in etwa 50% als einzelne Läsion auf. Danach folgen bis zu fünf Läsionen mit ca. 40%. Mehr als fünf Ulzerationen treten in 10% der Fälle auf.

##### 1.1.4.2. DER PUSTULÄRE TYP:

Es gibt einen Typ des PG, bei dem es zwar zur schmerzhaften Pustelbildung kommt, jedoch das Fortschreiten zur Ulzeration nicht stattfindet. Diese pustuläre Form<sup>111</sup> fand sich bei Patienten im Rahmen einer exazerbierten Colitis ulcerosa. Sie befällt am häufigsten die Streckseiten der Extremitäten des Oberkörpers und geht einher mit Fieber und Arthralgien.

#### 1.1.4.3. DER BULLÖSE TYP:

Ein weiterer Typ des PG ist die bullöse Form <sup>121</sup>. Hier beschränken sich die Läsionen auf eine schmerzhafte oberflächliche Blasenbildung. Sie wird auch als „neutrophile Dermatose“ bezeichnet. Das bullöse PG wurde am häufigsten im Zusammenhang mit Leukämien beschrieben. Es kann aber auch im Rahmen von chronischen Darmerkrankungen und HIV-Infektionen auftreten.

#### 1.1.4.4. DER VEGETATIVE TYP:

Beim vegetativen Typ handelt es sich um eine oberflächliche Variante des PG, die auch als „superfizielle granulomatöse Pyodermie“ <sup>193</sup> bezeichnet wird. Diese Form findet sich hauptsächlich bei Erwachsenen im Bereich des Stammes. Diese Läsionen sind nicht so tief wie beim ulzerösen Typ, und auch die Wundränder zeigen nicht die typische Unterminierung. Die livide Verfärbung des Ulkusrandes ist nicht so ausgeprägt wie bei der ulzerösen Form. Häufig weisen Patienten mit einem vegetativen PG keine typischen assoziierten Erkrankungen auf.

<b>Tabelle 2 : Klassifikation des Pyoderma gangrinosum nach Powell et al. <sup>129</sup> modifiziert</b>			
Typ	Klinisches Erscheinungsbild	Histopathologie	Assoziierte Erkrankungen
Ulzerös	Ulzeration mit lividen, unterminierten Wundrändern und umgebenden Erythem. Wundgrund purulent. Neigt zur rapiden Progression und benötigt in der Regel eine aggressive immunsuppressive Therapie	Zentrale neutrophile Abszessformation umgeben von einer lymphozytären, angiozentrischen Infiltrationen	Arthritis, CED, monoklonale Gammopathien
Pustulär	Kleine, schmerzhafteste Pusteln (2-8mm) auf normaler Haut mit entzündlicher Umgebungsreaktion, häufig spontane Remission bei Kontrolle der CED	Subcorneale Pustel, perifollikuläre neutrophile Infiltrate, dichte dermale neutrophile Infiltrate mit subepidermale Ödem	Gelegentlich akute CED
Bullös	Oberflächliche, schmerzhafteste Blase mit Progression zur Erosion und oberflächlichen Ulzeration. Gelegentlich entzündliche Umgebungsreaktion. Systemische Immunsuppression notwendig.	Subepidermale Bulla, intraepidermale, vesikuläre Entzündung, dermale, neutrophile Infiltrate	Häufig myeloproliferative Erkrankungen CED
Vegetativ	Oberflächliche Ulzeration ohne unterminierten Wundrand, langsam progredient, schmerzarm, gewöhnlich einzelne Läsion. Reagiert auf topische, intraläsionale Therapie oder milde Immunsuppression	Pseudoepitheliomatöse Hyperplasie, dermale neutrophile Abszessformation, palisadenartige, granulomatöse Reaktion	Gewöhnlich keine Assoziation mit Systemerkrankungen

#### 1.1.5. HISTOPATHOLOGIE:

Die Diagnose PG basiert nach wie vor auf dem klinischen Erscheinungsbild. In der Literatur wird von einigen Autoren eine Vaskulitis beschrieben, andere Untersuchungen können dies nicht bestätigen. Powell<sup>129</sup> deutet es so, dass die histologischen Befunde vom Typ und vom Zeitpunkt der Biopsiegewinnung im Verlauf der Erkrankung abhängig sind. Überwiegend findet sich, unabhängig vom Typ des PG, eine zentrale Zone mit einer nekrotisierenden Entzündungsreaktion<sup>32;129</sup>. In der Umgebung besteht eine unspezifische vaskuläre Reaktion mit perivaskulären und intramuralen Leukozyten- oder Lymphozyteninfiltraten mit mehr oder weniger ausgeprägter neutrophiler Reaktion. Ein eindeutiges PG spezifisches, histologisches Korrelat gibt es nicht.

#### 1.1.6. PATHOGENESE:

Die Pathogenese ist nach wie vor ungeklärt. Die primär sterilen Läsionen, die in ca. 50% vorhandenen assoziierten Erkrankungen und das Ansprechen auf Immunsuppressiva legen eine autoimmune Genese nah. Die im Folgenden angeführten pathologischen Zusammenhänge zeigen als Gemeinsamkeit die neutrophile Dermatopathie. Das klinische Erscheinungsbild und die auftretende Destruktion des Gewebes sind jedoch variabel. Das PG ist somit als gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Pathomechanismen anzusehen.

In der direkten Immunfluoreszenzmikroskopie zeigen sich bei einigen Patienten mit PG perivaskuläre Ablagerungen von IgM, C3 und Fibrin, was Hinweis auf eine humoral vermittelte Vaskulopathie geben könnte. Unspezifische Gefäßverletzungen würden jedoch das gleiche histologische Bild hervorrufen.

Bei einigen Patienten wurden Defekte in der zellvermittelten Immunität festgestellt. Bei ihnen besteht eine Anergie gegenüber bakteriellen und/oder Pilzantigenen<sup>79</sup>.

Eine angeborene Hypogammaglobulinämie mit partiellem oder komplettem Fehlen von Gammaglobulingruppen wurde im Zusammenhang mit dem PG beschrieben<sup>93;152</sup>. Berbis et al<sup>8</sup> beschrieben eine Kombination von PG und Hyper-IgE-Syndrom. Eine defekte Chemotaxis zusammen mit einer gestörten intrazellulären Zerstörung von mikrobiellen Antigenen<sup>10;39;107;109;170</sup>, sowie defekte leukozytäre Adhäsionsmoleküle wurden für die Genese des PG verantwortlich gemacht<sup>176</sup>. Bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) wurde eine

Kreuzreaktivität von Autoantikörpern gegenüber Darmantigenen und Zytokeratinen festgestellt <sup>90</sup> (Tab.3).

<b>Tabelle 3: Pathologien</b>	<b>Referenz</b>
Vaskulopathie mit perivaskulären Ablagerungen von IgM, C3 und Fibrin	32
Defekte in der zellvermittelten Immunität	79
Hypogammaglobulinämien	93;152
Hyper-IgE-Syndrom	8
Defekte Chemotaxis zusammen mit einer gestörten intrazellulären Zerstörung von mikrobiellen Antigenen	10;39;107;109;170
Defekte leukozytäre Adhäsionsmoleküle	176
Kreuzreaktivität von Autoantikörpern gegenüber Darmantigenen und Zytokeratinen	90

#### 1.1.7. DIFFERENTIALDIAGNOSEN:

Da es keine spezifischen histologischen und serologischen Befunde gibt, wird die Diagnose über den Ausschluss der Differentialdiagnosen gestellt. Differentialdiagnostisch kommen alle Erkrankungen in Frage, die eine Ulzeration hervorrufen können. Die chronisch venöse Insuffizienz mit dem Ulkus cruris venosum und das durch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit arterielle Ulkus lassen sich durch einfache klinische und apparative Untersuchungen ausschließen. Das Sweet-Syndrome mit PG-ähnlichen Effloreszenzen und zum Teil gleichen assoziierten Erkrankungen kommt ebenfalls differentialdiagnostisch in Betracht. Der Biss der braunen Einsiedlerspinne (*Loxosceles laeta*) kann eine der dem pustulären PG ähnliche Hauterscheinung hervorrufen. Diese Spinne ist jedoch nur in Südamerika verbreitet. Selten sind Pilzkrankungen, mykobakterielle und atypisch mykobakterielle Infektionen und Reaktionen auf Pharmaka. Der Vollständigkeit halber sind noch Sweet-Syndrom-ähnliche Hauterscheinungen zu erwähnen, wie sie beim Morbus Behcet und bei der idiopathischen pustulären Vaskulitis in Erscheinung treten können. Die ausführlichste Aufstellung aller bekannten Differentialdiagnosen wurde von Weenig et al. publiziert <sup>188</sup> (Tab.4).

**Tabelle 4 : Differentialdiagnosen des Pyoderma gangränosum (a)**

**Vaskuläre Okklusion oder Stase :**

Antiphospholipid-antikörper-Syndrom<sup>5;24;45;54;144;145;149</sup>, Livide Vaskulopathie (b), Ulkus bedingt durch chronisch venöse Insuffizienz (b), Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom<sup>143</sup>, Mikroangiopathie (b), Type-1 Kryoglobulinämie<sup>190</sup>

**Vaskulitis :**

Wegener Granulomatose<sup>34;59;97;168</sup>, Arteritis nodosa (b), Kryoglobulinämische Vaskulitis (mixed cryoglobulinemia)<sup>150</sup>, Takayasu Arteritis<sup>44;118</sup>, Leukozytoklastische Vaskulitis (b)

**Kutane Beteiligung maligner Prozesse :**

Angiozentrische T-Zell-Lymphome<sup>167</sup>, Anaplastische grosszellige T-Zell-Lymphome<sup>21</sup>, Mycosis fungoides<sup>65</sup>, Unspezifisches Lymphom<sup>181</sup>, Kutane Leukämie<sup>63;171</sup>, Histiocytosis X<sup>110</sup>

**Primäre kutane Infektionen :**

Sporotrichosis<sup>80;82;154;156</sup>, Aspergillose<sup>60</sup>, Cryptococcosis<sup>94</sup>, Herpes simplex Typ 2<sup>14;185</sup>, Hauttuberkulose<sup>96</sup>, Amöbiasis cutis<sup>158</sup>, Zygomycose<sup>81</sup>, Penicillium marneffeii<sup>27</sup>

**Medikamenteninduzierte und exogene Verletzungen des Integuments:**

Münchhausen-Syndrom<sup>6;116</sup>, Hydrea-induzierte Ulzeration (b), Bromodermie<sup>35</sup>, Kontaktvulvitis (b), Medikamenteninduzierter Lupus<sup>123</sup>, Loxoscelismus (Brown recluse spider bite)<sup>68;188</sup>, Intravenöser Drogenabusus mit sekundärer Infektion (b)

**Anderer entzündliche Erkrankungen :**

Kutaner Morbus Crohn (b), Ulzeröse Necrobiosis lipoidis (b)

a Erkrankungen initial als Pyoderma gangränosum diagnostiziert und/oder behandelt.

b Weenig et al.<sup>188</sup>

### 1.1.8. DIAGNOSE:

Wie beschrieben, ist die Diagnose des PG eine Ausschlussdiagnose, basierend auf dem klinischen Erscheinungsbild. Können andere Ursachen ausgeschlossen werden und kommen Nebenkriterien hinzu, erhärtet sich die Verdachtsdiagnose PG. Von den Driesch hat diese Kriterien zusammengefasst <sup>180</sup>, erweitert wurden sie von Su et al.<sup>157</sup> (Tab.5).

<b>Tabelle 5: Diagnostische Kriterien zur Diagnose des Pyoderma gangränosum <sup>180</sup></b>
<b>I. Hauptkriterien</b>
Auftreten einer primär sterilen, chronischen Ulzeration(en), typischerweise mit lividen unterminierten Wundrändern Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen (Bakt. Pyodermie, Ulzerationen auf Grund arterieller oder venöser Gefäßerkrankungen und Ulzerationen basierend auf klassischen leukozytoklastischen Vaskulitiden)
<b>II. Nebenkriterien</b>
Histologie vom Ulkusrand: Neutrophilenreiche Infiltration der Dermis mit Zeichen einer Vaskulitis und Ablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement-Faktoren im Bereich der Gefäße Vorhandensein einer relevanten, assoziierten Erkrankung (z.B. chronische Darmerkrankungen, chronisch autoimmun Arthritiden, Paraproteinämie oder hämoproliferative Erkrankungen) Ansprechen auf eine systemische immuosuppressive Therapie, wenig oder kein Ansprechen auf konventionelle Ulkustherapie Auslösen eines PG durch Pathergie (Ulkus ausgelöst durch minimales Trauma <sup>157</sup> )



### 1.1.9. THERAPIE DES PYODERMA GANGRÄNOSUM:

#### 1.1.9.1. ALLGEMEINE BEHANDLUNGSPRINZIPIEN:

Beim Vorhandensein einer relevanten Begleiterkrankung, kann eine suffiziente Therapie dieser zur Ausheilung des PG führen. Es fällt auf, dass es häufig erst in der exazerbierten Phase einer solchen Erkrankung zum Ausbruch des PG kommen kann.

Da man davon ausgeht, dass es sich beim PG um ein autoimmunes Geschehen handelt, zielt eine Vielzahl der Therapieansätze auf eine immunsuppressive Therapie ab. Da man in den meisten Fällen durch Immunsuppressiva die Erkrankung in ihrer Progredienz günstig beeinflussen kann, gilt sie derzeit als Einzige anerkannte Therapie.

Im Vordergrund der Wundbehandlung stehen konservative Maßnahmen zur Verhinderung oder Kontrolle einer sekundären Kolonisation durch Bakterien oder Pilze. Durch Wundspülungen in Kombination mit regelmäßigen Verbandswechseln sollen die Ulzerationen sekundär zur Heilung gebracht werden<sup>32;48;129</sup>. De Imus et al.<sup>37</sup> beschrieben eine Beschleunigung der Heilung durch die Applikation von künstlich hergestellter Haut (Graftskin<sup>®</sup>) unter Immunsuppression. Einen positiven Effekt auf die Wundheilung scheint auch die hyperbare Sauerstoffoxygenation (HBO)<sup>166;195;196</sup> zu haben. Durch die verbesserte Oxygenation des Gewebes soll die Nekrose vermieden und die meist vorhandene Superinfektion therapiert werden.

#### 1.1.9.2. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE:

Die klassische Therapie besteht in der Applikation von 40-120mg (ca. 1-2mg/kg/KG) Prednisolon pro Tag<sup>7;129;180</sup>. Die Gabe wird bis zum vollständigen Abheilen der Läsionen empfohlen. Anschließend erfolgt eine Rezidivprophylaxe mit einer niedrigeren Dosierung.

Alternativ kann bei sehr aggressivem Verlauf oder bei chronischem PG ein Therapieversuch mit einer Hochdosisstoßtherapie unternommen werden. Es werden 10-20mg /kg/KG Methylprednisolon bzw. 2-5mg/kg/KG Dexamethason täglich über 5 Tage empfohlen<sup>72</sup>. Anschließend erfolgt ebenfalls eine deutlich niedriger dosierte Erhaltungstherapie. Die hochdosierte Behandlung mit Steroiden ist nicht ungefährlich. Zum einen weisen sie eine nicht zu unterschätzende Anzahl an

Nebenwirkungen, inklusive kardiovaskulärer Toxizität, auf, zum anderen können assoziierte Erkrankungen durch ihre Gabe in ihrem Verlauf negativ beeinflusst werden. Da das PG normalerweise auf niedrige Dosen systemischer Kortikosteroide mit einer Regression reagiert, lässt es sich auch zur Diagnosefindung einsetzen<sup>157</sup>. Um die Dosis zu reduzieren, werden zusätzlich so genannte steroidsparende Immunsuppressiva eingesetzt.

Cyclosporin und Tacrolimus beeinflussen die Funktion von T-Lymphozyten und wirken dadurch immunsuppressiv. Cyclosporin war die erste in der Behandlung des PG erfolgreich applizierte Substanz. Mit Dosierungen von 6-10mg/kg/KG konnten gerade steroidresistente Ulzeration zur Abheilung gebracht werden. Als Erhaltungsdosis wird die tägliche Gabe von 3mg/kg/KG empfohlen<sup>95</sup>. Neuere Publikationen empfehlen niedrigere Dosierungen<sup>28;33;76</sup>. Auch Cyclosporin ist hinsichtlich seines Nebenwirkungsspektrums nicht zu unterschätzen, wird aber von einigen Autoren als first-line Therapie des PG gesehen.

Tacrolimus ist in seiner immunsuppressiven Wirkung noch potenter als Cyclosporin. Dosen von 0,1-0,3mg/kg/KG werden als effektiv angesehen<sup>1;2;23;87;128</sup>. Eine gleichzeitig bestehende chronisch inflammatorische Darmerkrankung kann durch Tacrolimus ebenfalls günstig beeinflusst werden. Topisch wurde Tacrolimus 0,1% in Kombination mit der systemischen Gabe von Cyclosporin erfolgreich angewendet<sup>132;147</sup>.

Die Wirksamkeit von 5mg/kgKG Infliximab zur Therapie des PG wurde in einer prospektiv-randomisierten, doppelblinden Studie von Brooklyn beschrieben<sup>13</sup>. Er konnte in einer Untersuchung an 30 Patienten zeigen, dass unter Infliximab gegenüber Placebo bereits nach einer Woche eine signifikante Besserung des Wundbefundes auftrat.

Alternativ oder in Kombination mit Steroiden sind antimikrobielle Substanzen, steroidsparende Immunsuppressiva und immunmodulierende Substanzen zur Therapie des PG beschrieben worden (siehe steroidsparende Immunsuppressiva Tab. 6).

**Tabelle 6: Medikamente die zur Therapie des PG eingesetzt werden (a) (157)**

**Kortikosteroide :**

Systemisch (7;129;180), Intraläsional (102) und Topisch (117)

**Antimikrobielle Substanzen :**

Benzoylperoxid (179)  
Clofazimin (10;98)  
Diaminodiphenylsulfone (Dapson)(151)  
Rifampicin (161)  
Lymecyclin (179)  
Tetracyclin (193)  
Minocyclin (86)  
Mezlocillin (75)  
Kaliumjodid (135)  
Sulfapyridin (131)  
Vancomycin (75)

**Steroidsparende Immunsuppressiva:**

5-aminosalicylsäure (5-ASA) (topisch) (142)  
6-mercaptopurine (92)  
Azathioprin (146)  
Chlorambucil (18;20)  
Cyclophosphamid (31)  
Cyclosporin (systemisch (28;33;67;76;95), topisch (165))  
Methotrexat (164)  
Mycophenolate mofetil (67)  
Nitrogen mustard (topisch)(173)  
Tacrolimus (systemisch (1;2;23;87;128), topisch (132;147))  
Melphalan (114)

**Immunmodulation :**

Infliximab (13;160)  
Interferon-Alpha (140)  
Intravenöse A-Globuline (56)  
Plasmapherese (29)  
Thalidomid (178)  
Etanercept (137)

**Andere Therapien:**

Colchicin (115)  
Nikotin (topisch)(74)  
Natriumcromoglycat (topisch)(159)

### 1.1.9.3. CHIRURGISCHE THERAPIE:

Von einer chirurgischen Therapie wird abgeraten<sup>3;61;129;162</sup> oder sie wird sehr kritisch gesehen<sup>32</sup>. Die chirurgische Therapie beinhaltet das Debridement, die Spalthauttransplantation und die lokalen und freien Lappenplastiken. Problematisch ist das sogenannte Pathergiephänomen, das bei etwa 30% der Patienten mit PG auftritt<sup>41;84;138;197</sup>. Durch die Traumatisierung der Haut besteht die Gefahr, ein neues PG zu initiieren dies soll bei bis zu 40% der Patienten auftreten<sup>88;130</sup>. Das betrifft das Debridement<sup>138</sup> genauso wie das Heben eines Spalthauttransplantates<sup>30;73;84;179</sup> oder einer Lappenplastik<sup>55;71</sup> im Sinne eines „Donor-Site-PG“. Die konservative Behandlung des PG bei kleineren Defekten ohne Mitbeteiligung tieferer Strukturen wie Sehnen, Muskulatur oder Knochen, ist als Standard anzusehen. Problematisch sind die nicht selten auftretenden ausgeprägten, superinfizierten Ulzerationen.

In der neueren Literatur finden sich Publikationen, die zeigen, dass chirurgische Interventionen durchaus erfolgreich durchgeführt werden können<sup>36;57;73;88;138;198</sup>. Voraussetzung ist die Durchführung der Operation unter einer ausreichenden Immunsuppression in der Phase der Remission<sup>48;84</sup>. Die hyperbare Sauerstoff Oxygenation (HBO) scheint ebenfalls einen protektiven Effekt auf die Vermeidung von Donor-Site-PGs zu haben<sup>36;88;186</sup>. Gilmour<sup>49</sup> berichtete 2001 erstmals von einem 17 jährigen Patienten mit Pyoderma gangränosum, den er erfolgreich mit einer Kombination aus Immunsuppression, V.A.C.-Therapie und Spalthauttransplantation therapierte. Geller<sup>47</sup> und Luo<sup>85</sup> berichteten ebenfalls von der erfolgreichen Therapie von je einem Patienten mit Pyoderma gangränosum, die sie, wie von Geller beschrieben, behandelten. Die Vakuumtherapie in Kombination mit HBO unter Immunsuppression wurde erstmals 2006 von Niezgoda<sup>108</sup> publiziert. Er beschreibt, dass unter der Vakuumtherapie bereits 5 Tage nach dem initialen Debridement Wundkonditionen geschaffen werden konnten, die eine erfolgreiche Spalthauttransplantation möglich machten. Das Transplantat wurde ebenfalls mit einem V.A.C.-Verband versorgt.

## 1.2. DIE VAKUUMTHERAPIE:

### 1.2.1. GESCHICHTE DER VAKUUMTHERAPIE:

Die Geschichte der Behandlung von Wunden durch Anlage eines Unterdruckes hat ihre Wurzeln in China. Bereits 300 v. Chr. beschrieb der Chinese Ge Hong in seinem „Handbook of Prescriptions for Emergencies“ das Schröpfen als Therapie zur Behandlung von Pusteln. Er erhitzte die Luft in Schröpfköpfen aus Bambus und setzte diese auf die Hautläsionen. Durch das Abkühlen der Luft entstand im Schröpfkopf ein Unterdruck, der aus den vorher eröffneten Pusteln den Eiter heraussaugte. Im Mittelalter war das Schröpfen eine weit verbreitete Methode die „bösen Geister“ aus dem Körper zu saugen. Mitunter auch das Leben des Patienten.

1841 beschrieb Junaud <sup>9</sup> das Erreichen einer „therapeutischen Hyperämie“, die er durch die Anlage eines Schröpfkopfes erreichte.

Es finden sich in der russischen Fachliteratur ab 1966 zahlreiche Berichte, die alle von der Nutzung subatmosphärischen Druckes zur Therapie von Wunden berichten <sup>53</sup>.

In den Vereinigten Staaten meldete Zamierowski <sup>199</sup>, ein plastischer Chirurg, 1989 eine Methode zur Wundbehandlung unter der Nutzung von subatmosphärischem Druck zum Patent an.

Der Schwede Teder <sup>163</sup> veröffentlichte 1990 Versuche an Schweinen, bei der ein Verbandssystem, bestehend aus einer mit einer Folie versiegelten porösen Wundaufgabe und einem Drainagesystem zur Anwendung kam. Über das Drainagesystem wurde zum einen Kochsalzlösung injiziert und zum Anderen das Sekret über ein Vakuum abgesaugt.

Im selben Jahr publizierte der Japaner Nakayama „eine neue Methode zur Fixation von freien (Haut)Transplantaten“ <sup>106</sup>. Er nutzte ein Polster und ein Vakuumsystem um Spalthauttransplantate im Wundbett zu fixieren.

In Deutschland wurde 1993 von Fleischmann <sup>43</sup> die Behandlung offener Frakturen durch Vakuumversiegelung veröffentlicht.

Brock et al. <sup>11</sup> beschrieben die „vacuum pack technique“ zum temporären Bauchdeckenverschluß bei Patienten, bei denen eine Second-look-Operation geplant war.

Weitere Publikationen über die Anwendung von subatmosphärischem Druck als Therapieform finden sich seit den siebziger Jahren bis in die frühen neunziger Jahre in der amerikanischen, niederländischen, thailändischen und britischen Literatur 15;175;177.

Das erste von der FDA zugelassene System wurde von Argenta und Morykwas<sup>4;101</sup> Anfang der neunziger Jahre entwickelt, zum Patent angemeldet und später an die Firma KCI verkauft. Unter dem Namen V.A.C., Vacuum Assisted Closure wird diese System seitdem kommerziell vertrieben.

### 1.2.2. DAS V.A.C.-SYSTEM:

Das V.A.C.- System besteht aus einem der Wunde entsprechend konfektionierten Schwamm, einer wasserdampfdurchlässigen, den Schwamm gegen Haut und Wunde fixierenden Folie und einer Drainage, die mit einer Vakuumpumpe verbunden ist. Der Schwamm ist entweder aus Polyurethan (schwarzer Schwamm) oder aus Polyvinylalkohol (weißer Schwamm). Diese Schwämme unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Porengröße und –architektur. Der Polyurethanschwamm mit seinen 400-600µm großen Poren wirkt sehr stark debridierend und granulationsfördernd. Er wird dann eingesetzt, wenn in kurzer Zeit möglichst viel Granulationsgewebe gezüchtet werden soll. Er wird ebenfalls bei einer kritischen bakteriellen Kontamination der Wunde eingesetzt, die ein



kontinuierliches Debridement und eine suffiziente Drainage nötig macht. Durch seine mechanischen Eigenschaften fördert er das Einwachsen von Gewebe in den Schwamm und muss deshalb in relativ kurzen Intervallen von zwei bis drei Tagen

gewechselt werden. Der hydrophile Polyvinylalkoholschwamm hat deutlich kleinere Poren mit einer Porengröße von 250µm. Er wirkt weniger granulationsfördernd und wächst auch nicht ein. Er kann deshalb bis zu sieben Tagen auf einer Wunde belassen werden. Er eignet sich zur Fixation von Spalthauttransplantaten, bei der ein gleichmäßiger Druck auf das Transplantat und eine kontinuierliche Drainage des Exsudates im Vordergrund stehen (Tab. 7).

<b>Tabelle 7: Schwammtypen</b>	
<b>Polyurethan-Schwamm</b>	<b>Polyvinylalkohol- Schwamm</b>
Hydrophob	Hydrophil
Open pore foam	Open pore foam
400-600µ Poren	250µ Poren
Applikation bis 3 Tage	Applikation bis 7 Tage
Wundrandnekrosen	Gewebe wächst nicht ein
Stark debridierend	

Die wasserdampfdurchlässige Folie aus Polyurethan fixiert den Schwamm in der Wunde. Sie „versiegelt“ die Wunde und verhindert, dass Umgebungsluft angesaugt werden kann. Eine Kontamination von Außen wird verhindert und es entsteht unter der Folie ein heilungsförderndes, feuchtes Milieu.

Über das so genannte Trac-Pad<sup>®</sup>, einer mit einem Stutzen versehenen Drainage, die auf die an einer Stelle perforierte Folie geklebt wird, wird die Verbindung zwischen Schwamm und Vakuumpumpe hergestellt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Drainagen direkt aus den Schwämmen auszuleiten und über eine subkutane Tunnelung mit dem Pumpensystem zu verbinden.

Die Vakuumpumpe ermöglicht die Applikation eines subatmosphärischen Drucks. An der Pumpe lässt sich die Sogstärke zwischen 50 und 200mmHg einstellen. Des Weiteren kann zwischen einer kontinuierlichen und intermittierenden Therapie gewählt werden.

### 1.2.3. DIE EFFEKTE DER VAKUUMTHERAPIE:

Die Effektivität der Vakuumtherapie besteht im Zusammenwirken verschiedener, die Wundheilung positiv beeinflussender Effekte:

- Durch das Vakuum entsteht über den evakuierten Schwamm ein Zug auf die Wundränder. Dieser mechanische Reiz wirkt sich positiv auf die physiologische Wundkontraktion aus und fördert den Wundverschluss<sup>174</sup>.
- Durch die kontinuierliche Drainage des Wundsekretes wird ein optimal feuchtes Wundmilieu aufgebaut. Detritus und überschüssiges Sekret werden aus der Wunde entfernt<sup>101</sup>. Dies fördert die Bildung von Granulationsgewebe. Durch die Drainage werden ebenfalls „überschüssige“ Proteinase aus der Wunde entfernt<sup>52</sup>. Es wird angenommen, dass ein Zuviel an Proteinase zu Degradation von Wachstumsfaktoren und der Rezeptoren führen kann<sup>17;42</sup>. Dies scheint gerade bei der „chronischen Wunde“ von Relevanz zu sein.
- Im Tiermodell und am Menschen konnte eine durch den Unterdruck bedingte Verbesserung der Mikrozirkulation<sup>25;101;124;169;182;184</sup> und Induktion einer Neoangiogenese<sup>25;52</sup> nachgewiesen werden. Durch die gesteigerte Perfusion steigen der Sauerstoffpartialdruck und das Lactat im Wundsekret. Dies fördert die Bildung von Granulationsgewebe. Durch eine intermittierende Therapie lässt sich die Perfusion noch weiter verbessern<sup>101;184</sup>. Man führt dies auf eine reaktive Hyperämie zurück.
- Durch verschiedene Mechanismen kommt es bei der Wundheilung zu einer Alteration der Gefäßpermeabilität und somit zur Bildung eines perifokalen Ödems. Die Reduktion des lokalen Wundödems führt zu einer Verbesserung der Wundheilung. Es wird angenommen, dass es durch die Entfernung von interstitieller Flüssigkeit über die kontinuierliche Drainage des V.A.C.-Systems zu einer Verbesserung der Perfusion im umgebenden Gewebe kommt<sup>25;101;183</sup>.

Alle Wunden sind nach kurzer Zeit mit Bakterien kontaminiert. Deren enzymatische Ausstattung erlaubt ihnen die Invasion in das umliegende Gewebe. Die Wundheilung wird verschlechtert, indem wundheilungsfördernde Proteine wie Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren abgebaut werden. Zudem werden immunologische Kaskaden



aktiviert, die über eine Entzündungsreaktion die Heilung verzögern. In einigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass es unter der Vakuumtherapie zu einer Reduktion der bakteriellen Kontamination<sup>43;101;105</sup> kommt. Es wird vermutet, dass die bakterielle Kontamination über die kontinuierliche Drainage reduziert und ihnen die Grundlage zur weiteren Vermehrung entzogen wird. Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die diesen Effekt nicht bestätigen konnten<sup>103;104;187</sup> (Tab. 8).

<b>Tabelle 8 : Die postulierten Effekte der Vakuumtherapie:</b>
Mechanischer Reiz auf die Wundränder fördert die Wundkontraktion
Positive Effekte auf Durchblutung und Neoangiogenese
Reduzierung der bakteriellen Kolonisation
Schaffung eines optimalen, feuchten Wundmilieus

#### 1.2.4. INDIKATIONEN ZUR ANWENDUNG DER V.A.C.-THERAPIE:

Anfang 1990 erschienen erste Publikationen, die die Anwendung der Vakuumtherapie in seiner jetzigen Form zur Behandlung von Weichteildefekten und der Behandlung von septischen Wunden beschrieben. Das Spektrum der Indikationen wurde seitdem kontinuierlich erweitert. Beschrieben und in Publikationen belegt sind<sup>192</sup>:

Weichteildefekte bei denen ein primärer Wundverschluss nicht gewollt oder möglich ist wie zum Beispiel Decollements, Kontusionen, Fasziotomiewunden nach Kompartmentspaltung oder kontaminierte Kriegswunden.

Ulzerationen, beispielsweise bei chronisch venöser Insuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms nach Therapie der zugrunde liegenden Ursache.

Initial oder postoperativ infizierte Wunden nach Debridement, wie z. B. Abszesse, Tierbisse, Z. n. nekrotisierender Faszitis, Sinus pilonidalis, verzögerte Wundheilung, periprothetische Infektionen nach Implantation, Osteomyelitis nach Debridement etc..

Weichteildefekte mit exponiertem, schlecht heilendem Gewebe wie Knochen und Sehnen oder freiliegenden Osteosynthesen. Hier steht die Förderung der Bildung von Granulationsgewebe im Vordergrund.

Bei Verbrennungen macht man sich die antiödematösen Wirkung und die verbesserte Mikrozirkulation zu nutze.

Eine weitere Indikation ist der temporäre Verschluss bei offener Bauchbehandlung.

#### 1.2.4.1. VAKUUMTHERAPIE IN DER BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNBEDINGTEN HAUTDEFEKTEN:

Die Behandlung von autoimmunbedingten Hautdefekten durch Vakuumtherapie ist wenig untersucht. In der Literatur gibt es nur vier Publikationen, allesamt Case-Reports, die sich mit diesem Thema befassen. Gilmour<sup>49</sup> war der erste, der 2001 von einem 17 jährigen Patienten mit Pyoderma gangränosum berichtete. Er behandelte ihn erfolgreich mit einer Kombination aus Immunsuppression, V.A.C.-Therapie und Spalthauttransplantation. Geller<sup>47</sup> und Luo<sup>85</sup> berichteten ebenfalls von der erfolgreichen Therapie von je einem Patienten mit Pyoderma gangränosum, die sie, wie von Geller beschrieben, behandelten. Zutt<sup>200</sup> berichtet von der erfolgreichen Behandlung von 6 Patienten mit autoimmun bedingter Vaskulitis mit exzellenten Ergebnissen.

#### 1.2.4.2. VAKUUMTHERAPIE ZUR FIXATION VON SPALTHAUTTRANSPLANTATEN:

Die Fixation von Spalthauttransplantaten mit der V.A.C.-Therapie bietet verschiedene Vorteile. Gegenüber der herkömmlichen Methode, bei denen das Transplantat durch Nähte in der Wunde fixiert wird und das Transplantat durch einen aufgenähten Schwamm an den Wundgrund gedrückt wird, kommt die Fixation durch ein V.A.C. fast ohne Nähte aus. Das „Abschwimmen“ des Transplantates wird durch die kontinuierliche Drainage verhindert. Der Kontakt zwischen Transplantat und Wundgrund kann auch an anatomisch schwierig zugänglichen Regionen gewährleistet werden.

Kim<sup>77</sup> konnte in einer prospektiv-randomisierten Studie zeigen, dass die Take-Rate nach Spalthauttransplantation signifikant höher lag, gegenüber konventioneller Verbandstechniken. Die Spalthaut heilte zudem schneller ein. Von ähnlich positiven Ergebnissen konnte Llanos<sup>83</sup> bei der Fixation von Spalthäuten durch V.A.C. an sechzig Verbrennungsopfern berichten.

#### 1.2.4.3. VAKUUMTHERAPIE IN DER BEHANDLUNG VON EXPONIERTEN SEHNEN UND KNOCHEN:

Bei exponierten Sehnen besteht die Gefahr, dass diese austrocknen und absterben. Das gleiche gilt für Periost und Knochen. Zudem sind diese Gewebe nur bedingt fähig Granulationsgewebe zu bilden. Die Behandlung von exponierten Knochen und Sehnen unter Zuhilfenahme der Vakuumtherapie ist noch nicht ausreichend untersucht. Die Literatur beschränkt sich auf zwei Case-Reports. Heugel<sup>64</sup> berichtete 2002 von der erfolgreichen Behandlung offener Achillessehnen nach Verbrennungen mit Hilfe der V.A.C.-Therapie. Repta<sup>134</sup> zeigte an drei Patienten mit exponierter Achillessehne die erfolgreiche Deckung mit Spalthaut, nachdem unter Vakuumtherapie ausreichend Granulationsgewebe gezüchtet werden konnte.

#### 1.2.5. KONTRAINDIKATIONEN:

Die allgemein anerkannten Kontraindikationen zur Anwendung wurden 2003 durch die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung und die Österreichische Gesellschaft für Wundbehandlung auf einer gemeinsamen Konsensuskonferenz definiert und publiziert<sup>191</sup>.

Nicht angewendet werden darf die V.A.C.-Therapie bei:

- Gerinnungsstörungen und akuten Blutungen im Wundgebiet im Anschluss an das chirurgische Debridement.
- Exponierten Gefäßen oder Gefäßanastomosen
- Nekrotischem Wundbett
- Unbehandelter Osteomyelitis
- Neoplasien im Bereich des Wundbettes

### 1.3. PROBLEMSTELLUNG:

Die Therapie von ausgeprägten Ulzerationen im Rahmen eines Pyoderma gangränosum ist schwierig. Als erstes muss eine Progression des PG verhindert werden. Dies geht in der Regel nur durch den Einsatz von Immunsuppressiva. Dann gilt es, die Läsion schnellst möglich zur Heilung zu bringen. Je länger eine Ulzeration besteht, desto größer ist die Gefahr einer bakteriellen Superinfektion und damit der weiteren Ausbreitung und der Sepsis. Unter der Immunsuppression wird zudem die körpereigene Abwehr geschwächt. Es besteht die Gefahr, dass die Infektion auf tiefer liegende Strukturen, Sehnen, Gelenke, Knochen, übergreift. Dies endet nicht selten im Verlust der Funktion oder gar in der Amputation der Extremität.

Eine bakterielle Weichteilinfektion wird normalerweise einem Debridement zugeführt. Dies ist beim PG problematisch, da es durch die Manipulation zu einer Aktivierung des Prozesses kommen kann. Dies wird als Pathergiephänomen bezeichnet. Die Angst vor Pathergie führte dazu, dass die meisten Autoren ein chirurgisches Vorgehen ablehnen und allein die immunsuppressive Therapie propagieren. Bei ausgedehnten Defekten ist jedoch eine alleinige medikamentöse Therapie nicht möglich. Die spontane Wundheilung würde zu lang dauern, bzw. ist unmöglich und die Gefahr einer Infektion ist zu groß.

Ziel einer, für dieses Patientengut suffizienten Therapie, muss zum Einen die medikamentöse Eindämmung des inflammatorischen Prozesses und die Verhinderung des Auftretens neuer Läsionen sein. Zum Anderen sollte ein möglichst schneller Wundverschluss unter Erhaltung der Funktion erreicht werden. Ein schneller Wundverschluss ist nur durch chirurgische Verfahren möglich. In der neueren Literatur finden sich einzelne Fallbeschreibungen, die besagen, dass eine chirurgische Therapie unter Immunsuppression erfolgreich sein kann. Größere Studien zum Thema chirurgische Therapie des PG gibt es derzeit nicht.

#### 1.4. ZIEL:

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Wertigkeit der Kombination von Immunsuppression, chirurgischer Intervention mit radikalem Debridement, Spalthauttransplantation und V.A.C.-Therapie anhand der gesammelten Daten von Patienten der Chirurgischen Klinik – Innenstadt Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität, München zur Therapie des ausgeprägten Pyoderma gangränosum zu überprüfen.

## 2. MATERIAL UND METHODEN:

### 2.1. DESIGN DER STUDIE:

Klinisch retrospektiv anhand der Klinikdokumentation.

### 2.2. PATIENTENGUT UND EINSCHLUSSKRITERIEN:

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die mit einem Pyoderma gangrinosum in der Abteilung für Wund- und Fußchirurgie der Chirurgischen Klinik- Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München, im Zeitraum von 2002 bis 2005, nach einem kombiniert chirurgisch-immunsuppressiven Therapieschema behandelt worden sind.

Die Diagnose Pyoderma gangrinosum erfolgte anhand der von van den Driesch<sup>180</sup> publizierten und von Su<sup>157</sup> modifizierten Kriterien. Alle Patienten wurden vor endgültiger Diagnosestellung angiologisch und histopathologisch untersucht. Die Diagnose wurde durch einen Dermatologen verifiziert.

## 2.3. THERAPIESCHEMA

### 2.3.1. IMMUNSUPPRESSION:

Alle eingeschlossenen Patienten wurden medikamentös mit steroidalen Immunsuppressiva behandelt. Die meisten Patienten wurden uns bereits unter Steroidtherapie zugewiesen. War es unter dieser Therapie zum Stillstand der Progression gekommen, wurde die Dosierung beibehalten. Sollte dies nicht der Fall gewesen sein, wurde den Patienten eine Standardtherapie mit 1-2mg/kg/KG Methylprednison verabreicht. Ein Teil der Patienten erhielt bei Übernahme bereits andere, das Immunsystem supprimierende Therapeutika. Sie wurden meist aufgrund der bestehenden Grunderkrankung verabreicht. Diese wurden ebenfalls weiter verabreicht. Die Therapie wurde vor dem initialen Debridement begonnen und gegebenenfalls angepasst. Nach Abheilen des PG wurden die Patienten weiterhin in reduzierter Dosis zur Rezidivprophylaxe immunsuppressiv behandelt.

### 2.3.2. ANTIBIOTISCHE THERAPIE BEI SUPERINFEKTION:

Bei einer vorhandenen Superinfektion, verifiziert durch lokale und systemische Entzündungszeichen, sowie positivem Abstrichergebnis, wurde eine resistenzgerechte, systemische Antibiotikatherapie eingeleitet.

### 2.3.3. INITIALES DEBRIDEMENT:

Das initiale Debridement wurde in Allgemeinanästhesie im Operationssaal durchgeführt. Das nekrotische Gewebe wurde radikal bis auf die Faszie entfernt, die unterminierten Wundränder exzidiert. Bei superinfizierter Faszie wurde diese ebenfalls exzidiert. Wenn nekrotische Sehnen vorhanden waren, wurden diese entfernt. Abschließend wurde ein V.A.C. angelegt.

#### 2.3.4. V.A.C.-ANLAGE:

Zur Anwendung kam ein vorkonfektioniertes Vakuumverbandssystem der Fa. KCI, bestehend aus Polyvinylalkoholschwämmen oder Polyurethanschwämmen, TRAC-Pad und Vakuumpumpe (V.A.C. Freedom oder V.A.C. ATS).

Die Polyvinylalkoholschwämme wurden gemäß der Wunde zugeschnitten und in die Wunde eingepasst. Exponierte Sehnen wurden zum Schutz vor Mazeration mit Silikongaze (Adaptic<sup>®</sup>) abgedeckt. Anschließend erfolgte die Fixation der Schwämme mit den entsprechenden Polyurethanfolien. Abschließend wurde die Wunde über das TRAC-Pad mit der Vakuumpumpe verbunden. Der Verband wurde mit einem kontinuierlichen Sog von 125mmHg evakuiert. Der erste Verbandwechsel erfolgte ab dem 3. bis spätestens 7. Tag, entweder im Operationssaal oder auf Station.

#### 2.3.5. VERBANDSWECHSEL UND REDEBRIDEMENT:

Bei den Verbandswechseln wurden die Ulzerationen hinsichtlich Progression bzw. Remission des PG, neu aufgetretenen Nekrosen und Neuformation von Granulationsgewebe begutachtet. Das nekrotische Material wurde chirurgisch entweder in Allgemein-, Regional- oder Lokalanästhesie entfernt. Anschließend erfolgte erneut die Anlage eines Vakuumverbandes für einen Zyklus von 3-7 Tagen. In ausgewählten Fällen wurde intermittierend ein bioenzymatisches Debridement durch Fliegenmaden durchgeführt. Bei klinischen Zeichen der Remission und ausreichender Bildung von Granulationsgewebe wurde die Indikation zur plastischen Deckung durch Spalthauttransplantation gestellt.

#### 2.3.6. SPALTHAUTTRANSPLANTATION:

Die Spalthauttransplantation erfolgte in Allgemeinnarkose im Operationssaal. Das Ulkus wurde, wenn notwendig, debridiert. Es erfolgte dann die Entnahme des Transplantates, in der Regel vom gleichseitigen Oberschenkel, mit einer Stärke von 3-4/10 mm mit Hilfe eines Dermatomes (Fa. Zimmer, Freiburg). Das Transplantat wurde im Verhältnis 1:1,5 oder 1:3 maschinell gemesht (Fa. Zimmer, Freiburg). Die gemeshte Spalthaut wurde in das Ulkus eingepasst und mit möglichst wenigen resorbierbaren 3-0 Vicryl-Fäden (Fa. Ethicon, Norderstedt) oder mit Hautklammern am Wundrand fixiert.



Dann erfolgte entweder die Anlage eines Verbandes, bestehend aus einer imprägnierten Gaze (Adaptic<sup>®</sup>, Fa. Johnson & Johnson, Norderstedt), einem Schaumstoffpolster (Reston<sup>®</sup>, 3M Medica, Neuss), das entweder durch einen Mullverband fixiert oder in klassischer Weise überehrt worden ist, oder das Transplantat wurde mit einem V.A.C. verbunden. Das Transplantat wurde mit Adaptic<sup>®</sup> abgedeckt und mit einem Polyvinylalkoholschwamm, wie oben beschrieben, versiegelt. Der Verband wurde mit einem kontinuierlichen Sog von 75mmHg evakuiert. Die Entnahmestelle wurde mit Adaptic<sup>®</sup> und sterilen Mullkompressen verbunden.

Der erste Verbandswechsel erfolgte am 3. bis 4. Tag. Bei Vitalität des Transplantates erfolgte die Anlage eines komprimierenden Schutzverbandes aus Adaptic<sup>®</sup> und Mull. Diese Verbände wurden bis zur definitiven Wundheilung zwei bis drei-täglich gewechselt.

#### 2.4. DATENAQUISITION:

Ausgewertet wurden die ambulanten und stationären Akten der eingeschlossenen Patienten anhand eines elektronisch erstellten Datenblattes.

Erfasst wurden:

- Anthropometrische Daten: Alter, Geschlecht
- Haupt- und Nebendiagnosen
- Vorhandensein relevanter assoziierter Erkrankungen
- Immunsuppressive Therapie
- Typ, Anzahl, Lokalisation und Größe des Pyoderma gangränosum
- Dauer der Erkrankung vor chirurgischer Intervention
- Exposition von Sehnen und/oder Knochen
- Superinfektion, Keimnachweis und Therapie
- Anzahl der Debridements bis zur Deckung
- Anzahl der V.A.C.-Zyklen
- Anzahl der Spalthauttransplantationen
- Postoperative Versorgung des Spalthauttransplantates
- Zeit bis zur kompletten Sanierung des Defektes
- Komplikationen und Therapieversagen
- Anzahl und Länge der Klinikaufenthalte

- Langzeitverlauf mit Erfassung von Rezidiven, Neuauftreten eines PG und Komplikationen der immunsuppressiven Therapie
- Zuweiser

#### 2.5. STATISTIK:

Die Statistik wurde mit SigmaStat 3.0, SPSS Inc. erstellt. Zur Anwendung kamen der Student-T-Test (STT) oder, wenn dieser nicht zulässig war, der Mann-Whitney Rank Sum Test (MWT).

### 3. ERGEBNISSE:

Zwischen 26.07.2001 und 13.08.2004 wurden 15 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines Pyoderma gangränosum zugewiesen. Sieben Patienten wurden von Dermatologen zugewiesen. Fünf Patienten wurden von Internisten vorgestellt und bei drei Patienten erfolgte die Zuweisung durch den Hausarzt. Von initial 15 Patienten konnten, gemäß der Kriterien publiziert von van den Driesch<sup>180</sup>, 14 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen werden. Ein Patient (Pat. Nr.14) wurde trotz der typischen Morphologie eines Pyoderma gangränosum ausgeschlossen, da eine chronisch-venöse Insuffizienz als Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

### 3.1. ANTHROPOMETRISCHE DATEN:

Von den 14 eingeschlossen Patienten waren 5 männlich und 9 weiblich (Verhältnis 1:1,8 m/w). Das Durchschnittsalter bei Beginn der chirurgischen Therapie war 66,14 Jahre (Standartabweichung 12,5 Jahre). Die weiblichen Patienten waren im Mittel 68,89 Jahre alt (Standartabweichung 11,42 Jahre); die männlichen Patienten im Durchschnitt 61,20 Jahre (Standartabweichung 14,11 Jahre)(Tab.9, Abb.2).

<b>Tabelle 9: Alter der Patienten</b>			
Alter	Gesamt:	weiblich:	männlich:
Mittelwert	66,14	68,89	61,20
Standartabw.	12,50	11,42	14,11
Maximal	81	81	73
Minimal	43	46	43
Anzahl Pat.	14	9	5

Abb. 3: Durchschnittsalter der Patienten

### 3.2. RELEVANTE SYSTEMERKRANKUNGEN:

Sechs der Patienten (42,9%) wiesen eine, laut Literatur, für das Pyoderma gangränosum relevante Systemerkrankung auf. Bei zwei Patienten fand sich eine chronische Polyarthritits, bei einer Patientin ein systemischer Lupus erythematodes. Eine Patientin hatte sowohl einen systemischen Lupus erythematodes sowie eine chronische Polyarthritits. Bei zwei Patienten war ein Malignom bekannt (ein Blasenkarzinom und ein Plasmozytom). Bei den restlichen Patienten konnten keine relevanten Systemerkrankungen nachgewiesen werden (Tab. 10).

<b>Tabelle 10 : Assoziierte Erkrankung</b>	
Patnr. 1	Rheumatoide Arthritis
Patnr. 2	Chronische Polyarthritits
Patnr. 3	Blasen-Karzinom
Patnr. 4	Keine
Patnr. 5	Keine
Patnr. 6	Keine
Patnr. 7	Keine
Patnr. 8	Keine
Patnr. 9	Systemischer Lupus erythematodes
Patnr. 10	Keine
Patnr. 11	Keine
Patnr. 12	Plasmozytom
Patnr. 13	Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis
Patnr. 14	Keine

### 3.3. IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE:

Alle Patienten waren medikamentös immunsupprimiert und bekamen Steroide. Die Cortisonderivate wurde häufig (43%) mit Mycophenolatmofetil kombiniert. Topisch kam in 43% der Fälle Tacrolimus zur Anwendung. Des Weiteren wurden Azathioprin, Ciclosporin, Infliximab, Methotrexat, Dapson, Clofazimine, Cyclophosphamid, und Immunglobuline verabreicht (Tab. 11).

<b>Tabelle 11 : Immunsuppressive Therapie (Handelsname und Wirkstoff)</b>	
Patnr. 1	Urbason (Methylprednisolon), Imurek (Azathioprin )
Patnr. 2	Decortin(Prednison)
Patnr. 3	Decortin (Prednison), Sandimmun (Ciclosporin)
Patnr. 4	Decortin (Prednison)
Patnr. 5	Urbason (Methylprednisolon)
Patnr. 6	Urbason (Methylprednisolon), Protopic (Tacrolimus)
Patnr. 7	Urbason (Methylprednisolon), CellCept (Mycophenolatmofetil), Solu-Decortin (Prednisolon)
Patnr. 8	CellCept (Mycophenolatmofetil), Prednisolon, Protopic (Tacrolimus), Remicade (Infliximab), Immunglobuline
Patnr. 9	Urbason (Methylprednisolon), CellCept (Mycophenolatmofetil), MTX (Methotrexat), Dapson, Immunglobuline
Patnr. 10	Urbason (Methylprednisolon), CellCept (Mycophenolatmofetil),Lamprene (Clofazimine), Protopic (Tacrolimus), Immunglobuline
Patnr. 11	Urbason (Methylprednisolon), Imurek (Azathioprin), Immunglobuline, Dapson, CellCept (Mycophenolatmofetil), Protopic (Tacrolimus)
Patnr. 12	Prednisolon (Prednisolon), Sandimmun (Cyclosporin), Protopic (Tacrolimus), Endoxan (Cyclophosphamid)
Patnr. 13	Decortin (Prednison), CellCept (Mycophenolatmofetil)
Patnr. 14	Decortin (Prednison), Protopic (Tacrolimus)

### 3.4. ZEIT SEIT ERSTMANIFESTATION DER HAUTLÄSIONEN:

Bei 6 Patienten (42,9%) waren bei Behandlungsbeginn die ersten Ulzerationen vor weniger als 6 Monaten aufgetreten. Bei 4 Patienten (28,6%) bestanden die Ulzerationen zwischen 6 und 12 Monaten. Die restlichen 4 Patienten (28,6%) hatten Ulzerationen, die seit mehr als einem Jahr bestanden (Tab. 12).

<b>Tabelle 12 : Erstmanifestation der Hautläsionen</b>					
Patnr.	Beginn der chirurgischen Therapie	Erste Läsionen	< 6Mon	<1Jahr	>1Jahr
1	21.02.03	April 02		x	
2	21.03.03	2002			x
3	18.05.03	Okt 02		x	
4	27.05.04	2002			x
5	12.03.02	1999			x
6	05.12.02	01.10.2002	x		
7	13.08.04	April 04	x		
8	15.09.03	01.04.2003	x		
9	05.03.02	01.04.1996			x
10	07.06.02	Dez 01		x	
11	12.02.04	20.11.2003	x		
12	05.08.02	Jun 02	x		
13	26.07.01	2000		x	
14	02.07.02	15.06.2002	x		
Anzahl			6	4	4

### 3.5. TYP, LOKALISATION, GRÖÖE DER LÄSIONEN:

Alle 14 Patienten hatten ein Pyoderma gangränosum des ulzerativen Typs. Am häufigsten betroffen waren die Unterschenkel (86%). Eine Patientin hatte eine Läsion im Bereich beider VorfüÖe. Eine Patientin wies Läsionen im Bereich des linken Oberschenkels und des rechten Ellenbogens auf. Acht der Patienten hatten eine Ulzeration. Die restlichen Patienten hatten zwei Ulzerationen. Abgesehen von einer Patientin war jeweils die kontralaterale Extremität befallen (Tab. 13).

<b>Tabelle 13 : Lokalisation, Anzahl und GrÖÖe der Läsionen</b>		
Patientennummer	Maximale Ausdehnung der Ulzeration	Anzahl der Ulzera
1	6cm x 10cm Fuß rechts 6cm x10cm Fuß links	2
2	16cm x 18cm Unterschenkel rechts	1
3	9cm x 16cm Unterschenkel rechts	1
4	5cm x 10cm Unterschenkel rechts 5cm x 10cm Unterschenkel links	2
5	20cm x 10cm Unterschenkel rechts	1
6	15cm x 7cm Unterschenkel links	1
7	7cm x 16cm Unterschenkel links	1
8	15cm x 5cm Unterschenkel links	1
9	4cm x 4cm Unterschenkel medial links 22cm x 12cm Unterschenkel lateral links	2
10	11cm x 8cm Unterschenkel rechts	1
11	11cm x 9cm Unterschenkel rechts 6cm x 6cm Unterschenkel links	2
12	5cm x 4cm Ellenbogen rechts 5cm x 2cm Oberschenkel links	2
13	10cm x 6cm Unterschenkel rechts	1
14	14cm x12cm Unterschenkel links 13cm x 12cm Unterschenkel rechts	2
Anzahl		20



Die durchschnittliche Größe der Ulzerationen (minimale Ausdehnung x maximale Ausdehnung) bezogen auf die Patienten, betrug 10,79cm x 17,21cm, bezogen auf die Anzahl der Läsionen 7,55cm x 12,05cm. Die kleinste Läsion war 5cm x 2cm groß. Der größte Befund maß in seiner maximalen Ausdehnung 16cm x 18cm (Tab. 14).

<b>Tabelle 14: Größe der Läsionen</b>				
	Bezogen auf Patienten (n=14)		Bezogen auf Läsionen (n=20)	
	Min (cm)	Max (cm)	Min (cm)	Max (cm)
Mittelwert	10,79	17,21	7,55	12,05
Standartabw	5,32	5,21	3,46	5,00

### 3.6. EXPONIERTE SEHNEN UND KNOCHEN:

Bei 10 der Patienten (71%) bestanden entweder bereits bei Aufnahme oder nach dem initialen Debridement des nekrotischen Gewebes Defekte mit Exposition von Sehnen und/oder Knochen. Am häufigsten kam es zu einer Exposition der Achillessehne (29%) oder der Peronealsehnen (36%) (Tab. 15).

<b>Tabelle 15 : Exponierte Knochen und/oder Sehnen</b>	
Patnr. 1	Strecksehnen und Mittelfußknochen Rückfuß bds.
Patnr. 2	Keine Exposition von Sehnen oder Knochen
Patnr. 3	Tibia und distale Fibula liegen partiell frei
Patnr. 4	Keine Exposition von Sehnen oder Knochen
Patnr. 5	Freiliegende Peronealsehnen
Patnr. 6	Freiliegende Achillessehne
Patnr. 7	Freiliegende Achillessehne
Patnr. 8	Freiliegende Achillessehne
Patnr. 9	Freiliegende Peronealsehnen
Patnr. 10	Freiliegende Peronealsehnen
Patnr. 11	Freiliegende Peroneal- und Achillessehne links
Patnr. 12	Keine Exposition von Sehnen oder Knochen
Patnr. 13	Freiliegende Peronealsehne
Patnr. 14	Keine Exposition von Sehnen oder Knochen

### 3.7. NACHGEWIESENE KEIME UND THERAPIE:

Bei 11 Patienten (79%) wurden Keime im Bereich der Wunde nachgewiesen und therapiert. Nachgewiesen wurden neben Keimen der Hautflora wie Staphylokokkus aureus und Streptokokken, Feuchtkeime wie Pseudomonas aeruginosa und Fäkalkeime wie Enterokokken, Enterobacter und E. coli. Eine Patientin hatte einen MRSA. Die Keime wurden nach Resistenztestung entsprechend mit Antibiotika therapiert (Tab.16).

Tabelle 16 : Nachgewiesene Keime und Therapie			
Patnr.	Keimnachweis	Keim(e)	Therapie
1	Vorhanden	Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii	Ciprofloxacin
2	Vorhanden	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin
3	Vorhanden	Koagulase negative Staphylokokken Vergrünende Streptokokken Corynebakterien	Ciprofloxacin
4	Vorhanden	MRSA	Vancomycin
5	Vorhanden	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin
6	Keine	entfällt	entfällt
7	Vorhanden	Koagulase negative Staphylokokken Streptococcus pyogenes Pseudomonas aeruginosa	Clindamycin, Cefotaxim
8	Vorhanden	Pseudomonas aeruginosa Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin
9	Vorhanden	Staphylokokkus aureus Enterococcus faecalis	Ciprofloxacin
10	Vorhanden	Pseudomonas aeruginosa Staphylokokkus aureus	Ciprofloxacin
11	Vorhanden	Escherichia coli Enterococcus faecalis	Ciprofloxacin

12	Keine	entfällt	entfällt
13	Keine	entfällt	entfällt
14	Vorhanden	Morganella morganii Bacteroides fragilis Enterococcus faecalis	Clindamycin, Ciprofloxacin

### 3.8. ERGEBNISSE DER THERAPIE:

#### 3.8.1. WUNDVERSCHLUSS:

Bei 12 der 14 Patienten konnte ein kompletter Wundverschluss erreicht werden. Eine Patientin beendete auf Grund von Komplikationen die chirurgische Therapie vorzeitig. Einem Patienten musste bei beginnender Sepsis der Unterschenkel amputiert werden.

Bei den erfolgreich therapierten Patienten konnten nach durchschnittlich 109 Tagen (Standartabweichung 46,11 Tage) seit Beginn der chirurgischen Therapie die Defekte zum Abheilen gebracht werden. Der kürzeste Therapieverlauf betrug 34 Tage; der längste 187 Tage.

### 3.8.2. STATIONÄRE AUFENTHALTE:

Die Patienten wurden im Durchschnitt 74 Tage stationär in der Klinik behandelt. Neun Patienten (64%) wurden dazu nur einmal aufgenommen. Zwei Patienten wurden zweimal aufgenommen und drei Patienten mussten insgesamt dreimal stationär therapiert werden. Die maximale Verweildauer betrug 139, die minimale Verweildauer 23 Tage (Tab.17).

<b>Tabelle 17 : Dauer und Anzahl der stationären Aufenthalte</b>			
Patnr.	Zeit bis zum Abheilen (d) seit Behandlungsbeginn	Tage in Klinik	Stationäre Aufenthalte
1	123	123	1
2	147	60	3
3	187	102	3
4	99	45	2
5		118	3
6	34	35	1
7	85	99	2
8	128	139	1
9	61	69	1
10	49	59	1
11	103	40	1
12		93	1
13	125	23	1
14	162	32	1
Summe	1303	1037	22
Mittelwert	108,58	74	2
Maximum	187	139	3
Minimum	34	23	1
Standartabw.	46,11	37,89	0,85
Anzahl Pat.	12	14	14

### 3.8.3. ANZAHL DER DEBRIDEMENTS:

Alle Patienten wurden debridiert. Es wurden pro Patient im Durchschnitt 5,93 Debridements durchgeführt. Bezogen auf die Spalthauttransplantationen wurden die Patienten bis zum Erreichen eines guten Transplantatbettes durchschnittlich 3,61mal debridiert. Bei drei Patienten wurde neben dem chirurgischen Debridement insgesamt 9 mal ein bioenzymatisches Debridement (Madentherapie) durchgeführt (Tab. 18).

<b>Tabelle 18: Anzahl der Debridements</b>		
	Anzahl der Debridements pro Patient (n=14)	Anzahl der Debridements bezogen auf Spalthauttransplantationen (n=23)
Summe	83	83
Mittelwert	5,93	3,61
Maximum	28	28
Minimum	1	1
Standartabw.	6,84	5,65

### 3.8.4. ANZAHL DER V.A.C.-ZYKLEN:

Alle Patienten wurden zur Präkonditionierung mit einem V.A.C. therapiert. Pro Patient wurden im Durchschnitt 5,57 V.A.C.-Zyklen durchgeführt. Bezogen auf die Spalthauttransplantationen konnte nach durchschnittlich 3,39 V.A.C.-Zyklen ein ausreichend präkonditioniertes Transplantatbett geschaffen werden (Tab.19).

<b>Tabelle 19 : Anzahl der V.A.C.-Zyklen</b>		
	Anzahl der V.A.C.-Zyklen pro Patient (n=14)	Anzahl der V.A.C.-Zyklen bezogen auf Spalthauttransplantationen (n=23)
Summe	78	78
Mittelwert	5,57	3,39
Maximum	18	18
Minimum	1	0
Standartabw.	4,32	3,86

### 3.8.5. SPALTHAUTTRANSPLANTATIONEN:

Die Patienten wurden durchschnittlich 34 Tage nach initialem Debridement erstmals einer Spalthauttransplantation unterzogen.

Bei 50% der Patienten war eine Transplantation ausreichend und führte zur kompletten Wundheilung.

Sechs der Patienten (43%) mussten bis zu vier Mal transplantiert werden. Bei zwei Patienten ging das bei der ersten Transplantation verpflanzte Gewebe komplett unter. Eine der beiden Patienten entzog sich nach fehlgeschlagener Transplantation und aufgetretenen Komplikationen der weiteren chirurgischen Therapie und wurde durch die primär behandelnden Internisten weiter konservativ therapiert. Der andere Patient wurde nach Erhöhung der Immunsuppression erfolgreich transplantiert. Bei den restlichen Patienten wurden die Restdefekte erneut mit Spalthaut gedeckt.

Ein Patient musste auf Grund einer beginnenden Sepsis bei einer erneuten Progression des PG im Randbereich des Transplantates im proximalen Unterschenkel amputiert werden.

Die Patienten wurden im Mittel 1,64 Mal transplantiert und es dauerte im Durchschnitt 34 Tage von Beginn der Wundkonditionierung bis zur Transplantation (Tab.20).



<b>Tabelle 20 : Spalthauttransplantation</b>				
Patnr.	Anzahl Transplantationen	Zeit bis Spalthaut-Tx (d) seit Behandlungsbeginn	Zeit bis zur ersten Transplantation (d)	Präkonditionierung vor Tx (d) nach (Re)debridement
1	1	102	102	102
2	3	20/53/106	20	20/4/2
3	4	32/102/145/153	32	32/14/0/3
4	2	21/63	21	21/2
5	2	30/182	30	30/34
6	1	23	23	23
7	2	21/46	21	21
8	1	96	96	96
9	1	47	47	47
10	2	35/39	35	35/0
11	1	22	22	22
12	1	5	5	5
13	1	16	16	16
14	1	12	12	12
Summe	23	-	-	-
Mittelwert	1,64	-	34	24,59
Maximum	4	-	102	102
Minimum	1	-	5	0
Standartabw	0,93	-	29,23	27,41
Anzahl	14	-	14	22

### 3.8.6. POSTOPERATIVE VERSORGUNG DES TRANSPLANTATES:

Es wurden insgesamt 23 Spalthauttransplantationen an 14 Patienten durchgeführt. 14 Mal wurde das Transplantat mit einem V.A.C. fixiert. Verglichen wurde die primäre Takerate (vitales, angewachsenes Spalthauttransplantat) nach der ersten Transplantation mit oder ohne postoperativer Versorgung mit einem V.A.C.. Des Weiteren wurde die minimale Deckung des Defektes im weiteren Verlauf beider Gruppen verglichen. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren statistisch hinsichtlich des primären Ergebnisses (MWT:  $p=0,821$ ) und der minimalen Deckung (MWT:  $p = 0,191$ ) nicht signifikant (Tab. 21).

<b>Tabelle 21 : Transplantationsergebnis</b>				
Patnr.	1. Spalthaut-Tx unter V.A.C.	Primäres Ergebnis bei erstem Verbandswechsel	Minimale Deckung im Verlauf nach 1. Transplantation	Therapie
1	Ja	100% Take bds.	93% links, 100% rechts	konservativ
2	Ja	70% Take	0% kompl. Rejektion	Regrafting
3	Ja	90% Take	90%	Regrafting
4	Ja	76% Take rechts, 98% Take links	76% rechts, 98% links	Regrafting
5	Nein	90% Take,	70%	Regrafting
6	Ja	95% Take,	95%	konservativ
7	Ja	80% Take,	75%	Regrafting
8	Nein	90% Take,	60%	konservativ
9	Nein	100% Take med. und lat.	98%	konservativ
10	Ja	96% Take	96%	Regrafting
11	Ja	80%Take bds.	80%	konservativ
12	Nein	Ellenbogen re 90% Take, Leiste li 30%	0% EB 0% Leiste	konservativ
13	Nein	80% Take	80%	konservativ
14	Ja	100% Take re, 100% Take li	100% links, 99% rechts	konservativ

### 3.8.7. THERAPIEVERLAUF GRUPPE „EXPONIERTE KNOCHEN UND/ODER SEHNEN“ VS.

#### GRUPPE „KEINE EXPONIERTE KNOCHEN UND/ODER SEHNEN“:

Hinsichtlich des Zeitraums zwischen erstem Debridement und erster Transplantation war der Unterschied zwischen der Gruppe mit exponierten Knochen und/oder Sehnen (n=10) und der Gruppe ohne Exposition (n=4) statistisch signifikant. Die Patienten ohne Exposition wurden signifikant (MWT:  $p < 0,05$ ) früher transplantiert als die Patienten mit Exposition.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hinsichtlich der Anzahl der Debridements (MWT:  $p=0,203$ ), Anzahl der Spalthauttransplantationen (MWT:  $p=0,776$ ), Dauer bis zum Abheilen der Läsion (STT:  $p=0,252$ ) und Verweildauer (STT:  $p=0,242$ ) nicht signifikant.

### 3.8.8. THERAPIEVERLAUF IM EINZELNEN:

Tabelle 22 : Therapieverlauf				
Patnr.	Spalthaut unter V.A.C.	Primäres Ergebnis	Verlauf	Ergebnis
1	Ja	100% Take bds.	Langer Heilungsverlauf mit Resektion aller Strecksehnen. Nach Fensterung der Metatarsalia gute Granulation. Initial 100% Take des Transplantates. Verlegung in Reha mit Restdefekt 2x2cm links, rechts Defekt verschlossen.	verheilt
2	Ja/Ja/Nein	70% Take	Im Verlauf komplette Rejektion des 1. Transplantates. Dann bei 2. Transplantation 90% Takerate unter Erhöhung Steroide. Aufnahme mit 4 kleinen Wundheilungsstörungen im Randbereich. Nach 3. Deckung verheilt.	verheilt
3	Ja/Ja/Nein/Ja	Nach 1. Transplant. Restdefekt 3x4 cm über Mall. Lateralis.	Nach 2. Transplantation primär 100% Takerate, im Verlauf jedoch 50% Nekrose. Wiederaufnahme mit Restdefekt Mall. lat. 3x1cm. 3. Deckung komplett abgeschwommen (0 V.A.C!). 4. Deckung erfolgreich.	verheilt
4	Ja/Nein	Minimale Restdefekte	Verlegung in AHB mit Restdefekten. 2 Wochen nach Entlassung amb. Vorstellung mit Restdefekten mit 2x6cm re und 1x1cm li. Unter konservativen Maßnahmen innerhalb von 6 Wochen verheilt.	verheilt
5	Nein/Nein	90% Take,	Entlassung mit zu 90% verschlossener Wunde. Wiedervorstellung nach 3 Monaten mit prog. PG im Wundrandbereich. Transplantat größtenteils intakt. Nach Fasziektomie bei Entlassung 90% Wundverschluss zu 90%. Nach 4 Wochen aktiviertes PG mit Präsepsis.	Amputation am 16.10.2002 wg. Präsepsis bei Rezidiv
6	Ja	95% Take,	Bei Entlassung verheilt.	verheilt
7	Ja/Ja	80% Take,	Rezidiv im Randbereich 7x4cm, nach 2. Tx unter Hochdosissteroidtherapie verheilt.	verheilt

8	Nein	90% Take,	Im Verlauf bis 60% Transplantatverlust. Unter konservativen Maßnahmen 5 Wochen nach Transplantation verheilt.	verheilt
9	Nein	100% Take	Im Verlauf 0,5cm im Durchmesser messende Wundheilungsstörung unter konservativen Maßnahmen verheilt.	verheilt
10	Ja/Nein	Restdefekt 4x4cm	Freiliegender Peroneal-Sehnen, nach Resektion Spitz- und Adduktionsfuß. Notwendigkeit der Arthrodesen. Bei erstem VW nach Transplantation 4cm x 4cm Restdefekt nachgedeckt. Zwei Wochen nach 1. Transplantation Spalthaut komplett eingeheilt.	verheilt
11	Ja	80%Take	Bei erstem VW gerötete Wundränder. Unter Immurek rückläufig. Bei Entlassung Restdefekt Wade links 2cmx4cm. 10 Wochen nach Transplantation unter konservativen Maßnahmen verheilt.	verheilt
12	Nein	Ellenbogen 90% Take, Leiste li 30%, Donorsite o.B.	11 Tage nach Transplantation Transplantat komplett untergegangen und Donor-Site PG a.e. durch schnelle Reduktion der Steroide ab dem 2. postoperativen Tag. Weitere Therapie konservativ durch Dermatologen.	nie verheilt
13	Nein	80% Take	Restdefekt von 4cm x 1cm innerhalb von 10 Wochen unter konservativen Maßnahmen verheilt.	verheilt
14	Ja	100% Take	Entlassung mit intaktem Transplantat bds. Im Verlauf Defekt 4 Monate nach Tx von 1,2cm x 1cm Unterschenkel re unter konservativen Maßnahmen innerhalb von 4 Wochen verheilt.	verheilt

## Exemplarischer Verlauf Patientin Nr.6 :

**Abb.4:** Initialbefund. Mehrere konfluierende Ulzerationen mit lividen, unterminierten Wundrändern und zentralen Nekrosen. Partiiell freiliegende Achillessehne.



**Abb.5:** Nach Debridement.



**Abb. 6:** Nach 1. Zyklus VAC-Therapie.



**Abb. 7:** Durch VAC präkonditioniertes PG vor der Spalthauttransplantation.



**Abb. 8:** 10 Tage nach Spalthauttransplantation



**Abb. 9:** Abgeheiltes PG



### 3.8.9. LANGFRISTIGER VERLAUF:

#### 3.8.9.1. NEBENWIRKUNGEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE:

Drei Patienten entwickelten unter der Langzeittherapie mit Steroiden einen Diabetes mellitus. Bei einem Patienten zeigte sich unter Therapie ein M. Cushing. Ein Patient erlitt unter Steroidtherapie eine gastrointestinale Blutung. Drei Patienten sind im Rahmen eines Infektes unter Immunsuppression innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation verstorben. Bei zwei dieser Patienten war die Ulzeration jedoch vorher abgeheilt.

#### 3.8.9.2. REZIDIVE:

Vier Patienten (33%), bei denen ein kompletter Wundverschluss erreicht werden konnte, hatten innerhalb von 3 Jahren nach Therapiebeginn neue Läsionen. Diese wurden aufgrund der geringen Größe alle konservativ therapiert und so zur Ausheilung gebracht.

<b>Tabelle 23 : Rezidive und Komplikationen</b>	
Patnr. 1	
Patnr. 2	Neues PG kontralateraler Unterschenkel nach 2 Jahren konservativ therapiert
Patnr. 3	19.02.2004 PG US links, GI-Blutung unter Steroiden
Patnr. 4	
Patnr. 5	07.10.2002 Unterschenkelamputation wegen Präsepsis
Patnr. 6	
Patnr. 7	Am 19.11.2004 an Pneumonie verstorben
Patnr. 8	
Patnr. 9	Minor Rezidive 06/02, 09/03, 11/04 konservativ therapiert
Patnr. 10	03.08.2002 in Sepsis bei Kniegelenksempyem verstorben
Patnr. 11	
Patnr. 12	Donor Site PG, Pat. 4 Monate nach Tx in Sepsis verstorben
Patnr. 13	Rezidiv 1,7 x 1,1cm 9/2003 konservativ therapiert
Patnr. 14	



#### 4. DISKUSSION:

Das Pyoderma gangränosum ist eine seltene Erkrankung deren Genese ungeklärt ist. Das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie sowie das häufige bestehen assoziierter Erkrankungen, legen eine autoimmunologische Ursache der Hautläsionen nahe. Die Diagnose wird aufgrund des Erscheinungsbildes nach Ausschluss der Differentialdiagnosen gestellt. Ein einheitliches histologisches Erscheinungsbild besteht nicht. Immunologische Marker sind nicht bekannt. Aufgrund der geringen Inzidenz sind prospektive Studien zur Therapie des PG bisher nicht durchgeführt worden. Die Literatur beschränkt sich auf Case-Reports und kleinere retrospektive Fallstudien. Insgesamt finden sich in der Literatur nur vier Untersuchungen mit größeren Fallzahlen<sup>7;99;127;180</sup>. Diese befassen sich mit der konservativen Therapie des PG und sind bis zu 30 Jahre alt. Wir stellen erstmals eine retrospektive Fallstudie vor, die sich mit der kontrovers diskutierten chirurgischen Therapie des PG befasst. Es soll geklärt werden, ob überhaupt eine Indikation zur chirurgischen Therapie besteht, und wenn, unter welchen Voraussetzungen diese durchgeführt werden sollte. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen die konservativ-medikamentöse Therapie bis dahin keinen durchgreifenden Erfolg gezeigt hatte und deren Ulzerationen aufgrund ihrer Größe auch keine Aussicht auf eine Spontanheilung in vertretbarer Zeit hatten. Die Patienten hatten größtenteils freiliegende Sehnen und Knochen, meist in Kombination mit einer manifesten Wundinfektion und wurden mit Immunsuppression, chirurgischem Debridement und Hauttransplantation unter Anwendung der Vakuumtherapie behandelt.

Der Stellenwert der chirurgischen Therapie des PG wird weiterhin kontrovers diskutiert. Zahlreiche Autoren warnen vor der chirurgischen Intervention<sup>19;48;88;129;133;162</sup>. Unter der chirurgischen Intervention werden das Debridement und die plastische Deckung subsumiert. Es bestehen Bedenken, dass durch die Traumatisierung des Gewebes neue PG-Herde induziert werden könnten. Dies wird als Pathergie bezeichnet und soll bei bis zu 40% der Patienten auftreten<sup>88;130</sup>. Bestärkt wird diese Haltung durch zahlreiche Case-Reports bei denen im Rahmen von Operationen als postoperative Komplikation ein PG auftrat<sup>46;55;71;78;84;89;139</sup>. Es gibt jedoch auch Berichte, die zeigen, dass unter bestimmten Bedingungen eine chirurgische Therapie erfolgreich sein kann. Davis et al.<sup>36</sup> berichteten über vier Patienten, deren PG unter hyperbarer Sauerstofftherapie

(HBO), Immunsuppression und Spalthauttransplantation abheilen. Als eine Alternative zur Spalthauttransplantation zeigten Dean et al.<sup>38</sup> die erfolgreiche Transplantation von autologen kultivierten Epithelzellen bei einer Patientin mit multiplen Ulzerationen im Rahmen eines PG. Auch diese Transplantation fand unter systemischer Immunsuppression und flankierend HBO statt. Einen ähnlichen Ansatz verfolgten Hafner et al.<sup>57</sup>. Sie verpflanzten autologe, kultivierte Keratinozyten (EpiDex<sup>®</sup>) und konnten damit ein größeres Ulkus verschließen. Die Patientin wurde dabei systemisch mit Cyclosporin A behandelt. Durch diese Verfahren wurde die Problematik des Donor-Site-PG umgangen. Cliff<sup>30</sup> und Kaddoura<sup>73</sup> berichteten 1999 bzw. 2001 über jeweils vier Patienten, die sie erfolgreich mit einer Spalthauttransplantation unter Immunsuppression therapierten. Beide Autoren betonen, dass die Spalthauttransplantation erst zum Zeitpunkt der Remission erfolgen sollte. Rozen<sup>138</sup> et al. exzidierten bei drei Patienten die Ulzerationen en Bloc und entfernten zusätzlich die darunterliegende Faszie ebenfalls unter systemischer Immunsuppression. Sie sahen bei einem Patienten nach initial gutem Transplantationsergebnis ein Rezidiv im Bereich der initialen Läsion. Neben Spalthauttransplantaten kam bei freiliegender Achillessehne eine freie Latissimuslappenplastik zur Anwendung. Zakhireh et al.<sup>198</sup> stabilisierten an drei Patienten den Lokalbefund durch die Gabe von Cyclosporin, bevor sie komplikationslos eine Hauttransplantation durchführten. Havlik et al. führten bei einer Patientin mit einem ausgeprägten PG im Bereich der rechten Brust, nach Stabilisierung des Befundes durch eine Hochdosistherapie mit Prednisolon, Debridements und eine Autograft-Transplantation durch. Niezgoda<sup>108</sup> berichtete 2006 erstmals von der Kombination Immunsuppression, Debridement, Vakuumtherapie, HBO und Spalthauttransplantation, die er erfolgreich an einem Patienten mit einem ausgeprägten PG im Bereich der linken unteren Extremität durchführte. Alle oben aufgeführten Autoren führten ihre Interventionen unter Immunsuppression durch und keiner initiierte durch die chirurgische Intervention ein PG. Alle Patienten hatten therapieresistente, große Ulzerationen.

In dem von uns untersuchten Patientengut hatten alle 14 Patienten ausgeprägte Ulzerationen mit einer durchschnittlichen Ausdehnung von 11x17cm. Bei 71% waren Sehnen oder Knochen exponiert. Bei 79% wurde eine bakterielle Kontamination oder Infektion nachgewiesen. Wir konnten zeigen, dass durch die Kombination von Immunsuppression, radikalem repetitivem Debridement, Vakuumtherapie und

Spalthauttransplantation bei 12 von 14 Patienten ein vollständiger Wundverschluss erreicht wurde. Bei einer Patientin kam es zum Auftreten einer Pathergie, einem postoperativen PG im Bereich des Hebedefektes der Spalthaut und an den Einstichstellen der Nähte zur Fixation des Spalthauttransplantates.

Die oben aufgeführten Berichte über erfolgreich durchgeführte chirurgische Interventionen und unsere eigenen Ergebnisse belegen, dass die chirurgische Therapie auch beim PG durchgeführt werden kann und sollte. Es stellt sich die Frage, welche Patienten einer chirurgischen



Abb. 10: Ausgeprägtes, superinfiziertes Pyoderma gangränosum mit freiliegenden Peronealsehnen

Therapie zugeführt werden sollen. Kleinere Läsionen im Rahmen eines PG sind der konservativen Therapie gut zugänglich, und heilen unter adäquater Immunsuppression und konsequenter Wundtherapie ab. Dies wurde in vielen Publikationen belegt.

#### 4.1. INDIKATION ZUR CHIRURGISCHEN THERAPIE:

Es gibt drei Situationen, die eine chirurgische Intervention indizieren.

Das gilt als erstes für Läsionen, die eine Größe überschritten haben, die das spontane Abheilen unter alleiniger immunsuppressiver Therapie in akzeptabler Zeit unwahrscheinlich macht. Hier begründet sich die Indikation aus der Größe der potentiellen Eintrittspforte für mögliche Krankheitserreger. Je länger ein solches Ulkus besteht, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die immunsupprimierten Patienten eine relevante Infektion bekommen.

Eine weitere Situation, die eine chirurgische Therapie indiziert, ist das Vorhandensein einer relevanten Superinfektion. Ausgeprägte Haut- und Weichteilinfektionen müssen durch ein Debridement behandelt werden. Der Körper ist zwar bis zu einem gewissen Grad fähig, Nekrosen aufzulösen. Dies funktioniert jedoch nur bei kleinen Defekten. Bei größeren Defekten ist das Debridement durch Autolyse nicht ausreichend. Die Nekrosen bilden den Nährboden für das Wachstum

von Krankheitserregern. Im günstigsten Fall bleibt es bei einer Kolonisierung ohne Auswirkungen auf den Organismus. Häufig kommt es jedoch zu einer manifesten Infektion mit der Ausbreitung in das umliegende Gewebe. Im schlimmsten Fall entsteht eine Sepsis mit letalem Ausgang. Das gilt auch für das PG. Wir konnten bei 79% unserer Patienten Keime in den Ulzerationen nachweisen. Von den Driesch fand dies bei 50% seiner untersuchten Patienten (22/44)<sup>180</sup>. Der primär auf Kutis und Subkutis begrenzte Prozess kann durch die Invasivität der Keime auf tieferliegende Strukturen übergreifen. Das radikale chirurgische Debridement entzieht den Bakterien ihr Substrat und verhindert somit deren Expansion. Durch die Nekrosektomie wird zudem die Keimzahl in der Wunde reduziert. Gesundes, perfundiertes und somit der körpereigenen Immunabwehr zugängliches Gewebe bildet dann das Wundbett, und macht eine Regeneration möglich. Das Pathergieproblem, also das Anheizen des autoentzündlichen Prozesses durch die chirurgische Intervention, kann durch die Gabe von Immunsuppressiva größtenteils gelöst werden<sup>30;36;38;62;73;108;198</sup>. Es ist jedoch wichtig, mit der Immunsuppression vor dem chirurgischen Eingriff zu beginnen und auch nach erfolgter chirurgischer Intervention fortzuführen.

Die Patienten mit einem PG sterben nicht an der Läsion an sich, sondern entweder an septischen Komplikationen oder, sollte diese vorliegen, an ihrer Systemerkrankung.

Die Exposition von Sehnen und Knochen ist problematisch. Eine Spontanheilung über Granulation und Epithelialisierung über Sehnen und Knochen sind nur bedingt möglich. Denudierte Sehnen und Knochen sind nicht fähig Granulationsgewebe zu bilden. Die Granulation muss also aus dem umliegenden Gewebe über diese Strukturen wachsen. Zudem trocknen diese Gewebe extrem schnell aus. Am günstigsten ist es, eine Exposition bereits im Vorfeld durch eine frühzeitige Intervention zu verhindern. Sollte es doch zur Freilegung von Sehnen kommen, ist das Peritendineum zu belassen und vor Austrocknung zu schützen. Das Peritendineum kann Granulationsgewebe bilden.

Bei deperiostiertem Knochen kann die Kortikalis gefenstert werden. Das Mark ist zur Bildung von Granulationsgewebe fähig. Dies geht, bei ausgedehnter Knochenentfernung, zu Lasten der Stabilität und Frakturen sind möglich.

Da durch das Debridement unter Umständen funktionell wichtige Teile des Sehnenapparates entfernt werden müssen, sind im weiteren Verlauf Stabilisierungsoperationen wie Arthrodesen oder Sehnenrekonstruktionen notwendig. Diese Operationen sind aufwendig und müssen ebenfalls unter Immunsuppression durchgeführt werden.

**Tabelle 24 : Indikationen zur chirurgischen Therapie des Pyoderma gangränosum**

Läsionen, die eine Größe überschritten haben, die das spontane Abheilen unter alleiniger immunsuppressiver Therapie in akzeptabler Zeit unwahrscheinlich macht.

Das Vorhandensein einer relevanten Infektion mit Übergreifen auf tieferliegende Strukturen und/oder septische Komplikationen.

Die Exposition von Sehnen und Knochen.

#### 4.2. ZU WELCHEM ZEITPUNKT SOLLTE DIE INDIKATION ZUR CHIRURGISCHEN THERAPIE GESTELLT WERDEN?

Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Indikation zur chirurgischen Therapie zu spät gestellt wird. Dies liegt zum einem daran, dass das Krankheitsbild an sich relativ schwer zu diagnostizieren ist, und zum anderen, dass es, wenn es dann diagnostiziert wurde, von Dermatologen, Internisten oder bei Kindern von Pädiatern behandelt wird. Deren Erfahrung liegt üblicherweise in der medikamentösen Therapie sowie in der Wundbehandlung mit konventionellen Verbandsmitteln. Zudem wird in der dermatologischen und internistischen Fachliteratur bis heute vor einer chirurgischen Therapie gewarnt. Die Patienten werden deshalb in der Regel erst in einem fortgeschrittenen Stadium der operativen Therapie zugeführt.

Die Indikation zur chirurgischen Therapie mit Debridement und operativem Wundverschluss ist dann zu stellen, wenn unter systemischer und lokaler immunsuppressiver Therapie unter Ausschöpfung konservativer Wundbehandlungsmethoden keine Befundbesserung eintritt. Man kann sagen, dass beim Vorliegen einer manifesten Infektion oder bei Exposition subfaszialer Strukturen der richtige Zeitpunkt verpasst wurde. Wir konnten durch unsere Untersuchung zeigen, dass Patienten ohne freiliegende Sehnen signifikant früher plastisch gedeckt werden konnten ( $p < 0,05$ ) als Patienten mit freiliegenden Sehnen.

#### 4.3. VOR- UND NACHTEILE DER CHIRURGISCHEN THERAPIE:

Das kombiniert immunsuppressiv-chirurgische Vorgehen hat folgende Vorteile.

Kurzfristig erfolgt durch das Debridement die direkte Reduktion der bakteriellen Belastung und indirekt, durch Entzug des Substrates, die Hinderung der Vermehrung von Mikroorganismen. Dies beugt einer Infektion mit oben beschriebenen Folgen vor. Desweiteren kann durch ein aggressives Vorgehen das Voranschreiten des PG verhindert und funktionell wichtige Strukturen geschont werden. Durch die plastische Deckung wird die Eintrittspforte für Keime verschlossen oder zumindest deutlich verkleinert. Auch dies mindert die Gefahr einer septischen Einschwemmung.

Mittelfristig bedeutet die Verkürzung der Wundheilung für den Patienten eine verkürzte Hospitalisierung und sowie eine deutliche Minderung der bestehenden Schmerzen. Nach erfolgtem Wundverschluss kann mit der Reduktion der Immunsuppressiva begonnen werden. Dies ist bei den Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Medikamente kein unerheblicher Faktor zur Vermeidung weiterer Komplikationen. Wir sahen in unserem Patientengut nach Wundheilung Pneumonien, Gelenkempyeme und gastrointestinale Blutungen unter Steroid-therapie.

Der Nachteil der chirurgischen Therapie liegt in den Operationen an sich. Diese werden in der Regel in Allgemeinanästhesie oder Regionalanästhesie durchgeführt und bedeuten für die häufig multimorbiden Patienten ein nicht unerhebliches perioperatives Risiko.

Ein weiterer Nachteil liegt in der Pathergieproblematik. Durch die chirurgische Intervention kann es zu einer Verschlechterung des Lokalbefundes oder zu Initiierung weiterer Läsionen kommen. Dies tritt unserer Meinung dann auf, wenn der autoimmunologische Prozess nicht durch eine ausreichende Immunsuppression unter Kontrolle ist. Die meisten Berichte über Pathergie, bedingt durch eine chirurgische Intervention, handeln von Patienten die ohne immunsuppressive Therapie behandelt wurden, weil entweder das PG im Rahmen einer Operation erstmals auftrat, nicht im Stadium ausreichender Immunsuppression operiert wurde oder wenn die Immunsuppressiva zu schnell reduziert wurden<sup>46;55;71;78;84;89;139</sup>. Nach unserer Meinung wird dieses Problem überbewertet.

Wir sahen bei einer Patientin das Auftreten solcher neuen PG-Läsionen im Bereich des Hebedefektes der Spalthaut und an den Einstichstellen der Nähte zur Fixation des Spalthauttransplantates. Retrospektiv ist dies auf die zu frühe Reduktion der Steroide ab dem zweiten postoperativen Tag zurückzuführen. Diese Patientin entzog sich einer weiteren chirurgischen Therapie und verstarb Monate später mit unverheilten Läsionen unter



Abb. 11: Pyoderma gangränosum ausgelöst durch chirurgische Intervention

alleiniger konservativer Therapie im Rahmen einer Sepsis. Bei dieser Patientin konnten die Ulzerationen nie zur Abheilung gebracht werden.

#### 4.4. IST DIE OPERATIVE THERAPIE DER KONSERVATIVEN THERAPIE ÜBERLEGEN?

Ein direkter Vergleich zwischen konservativer und kombiniert immunsuppressiv-chirurgischer Therapie ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Datenlage nur eingeschränkt möglich. Zum Vergleich wurden die Fallstudien von Benett<sup>7</sup>, von den Driesch<sup>180</sup> und Kaddoura<sup>73</sup> herangezogen.

In unserem Patientengut konnten durch eine Kombinationstherapie aus Immunsuppression und chirurgischer Intervention bei 12 von 14 Patienten ein vollständiges Abheilen ihrer Läsionen erreicht werden. Dies dauerte im Durchschnitt 108 Tage, also ca. 3,5 Monate. Davon verbrachten die Patienten im Durchschnitt 74 Tage in der Klinik. Dazu bleibt anzumerken, dass nach durchschnittlich 34 Tagen (29,2 Stabw) die erste Spalthautdeckung durchgeführt werden konnte und bei 12 von 14 Patienten die Ulzerationen durchschnittlich um 87% (Minimum 60%) verkleinert werden konnten.

In der Gruppe der allein konservativ immunsuppressiv behandelten Patienten dauerte es bei Benett<sup>7</sup> im Durchschnitt 11,5 Monate bis zum Abheilen der Läsionen.

In seiner Untersuchung von 86 Patienten bestanden nach 3 Jahren bei 5% der Patienten Ulzerationen.

<b>Tabelle 25: Studienvergleich</b>					
	Volkering	Kaddoura <sup>73</sup>	Von den Driesch <sup>180</sup>	Benett <sup>7</sup>	Mlika <sup>99</sup>
Anzahl der Patienten	14	10	44	86	21
Durchschnittsalter	66,1	23	50,3	44,6	41,8
Verhältnis (m/w)	1:1,8	1:0,7	1:2	1:1,2	1:1
Assoziierte Erkrankungen	43%	30%	55%	52%	57%
Befall der unteren Extremität	86%	90%	80%	75%	81%
Keimnachweis	79%	nicht untersucht	50%	nicht untersucht	nicht untersucht
Ulzerative Form	100%	90%	88%	74%	80%
Rezidivrate	29% innerh. 3J	10% innerhalb von 2 Monaten	22% (Zeitraum nicht angegeben)	23% innerh 2J	46% innerh. 3J
Therapie	kombiniert	4 chirurgisch (3 komb.)3 immunsup., 3 lok. Wundtherapie	konservativ	konservativ	konservativ
Immunsuppressiva	100% Steroide, 21% Monotherapie	60% Steroide, 40% nur lokale Wundtherapie	100% Steroide, 50% Monotherapie, Komb. Mit Azathioprin, Cyclosporin, Dapson und Clofazimine	Steroide in 78% meist in Kombination mit anderen Immunsupp.	Steroide und Clofazimine
Dauer der Heilung	108 (+/- 46,1) Tage	1 Woche bei chirurgischer Tx 10 Monate ohne Operation	4 Monate	11,5 (+/- 11,1) Monate	
Anteil der geheilten Patienten nach 3 Jahren	86%	100%		95% nach 3 Jahren	30% geheilt

Von den Driesch<sup>180</sup> konnte unter alleiniger konservativer Therapie innerhalb von durchschnittlich vier Monaten einen Wundverschluss erreichen.

Kaddoura<sup>73</sup> veröffentlichte 2001 eine Serie von zehn Patienten mit PG von denen vier mit Ulzerationen größer 5 x 5 cm mit einer Spalthaut (drei unter systemischer Immunsuppression) versorgt wurden. Drei Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden, drei wurden allein mit lokaler Wundtherapie behandelt. Bei Kaddoura heilten alle Transplantate innerhalb von einer Woche ein. Er sah bei einem Patienten ein Rezidiv nach zwei Monaten, welches er erfolgreich durch eine Bolustherapie mit Steroiden behandelte. Im Vergleich dazu dauerte es bei den restlichen sechs Patienten im Durchschnitt zehn Monate bis zum Wundverschluss.

Hieraus den eindeutigen Schluss zu ziehen, dass die immunsuppressive-chirurgische Therapie der konservativen Therapie überlegen ist, ist nicht zulässig



und auch nicht notwendig. Weder Benett noch von den Driesch sagen in Ihren Studien etwas über die Größe der Läsionen aus. Diese Studien eignen sich also nicht zum direkten Vergleich mit unseren Daten oder der Kaddouras, bei denen ausschließlich Patienten mit ausgeprägten Läsionen chirurgisch therapiert worden sind. Ein Vergleich macht auch keinen Sinn, da für die initialen Läsionen und beginnenden Rezidive die alleinige konservative Therapie nach wie vor als Standard anzusehen ist. Das immunsuppressiv-chirurgische Vorgehen kommt dann zur Anwendung, wenn die alleinige konservative Therapie versagt hat oder Komplikationen aufgetreten sind.

Was man jedoch ableiten kann, ist dass das chirurgische Vorgehen dem Patienten zumindest nicht schadet, und dass das Pathergieproblem unter entsprechender Therapie überbewertet wird.

#### 4.5. VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE ERFOLGREICHE DURCHFÜHRUNG EINER CHIRURGISCHEN THERAPIE:

In der Literatur wurden unterschiedliche operative Therapieprinzipien beschrieben. Diese wurden immer dann erfolgreich angewendet, wenn die plastische Deckung unter ausreichender Immunsuppression im Stadium der Remission<sup>48;84</sup> durchgeführt wurde. Die immunsuppressive Therapie ist die Grundvoraussetzung der erfolgreichen chirurgischen Therapie. Sie ist hochkomplex, mit massiven Nebenwirkungen behaftet und bedarf der Durchführung durch Spezialisten. Sie ist deshalb die Domäne der Internisten, spezialisierten Dermatologen und Pädiater. Für jeden Patienten muss, vor allen weiteren Maßnahmen eine individuelle Therapie erarbeitet werden. Als Therapiestandard wird die Gabe von Kortikosteroiden empfohlen. Laut Literatur reagieren die meisten Patienten darauf mit einer Remission. Die Liste an gravierenden Nebenwirkungen, gerade bei der Hochdosistherapie, ist jedoch lang, sodass in neuerer Zeit versucht wird, durch den Einsatz anderer Immunsuppressiva die Steroiddosis entweder zu vermindern oder gar auf deren Einsatz zu verzichten. Dies wäre auch die Therapie für die Patienten, die auf die Gabe von Steroiden nicht adäquat mit einer Remission reagieren.

Die immunsuppressive Therapie muss vor den chirurgischen Interventionen begonnen werden, da sonst durch die Manipulation eine Progression der Erkrankung auftreten kann. Erst nach dem Wundverschluss, kann mit der Dosisreduktion

begonnen werden. Es wird allgemein empfohlen, die Immunsuppression als Rezidivprophylaxe dann noch über einen längeren Zeitraum fortzuführen.

Ein weiterer Aspekt, der die Wichtigkeit eines interdisziplinären Settings zeigt, ist die Tatsache, dass beim Vorhandensein von Systemerkrankungen die Kontrolle dieser Erkrankung häufig die gewünschte Remission bringt.

Das initiale Debridement hat zum Ziel, nekrotisches und infiziertes Gewebe zu entfernen. Die lividen, unterminierten Wundränder werden dabei exzidiert. Ziel ist es, einen sauberen, granulierenden Wundgrund zu schaffen. Dabei hat sich, nach unserer Erfahrung, die Durchführung einer Fasziektomie bewährt, da sich der autoinflammatorische Prozess auf Kutis und Subkutis beschränkt und die Muskulatur einen guten Transplantationsgrund darstellt. Problematisch ist die mögliche Exposition von Sehnen, Knochen und Gelenken. Das Peritendineum und das Periost sollten unbedingt belassen werden. Diese Gewebe sind zur Bildung eines Granulationsgewebes fähig. Das Debridement muss so lange wiederholt werden, bis der entzündliche Prozess komplett zum Stillstand gekommen ist und eine ausreichend saubere und vitale Wunde vorliegt.

Nach dem initialen Debridement und im weiteren Verlauf, haben wir die Vakuumtherapie zur Wundtherapie angewendet. In der Literatur finden sich einzelne Fallbeschreibungen<sup>47;49;85</sup>, die die erfolgreiche Anwendung der Vakuumtherapie im Zusammenhang mit dem PG beschreiben. Die Anzahl der Verbandswechsel und somit auch die weitere Traumatisierung des Gewebes, konnte bei Liegezeiten des Verbandes von bis zu einer Woche minimiert werden. Durch den durchsichtigen Polyurethanverband ließen sich die Wundränder und somit die Progression bzw. Remission des PG gut beurteilen. Die Förderung der Granulation unter Vakuumtherapie-Therapie, insbesondere bei freiliegenden Sehnen und Knochen, ist in der Literatur beschrieben worden<sup>101;134</sup>. Auch bei unseren Patienten zeigte sich dieser Effekt. Es bildete sich relativ schnell ein gut durchbluteter Granulationsrasen. Desweiteren konnte durch die Anwendung der Vakuumtherapie zum Teil das Austrocknen freiliegender Sehnen oder des Periostes vermieden oder wenigstens begrenzt werden.

Sollten diese Strukturen nicht zu retten sein, müssen sie reseziert werden. Daraus resultiert mitunter ein Funktionsverlust, der nur durch geeignete Ersatzoperationen kompensiert werden kann. Ein Beispiel für eine solche Ersatzoperation wäre die

Sprunggelenksarthrodese bei Verlust der Achillessehne und einen dadurch bedingten Hackenfuß. Diese Operationen werden am besten zusammen vor oder mit der definitiven plastischen Deckung vorgenommen. Auf externe Fixateure sollte wegen der Pathergiegefahr im Bereich der Pins verzichtet werden.

Im Stadium der Remission kann, bei ausreichend präkonditioniertem Wundgrund die plastische Deckung vorgenommen werden. Wir haben zur Deckung der Ulzerationen Spalthauttransplantationen durchgeführt. Dies ist die in der Literatur am häufigsten beschriebene Methode zur plastischen Deckung eines PG<sup>30;36;73;108;138;198</sup>. Andere Techniken, wie Keratinozytentransplantationen<sup>57</sup>, die Transplantation kultivierter Epithelzellen<sup>38</sup> oder freie Lappenplastiken<sup>30</sup>, wurden ebenfalls beschrieben, sind jedoch in ihrer Durchführung aufwändig.

Die Durchführung einer Spalthauttransplantation zur Deckung eines PG ist nicht unproblematisch. Durch das Heben des Transplantates besteht die Gefahr eines Donorsite-PG bedingt durch die oben beschriebene Pathergie. Deshalb darf eine Spalthauttransplantation nur unter ausreichender Immunsuppression in der Phase der Remission durchgeführt werden<sup>30;62;73;84</sup>.

Die Fixation des Transplantates wird klassischerweise durch Nähte vorgenommen. Um den Kontakt zwischen Wundgrund und Transplantat zu gewährleisten, wird in der Regel ein Schwamm aufgelegt und mit Nähten fixiert. Diese Nähte traumatisieren die Haut und können ein PG initiieren. Hawlik<sup>62</sup> und Long<sup>84</sup> schlugen vor, die Transplantate mit Subkutannähten zu fixieren, um die Traumatisierung der Kutis zu minimieren und so der Pathergie vorzubeugen.

Eine weitere Möglichkeit der Fixation besteht in der Anlage eines Vakuumverbandes. Kim<sup>77</sup> und Llanos<sup>83</sup> konnten zeigen, dass durch die Anlage eines Vakuumverbandes über dem Transplantat bessere Transplantationsergebnisse gegenüber den herkömmlichen Fixationstechniken erzielt werden. Der Vorteil dieser Methode beim PG liegt darin, dass man teilweise oder völlig auf Fixationsnähte verzichten kann. Das Transplantat wird gleichmäßig an den Wundgrund gedrückt, überschüssiges Exsudat wird kontinuierlich entfernt und die Einheilung wird maximal gefördert. Wir haben bei der Hälfte der von uns durchgeführten Transplantationen diese Technik angewendet. Trotz dessen, dass die Unterschiede bezüglich primärem Transplantationsergebnis und minimaler Deckung im Verlauf zwischen

„herkömmlicher Fixation“ und Fixation durch Vakuumverband nicht signifikant waren, ist dies die atraumatischere und auch zeitsparendere Methode.

Havlik<sup>62</sup> beschrieb ein „Abschwimmen“ des Transplantates nach initial gutem Transplantationsergebnis. Er führte dies auf eine Reaktivierung des PG zurück und therapierte es erfolgreich durch die Erhöhung der Immunsuppressiva. Wir sahen dies bei zwei Patienten. Bei der einen Patientin war die Transplantatabstoßung am ehesten auf die zu frühe Reduktion der Immunsuppressiva bereits ab dem 3. postoperativen Tag zurückzuführen. Bei dem anderen Patienten war die Immunsuppression für eine Transplantation noch nicht ausreichend gewesen und das Ulkus noch nicht im Stadium der Remission. Er wurde ebenfalls nach Erhöhung der Immunsuppressiva erfolgreich durch eine erneute Spalthauttransplantation therapiert.

Insgesamt wird ein vollständiger Wundverschluss durch eine einzige Transplantation nur selten erreicht. Kleinere Restdefekte sind eher die Regel. Diese Restdefekte heilen entweder sekundär ab oder können erneut gedeckt werden.

<b>Tabelle 26 : Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie</b>
Frühzeitige Erkennung des Krankheitsbildes
Individuell auf den Patienten zugeschnittene immunsuppressive Therapie in einem interdisziplinären Setting
Radikales Debridement ggf. mit Exzision der Faszien
Vakuumtherapie zur Präkonditionierung des Transplantatbettes
Wenn notwendig, regelmäßige Redebidements bis zum Vorhandensein eines ausreichend granulierenden, infektfreien Transplantatbettes
Bei Instabilität bedingt durch Resektion von Sehnen Durchführung von Stabilisierungsoperationen vor oder zusammen mit der definitiven Deckung
Spalthauttransplantation im Stadium der Remission
Atraumatische Fixation des Transplantates, z.B. durch Vakuumtherapie
Rezidivprophylaxe

#### 4.6. DIE PROPHYLAXE UND THERAPIE VON REZIDIVEN:

Rezidive sind häufig. Sie treten in 23 bis 46% der Fälle auf. Zur Vermeidung eines Rezidivs, da sind sich alle Autoren einig, sollte zum einen die immunsuppressive Therapie weiter fortgesetzt werden, zum anderen die, wenn vorhanden, Systemerkrankung ausreichend therapiert werden. Wir haben bei unseren Patienten die Kortisontherapie nach Verschluss der Wunde noch mindestens 6 Monate mit halber Initialdosis fortgeführt. Wir sahen bei 29% der Patienten Rezidive innerhalb der ersten drei Jahre. Diese Rezidive waren in der Regel klein und konnten durch eine kurzzeitige Dosiserhöhung konservativ zur Abheilung gebracht werden.

In seltenen Fällen kann ein PG nicht kontrolliert werden. Wir sahen bei einem Patienten ein progredientes Rezidiv mit gleichzeitiger bakterieller Infektion und zunehmenden Zeichen einer beginnenden Sepsis. Hier war die Erhöhung der Immunsuppressiva kontraindiziert und das entzündliche Geschehen nur durch eine Amputation unter Kontrolle zu bekommen. In einem solchen Fall geht das Leben des Patienten vor den Erhalt der Extremität.



#### 4.7. GEFAHREN DER THERAPIE DES PYODERMA GANGRÄNOSUM

Die Gefahr in der Therapie des PG liegt in der Immunsuppression. Die Immunsuppression ist nötig um diesen autoinflammatorischen Prozess zu stoppen und eine Heilung möglich zu machen. Ohne ausreichende Immunsuppression besteht die Gefahr durch minimale Manipulationen neue Läsionen zu initiieren. Der Preis der Immunsuppression ist eine mehr oder minder ausgeprägte Wundheilungsstörung. Bei Kortikosteroiden ist dieses Phänomen bekannt aber auch andere Immunsuppressiva behindern die Wundheilung. Dieser negative Effekt lässt sich nur durch ein möglichst effektive Wundbehandlung kompensieren.

Nicht zu unterschätzen, ist die eingeschränkte Immunabwehr unter immunsuppressiver Therapie besonders gegenüber Bakterien. So besteht bei einer offenen Wunde immer die Gefahr einer septischen Einschwemmung. Wir mussten einen Patienten wegen einer beginnenden Sepsis unterschenkelamputieren. Bei diesem Patienten war es im Rahmen eines Wundrandrezidivs zu einer systemischen Invasion von Bakterien gekommen. Das Rezidiv zeigte, dass die Immunsuppression nicht ausreichend gewesen ist. Unter diesen Umständen, eine Notfallamputation durchzuführen, ist mit der Gefahr eines PG im Bereich der Amputation verbunden.

In dem von uns untersuchten Kollektiv sind drei Patienten innerhalb des ersten Jahres an septischen Komplikationen verstorben. Ein Patient mit geheilter Ulzeration verstarb an einer bakteriellen Pneumonie. Eine andere Patientin bekam ein Kniegelenksempyem mit letztendlich letalem Ausgang. Eine weitere Patientin entzog sich nach fehlgeschlagener chirurgischer Therapie der weiteren Therapie. Sie wurde durch ihren behandelnden Dermatologen allein immunsuppressiv behandelt. Sie verstarb fünf Monate später an einer bakteriellen Sepsis. Das PG war niemals verheilt.

Nicht zu unterschätzen, sind die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva. Wir sahen im Nachbeobachtungszeitraum einen Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung im Rahmen seiner Steroidtherapie.

Häufig ist die Induktion eines iatrogenen M. Cushing. Einer unserer Patienten entwickelte auf die Gabe von Methylprednisolon einen Diabetes mellitus.

Diese Komplikationen unterstreichen die Wichtigkeit eines interdisziplinären Settings, denn nur so lassen sich die oben aufgeführten Komplikationen beherrschen und eine Therapie durchführen.

#### 4.8. STELLUNGNAHME ZUR EIGENEN UNTERSUCHUNG UND

##### SCHLUSSFOLGERUNG:

Die von uns durchgeführte Studie, ist die derzeit größte Untersuchung einer strukturierten Behandlungsmethode zur chirurgischen Therapie des Pyoderma gangränosum. Zwar wurde die Untersuchung mit begrenzter Fallzahl retrospektiv vorgenommen, an der grundsätzlichen Aussage bestehen jedoch keine Zweifel.

Die primäre Therapie des PG ist konservativ durch Immunsuppression. Die alleinige Therapie durch Immunsuppressiva setzt eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der Erkrankung voraus. Dann heilen die Ulzerationen sekundär ab.

Wenn die Hautdefekte eine gewisse Ausdehnung in Größe und Tiefe überschritten haben, und wenn eine bakterielle Superinfektion vorliegt, ist ein chirurgisches Debridement erforderlich. Ansonsten besteht die Gefahr der Sepsis und der Amputation.

Das Debridement ist unter Immunsuppression auch unter Vacuumtherapie solange durchzuführen bis sich das PG im Stadium der Remission befindet und eine saubere Granulation vorliegt.

Der Hautverschluß erfolgt durch eine Spalthauttransplantation. Eine übermäßige Traumatisierung des umgebenden Gewebes durch die Fixation des Transplantates muß vermieden werden. Die Fixation durch VAC stellt hierbei eine sinnvolle Alternative zu herkömmlichen Fixationsmethoden dar.

Rezidive sind häufig und können in der Regel konservativ behandelt werden. Zur Rezidivprophylaxe muss die Immunsuppression auch nach Abheilen des PG, gegebenenfalls in geringerer Dosierung fortgeführt werden.

Weitere Studien zur Evaluation der optimalen Therapie des PG sind notwendig.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG:

Das Pyoderma gangränosum ist eine seltene, fortschreitende, nekrotisierende Hauterkrankung die in jeder Körperregion auftreten kann. Die Ätiologie ist nach wie vor ungeklärt. Man geht jedoch davon aus, dass es sich beim Pyoderma gangränosum um eine Erkrankung aus dem Formenkreis der neutrophilen Erkrankungen handelt. Der Pathomechanismus ist eine wahrscheinlich immunologisch modulierte Zerstörung der Haut und Unterhaut. Powell<sup>129</sup> klassifizierte vier verschiedene Typen des Pyoderma gangränosum. Der häufigste Typ ist die ulzerative Form. Sie beginnt spontan oder nach einer Verletzung mit Papeln oder Blasen und entwickelt sich zu einer schmerzhaften, primär sterilen Ulzeration. Pathognomonisch sind überhängende violette Wundränder mit umgebender Rötung. Am Ulkusgrund findet man nekrotisches Gewebe und purulentes Sekret. Eine sekundäre bakterielle Kontamination erfolgt im weiteren Verlauf. Die allgemein anerkannte Therapie besteht in der systemischen Gabe von Immunsuppressiva. Für systemische Steroide wurde eine Ansprechrate von bis zu 80% beschrieben. Die Läsionen heilen dann sekundär ab. Von einer chirurgischen Intervention wird bislang abgeraten. Hauptargument ist, dass durch das Debridement oder das Gewinnen von Hauttransplantaten weitere Läsionen induziert werden könnten (sog. Pathergie-Phänomen). In letzter Zeit gibt es jedoch Einzelberichte von erfolgreichen chirurgischen Interventionen unter Immunsuppression.

Untersucht wurden 14 Patienten mit fortgeschrittenem ulzerativen Pyoderma gangränosum, die mit einer kombiniert chirurgisch-immunsuppressiven Therapie behandelt wurden. Die chirurgische Therapie beinhaltete Debridements, Vakuumtherapie und abschließende Deckung durch eine Spalthauttransplantation. Wenn notwendig, wurden vor der plastischen Deckung stabilisierende Operationen vorgenommen. Es konnte bei zwölf Patienten die Heilung innerhalb von durchschnittlich 108 Tagen erreicht werden. Die gefürchtete Pathergie trat bei einer Patientin auf. Ein Patient mußte wegen beginnender Sepsis bei Rezidiv amputiert werden. Wir konnten zeigen, dass eine chirurgische Therapie unter ausreichender Immunsuppression komplikationslos durchgeführt werden kann. Die Spalthauttransplantation muss im Stadium der Remission durchgeführt werden. Die Indikation zur chirurgischen Therapie ist dann zu stellen, wenn unter systemischer und lokaler immunsuppressiver Therapie die Läsionen eine Ausdehnung erreicht haben, die das sekundäre Abheilen unter alleiniger immunsuppressiver Therapie in



akzeptabler Zeit unwahrscheinlich macht, wenn eine Infektion mit Übergreifen auf tieferliegende Strukturen vorliegt und/oder wenn es zur Exposition subfaszialer Strukturen gekommen ist. Nach dem Wundverschluss muss die Immunsuppression zur Rezidivprophylaxe fortgeführt werden.

## LiteraturReference List

- (1) Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N et al. Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3328-3329.
- (2) Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, Jacobs JC, Carroll P, Rodriquez-Rilo H et al. Resolution of severe pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993; 119(7 Pt 1):595-598.
- (3) Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum: uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005; 23(6):612-620.
- (4) Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg* 1997; 38(6):563-576.
- (5) Babe KS, Jr., Gross AS, Leyva WH, King LE, Jr. Pyoderma gangrenosum associated with antiphospholipid antibodies. *Int J Dermatol* 1992; 31(8):588-590.
- (6) Barrett AP, Buckley DJ. Covert self-mutilation of oral tissues and skin by mechanical and chemical means. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(6):685-688.
- (7) Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB, Jr., White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(1):37-46.
- (8) Berbis P, Mege JL, Capo C, Kaplanski S, Bongrand P, Privat Y. Hyperimmunoglobulin E and impaired neutrophil functions in a case of pyoderma gangrenosum: effect of clofazimine. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(3):574-576.
- (9) Bier A. Hyperemia by a suction apparatus. In: *Hyperemia as a Therapeutic Agent*. Roberts Publishing , 74-87. 1905. Chicago.  
Ref Type: Generic
- (10) Brandt L, Gartner I, Nilsson PG, Olofsson T. Pyoderma gangrenosum associated with regional enteritis. Improvement in defective granulocyte function and healing of skin lesions during administration of clofazimine. *Acta Med Scand* 1977; 201(1-2):141-144.
- (11) Brock WB, Barker DE, Burns RP. Temporary closure of open abdominal wounds: the vacuum pack. *Am Surg* 1995; 61(1):30-35.
- (12) Brocq L. Nouvelle contribution a l'étude u phagedenisme geometrique. *Ann Dermatol Syphiligr* 1916; 6:1-39.
- (13) Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55(4):505-509.
- (14) Brown TS, Callen JP. Atypical presentation of herpes simplex virus in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Cutis* 1999; 64(2):123-125.
- (15) Brummelkamp WH, Taat CW, Kroesen JH, Amer F. Primary closure of the perineum and vacuum drainage after abdominoperineal excision. *Acta Chir Belg* 1983; 83(5):358-364.

- (16) Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma(ectyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930; 22:655-680.
- (17) Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1(3):181-186.
- (18) Burruss JB, Farmer ER, Callen JP. Chlorambucil is an effective corticosteroid-sparing agent for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(5 Pt 1):720-724.
- (19) Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351(9102):581-585.
- (20) Callen JP, Case JD, Sager D. Chlorambucil--an effective corticosteroid-sparing therapy for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(3 Pt 1):515-519.
- (21) Camisa C, Helm TN, Sexton C, Tuthill R. Ki-1-positive anaplastic large-cell lymphoma can mimic benign dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(5 Pt 1):696-700.
- (22) Carsuzaa F, Pierre C, Dubegny M. [Pyoderma gangrenosum and IgA gammopathy. Association with atrophic gastritis]. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116(10):707-713.
- (23) Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19(1):119-37, ix.
- (24) Chacek S, Gregor-Gooch J, Halabe-Cherem J, Nellen-Hummel H, Quinones-Galvan A. Pyoderma gangrenosum and extensive caval thrombosis associated with the antiphospholipid syndrome--a case report. *Angiology* 1998; 49(2):157-160.
- (25) Chen SZ, Li J, Li XY, Xu LS. Effects of vacuum-assisted closure on wound microcirculation: an experimental study. *Asian J Surg* 2005; 28(3):211-217.
- (26) Chevrant-Breton J, Logeais B, Pibouin M. [Pyoderma gangrenosum (phagedenic pyoderma)]. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116(8):577-589.
- (27) Chiewchanvit S, Mahanupab P, Baosoung V, Khamwan C. Uncommon manifestations of opportunistic infections in an HIV infected patient. *J Med Assoc Thai* 1998; 81(11):923-926.
- (28) Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(6):1047-1060.
- (29) Clayton R, Feiwei M, Valdimarsson H. Pyoderma gangrenosum with cellular immunity deficit treated with plasmaphoresis and leukocyte transfusion. *Br J Dermatol* 1976; 95 Suppl 14:67-68.
- (30) Cliff S, Holden CA, Thomas PR, Marsden RA, Harland CC. Split skin grafts in the treatment of pyoderma gangrenosum. A report of four cases. *Dermatol Surg* 1999; 25(4):299-302.
- (31) Crawford SE, Sherman R, Favara B. Pyoderma gangrenosum with response to cyclophosphamide therapy. *J Pediatr* 1967; 71(2):255-258.
- (32) Crowson AN, Mihm MC, Jr., Magro C. Pyoderma gangrenosum: a review. *J Cutan Pathol* 2003; 30(2):97-107.
- (33) Curley RK, Macfarlane AW, Vickers CF. Pyoderma gangrenosum treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1985; 113(5):601-604.
- (34) Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(4):605-612.

- (35) David M, Ingber A, Sandbank M, Feuerman J. Bromoderma caused by carbromalhydroxyzine hydrochloride. *Biomed Pharmacother* 1983; 37(6):298-300.
- (36) Davis JC, Landeen JM, Levine RA. Pyoderma gangrenosum: skin grafting after preparation with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79(2):200-207.
- (37) de Imus G, Golomb C, Wilkel C, Tsoukas M, Nowak M, Falanga V. Accelerated healing of pyoderma gangrenosum treated with bioengineered skin and concomitant immunosuppression. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1):61-66.
- (38) Dean SJ, Nieber S, Hickerson WL. The use of cultured epithelial autograft in a patient with idiopathic pyoderma gangrenosum. *Ann Plast Surg* 1991; 26(2):194-195.
- (39) Dick DC, Mackie RM, Patrick WJ, Goel KM. Pyoderma gangrenosum in infancy. *Acta Derm Venereol* 1982; 62(4):348-350.
- (40) Duguid CM, Otridge B, Powell FC. Herpetiform Sweet's syndrome and leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1995; 5:279.
- (41) Esnault P, Domp Martin A, Moreau A, Caraes B, Leroy D. Recurring postoperative pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1995; 34(9):647-650.
- (42) Falanga V. Growth factors and chronic wounds: the need to understand the microenvironment. *J Dermatol* 1992; 19(11):667-672.
- (43) Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L. [Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures]. *Unfallchirurg* 1993; 96(9):488-492.
- (44) Frances C, Boisnic S, Bletry O, Dallot A, Thomas D, Kieffer E et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica* 1990; 181(4):266-272.
- (45) Freedman AM, Phelps RG, Lebwohl M. Pyoderma gangrenosum associated with anticardiolipin antibodies in a pregnant patient. *Int J Dermatol* 1997; 36(3):205-207.
- (46) Fulbright RK, Wolf JE, Tschien JA. Pyoderma gangrenosum at surgery sites. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11(9):883-886.
- (47) Geller SM, Longton JA. Ulceration of pyoderma gangrenosum treated with negative pressure wound therapy. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95(2):171-174.
- (48) Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(9):597-608.
- (49) Gilmour E, Stewart DG. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding to a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporin and complicated by a mononeuritis. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):397-400.
- (50) Glass AT, Bancila E, Milgraum S. Pyoderma gangrenosum in infancy: the youngest reported patient. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25(1 Pt 1):109-110.
- (51) Goreti CM, Pereira F, Fonseca F, Morbey A, Assis PF. Pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis, type 1 diabetes mellitus and ulcerative colitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(3):257-259.
- (52) Greene AK, Puder M, Roy R, Arsenault D, Kwei S, Moses MA et al. Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients. *Ann Plast Surg* 2006; 56(4):418-422.
- (53) Greer SE. Whither subatmospheric pressure dressing? *Ann Plast Surg* 2000; 45(3):332-334.

- (54) Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the presence of the lupus anticoagulant. A report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(2 Pt 1):211-219.
- (55) Gudi VS, Julian C, Bowers PW. Pyoderma gangrenosum complicating bilateral mammoplasty. *Br J Plast Surg* 2000; 53(5):440-441.
- (56) Gupta AK, Shear NH, Sauder DN. Efficacy of human intravenous immune globulin in pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(1):140-142.
- (57) Hafner J, Kuhne A, Trueb RM. Successful grafting with EpiDex in pyoderma gangrenosum. *Dermatology* 2006; 212(3):258-259.
- (58) Haim S, Friedman-Birnbaum R. Pyoderma gangrenosum in immunosuppressed patients. *Dermatologica* 1976; 153(1):44-48.
- (59) Handfield-Jones SE, Parker SC, Fenton DA, Newton JA, Greaves MW. Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(3):197-200.
- (60) Harmon CB, Su WP, Peters MS. Cutaneous aspergillosis complicating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(4):656-658.
- (61) Harris AJ, Regan P, Burge S. Lesson of the week: early diagnosis of pyoderma gangrenosum is important to prevent disfigurement. *BMJ* 316, 52-53. 1998.  
Ref Type: Abstract
- (62) Havlik RJ, Giles PD, Havlik NL. Pyoderma gangrenosum of the breast: sequential grafting. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(7):1909-1914.
- (63) Helm KF, Peters MS, Tefferi A, Leiferman KM. Pyoderma gangrenosum-like ulcer in a patient with large granular lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(5 Pt 2):868-871.
- (64) Heugel JR, Parks KS, Christie SS, Pulito JF, Zegzula DH, Kemalyan NA. Treatment of the exposed Achilles tendon using negative pressure wound therapy: a case report. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23(3):167-171.
- (65) Ho KK, Browne A, Fitzgibbons J, Carney D, Powell FC. Mycosis fungoides bullosa simulating pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2000; 142(1):124-127.
- (66) Ho KK, Otridge BW, Vandenberg E, Powell FC. Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(5 Pt 2):804-808.
- (67) Hohenleutner U, Mohr VD, Michel S, Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1997; 350(9093):1748.
- (68) Hoover EL, Williams W, Koger L, Murthy R, Parsh S, Weaver WL. Pseudoepitheliomatous hyperplasia and pyoderma gangrenosum after a brown recluse spider bite. *South Med J* 1990; 83(2):243-246.
- (69) Hüner A, Hornstein OP, von den Driesch P. Pyoderma gangrenosom-Klinik, assoziierte Erkrankungen und Therapiemöglichkeiten. *Dtsch Ärzteblatt* 1995; 92:A1998-2002.
- (70) Jacobs P, Palmer S, Gordon-Smith EC. Pyoderma gangrenosum in myelodysplasia and acute leukaemia. *Postgrad Med J* 1985; 61(718):689-694.
- (71) Jain A, Nanchahal J, Bunker C. Pyoderma gangrenosum occurring in a lower limb fasciocutaneous flap--a lesson to learn. *Br J Plast Surg* 2000; 53(5):437-440.

- (72) Johnson RB, Lazarus GS. Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118(2):76-84.
- (73) Kaddoura IL, Amm C. A rationale for adjuvant surgical intervention in pyoderma gangrenosum. *Ann Plast Surg* 2001; 46(1):23-28.
- (74) Kanekura T, Usuki K, Kanzaki T. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1995; 345(8956):1058.
- (75) Kang S, Dover JS. Successful treatment of eruptive pyoderma gangrenosum with intravenous vancomycin and mezlocillin. *Br J Dermatol* 1990; 123(3):389-393.
- (76) Kauvar AB, Stiller MJ. Cyclosporine in dermatology: pharmacology and clinical use. *Int J Dermatol* 1994; 33(2):86-96.
- (77) Kim EK, Hong JP. Efficacy of negative pressure therapy to enhance take of 1-stage allodermis and a split-thickness graft. *Ann Plast Surg* 2007; 58(5):536-540.
- (78) Klein JD, Biller JA, Leape LL, Grand RJ. Pyoderma gangrenosum occurring at multiple surgical incision sites. *Gastroenterology* 1987; 92(3):810-813.
- (79) Lazarus GS, Goldsmith LA, Rocklin RE, Pinals RS, de Buisseret JP, David JR. Pyoderma gangrenosum, altered delayed hypersensitivity and polyarthritis. *Arch Dermatol* 1972; 105(1):46-51.
- (80) Leshner JL, Jr., Fitch MH, Dunlap DB. Subclinical hypothyroidism during potassium iodide therapy for lymphocutaneous sporotrichosis. *Cutis* 1994; 53(3):128-130.
- (81) Liao WQ, Yao ZR, Li ZQ, Xu H, Zhao J. Pyoderma gangrenosum caused by *Rhizopus arrhizus*. *Mycoses* 1995; 38(1-2):75-77.
- (82) Liao WQ, Zang YL, Shao JZ. Sporotrichosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Mycopathologia* 1991; 116(3):165-168.
- (83) Llanos S, Danilla S, Barraza C, Armijo E, Pineros JL, Quintas M et al. Effectiveness of negative pressure closure in the integration of split thickness skin grafts: a randomized, double-masked, controlled trial. *Ann Surg* 2006; 244(5):700-705.
- (84) Long CC, Jessop J, Young M, Holt PJ. Minimizing the risk of post-operative pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1992; 127(1):45-48.
- (85) Luo DY, Love R. Pr06 necrotising fasciitis or pyoderma gangrenosum - an interesting case. *ANZ J Surg* 2007; 77 Suppl 1:A63.
- (86) Lynch WS, Bergfeld WF. Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. *Cutis* 1978; 21(4):535-538.
- (87) Lyon CC, Kirby B, Griffiths CE. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140(3):562-564.
- (88) Ma G, Jones G, MacKay G. Pyoderma gangrenosum: a great marauder. *Ann Plast Surg* 2002; 48(5):546-552.
- (89) MacKenzie D, Moiemmen N, Frame JD. Pyoderma gangrenosum following breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2000; 53(5):441-443.
- (90) Magro CM, Crowson AN. A distinctive vesiculopustular eruption associated with hepatobiliary disease. *Int J Dermatol* 1997; 36(11):837-844.
- (91) Mahood JM, Sneddon IB. Pyoderma gangrenosum complicating non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Dermatol* 1980; 102(2):223-225.

- (92) Maldonado N, Torres VM, Mendez-Cashion D, Perez-Santiago E, Caceres de CM. Pyoderma gangrenosum treated with 6-mercaptopurine and followed by acute leukemia. *J Pediatr* 1968; 72(3):409-414.
- (93) Marcussen PV. Hypogammaglobulinemia in pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1955; 24(3):275-280.
- (94) Massa MC, Doyle JA. Cutaneous cryptococcosis simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5(1):32-36.
- (95) Matis WL, Ellis CN, Griffiths CE, Lazarus GS. Treatment of pyoderma gangrenosum with cyclosporine. *Arch Dermatol* 1992; 128(8):1060-1064.
- (96) Matsui M, Ohtoshi E, Yamaoka J, Matsuyoshi N, Ohta K, Toda K et al. Cutaneous tuberculosis and pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 2000; 39(1):38-40.
- (97) Micali G, Cook B, Ronan S, Yadgir J, Solomon LM. Cephalic pyoderma gangrenosum (PG)-like lesions as a presenting sign of Wegener's granulomatosis. *Int J Dermatol* 1994; 33(7):477-480.
- (98) Michaelsson G, Molin L, Ohmann S, Gip L, Lindstrom B, Skogh M et al. Clofazimine. A new agent for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1976; 112(3):344-349.
- (99) Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, Mokni M, Dhaoui MR, Dess N et al. Pyoderma gangrenosum: a report of 21 cases. *Int J Dermatol* 2002; 41(2):65-68.
- (100) Moller H, Waldenstrom JG, Zettervall O. Pyoderma gangraenosum (dermatitis ulcerosa) and monoclonal (IgA) globulin healed after melphalan treatment. Case report and review of the literature. *Acta Med Scand* 1978; 203(4):293-296.
- (101) Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg* 1997; 38(6):553-562.
- (102) Moschella SL. Pyoderma gangrenosum. A patient successfully treated with intralesional injections of steroid. *Arch Dermatol* 1967; 95(1):121-123.
- (103) Moues CM, van den Bemd GJ, Heule F, Hovius SE. Comparing conventional gauze therapy to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomised trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60(6):672-681.
- (104) Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ, Stijnen T, Hovius SE. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial. *Wound Repair Regen* 2004; 12(1):11-17.
- (105) Mullner T, Mrkonjic L, Kwasny O, Vecsei V. The use of negative pressure to promote the healing of tissue defects: a clinical trial using the vacuum sealing technique. *Br J Plast Surg* 1997; 50(3):194-199.
- (106) Nakayama Y, Iino T, Soeda S. A new method for the dressing of free skin grafts. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86(6):1216-1219.
- (107) Nerella P, Daniela A, Guido M, Fabbri P. Leukocyte chemotaxis and pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1985; 24(1):45-47.
- (108) Niezgoda JA, Cabigas EB, Allen HK, Simanonok JP, Kindwall EP, Krumenauer J. Managing pyoderma gangrenosum: a synergistic approach combining surgical debridement, vacuum-assisted closure, and hyperbaric oxygen therapy. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(2):24e-28e.

- (109) Norris DA, Weston WL, Thorne G, Humbert JR. Pyoderma gangrenosum. Abnormal monocyte function corrected in vitro with hydrocortisone. *Arch Dermatol* 1978; 114(6):906-911.
- (110) Norris JF, Marshall TL, Byrne JP. Histiocytosis X in an adult mimicking pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9(4):388-392.
- (111) O'Loughlin S, Perry HO. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1978; 114(7):1061-1064.
- (112) Odeh F. [Pathogenesis and prognosis of pyoderma gangrenosum (dermatitis ulcerosa) (author's transl)]. *Z Hautkr* 1981; 56(24):1572-1577.
- (113) Olson K. Pyoderma gangrenosum with systemic L.E. *Acta Derm Venereol* 1971; 51(3):233-234.
- (114) Ortonne JP, Thivolet J, Chouvet B, Coiffet J. [Pyoderma gangrenosum, ovarian carcinoma treated with Melphalan and acute myelomonocytic leukaemia: report of one case and literature review (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106(3):251-256.
- (115) Paolini O, Hebuterne X, Flory P, Charles F, Rampal P. Treatment of pyoderma gangrenosum with colchicine. *Lancet* 1995; 345(8956):1057-1058.
- (116) Parent DJ, Krafft T, Noel JC, Askenasi R, Goldschmidt D, Heenen M et al. Cutaneous Munchausen syndrome with presentation simulating pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(6):1072-1074.
- (117) Peachey RD. Proceedings: Pyoderma gangrenosum of scalp. *Br J Dermatol* 1974; 90(1):106-108.
- (118) Perniciaro CV, Winkelmann RK, Hunder GG. Cutaneous manifestations of Takayasu's arteritis. A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17(6):998-1005.
- (119) Perry HO. Pyoderma gangrenosum. *South Med J* 1969; 62(8):899-908.
- (120) Perry HO, Brunsting LA. Pyoderma gangrenosum; a clinical study of nineteen cases. *AMA Arch Derm* 1957; 75(3):380-386.
- (121) Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol* 1972; 106(6):901-905.
- (122) Perry HO, Winkelmann RK, Muller SA, Kierland RR. Malignant pyodermas. *Arch Dermatol* 1968; 98(6):561-576.
- (123) Peterson LL. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus presenting as pyoderma gangrenosum-like ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(2 Pt 2):379-384.
- (124) Petzina R, Gustafsson L, Mokhtari A, Ingemansson R, Malmsjo M. Effect of vacuum-assisted closure on blood flow in the peristernal thoracic wall after internal mammary artery harvesting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(1):85-89.
- (125) Philpott JA, Jr., Goltz RW, Park RK. Pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1966; 94(6):732-738.
- (126) Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum in childhood. *Arch Dermatol* 1984; 120(6):757-761.
- (127) Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 55(217):173-186.



- (128) Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum and monoclonal gammopathy. *Arch Dermatol* 1983; 119(6):468-472.
- (129) Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(3):395-409.
- (130) Provost TT. Pyoderma gangrenosum. *Adv Stud Med* 3, 116-118. 2003.  
Ref Type: Generic
- (131) Quimby SR, Gibson LE, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: clinicopathologic spectrum. *Mayo Clin Proc* 1989; 64(1):37-43.
- (132) Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1998; 139(4):755-757.
- (133) Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2):273-283.
- (134) Repta R, Ford R, Hoberman L, Rechner B. The use of negative-pressure therapy and skin grafting in the treatment of soft-tissue defects over the Achilles tendon. *Ann Plast Surg* 2005; 55(4):367-370.
- (135) Richardson JB, Callen JP. Pyoderma gangrenosum treated successfully with potassium iodide. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(6):1005-1007.
- (136) Ross HJ, Moy LA, Kaplan R, Figlin RA. Bullous pyoderma gangrenosum after granulocyte colony-stimulating factor treatment. *Cancer* 1991; 68(2):441-443.
- (137) Roy DB, Conte ET, Cohen DJ. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(3 Suppl 2):S128-S134.
- (138) Rozen SM, Nahabedian MY, Manson PN. Management strategies for pyoderma gangrenosum: case studies and review of literature. *Ann Plast Surg* 2001; 47(3):310-315.
- (139) Sakai H, Otsubo S, Iizuka H. Peristomal pyoderma gangrenosum associated with rectal adenocarcinoma. *J Dermatol* 2006; 33(1):68-70.
- (140) Sanchez RJ, Castillo Palma MJ, Ocana MC, Rodriguez CT. [The treatment of cyclosporine A-resistant pyoderma gangrenosum with recombinant interferon alfa-2]. *Med Clin (Barc)* 1995; 104(13):517-518.
- (141) Sanchez YE, Cabre J. [Pyoderma gangrenosum (PG) with myeloma IgA lambda and deficiency of cellular immunity]. *Actas Dermosifiliogr* 1980; 71(1-2):35-40.
- (142) Sanders CJ, Hulsmans RF. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 5-aminosalicylic acid. *Cutis* 1993; 51(4):262-264.
- (143) Scheinman PL. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome mimicking pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1995; 34(10):717-719.
- (144) Schlesinger IH, Farber GA. Cutaneous ulceration resembling pyoderma gangrenosum in the primary antiphospholipid syndrome: a report of two additional cases and review of the literature. *J La State Med Soc* 1995; 147(8):357-361.
- (145) Schmid MH, Hary C, Marstaller B, Konz B, Wendtner CM. Pyoderma gangrenosum associated with the secondary antiphospholipid syndrome. *Eur J Dermatol* 1998; 8(1):45-47.
- (146) Schopf E, Schulz HJ, Schulz KH. [Azathioprine treatment of ulcerative dermatitis (pyoderma gangrenosum)]. *Hautarzt* 1969; 20(12):558-563.

- (147) Schuppe HC, Homey B, Assmann T, Martens R, Ruzicka T. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351(9105):832.
- (148) Schwartz BK, Clendenning WE, Blasik LG. Pyoderma gangrenosum in a patient with HTLV-III antibody. *Arch Dermatol* 1986; 122(5):508-509.
- (149) Selva A, Ordi J, Roca M, Huguet P, Castells-Rodellas A, Vilardell M. Pyoderma-gangraenosum-like ulcers associated with lupus anticoagulant. *Dermatology* 1994; 189(2):182-184.
- (150) Smith JB, Shenefelt PD, Soto O, Valeriano J. Pyoderma gangrenosum in a patient with cryoglobulinemia and hepatitis C successfully treated with interferon alfa. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 2):901-903.
- (151) Soto LD. Diaminodiphenylsulfone and steroids in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1970; 9(4):293-300.
- (152) Sourreil MP, Beylot C, Boisseau M, Lombard S, Babin B. [Phagedenic pyodermitis of the buttocks and of the genital organs in an hypogammaglobulinemic in a 6-week-old infant]. *Bord Med* 1970; 3(10):2462.
- (153) Spangler JG. Pyoderma gangrenosum in a patient with psoriatic arthritis. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14(6):466-469.
- (154) Spiers EM, Hendrick SJ, Jorizzo JL, Solomon AR. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1986; 122(6):691-694.
- (155) Srebrnik A, Shachar E, Brenner S. Suspected induction of a pyoderma gangrenosum-like eruption due to sulpiride treatment. *Cutis* 2001; 67(3):253-256.
- (156) Stroud JD. Sporotrichosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1968; 97(6):667-670.
- (157) Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004; 43(11):790-800.
- (158) Sunarwan I. A case of cutaneous amoebiasis. *Dermatologica* 1975; 151(4):253-256.
- (159) Tamir A, Landau M, Brenner S. Topical treatment with 1% sodium cromoglycate in pyoderma gangrenosum. *Dermatology* 1996; 192(3):252-254.
- (160) Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137(7):930-933.
- (161) Tay CH. Letter: Pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol* 1973; 108(4):580-581.
- (162) Tay YK, Friednash M, Aeling JL. Acute pyoderma gangrenosum does not require surgical therapy. *Arch Fam Med* 1998; 7(4):377-380.
- (163) Teder H, Sanden G, Svedman P. Continuous wound irrigation in the pig. *J Invest Surg* 1990; 3(4):399-407.
- (164) Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996; 57(5):326-328.
- (165) Theissen U, Luger TA, Schwarz T. [Successful topical administration of cyclosporin A in pyoderma gangraenosum]. *Hautarzt* 1996; 47(2):132-135.

- (166) Thomas CY, Jr., Crouch JA, Guastello J. Hyperbaric oxygen therapy for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1974; 110(3):445-446.
- (167) Thomas R, Vuitch F, Lakhanpal S. Angiocentric T cell lymphoma masquerading as cutaneous vasculitis. *J Rheumatol* 1994; 21(4):760-762.
- (168) Thomas RH, Payne CM, Black MM. Wegener's granulomatosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7(5):523-527.
- (169) Timmers MS, Le CS, Banwell P, Jukema GN. The effects of varying degrees of pressure delivered by negative-pressure wound therapy on skin perfusion. *Ann Plast Surg* 2005; 55(6):665-671.
- (170) tley-Phillips CB, Cooper RC, Hallett AF. Pharmacological modulation of neutrophil phagocytic function in a patient with recurrent sepsis, pyoderma gangrenosum and impaired phagocytosis. *Br J Dermatol* 1982; 106(6):687-695.
- (171) Torok L, Kirschner A, Gurzo M, Krenacs L. Bullous pyoderma gangrenosum as a manifestation of leukemia cutis. *Eur J Dermatol* 2000; 10(6):463-465.
- (172) Transactions of the Michigan Dermatological Society. Pyoderma gangrenosum and Hodgkin's lymphoma. *Arch Dermatol* [109], -269. 1974.  
Ref Type: Abstract
- (173) Tsele E, Yu RC, Chu AC. Pyoderma gangrenosum--response to topical nitrogen mustard. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17(6):437-440.
- (174) Urschel JD, Scott PG, Williams HT. The effect of mechanical stress on soft and hard tissue repair; a review. *Br J Plast Surg* 1988; 41(2):182-186.
- (175) Valenta AL. Using the vacuum dressing alternative for difficult wounds. *Am J Nurs* 1994; 94(4):44-45.
- (176) van de Kerkhof PC, Weemaes CM. Skin manifestations in congenital deficiency of leucocyte-adherence glycoproteins (CDLG). *Br J Dermatol* 1990; 123(3):395-401.
- (177) Vatanasapt V, Areemit S, Jeeravipoolvarn P, Kuyyakanond T, Kuptarnond C. Red rubber bulb, cheap and effective vacuum drainage. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(4):193-197.
- (178) Venencie PY, Saurat JH. [Pyoderma gangrenosum in a child. Treatment with thalidomide (author's transl)]. *Ann Pediatr (Paris)* 1982; 29(1):67-69.
- (179) Vereecken P, Wautrecht JC, De DG, Heenen M. A case of pyoderma gangrenosum stabilized with lymecycline, topical benzoyl peroxide and treated by autograft. *Dermatology* 1997; 195(1):50-51.
- (180) von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997; 137(6):1000-1005.
- (181) Vose JM, Armitage JO, Duggan M, Braddock SW. Pyoderma gangrenosum or cutaneous lymphoma: a difficult clinical diagnosis. *Cutis* 1988; 42(4):335-337.
- (182) Wackenfors A, Gustafsson R, Sjogren J, Algotsson L, Ingemansson R, Malmsjo M. Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(5):1724-1730.
- (183) Wackenfors A, Sjogren J, Algotsson L, Gustafsson R, Ingemansson R, Malmsjo M. The effect of vacuum-assisted closure therapy on the pig femoral artery vasomotor responses. *Wound Repair Regen* 2004; 12(2):244-251.

- (184) Wackenfors A, Sjogren J, Gustafsson R, Algotsson L, Ingemansson R, Malmsjo M. Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow. *Wound Repair Regen* 2004; 12(6):600-606.
- (185) Wahba A, Cohen HA. Herpes simplex virus isolation from pyoderma gangrenosum lesions in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Dermatologica* 1979; 158(5):373-378.
- (186) Wasserteil V, Bruce S, Sessoms SL, Guntupalli KK. Pyoderma gangrenosum treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int J Dermatol* 1992; 31(8):594-596.
- (187) Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg* 2004; 52(3):276-279.
- (188) Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002; 347(18):1412-1418.
- (189) Wernikoff S, Merritt C, Briggaman RA, Woodley DT. Malignant pyoderma or pyoderma gangrenosum of the head and neck? *Arch Dermatol* 1987; 123(3):371-375.
- (190) White JC, Adam BA, Lau KS, Horne RW, Parkhouse RM. Cryoimmunoglobulin IgGk with microtubular ultrastructure associated with pyoderma gangrenosum. *J Pathol* 1976; 120(1):25-33.
- (191) Wild T. [Consensus of the German and Austrian societies for wound healing and wound management on vacuum closure and the VAC treatment unit]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145 Suppl 3:97-101.
- (192) Willy C. *The Theory and Practice of Vacuum Therapy: scientific basis, indications for use, case reports, practical advice.* 1-1-2006. Ulm, Lindqvist book-publishing.
- (193) Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(3):511-521.
- (194) Wines N, Wines M, Ryman W. Understanding pyoderma gangrenosum: a review. *MedGenMed* 2001; 3(3):6.
- (195) Wustrack KO, Zarem HA. Pyoderma gangrenosum: recognition and management. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62(3):423-428.
- (196) Wyrick WJ, Mader JT, Butler ME, Hulet WH. Hyperbaric oxygen treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1978; 114(8):1232-1233.
- (197) Yaffee HS. Pyoderma gangrenosum following minor surgery. *Cutis* [9], 350-352. 1972.
- (198) Zakhireh M, Rockwell WB, Fryer RH. Stabilization of pyoderma gangrenosum ulcer with oral cyclosporine prior to skin grafting. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(5):1417-1420.
- (199) Zamierowski DS. Wound dressing and treatment method. US Patent 4 969 880. 3-4-1989.
- (200) Zutt M, Haas E, Kruger U, Distler M, Neumann C. Successful use of vacuum-assisted closure therapy for leg ulcers caused by occluding vasculopathy and inflammatory vascular diseases--a case series. *Dermatology* 2007; 214(4):319-324.

## 6. LEBENS LAUF:

### Angaben zur Person:

Name	Christoph Hendrik Volkering
Geburtstag	13. Mai. 1973
Geburtsort	Groß-Gerau
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Schulbildung:

1979-1983	Schillerschule, Groß-Gerau
1983-1985	Martin-Buber-Schule, Groß-Gerau
1985-1993	Prälat-Diehl-Gymnasium, Groß-Gerau

### Studium und berufliche Ausbildung:

1993-1994	Studium der Volkswirtschaftslehre, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
1994-1999	Studium Humanmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
1995-1996	Pflegeaushilfe Kreiskrankenhaus Groß-Gerau
1996-1999	Pflegeaushilfe Krankenhaus Rüsselsheim
1997-1999	Wissenschaftlicher Assistent Prof. S. Walgenbach, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
1999-2000	Praktische Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2001-2002	Arzt im Praktikum in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München
seit 07/2002	Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

## 7. DANKSAGUNG:

Ich danke Prof. Sigurd Keßler für seine tatkräftige und konstruktive Unterstützung nicht nur bei der Erstellung dieser Dissertation.

Mein Dank gilt auch Svatava Huber für die Photos und für die Hilfe beim Zusammentragen aller Akten und Unterlagen.

Ich danke ganz besonders meiner Frau Martina, die mir tatkräftig den Rücken freigehalten hat und natürlich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung mein Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre.

## 8. ANHANG:

### Tabellenverzeichnis :

<b>Tabelle 1</b>	Erkrankungen assoziiert mit dem Pyoderma gangränosum	Seite 8
<b>Tabelle 2</b>	Klassifikation des Pyoderma gangränosum	Seite 11
<b>Tabelle 3</b>	Pathologien	Seite 13
<b>Tabelle 4</b>	Differentialdiagnosen des Pyoderma gangränosum	Seite 15
<b>Tabelle 5</b>	Diagnostische Kriterien zur Diagnose des Pyoderma gangränosum	Seite 16
<b>Tabelle 6</b>	Medikamente zur Therapie des PG	Seite 19
<b>Tabelle 7</b>	Schwammtypen	Seite 23
<b>Tabelle 8</b>	Die postulierten Effekte der Vakuumtherapie:	Seite 25
<b>Tabelle 9</b>	Alter der Patienten	Seite 36
<b>Tabelle 10</b>	Assoziierte Erkrankung	Seite 37
<b>Tabelle 11</b>	Immunsuppressive Therapie (Handelsname und Wirkstoff)	Seite 38
<b>Tabelle 12</b>	Erstmanifestation der Hautläsionen	Seite 39
<b>Tabelle 13</b>	Lokalisation, Anzahl und Größe der Läsionen	Seite 40
<b>Tabelle 14</b>	Größe der Läsionen	Seite 41
<b>Tabelle 15</b>	Exponierte Knochen und/oder Sehnen	Seite 42
<b>Tabelle 16</b>	Nachgewiesene Keime und Therapie	Seite 43
<b>Tabelle 17</b>	Dauer und Anzahl der stationären Aufenthalte	Seite 46
<b>Tabelle 18</b>	Anzahl der Debridements	Seite 47
<b>Tabelle 19</b>	Anzahl der V.A.C.-Zyklen	Seite 47
<b>Tabelle 20</b>	Spalthauttransplantation	Seite 49
<b>Tabelle 21</b>	Transplantationsergebnis	Seite 50
<b>Tabelle 22</b>	Therapieverlauf	Seite 52
<b>Tabelle 23</b>	Rezidive und Komplikationen	Seite 56
<b>Tabelle 24</b>	Indikationen zur chirurgischen Therapie des Pyoderma gangränosum	Seite 61
<b>Tabelle 25</b>	Studienvergleich	Seite 64
<b>Tabelle 26</b>	Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie	Seite 68

## Abbildungsverzeichnis :

<b>Abbildung 1</b>	Ulzeröses PG mit lividen, unterminierten Wundrändern und zentralen Nekrosen	Seite 9
<b>Abbildung 2</b>	Das V.A.C. <sup>®</sup> System mit Schwämmen	Seite 22
<b>Abbildung 3</b>	Durchschnittsalter der Patienten	Seite 36
<b>Abbildung:4-9</b>	Exemplarischer Verlauf Patientin Nr.6	Seite 54
<b>Abbildung 10</b>	Ausgeprägtes, superinfiziertes Pyoderma gangänosum mit freiliegenden Peronealsehnen	Seite 59
<b>Abbildung 11</b>	Pyoderma gangränosum ausgelöst durch chirurgische Intervention	Seite 63
<b>Abbildung 12</b>	Rezidiv mit größtenteils erhaltenem Transplantat	Seite 69



Abkürzungen:

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Max	Maximum
med.	medial
Min	Minimum
MRSA	Methicillin resistenter Staphylokokkus aureus
MWT	Mann-Whitney Rank Sum Test
n	Anzahl
Pat.	Patient(en)
Patnr.	Patientennummer
PG	Pyoderma gangränosum
re	rechts
Spalthaut-Tx	Spalthauttransplantation
Stabw	Standardabweichung
Standartabw.	Standardabweichung
STT	Student-T-Test
Tx	Transplantation
vs.	versus
wg.	wegen