



PROMOGRAN

Wirkmechanismus

Dr B. Cullen
Dr D. Silcock

Johnson & Johnson
ADVANCED WOUND CARE
a division of ETHICON

PROMOGRAN – Wirkmechanismus

Überblick über chronische Wunden

Im Normalfall verläuft die Wundheilung beim Erwachsenen in aufeinander abgestimmten Schritten und endet mit dem Wundverschluss. Die Wundreparatur wird nach einer Gewebsverletzung eingeleitet und läuft in verschiedenen Phasen ab, unter anderem Hämostase, Entzündung, Zellproliferation und Bildung von Granulationsgewebe mit abschließendem Wundverschluss durch Reepithelisierung. Bei jeder dieser Phasen bestehen komplexe Wechselwirkungen zwischen Zellen, löslichen Mediatoren und Extrazellulärmatrix.

Bei der Gewebereparatur handelt es sich um ein genau kontrolliertes Gleichgewicht von Reparaturprozessen, die zur Bildung von neuem Gewebe führen, und destruktiven Prozessen, die zur Entfernung des geschädigten Gewebes erforderlich sind. Innerhalb dieser komplexen Umgebung gibt es zahlreiche Regulationspunkte zur Steuerung der für eine normale Wundheilung notwendigen biologischen Prozesse. Eine Veränderung eines jeden dieser physiologischen Prozesse kann zu einer Wundheilungsstörung und zur Entstehung einer chronischen Wunde führen. Allgemein wird zwischen *Ulcus cruris venosum*, *Ulcus cruris arteriosum*, Dekubitalulcus und diabetischem *Ulcus* unterschieden. Die verschiedenen Typen chronischer Wunden werden durch unterschiedliche Pathologien hervorgerufen, aber die Wunden gelten biochemisch als ähnlich, da bei allen ständig ein oder mehrere Entzündungsreize vorliegen.¹ Bakterielles Endotoxin, Thrombozyten-Degranulationsprodukte, wiederholte Traumata, Gewebeabbau und Ischämierereperfusion führen alle zu einer Stimulation von Zytokin-Entzündungsmediatoren, was letztendlich eine Erhöhung der Abbau fördernden Proteasen und eine Verschiebung des Wundgleichgewichts in Richtung destruktiver Prozesse zur Folge hat.²

Die Rolle der Matrixmetalloproteasen bei der Wundheilung

Bei den Matrixmetalloproteasen (MMPs) handelt es sich um eine Familie von Enzymen, die zusammen in der Lage sind, alle wichtigen Bestandteile der Extrazellulärmatrix abzubauen. Die Sekretion erfolgt latent und die proteolytische Aktivität muss aktiviert werden. Im Rahmen der normalen Wundheilung erfüllen sie wichtige Funktionen bei der Entfernung geschädigten Gewebes, Bildung von Granulationsgewebe, Zellmigration und *Tissue Remodelling* (Auf- und Abbau von Gewebe).^{3,4} Die Aktivität der MMPs wird genau reguliert. Die zelluläre Kontrolle erfolgt auf drei Ebenen: Genexpression, Aktivierung latenter Enzyme und Regulation durch spezifische endogene Enzyminhibitoren.⁵

Eine übermäßige oder falsch regulierte MMP-Aktivität hat meist eine generalisierte Gewebeerstörung zur Folge.⁶ Gründe für eine übermäßige Proteaseaktivität sind: Zunahme der Expression der Protease, Zunahme der extrazellulären Aktivierung latenter Protease oder

eine Verringerung des Gehalts an endogenen Proteaseinhibitoren. Ein erhöhter Proteasegehalt wird mit einer Reihe pathologischer Entzündungszustände in Verbindung gebracht und ist nachweislich eine der Ursachen für nicht heilende, chronische Wunden.^{7, 8} Viele Forscher haben nachgewiesen, dass die Wundflüssigkeit chronischer Wunden im Vergleich zu der akuter Wunden einen ungewöhnlich hohen Proteasegehalt aufweist. Wysocki *et al.* berichten von einem fünf- bis zehnfach höheren MMP-2- und MMP-9-Gehalt chronischer Wundflüssigkeit verglichen mit akuter Wundflüssigkeit.⁹ Von anderer Seite wurde nachgewiesen, dass die Aktivität von Kollagenase (MMP-1) im Sekret aus *Ulcus cruris venosum* 116-mal so hoch ist wie in der Flüssigkeit aus akuten Operationswunden.¹⁰ Außer den MMPs wurde auch für einige Mitglieder der Enzymfamilie der Serinproteasen ein erhöhter Gehalt in chronischer Wundflüssigkeit nachgewiesen, darunter neutrophile Elastase, Kathepsin G, Urokinase und Plasmin.¹¹⁻¹³

Eine zu hohe Konzentration von MMPs und Serinproteasen in chronischer Wundflüssigkeit ist nachweislich Ursache für den Abbau von Molekülen, die eine Schlüsselrolle bei der Wundheilung spielen, zum Beispiel Extrazellulärmatrixproteine, manche Peptidwachstumsfaktoren und endogene Proteaseinhibitoren. Als konkrete Beispiele seien genannt: Fibronektin, Vitronektin, epidermaler Wachstumsfaktor, transformierender Wachstumsfaktor- β , Thrombozytenwachstumsfaktor (PDGF), insulinähnlicher Wachstumsfaktor, Gewebehemmer von Metallprotease-1 und $_{1}$ -Antitrypsin.^{1,14-18}

Die Steigerung der proteolytischen Aktivität und der anschließende Abbau positiver Wundheilungsfaktoren gilt als eine Ursache für die gestörte Heilung chronischer Wunden.¹⁹ Alper et al. und Bucalo et al. haben nachgewiesen, dass chronische Wundflüssigkeit das proliferative Wachstum normaler Hautzellen in Kultur hemmt. Mast und Schultz beobachteten keine stimulierende Wirkung auf diesen Zelltyp.^{20,21,1} In vergleichbaren Studien mit akuter Wundflüssigkeit dagegen wurde eine Anregung der Zellproliferation nachgewiesen.²² Durch eine Präinkubation akuter Wundflüssigkeit mit chronischer Wundflüssigkeit kann diese anregende Wirkung ausgeschaltet werden.²³ Man geht auch davon aus, dass die in chronischer Wundflüssigkeit nachgewiesene erhöhte MMP-Aktivität Ursache für Abbau und Inaktivierung der in der akuten Wundflüssigkeit enthaltenen Peptidwachstumsfaktoren ist.²⁴ Schultz und Mitarbeiter haben aufgezeigt, dass der in chronischer Flüssigkeit inkubierte epidermale Wachstumsfaktor (EGF) schnell abgebaut wird, was durch die Zugabe von EDTA, einem spezifischen MMP-Inhibitor, verhindert werden kann.²⁵

Somit haben wir es bei chronischen Wunden mit einem Ungleichgewicht zwischen einer durch Wachstumsfaktoren angeregten Gewebeneubildung und einer durch Proteasen vermittelten Gewebeerstörung zu tun, bei dem sich die Waagschale zu Gunsten des destruktiven Prozesses neigt. In zahlreichen präklinischen Studien wurde nachgewiesen, dass durch den Zusatz exogener Wachstumsfaktoren die Gewebesynthese und dadurch die Geschwindigkeit der Wundheilung verbessert werden kann.²⁶⁻³⁰ Dennoch wurden bisher mit klinisch eingesetzten Wachstumsfaktoren bei der Behandlung chronischer Wunden selbst unter hohen Dosen nur beschränkte Erfolge erzielt.^{31,32} Falanga und vor kurzem Yager haben die Theorie aufgestellt, dass exogene Wachstumsfaktoren durch den hohen Proteasegehalt chronischer Wundflüssigkeit schnell abgebaut werden und ihre Wirksamkeit dadurch abnimmt.^{33,15}

Eine Alternative zur Behandlung chronischer Wunden mit exogenen Wachstumsfaktoren besteht in der Verringerung des Gehalts an proteolytischen Enzymen in der Wundflüssigkeit, indem man sie physisch fängt und ihre Aktivität hemmt. Damit könnte man eine Verringerung der Gewebeerstörung erzielen und den Abbau von Wachstumsfaktoren verhindern, die Bildung von Granulationsgewebe insgesamt erhöhen und eine schnellere Wundreparatur erreichen.

Mögliche Wirkmechanismen von PROMOGRAN

- A** MMP-Bindung und -inaktivierung. Das würde:
 - die proteolytische Zerstörung der Extrazellulärmatrix verringern
 - den proteolytischen Abbau von Molekülen verringern, die eine positive Wirkung auf die Wundheilung haben
- B** Endogene Bindung, Freisetzung und Schutz von Wachstumsfaktoren
- C** Hämostase blutender Wunden
- D** Die Bestandteile von PROMOGRAN beeinflussen nachweislich Chemotaxis (Kollagen und ORC) und Zellproliferation (ORC). PROMOGRAN besitzt eine ähnliche Aktivität.
- E** Feuchte Wundheilung

Auf der Grundlage der wissenschaftlichen Publikationen und den in unseren Labors erhaltenen Daten gehen wir davon aus, dass der Hauptwirkmechanismus von PROMOGRAN auf seiner Fähigkeit beruht, eine Kollagen-ORC-Matrix zu liefern, die als Gerüst fungiert, das die Proteasen physisch fängt und dadurch die Proteaseaktivität mechanisch moduliert. Dieser Wirkmechanismus erfüllt seine Hauptzwecke nicht durch einen chemischen Prozess im oder auf dem Körper des Menschen oder von Tieren und zur Erfüllung seiner Hauptzwecke ist keine Metabolisierung erforderlich. Die Begründung für unsere Entscheidung finden Sie in den folgenden Abschnitten.

A. Wechselwirkung zwischen PROMOGRAN und Proteasen

Biologische Makromoleküle interagieren über eine Kombination von elektrostatischen, Wasserstoffbrücken- und hydrophoben Bindungen. Bisher kannte man derartige Wechselwirkungen von Protein/Protein- und Protein/Polysaccharidmolekülen.^{34,35}

In unseren Labors durchgeführte Studien haben gezeigt, dass sowohl bovines Kollagen als auch oxidierte Cellulose (ORC) bei einer Inkubation mit Wundflüssigkeit MMPs binden und sie so aus der Lösung entfernen. PROMOGRAN ist eine gefriergetrocknete Matrix aus bovinem Kollagen und oxidiertes regeneriertes Cellulose (ORC). In Laboruntersuchungen wurde nachgewiesen, dass das aus Kollagen und ORC zusammengesetzte Produkt mehr Proteasen bindet, als die einzelnen Bestandteile (Abbildung 1).

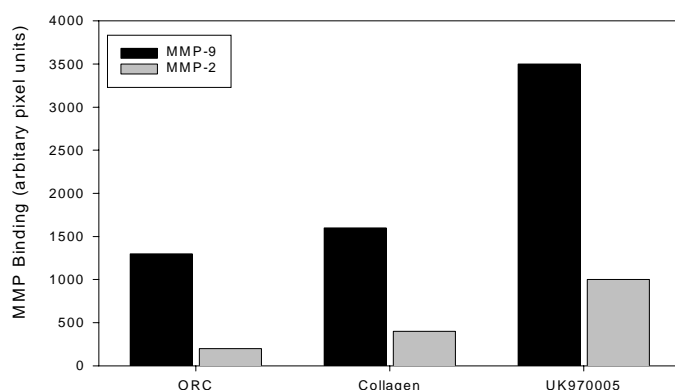


Abbildung 1. Bindung von Matrixmetalloproteasen an PROMOGRAN (Projekt UK970005) und die einzelnen Bestandteile.

Dieses Ergebnis (Abbildung 1) wird auf die physikalische Struktur des Testproduktes und die Tatsache zurückgeführt, dass bei den zusammengesetzten Materialien eine größere Oberfläche für die Bindung von Proteasen zur Verfügung steht. Die gegenwärtige klinische Formel (55% Kollagen / 45% ORC) wurde gewählt, weil damit die MMPs optimal gebunden werden.³⁶

Diese Bindungsstudien machten deutlich, dass Proteasen an PROMOGRAN gebunden werden, wenn überschüssiges Protein (bovines Serumalbumin) vorhanden ist. Daher ist davon auszugehen, dass die Wechselwirkung nicht auf einer unspezifischen Proteinresorption im Material beruht. Nach einer Inkubation von PROMOGRAN mit Wundflüssigkeit aus diabetischem Ulcus kam es zu einer ähnlichen Proteasebindung. Zwar sind die Mechanismen, durch die die MMPs an diese Materialien gebunden werden, noch nicht ausreichend erforscht, aber wir gehen davon aus, dass es sich um eine nichtkovalente Wechselwirkung handelt.³⁷

In-vivo-Studien an einem Modell gestörter Wundheilung zeigten, dass mit PROMOGRAN behandelte Wunden signifikant schneller abheilen als bei alleiniger feuchter Wundbehandlung (Abbildung 2).³⁸

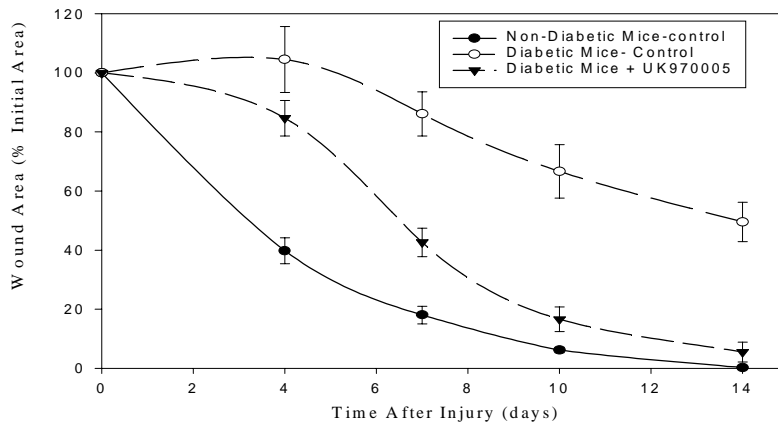


Abbildung 2. Wirkung von PROMOGRAN (Projekt UK970005) auf die Wundverschlussrate bei genetisch diabetischen Mäusen

Während der gesamten Studie wurde Wundflüssigkeit von behandelten und Kontrollwunden entnommen und auf ihren Proteasegehalt hin untersucht. Es zeigte sich, dass die Aktivität von Plasmin, Elastase und MMPs (Abbildung 3) bei den mit PROMOGRAN behandelten Wunden im Vergleich zur Kontrolle signifikant verringert war.³⁹

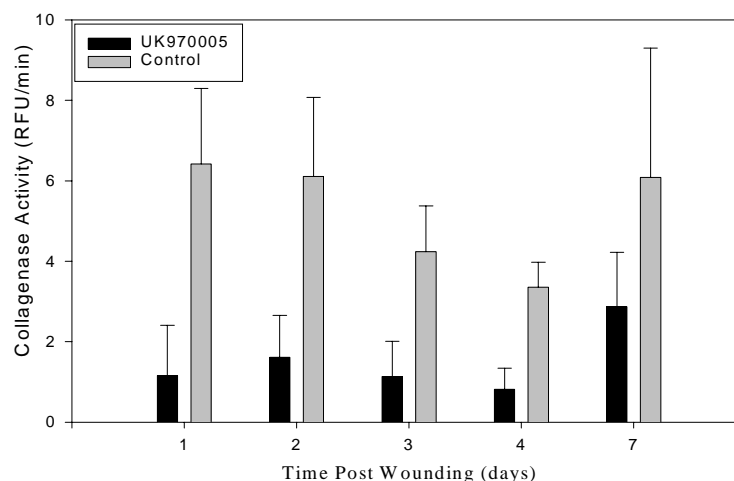


Abbildung 3. Wirkung von PROMOGRAN (Projekt UK970005) auf den Kollagenasegehalt von Wundflüssigkeit in einem gestörten diabetischen Mausmodell.

Möglicherweise ist die in diesem gestörten Modell beobachtete Beschleunigung der Wundheilung auf eine Verringerung der proteasespezifischen Aktivität in der Wundumgebung zurückzuführen. Ähnliche Ergebnisse sind *in vitro* bei einer Elastase-Inaktivierung erzielt worden.

Die Fähigkeit von PROMOGRAN zur Verringerung der Proteaseaktivität wird außerdem durch experimentelle Untersuchungen nahe gelegt, bei denen chronische Wundflüssigkeit aus einer humanen Diabetischer-Fußulcus-Studie verwendet wurde. In dieser Studie wurde die

Proteaseaktivität in diabetischer Wundflüssigkeit vor und nach der Inkubation mit PROMOGRAN bzw. nasser Gaze gemessen. Die Ergebnisse bewiesen, dass eine Inkubation der Flüssigkeit mit PROMOGRAN verglichen mit nasser Gaze zu einer signifikanten Verringerung der Aktivität von Elastase (Abbildung 4), Plasmin und MMP (Abbildung 5) führt.

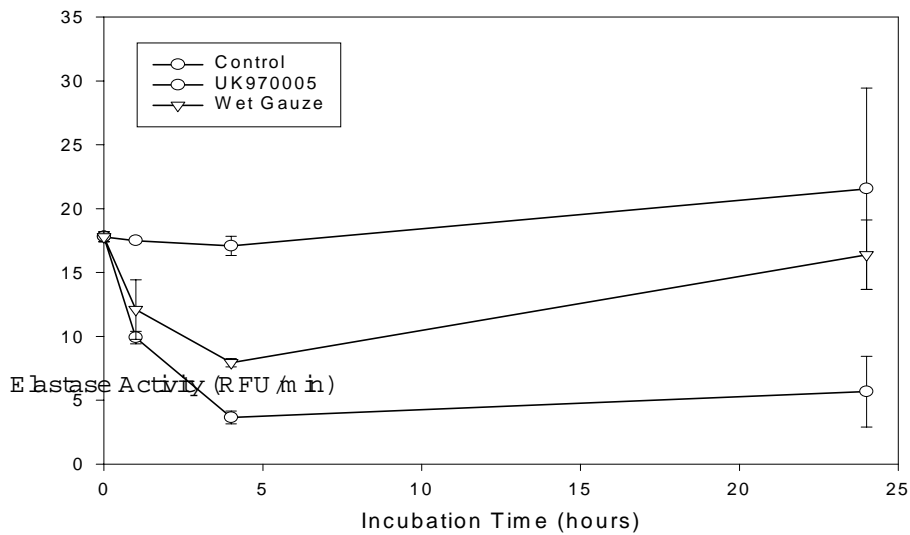


Abbildung 4. Wirkung von PROMOGRAN (UK970005) und nasser Gaze auf die Elastaseaktivität in Wundflüssigkeit aus einem diabetischen Fußulcus

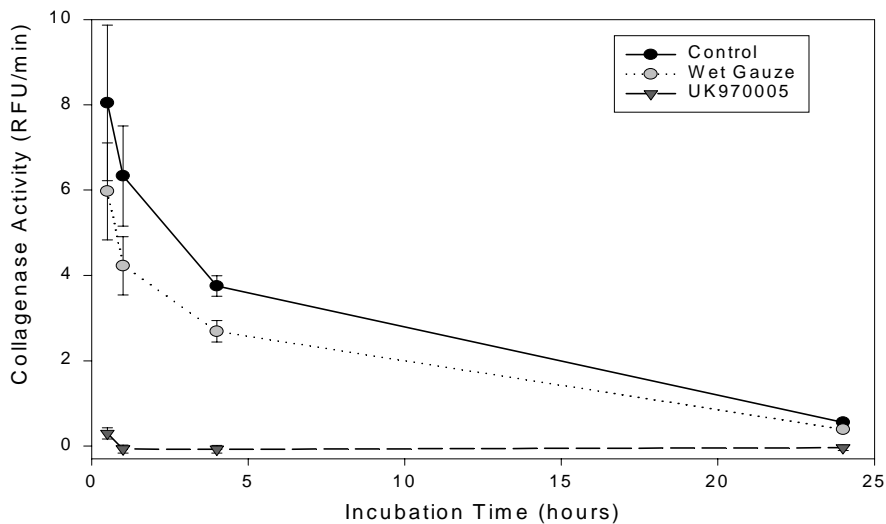


Abbildung 5. Wirkung von PROMOGRAN (UK970005) und nasser Gaze auf die Kollagenaseaktivität in Wundflüssigkeit aus einem diabetischen Fußulcus

Die Tatsache, dass PROMOGRAN Proteasen mit äußerst unterschiedlicher Substratspezifität inaktiviert, legt nahe, dass der Inaktivierungsmechanismus nicht auf das aktive Zentrum ausgerichtet ist. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Proteasen dergestalt an PROMOGRAN gebunden werden, dass der aktive Ort wegen sterischer Hinderung nicht zur Verfügung steht. Dazu trägt auch die Tatsache bei, dass die Kollagenkomponente von PROMOGRAN wahrscheinlich als Substrat für in der Wundflüssigkeit vorhandene Proteasen dient. Zwar ist der Mechanismus der Proteaseinaktivierung noch nicht bekannt, aber er führt insgesamt zu einer Verringerung der proteolytischen Aktivität der chronischen Wundumgebung.

Wie bereits erwähnt führt eine Verringerung des Proteasegehalts chronischer Wundflüssigkeit durch den daraus resultierenden Schutz von in der Wunde vorhandenen stimulierenden Faktoren wahrscheinlich zu einer verbesserten Heilungsrate. Eine Inkubation des Thrombozytenwachstumsfaktors (PDGF) mit Plasmin unter physiologischen Bedingungen führt zu einer Verringerung der biologischen Aktivität des PDGF. Die Inkubation von Plasmin und PDGF bei Vorhandensein von PROMOGRAN kann den Verlust der PDGF-Aktivität verhindern (Abbildung 6). Das weist darauf hin, dass die Bindung und Inaktivierung der Proteasen durch PROMOGRAN wahrscheinlich das in chronischen Wunden vorhandene Ungleichgewicht zwischen Gewebesynthese und -abbau positiv ausgleicht und dadurch zu einer Verbesserung der Heilungsrate chronischer Wunden führt.

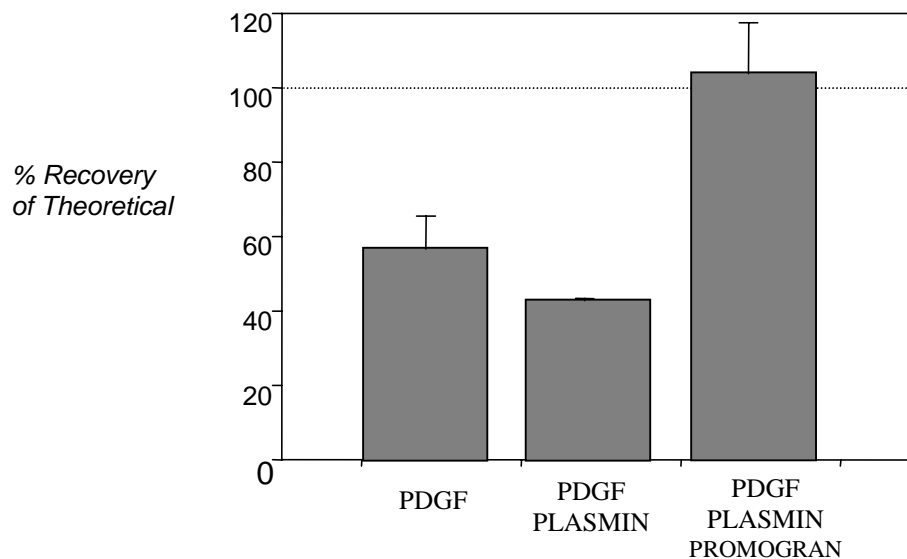


Abbildung 6. Schutz des PDGF vor dem Abbau durch Plasmin durch eine Inkubation mit PROMOGRAN

B. Bindung und Schutz endogener Wachstumsfaktoren durch PROMOGRAN

Wir haben nachgewiesen, dass PROMOGRAN den Thrombozytenwachstumsfaktor (PDGF) bindet, indem er ihn aus der Lösung entfernt und innerhalb der 3D-Matrix physikalisch einlagert.⁴⁰ Der Wachstumsfaktor kann in einer aktiven Form zurückgewonnen werden, wenn man PROMOGRAN unter physiologischen Bedingungen inkubiert, so dass das Material geliert und es zu einer Auflösung kommt. Eine zweite Möglichkeit ist den Verband mit zunehmend stärker konzentrierten Natriumchloridlösungen zu waschen, um den Wachstumsfaktor zu eluieren. Die Bindung zwischen PROMOGRAN und PDGF ist nicht kovalent und unter physiologischen Bedingungen reversibel.

Der isoelektrische Punkt von PDGF liegt bei 10,2. Daher ist PDGF unter physiologischen Bedingungen positiv geladen und reagiert mit dem negativ geladenen ORC. Wir halten dies für die Grundlage des beobachteten physikalischen Einlagerung von PDGF durch PROMOGRAN. Kollagen- und ORC-Materialien binden auch alleine PDGF, aber PROMOGRAN bindet größere Mengen des Wachstumsfaktors als seine beiden Einzelbestandteile.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Wachstumsfaktoren vorübergehend in PROMOGRAN eingelagert werden können, wenn dieses auf eine Wunde appliziert wird, und so vor proteolytischem Abbau geschützt werden können. Allerdings werden sie bei Resorption des Produkts wieder in einer aktiven Form freigesetzt.

C. Wirkung von PROMOGRAN auf die Hämostase

Kollagen- (InstatTM) und ORC-Produkte (SurgicelTM) sind als blutungsstillende Produkte zur Applikation auf blutenden Wunden zugelassen. Daher überrascht es nicht, dass PROMOGRAN, das sich aus Kollagen und ORC zusammensetzt, in einem Schweinemilzhämostasemodell eine ähnliche Wirkung gezeigt hat.⁴¹

D. Wirkung von PROMOGRAN auf Zellproliferation und Chemotaxis

Die Kombination von Kollagen und oxidiert regenerierter Cellulose (ORC) stimuliert nachweislich Chemotaxis und Proliferation von Fibroblasten.^{42,43} Dieses Ergebnis überrascht nicht, da die einzelnen Bestandteile (d. h. Kollagen bzw. ORC) eine ähnliche Wirkung besitzen.

Kollagen wird auf natürliche Weise in kleine Peptide aufgespalten, von denen manche *in vitro* nachweislich die Chemotaxis anregen.^{44,45} Abbauprodukte anderer großer Extrazellulärmatrixmoleküle, wie die aus Laminin, Fibronectin und Elastin gebildeten, besitzen wachstumsfördernde oder chemotaktische Eigenschaften.^{46,47} ORC stimuliert die Fibroblastenchemotaxis und -proliferation. Bei der Formulierung eines möglichen Mechanismus für dieses *in vitro* beobachtete Ergebnis muss spekuliert werden. Ein Mechanismus, der ausgeschlossen werden kann, ist die Fähigkeit von ORC, sich wie Heparin zu verhalten, was seine beschriebene Fähigkeit zur Unterstützung der Bindung von

Wachstumsfaktoren (z.B. grundlegender Fibroblastenwachstumsfaktor [bFGF]) anbelangt. Von Prof. J. Gallagher am Christie Hospital, Manchester, UK, durchgeführte Studien haben gezeigt, dass Heparin und bFGF synergistisch interagieren, um die Zellproliferation zu stimulieren.⁴⁸ Ähnliche, mit ORC und bFGF durchgeführte Studien ergaben dagegen keine Wirkung auf die Zellstimulierung. Das zeigt eindeutig, dass die proliferative Wirkung von ORC auf Hautfibroblasten *in vitro* wahrscheinlich nicht auf einer Modulation der Wachstumsfaktoren beruht.

Es gibt zahlreiche Veröffentlichungen über die Fähigkeit von Polysacchariden zur Stimulierung der Zellfunktion auf anderem Wege. Allerdings wurde eine Aktivierung mitogener Bahnen nachgewiesen, wenn Zellen so inerte Materialien wie Silika aufnehmen.⁴⁹ Der Mechanismus, mit dem sowohl Kollagen- als auch ORC-Abbauprodukte die Zellfunktion *in vitro* stimulieren können, ist nicht bekannt. In den wissenschaftlichen Veröffentlichungen werden verschiedene spezifische Mechanismen beschrieben, mit denen Peptide und Polysaccharide wahrscheinlich die Zellfunktion beeinflussen, aber keiner dieser Mechanismen scheint im vorliegenden Fall in Frage zu kommen. Daher sind wir der Auffassung, dass die bei Kollagen und ORC beobachtete Wirkung auf einen unspezifischen Mechanismus, ähnlich dem bei Silikateilchen beobachteten, zurückzuführen sein muss.

Die Komponenten (Kollagen und ORC) sind Bestandteil vieler gegenwärtig anerkannter Produkte, bei denen keine Nebenwirkungen aufgrund dieser *In-vitro*-Aktivitäten (d.h. Förderung von Wachstum oder Migration der Fibroblasten) beobachtet wurden. Zwar finden diese Aktivitäten auch beim kombinierten Produkt statt, aber es wurde keine weitere Steigerung im Vergleich zu den einzelnen Komponenten nachgewiesen (keine Synergie). Daher sind vom zusammengesetzten Material keine anderen fibroblastenvermittelten Wirkungen zu erwarten, als die bereits für die einzelnen Bestandteile beschriebenen.

E. Fähigkeit von PROMOGRAN zur Gewährleistung eines feuchten Wundheilungsmilieus

Heute wird allgemein anerkannt, dass ein feuchtes Wundheilungsmilieu günstig ist und die Wundheilungsrate beschleunigen kann.⁵⁰ Wir haben nachgewiesen, dass PROMOGRAN auf einer Wunde Wundexsudat absorbiert und geliert. Dieses Gel hält das Wundmilieu feucht.

Literatur

1. <Mast BA, Schultz GS. *Wound Rep Reg* (1996) 4: 411-420
2. Harris IR, Yee KC, Walters CE, Cunliffe WJ, Kearney JN, Wood EJ, Ingham E. *Exper Dermatol* (1995) 4: 342-349
3. Murphy G, Hembry RM, Hughes CE, Fosang AJ, Hardingham TE. *Biochem Soc Trans* (1990) 18: 812-815
4. Ågren MS, Taplin CJ, Woessner JF Jr, Eaglstein WH, Mertz PM. *J Invest Dermatol* (1992) 99: 709-714
5. Mauch C, Kreig T, Bauer EA. *Arch Dermatol Res* (1994) 287: 107-114
6. Vaheri A, Stephens RW, Salonen E-M, Pollanen J, Tapiovaara H. *Cell Differ Dev* (1990) 32: 255-262
7. Cawston TE, Weaver L, Coughlan RJ, Kyle MV, Hazleman BL. *Br J Rheumatol* (1989) 28: 386-392
8. Grinnell F, Ho C-H, Wysocki A. *J Invest Dermatol* (1992) 98: 410-416
9. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. *J Invest Dermatol* (1993) 101: 64-68
10. Schultz GS, Mast BA. *Wounds* (1998) 10 Supplement F: 1F-9F
11. Rogers AA, Burnett S, Moore JC, Shakespeare PG, Chen WYJ. *Wound Rep Reg* (1995) 3: 273-283
12. Stacey MC, Burnand KG, Mahmoud-Alexandroni M, Gaffney PJ, Bhogal BS. *Br J Surg* (1993) 80: 596-599
13. Palolahti M, Lauharanta L, Stephens RW, Kuusela P, Vaheri A. *Exp Dermatol* (1993) 2: 29-37
14. Grinnell F, Zhu M. *J Invest Dermatol* (1996) 106: 335-341
15. Yager DR, Chen SM, Ward SI, Olutoye OO, Diegelmann RF, Cohen IK. *Wound Rep Reg* (1997) 5: 23-32
16. Wlaschek M, Pees D, Achterberg V, Meyer-Ingold W, Scharfetter-Kochanek K. *Br J Dermatol* (1997) 137: 646-647
17. Bullen EC, Longaker MT, Updike DL, Benton R, Ladin D, Hou Z, Howard EW. *J Invest Dermatol* (1995) 104: 236-240
18. Rao CN, Ladin DA, Liu YY, Chilukuri K, Hou ZZ, Woodley DT. *J Invest Dermatol* (1995) 105: 572-578
19. Kirsner RS, Katz MH, Eaglstein WH, Falanga V. *Wounds* (1993) 3: 122-128
20. Alper JC, Tibbets LL, Sarazan AA. *J Invest Dermatol* (1985) 84: 513-515
21. Bucalo B, Eaglstein W, Falanga V. *Wound Rep Reg* (1993) 1: 181-186
22. Katz MH, Alvarez AF, Kersner RS, Eaglstein W, Falanga V. *J Am Acad Dermatol* (1991) 25: 1054-1058
23. Schultz G, Bennett N, Rotatori S, Macaully S, Moser M. *Wound Rep Reg* (1993) 1: 124
24. Meyer-Ingold W. *Trends Biotechnol* (1993) 11: 387-392
25. Tarnuzzer RW, Schultz GS. *Wound Rep Reg* (1996) 4: 321-325
26. Broadley KN, Aquino AM, Hicks B, Ditesheim JA, McGee GS, Demetriou AA, Woodward SC, Davidson JM. *Biotechnol Ther* (1989) 1: 55-68
27. Greenhalgh DG, Hummel RP, Albertson S, Breeden MP. *Wound Rep Reg* (1993) 1: 69-81
28. Mustoe TA, Purdy J, Gramates P, Deuel TF, Thomason A, Pierce GF. *Am J Surg* (1989) 158: 345-350
29. LeGrand EK, Niciporciukas MC, Donetz AP, Dow T, Kiorpes TC. *Wounds* (1995) 7: 78-89
30. Mellin TN, Cashen DE, Ronan JJ, Murphy BS, DiSalvo J, Thomas KA. *J Invest Dermatol* (1995) 104: 850-855
31. Brantigan CO. *Wounds* (1996) 8: 78-90
32. Robson MC. *Wound Rep Reg* (1997) 5: 12-17
33. Falanga V. *J Dermatol* (1992) 19: 667-672
34. Tolstoguzov VB. *Funct. Prop. Food* (1986) 12, 387-412
35. Lemieux RU. *Carbohydrate Research* (1988) 178, 293-297
36. Wound Care Research Group Report 405. Binding of Proteases to PROMOGRAN
37. Wound Care Research Group Report 389. The binding and inactivation of matrix metalloproteases by Collagen/ORC

38. Wound Care Research Group Report 402. The effect of collagen/ORC freeze-dried sponges on the rate of healing in a full thickness excisional wound healing model (db/db mice)
39. Wound Healing Technology Resource Center Report W96022. The effect of collagen/ORC sponge dressing and CMC-ORC gel on the rate and quality of healing of full thickness excisional wounds in diabetic mice and their effect on the wound environment
40. Wound Care Research Group Report 387. The binding affinity of collagen/ORC freeze dried sponges for PDGF
41. Wound Care Research Group Report 407. An evaluation of the hemostatic properties of PROMOGRAN using the swine splenic model.
42. Wound Care Research Group Report 391. Proliferative effect of collagen/ORC freeze dried sponges on dermal fibroblasts
43. Wound Care Research Group Report 406 Chemotaxis assays of prototype dressing
44. Broadley K, Hamilton C. US Patent Application 09/007,555
45. Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH. *PNAS:USA* (1978) 75: 871-875
46. Geesin JC, Brown LJ, Liu Z, Berg RA. *J Biomed Mater Res* (1996) 33, 1-8
47. Glasgold AI, Silver FH. eds. CRC Press: Boca Raton (1991) pp. 7-27
48. Wound Care Research Group Report 410. A comparison of between ORC and heparin like molecules and their ability to modulate the activity of FGF
49. Cho YJ, Seo MS, Kim JK, Lim Y, Chae G, Ha KS, Lee KH. *Biochem Biophys Res Commun* (1999) 262:708-712,
50. Winter GD. *Nature* (1962) 193: 293-294>

Text Abbildungen:

Abb. 1: MMP-Bindung (willkürliche Pixeleinheiten), ORC, Kollagen; UK970005

Abb. 2 *vertikal*: Wundfläche (% ursprüngliche Fläche)
horizontal: Zeit nach Verletzung (Tage)
kleiner Kasten: nichtdiabetische Mäuse - Kontrolle
 diabetische Mäuse - Kontrolle
 diabetische Mäuse + UK970005

Abb. 3 *vertikal*: Kollagenaseaktivität (RFU/min)
horizontal: Zeit nach Verletzung (Tage)
kleiner Kasten: UK970005
 Kontrolle

Abb. 4 *vertikal*: Elastaseaktivität (RFU/min)
horizontal: Inkubationszeit (Stunden)
kleiner Kasten: Kontrolle
 UK970005
 Nasse Gaze

Abb. 5 *vertikal*: Kollagenaseaktivität (RFU/min)
horizontal: Inkubationszeit (Stunden)
kleiner Kasten: Kontrolle
 Nasse Gaze
 UK970005

[Zurück zur Übersicht](#)

[Zurück zum Inhaltsverzeichnis](#)

