

Aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

Vergleichende Analyse des pH-Wertes akuter und chronischer Wunden (Wound-pH)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Mareike Dorothea Witte geb. Matthias
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Markus Wagenhäuser

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Maximilian Philipp Scherner

Lotta und Pepe
Oma

Auflistung der Publikationen

Witte M, Ertas N, Dissemond J, Garabet W, Hovhannisyan M, Wolters K, Stuermer EK, Schelzig H, Wagenhäuser M, Rembe JD. Evaluation of pH and temperature measurements in wounds reveals a more acidic micro-environment in acute and healing wounds – a multi-center, prospective, observational cohort study. *In preparation* (2025)

Zusammenfassung

Diverse Entitäten von Wunden spielen im medizinischen und speziell chirurgischen Alltag eine große Rolle und bedürfen einer aufwändigen und komplexen Zuwendung sowohl im stationären Setting als auch in der ambulanten Nachsorge. Es besteht weltweit ein hoher Versorgungsaufwand hinsichtlich Diagnostik und Therapie akuter und chronischer Wunden. Der Einfluss des pH-Wertes auf die Wundheilung und auch der pH-Wert als potenzieller prognostischer Parameter wurden in den vergangenen Jahren bereits beginnend untersucht und in der Literatur beschrieben. Diese postuliert, dass ein azidotischer pH-Wert während einer akuten Wundheilung vorherrscht und somit mit einer besseren Heilungstendenz assoziiert ist. Ein klares Muster für das Gesamtkonzept der Wundheilung hinsichtlich des pH-Wertes konnte jedoch bisher nicht identifiziert werden. Ziel dieser Arbeit war es, epidemiologische Daten hinsichtlich des Stellenwertes von pH- und Temperaturwert in der Diagnostik und Therapie von Wunden zu gewinnen. Es erfolgte somit im Rahmen einer prospektiven, longitudinalen, epidemiologischen Observationsstudie, welche multizentrisch durchgeführt wurde, die Erhebung von pH- und Temperaturwerten mittels „NAWA Wund pH-Meter TR26“. Die Datenerhebung erfolgte bei akuten und chronischen Wunden, heilenden und nicht heilenden Wunden, kolonisierten und nicht kolonisierten Wunden sowie bei verschiedenen Wundentitäten und in unterschiedlichen Phasen der Wundheilung. Hinsichtlich der pH-Wert-Messungen bestätigte sich eine Assoziation von azidotischen Werten mit einer verbesserten Wundheilung. Diese zeigte sich im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden, heilenden und nicht heilenden Wunden als auch in den verschiedenen Stadien der Wundheilung. Zudem zeigten Messwerte aus den verschiedenen Lokalisationen einer Wunde signifikant unterschiedliche pH-Werte zueinander, welche die Schlussfolgerung zulässt, dass der pH-Wert einer Wunde potentiell als diagnostischer prädiktiver Marker Anwendung finden kann. Die analoge Messung der Temperaturwerte ergab in unseren Ergebnissen keine richtungsweisenden Daten. Unter Berücksichtigung gewisser Limitationen unserer Studie leistet sie einen zielführenden Beitrag hinsichtlich des pH-Wertes und dessen Bedeutung in der Wundheilung. Zudem können hieraus ableitbare, potentielle Studien in Zukunft weitere Erkenntnisse auch hinsichtlich spezifischer Lokaltherapien erbringen.

Abstract

Various entities of wounds play a significant role in medical and, specifically, surgical practice and require extensive and complex attention, both in the inpatient setting and during outpatient follow-up care. There is a high demand worldwide for the diagnosis and treatment of acute and chronic wounds. The influence of pH value on wound healing and pH value as a potential prognostic parameter have been investigated in recent years and described in the literature. It has been postulated that an acidic pH value prevails during acute wound healing and is thus associated with better healing tendencies. However, a clear pattern for the overall concept of wound healing in relation to pH has not yet been identified. The aim of this study was to collect epidemiological data regarding the significance of pH and temperature values in the diagnosis and treatment of wounds. Thus, as part of a prospective, longitudinal, epidemiological observational study conducted at multiple centers, pH and temperature values were measured using the "NAWA Wound pH-Meter TR26". Data collection took place for acute and chronic wounds, healing and non-healing wounds, colonized and non-colonized wounds, as well as various wound entities at different stages of wound healing. Regarding pH measurements, an association was confirmed between acidic values and improved wound healing. This was evident in comparisons between acute and chronic wounds, healing and non-healing wounds, and across different stages of wound healing. Furthermore, measurements from various locations on a wound showed significantly different pH values, suggesting that the pH value of a wound could potentially serve as a diagnostic predictive marker. The analogous measurement of temperature values did not provide any conclusive findings in our results. Considering some limitations of our study, it provides a meaningful contribution to understanding the role of pH in wound healing. Additionally, potential follow-up studies derived from these findings could offer further insights, particularly with respect to specific local treatments.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
AVU	Arteriovenöses Ulcus
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
KOL	kolonisiert
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DEK	Dekubitus
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
EPIT	Epithelisierung
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2
GRAN	Granulation
ggf.	gegebenenfalls
Heal	heilend
HUKW	Helios Universitätsklinikum Wuppertal
ICW	Initiative Chronischer Wunden e.V.
INFE	Infektion
INFL	Inflammation
ISFET	ionensensitiver Feldeffekttransistor
KI	Konfidenzintervall
MD	Median
M	Mean
NaCl	Natriumchlorid-Lösung
Non-KOL	nicht-kolonisiert
Ns	nicht signifikant
o.g.	oben genannt
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
SD	Standart Deviation
Sec	Sekunde
SONST	Sonstiges

TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
UMV	Ulcus cruris venosum
UTN	Universal Trial Number
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vs	versus
WHO	World Health Organisation
WHD	(post-surgical) wound healing disorder
z.B.	zum Beispiel
v.a.	vor allem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Wunden	1
1.1.1	Chronische Wunden	1
1.1.2	Häufige Ursachen chronischer Wunden / Wunden in der Gefäßchirurgie	3
1.1.3	Akute Wunden	4
1.2	Wundheilung und Geweberegeneration	4
1.2.1	Phasen der Wundheilung	4
1.2.1.1	Exsudationsphase	5
1.2.1.2	Proliferationsphase	6
1.2.1.3	Regenerationsphase	6
1.2.2	Wundheilungsstörungen	7
1.3	Der pH-Wert	8
1.3.1	Allgemeines	8
1.3.2	Der pH-Wert der Haut/Bedeutung des pH-Wertes der Haut	9
1.3.3	Der pH-Wert und die Wundinfektion	11
1.4	Die Rolle der Temperatur während der Geweberegeneration	12
1.5	Lokale Wundtherapie/Wundauflagen	13
1.6	Ziele der Arbeit/Fragestellung	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Studiendesign	16
2.2	Datenerhebung	17
2.2.1	Epidemiologische Daten	17
2.2.2	Ablauf der Messungen/Erhebung der Parameter pH-Wert und Temperatur	18
2.2.2.1	Das NAWA Wund pH-Meter	20
2.3	Statistische Auswertung	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Demographische Daten	23
3.2	Ergebnisse pH-Werte	29
3.2.1	pH-Werte im Vergleich zwischen Wundentitäten	29
3.2.2	Ergebnisse pH-Werte in akuten und chronischen Wunden im Vergleich	31
3.2.3	pH-Werte verschiedener Wundbereiche im Vergleich	35

3.2.4	pH-Werte heilender und nicht-heilender Wunden im Vergleich _____	36
3.2.5	pH-Werte kolonisierter und nicht-kolonisierter Wunden im Vergleich _____	39
3.2.6	pH-Werte in Abhängigkeit der Wundheilungsphase _____	41
3.3	Ergebnisse Temperatur _____	45
3.3.1	Temperaturwerte im Vergleich zwischen Wundentitäten _____	45
3.3.2	Temperaturwerte in akuten und chronischen Wunden im Vergleich _____	48
3.3.3	Temperaturwerte verschiedener Wundbereiche im Vergleich _____	51
3.3.4	Temperaturwerte heilender und nicht-heilender Wunden im Vergleich _____	52
3.3.5	Temperaturwerte kolonisierter und nicht-kolonisierter chronischer Wunden im Vergleich _____	55
3.3.6	Temperaturwerte in Abhängigkeit der Wundheilungsphase _____	57
3.4	Messungen des pH-Wert und der Temperatur im Zeitverlauf der Wundheilung _	59
4	Diskussion _____	65
5	Literaturverzeichnis _____	81
6	Anhang _____	85
7	Danksagung _____	

1 Einleitung

1.1 Wunden

Die Entstehung einer Wunde kann auf viele unterschiedliche Ursachen zurückgeführt werden. So können sowohl lokale Schäden wie operative Eingriffe oder traumatische Ursachen als auch systemische Erkrankungen die Entstehung einer Wunde begründen oder begünstigen. Nach Daum et al. wird die Wunde definiert als „Trennung des Gewebezusammenhangs an äußeren oder inneren Körperoberflächen mit oder ohne Gewebeverlust, oft verbunden mit einer Funktionseinschränkung“ [1].

Die Einteilung erfolgt grundsätzlich in akute und chronische Wunden, welche über die Dauer der Heilungsphase definiert wird [2].

Insbesondere chronischen Wunden liegt oftmals eine Gefäßerkrankung zugrunde [3]. Die Diagnostik und adäquate Therapie dieser Wunden nimmt bei steigender Inzidenz einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag ein, und stellt eine wachsende sozioökonomische Belastung dar [4].

1.1.1 Chronische Wunden

Als chronische Wunde bezeichnet man einen Defekt des Gewebes bzw. den Integritätsverlust der Haut und ggf. der darunter liegenden Strukturen, der zumeist nach stattgehabtem Trauma auftritt und eine inadäquate Wundheilung zeigt. Diese verzögerte Wundheilung tritt trotz angemessener medizinischer Wundversorgung auf und erstreckt sich über einen Zeitraum von länger als 8 Wochen.

Häufige Ursachen für die Chronifizierung einer Wunde sind eine Minderperfusion, lokale und systemische Infektionen, Diabetes mellitus, Störungen des Immunsystems, inadäquate Druckentlastung (z.B. bei Immobilität) oder eine chronisch venöse Insuffizienz. Im Umkehrschluss gilt es anzumerken, dass aufgrund der bereits genannten klassischen Grunderkrankungen die zeitliche Definition einer chronischen Wunde relativ zu sehen ist. Besteht eine Wunde, deren Wundheilung eine zwingende Therapie der Grunderkrankung erfordert, gilt auch diese als chronisch anzusehen [5].

Die Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden stellt sowohl in Deutschland als auch weltweit eine Herausforderung für das medizinische Versorgungssystem dar. Ihr Bedarf in Bezug auf Diagnostik, Therapie und Versorgungsaufwand ist hoch und

die notwendigen Ressourcen zur Gewährleistung einer adäquaten Versorgung sind nicht immer ausreichend. Hinzu kommt die ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität bei betroffenen PatientInnen [6].

Die epidemiologische Datenlage chronischer Wunden ist schwierig einzuordnen. In bisher ausgewerteten Studien ergaben sich große Unterschiede hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz. Es liegen bisher keine festgelegten Kriterien zur Datenerfassung vor. Bei der Identifizierung chronischer Wunden gelten vor allem falsch kodierte Diagnosen sowie fehlende Berücksichtigung von Verordnungen als Störfaktor bei der Erhebung epidemiologischer Daten. Im Jahre 2007 wurde die Prävalenz der Menschen mit chronischen Wunden vom Bundesverband Medizintechnologie in Deutschland auf ca. 4 Millionen geschätzt [7]. Analysen von Daten einer deutschen gesetzlichen Krankenversicherung aus den Jahren 2010-2012 ergaben 786.407 prävalente Fälle von chronischen Wunden pro Jahr, wovon sich 326.334 einer medizinischen Wundbehandlung unterzogen. Tendenziell treten chronische Wunden in Deutschland jährlich mit zunehmender Häufigkeit auf [8].

Andere Erhebungen zur Epidemiologie chronischer Wunden ergeben breiter gefächerte Daten. In unterschiedlichen Veröffentlichungen von 2015 geht man davon aus, dass in Deutschland ca. 3-10% der Gesamtbevölkerung eine chronische oder nicht heilende Wunde aufweisen [9]. Auch Prävalenzwerte von 0,4% oder 890.000 werden, abhängig von der hinzugezogenen Datenauswertung, aufgeführt.

Die Datenerhebung wird unter anderem auch durch die Heterogenität der kausalen Zusammenhänge in chronischen Wunden erklärbar. Da wie oben bereits angeführt nicht eine einzelne Ursache für alle chronischen Wunden besteht, sondern multiple Grunderkrankungen zur Entwicklung beitragen können, bzw. eine chronische Wundentstehung begünstigen, kommt es hier häufig zu Überschneidungen. Insgesamt werden eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz chronischer Wunden bei PatientInnen beobachtet. Dieser Trend wird überwiegend der zunehmend älteren Bevölkerungsstruktur und der Zunahme ursächlicher und kontribuierender Erkrankungen in industriellen Nationen zugeschrieben. Sogenannte „Life-style“ Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und Arteriosklerose sind hier wesentliche Treiber [10].

1.1.2 Häufige Ursachen chronischer Wunden / Wunden in der Gefäßchirurgie

Ein häufiges Krankheitsbild mit Zunahme der Prävalenz im Alter stellt die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) dar. Die Gesamtprävalenz der pAVK liegt bei 3-10% und steigt bei den über 70-Jährigen auf 15-20% an. Nach entsprechenden Schätzmethode sind über 202 Millionen Menschen global von der pAVK betroffen [11]. Große Bedeutung im Kontext der chronischen Wunden findet das Stadium IV nach Fontaine, gekennzeichnet durch das Vorliegen einer Ulzeration oder Gangrän. Arterielle Ulzerationen sind in 4-30% der Fälle die Ursache chronischer Wunden [12].

Als weitere relevante Entität der chronischen Wunden muss das Ulcus cruris venosum (UCV) genannt werden. Mit 57-80% stellt es die häufigste Ursache aller chronischen Wunden dar [12]. Die Prävalenz der venösen Ulzerationen wurde Ende der 70er Jahre mit 2% angegeben. Jüngere Studien aus den Jahren 2000-2002 beschreiben eine weiterhin hohe Prävalenz von 0,2% der Gesamtbevölkerung. Die Anzahl der als schwer beschriebenen Ausprägungen zeigt sich jedoch rückläufig. Erwähnenswert ist eine sehr hohe Rezidivquote mit bis zu 70% [13].

Mit einer Prävalenz des diabetischen Fußsyndrom (DFS) von 2-10 % bei allen an Diabetes mellitus Erkrankten und einer steigenden Tendenz, bildet das DFS eine weitere relevante Ursache für Wundheilungsstörungen. Insgesamt leben hier ca. 8 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus [14, 15].

Dekubitus, definiert als „lokal begrenzte Schädigung der Haut und/oder des darunterliegenden Gewebes, in der Regel über knöchernen Vorsprüngen, infolge von Druck oder von Druck in Kombination mit Scherkräften [...]“ [16] gelten mit einer internationalen Inzidenz zwischen 5,7 und 21,2% ebenfalls zu den nennenswerten Ursachen der Wundheilungsstörungen. Die Prävalenz des Dekubitus in Deutschland schwankt zwischen 2% und 4%. Die erhobenen Daten stammen dabei überwiegend aus dem stationären Krankenhausbereich und der Langzeitpflege in Deutschland [17].

Das arterio-venöse Ulcus (AVU) bezeichnet eine Ulzeration, der sowohl relevante arterielle (pAVK) als auch venöse Pathologien (CVI) zugrunde liegen [18]. Auf Grund der gemischten Ätiologie ist die epidemiologische Datenlage erschwert zu beurteilen. 20% aller Patienten mit Ulcus cruris leiden ebenfalls an einer relevanten pAVK derselben Extremität. Tendenziell gilt die Prävalenz der gemischten Ulzerationen als steigend. Ursächlich hierfür ist a.e. die zunehmende Lebenserwartung der

Bevölkerung, denn hiermit steigt ebenfalls die Prävalenz der zugrundeliegenden pAVK ebenso wie der CVI deutlich an. Besonderes Augenmerk gilt der diffizilen Therapie und der erhöhten Rezidivrate des AVU [19].

Zuletzt sollten die postoperativen Wundheilungsstörungen genannt werden, die durch notwendige chirurgische Eingriffe entstehen. Hierzu zählen die mechanische Dehiszenz, Hämatombildung, Lymphfisteln und vor allem postoperative Wundinfektionen [20]. Je nach Ausprägung kann sich hier eine Chronifizierung aus der verzögerten Wundheilung entwickeln. Die Inzidenz nach gefäßchirurgischen Eingriffen liegt zwischen 8 und 11% [21].

1.1.3 Akute Wunden

Akute Wunden bezeichnen Wunden nach z.B. Verbrennungen, sonstigen traumatischen Verletzungen oder chirurgisch entstandene Wunden, die eine adäquate und zeitlich reibungslose Wundheilung zeigen. Sie werden definiert als Wunden, die erwartungsgemäß und ohne lokalen oder systemischen Störfaktor heilen. In der Regel durchlaufen diese Wunden „einen geordneten und rechtzeitigen Reparaturprozess, der zu einer nachhaltigen Wiederherstellung der anatomischen und funktionellen Integrität führt.“ Die Abheilung erfolgt in der Regel binnen 2-3 Wochen, in Abhängigkeit des Ausmaßes der Wunde auch länger möglich [22].

1.2 Wundheilung und Geweberegeneration

1.2.1 Phasen der Wundheilung

Die Wundheilung ist ein komplexer Prozess, der sich in verschiedene, aufeinander folgende Phasen aufteilen lässt. Ziel des Prozesses ist die Reparatur des Gewebes, welche schrittweise die ursprüngliche Funktion und Integrität wiederherstellt oder einen narbigen Ersatz produziert. Den Verlauf der Wundheilung kann man übergeordnet in drei Phasen unterteilen (Abb. 1): die Exsudationsphase (Inflammation/Reinigung), die Proliferationsphase (Granulation) und die Regenerationsphase (Epithelisierung). Diese Phasen können zeitlich überlappend auftreten [23].

1.2.1.1 Exsudationsphase

Die Exsudationsphase beginnt umgehend nach dem zur Wunde führenden Ereignis und dauert physiologisch nur wenige Tage. Die Verletzung geht hierbei üblicherweise über die Epidermis hinaus. Ziel dieser ersten Phase ist initial eine Blutstillung, also Hämostase zu erreichen, welche durch eine Vasokonstriktion und Fibrinbildung durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade erreicht werden soll. Es erfolgt die Freisetzung von unterschiedlichen Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF, PDGF, TGF- β) aus den, in der initialen Phase dominanten, Thrombozyten.

Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) spielt eine entscheidende Rolle in der Angiogenese und erhöht die Gefäßpermeabilität, wodurch die Versorgung mit Sauerstoff- und Nährstoffen im Gewebe gewährleistet wird [24, 25]. Der Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von Zellproliferation und Zellmigration. Er fördert die Zellteilung und das Wachstum, insbesondere von Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen, wodurch die Reparatur und Regeneration von Gewebe unterstützt wird. Die Migration von Zellen zu destruierten Strukturen wird durch den PDGF stimuliert. Durch die Anregung der Migration und Proliferation von Fibroblasten, welche wiederum für die Bildung von Kollagen und extrazellulärer Matrix verantwortlich sind, spielt der PDGF eine Schlüsselrolle in der Wundheilung.

Eine der Hauptfunktionen des Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) besteht bezüglich Gewebereparatur und Wundheilung ebenfalls in der Förderung der Bildung von Kollagen und extrazellulärer Matrix als starker Fibrogenese-Faktor. Vor allem bei chronischen Wunden oder auch Verbrennungen stellt der TGF- β einen zentralen Mediator dar, der die Matrixbildung und das Narbenwachstum steuert [26].

Es erfolgt zudem während der Exsudationsphase die Reinigung der Wunde von z.B. Fremdkörpern oder Debris durch Phagozytose und Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies durch gewebständige und einwandernde Immunzellen wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten. Hierdurch können eingedrungene Mikroorganismen abgewehrt werden [7]. Die neutrophilen Granulozyten werden aus geschädigten Gefäßen rekrutiert und durch Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) sowie bakterielle Endotoxine wie Lipopolysaccharid angelockt [27].

Klinisch geht die Exsudationsphase gegebenenfalls mit einer lokalen Schwellung, Rötung und/oder Überwärmung im Sinne einer zielgerichteten entzündlichen Reaktion

einher. Diese wird im kurzfristigen Verlauf durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität begünstigt.

1.2.1.2 Proliferationsphase

Die Proliferationsphase oder auch Granulationsphase genannt, beginnt nach ca. drei Tagen und kann mehrere Wochen andauern. Das Ziel dieser Phase in der Wundheilung ist die Bildung von neuem Gewebe zur Defektfüllung. Hier ist eine adäquate (Neo-)Angiogenese notwendig, um die enzymatischen Vorgänge aufrechtzuerhalten, eine Einwanderung relevanter Zellen zu ermöglichen und die Nutrition der neu gebildeten extrazellulären Matrix zu unterstützen. Der Abbau von nekrotischem Gewebe einerseits sowie die Neubildung von Granulationsgewebe andererseits verlaufen parallel. Besonders nennenswerte Mediatoren in dieser Phase sind der oben bereits beschriebene VEGF sowie PDGF- β und der Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2). Der FGF-2 spielt ebenfalls eine große Rolle hinsichtlich Zellproliferation- und migration, Differenzierung und Angiogenese. Eine zentrale Rolle in der Wundheilung spielt der FGF-2 indem er die Migration und Proliferation von Fibroblasten fördert und somit ebenfalls für die Bildung von Kollagen verantwortlich ist. Durch Fibroblastenproliferation, Produktion von Kollagenase und Fibronectin wird eine signifikante Zunahme der Zellzahl sowie des neu-gebildeten Bindegewebes erreicht [28]. Die Funktion der Fibroblasten besteht in der Produktion der extrazellulären Matrix als strukturelles Gerüst des Gewebes. Diese enthält hauptsächlich Kollagen. Die Matrixproduktion führt zur Gewebestabilität. Im Rahmen der Wundheilung werden Fibroblasten bei einer Verletzung oder Gewebeschädigung aktiviert. Sie spielen hier eine wesentliche Rolle bei der Geweberegeneration und Reparatur. Oft erfolgt eine Differenzierung der Fibroblasten in Myofibroblasten, welche durch ihre kontraktile Funktion zur Wundkontraktion beitragen und somit den Heilungsprozess beschleunigen [29, 30].

1.2.1.3 Regenerationsphase

Die dritte und letzte Phase der Wundheilung, die Regenerationsphase oder auch Epithelisierungsphase genannt, hat schlussendlich die vollständige Wiederherstellung („restitutio ad integrum“) bzw. den narbigen Gewebersatz zum Ziel. Sie beginnt Wochen bis Monate nach der Wundentstehung und kann bei chronischen Verläufen

mehrere Jahre andauern. Der narbige Umbau entsteht hier durch Fibrozyten, Myofibroblasten sowie Keratinozyten.

Als Fibrozyten bezeichnet man die ruhende, inaktive Form der Fibroblasten. Sie tragen vor allem zur Erhaltung der Gewebestruktur bei und werden nur im Falle einer Gewebeerletzung oder chronischen Belastung z.B. durch die genannten Wachstumsfaktoren (u.a. TGF- β , PDGF, FGF) aktiviert [31].

Ausgehend vom Wundrand entsteht durch Mitose und Zelldifferenzierung die Wiederherstellung der epithelialen Barriere durch die Neubildung einer bedeckenden Keratinozytenschicht.

Durch Kontraktion sowie eine Reduktion der Hydratation und Perfusion nimmt das Gewebe an Elastizität ab und es entsteht letztendlich der Verschluss der Wunde durch Narbengewebe [1].

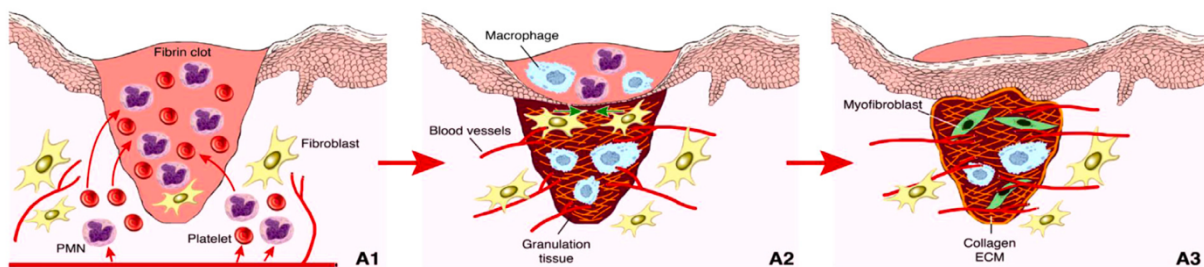


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wundheilungsphasen nach Greaves et al. [29]. A1 – Exsudationsphase, A2 – Granulations-/Proliferationsphase, A3 – Regenerations-/Epithelisierungsphase.

1.2.2 Wundheilungsstörungen

Die zuvor beschriebenen Phasen der Wundheilung bis zum Erreichen der vollständigen Wiederherstellung können durch verschiedene Faktoren gestört oder beeinflusst werden. Die Ursachen dafür sind vielfältig [27].

Zu nennen sind hier zum einen lokale Perfusionsdefizite, die zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen führen können. Als häufige zugrundeliegende Erkrankungen sind hier die periphere arterielle Verschlusskrankheit und Diabetes mellitus aufzuführen. Störungen des Immunsystems, Medikamenteneinnahme, Ernährungsmangel, Adipositas, Nikotinabusus sowie fortgeschrittenes Alter müssen ebenfalls zu den potentiellen Ursachen der gestörten oder verlängerten Wundheilung gezählt werden [32].

Die bisher genannten Ursachen sind als systemische Faktoren der gestörten Wundheilung anzusehen. Demgegenüber stehen lokale Störfaktoren im

Zusammenhang mit Wundheilungsstörungen. Hierzu zählen unter anderem Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze, die lokale Entzündungsreaktionen hervorrufen und die Proliferation von neuem Gewebe stören. Außerdem zählen eine Hypergranulation, Wund-/Nahtdehiszenz sowie Ödeme oder Hämatome zu den lokalen Störfaktoren.

Generell resultieren lokale sowie systemische Störfaktoren im Rahmen von Wundheilungsstörungen in Dysbalancen in den beschriebenen regenerativen Prozessen. Hierbei kommt es durch rezidivierende lokale Interferenz (z.B. durch wiederkehrende Infektionen, mechanische Reize, Manipulation oder nutritive Defizite) zu einer prolongierten Inflammation, Verschiebung des biochemischen Milieus hin zu einem destruktiven Milieu mit erhöhter Anzahl abbauender Proteasen, großen Mengen reaktiver Sauerstoffspezies und einem sich selbst unterhaltenden anti-regenerativen Milieu [33]. Wechselwirkungen zwischen auslösenden Reizen (wie mikrobieller Infektion) und resultierender Störung des Milieus (pro-proteolytisch, prolongiert inflammatorisch) bedingen unter anderen eine wechselseitige Beeinflussung des pH-Wertes mit Verschiebung des Gleichgewichts und hierdurch wiederum einer Aufrechterhaltung des destruktiven Milieus inklusive eines veränderten pH-Status [34]. Dabei benötigen multiple biologische Prozesse ein spezifisches pH-Optimum, welches im Falle des desregulierten lokalen Milieus nicht mehr gegeben ist [35].

1.3 Der pH-Wert

1.3.1 Allgemeines

Der pH-Wert ist definiert als Maß für die saure bzw. basische Wirkung einer wässrigen Lösung. Er ist der negative dekadische Logarithmus der Oxoniumionen-Aktivität. Der Begriff des pH-Wert leitet sich von pondus Hydrogenii oder potentia Hydrogenii (lat. pondus, n. = Gewicht; potentia, f. = Kraft; hydrogenium, n. = Wasserstoff) ab. Für reines Wasser oder verdünnte Lösungen bei 25°C entspricht der pH-Wert < 7 einer Lösung mit saurer Wirkung, ein pH-Wert = 7 entspricht einer neutralen Lösung und ein pH-Wert > 7 entsprechend einer Lösung mit basischer Wirkung. Die ursprüngliche Definition stammt von Sørensen aus dem Jahr 1909 [36, 37].

In menschlichen Organen variiert der pH-Wert zwischen 1 und 8 mit einer strengen Regulierung im Blut und im Epithel von Barriereorganen wie dem Stratum corneum der Haut.

Eine relevante Größe nimmt der pH-Wert im Blut und der Zellflüssigkeit des menschlichen Körpers ein. Besonders hervorzuheben ist die starke Wechselwirkung zwischen pH-Wert und dem Hämoglobin-Wert. Je geringer der pH-Wert, desto weniger Sauerstoff kann vom Hämoglobin gebunden werden und umgekehrt. Der pH-Wert im menschlichen Blut liegt optimalerweise bei 7,40 mit einem tolerablen Normbereich von 7,35 – 7,45 [38]. In Bezug auf den Blut-pH Wert spricht man unterhalb eines pH von 7,35 von einem sauren pH, oberhalb von 7,45 von einem basischen pH. Werte unter 6,8 und über 7,8 sind im Falle des Blut-pH bereits so extrem verändert, dass sie vital gefährdend sind.

Der pH-Wert im menschlichen Organismus wird beeinflusst von und bildet ein komplexes Gleichgewicht mit im Blut befindlichen Proteinen, Salzen und den Blutgasen [39]. Für verschiedene lebenswichtige biomolekulare Prozesse sowie für die Aktivität gewisser humaner, aber auch mikrobieller Enzyme existieren sogenannte pH-Optima, bestimmte Spannbreiten des pH-Wertes in denen die Aktivität optimal reguliert ist [40]. Außerhalb dieser Grenzen kann es zu einer negativen Beeinflussung und Störung des adäquaten Ablaufs regulativer und reparativer Prozesse kommen. Zudem ist der pH-Wert temperaturabhängig [41]. Wie bereits angegeben, beträgt in reinem Wasser bei 25 °C der pH-Wert 7,00, denn hier liegen gleich viele H^+ und OH^- Ionen vor. Bei einer Temperaturveränderung verschiebt sich dieses Gleichgewicht. Es kommt zu einem niedrigeren pH-Wert bei Erhöhung der Temperatur und umgekehrt [42].

Geschlechtsspezifische Unterschiede im pH-Milieu zwischen Männern und Frauen konnten bisher nicht gefunden werden [35].

1.3.2 Der pH-Wert der Haut/Bedeutung des pH-Wertes der Haut

Der pH-Wert der Haut des menschlichen Organismus liegt physiologischerweise deutlich unter dem optimalen pH-Wert des Blutes. Er ist somit als azidotisch einzustufen [39]. Man definiert den normalen Haut-pH-Wert als den pH-Wert der Hautoberfläche des Unterarms eines gesunden männlichen Erwachsenen [43]. Der Mittelwert liegt zwischen 5,4-5,9. Zur Aufrechterhaltung dieses azidotischen Milieus des Stratum Corneum tragen z.B. der Abbau von Filaggrin, der Fettsäuregehalt, die Aktivierung des Natrium-Wasserstoff-Austauschers und die Melanosomenfreisetzung

bei. Der kutane pH-Wert des Menschen ist abhängig von der zu untersuchenden Hautpartie und zudem von Alter, Rasse und Tageszeit. Auch die Hautfeuchtigkeit, Schweiß oder Talg beeinflussen den pH-Wert der Haut. Aufgrund des azidotischen pH-Wertes nennt man ihn auch den „sauren Schutzmantel“ des Stratum corneum der Haut [44]. Er gilt als Permeabilitätsbarriere und ist zudem für die antimikrobielle Abwehr von Bedeutung, da er ein feindliches Milieu für die Besiedlung mit pathogenen Mikroorganismen bildet. Zu den oben bereits genannten müssen weitere, exogene Faktoren gezählt werden, die den pH-Wert beeinflussen können. Hierzu zählen z.B. Waschmittel, kosmetische oder medizinische Produkte die Anwendung auf der Haut finden, sowie Verbände oder andere Auflagen auf der Haut. Änderungen des pH-Wertes können eine Rolle bei der Pathogenese kutaner Irritationen oder Krankheiten spielen [45].

Der pH-Wert beeinflusst die Barrierefunktion der Haut, die Lipidsynthese- und aggregation sowie die epidermale Differenzierung und Desquamation. Auch Enzyme des Ceramid-Stoffwechsels und Proteasen werden, wie bereits erwähnt, durch den pH-Wert reguliert. In experimentellen Studien hat eine Störung der physikalischen Barriere der Haut zu einem Anstieg des pH-Wertes geführt. Es ist ebenfalls bekannt, dass entzündliche Hauterkrankungen sowie Erkrankungen mit Beteiligung der Epidermis eine gestörte kutane Barriere mit erhöhten pH-Werten im Vergleich zum regelhaft azidotischen Niveau des Säureschutzmantels aufweisen. Typisch für eine solche Entwicklung sind beispielsweise Erkrankungen wie die atopische Dermatitis, irritative Kontaktdermatitis oder Akne. Auch gealterte oder trockene Haut zeigt tendenziell eine Barrierestörung mit Erhöhung des pH-Wert. Therapeutisch werden hier topische Anwendungen, die eine Übersäuerung und somit Normalisierung des pH-Wertes erzielen, eingesetzt. Durch eine Wiederherstellung der Hautbarriere wird die epidermale Differenzierung induziert und Entzündungen reduziert [46]. Die physiologische Barriere kann sowohl bei intakter als auch vorgeschädigter Haut gestört und überwunden werden. Als Beispiel sei hier eine kutane Mykose genannt. Pilze können durch komplexe Stoffwechselreaktionen mit dem pH-Wert interagieren und ihn verändern. Durch eine Alkalisierung des Säureschutzmantels der Haut kann sich hier eine manifeste Mykose etablieren. So kommt es z.B. bei Menschen mit Diabetes mellitus mit höheren pH-Werten in den intertriginösen Bereichen (inguinal, submammär, axillär) besonders häufig zu Candidainfektionen. Man nutzt in diesen Fällen leicht azidotische Hautpflegeprodukte zur Therapie der Dermatitis [41].

1.3.3 Der pH-Wert und die Wundinfektion

Ziel der Wundheilung ist schlussendlich die vollständige Wiederherstellung („restitutio ad integrum“) bzw. ein narbiger Gewebeersatz [1]. Der grobe Ablauf des Heilungsprozesses ist im Kapitel 1.2.1. „Phasen der Wundheilung“ beschrieben worden. Der pH-Wert beeinflusst sowohl indirekt als auch direkt die biochemischen Reaktionen, die während des Heilungsprozesses ablaufen. In aktuellen Annahmen geht man davon aus, dass ein niedriger, also azidotischer pH-Wert die Wundheilung begünstigt [47]. Weitere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass es ebenso Heilungsprozesse gibt, die eher alkalische pH-Werte erfordern [35].

Der Einfluss von pH-Wert-Änderungen im Verlauf der Wundheilung beruht auf der in Folge hemmenden Wirkung auf endogene oder auch therapeutisch eingesetzte Enzyme. Zudem kommt es zu einer Änderung der Struktur sowie Funktionalität von Proteinen während der Wundheilung [48].

Das azidotische Milieu der Haut wird beim Vorliegen einer Wunde gestört. Liegt also ein Defekt im Stratum Corneum vor, stellen die unteren Gewebeschichten mit ihrem physiologischen pH-Wert von ca. 7,4 die Oberfläche dar. Für einige pathogene Mikroorganismen gilt ein basischer pH-Wert als begünstigender Wachstumsfaktor. Azidotische Milieus hingegen hemmen ihr Wachstum. Dies gilt z.B. auch für *Candida albicans*. Ebenfalls konnte in einer Studie gezeigt werden, dass durch eine bakterielle Besiedlung der pH-Wert der Haut alkalischer wird [29].

In verschiedenen Untersuchungen ergab sich, dass der minimale pH-Wert für das mögliche Wachstum von pathogenen Keimen wie z.B. *E. coli*, *P. aeruginosa* und *S. pyogenes* bei 4,3-4,5 liegt [48]. Je alkalischer die Werte, desto mehr wird das Wachstum von Bakterien beschleunigt. Auch Stoffwechselprodukte wie Ammoniak können durch Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung einer Wunde zu nekrotischen Arealen führen und somit ein alkalisches Wundmilieu fördern. Für die Bildung eines Biofilms ergab sich ein erhöhtes Wachstum ebenfalls unter alkalischen Bedingungen. Es wird zudem eine Wechselwirkung zwischen pH-Wert und der Wirkung von Antibiotika postuliert. So wird beispielsweise die Wirkung von Gentamycin in azidotischem Milieu reduziert [49].

Bennison *et al.* fassten in einem Review von 2017 die bis dato gemessenen und publizierten pH-Werte während der Wundheilung zusammen [50]. Hier wurden in

offenen Wunden pH-Werte im neutralen bis alkalischen Bereich von 6,5 bis 8,5 angegeben. Bei chronischen Wunden lag der Wert mit 7,2 bis 8,9 höher. Ebenfalls beschrieben wurden diese Werte bereits 2007 in einem Artikel von Genthin *et al.* [51]. Zu Beginn der Wundheilung wird durch erhöhte Milchsäurebildung (Laktate) sowie Sauerstoffzufuhr der pH-Wert im Wundbett gesenkt. Die angestrebte Azidose ist unter anderem für die Proliferation von Fibroblasten, Kollagensynthese, Angiogenese sowie Makrophagenaktivität wichtig. Eine besondere Rolle spielt hier die geregelte Proteaseaktivität, die durch alkalische pH-Werte ebenfalls abnimmt [52]. Da bei chronischen nicht-heilenden Wunden ein eher alkalisches Milieu postuliert wird, werden hier die Mechanismen zur Wundheilung gestört [50, 53]. Ebenso fördern, wie oben beschrieben, bakterielle Besiedlung und lokale Wundinfektionen durch pathogene Erreger einen Shift des pH-Werts hin zu einem alkalischeren Milieu, was wiederum die bakterielle Proliferation fördert.

1.4 Die Rolle der Temperatur während der Geweberegeneration

Auch die Temperatur reguliert während der Wundheilung verschiedene Prozesse. Zudem steht wie o.g. der pH-Wert in einer engen Wechselwirkung mit der Temperatur. Der optimale Wertebereich der Temperatur zur Förderung der Wundheilung ist bisher nicht bekannt. Eine niedrige Temperatur im Wundgebiet spricht aktuell jedoch für eine Verzögerung der Wundheilung. Gethin *et al.* beschrieben 2020 in einem Scoping-Review einen Mittelwert der Wundbetttemperatur von 31,7 °C. Einbezogen wurden hier chronische Wunden auf dem Boden von venösen Ulzerationen, diabetische Fußulzerationen, Dekubitus sowie arterio-venöse Ulzerationen [44].

Die Temperatur spielt eine wichtige Rolle für die Funktion jedes Systems im Körper, da sie sämtliche Zellfunktionen beeinflusst. Dies ist auch bei der Wundheilung der Fall. Auf physiologischer Ebene verbessert eine erhöhte Temperatur in der Entzündungsphase bei akuten Wunden die lokale Durchblutung der Haut und die subkutane Sauerstoffspannung, was zu einem der Wundheilung förderlichen Umfeld führt. Umgekehrt ist eine erhöhte lokale Temperatur bei chronischen Wunden ein Anzeichen für eine Wundinfektion und Entzündung und führt zu einer verzögerten Heilung. Andererseits kann sich bei akuten chirurgischen Wunden die Heilung auch verzögern, wenn die Temperatur des Wundbetts unter die Körperkerntemperatur fällt (Hypothermie).

Grundlegend benötigen regenerierende Zellen zur optimalen Proliferation und Regeneration ein fein abgestimmtes Milieu, welches durch die verschiedenen obengenannten Parameter (pH und Temperatur) relevant beeinflusst wird. *In-vitro* Studien zeigten beispielsweise für Keratinozyten ein Temperaturoptimum von 32-37°C für die Proliferation [54].

Dini et al. beschrieben 2015 ebenfalls eine Studie, in der Temperatur-Messungen im Bereich des Wundbettes und der Wundumgebung bei chronischen Wunden auf dem Boden venöser Ulzerationen durchgeführt wurden. Hierbei ergaben sich Werte im Bereich des Wundbettes von 31°C bis 35°C, in der Wundumgebung lagen die Werte zwischen 31°C und 34°C [55].

1.5 Lokale Wundtherapie/Wundauflagen

Die adäquate Auswahl der Wundtherapie ist essenzieller Bestandteil der Wundversorgung. Eine spezielle fachärztliche Zuständigkeit für die Therapie von Wunden existiert nicht. Auf Grund fehlender Evidenz beruht die überwiegende Erstellung von Behandlungspfaden derzeit auf Expertenempfehlungen [5].

Desinfektionsmittel zur lokalen Wundreinigung sowie Wundauflagen und Verbandsmaterialien gibt es in diversen Ausführungen von unterschiedlichen Herstellern. Zu den häufig gebräuchlichen Wundauflagen zählen Mullkompressen, Saugkompressen, Superabsorber und Schaumstoffkompressen. Erwähnenswert bei der Wahl der Wundauflage ist die unterschiedliche Aufnahme der Produkte von Wundexsudat. Es ist somit relevant, spezifische Funktionen der Wundversorgungsprodukte zu kennen, um die geeignete Wundauflage auszuwählen [56]. Wundauflagen wie Alginat oder Hydrofasern sind durch ihre spezielle Zusammensetzung und Wirkweise vor allem für infizierte und stark exsudierende Wunden geeignet. Hydrogele wiederum haben das Anfeuchten einer Wunde sowie das Ablösen von Belägen zum Ziel. Eine weitere Kategorie von Wundauflagen sind die antiadhäsiven Verbandsmaterialien. Hierzu zählen Wundgaze und Distanzgitter sowie aluminiumbedampfte Auflagen. Andere spezielle Wundauflagen sind Exsudat-bindende oder antimikrobielle Verbandsmaterialien. In diese Kategorie fallen z.B. Aktivkohle oder silberbeschichtete Materialien [57].

Ebenso wie systemische und lokale Störfaktoren die lokale Wundheilung und Geweberegeneration beeinflussen erfolgt dies auch durch die gewählte Lokaltherapie

in der Wundversorgung. Dabei können gewählte Materialien über physikalische Beeinflussung (z.B. Exsudatbindung, Druckpolsterung, Bedeckung) hinaus auch metabolischen Einfluss nehmen (Honig-Derivate, antimikrobielle Wundspüllösungen) [58]. Hier als Beispiel zu nennen ist die Beeinflussung des pH-Wert durch die Verwendung spezifischer modulierender Wundauflagen oder Spüllösungen. Eine therapeutische Azidifizierung des Milieus chronischer Wunden wurde bereits in der Vergangenheit als experimenteller Therapieansatz versucht und zeigte insbesondere in der Therapie bakterieller Kolonisation und Infektion stellenweise Erfolge [59]. Gleichmaßen rangieren die auf dem Markt verfügbaren antimikrobiellen Wundspüllösungen jedoch weit in ihrem pH-Wert und zeigen Effekte insbesondere in Abhängigkeit des Extremwertes ihres pH. So sind sowohl stark azidotische Spüllösungen beschrieben (pH-Wert ~ 3) [60], als auch deutlich alkalische Lösungen (pH-Wert $\sim 9,5$) [61]. Während der experimentelle Einsatz im Rahmen von einigen Studien kontrolliert und mit adäquater Beobachtung erfolgt, ist der Großteil der Interventionen mit dem Ziel der pH-Wert Beeinflussung bisher wenig zielgerichtet, zumal noch nicht abschließend klar ist, welche pH-Werte in den verschiedenen Phasen, Stadien und Entitäten chronischer Wunden schlussendlich erstrebenswert sind.

1.6 Ziele der Arbeit/Fragestellung

Die Dynamik der pH-Wert- und Temperaturveränderung im Verlauf der Wundheilung sowie deren Einfluss auf verschiedene Prozesse, Phasen und Stadien der Heilung respektive die tatsächlich vorherrschende Spannbreite ist bis heute nicht abschließend geklärt. Bisher durchgeführte Studien haben ergeben, dass ein saurer pH-Wert die Wundheilung eher fördert und ein alkalisches Milieu eher in chronischen und infizierten Wunden zu finden ist. Diese Annahmen beruhen bisher jedoch auf wenigen Studien und kleinen Fallzahlen, häufig ohne Korrelation mit klinischen Einschätzungen und Daten.

Es sollen in dieser Arbeit daher der pH-Wert und die Temperatur sowohl in chronischen als auch akuten Wunden ermittelt werden. Hierbei wird zwischen den verschiedenen Wundentitäten (arterielle Ulzera, venöse Ulzera, diabetische Fußulzera, Dekubitus, postoperative Wundheilungsstörung, arterio-venöse Ulzera) unterschieden.

Zudem werden die vorherrschenden Phasen und Stadien der Wundheilung zum Zeitpunkt der Messung klinisch eingeschätzt und dokumentiert. Hierbei stellt sich die Frage, ob eine spezifische Korrelation zwischen den Phasen der Wundheilung (Inflammation, Granulation, Epithelisierung), Unterschiede zwischen akuten und chronischen, heilenden und nicht-heilenden Wunden sowie über den Zeitverlauf durch den pH-Wert erfasst und nachgewiesen werden kann.

Die Daten sollen dem besseren Verständnis des vorherrschenden pH-Wert und dessen Verlauf im Rahmen der akuten und chronischen Wundheilung dienen. Zudem sollen sie eine Aussage über das Potenzial des pH-Werts als mögliches Diagnostikum und Steuerparameter für die moderne Wundtherapie ergeben.

In gleicher Form sollen observative, explorative Daten für die o.g. Parameter und Wunden hinsichtlich der Temperatur der Wunden gesammelt werden, um zur weiteren Eingrenzung der jeweiligen Wundtemperatur in differenten Stadien beizutragen und gegebenenfalls relevante Unterschiede zu detektieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, longitudinale, epidemiologische Observationsstudie die multizentrisch durchgeführt wurde. Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte am Helios Universitätsklinikum Wuppertal (HUKW), Universitätsklinikum Essen (UKE) sowie am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) im Zeitraum von 01/2019 bis 12/2022. Die pseudonymisierten Daten von insgesamt 117 PatientInnen wurden ausgewertet. Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte via Microsoft Excel (Microsoft Office 365) sowie der Statistiksoftware GraphPad Prism (Version 10.2.1, GraphPad Software Inc., Boston, USA).

Das positive Ethikvotum (UW/H Nr. 14/2018) der zuständigen, erstvotierenden Ethikkommission der Privaten Universität Witten/Herdecke gGmbH liegt vor. Ebenso erfolgten folgende positive Ethikvoten der weiteren beteiligten Studienzentren Essen (Zeichen 18-8431-BO) und Düsseldorf (Zeichen 2020-1036). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der DRKS00017384 sowie bei der World Health Organisation (WHO) unter der Universal Trial Number (UTN) U1111-1233-9350 registriert.

In die Studie eingeschlossen wurden PatientInnen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr, welche eine akute oder chronische Ulzeration aufwiesen. Es erfolgte vorab die ausführliche Aufklärung über Inhalt und Ablauf der Studie sowie Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Untersucht wurden PatientInnen bei Vorliegen einer chronischen oder akuten Wunde. Chronische Wunden wurden gemäß der Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW) definiert als länger bestehend als 8 Wochen ohne klinische Heilungstendenz unter bisher adäquater Therapie oder ursächlich einer als chronisch anzusehenden Grunderkrankung wie das diabetische Fußsyndrom, vaskuläre Ulzerationen oder Dekubitus. Akute Wunden bestanden nicht kürzer als 24 Stunden und nicht länger als 8 Wochen nach stattgehabtem Trauma oder chirurgischer Intervention.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Minderjährigkeit (Alter <18 Jahren),
- das Vorliegen einer trockenen Nekrose oder

- das Vorliegen einer Wunde von $<1,5 \text{ cm}^2$ Fläche,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- maligne Genese der vorliegenden Wunde,
- fehlende Einwilligungsfähigkeit bzw. Unfähigkeit zur Einwilligung.

Gemessen wurde sowohl der pH-Wert als auch die Temperatur in verschiedenen Bereichen der Wunde (detaillierte Beschreibung des Ablaufs unter 2.2.2, Abbildung 2). Die Durchführung erfolgte mittels CE-zertifiziertem und für die Zweckbestimmung zugelassenem pH-Meter „NAWA Wund pH-Meter TR26“ (Nawa Technology Limited, Nürnberg, Deutschland). Die Messungen erfolgten nach einem abgestimmten, vorab festgelegten Standardablauf, um Messabweichungen zwischen den Zentren durch differierende Abläufe und Anwendung möglichst gering zu halten.

2.2 Datenerhebung

Messungen wurden in unregelmäßigen Zeitintervallen gemäß den regulär geplanten Visiten zur Wiedervorstellung im Rahmen der medizinischen Wundtherapie durchgeführt. Spezifische Studienvisiten erfolgten aufgrund des gewählten observativen Studiendesigns nicht, daher kommt kein strukturiertes Follow-Up zustande. Die Anzahl erfolgter Messungen pro PatientIn ist daher unterschiedlich.

2.2.1 Epidemiologische Daten

Im Rahmen der Studie wurden erweiterte Daten der Studienteilnehmenden zu Demographie und Therapie erfasst.

Diese umfassten u.a.:

- Patientenalter,
- Geschlecht,
- Größe, Gewicht und BMI,
- Wundart (akut/chronisch),
- Wundentität,
- Wundgröße,
- Bestehensdauer der Wunde,
- Lokalisation der Wunde,
- Wundstadium,

- Wundheilungsphase,
- relevante Begleiterkrankungen und Risikofaktoren,
- mikrobiologische Besiedlung,
- bisherige Wundtherapie,
- Infektionsstadium,
- Heilungstendenz

Die Erhebung der pH- und Temperaturwerte sowie Erfassung der o.g. Daten erfolgten während der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen in den (Wund-)Sprechstunden oder während eines stationären Aufenthaltes in den jeweiligen Studienzentren. Additive Studienvisiten erfolgten nicht. Eine Abstrichentnahme zur Erfassung mikrobiologischer Besiedlung oder Kontrolle von Laborparametern (v.a. Infektparametern) erfolgte nur, falls dies im Rahmen der medizinischen Behandlung indiziert war. Eigenständige diagnostische oder therapeutische Interventionen oder zusätzliche invasive Maßnahmen im Rahmen der Studie fanden nicht statt. Es handelt sich um eine rein observative, epidemiologische Kohortenstudie.

Die Datenerfassung erfolgte mittels vorbereiteter „Case Report Forms“ (CRFs) in Papierform pro PatientIn (s. Abb. 3 & Anlage 1) mit unterschiedlichen Versionen für die Erstrekrutierung sowie die Folgemessungen. Dabei erfolgte die Vergabe eines Pseudonyms pro PatientIn für den Verlauf der Studienverfolgung sowie eine erneute Pseudonymisierung nach Ablauf der Datenerhebung und vor Beginn der Datenauswertung. Datenhaltendes Zentrum war die Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD).

2.2.2 Ablauf der Messungen/Erhebung der Parameter pH-Wert und Temperatur

Im Rahmen der medizinisch notwendigen Behandlung erfolgte die Erhebung der Parameter pH-Wert und Temperatur in der Studienwunde. Die Kriterien zum Studieneinschluss sowie Ausschlusskriterien wurden oben bereits genannt.

Während der ambulanten oder stationären Nachkontrollen erfolgte zunächst die Entfernung des anliegenden Verbandes sowie vorhandener Wundauflagen. Die in die Studie eingeschlossenen Wunden wurden vor der jeweiligen Messung ausschließlich mittels mechanischer Reinigung von losen anhaftenden Belägen, Materialresten und mikrobiellen Auflagerungen befreit und mit 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung (NaCl) gespült bzw. angefeuchtet. Eine antimikrobielle oder antiseptische Spülung oder Reinigung oder ein scharfes bzw. chirurgisches Debridement durfte vor den

Messungen nicht erfolgen, um eine Beeinflussung und induzierte Veränderung (z.B. durch Blutungen, alkalische oder azidotische Spüllösungen) des pH-Werts zu verhindern. Die Messung erfolgte an drei verschiedenen Positionen bezogen auf die Wunde: Im Wundzentrum, am Wundrand (Übergang zwischen Wundbett und umgebender Haut) und in der unmittelbaren Wundumgebung ($\leq 5\text{cm}$ vom Wundrand ausgehend).

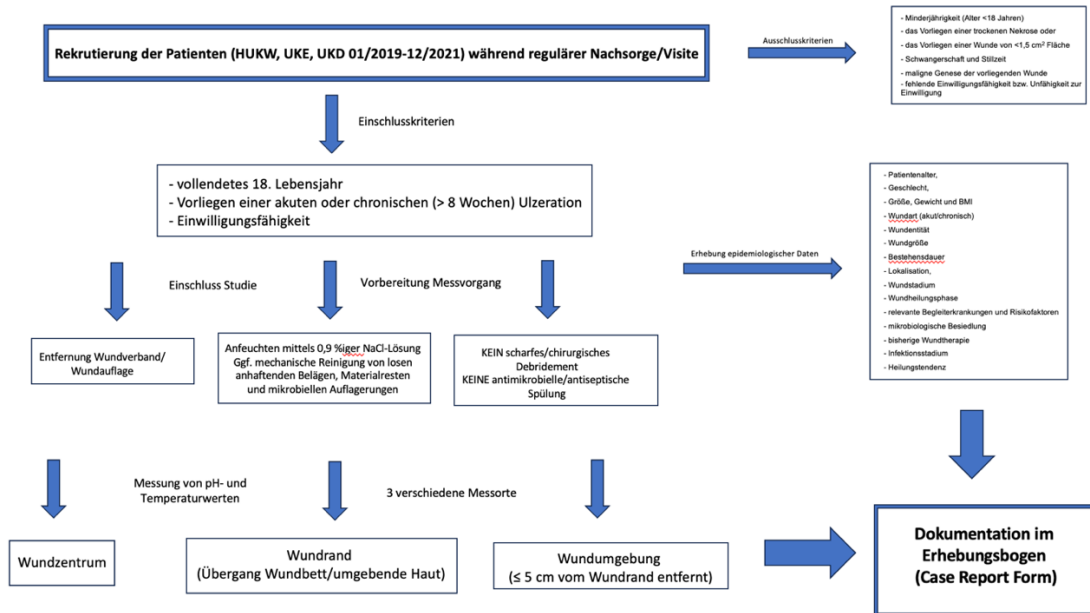


Abbildung 2: Ablauf der Rekrutierung und Erhebung der Messwerte und Daten

pH- / TEMPERATUR-MESSWERTE ₇ – wenn nötig mehrere Kopien dieser Seite anfertigen					
Tag 0 (Rekrutierungsvisite)	Datum	pH Referenz Haut	pH Wundzentrum	pH Wundrand	pH Wundumgebung
	D D M M Y Y Y Y				
	Wundlokalisation	T Referenz Haut	T Wundzentrum	T Wundrand	T Wundumgebung
					
	Größe (cm): X	Infektionsgrad	☐ nicht infiziert	☐ Infiziert	☐ Kolonisiert / belegt
	Wundstatus:	☐ Infektion	☐ Inflammation / Exsudation	☐ Granulation	☐ Epithelisierung
	Mikrobiologischer Wundabstrich:	☐ erfolgt ☐ nicht erfolgt	☐ negativ	☐ positiv: (☐ Kopie angefügt)	
	Klinische Tendenz	☐ heilend	☐ nicht heilend / stagnierend		☐ schlechter
Laborwerte (kl. Blutbild, CRP, pCT)	☐ nicht vorhanden		☐ vorhanden und beigelegt		
Fotodokumentation erfolgt?	☐ Ja	☐ Nein			

Abbildung 3: Rekrutierungsbogen pH/Temperaturmessungen und klinische Einteilung der Wunden

2.2.2.1 Das NAWA Wund pH-Meter

Bei dem von uns genutzten Messgerät handelt es sich um das NAWA Wund pH-Meter TR26 (Abb. 4; NAWA Technology Ltd., Nürnberg, Deutschland). Es ist ein elektrisches, mobiles pH-Meter mit der Zweckbestimmung der Messung des pH-Wertes und der Temperatur in offenen Wunden. Das pH-Meter besteht aus einem Messgerät und einer Sonde, welche mit einem Bajonettverschluss zusammengesetzt werden. Das Gerät schaltet sich automatisch ein, sobald Sonde und Messgerät miteinander verbunden werden. Vor und nach den Messungen einer Wunde erfolgt die Desinfektion mittels der durch den Hersteller empfohlenen Desinfektionslösung mikrozid® sensitive liquid (Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland). Hierzu wurde die Lösung in ein dafür vorgesehenes Reagenzröhrchen gefüllt und die Sondenspitze für 5 Minuten in die Lösung gestellt. Hiernach erfolgte das Abspülen der Sonde mit einer neutralen Spüllösung und vorsichtige Abtupfen der Sonde. Nach Verbindung von Messgerät und Sonde kann der Desinfektionsvorgang durch das Betätigen des Touch-Sensors bestätigt und der Messvorgang begonnen werden. Hierzu wird die Sondenspitze vorsichtig und ohne Druck im 90° Winkel auf die Wunde gesetzt. Nach ca. 30 sec. wird das Ende der Messung durch ein akustisches Signal angegeben. Auf dem Display erscheinen die Messwerte pH-Wert und Temperatur. Die Messung von pH-Wert und Temperatur in der Wunde erfolgt mit einer Messgenauigkeit von ± 0.2 für den pH-Wert

(Messbereich: pH 3-12) und $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ für die Temperatur (Messbereich: $15-40^{\circ}\text{C}$). Die Messung über die Sonde erfolgte mittels ionensensitivem Feldeffekttransistor (ISFET). Dieser Transistor ist in der Lage, ionische Konzentrationen zu messen. Er besteht aus einem Kanal, der aus einem Halbleitermaterial (z.B. Silizium) besteht. Anstatt einer klassischen Metall-Gate-Elektrode wird die Gate-Elektrode durch eine ionensensitive Schicht ersetzt, die in Kontakt mit der zu messenden Lösung kommt. Eine Änderung des pH-Wert oder der Konzentration von spezifischen Ionen wird durch eine Veränderung der Ladungsverteilung an der Oberfläche der ionensensitiven Schicht gemessen, da dies den elektrischen Zustand des Halbleiterkanals beeinflusst. Die Oberflächenladung der ionensensitiven Schicht verändert sich somit bei einer Änderung des pH-Wert (der Konzentrationen von Wasserstoffionen) oder einer anderen Ionenart. Diese Änderung beeinflusst die Kanalleitfähigkeit des Feldeffekttransistor, was sich in einer Messspannung äußert.

Um die Messgenauigkeit fortwährend zu gewährleisten erfolgte in regelmäßigen Abständen (einmal wöchentlich) eine Re-Kalibrierung der Sonde mittels des integrierten Kalibriervorgangs des pH-Meters und standardisierten, mitgelieferten Pufferlösungen. Hierzu wurden Pufferlösungen mit pH-Werten von 4.00, 7.00 und 10.00 verwendet.



Abbildung 4: Das NAWA Wund pH-Meter TR26 der NAWA Technology Ltd. aus Nürnberg, Deutschland [62]

2.3 Statistische Auswertung

Die Digitalisierung, Speicherung und Aufbereitung der Daten erfolgte via Microsoft Excel (Microsoft Office), die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad Prism (Version 10.2.1; GraphPad, Boston, MA, USA).

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder Median und Range dargestellt und kategoriale Variablen als Prozentsätze.

Die grundlegende, übergeordnete Signifikanzanalyse des pH- und Temperatur-Wert Unterschiedes zwischen den verschiedenen Studienarmen mit binärem Outcome (z.B. akute versus chronische Wunden, heilend vs. nicht-heilend) erfolgte mittels unverbundenem t-test für unabhängige Stichproben mit Welch-Korrektur (bei ungleicher Varianz). Weitere Analysen wiederholter Messungen des pH-Werts über den Heilungsverlauf, sowie Untergruppenanalysen zur Ermittlung signifikanter Unterschiede des pH-Wertes zwischen multiplen Kategorien (z.B. verschiedene Wundentitäten, differente Heilungsstadien) erfolgten mittels Varianzanalyse (One-Way-ANOVA mit Tukey-Post-hoc-Test). Der akzeptierte α -Fehler wurde auf 5% gesetzt und somit ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angesetzt.

Im Rahmen der Studienplanung erfolgte im Vorfeld eine Fallzahlplanung zur Ermittlung der benötigten Patientenzahlen. Hierbei sind bei einem festgelegten Signifikanzniveau α von 5% und einer Power von 80%, basierend auf in der Literatur bisher beschriebenen Ergebnissen und in kleineren Voruntersuchungen erhobenen Stichproben, zumindest insgesamt 106 Patienten notwendig, so dass unter Berücksichtigung von 10% Oversizing ein Gesamtkollektiv von 120 Patienten festgelegt wurde. Aufgrund geplanter multipler Analysen erfolgte eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus gemäß den erwarteten Analysen, welche in die endgültige Fallzahlkalkulation mit eingeflossen ist. Zur Kalkulation der Fallzahl wurde das Programm G*Power 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgt unter Einhaltung aller ethischen und rechtlichen Vorgaben inklusive Geheimhaltung und Datenschutz gemäß dem vorgelegten Prüfplan.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 117 PatientInnen. Bei 55 StudienteilnehmerInnen erfolgten eine oder mehrere Follow-Up-Messungen. Insgesamt konnten 226 Messungen des pH-Wertes und 181 Messungen der Temperatur durchgeführt werden, hiervon erfolgten 107 Messungen im Rahmen des Follow-Up. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die wesentlichen demographischen Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmenden für das Gesamtkollektiv und differenziert nach akuten und chronischen sowie heilenden und nicht-heilenden Wunden.

Variable	gesamt (n=117)	akut (n=18)	chronisch (n=99)	p-Wert	heilend (n=62)	nicht heilend/schlechter (n=55)	p-Wert
Alter [Jahre]¹	70.7 (21-95)	66.73 (53-85)	71.46 (21-95)	0.241	69.6 (24-95)	72.1 (21-94)	0.376
Geschlecht [n;%]				0.253			0.768
<i>männlich</i>	57/117 (48.7)	11/18 (61.1)	46/99 (46.5)		31 (50.0)	26 (47.2)	
<i>weiblich</i>	60/117 (51.3)	7/18 (38.9)	53/99 (53.5)		31 (50.0)	29 (52.7)	
Body-Mass-Index (BMI)	27.5 (13.3-44.1)	28.0 (18.3-37.6)	26.9 (13.3-44.1)	0.567	27.1 (17.4-44.1)	20.0 (13.3-38.9)	0.939
Nikotinabusus [n;%]				0.148			<0.0001
<i>Raucher</i>	17/117 (14.5)	3/18 (16.7)	14/99 (14.1)		6 (9.7)	27 (49.1)	
<i>Nicht-Raucher</i>	57/117 (48.7)	12/18 (66.7)	45/99 (45.5)		30 (48.4)	11 (20.0)	
<i>unbekannt</i>	43/117 (36.8)	3/18 (16.7)	40/99 (40.4)		26 (41.9)	17 (30.9)	
Wundentität [n;%]				0.004			0.209
<i>DFS</i>	10/117 (8.5)	1 (5.6)	9 (9.1)		5 (8.1)	5 (9.1)	
<i>pAVK</i>	40/117 (34.2)	7 (38.9)	33 (33.3)		18 (29.0)	22 (40.0)	
<i>CVI</i>	20/117 (17.0)	1 (5.6)	19 (19.2)		12 (19.4)	8 (14.6)	
<i>DEK</i>	7/117 (6.0)	0	7 (7.1)		1 (1.6)	6 (10.9)	
<i>AVU</i>	12/117 (10.3)	1 (5.6)	11 (11.1)		7 (11.3)	5 (9.1)	
<i>WHD</i>	17/117 (14.5)	8 (44.4)	9 (9.0)		12 (19.4)	5 (9.1)	
<i>Sonstige</i>	11/117 (9.4)	0	11 (11.1)		7 (11.3)	4 (7.3)	
Alter der Wunde [Wochen]¹	37.6 (1-364)	3.8 (1.0-7.5)	44.0 (21-95)	0.011	38.2 (1-288)	36.9 (1-364)	0.912

¹Mittelwert (Min – Max)

Tabelle 1: Demographische Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmenden für das Gesamtkollektiv und differenziert nach akuten und chronischen sowie heilenden und nicht-heilenden Wunden

Das Durchschnittsalter der insgesamt 117 StudienteilnehmerInnen betrug 70.7 Jahre (21 – 95 Jahre). Die untersuchten Wunden wurden in akute und chronische Wunden unterteilt. Akute Wunden lagen bei insgesamt 18 Studienteilnehmenden (15.4%) und chronische Wunden bei 99 Studienteilnehmenden (84.6%) vor. Das durchschnittliche

Alter in der Gruppe der akuten Wunden lag mit 66.7 Jahren (53 – 85) etwas niedriger als in der Gruppe der chronischen Wunden mit 71.5 (21 – 95) Jahren. Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Alters zwischen den beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0.241$).

Betrachtet man die heilenden im Vergleich zu den nicht-heilenden Wunden zeigte sich hier in der Gruppe der heilenden Wunden ein etwas niedrigeres durchschnittliches Alter von 69.6 (24 – 95) Jahren im Vergleich zu einem durchschnittlichen Alter von 72.1 (21 – 94) Jahren in der Gruppe der nicht-heilenden Wunden. Als heilend wurden die Wunden von insgesamt 62 Studienteilnehmenden im Vergleich zu 55 nicht-heilenden Wunden charakterisiert. Auch hier zeigte sich insgesamt hinsichtlich des Alters zwischen den zu vergleichenden Subgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0.376$).

Die Geschlechterverteilung ergab im Gesamtkollektiv einen etwas höheren Anteil weiblicher Teilnehmerinnen mit 51.3 im Vergleich zu 48.7% männlicher Teilnehmer, wobei der Unterschied jedoch weder im Vergleich der akuten zu den chronischen Wunden ($p = 0.253$) noch im Vergleich der Gruppe der heilenden und nicht-heilenden Wunden ($p = 0.768$) signifikant different war. In der Gruppe der chronischen Wunden ergab sich eine Geschlechterverteilung von 53.5% zugunsten der weiblichen Teilnehmerinnen und folge dem ein Anteil von 46.5% männlicher Teilnehmer, in der Gruppe der akuten Wunden ergab sich ein Anteil von 61.1% zugunsten des männlichen Geschlechts und somit 38.9% weibliche Studienteilnehmende. Bei den heilenden Wunden wurden 50.0% männliche und 50.0% weibliche Studienteilnehmende untersucht, in der Gruppe der nicht-heilenden Wunden ergab sich eine Verteilung von 52.7% zugunsten des männlichen Geschlechts bei 47.3% weiblicher Studienteilnehmerinnen.

Der Body-Mass-Index (BMI) betrug bei allen Studienteilnehmenden im Mittel 27.5 (13.3 – 44.1). Es ergab sich somit im Gesamtkollektiv der Studienteilnehmenden ein im Durchschnitt übergewichtiger BMI. In der Gruppe der akuten Wunden zeigte sich ein durchschnittlicher BMI von 28.0 (18.3 – 37.6), in der Gruppe der chronischen Wunden ergab sich ein nicht-signifikant niedrigerer BMI von durchschnittlich 26.9 (13.3 – 44.1; $p = 0.567$). Bei den heilenden Wunden ergab sich ein vergleichbarer BMI von 27.1 (17.4 – 44.1), bei den nicht-heilenden Wunden zeigte sich ein niedrigerer mittlerer BMI-Wert von 20.0 (13.3 – 28.9; $p = 0.939$).

Insgesamt gaben 17 (14.5%) Studienteilnehmende einen aktiven Nikotinabusus an. 57 (48.7%) Studienteilnehmende verneinten einen Nikotinabusus. Die restlichen 43 (36.8%) Studienteilnehmenden machten hierzu keine Angaben. Lediglich drei (16.7%) Studienteilnehmende aus der Gruppe mit akuten Wunden waren aktive Raucher, zwölf (66.7%) galten als Nicht-Raucher und drei (16.7%) machten keine Angabe. Bei den Studienteilnehmenden mit chronischen Wunden bestand bei 14 (14.1%) ein Nikotinabusus, 45 (45.5%) gaben an Nicht-Raucher zu sein. Bei 40 (40.4%) gab es keine Angaben zum Nikotinkonsum. In den verglichenen Subgruppen der akuten und chronischen Wunden ergab sich hinsichtlich des Nikotinabusus kein signifikanter Unterschied ($p=0.148$). In der Kategorie der heilenden Wunden wurden sechs (9.7%) Raucher erfasst, dahingegen 30 (48.4%) Nicht-Raucher. 26 (41.9%) Studienteilnehmende machten keine Angaben. Die Gruppe der nicht-heilenden Wunden erfasste im Vergleich zu den heilenden Wunden mehr Raucher, nämlich 27 (49.1%). Als Nicht-Raucher wurden elf (20.0%) Studienteilnehmende kategorisiert, bei 17 (30.9%) gab es keine Angabe. Hier zeigte sich ein signifikanter ($p<0.0001$) Unterschied bezüglich des Nikotinabusus in den verglichenen Gruppen der heilenden und nicht-heilenden Wunden.

Entitätenverteilung (n=117)

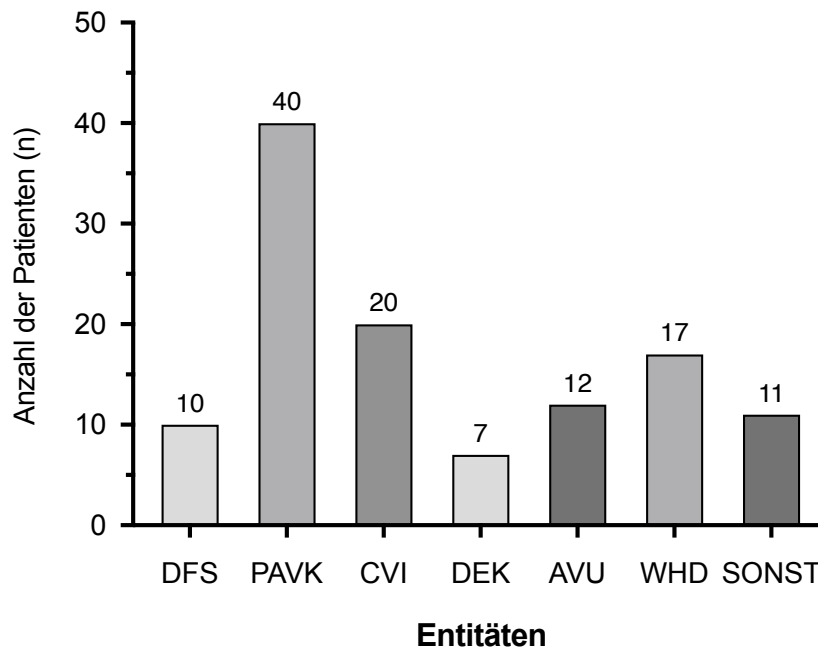


Abbildung 5: Dargestellt ist die Verteilung der verschiedenen Entitäten ursächlich für die in dieser Studie eingeschlossenen Wunden. Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Studienteilnehmenden mit entsprechender Wundentität (n) abgebildet. Mit einem Anteil von n=40 (34.2%) stellt die pAVK die häufigste Entität dar, gefolgt von der CVI mit n=20 (17.0%). (DFS – diabetisches Fußsyndrom; PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVI – chronisch venöse Insuffizienz; DEK – Dekubitus; AVU – arterio-venöse Ulzeration; WHD – postoperative Wundheilungsstörung)

In Bezug auf die Verteilung der untersuchten Wundentitäten (Abb. 5) stellt die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bei 40 (34.2%) Studienteilnehmenden die häufigste Ursache dar. Gefolgt von der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) mit einer Anzahl von 20 (17.0%). Mit insgesamt 17 (14.5%) Fällen stellen postoperative Wundheilungsstörungen (WHD) die dritt-häufigste Wundentität in dieser Studie dar. Auf Rang vier der Wundentitäten liegt das Ulcus cruris mixtum / arterio-venöse Ulcus (AVU) mit einer Fallzahl von zwölf (10.3%), gefolgt von sonstigen Wundursachen (SONST) mit einer Fallzahl von elf (9.4%) wie z.B. die Thrombangitis obliterans, Calciphylaxie oder eine Vaskulitis. Das diabetische Fußsyndrom (DFS) stellte in zehn (8.5%) Fällen die Wundursache dar, Dekubitus (DEK) lagen in sieben Fällen (6.0%) als Entität der untersuchten Wunden vor.

Die durchschnittliche Bestehenszeit der Wunden betrug bezogen auf das Gesamtkollektiv 37.6 (1 – 364) Wochen. Akute Wunden bestanden im Mittel 3.8 (1.0 – 7.5) Wochen, dem gegenüber bestanden chronische Wunden definitionsgemäß deutlich länger mit durchschnittlich 44.0 (21 – 95) Wochen. Klinisch als heilend

eingestufte Wunden zum Zeitpunkt der Einschätzung bestanden zu diesem Zeitpunkt im Mittel 38.2 (1 – 288) Wochen, nicht-heilende Wunden durchschnittlich 36.9 (1 – 364) Wochen.

Variable	gesamt (n=226)	akut (n=39)	chronisch (n=187)
Wundentität [n;%]			
<i>DFS</i>	14/226 (6.2)	3 (7.7)	11 (5.9)
<i>pAVK</i>	94/226 (41.6)	12 (30.8)	82 (43.9)
<i>CVI</i>	32/226 (14.2)	1 (2.6)	31 (16.6)
<i>DEK</i>	10/226 (4.4)	0	10 (5.4)
<i>AVU</i>	17/226 (7.5)	2 (5.1)	15 (8.0)
<i>WHD</i>	38/226 (16.8)	21 (53.9)	17 (9.1)
<i>Sonstige</i>	19/226 (8.4)	0	19 (10.2)
Klinische Tendenz [n;%]			
<i>heilend</i>	132/226 (58.4)	25 (64.1)	107 (57.2)
<i>nicht heilend/schlechter</i>	94/226 (41.6)	14 (35.9)	80 (42.8)
Wundstatus [n;%]			
<i>Infektion</i>	9/226 (4.0)	1 (2.6)	8 (4.3)
<i>Inflammation/Exsudation</i>	86/226 (38.1)	12 (30.8)	74 (39.6)
<i>Granulation</i>	96/226 (42.5)	14 (35.9)	82 (43.9)
<i>Epithelisierung</i>	35/226 (15.5)	12 (30.8)	23 (12.3)
Infektionsgrad [n;%]			
<i>nicht infiziert</i>	149/226 (65.9)	31 (79.5)	118 (63.1)
<i>infiziert</i>	21/226 (9.3)	4 (10.3)	17 (9.1)
<i>kolonisiert/belegt</i>	56/226 (24.8)	4 (10.3)	52 (27.8)
pH-Wert [Mittelwert]			
Wundzentrum	6.91 (3.6-8.4)	6.96 (5.6-7.7)	6.96 (3.4-8.4)
Wundrand	7.00 (3.6-8.9)	6.78 (5.6-7.6)	7.07 (3.6-8.9)
Wundumgebung	6.76 (4.5-9.1)	6.72 (4.8-8.1)	6.77 (4.5-8.6)

Tabelle 4: Demographische Daten der eingeschlossenen Studienteilnehmenden für das Gesamtkollektiv und differenziert nach akuten und chronischen sowie heilenden und nicht-heilenden Wunden

Tabelle 4 gibt einen Überblick über alle im Rahmen der Studie erhobenen pH-Wert Messungen (n=226). Es wurde differenziert nach akuten und chronischen Wunden. Dargestellt sind hier die mittleren pH-Werte hinsichtlich der Wundentität, klinischen Tendenz sowie Lokalisation der Messung. In Bezug auf die Verteilung der untersuchten Wundentitäten stellt die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei 94 (41.6%) aller pH-Wert Messungen die häufigste Ursache dar. Gefolgt von den Wundheilungsstörungen (WHD) mit einer Anzahl von 38 (16.8%). Mit insgesamt 32

(14.2%) aller Messungen stellt die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) die dritthäufigste Wundentität dar. Mit 19 (8.4%) Messungen befinden sich sonstige Wundursachen (SONST) auf Rang vier. 17 (7.5%) Messungen wurden bei Wunden auf Grund eines Ulcus cruris mixtum / arterio-venösen Ulcus (AVU) durchgeführt, gefolgt von 14 (6.2%) Messungen bei einem diabetischen Fußsyndrom (DFS) als ursächliche Wunde. Von allen Messungen wurden zehn (4.4%) bei Wunden auf dem Boden eines Dekubitus (DEK) durchgeführt.

Bzgl. der klinischen Tendenz wurden bei als „heilend“ eingestuften Wunden 132 (58.4%) Messungen durchgeführt, wohingegen 94 (41.6%) an „nicht-heilenden“ Wunden erfolgten. Bei der Betrachtung des Wundstatus, welcher vor jeder Messung neu eingeordnet wurde, erfolgte mit 96 (42.5%) aller Messungen diese am häufigsten während der Granulationsphase. Gefolgt von 86 (38.1%) Messungen an Wunden während der Inflammation/Exsudationsphase, 35 (15.5%) Messungen während der Epithelisierungsphase und neun (4.0%) während der Infektionsphase.

Der Infektionsgrad der Wunde wurde bei den meisten durchgeführten Messungen, nämlich 149 (65.9%), als „nicht infiziert“ charakterisiert. 56 (24.8%) aller Messungen erfolgten an kolonisierten/belegten Wunden, 21 (9.3%) Messungen wurden an infizierten Wunden durchgeführt.

Über alle gemessenen pH-Werte hinweg (n=226) ergab sich im Wundzentrum ein Mittelwert von 6.91 (3.60 – 8.40), im Bereich des Wundrand 7.00 (3.60 – 8.90) und in der Wundumgebung 6.76 (4.50 – 9.10). Der mittlere pH-Wert aller Messungen in akuten Wunden ergab im Wundzentrum 6.96 (5.60 – 7.70), am Wundrand 6.78 (5.60 – 7.60) und in der Wundumgebung 6.72 (4.80 – 8.10). In der Gruppe der chronischen Wunden ergaben alle gemessenen pH-Werte im Bereich des Wundzentrums einen Mittelwert von 6.96 (3.40 – 8.40), am Wundrand 7.07 (3.60 – 8.90) und in der Wundumgebung 6.77 (4.50 – 8.60).

3.2 Ergebnisse pH-Werte

3.2.1 pH-Werte im Vergleich zwischen Wundentitäten

Das nachfolgende Kapitel beschreibt die Messergebnisse der pH-Werte im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Entitäten der untersuchten Wunden: Diabetisches Fußsyndrom (DFS, n=14), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, n=94), chronisch venöse Insuffizienz (CVI, n=32), arterio-venöse Ulzeration (AVU, n=17), Wundheilungsstörungen (WHD, n=38) und sonstige Entitäten (SONST, n=16).

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die gemessenen pH-Werte der in die Studie eingeschlossenen Wundentitäten im Vergleich zueinander. Dargestellt ist der Vergleich zwischen Messungen im Wundzentrum (Abb. 6) sowie am Wundrand (Abb. 7).

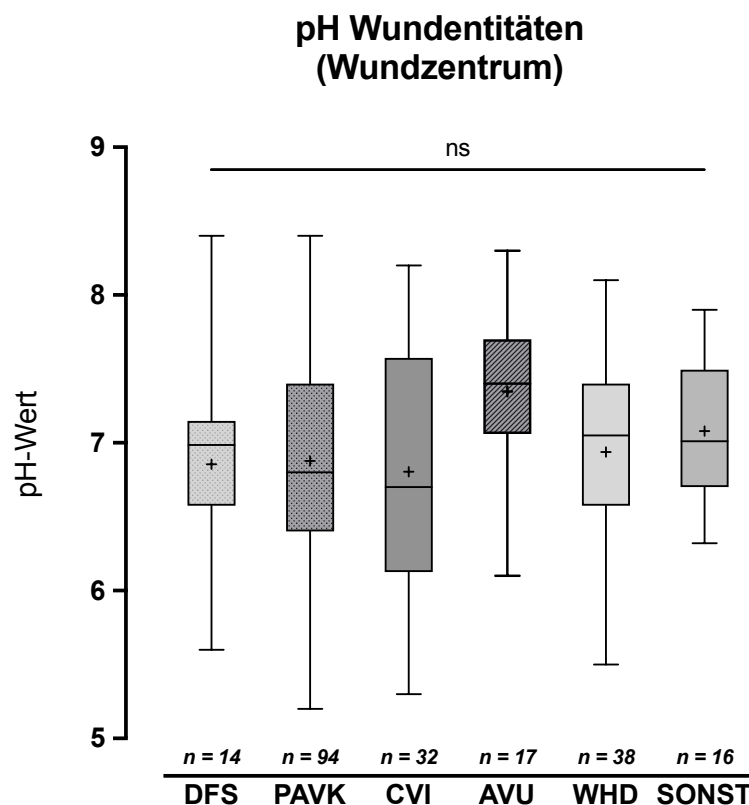


Abbildung 6: Dargestellt sind die pH-Werte gemessen im Wundzentrum der verschiedenen Entitäten im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der pH-Wert aufgeführt. Die Ergebnisse sind als Boxplots dargestellt (25%-75% Perzentil), die horizontale Linie markiert den Median, das „+“-Zeichen stellt den Mittelwert dar, die Fehlerterme zeigen Minimum und Maximum an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Wundentitäten bzgl. des pH-Wert im Wundzentrum ergab sich nicht ($p = 0.117$; ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

(DFS – diabetisches Fußsyndrom; PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVI – chronisch venöse Insuffizienz; AVU – arterio-venöses Ulcus; WHD – postoperative Wundheilungsstörung; SONST – sonstige Wundentitäten (z.B. Vaskulitiden))

Im Bereich des Wundzentrums zeigte das diabetische Fußsyndrom (DFS) einen Mittelwert der gemessenen pH-Werte von 6.855 ± 0.705 (5.60 – 8.40). Wunden aufgrund einer pAVK ergaben einen Mittelwert von 6.877 ± 0.682 (5.20 – 8.40). Die Gruppe der chronisch venösen Insuffizienzen (CVI) zeigte einen Mittelwert von 6.805 ± 0.807 (5.30 – 8.20). Die pH-Messwerte in der Gruppe der arterio-venösen Ulzerationen (AVU) ergaben einen höheren Mittelwert von 7.346 ± 0.591 (6.10 – 8.30). Wundheilungsstörungen (WHD) zeigten wiederum einen niedrigeren Mittelwert mit 6.938 ± 0.666 (5.50 – 8.10). In der Kategorie „sonstige“ Wundentitäten (SONST) lag der Mittelwert bei 7.079 ± 0.473 (6.32 – 7.90). Insgesamt ergab sich im Vergleich zwischen den verschiedenen Entitäten kein signifikanter Unterschied des pH-Wertes im Wundzentrum ($p = 0.117$).

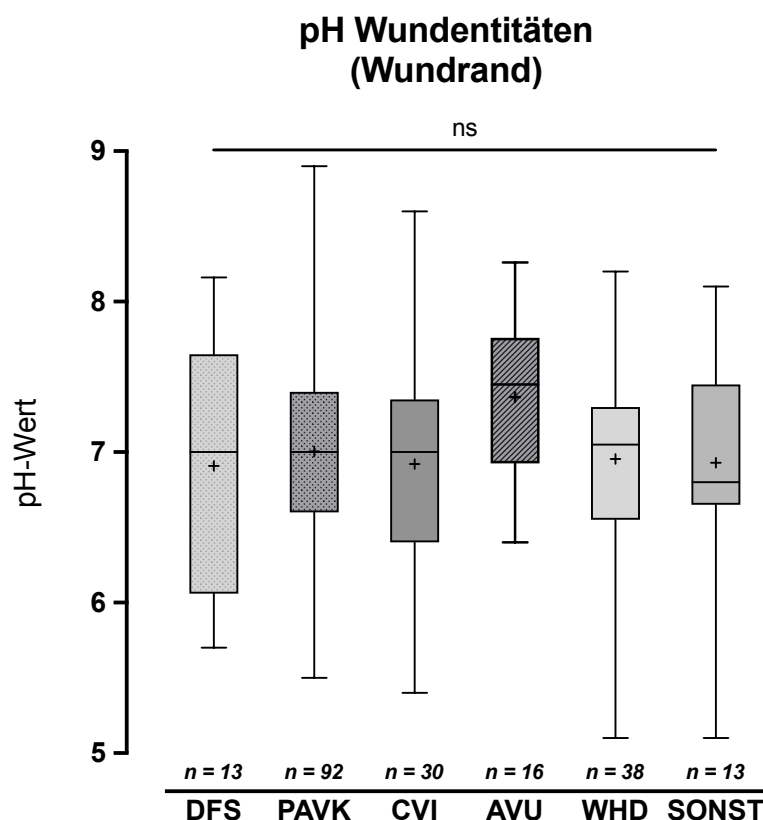


Abbildung 7: Dargestellt sind die pH-Werte gemessen am Wundrand der verschiedenen Entitäten im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der pH-Wert aufgeführt. Die Ergebnisse sind als Boxplots dargestellt (25%-75% Perzentil), die horizontale Linie markiert den Median, das „+“-Zeichen stellt den Mittelwert dar, die Fehlerterme zeigen Minimum und Maximum an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Wundentitäten bzgl. des pH-Wert am Wundrand ergab sich nicht ($p = 0.344$; ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

(DFS – diabetisches Fußsyndrom; PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVI – chronisch venöse Insuffizienz; AVU – arterio-venöses Ulcus; WHD – postoperative Wundheilungsstörung; SONST – sonstige Wundentitäten (z.B. Vaskulitiden))

Im Bereich des Wundrandes zeigte die pH-Wert Messung beim diabetischen Fußsyndrom (DFS) einen Mittelwert von 6.908 ± 0.831 (5.70 – 8.16). pAVK-Wunden ergaben einen Mittelwert von 7.005 ± 0.650 (5.50 – 8.90). Die Gruppe der chronisch venösen Insuffizienzen (CVI) zeigte einen Mittelwert von 6.921 ± 0.807 (5.40 – 8.60). Bei den arterio-venösen Ulzerationen (AVU) wurde wiederum ein höherer Mittelwert von 7.366 ± 0.532 (6.40 – 8.26) gemessen. Wundheilungsstörungen (WHD) zeigten einen Mittelwert von 6.954 ± 0.570 (5.10 – 8.20). Die „sonstigen“ Wundentitäten (SONST) zeigten einen Mittelwert von 6.929 ± 0.789 (5.10 – 8.10). Insgesamt ergab sich im Vergleich zwischen den verschiedenen Entitäten kein signifikanter Unterschied des pH-Wertes im Bereich des Wundrandes ($p = 0.344$).

3.2.2 Ergebnisse pH-Werte in akuten und chronischen Wunden im Vergleich

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Messungen des pH-Wert im Bereich des Wundzentrum (Abb. 8), des Wundrandes (Abb. 9) und der Wundumgebung (Abb. 10) in der Gruppe der akuten Wunden (n=18) im Vergleich zu chronischen Wunden (n=99) dargestellt. In diese Auswertung einbezogen wurden die primär in die Studie eingeschlossenen Wunden (keine Follow-Up Messungen), welche bei Einschluss als akut oder chronisch anhand der festgelegten Kriterien kategorisiert wurden.

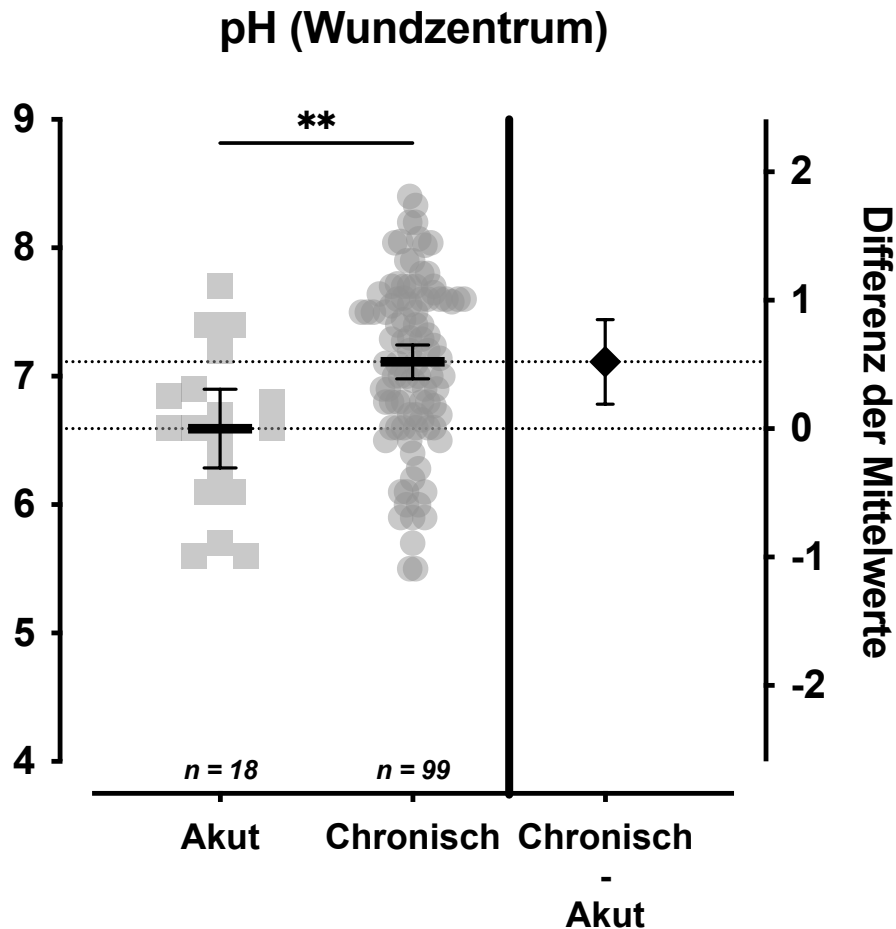


Abbildung 8: Vergleich der pH-Wert Messungen in akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum. Die linke Y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum mit höheren Werten in der Gruppe der chronischen Wunden ($\Delta = 0.521 \pm 0.160$, 95%-KI [0.192;0.850], $p = 0.003$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Abbildung 8 zeigt die gemessenen pH-Werte im Wundzentrum in akuten und chronischen Wunden im Vergleich. Hierbei ergab sich in der Gruppe der akuten Wunden ein Mittelwert von 6.592 ± 0.617 (5.60 – 7.70) und bei den chronischen Wunden von 7.113 ± 0.659 (5.50 – 8.40).

Im Vergleich ergab sich somit ein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten der akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum von 0.521 ± 0.160 ($p = 0.003$, 95%-KI [0.192;0.850]). Es zeigten sich hier signifikant höhere und somit alkalischere pH-Werte in der Gruppe der chronischen Wunden im Vergleich zu den akuten Wunden.

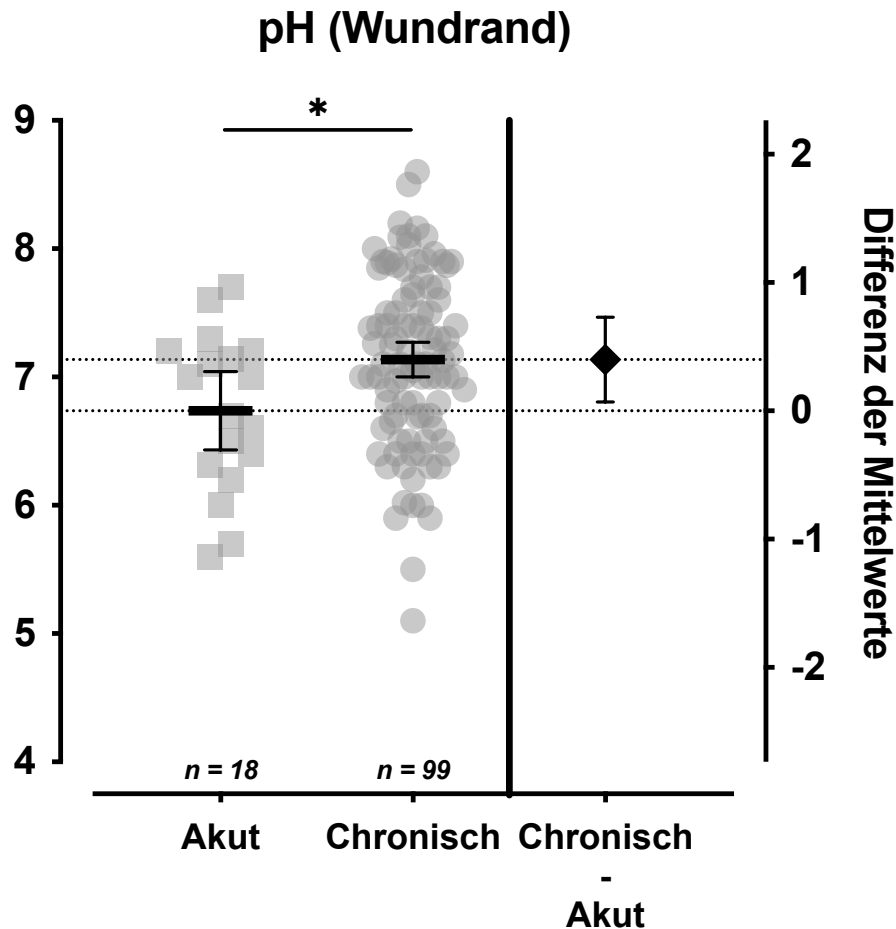


Abbildung 9: Vergleich der pH-Wert Messungen in akuten und chronischen Wunden am Wundrand. Die linke Y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden am Wundrand mit höheren Werten in der Gruppe der chronischen Wunden ($\Delta = 0.400 \pm 0.160$, 95%-KI [0.070;0.729], $p = 0.020$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

In Abbildung 9 wird der Vergleich der pH-Werte im Bereich des Wundrandes zwischen akuten und chronischen Wunden dargestellt. Der Mittelwert in der Gruppe der akuten Wunden ergab einen pH-Wert von 6.736 ± 0.615 (5.60 – 7.70), in der Gruppe der chronischen Wunden lag der Mittelwert bei 7.136 ± 0.678 (5.10 – 8.60).

Im Vergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten der akuten und chronischen Wunden im Bereich des Wundrandes von 0.400 ± 0.160 ($p = 0.020$, 95%-KI [0.070;0.729]). Es zeigten sich hier signifikant höhere und somit alkalischere pH-Werte in der Gruppe der chronischen im Vergleich zu den akuten Wunden.

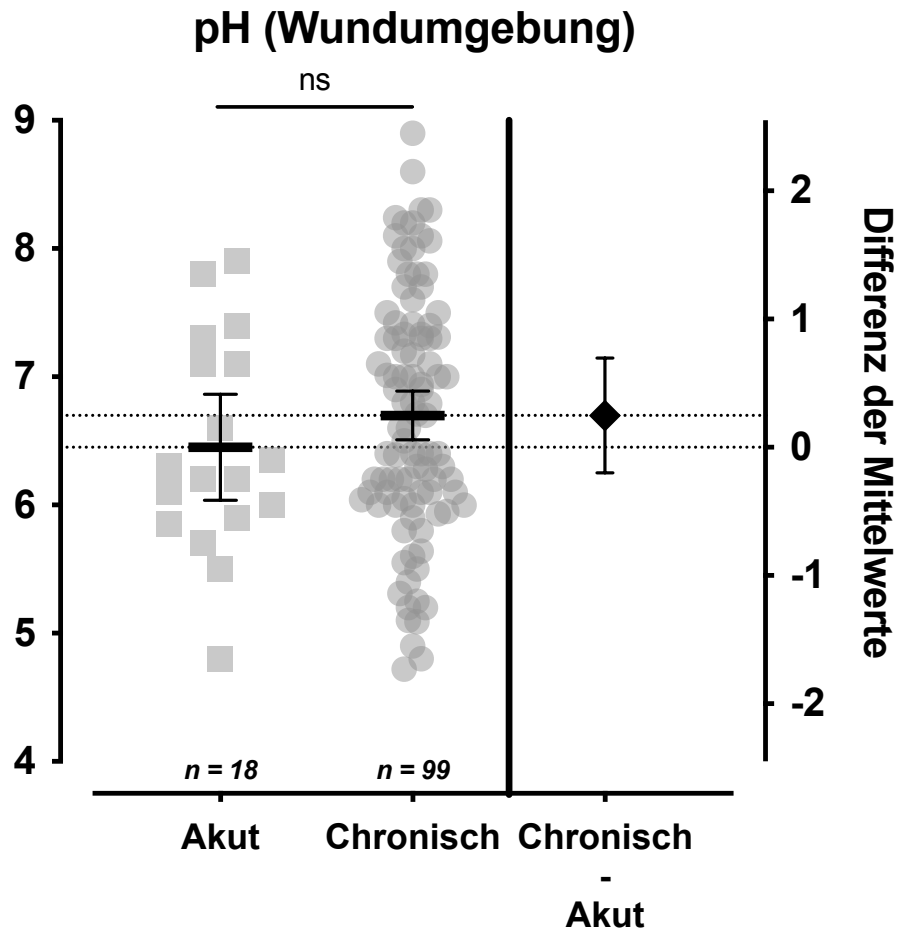


Abbildung 10: Vergleich der pH-Wert Messungen in akuten und chronischen Wunden in der Wundumgebung. Die linke Y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden im Bereich der Wundumgebung ($\Delta = 0.248 \pm 0.218$, 95%-KI [-0.200;0.696], $p = 0.265$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

In Abbildung 10 sind die pH-Werte gemessen in der Wundumgebung der akuten Wunden im Vergleich zu den chronischen Wunden dargestellt. In der Gruppe der akuten Wunden ergab sich ein Mittelwert der gemessenen pH-Werte von 6.450 ± 0.831 (4.80 – 7.90) in der Gruppe der chronischen Wunden lag der Mittelwert bei 6.698 ± 0.944 (4.72 – 8.90).

Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten der akuten und chronischen Wunden im Bereich der Wundumgebung. Dieser lag bei 0.248 ± 0.218 ($p = 0.265$, 95%-KI [-0.200;0.696]).

3.2.3 pH-Werte verschiedener Wundbereiche im Vergleich

Nachfolgend werden die Ergebnisse der pH-Wert Messungen aller Wunden an den definierten Messorten (Wundzentrum, Wundrand, Wundumgebung und Referenzmessung der Haut) dargestellt (Abb. 11). Verglichen wurden die Messwerte aller rekrutierten PatientInnen im Bereich des Wundzentrums (n=116), am Wundrand (n=116), der Wundumgebung (n=116) und der Referenzhaut (n=36).

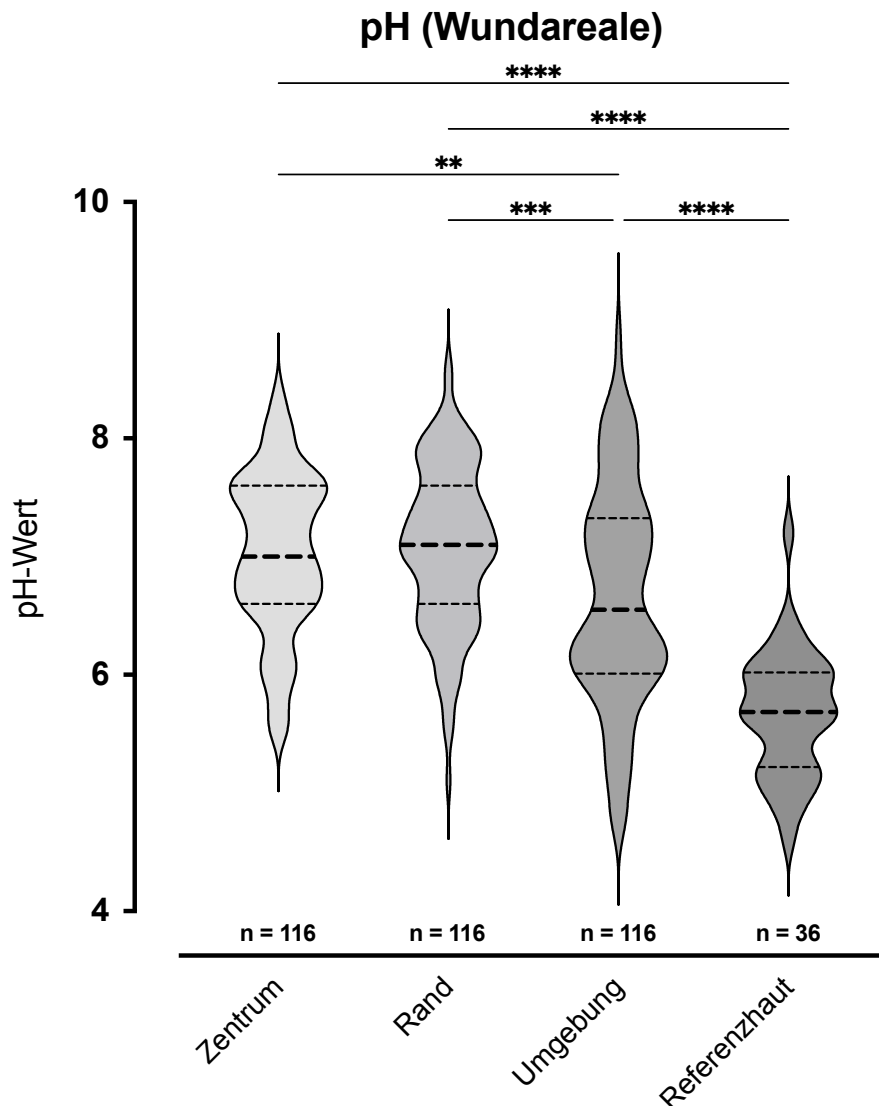


Abbildung 11: Darstellung der pH-Werte aller rekrutierten Wunden gemessen im Wundzentrum (n=116, ‚Zentrum‘), Wundrand (n=116, ‚Rand‘), Wundumgebung (n=116, ‚Umgebung‘) und einer Referenzstelle der Haut an der kontralateralen, nicht betroffenen Körperstelle (n=36, ‚Referenzhaut‘) im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der pH-Wert dargestellt. Dargestellt sind die Ergebnisse als Violin-Plots. Die dickere gestrichelte Linie zeigt den Median an, die feineren gestrichelten Linien die Quartile (25% und 75%). Insgesamt zeigt sich ein übergeordneter signifikanter Unterschied zwischen den Messorten ($p < 0.0001$). Im Vergleich zwischen Wundzentrum und Wundrand zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten ($\Delta = 0.042$; 95%-KI [-0.297;0.213]; $p = 0.974$). Zwischen den weiteren Messorten zeigten sich im Vergleich der verschiedenen Gruppen zueinander signifikante Unterschiede. Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey’s multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Im Wundzentrum ergab sich ein Mittelwert aller gemessenen pH-Werte von 7.032 ± 0.677 (5.50 – 8.40). Bei den am Wundrand gemessenen Werten ergab der Mittelwert 7.074 ± 0.682 (5.10 – 8.60). Im Bereich der Wundumgebung lag der Mittelwert bei 6.660 ± 0.929 (4.72 – 8.90). Die Referenzhaut zeigte einen Mittelwert der erhobenen pH-Werte von 5.670 ± 0.527 (4.61 – 7.20).

Die gemessenen pH-Werte im Wundzentrum verglichen mit denen am Wundrand zeigten sich mit einer Differenz von 0.042 (95%-KI [-0.297;0.213]) nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.974$).

Bei Betrachtung der Vergleiche zwischen den weiteren Messorten untereinander zeigten sich signifikante Unterschiede der pH-Werte. Es ergaben sich signifikante Differenzen zwischen den gemessenen pH-Werten des Wundzentrums zur Wundumgebung ($\Delta = 0.372$, 95%-KI [0.117;0.672], $p = 0.001$) und zur Referenzhaut ($\Delta = 1.361$, 95%-KI [0.991;1.732], $p < 0.0001$). Die pH-Werte im Wundzentrum zeigten hier höhere Werte als in der Wundumgebung und der Referenzhaut.

Im Vergleich der gemessenen pH-Werte am Wundrand zur Wundumgebung ($\Delta = 0.414$, 95%-KI [0.159;0.669], $p = 0.0002$) und zur Referenzhaut ($\Delta = 1.403$, 95%-KI [1.033;1.774], $p < 0.0001$) zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede mit höheren Werten im Bereich des Wundrandes.

Auch der Vergleich zwischen den pH-Werten der Wundumgebung und der Referenzhaut ergab einen signifikanten Unterschied ($\Delta = 0.989$, 95%-KI [0.619;1.360], $p < 0.0001$) mit höheren Werten im Bereich der Wundumgebung.

3.2.4 pH-Werte heilender und nicht-heilender Wunden im Vergleich

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der pH-Wert Messungen im Wundzentrum (Abb. 12) und am Wundrand (Abb. 13) im Vergleich zwischen heilenden („Heilend“) und nicht-heilenden Wunden („Nicht-heilend“) dargestellt. Hierbei wurden alle durchgeführten Messungen (Rekrutierung und Follow-Up) in die Auswertungen aufgenommen, um die jeweilige klinische Heilungstendenz der Wunde mit einzubeziehen. Bei jeder erneuten klinischen Untersuchung im Rahmen des Follow-Up wurde die Einschätzung der Heilungstendenz jeweils neu vorgenommen.

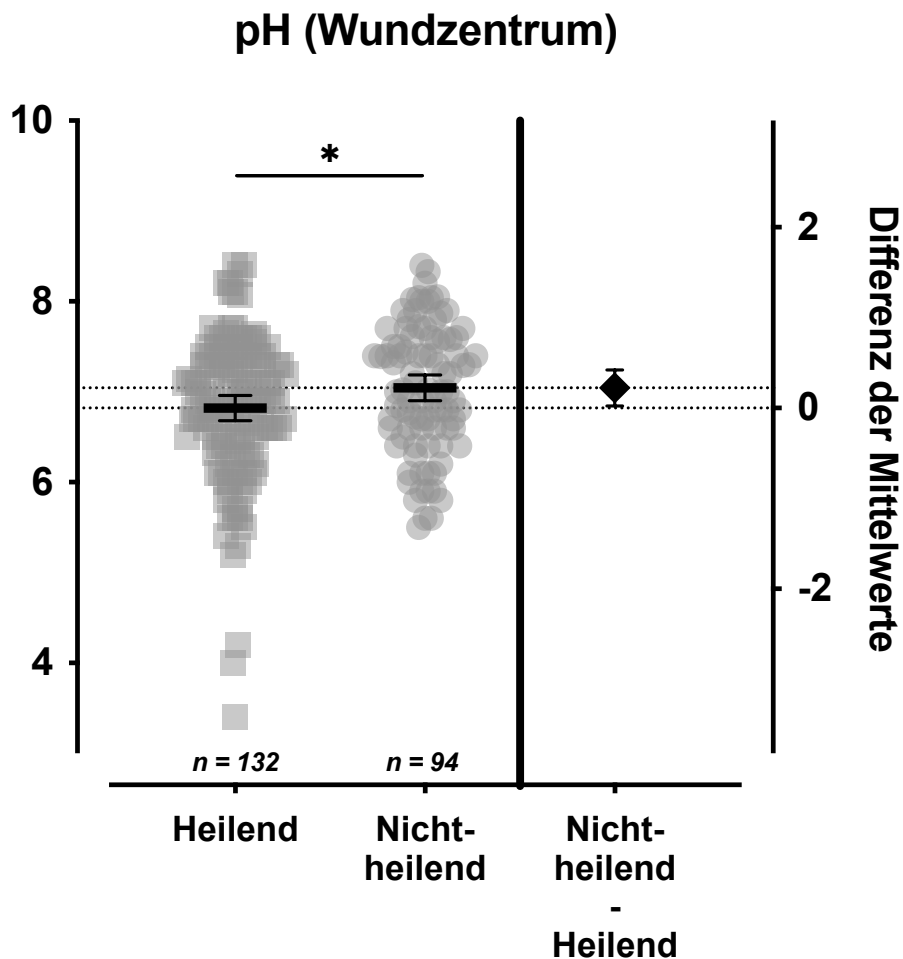


Abbildung 12: pH-Werte heilender („Heilend“) und nicht-heilender („Nicht-heilend“) Wunden im Wundzentrum im Vergleich. Die linke Y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in heilenden („heilend“) oder nicht-heilenden („Nicht-heilend“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundzentrum ($\Delta = 0.223 \pm 0.101$, 95%-KI [0.024;0.421], $p = 0.028$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 12 zeigt die durchschnittlichen pH-Werte im Wundzentrum heilender Wunden („heilend“, $n=132$) im Vergleich zu nicht-heilenden Wunden („Nicht-heilend“, $n=94$).

In der Gruppe der heilenden Wunden ergab sich ein Mittelwert von 6.820 ± 0.814 (3.40 – 8.40). Die Gruppe der nicht-heilenden Wunden zeigte einen Mittelwert von 7.043 ± 0.694 (5.50 – 8.40). Im Vergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten der heilenden und nicht-heilenden Wunden im Wundzentrum von 0.223 ± 0.101 ($p = 0.028$, 95%-KI [0.024;0.421]). Es zeigten sich hier signifikant höhere pH-Werte in der Gruppe der nicht-heilenden Wunden im Vergleich zu den heilenden Wunden.

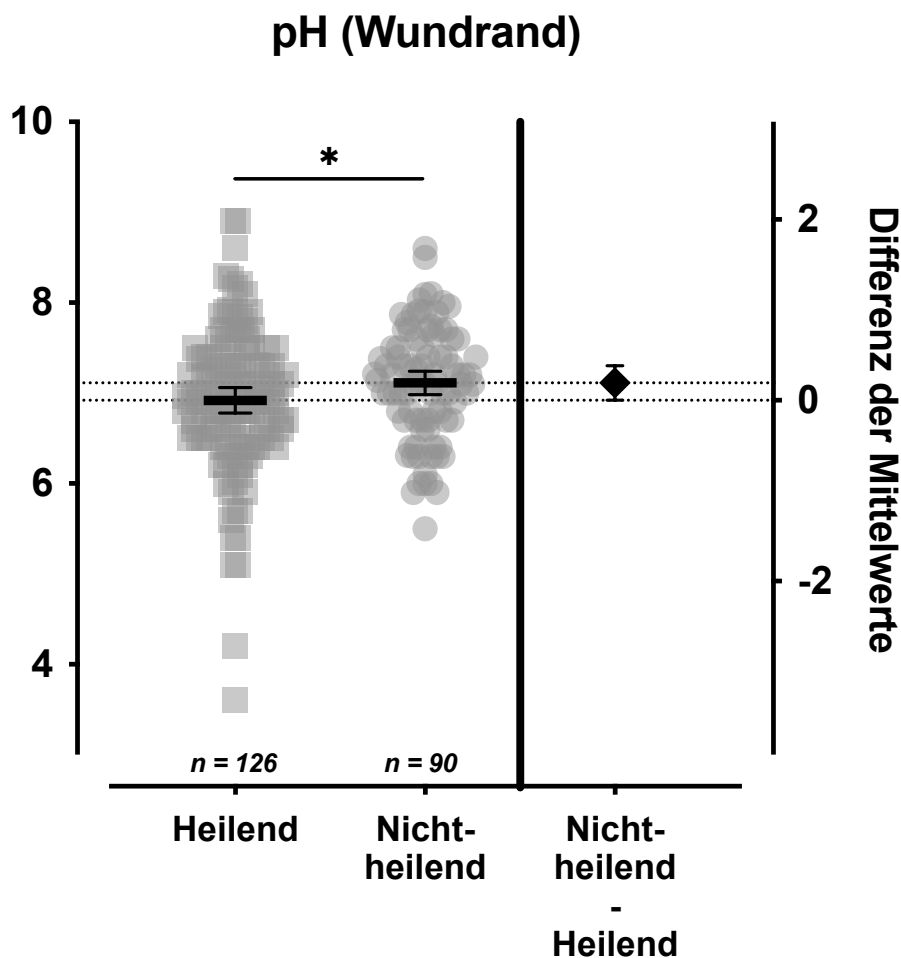


Abbildung 13: pH-Werte heilender („Heilend“) und nicht-heilender („Nicht-heilend“) Wunden am Wundrand im Vergleich. Die linke Y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in heilenden („Heilend“) oder nicht-heilenden („Nicht-heilend“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier ein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundzentrums ($\Delta = 0.192 \pm 0.097$, 95%-KI [0.0009;0.384], $p = 0.049$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Abbildung 13 zeigt die durchschnittlichen pH-Werte im Bereich des Wundrandes heilender Wunden („Heilend“, $n=126$) im Vergleich zu nicht-heilenden Wunden („Nicht-Heilend“, $n=90$).

In der Gruppe der heilenden Wunden ergab sich ein Mittelwert von 6.920 ± 0.803 (3.60 – 8.90). Die Gruppe der nicht-heilenden Wunden zeigte einen Mittelwert von 7.112 ± 0.623 (5.50 – 8.60). Im Vergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den pH-Werten der heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundrandes mit 0.192 ± 0.097 ($p = 0.049$, 95%-KI [0.0009;0.384]). Es zeigten sich

hier signifikant höhere pH-Werte in der Gruppe der nicht-heilenden im Vergleich zu den heilenden Wunden.

3.2.5 pH-Werte kolonisierter und nicht-kolonisierter Wunden im Vergleich

Nachfolgend werden die pH-Werte der als klinisch kolonisiert („KOL“) und nicht-kolonisiert („Non-KOL“) eingeschätzten Wunden verglichen. Differenziert wurde auch hier zwischen den unterschiedlichen Messpunkten im Wundzentrum (Abb. 14) und am Wundrand (Abb. 15).

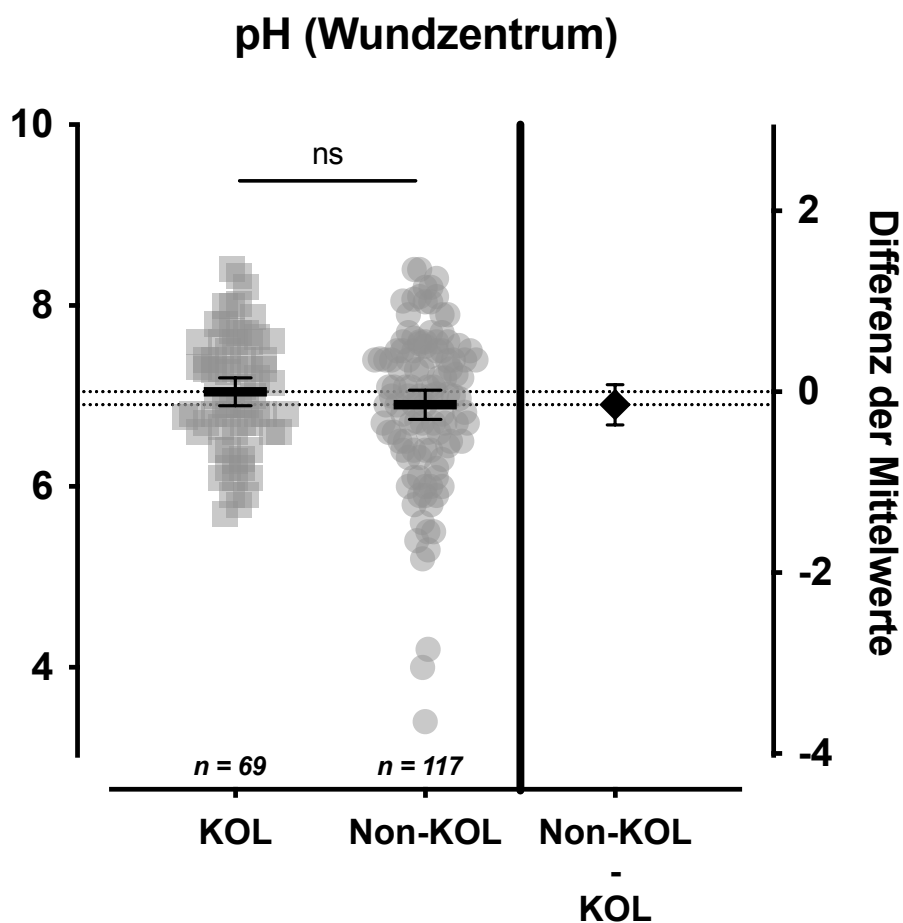


Abbildung 14: pH-Werte kolonisierter („KOL“) und nicht-kolonisierter („Non-KOL“) Wunden im Wundzentrum im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in klinisch kolonisierten („KOL“) oder nicht-kolonisierten („Non-KOL“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen kolonisierten und nicht-kolonisierten Wunden im Bereich des Wundzentrum ($\Delta = 0.144 \pm 0.112$, 95%-KI $[-0.365; 0.078]$, $p = 0.201$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die pH-Werte gemessen im Wundzentrum klinisch als kolonisiert eingeschätzter („KOL“, n=69) und als nicht-kolonisiert eingeschätzter („Non-KOL“, n=117) Wunden im Vergleich sind in Abbildung 14 dargestellt. Der Mittelwert der gemessenen pH-Werte im Wundzentrum der Gruppe der als kolonisiert eingeschätzten Wunden ergab 7.047 ± 0.644 (5.70 – 8.40). In der Gruppe der als nicht-kolonisiert eingeschätzten Wunden ergab sich ein Mittelwert der pH-Werte von 6.903 ± 0.877 (3.40 – 8.40). Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich bzgl. der gemessenen pH-Werte im Wundzentrum kein signifikanter Unterschied mit einer Differenz von 0.144 ± 0.112 (95%-KI [-0.365;0.077], $p = 0.201$), wobei kolonisierte Wunden einen leicht höheren pH-Wert zeigten.

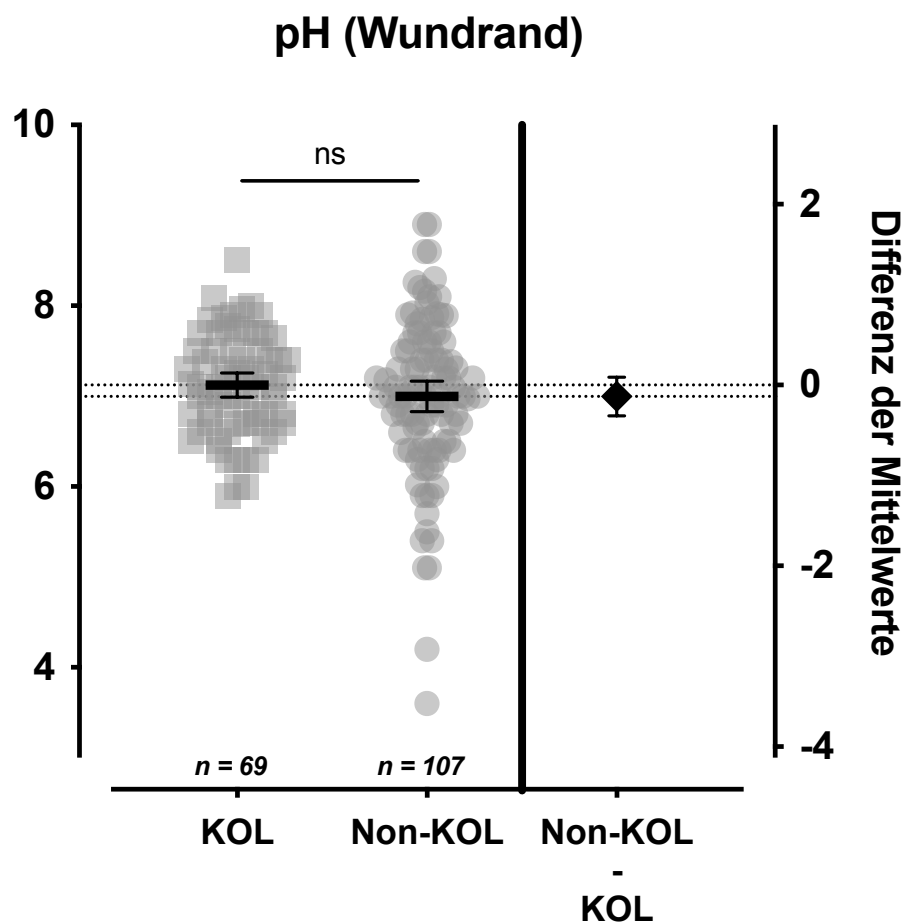


Abbildung 15: pH-Werte kolonisierter („KOL“) und nicht-kolonisierter („Non-KOL“) Wunden am Wundrand im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den pH-Wert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert des pH in klinisch kolonisierten („KOL“) oder nicht-kolonisierten („Non-KOL“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der pH-Werte im Vergleich zwischen kolonisierten und nicht-kolonisierten Wunden im Bereich des Wundrandes ($\Delta = 0.127 \pm 0.109$, 95%-KI [-0.341;0.088], $p = 0.245$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 15 zeigt die pH-Werte gemessen am Wundrand klinisch als kolonisiert („KOL“, n=69) und als nicht-kolonisiert eingeschätzter („Non-KOL“, n=107) Wunden im Vergleich. Der Mittelwert der gemessenen pH-Werte am Wundrand der Gruppe der kolonisierten Wunden ergab 7.123 ± 0.558 (5.90 – 8.50). In der Gruppe der nicht-kolonisierten Wunden ergab sich ein Mittelwert der pH-Werte am Wundrand von 6.996 ± 0.881 (3.60 – 8.90). Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich bzgl. der gemessenen pH-Werte im Bereich des Wundrandes kein signifikanter Unterschied bei einer Differenz von 0.127 ± 0.109 (95%-KI [-0.341;0.088], $p = 0.245$).

3.2.6 pH-Werte in Abhängigkeit der Wundheilungsphase

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Vergleichs der pH-Messwerte in verschiedenen Phasen der Wundheilung dargestellt. Die Wunden wurden zum Zeitpunkt der Messung klinisch einer der Phasen der Wundheilung zugeordnet. Die zu vergleichenden Phasen sind Wundinfektion („INFE“), Exsudations-/Inflammationsphase („INFL“), Granulationsphase („GRAN“) und Epithelisierungsphase („EPIT“). Verglichen wurden die Ergebnisse gemessen im Wundzentrum (Abb. 16) sowie am Wundrand (Abb. 17).

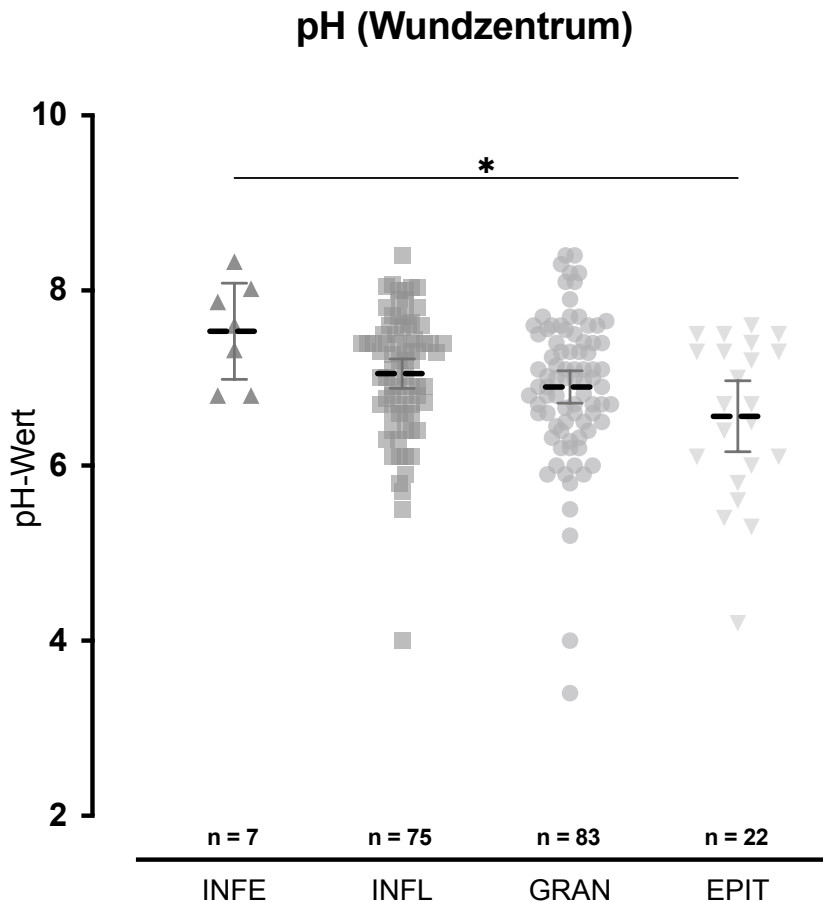


Abbildung 16: pH-Werte der Wunden in verschiedenen Stadien der Wundheilung im Wundzentrum im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den pH-Wert dar. Die klinische Einteilung erfolgte in die Stadien der Infektion (n=7, „INFE“), Inflammation (n=75, „INFL“), Granulation (n=83, „GRAN“) und Epithelisierung (n=22, „EPIT“). pH-Werte sind dargestellt als Punktwolke mit Markierung des Mittelwerts (gestrichelte Linie) und dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Insgesamt zeigt sich ein übergeordneter signifikanter Unterschied zwischen den Wundheilungsphasen hinsichtlich des pH-Wert ($p = 0.018$). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit höheren pH-Werten in der Gruppe der Wundinfektionen verglichen mit den Wunden in der Epithelisierungsphase ($\Delta = 0.971$; 95%-KI [0.067; 1.874], $p = 0.030$). Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

In der Abbildung 16 sind die pH-Werte im Wundzentrum von Wunden in den verschiedenen Phasen der Wundheilung - Infektion („INFE“, n=7), Inflammation („INFL“, n=75), Granulation („GRAN“, n=83) und Epithelisierung („EPIT“, n=22) - im Vergleich dargestellt. Die pH-Werte in der Gruppe der Wundinfektion ergaben einen Mittelwert von 7.534 ± 0.593 (6.80 – 8.33). In der Inflamationsphase lag der Mittelwert bei 7.050 ± 0.731 (4.00 – 8.40). Die pH-Werte von Wunden in der Granulationsphase ergaben einen Mittelwert von 6.899 ± 0.847 (3.40 – 8.40). In der Epithelisierungsphase zeigte sich ein Mittelwert von 6.564 ± 0.913 (4.20 – 7.60) der gemessenen pH-Werte. Insgesamt zeigte sich hier ein übergreifender signifikanter Unterschied in den pH-Werten zwischen den Heilungsphasen der untersuchten

Wunden ($p = 0.018$). Im Vergleich der jeweiligen Phasen untereinander zeigte sich die Differenz zwischen der Gruppe der Wundinfektionen und der in der Epithelisierung begriffenen Wunden als signifikant ($\Delta = 0.971$, 95%-KI [0.067;1.874], $p = 0.030$). Die Gruppe der Wundinfektionen wies hierbei im Vergleich zu den Wunden in der Epithelisierungsphase einen höheren pH-Wert auf.

Im Vergleich der weiteren Phasen untereinander ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zwischen der Wundinfektion und der Inflammationsphase ergab sich ein Unterschied von 0.484 (95%-KI [-0.339;1.307], $p = 0.424$) und im Vergleich zur Granulationsphase eine Differenz von 0.636 (95%-KI [-0.184;1.455], $p = 0.188$). In der Inflammationsphase zeigte sich ein Unterschied zur Granulationsphase von 0.151 (95%-KI [-0.180;0.483], $p = 0.638$) und zur Epithelisierungsphase von 0.486 (95%-KI [-0.019;0.991], $p = 0.064$). Schlussendlich zeigte sich zwischen Wunden in der Granulationsphase und Wunden in der Epithelisierungsphase ein Unterschied von 0.335 (95%-KI [-0.164;0.834], $p = 0.307$).

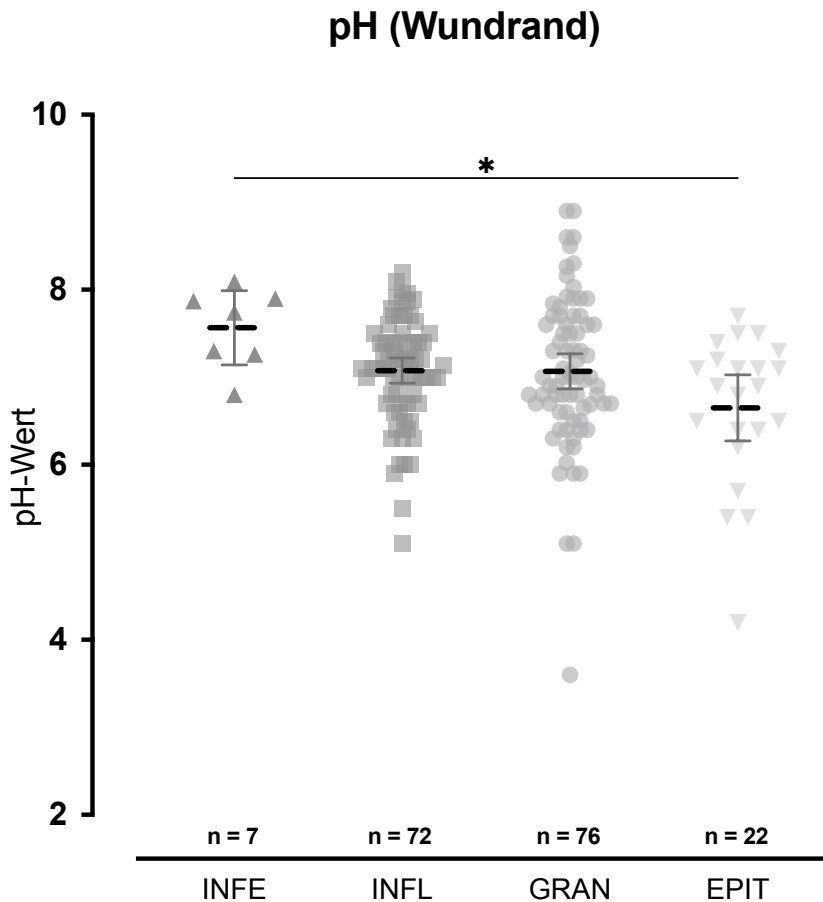


Abbildung 17: pH-Werte der Wunden in verschiedenen Stadien der Wundheilung am Wundrand im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den pH-Wert dar. Die klinische Einteilung erfolgte in die Stadien der Infektion (n=7, „INFE“), Inflammation (n=72, „INFL“), Granulation (n=76, „GRAN“) und Epithelisierung (n=22, „EPIT“). pH-Werte sind dargestellt als Punktwolke mit Markierung des Mittelwerts (gestrichelte Linie) und dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Insgesamt zeigt sich ein übergeordneter signifikanter Unterschied zwischen den Wundheilungsphasen hinsichtlich des pH-Wert ($p = 0.028$). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit höheren pH-Werten in der Gruppe der Wundinfektionen verglichen mit den Wunden in der Epithelisierungsphase ($\Delta = 0.916$; 95%-KI [0.055; 1.777], $p = 0.032$). Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 17 stellt die pH-Werte im Bereich des Wundrandes der verschiedenen Phasen der Wundheilung - Infektion („INFE“, n=7), Inflammation („INFL“, n=72), Granulation („GRAN“, n=76) und Epithelisierung („EPIT“, n=22) - im Vergleich dar. In der Gruppe der Wundinfektionen ergab der Mittelwert der gemessenen pH-Werte 7.566 ± 0.458 (6.80 – 8.09). Die Gruppe der Wunden in der Inflammationsphase zeigte einen Mittelwert von 7.076 ± 0.613 (5.10 – 8.20). Der pH-Wert in der Gruppe der Granulationsphase zeigte einen Mittelwert von 7.068 ± 0.880 (3.60 – 8.90). Die Gruppe der Wunden in der Epithelisierungsphase ergaben einen Mittelwert der pH-Werte von 6.650 ± 0.851 (4.20 – 7.70). Insgesamt zeigte sich hier ein übergreifender signifikanter Unterschied in den pH-Werten zwischen den Heilungsphasen der untersuchten

Wunden ($p = 0.028$). Im Vergleich der jeweiligen Phasen untereinander ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.032$) mit höheren pH-Werten in der Gruppe der Wundinfektionen im Vergleich zu den Wunden während der Epithelisierungsphase von 0.916 (95%-KI [0.055;1.777]).

Im Vergleich der weiteren Gruppen untereinander ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Gruppe der Wundinfekte im Vergleich zur Inflammationsphase ergab einen Unterschied von 0.490 (95%-KI [-0.296;1.275], $p = 0.372$) und im Vergleich zu Wunden in der Granulationsphase einen Unterschied von 0.498 (95%-KI [-0.286;1.282], $p = 0.355$). Die Wunden in der Inflammationsphase zeigten im Vergleich zu denen in der Granulationsphase eine Differenz von 0.008 (95%-KI [-0.318;0.335], $p = 0.999$) und im Vergleich zu Wunden in Epithelisierungsphase von 0.426 ± 0.186 (95%-KI [-0.057;0.910], $p = 0.105$). Im Vergleich der Wunden in der Granulationsphase mit Wunden in der Epithelisierungsphase ergab sich ein Unterschied von 0.418 ± 0.185 (95%-KI [-0.063;0.898], $p = 0.113$).

3.3 Ergebnisse Temperatur

3.3.1 Temperaturwerte im Vergleich zwischen Wundentitäten

Das nachfolgende Kapitel beschreibt die Messergebnisse der Temperaturwerte im Vergleich zwischen den unterschiedlichen Entitäten der untersuchten Wunden: Diabetisches Fußsyndrom (DFS, $n=10$), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, $n=86$), chronisch venöse Insuffizienz (CVI, $n=23$), arterio-venöse Ulzeration (AVU, $n=12$), Wundheilungsstörungen (WHD, $n=33$) und sonstige Entitäten (SONST, $n=12$).

Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die gemessenen pH-Werte der in die Studie eingeschlossenen Wundentitäten im Vergleich zueinander an. Dargestellt ist der Vergleich zwischen Messungen im Wundzentrum (Abb. 18) sowie am Wundrand (Abb. 19).

Temperatur Wundentitäten (Wundzentrum)

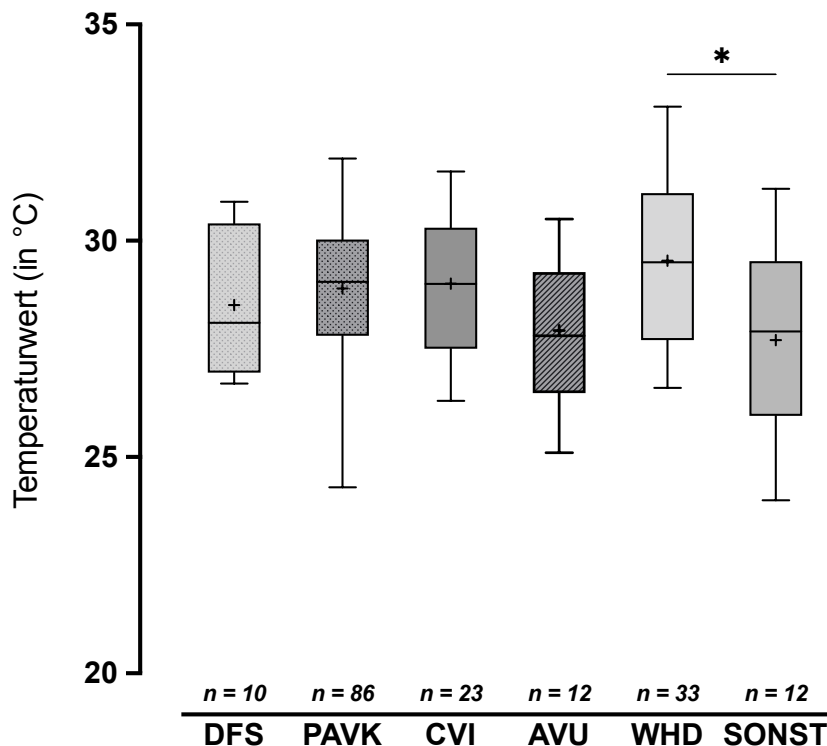


Abbildung 18: Dargestellt sind die Temperaturwerte gemessen im Wundzentrum der verschiedenen Entitäten im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der Temperaturwert aufgeführt. Die Ergebnisse sind als Boxplots dargestellt (25%-75% Perzentil), die horizontale Linie markiert den Median, das „+“-Zeichen stellt den Mittelwert dar, die Fehlerterme zeigen Minimum und Maximum an. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Wundentitäten WHD und SONST bzgl. der Temperaturwerte im Wundzentrum ($p = 0.019$; ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test). Ein signifikanter Unterschied zwischen den anderen untersuchten Wundentitäten bzgl. der Temperaturwerte im Wundzentrum ergab sich nicht ($p = 0.713$; ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

(DFS – diabetisches Fußsyndrom; PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVI – chronisch venöse Insuffizienz; AVU – arterio-venöses Ulcus; WHD – postoperative Wundheilungsstörung; SONST – sonstige Wundentitäten (z.B. Vaskulitiden))

Im Bereich des Wundzentrums zeigte das diabetische Fußsyndrom (DFS) einen Mittelwert der gemessenen Temperaturwerte von $28.51 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.66$ (26.70 – 30.90). Wunden aufgrund einer pAVK ergaben einen Mittelwert von $28.90 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.59$ (24.30 – 31.90). Die Gruppe der chronisch venösen Insuffizienzen (CVI) zeigte einen Mittelwert von $29.00 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.51$ (26.30 – 31.60). Die Temperatur-Messwerte in der Gruppe der arterio-venösen Ulzerationen (AVU) ergaben einen Mittelwert von 27.93 ± 1.76 (25.10 – 30.50). Wundheilungsstörungen (WHD) zeigten einen Mittelwert von $29.54 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.87$ (26.60 – 33.10). In der Kategorie „sonstige“ Wundentitäten (SONST) lag der Mittelwert bei 27.70 ± 2.13 (24.00 – 31.20). Im Vergleich zwischen den Entitäten Wundheilungsstörungen (WHD) und „sonstigen“ Wundentitäten (SONST) ergab sich

ein signifikanter Unterschied ($p=0.019$, 95%-KI [0.194;3.479]) mit $1.90\text{ C}^\circ \pm 0.57$ höheren Temperaturwerten der Kategorie Wundheilungsstörungen (WHD). Im Vergleich zwischen den anderen verschiedenen Entitäten ergab sich kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Wundzentrum ($p = 0.713$).

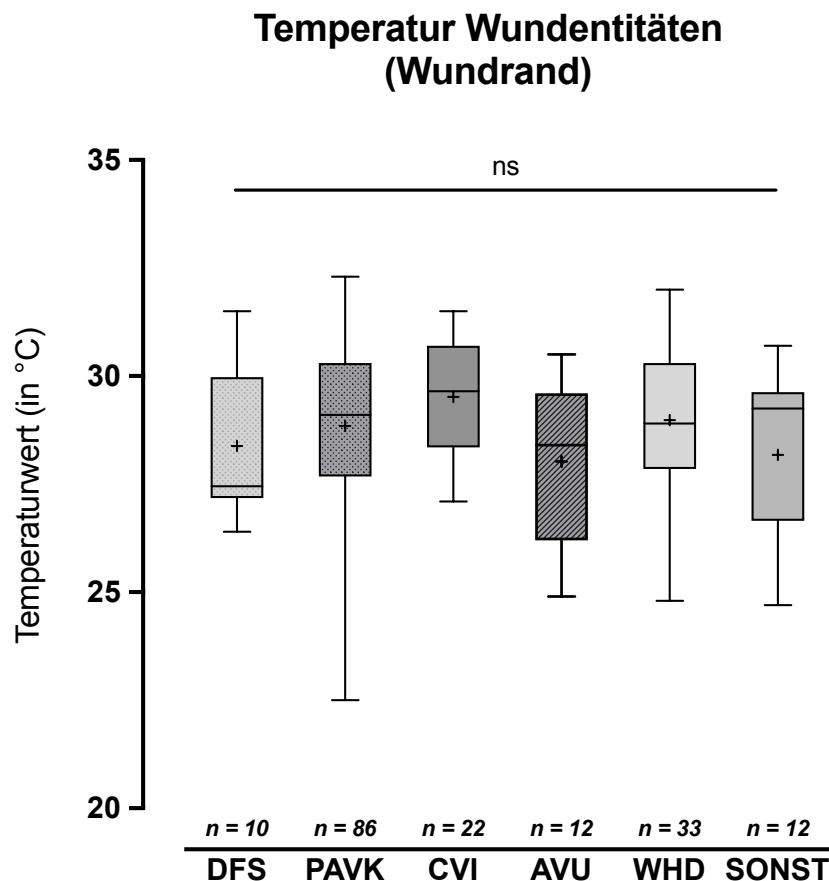


Abbildung 19: Dargestellt sind die Temperaturwerte gemessen am Wundrand der verschiedenen Entitäten im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der Temperaturwert aufgeführt. Die Ergebnisse sind als Boxplots dargestellt (25%-75% Perzentil), die horizontale Linie markiert den Median, das „+“-Zeichen stellt den Mittelwert dar, die Fehlerterme zeigen Minimum und Maximum an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Wundentitäten bzgl. des Temperaturwert am Wundrand ergab sich nicht ($p = 0.113$; ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ und **** $p<0.0001$.

(DFS – diabetisches Fußsyndrom; PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; CVI – chronisch venöse Insuffizienz; AVU – arterio-venöses Ulcus; WHD – postoperative Wundheilungsstörung; SONST – sonstige Wundentitäten (z.B. Vaskulitiden))

Im Bereich des Wundrandes zeigte die Temperaturwert-Messung beim diabetischen Fußsyndrom (DFS) einen Mittelwert von $28.38\text{ C}^\circ \pm 1.72$ (26.40 – 31.50). pAVK-Wunden ergaben einen Mittelwert von $28.84\text{ C}^\circ \pm 1.71$ (22.50 – 32.30). Die Gruppe der chronisch venösen Insuffizienzen (CVI) zeigte einen Mittelwert von $29.52\text{ C}^\circ \pm 1.32$ (27.10 – 31.50). Bei den arterio-venösen Ulzerationen (AVU) wurde ein Mittelwert von $28.03\text{ C}^\circ \pm 1.88$ (24.90 – 30.50) gemessen. Wundheilungsstörungen (WHD) zeigten

einen Mittelwert von $28.92\text{ C}^\circ \pm 1.69$ ($24.80 - 32.00$). Die „sonstigen“ Wundentitäten (SONST) zeigten einen Mittelwert von $28.18\text{ C}^\circ \pm 1.99$ ($24.70 - 30.70$). Insgesamt ergab sich im Vergleich zwischen den verschiedenen Entitäten kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Bereich des Wundrandes ($p = 0.113$).

3.3.2 Temperaturwerte in akuten und chronischen Wunden im Vergleich

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Messungen des Temperaturwert im Bereich des Wundzentrum (Abb. 20), des Wundrandes (Abb. 21) und der Wundumgebung (Abb. 22) in der Gruppe der akuten Wunden ($n=16$) im Vergleich zu chronischen Wunden ($n=72$) dargestellt. In diese Auswertung einbezogen wurden die primär in die Studie eingeschlossenen Wunden (keine Follow-Up Messungen), welche bei Einschluss als akut oder chronisch anhand der festgelegten Kriterien kategorisiert wurden.

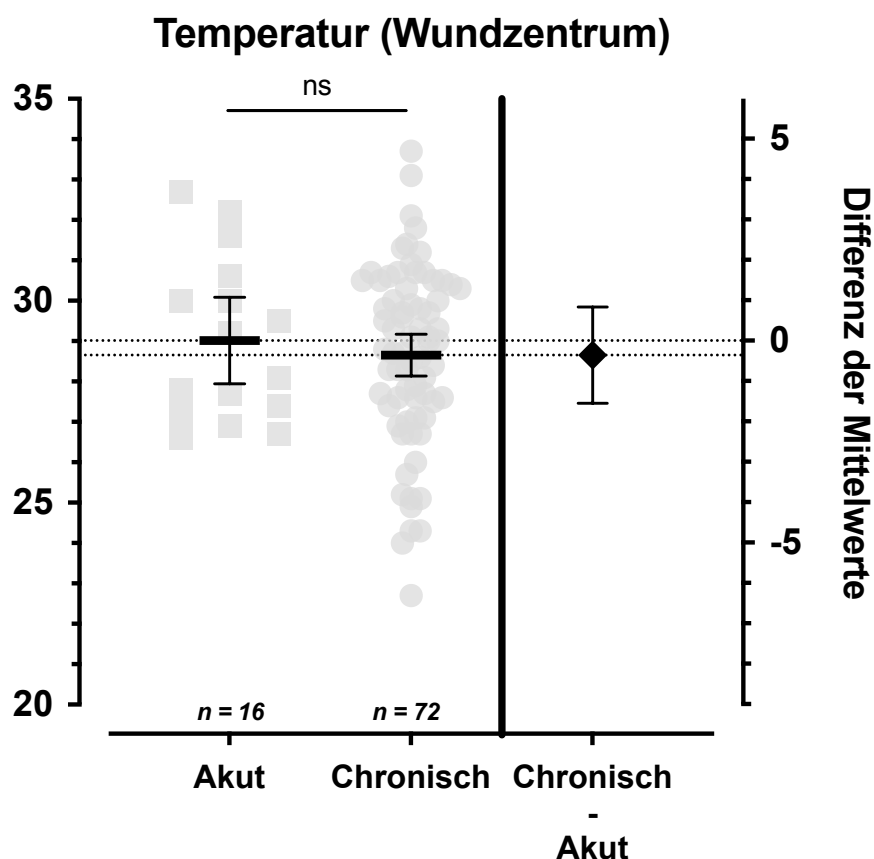


Abbildung 20: Vergleich der Temperaturwert-Messungen in akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum. Die linke Y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum ($p = 0.55$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Abbildung 20 zeigt die gemessenen Temperaturwerte im Wundzentrum in akuten und chronischen Wunden im Vergleich. Hierbei ergab sich in der Gruppe der akuten Wunden ein Mittelwert von $29.01\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.01$ (26.60 – 32.70) und bei den chronischen Wunden von $28.65\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.20$ (22.70 – 33.70). Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Temperaturwerten der akuten und chronischen Wunden im Wundzentrum ($p = 0.55$).

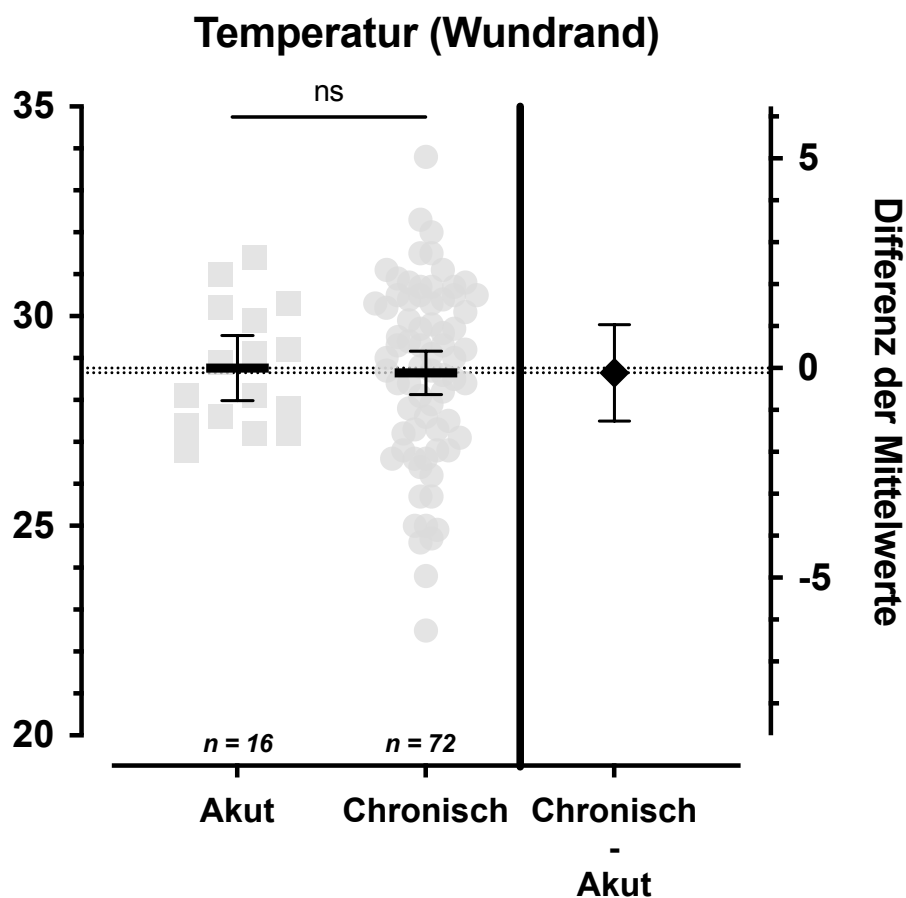


Abbildung 21: Vergleich der Temperaturwert-Messungen in akuten und chronischen Wunden am Wundrand. Die linke Y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden am Wundrand ($p=0.842$, ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ und **** $p<0.0001$.

In Abbildung 21 wird der Vergleich der Temperaturwerte im Bereich des Wundrandes zwischen akuten und chronischen Wunden dargestellt. Der Mittelwert in der Gruppe der akuten Wunden ergab einen Temperaturwert von $28.76\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.46$ (26.80 – 31.40), in der Gruppe der chronischen Wunden lag der Mittelwert bei $28.65\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.18$ (22.50

– 33.80). Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Temperaturwerten der akuten und chronischen Wunden im Bereich des Wundrandes. Dieser lag bei -0.12 ± 0.58 ($p = 0.842$, 95%-KI $[-1.263; 1.032]$).

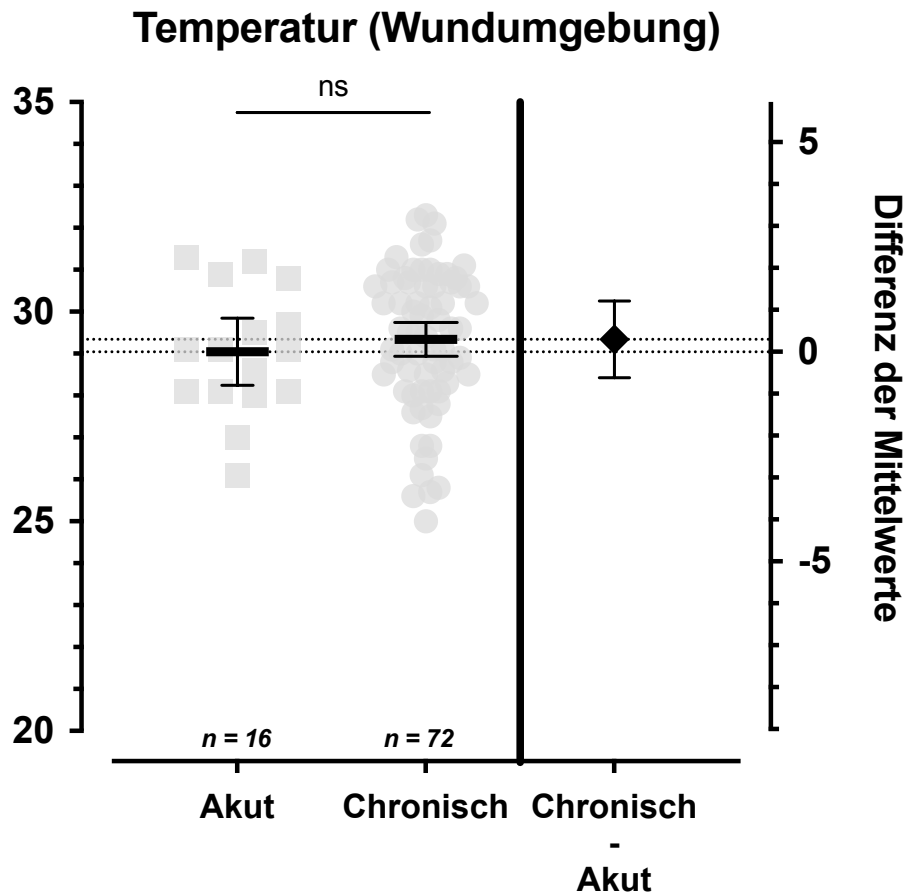


Abbildung 22: Vergleich der Temperaturwert-Messungen in akuten und chronischen Wunden in der Wundumgebung. Die linke Y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in akuten oder chronischen Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden im Bereich der Wundumgebung ($\Delta = 0.295 \pm 0.459$, 95%-KI $[-1.263; 1.032]$, $p = 0.522$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

In Abbildung 22 sind die Temperaturwerte gemessen in der Wundumgebung der akuten Wunden im Vergleich zu den chronischen Wunden dargestellt. In der Gruppe der akuten Wunden ergab sich ein Mittelwert der gemessenen Temperaturwerte von $29.04 \text{ C}^\circ \pm 1.5$ (26.10-31.30) in der Gruppe der chronischen Wunden lag der Mittelwert bei $29.34 \text{ C}^\circ \pm 1.69$ (25.00 – 32.30). Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Temperaturwerten der akuten und chronischen Wunden im Bereich der Wundumgebung. Dieser lag bei 0.295 ± 0.459 ($p = 0.522$, 95%-KI $[-0.618; 0.459]$).

3.3.3 Temperaturwerte verschiedener Wundbereiche im Vergleich

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Temperaturwert-Messungen aller Wunden an den definierten Messorten (Wundzentrum, Wundrand, Wundumgebung und Referenzmessung der Haut) dargestellt (Abb. 23). Verglichen wurden die Messwerte aller rekrutierten PatientInnen im Bereich des Wundzentrums (n=116), am Wundrand (n=116), der Wundumgebung (n=116) und der Referenzhaut (n=36).

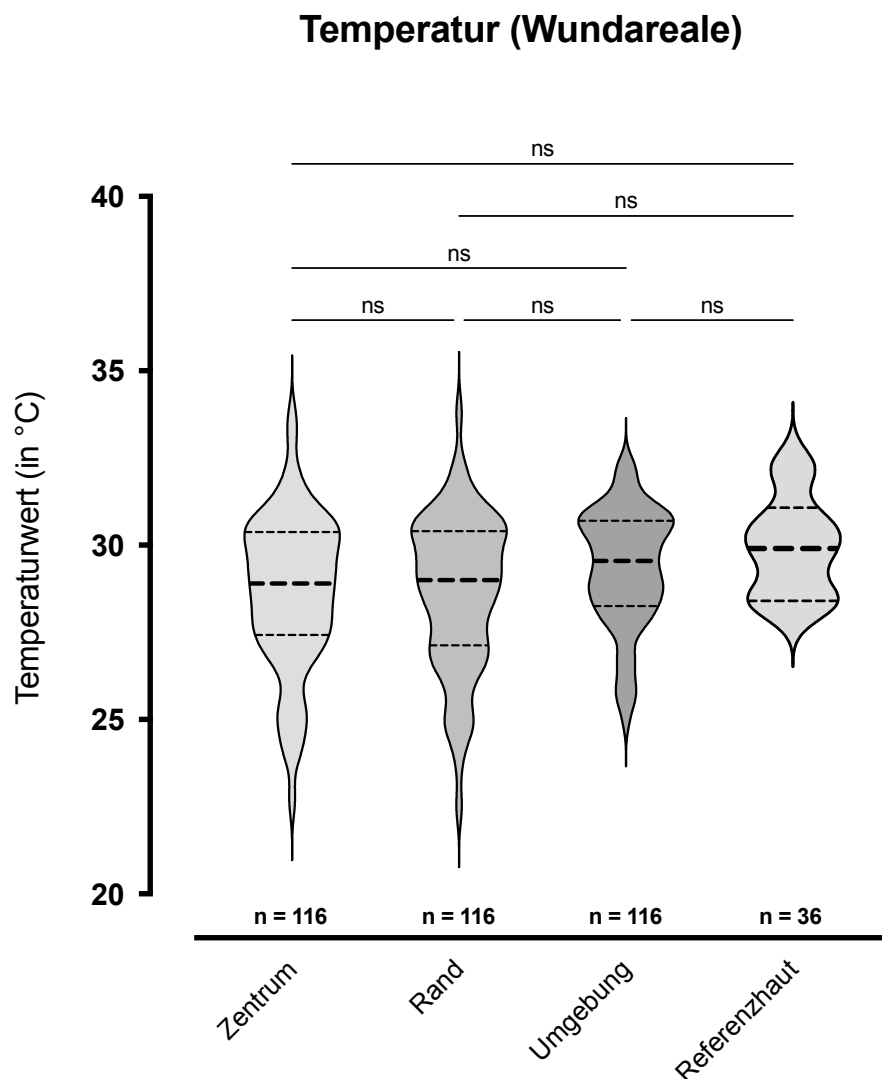


Abbildung 23: Darstellung der Temperaturwerte aller rekrutierten Wunden gemessen im Wundzentrum (n=116, ‚Zentrum‘), Wundrand (n=116, ‚Rand‘), Wundumgebung (n=116, ‚Umgebung‘) und einer Referenzstelle der Haut an der kontralateralen, nicht betroffenen Körperstelle (n=36, ‚Referenzhaut‘) im Vergleich. Auf der Y-Achse ist der Temperaturwert dargestellt. Dargestellt sind die Ergebnisse als Violin-Plots. Die dickere gestrichelte Linie zeigt den Median an, die feineren gestrichelten Linien die Quartile (25% und 75%). Insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Messorten. Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey’s multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 und ****p<0.0001.

Im Wundzentrum ergab sich ein Mittelwert aller gemessenen Temperaturwerte von $28.65\text{ C}^{\circ} \pm 2.20$ (22.70 – 33.70). Bei den am Wundrand gemessenen Werten ergab der Mittelwert $28.65\text{ C}^{\circ} \pm 2.20$ (22.50 – 33.80). Im Bereich der Wundumgebung lag der Mittelwert bei $29.34\text{ C}^{\circ} \pm 1.69$ (25.00 – 32.30). Die Referenzhaut zeigte einen Mittelwert der erhobenen Temperaturwerte von $29.92\text{ C}^{\circ} \pm 1.46$ (28.40 – 32.20). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messorten im Vergleich.

3.3.4 Temperaturwerte heilender und nicht-heilender Wunden im Vergleich

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Temperaturwert-Messungen im Wundzentrum (Abb. 24) und am Wundrand (Abb. 25) im Vergleich zwischen heilenden („Heal“) und nicht-heilenden Wunden („Non-Heal“) dargestellt. Hierbei wurden alle durchgeführten Messungen (Rekrutierung und Follow-Up) in die Auswertungen aufgenommen, um die jeweilige klinische Heilungstendenz der Wunde mit einzubeziehen. Bei jeder erneuten klinischen Untersuchung im Rahmen des Follow-Up wurde die Einschätzung der Heilungstendenz jeweils neu vorgenommen.

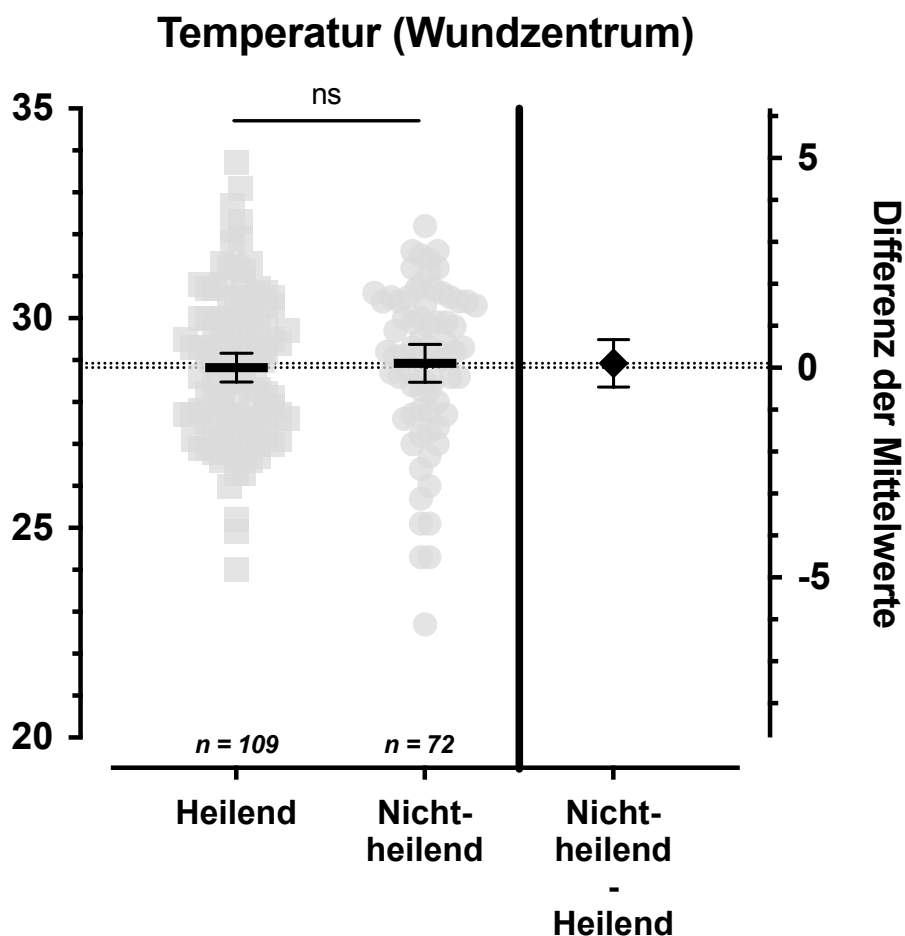


Abbildung 24: Temperaturwerte heilender („Heilend“) und nicht-heilender („Nicht-heilend“) Wunden im Wundzentrum im Vergleich. Die linke Y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in heilenden („Heilend“) oder nicht-heilenden („Nicht-heilenden“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundzentrums ($\Delta = 0.105 \pm 0.286$, 95%-KI $[-0.459; 0.669]$, $p = 0.713$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 24 zeigt die durchschnittlichen Temperaturwerte im Wundzentrum heilender Wunden („Heal“, $n=109$) im Vergleich zu nicht-heilenden Wunden („Non-Heal“, $n=72$).

In der Gruppe der heilenden Wunden ergab sich ein Mittelwert von $28.82 \text{ C}^\circ \pm 1.81$ ($24.00 - 33.70$). Die Gruppe der nicht-heilenden Wunden zeigte einen Mittelwert von $28.92 \text{ C}^\circ \pm 1.93$ ($22.70 - 32.20$). Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Temperaturwerten der heilenden und nicht-heilenden Wunden im Wundzentrum ($\Delta = 0.105 \pm 0.286$, 95%-KI $[-0.459; 0.669]$, $p = 0.713$).

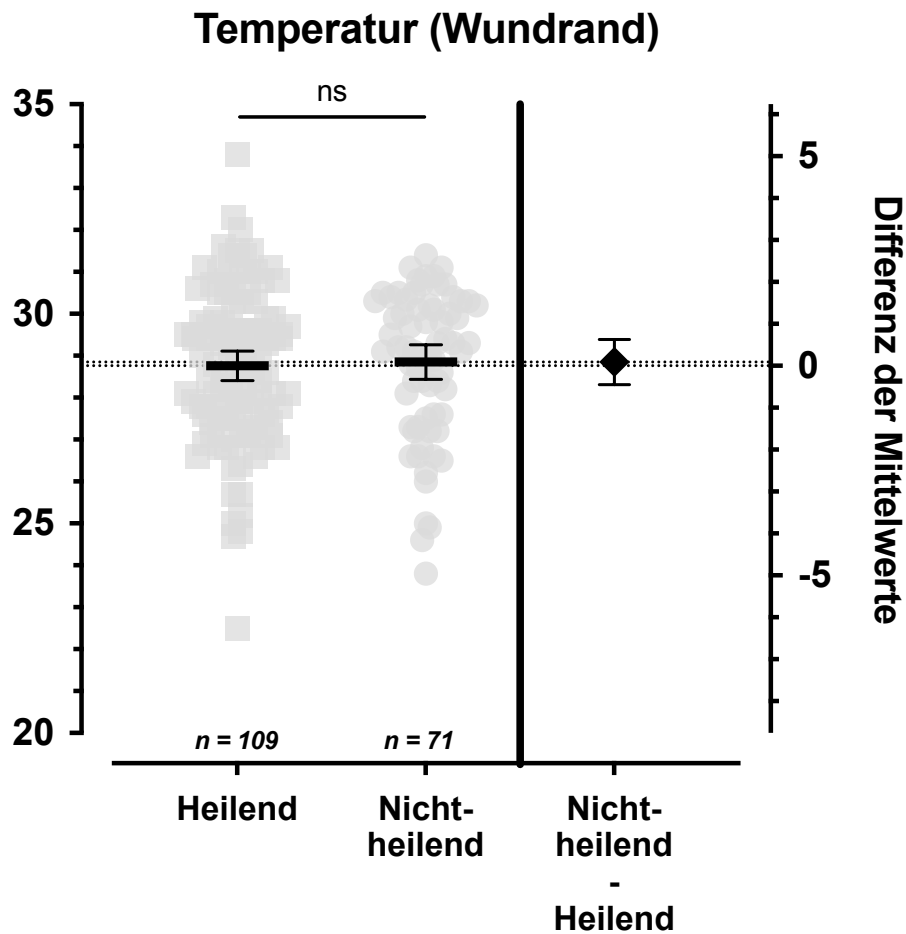


Abbildung 25: Temperaturwerte heilender („Heilend“) und nicht-heilender („Nicht-heilend“) Wunden im Wundrand im Vergleich. Die linke Y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in heilenden („Heilend“) oder nicht-heilenden („Nicht-heilenden“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundrandes ($\Delta = 0.089 \pm 0.273$, 95%-KI [-0.448;0.626], $p = 0.744$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Abbildung 25 zeigt die durchschnittlichen Temperaturwerte im Bereich des Wundrandes heilender Wunden („Heilend“, $n=109$) im Vergleich zu nicht-heilenden Wunden („Nicht-heilend“, $n=71$).

In der Gruppe der heilenden Wunden ergab sich ein Mittelwert von $28.76 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.85$ (22.50 – 33.80). Die Gruppe der nicht-heilenden Wunden zeigte einen Mittelwert von $28.85 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.73$ (23.80 – 31.40). Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Temperaturwerten der heilenden und nicht-heilenden Wunden im Bereich des Wundrandes ($\Delta = 0.089 \pm 0.273$, 95%-KI [-0.448;0.626], $p = 0.744$).

3.3.5 Temperaturwerte kolonisierter und nicht-kolonisierter chronischer Wunden im Vergleich

Nachfolgend werden die Temperaturwerte der als klinisch kolonisiert („KOL“) und nicht-kolonisiert („Non-KOL“) eingeschätzten Wunden verglichen. Differenziert wurde auch hier zwischen den unterschiedlichen Messpunkten im Wundzentrum (Abb. 26) und am Wundrand (Abb. 27).

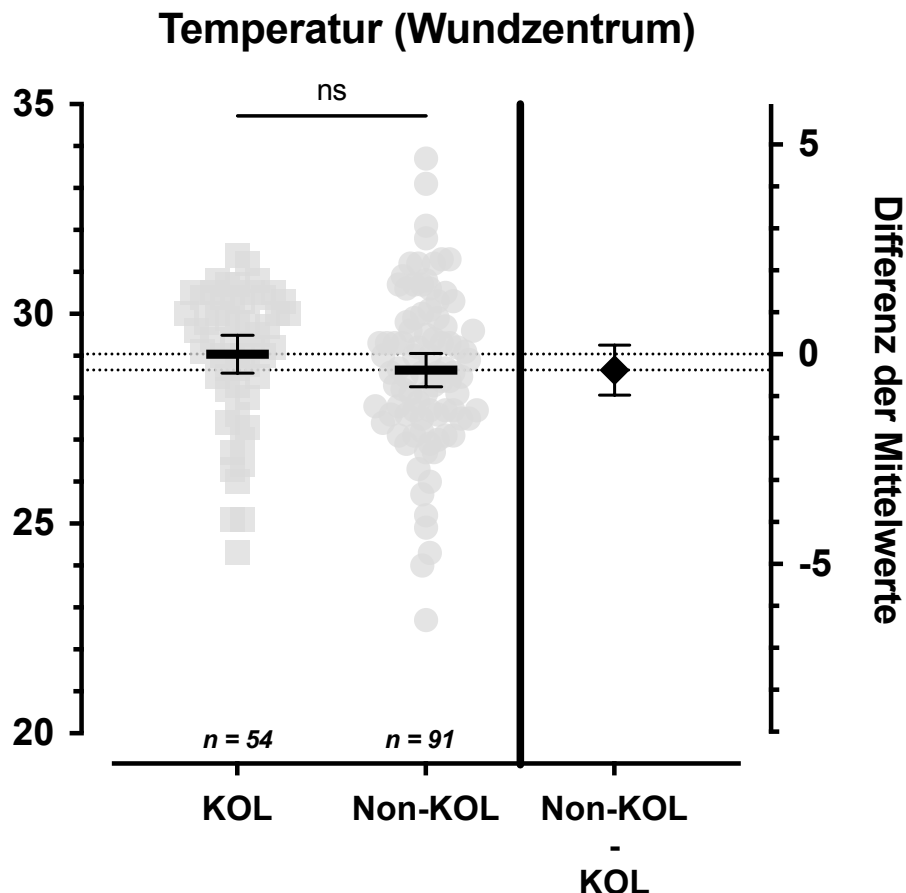


Abbildung 26: Temperaturwerte kolonisierter („KOL“) und nicht-kolonisierter („Non-KOL“) Wunden im Wundzentrum im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in klinisch kolonisierten („KOL“) oder nicht-kolonisierten („Non-KOL“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen kolonisierten und nicht-kolonisierten Wunden im Bereich des Wundzentrum ($\Delta = -0.378 \pm 0.301$, 95%-KI $[-0.974; 0.218]$, $p = 0.212$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Temperaturwerte gemessen im Wundzentrum klinisch als kolonisiert eingeschätzter („KOL“, $n=54$) und als nicht-kolonisiert eingeschätzter („Non-KOL“, $n=91$) Wunden im Vergleich sind in Abbildung 26 dargestellt. Der Mittelwert der gemessenen Temperaturwerte im Wundzentrum der Gruppe der als kolonisiert eingeschätzten Wunden ergab $29.04 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.66$ ($24.30 - 31.40$). In der Gruppe der als

nicht-kolonisiert eingeschätzten Wunden ergab sich ein Mittelwert der Temperaturwerte von $28.66\text{ C}^\circ \pm 1.90$ (22.70 – 33.70). Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich bzgl. der gemessenen Temperaturwerte im Wundzentrum kein signifikanter Unterschied mit einer Differenz von $0.38\text{ C}^\circ \pm 0.30$ (95%-KI [0.974;0.301], $p = 0.212$).

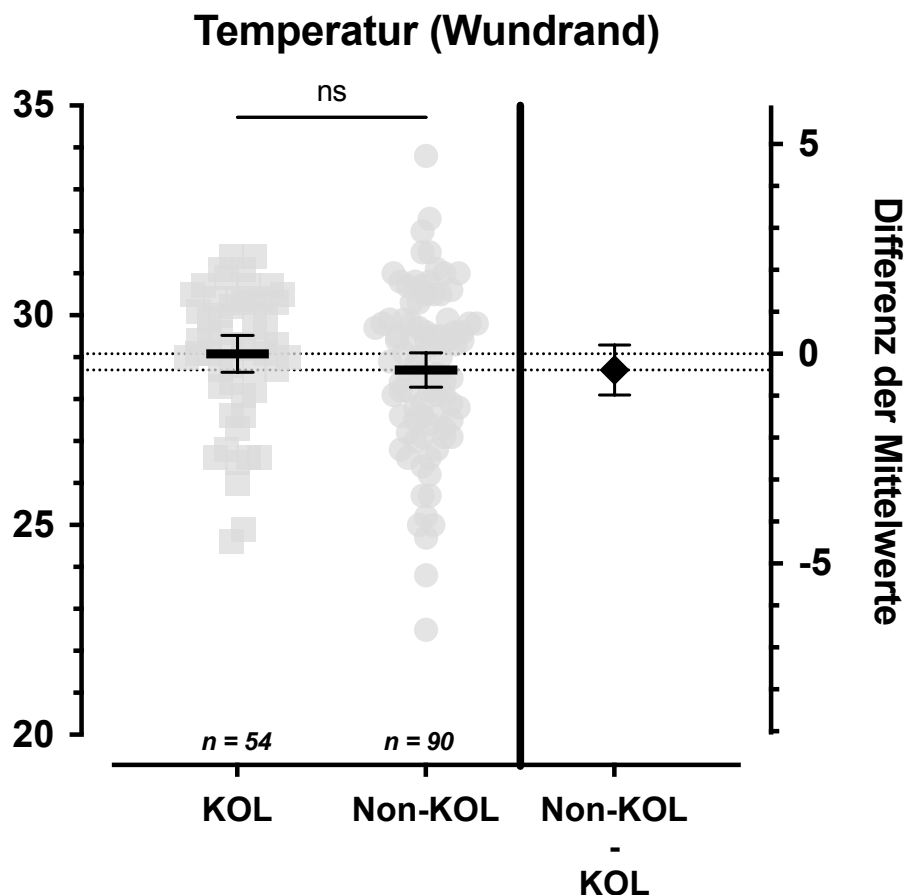


Abbildung 27: Temperaturwerte kolonisierter („KOL“) und nicht-kolonisierter („Non-KOL“) Wunden am Wundrand im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den Temperaturwert dar, auf der rechten Y-Achse ist die Differenz der verglichenen Mittelwerte abgebildet. Dargestellt ist der Mittelwert der Temperatur in klinisch kolonisierten („KOL“) oder nicht-kolonisierten („Non-KOL“) Wunden als horizontaler Strich mit dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied der Temperaturwerte im Vergleich zwischen kolonisierten und nicht-kolonisierten Wunden im Bereich des Wundrandes ($\Delta = -0.388 \pm 0.301$, 95%-KI [-0.983;0.207], $p = 0.199$; ungepaarter, zweiseitiger t-Test mit Welch's Korrektur). Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 27 zeigt die Temperaturwerte gemessen am Wundrand klinisch als kolonisiert eingeschätzter („KOL“, $n=54$) und als nicht-kolonisiert eingeschätzter („Non-KOL“, $n=90$) Wunden im Vergleich. Der Mittelwert der gemessenen Temperaturwerte am Wundrand der Gruppe der kolonisierten Wunden $29.08\text{ C}^\circ \pm 1.61$ (24.60 – 31.40). In der Gruppe der nicht-kolonisierten Wunden ergab sich ein Mittelwert der

Temperaturwerte am Wundrand von $28.69\text{ C}^\circ \pm 1.90$ (22.50 – 33.80). Im Vergleich der beiden Gruppen ergab sich bzgl. der gemessenen Temperaturwerte im Bereich des Wundrandes kein signifikanter Unterschied bei einer Differenz von -0.39 ± 0.301 (95%-KI [-0.983;0.207], $p = 0.199$).

3.3.6 Temperaturwerte in Abhängigkeit der Wundheilungsphase

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Vergleichs der Temperaturwerte in verschiedenen Phasen der Wundheilung dargestellt. Die Wunden wurden zum Zeitpunkt der Messung klinisch einer der Phasen der Wundheilung zugeordnet. Die zu vergleichenden Phasen sind Wundinfektion („INFE“), Exsudations-/Inflammationsphase („INFL“), Granulationsphase („GRAN“) und Epithelisierungsphase („EPIT“). Verglichen wurden die Ergebnisse gemessen im Wundzentrum (Abb. 28) sowie am Wundrand (Abb. 29).

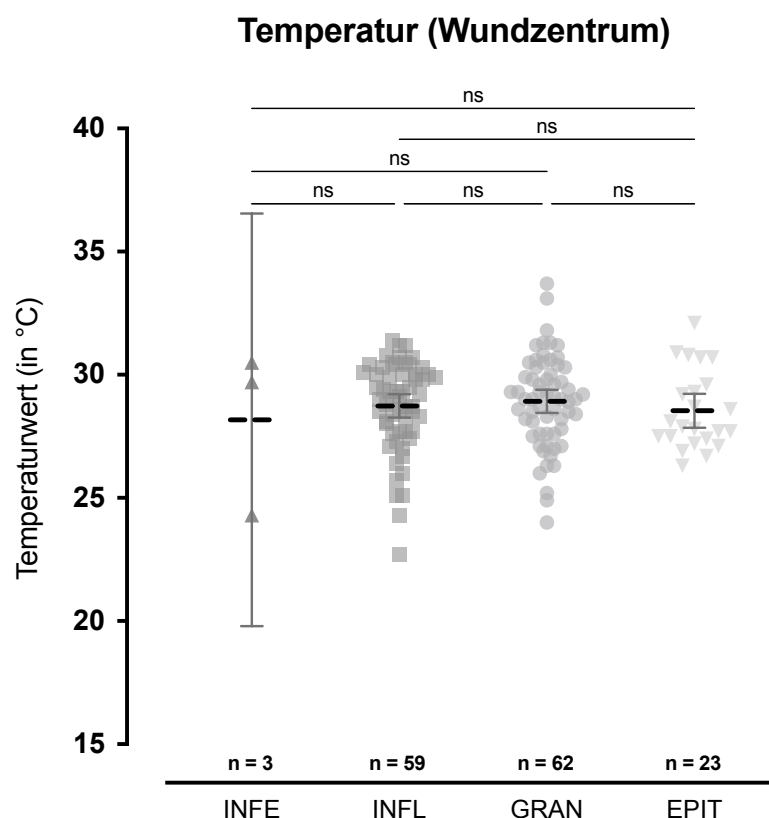


Abbildung 28: Temperaturwerte der Wunden in verschiedenen Stadien der Wundheilung im Wundzentrum im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den Temperaturwert dar. Die klinische Einteilung erfolgte in die Stadien der Infektion (n=3, „INFE“), Inflammation (n=59, „INFL“), Granulation (n=62, „GRAN“) und Epithelisierung (n=23, „EPIT“). Temperaturwerte sind dargestellt als Punktwolke mit Markierung des Mittelwerts (gestrichelte Linie) und dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Insgesamt zeigt sich kein übergeordneter signifikanter Unterschied zwischen den Wundheilungsphasen hinsichtlich der Temperaturwerte ($p = 0.767$). Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

In der Abbildung 28 sind die Temperaturwerte im Wundzentrum von Wunden in den verschiedenen Phasen der Wundheilung - Infektion („INFE“, n=3), Inflammation („INFL“, n=59), Granulation („GRAN“, n=62) und Epithelisierung („EPIT“, n=23) - im Vergleich dargestellt. Die Temperaturwerte in der Gruppe der Wundinfektion ergaben einen Mittelwert von $28.17\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3.37$ (24.30 – 30.50). In der Inflammationsphase lag der Mittelwert bei $28.73\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.82$ (22.70 – 31.40). Die Temperaturwerte in Wunden in der Granulationsphase ergaben einen Mittelwert von $28.92\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.86$ (24.00 – 33.70). In der Epithelisierungsphase zeigte sich ein Mittelwert von $28.54\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1.59$ (26.30 – 32.10) der gemessenen Temperaturwerte. Insgesamt zeigte sich hier kein übergreifender signifikanter Unterschied in den Temperaturwerten zwischen den Heilungsphasen der untersuchten Wunden ($p = 0.767$).

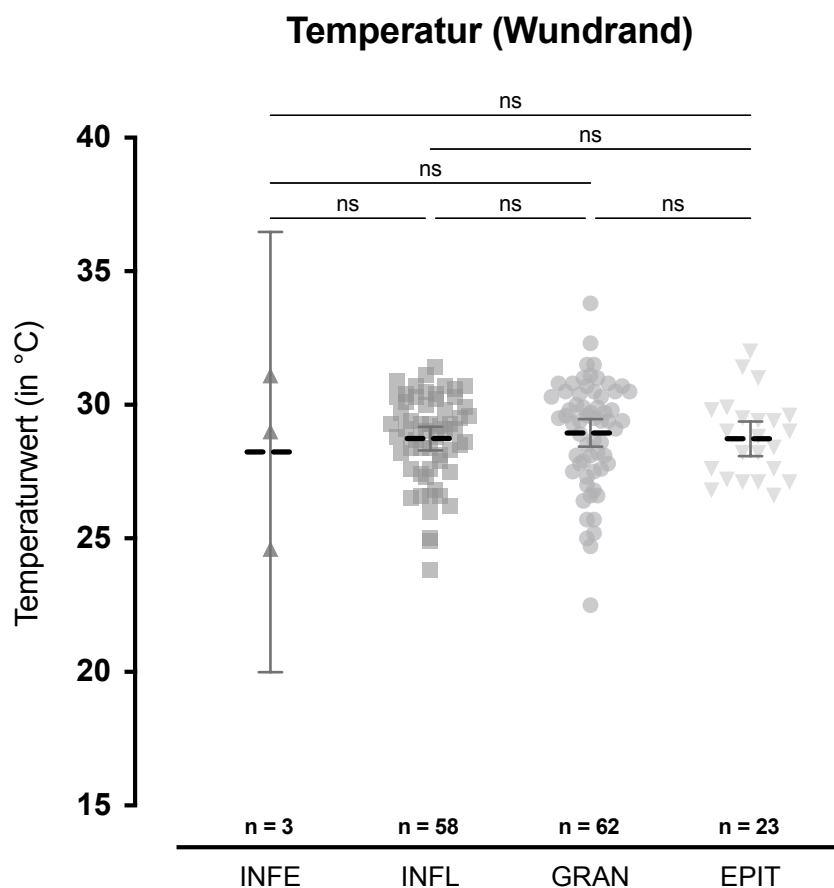


Abbildung 29: Temperaturwerte der Wunden in verschiedenen Stadien der Wundheilung am Wundrand im Vergleich. Die linke y-Achse stellt den Temperaturwert dar. Die klinische Einteilung erfolgte in die Stadien der Infektion (n=3, „INFE“), Inflammation (n=58, „INFL“), Granulation (n=62, „GRAN“) und Epithelisierung (n=23, „EPIT“). Temperaturwerte sind dargestellt als Punktwolke mit Markierung des Mittelwerts (gestrichelte Linie) und dem 95%-Konfidenzintervall als Fehlerterm. Insgesamt zeigt sich kein übergeordneter signifikanter Unterschied zwischen den Wundheilungsphasen hinsichtlich der Temperaturwerte ($p = 0.854$). Die statistische Analyse erfolgte mittels ordinary one-way ANOVA with Tukey's multiple comparisons test. Statistisch signifikante Unterschiede werden visualisiert durch ns - nicht signifikant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ und **** $p < 0.0001$.

Die Abbildung 29 stellt die Temperaturwerte im Bereich des Wundrandes der verschiedenen Phasen der Wundheilung - Infektion („INFE“, n=3), Inflammation („INFL“, n=58), Granulation („GRAN“, n=62) und Epithelisierung („EPIT“, n=23) - im Vergleich dar. In der Gruppe der Wundinfektionen ergab der Mittelwert der gemessenen Temperaturwerte $28.23\text{ C}^{\circ} \pm 3.31$ (24.60 – 31.10). Die Gruppe der Wunden in der Inflammationsphase zeigte einen Mittelwert von $28.74\text{ C}^{\circ} \pm 1.68$ (23.80 – 31.40). Der Temperaturwert in der Gruppe der Granulationsphase zeigte einen Mittelwert von $28.95\text{ C}^{\circ} \pm 2.03$ (22.50 – 33.80). Die Gruppe der Wunden in der Epithelisierungsphase ergaben einen Mittelwert der Temperaturwerte von $28.73\text{ C}^{\circ} \pm 1.50$ (26.60 – 32.00). Insgesamt zeigte sich hier kein übergreifender signifikanter Unterschied in den Temperaturwerten zwischen den Heilungsphasen der untersuchten Wunden ($p = 0.854$).

3.4 Messungen des pH-Wert und der Temperatur im Zeitverlauf der Wundheilung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Follow-Up-Messungen für die pH-Werte (Abb. 30 und 31) und der Temperatur (Abb. 32 und 33) in den beobachteten Wunden im Wundzentrum sowie am Wundrand dargestellt. Hierbei wurden alle rekrutierten PatientInnen mit chronischen Wunden in die longitudinalen Analysen eingeschlossen, bei denen mindestens vier Messungen pro Wunde im zeitlichen Verlauf durchgeführt wurden und für die eine klinische Einschätzung zur Heilungstendenz über den Follow-Up Zeitraum für den jeweiligen Messzeitpunkt sowie vollständige Daten vorlagen. Dies erfolgte bei insgesamt 13 Studienteilnehmenden (N; 4-7 Messungen je Wunde) mit insgesamt 65 Messpunkten (n; jeweils im Wundzentrum und am Wundrand) für die pH-Messungen. Bei den Temperaturmessungen lagen Daten bei 13 (Wundzentrum) bzw. 12 (Wundrand) Studienteilnehmenden (N; 4-7 Messungen je Wunde) mit insgesamt 67 (n; Wundzentrum) bzw. 62 Messpunkten (n; Wundrand) vor. Der Zeitraum der Follow-Up Messungen erstreckte sich bis zu 127 Tage nach Rekrutierung.

Weiter erfolgte ein Vergleich des pH-Verlaufs im Wundzentrum über die Zeit zwischen chronischen Wunden, die als heilend eingeschätzt wurden (N=9 PatientInnen, n=44 Messungen) und solchen, die als nicht-heilend deklariert wurden (N=4 PatientInnen,

n=21 Messungen). Die gleiche Analyse erfolgte ebenso für die Temperaturmessungen im Wundzentrum, wobei ebenfalls bei neun PatientInnen die Wunden als heilend (n=46 Messungen) und bei vier PatientInnen als nicht-heilend (n=21 Messungen) eingeschätzt wurden.

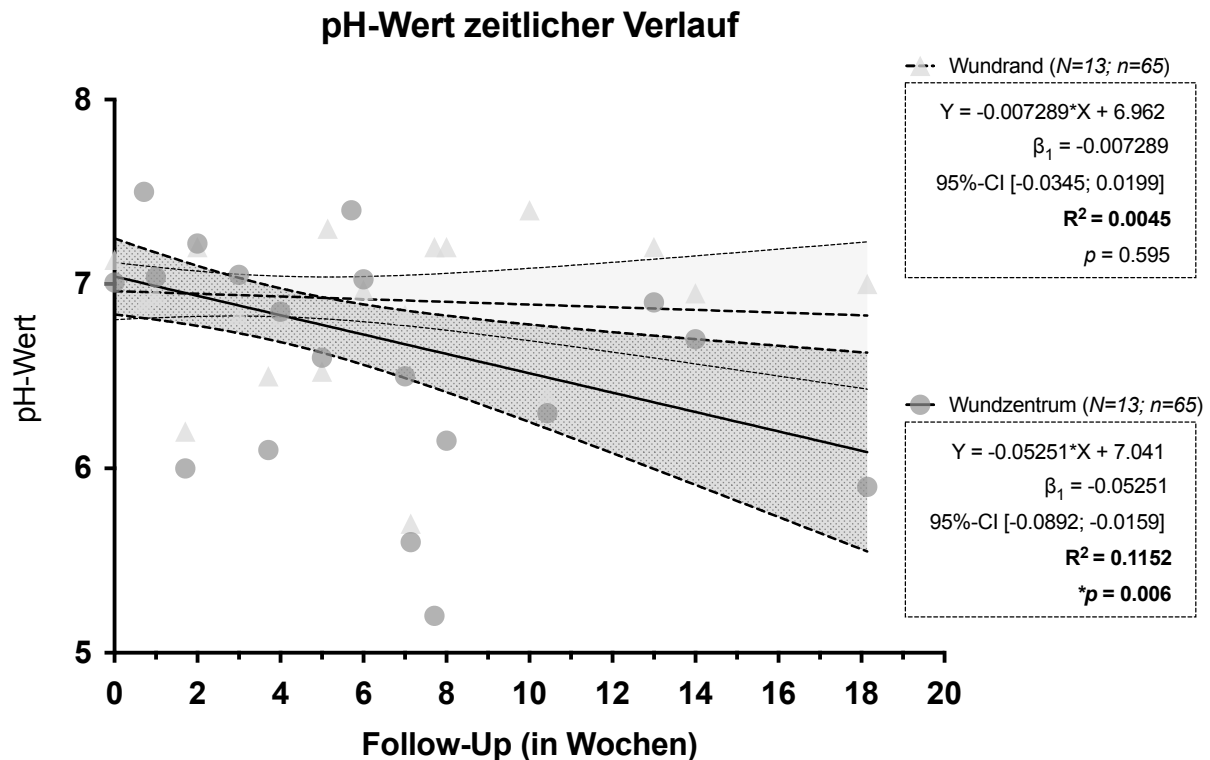


Abbildung 30: Darstellung der pH-Werte der Follow-Up-Messungen mittels Anpassung von Trendlinien. Auf der Y-Achse ist der pH-Wert dargestellt, die x-Achse zeigt den Zeitpunkt der Follow-Up Messungen in Wochen, Startmessung an Tag 0 (Rekrutierung). Dargestellt sind die jeweiligen Einzelmessungen als Messpunkte (Kreise – Wundzentrum; Dreiecke – Wundrand), sowie mittels linearer Regression angepasste Trendlinien (durchgezogene Linie – Wundzentrum; gestrichelte Linie – Wundrand) und zugehörige Fehlerbänder (schraffierte Flächen; dunkelgrau – Wundzentrum, hellgrau – Wundrand). Beide Messbereiche zeigen über den Zeitverlauf eine abnehmende Tendenz des pH-Wertes, wobei nur das Wundzentrum eine signifikante Divergenz (Abnahme) von der Nulllinie zeigt ($p = 0.006$) und im Vergleich zum pH-Wert am Wundrand eine stärkere Abnahme über die Zeit ($p = 0.0495$). Dabei sinkt der pH-Wert im Wundzentrum um 0.053 Punkte pro Woche stattfindender Heilung. Dargestellt ist außerdem die Gleichung der angepassten Geraden mit dem Regressionskoeffizienten β_1 sowie dessen 95%-Konfidenzintervall und das Bestimmtheitsmaß R^2 .

In Abbildung 30 wird der Verlauf des im Wundzentrum und am Wundrand gemessenen pH-Wert über die Zeit des Follow-Up der beobachteten Wunden (in Wochen, n=13) dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels linearer Regression, wobei sich ein generell abnehmender Trend des pH-Wert im Verlauf der Beobachtung über die Zeit zeigt. Im Bereich des Wundzentrum nahm der pH im Zeitverlauf signifikant stärker ab als am Wundrand ($p = 0.0495$) und zeigte eine signifikant steilere Abnahme im Vergleich zum Wundrand ($p = 0.006$). Dabei ergab sich pro Woche (7 Tage) eine Reduktion des pH-

Wertes um 0.053 Punkte im Wundzentrum (95%-KI [-0.089; -0.016]). Das Bestimmtheitsmaß für die Anpassung der Daten mittels linearer Regression ergab jedoch nur ein R^2 von 0.1152, so dass sich etwa 11,5% der Daten anhand des Modells erklären lassen.

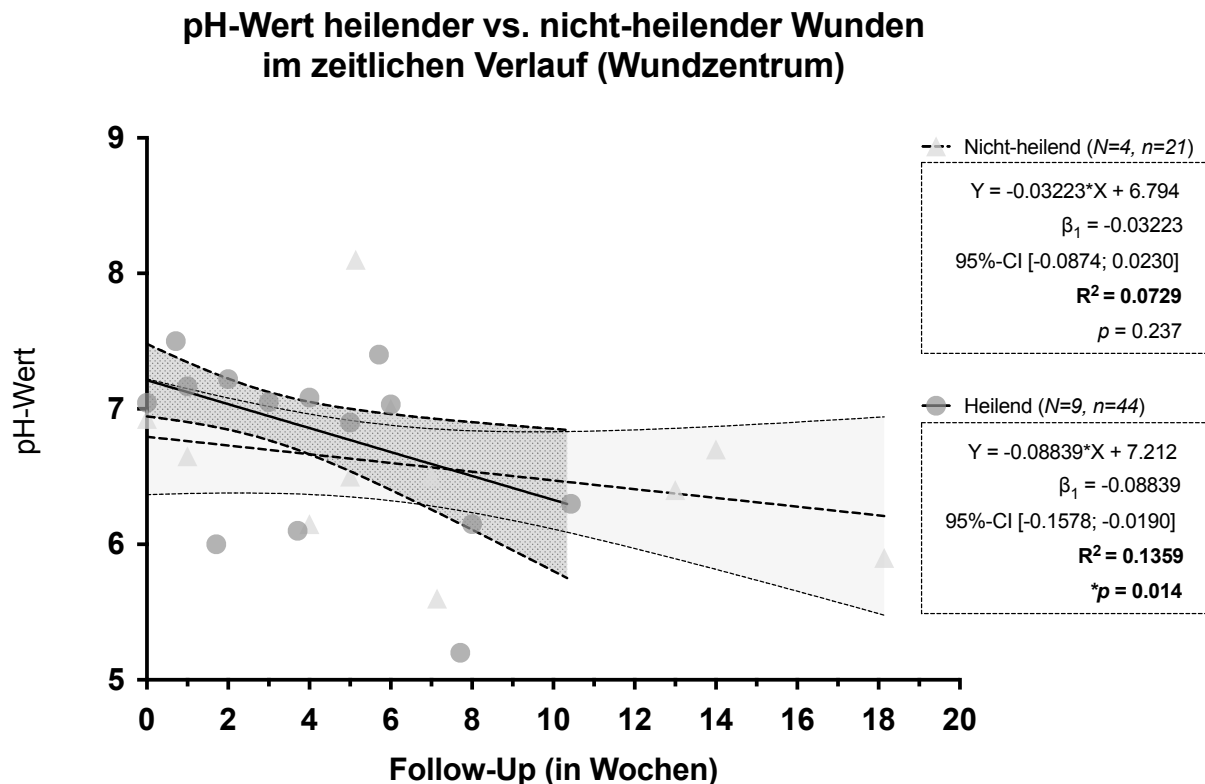


Abbildung 31: Verlauf der pH-Werte der Follow-Up-Messungen im Wundzentrum im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden. Auf der Y-Achse ist der pH-Wert dargestellt, die x-Achse zeigt den Zeitpunkt der Follow-Up Messungen in Wochen, Startmessung an Tag 0 (Rekrutierung). Dargestellt sind die jeweiligen Einzelmessungen als Messpunkte (Kreise – „heilend“; Dreiecke – „nicht-heilend“), sowie mittels linearer Regression angepasste Trendlinien (durchgezogene Linie – „heilend“; gestrichelte Linie – „nicht-heilend“) und zugehörige Fehlerbänder (schraffierte Flächen; dunkelgrau – „heilend“, hellgrau – „nicht-heilend“). Beide Messbereiche zeigen über den Zeitverlauf eine abnehmende Tendenz des pH-Wertes, wobei nur heilende Wunden eine signifikante Divergenz (Abnahme) von der Nulllinie zeigen ($p = 0.014$). Der pH-Wert nicht-heilender Wunden zeigt keine signifikante Divergenz ($p = 0.237$) und insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Linien für heilende und nicht-heilende Wunden ($p = 0.199$). Der pH-Wert im Wundzentrum heilender Wunden sinkt dabei um 0.088 Punkte pro Woche stattfindender Heilung. Dargestellt ist außerdem die Gleichung der angepassten Geraden mit dem Regressionskoeffizienten β_1 sowie dessen 95%-Konfidenzintervall und das Bestimmtheitsmaß R^2 .

Im Subgruppen-Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden (Abb. 31) zeigt der pH-Wert ebenfalls für beide Stadien insgesamt einen abnehmenden Trend über den Beobachtungszeitraum. Allerdings zeigen heilende Wunden eine steilere Abnahme des pH-Wert im Wundzentrum mit einer Reduktion um 0.088 Punkte (95%-KI [-0.158; -0.019]) pro Woche (7 Tage) fortschreitender Heilung. Diese beobachtete Reduktion stellt sich als signifikant different zur Nulllinie dar ($p = 0.014$), jedoch nicht

signifikant unterschiedlich zu nicht-heilenden Wunden ($p = 0.199$), während die Abnahme des pH-Wert im Wundzentrum in nicht-heilenden Wunden keine signifikante Deviation von der Nulllinie darstellt ($p = 0.237$).

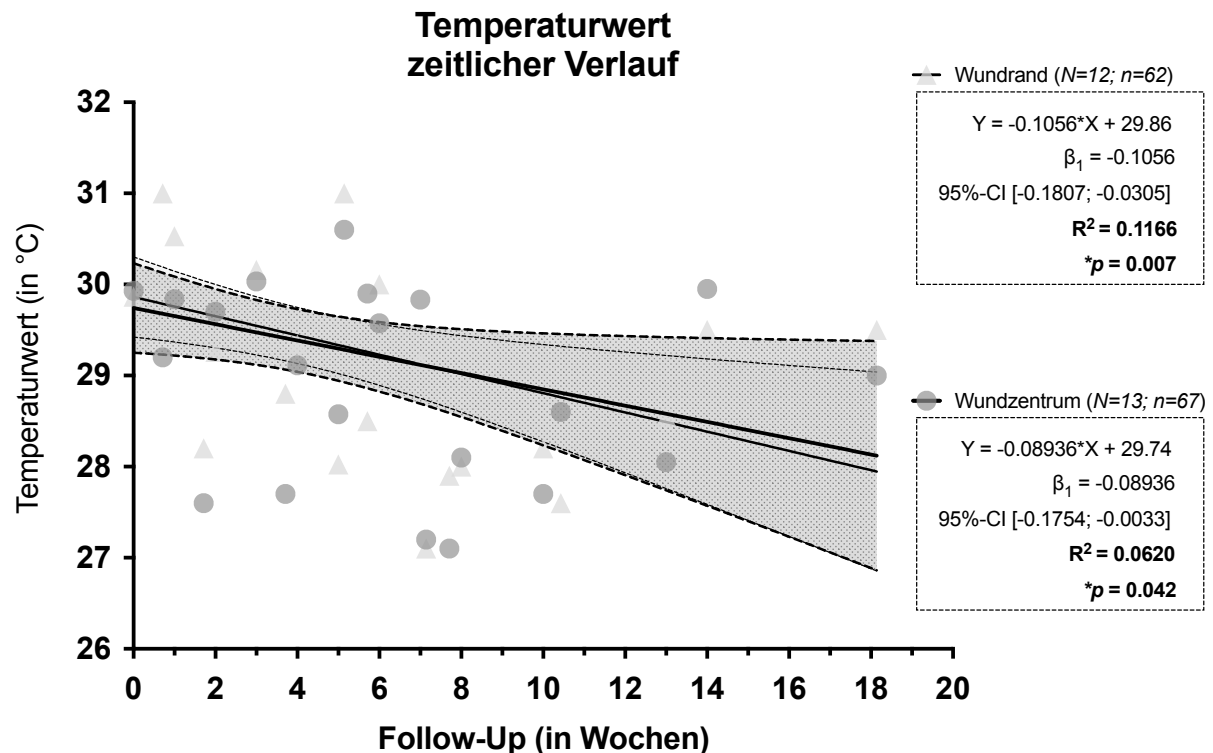


Abbildung 32: Darstellung der Temperaturwerte der Follow-Up-Messungen mittels Anpassung von Trendlinien. Auf der Y-Achse ist die Temperatur (in °C) dargestellt, die x-Achse zeigt den Zeitpunkt der Follow-Up Messungen in Wochen, Startmessung an Tag 0 (Rekrutierung). Dargestellt sind die jeweiligen Einzelmessungen als Messpunkte (Kreise – Wundzentrum; Dreiecke – Wundrand), sowie mittels linearer Regression angepasste Trendlinien (durchgezogene Linie – Wundzentrum; gestrichelte Linie – Wundrand) und zugehörige Fehlerbänder (schraffierte Flächen; dunkelgrau – Wundzentrum, hellgrau – Wundrand). Beide Messbereiche zeigen über den Zeitverlauf eine abnehmende Tendenz der Wundtemperatur, wobei sowohl das Wundzentrum als auch der Wundrand eine signifikante Divergenz (Abnahme) von der Nulllinie zeigen ($p = 0.042$ und $p = 0.007$). Im Vergleich zueinander zeigen die Temperaturmessungen im Wundzentrum und am Wundrand keinen signifikanten Unterschied über die Zeit ($p = 0.777$). Dabei sinkt die Temperatur im Wundzentrum um 0.09°C pro Woche stattfindender Heilung und am Wundrand um 0.11°C . Dargestellt ist außerdem die Gleichung der angepassten Geraden mit dem Regressionskoeffizienten β_1 sowie dessen 95%-Konfidenzintervall und das Bestimmtheitsmaß R^2 .

Der Verlauf der im Wundzentrum ($n=13$) und am Wundrand ($n=12$) gemessenen Temperatur über den Follow-Up Zeitraum der beobachteten Wunden (in Wochen) ist in Abbildung 32 dargestellt. Die Analyse erfolgte ebenfalls mittels linearer Regression, wobei sich auch bei der Temperatur ein generell abnehmender Trend der gemessenen Werte im Verlauf der Beobachtung über die Zeit zeigt. Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Reduktion der Temperatur im Vergleich zwischen dem Wundzentrum und dem Wundrand ($p = 0.777$). Beide Bereiche (Wundzentrum und Wundrand) zeigten jedoch eine signifikante Deviation von der

Nulllinie mit einer Abnahme der Temperatur im Follow-Up Verlauf ($p = 0.042$ und $p = 0.007$). Dabei ergab sich pro Woche (7 Tage) eine Reduktion der Temperatur um 0.09°C im Wundzentrum (95%-KI $[-0.175; -0.003]$) und um 0.11°C am Wundrand (95%-KI $[-0.181; -0.031]$). Das Bestimmtheitsmaß für die Anpassung der Daten mittels linearer Regression ergab je ein R^2 von 0.1166 für den Wundrand und 0.0620 für das Wundzentrum, so dass sich etwa 11,7% bzw. 6,2% der Daten mittels des Modells erklären lassen.

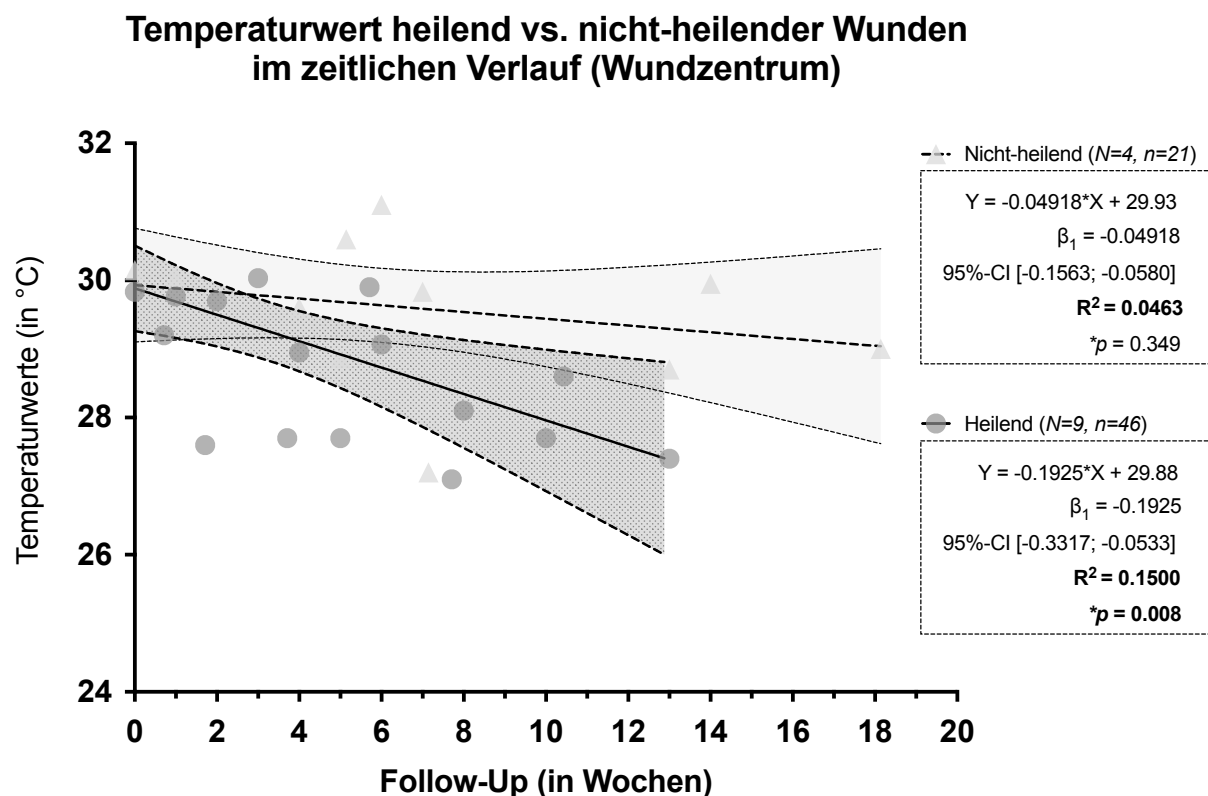


Abbildung 33: Verlauf der Temperaturwerte der Follow-Up-Messungen im Wundzentrum im Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden. Auf der Y-Achse ist die Temperatur (in $^{\circ}\text{C}$) dargestellt, die X-Achse zeigt den Zeitpunkt der Follow-Up Messungen in Wochen, Startmessung an Tag 0 (Rekrutierung). Dargestellt sind die jeweiligen Einzelmessungen als Messpunkte (Kreise – „heilend“; Dreiecke – „nicht-heilend“), sowie mittels linearer Regression angepasste Trendlinien (durchgezogene Linie – „heilend“; gestrichelte Linie – „nicht-heilend“) und zugehörige Fehlerbänder (schraffierte Flächen; dunkelgrau – „heilend“, hellgrau – „nicht-heilend“). Beide Messbereiche zeigen über den Zeitverlauf eine abnehmende Tendenz der Wundtemperatur im Wundzentrum, wobei nur heilende Wunden eine signifikante Divergenz (Abnahme) von der Nulllinie zeigen ($p = 0.008$). Die Temperatur nicht-heilender Wunden zeigt keine signifikante Divergenz ($p = 0.349$) und insgesamt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Linien für heilende und nicht-heilende Wunden ($p = 0.110$). Die Wundtemperatur im Wundzentrum heilender Wunden sinkt dabei um 0.19°C pro Woche stattfindender Heilung. Dargestellt ist außerdem die Gleichung der angepassten Geraden mit dem Regressionskoeffizienten β_1 sowie dessen 95%-Konfidenzintervall und das Bestimmtheitsmaß R^2 .

Der Vergleich der Wundtemperatur zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden im Wundzentrum (Abb. 33) ergibt für beide Heilungstendenzen insgesamt ebenfalls einen abnehmenden Trend über den Beobachtungszeitraum. Auch hier zeigen

heilende Wunden eine steilere Abnahme der Wundtemperatur im Wundzentrum mit einer Reduktion um 0.19°C (95%-KI $[-0.332; -0.053]$) pro Woche (7 Tage) fortschreitender Heilung. Diese beobachtete Reduktion stellt sich als signifikant different zur Nulllinie dar ($p = 0.008$), jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu nicht-heilenden Wunden ($p = 0.110$). Die Reduktion der Wundtemperatur im Wundzentrum in nicht-heilenden Wunden stellt keine signifikante Deviation von der Nulllinie dar ($p = 0.349$).

4 Diskussion

Für enzymatische und generell metabolische Prozesse ist der pH-Wert ein höchst relevanter Ausdruck der herrschenden Milieuumstände und stellt gleichzeitig einen wichtigen Einflussparameter auf biologische Prozesse dar [39]. Die Beeinflussung des pH-Wertes kann intrinsisch durch physiologische, jedoch vorwiegend durch pathologische Prozesse im Gewebe erfolgen oder durch extrinsische Faktoren getrieben sein [40]. Zu ersteren Prozessen zählen ischämische, ödematöse, immunologische oder destruktive Vorgänge, wie sie als Ursachen für verschiedene Wundentitäten auftreten. Gleichmaßen zählen hierzu jedoch auch resultierende regulative Mechanismen, die wiederum eine Homöostase im Rahmen der Geweberegeneration zu erreichen suchen. Inflammatorische und apoptotische Prozesse, aber auch die Gewebenekrose sind hier anzuführen. Auf der Seite der extrinsischen Faktoren stehen neben der offensichtlichen Kontamination durch mikrobielle Erreger auch Einflüsse, welche aus therapeutischen Interventionen resultieren. Lokales Debridement, antiseptische Therapien oder andere Behandlungsformen, die das lokale Wundmilieu und den pH-Wert beeinflussen, müssen beachtet werden. Die in dieser Arbeit erfolgten Messungen zielten darauf ab, die Veränderungen des pH-Wertes unter Einfluss der genannten vielfältigen Faktoren zu untersuchen. Verschiedene Wundentitäten, akute und chronische Wunden sowie Subgruppen der Kohorte unterteilt nach Heilungstendenz, Regenerationsstadium und mikrobieller Belastung, wurden analysiert.

In erster Instanz zeigen Messwerte aus den verschiedenen Bereichen einer Wunde (Wundzentrum vs. Wundrand vs. Wundumgebung) signifikant unterschiedliche pH-Werte zueinander (Abb.11). Besonders kann hier im Vergleich zur unmittelbaren Wundumgebung und intakter Referenzhaut ein deutlich höherer pH-Wert im Wundbett oder am Wundrand gemessen werden. Dies ist Ausdruck der defekten Hautschutzbarriere. Die intakte Haut weist bekanntermaßen einen deutlich azidotischen pH-Wert (5.4 – 5.9) als Säureschutzmantel der Haut auf [39, 43]. Im Bereich der Wunde selbst sowie ihrem Randbereich ist diese Schutzbarriere durchbrochen und subkutane oder tieferliegende Gewebeschichten sind exponiert. Hier zeigen die Messungen somit einen pH-Wert an, welcher mit diesen exponierten Strukturen assoziiert ist bzw. mit dem pH-Wert des zirkulierenden Blutes und dessen Exsudat/Transsudat. In dieser Studie liegt die Differenz zwischen Wundbett und

Referenzhaut bei im Mittel 1.3 Punkten, was einen deutlichen Unterschied darstellt. Unmittelbar relevanter ist jedoch sicherlich der Unterschied zwischen Wundbett, Wundrand und direkt angrenzender Wundumgebung. Im Bereich der Wundumgebung ist die Aufrechterhaltung einer intakten Hautschutzbarriere inkl. Säureschutzmantel wichtig, um eine Zunahme der Wundfläche zu verhindern und die Umgebungshaut nicht zu gefährden. Da das Exsudat einer Wunde, ausgehend vom Wundbett, bei unzureichend kontrollierter Exsudation diesen Säureschutzmantel attackieren kann, ist ein adäquates Exsudatmanagement im Rahmen der Wundtherapie wichtig. Hierdurch soll eine Alkalisierung des Säureschutzmantels durch das im Vergleich alkalischere Wundexsudat verhindert werden. Die hier erfolgten pH-Messungen in chronischen Wunden zeigen an, dass dies ein Problem darstellt, da der im Bereich der unmittelbaren Wundumgebung gemessene pH-Wert signifikant über dem Wert der intakten Referenzhaut liegt (Abb. 11) obwohl hier nach wie vor ein intaktes Epithel vorherrscht. Dabei nähert er sich den in Wunde und am Wundrand gemessenen Werten an, ist aber noch signifikant niedriger als in diesen Bereichen (Abb. 11). Hier existiert somit eine Art Übergangsbereich, welcher mutmaßlich durch den Einfluss von Wundexsudat alkalischer wird als der reguläre Säureschutzmantel auf intakter Referenzhaut. Die hier erfolgten Messungen sind insofern dabei plausibel, als dass die gemessenen Werte der Referenzhaut ähnlich azidotisch sind, wie in der Literatur bei intakter Haut beschrieben [39] und im Verhältnis die pH-Werte chronischer, nicht-heilender Wunden sich alkalischer darstellen [23, 47]. Hieran lässt sich die Relevanz des Wundrand- und Wundumgebungsschutz vor Mazeration durch übermäßige Exsudation im Rahmen der Wundbehandlung nachvollziehen.

Andersherum betrachtet lassen die bisher erhobenen Daten ebenfalls die Hypothese zu, dass im Vorgang der Wundheilung, ausgehend von der Peripherie, eine Angleichung des pH-Wertes im Wundbereich an den physiologischen pH-Wert angestrebt wird. Diese Annahme kann besonders durch den Abfall der pH-Werte vom Wundzentrum ausgehend bis hin zum Wert der Referenzhaut untermauert werden. Eine fortschreitende Reduktion des pH-Wertes von der Wunde ausgehend über den Wundrand hinweg zur unmittelbaren Wundumgebung würde hierbei eine Transition zu dermalen, physiologischen Verhältnissen anzeigen und unterstützen. Es würde somit eine regenerative Wiederherstellung nicht nur der Kontinuität der Haut, sondern auch ihrer generellen Schutzfunktion angestrebt werden.

Diese Hypothese wird auch dadurch untermauert, dass im Vergleich zwischen den verschiedenen Stadien der Wundheilung in dieser Studie, ein jeweils niedrigerer pH-Wert im klinisch nächsten Stadium der fortschreitenden Regeneration zu beobachten ist (Abb. 16 & Abb. 17). Dabei zeigten die pH-Wert-Messungen im Vergleich zwischen den verschiedenen Stadien der Wundheilung (Infektion, Inflammation, Granulation und Epithelisierung) die höchsten Werte in Wunden welche klinisch als infiziert eingestuft wurden. Signifikant niedrigere Werte ($p = 0.03$) im Vergleich zu diesem Stadium wurden in Wunden gemessen, die als in der Epithelisierung befindlich eingestuft wurden. In den dazwischenliegenden Stadien (Inflammation und Granulation) konnten jeweils im Vergleich zum vorangehenden Stadium weiter reduzierte pH-Werte unabhängig der Entität beobachtet werden. Diese Tendenz zeigte sich sowohl im Wundzentrum als auch am Wundrand (Abb. 16 & Abb. 17). Zusammen mit den jeweils in den verschiedenen Bereichen der Wunde gemessenen Werten unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass der pH-Wert über den Verlauf der Regeneration abfällt und zunehmend azidotischer wird. Schlussendlich so weit, bis die physiologische Situation der epithelisierten Haut mit bestehendem Säureschutzmantel und niedrigen pH-Werten zwischen 5,5 – 6 wiederhergestellt ist. Ebenfalls deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass der pH-Wert als valides Instrument zur Diagnostik bzw. Überwachung der voranschreitenden Heilung sinnvoll verwendet werden kann. Zeigen sich im Behandlungsverlauf keine zunehmend fallenden pH- Werte oder sogar eine steigende Tendenz, müsste davon ausgegangen werden, dass die Wundheilung stagniert bzw. die Wundsituation sich verschlechtert. Infolgedessen wird durch die weiterhin exponierten tieferliegenden Strukturen, die erhöhte Exsudatmenge oder andere negativ beeinflussende Prozesse eine zunehmende Regeneration und Ansäuerung des Wundmilieus verhindert. Potentiell kann dies zu einem Ausreißen in alkalische Bereiche der pH-Werte führen.

Hierzu können wiederum die beobachteten Ergebnisse im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden sowie solchen Wunden welche klinisch als heilend oder nicht-heilend eingestuft wurden herangezogen werden. Im Vergleich zwischen akuten und chronischen Wunden zeigten akute Wunden im Wundzentrum, am Wundrand und in der Wundumgebung durchgehend niedrigere Werte als chronische Wunden (Abb. 8 – 10). Signifikant unterschiedlich zeigten sich jedoch hier nur die Vergleiche im Bereich Wundzentrum (Differenz 0.52 ± 0.16 ; $p = 0.003$) und Wundrand (0.40 ± 0.16 ; $p = 0.02$). Auch diese Ergebnisse können gewertet werden als Ausdruck eines

möglichen Übergangsbereichs in der direkten Wundumgebung. Hier besteht möglicherweise eine Zone, in der die Weichen für eine möglichst gute Voraussetzung zur Heilung und Epithelisierung, ausgehend vom Randbereich, gestellt werden. Damit wäre eine größere Variabilität der gemessenen Werte erklärbar. Der durchgeführte Vergleich zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden in dieser Studie ergab ebenfalls, dass zunehmend heilende Wunden azidotischere pH-Werte aufweisen als nicht-heilende Wunden (Abb. 12 & Abb. 13). Hier zeigten sich signifikant niedrigere Werte in heilenden Wunden als in nicht-heilenden Wunden (Differenz von 0.22 ± 0.10 ; $p = 0.03$). Dies gilt sowohl für das Wundzentrum als auch den Wundrand und fügt sich somit in die zuvor genannten Ergebnisse und Schlussfolgerungen, die das azidotischere Milieu in fortschreitend heilenden Wunden postulieren, während eine nicht-heilende oder stagnierende Wunde im alkalischeren Bereich verweilt bzw. steigende Werte eine Verschlechterung anzeigen.

Diese beobachteten Ergebnisse werden durch weitere internationale Studien unterstützt. So zeigte eine Studie von Shukla *et al.* mit 50 StudienteilnehmerInnen bereits 2007 eine Reduktion der pH-Werte in heilenden Wunden [63]. Weitere experimentelle Studien wie beispielsweise von Kaufmann *et al.* oder Wiegand *et al.* haben bereits die Relevanz des pH-Wertes für die Heilung in Tierversuchen bzw. für die Beeinflussung der Lokaltherapie im Wundmilieu aufgezeigt. In der Studie von Kaufmann *et al.* mit 16 Meerschweinchen wurden über 21 Tage dermale Verbrennungen beobachtet. Die Lokaltherapie erfolgte mit unterschiedlichen Lösungen. Beurteilt wurde u.a. die Epithelisierung. Diese zeigte sich nach Behandlung mit einer stark azidotischen Lösung im Vergleich signifikant schneller als bei Wunden, die einer anderen Behandlung zugeführt wurden [53, 64]. Hinsichtlich der Implikationen für die Therapie kommen aktuelle Übersichtsarbeiten wie die von Derwin *et al.* aus 2022 jedoch zu dem Schluss, dass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine ausreichende Evidenzlage zur Empfehlung einzelner Therapiestrategien oder Produktgruppen zur Manipulation des pH-Wertes und damit dessen Einfluss auf die Wundheilung besteht. In dieser Arbeit wird jedoch demonstriert, dass eine therapeutische Einflussnahme auf den pH-Wert und auch die Temperatur der Wunde möglich ist, und in ersten Studien positive Ergebnisse hinsichtlich der Heilungsverbesserung chronischer Wunden erzielt werden können [65]. Eine Nutzung des pH-Wertes als therapeutischer Hebel oder diagnostisches Werkzeug benötigt jedoch ein noch genaueres Wissen um dessen Dynamik, Relevanz und Validität.

Die aktuell vorherrschende Lehrmeinung sowie der bestehende Wissensstand, dass heilende Wunden einen azidotischen pH-Wert und nicht-heilende Wunden einen eher alkalischen pH-Wert aufweisen, wird auch durch die hier gewonnenen Ergebnisse gestützt. Dabei ist die durchgeführte Studie mit insgesamt 117 PatientInnen und 226 Messungen bis dato eine der größten Beobachtungsstudien zum Thema pH-Wert in Wunden. Sie liefert eine belastbare Grundlage für die weitere Vertiefung des Wissensstands und der Erarbeitung von spezifischen Hypothesen zur Dynamik des pH-Wertes und festigt die Erkenntnis des azidotischen Milieus in heilenden Wunden. Es wurde zuletzt im Jahr 2023 eine observative Studie von Derwin *et al.* veröffentlicht, in der eine Verringerung des pH-Wertes mit einem Fortschreiten der Wundheilung korrelierte. Auch in Bezug auf die durchschnittliche Wundgröße wurde ein positiver Einfluss, einhergehend mit einer Wundverkleinerung, bei erniedrigtem pH-Wert beschrieben [65]. Im Gegensatz zu dieser zuletzt publizierten Studie, welche mit 72% (70 von 97 Patienten) deutlich mehr akute als chronische Wunden eingeschlossen hat, fokussiert sich die hier durchgeführte Studie auf chronische Wunden mit einem Anteil von 84,6% (99 von 117 rekrutierten PatientInnen). Zudem erfolgte die Messung des pH-Wertes in der Studie von Derwin *et al.* mittels pH-Indikatorstreifen. Anstelle einer quantitativen Messung mittels Sonde, wie in dieser Studie, musste dort ein Farbumschlag ausgewertet werden. Indikatorstreifen ergeben dabei ungenauere Werte und haben eine größere Anfälligkeit für Interpretationsbias. Nichtsdestotrotz weisen beide Studien die gleiche Tendenz eines erniedrigten, azidotischen pH-Werts in Assoziation mit heilenden im Gegensatz zu nicht-heilenden Wunden auf. Eine weitere Übersichtsarbeit aus 2017 fasste ebenfalls die bisher durchgeführten kleineren Studien zur pH-Wert Tendenz zusammen. Sie ergab zusammenfassend, dass drei Studien einen reduzierten pH-Wert als positiven Prädiktor für die Wundheilung anzeigten [66].

Einen weiteren wesentlichen Punkt dieser Diskussion stellt zudem der absolute Wert des pH, welcher in Wunden vorherrscht, und die Spannbreite gemessener Werte dar. Hier zeigen sich in der durchgeführten Studie deutliche Unterschiede zu der in der Literatur berichteten absoluten Differenz zwischen heilenden und nicht-heilenden Wunden. Außerdem ergeben sich Unterschiede bzgl. der generellen Höhe der jeweils vorliegenden alkalischen oder azidotischen Werte. Betrachtet man die Spannbreite der in dieser Studie ermittelten pH-Werte in den verschiedenen Entitäten, so rangieren die Mittelwerte in einem engen Bereich von 6.81 bis 7.35 mit einer maximalen Verteilung

zwischen 5.20 und 8.40 (Abb. 6). Dabei stellen Werte, die in die höheren alkalischen Bereiche bzw. die niedrigeren azidotischen Bereiche ausreißen, eher eine Seltenheit dar. Die meisten Werte gruppieren sich um einen pH-Wert von 7,00 und liegen damit knapp unterhalb des Bereichs des physiologischen pH-Wert des Blutes. Diese Ergebnisse sind insofern plausibel, als das subkutane Strukturen freiliegend sind, welche ebenfalls im Vergleich zum Säureschutzmantel einen höheren pH-Wert aufweisen [67]. Dieser wird a.e. durch Exsudation und Transsudation von Blutbestandteilen im destruierten Gewebe getrieben, wodurch der eher dem Blut-pH entsprechende Wert erklärt werden kann. Diese Ergebnisse gelten sowohl für die Messungen im Wundzentrum wie auch am Wundrand (Abb. 6 & Abb. 7). Der Vergleich der pH-Werte im Wundzentrum und Wundrand zwischen den verschiedenen Wundentitäten ergab dabei keine signifikanten Unterschiede. Allerdings zeigten arterio-venöse Ulzerationen insgesamt die höchsten mittleren pH-Werte sowohl im Wundzentrum als auch am Wundrand (Abb. 6 & Abb. 7). Dies kann ein Ausdruck des kumulierten Effekts exzessiver Proteolyse und hypoxischer Gewebedestruktion in diesen Wunden sein, wobei durch hypoxische Gewebeschädigung und unkontrollierten Abbau der zellulären und extrazellulären Strukturen eine Akkumulation von Abfallprodukten bzw. eigentlich intrazellulären Bestandteilen (z.B. Proteine und Peptide wie basische Aminosäuren, Bikarbonat oder Ammoniak) stattfindet, wodurch das Gewebe alkalisiert wird. Auch kann eine erhöhte mikrobielle Belastung solch komplexer multi-faktorieller Wunden durch Bakterien den pH-Wert hin zu einem alkalischeren Milieu durch basische Abfall- und Stoffwechselprodukte (Ammoniak, Bikarbonat, Proteinabbau) verschieben.

Die in der Literatur geschilderten Unterschiede der pH-Werte in Wunden liegen zumeist deutlich weiter auseinander oder im Mittel an extremeren Enden der pH-Skala. So beschreiben Derwin *et al.* in ihrer observativen Studie mittlere pH-Werte von 8.34 ± 0.32 und einen Mittelwert von 7.71 ± 1.11 nach 4 Wochen [65]. In einem systematischen Review beschrieben ebenfalls Derwin *et al.* den Bereich der ermittelten pH-Werte mit 6.5 bis 8.5 [59], während Gethin *et al.* 2018 in einer Studie mittlere pH-Werte von 6.95 beobachteten, die sich in einem Zeitraum von 12 Wochen im Verlauf der Wundheilung bis zu einem Mittelwert von 6.72 verringerten [68]. Ebenso veröffentlichten Steven *et al.* 2013 eine Arbeit in welcher sie den pH-Wert einer chronischen Wunde von 7.15 bis 8.90 beschrieben [69].

In den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie ergaben sich Unterschiede der Mittelwerte mit einer geringeren Schwankungsbreite und kleineren Differenzen zwischen akuten und chronischen Wunden bzw. heilenden und nicht-heilenden Wunden. Die in der Literatur angegebenen Differenzen von teils einem Punkt oder mehr auf der pH-Skala konnten somit gar nicht oder nur in Einzelfällen beobachtet werden. Trotzdem zeigten sich in der untersuchten Kohorte die Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppierungen signifikant different. Diesen Ergebnissen abzuleiten wäre somit, dass bereits eine nur geringe Änderung des pH-Wertes Einfluss auf die Wundheilung haben kann und auch minimale Veränderungen des pH-Wertes bereits potenzielle diagnostische und prognostische Güte haben können. Beziehen wir diese Erkenntnis auf den Gesamtorganismus des Menschen, würde diese Aussage auch zu den pH-Wert Änderungen des Blutes passen. So liegt der pH-Wert des menschlichen Blutes bei optimalerweise 7.35 – 7.45, was in einem Optimumbereich von nur 0.1 Punkte Breite resultiert. Die Aufrechterhaltung dieses pH-Wertes ist von lebenswichtiger Bedeutung. Bereits Abweichungen von 0.1 Punkten in eine azidotischere oder alkalischere Richtung rechtfertigen ein therapeutisches Eingreifen zur Korrektur der pH-Wert Veränderungen. Dies ist notwendig, da zelluläre Funktionen bereits bei minimalen Änderungen des pH-Wertes beeinflusst werden [38]. Überträgt man diesen Sachverhalt auf die Wundsituation, kann die hier gemessene geringere Spannbreite der Werte als bis dato in der Literatur beschrieben durchaus medizinische Relevanz haben. Deutlich ausgeprägter sind in dieser Studie mit 0.2 Punkten außerdem die Differenzen in heilenden vs. nicht-heilenden Wunden. Unterschiede zwischen akuten und chronischen Wunden stellen sich sogar noch deutlicher dar, mit 0.5 Punkten im Wundzentrum und 0.4 Punkten am Wundrand.

Die generelle Tendenz des fallenden pH-Wertes über den Heilungsverlauf und daraus resultierender azidotischer Werte in akuten und heilenden Wunden wird in jedem Fall in allen hier erfolgten Analysen bestätigt. Auch die Analyse der Verlaufsdaten, bei denen die Änderungen des pH-Wertes über den zeitlichen Behandlungsverlauf untersucht werden, bestätigen dies (Abb. 30). Dabei kann eine signifikante Reduktion des pH-Wertes über den Zeitverlauf ($p = 0.006$) im Bereich des Wundzentrums chronischer Wunden beobachtet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl und individuellen Streubreite resultiert hierbei zwar nur ein geringer R^2 -Wert von 0.12 als Gütemaß für die Prädiktion, aber trotz allem wird die Assoziation erneut bestätigt. Dabei zeigen die Analysen in chronischen Wunden eine Reduktion des pH-Wertes

über den Zeitverlauf mit einem Abfall um 0.05 Punkte pro Woche (Abb. 30). Im Vergleich der heilenden vs. nicht-heilenden Wunden zeigt sich jedoch eine deutlichere Reduktion über den Heilungsverlauf mit einem signifikanten Abfall von 0.09 Punkten pro Woche ($p = 0.014$) im Vergleich zu nicht-heilenden/stagnierenden Wunden mit 0.03 Punkten ($p = 0.237$, Abb. 31). Dabei ist auch das Gütemaß R^2 für die pH-Reduktion als Prädiktor für heilende Wunden noch einmal gering verbessert mit 0.13. Damit zeigen heilende Wunden eine deutlichere pH-Wert Reduktion als nicht-heilende Wunden und ein stagnierender pH-Wert bzw. langsamer fallender Wert kann potenziell als Zeichen der stagnierenden Heilung gewertet werden. Während dies in einem Skalierungsmaß wie es bis dato in der Literatur beschrieben wurde (von teils 2 Punkten Unterschied) nicht hoch erscheint, macht es im Kontext einer engeren Streubreite wie in dieser Studie beobachtet durchaus Sinn. Auch ist es bei signifikanten Unterschieden von 0.2 – 0.5 Punkten, wie hier bzw. systemisch am pH-Wert des Blutes beurteilt, ebenfalls eine relevante Messgröße.

Abschließend konnten auch in dieser Studie höhere, also alkalischere pH-Werte in mikrobiell belasteten (kolonisierten) Wunden im Vergleich zu nicht-kolonisierten Wunden beobachtet werden. Im Kontrast zur bisherigen Literatur zeigte sich der Shift hin zu höheren pH-Werten jedoch weniger ausgeprägt und daher auch nicht statistisch signifikant different (Abb. 14 & Abb. 15). Ein möglicher Grund hierfür könnte der Zeitpunkt der Rekrutierung sein, da die meisten PatientInnen in unserer ambulanten Sprechstunde rekrutiert wurden. Hier zeigt sich zwar noch eine gewisse mikrobielle Belastung und Kolonisation, auch mit Biofilmbesiedlung, allerdings sind die Extremsituationen der ausgeprägten Wundinfektion zumeist bereits im vorangegangenen stationären Aufenthalt unter Kontrolle gebracht worden. Die bisherige Literatur beschreibt höhere alkalische Werte bei manifesten Wundinfektionen und demzufolge einer hohen Anzahl vorherrschender Mikroorganismen [70]. Möglicherweise wurde eine solche Situation durch den Rekrutierungszeitpunkt hier nicht ausreichend erfasst. Diese Annahme wird durch die Subgruppenanalysen hinsichtlich der verschiedenen Wundstadien unterstützt. Solche Wunden, die bei der pH-Wert Messung als im Infektstadium befindlich klassifiziert wurden ($n=7$; Abb. 16 & Abb. 17), wiesen die höchsten (alkalischsten) pH-Werte im Vergleich zu fortgeschritteneren Heilungsstadien auf. Somit könnten diese höheren Werte einer Infektion bei späterer Erfassung im nachbehandelnden ambulanten Setting verpasst worden sein.

Zusammenfassend lässt sich für den pH-Wert in Wunden aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie und der bisher bekannten Literatur ableiten, dass ein vergleichsweise niedrigerer pH-Wert prinzipiell eher in akuten und als heilend deklarierten Wunden vorherrscht. Zudem zeigte sich ein niedrigerer pH-Wert in den äußeren Wundbereichen wie Wundrand und Wundumgebung sowie der Referenzhaut. Ein Abfall des pH-Wertes über den Verlauf der Regeneration sowie den zeitlichen Verlauf der Behandlung kann beobachtet werden. Hieraus ergibt sich das Potenzial als diagnostischer prädiktiver Marker Anwendung finden zu können, um die Heilungstendenz einer Wunde einzuschätzen.

Im Weiteren wurden analog zu den pH-Werten im Wundzentrum, am Wundrand, in der Wundumgebung sowie der intakten Referenzhaut auch die Temperaturwerte erhoben. Hier erfolgte ebenfalls die Einteilung bzw. Subgruppierung der verschiedenen Wunden in akute und chronische, heilende und nicht-heilende sowie kolonisierte und nicht-kolonisierte Wunden. Zudem wurde die Temperatur in den Wunden in Abhängigkeit des Stadiums der Wundheilung (Infektion, Inflammation, Granulation und Epithelisierung), der Messlokalisation (Wundzentrum, Wundrand und Wundumgebung) und der zugrundeliegenden Wundentität verglichen.

Im Vergleich der akuten mit chronischen Wunden zeigten sich in den Messbereichen des Wundzentrums sowie des Wundrandes keine signifikanten Unterschiede der Temperaturwerte (Abb. 20 & Abb. 21). Auch die Auswertung bzgl. heilender und nicht-heilender oder kolonisierter gegenüber nicht-kolonisierter Wunden ergab keinen Unterschied bei den mittleren Temperaturwerten im Bereich des Wundzentrums und des Wundrandes (Abb. 24 & Abb. 25 bzw. Abb. 26 & Abb. 27). Ebenso ergaben sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien der Wundheilung (Abb. 28 & Abb. 29) oder den Entitäten (Abb. 18 & Abb. 19), außer zwischen Wundheilungsstörungen (WHD) und sonstigen eingeschlossenen Wundentitäten (SONST). Hier zeigten Wundheilungsstörungen eine im Mittel signifikant höhere Temperatur ($p = 0.019$ Abb. 18) und auch insgesamt die höchsten Temperaturwerte.

Im Verlauf über die Behandlungszeit ergab sich jedoch eine signifikante Reduktion der Temperatur im Wundzentrum sowie am Wundrand mit fortschreitender Behandlungszeit ($p = 0.042$ bzw. $p = 0.007$; Abb. 32). Dabei konnte eine Abnahme der Temperatur um 0.09-0.10 °C pro Woche über den Behandlungszeitraum beobachtet werden. In heilenden Wunden zeigte sich dabei eine stärkere Abnahme der

Temperatur über den Heilungsverlauf (0.19°C pro Woche, $p = 0.008$) als in nicht-heilenden/stagnierenden Wunden (0.05°C pro Woche, $p = 0.349$). Dabei ergab die Temperatur als prädiktiver Wert ein wiederum besseres Gütemaß mit einem R^2 von 0.15, dennoch weiterhin im Bereich der unsicheren Prädiktion insgesamt (Abb. 33).

Im Vergleich mit der bisher veröffentlichten Literatur stellen sich auch diese Ergebnisse kongruent dazu dar. In einer Übersichtsarbeit von Derwin *et al.* aus 2022 wurde beispielsweise eine Studie beschrieben, welche durch Erhöhung der Temperatur in der Wundumgebung eine Reduktion der Wundfläche und somit ein Fortschreiten der Wundheilung zeigte [59]. Eine weitere observative Studie mit 97 PatientInnen aus dem Jahr 2023 beschreibt eine Reduktion der Wundtemperatur im Heilungsverlauf [65]. Diese Ergebnisse sind mit den Beobachtungen der hier beschriebenen Studie vereinbar und zeigen die gleichen Ergebnisse einer Temperaturreduktion über den zeitlichen Heilungsverlauf. Auch weitere tierexperimentelle Studien, beispielsweise 2012 durch Celeste *et al.* an Pferden durchgeführt, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei wurden die Temperaturwerte unterschiedlicher Wunden an verschiedenen Körperstellen untersucht. Zusammenfassend konnte ein Anstieg der Temperatur in der Inflamationsphase mit im Verlauf Absenken der Temperaturwerte beobachtet werden [71]. Während eine höhere Temperatur in der Infektionsphase oder Inflammation in unserer Studie nicht beobachtet wurde, konnte jedoch ein kontinuierlicher Abfall im Verlauf der Heilung gesehen werden (Abb. 33).

Die bis dato größte Übersichtsarbeit von Gethin *et al.* aus 2021 fasst 13 Studien mit insgesamt 477 PatientInnen aus den Jahren 2010-2020 zusammen und behandelt die Frage nach der ‚normalen‘ Temperatur des Wundbetts. Basierend auf den kumulierten Daten dieser Übersichtsarbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die normale Wundbetttemperatur in einem Bereich von $30.2 - 33.0^{\circ}\text{C}$ liegt [72]. Die hierbei untersuchten Wundentitäten entsprechen weitgehend denen unserer Studie, allerdings weichen Subgruppeneinteilungen stellenweise von denen der einbezogenen Studien ab. Die Auswertungen der Temperaturwerte im Wundzentrum und Wundrand in der hier erfolgten Studie ergeben zwar bezogen auf die Verteilung der Daten eine ähnliche Spannbreite von $2 - 4^{\circ}\text{C}$, allerdings liegen die gemessenen Werte kontinuierlich etwa $1-2^{\circ}\text{C}$ unter denen von Gethin *et al.* berichteten. Dabei ergaben die mittleren Werte in unseren Beobachtungen zwischen 27.70 und 29.50°C . Diese Diskrepanz kann beispielsweise auf die Messmethodik zurückzuführen sein, da in den Studien der Übersichtsarbeit mehrere Arbeiten mittels kontaktloser Methoden

die Temperatur ermittelten, während in der hier vorgestellten Arbeit mit einer Kontaktsonde gearbeitet wurde. Insbesondere bei einer Größe wie der Temperatur fließen dabei auch multiple Umweltfaktoren als möglicher Einfluss mit ein. Tages- und Raumtemperaturen, Zeitpunkt der Messung nach Verbandsentfernung oder die Temperatur möglicher zuvor verwendeter Spüllösungen sind dabei nur einige wenige zu nennende Faktoren. Endgültig richtungsweisende Ergebnisse in Bezug auf die Temperaturwerte in Wunden aus der hier durchgeführten Studie abzuleiten ist daher schwierig. Die Verwendung relativer Werte und Verlaufstendenzen könnte in diesem Fall wertvoller und relevanter sein.

Ebenso kommen zu den genannten beeinflussenden Umfeldfaktoren noch weitere physiologische Gründe hinzu. Die Wundheilung geht phasenweise mit einer Entzündungsreaktion einher, welche klinisch u.a. durch *calor et rubor* sichtbar wird. Eine Überwärmung und Rötung gehen mit einer objektiv nachvollziehbaren Erhöhung der Temperatur einher. Vor diesem Hintergrund können erhöhte Temperaturwerte mit einer Inflammation der Wunde korrelieren. Andererseits kann eine im Vergleich höhere Temperatur für eine adäquate Perfusion im Wundbereich sprechen, welche beispielsweise im Rahmen der Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion durch gefäßmedizinische Interventionen auftritt. So sind vaskuläre Ursachen für die Entstehung chronischer Wunden häufig und mit einem Perfusionsproblem assoziiert. Dabei würde man hier davon ausgehen, dass eine niedrigere Temperatur mit einer schlechteren Wundheilung korreliert. Dies würde teilweise im Kontrast zu den Ergebnissen dieser Studie sowie der aktuellen Literatur stehen, so dass hier noch weitere differenzierte Analysen benötigt werden, um die genaue Assoziation zwischen Temperatur und Wundheilung festzustellen. Auch in Bezug auf das Zusammenspiel zwischen Temperatur und pH-Wert bestehen noch Unklarheiten. Die Wechselwirkung zwischen Temperatur und pH-Wert wird beschrieben als eine Erniedrigung des pH-Wertes bei Erhöhung der Temperatur und umgekehrt [42].

Nehmen wir also an, dass ein erniedrigter pH-Wert mit einer verbesserten Wundheilung zusammenhängt bzw. die Erniedrigung des pH-Wertes die Wundheilung fördert, dann würde dies im Umkehrschluss für eine Erhöhung der Temperaturwerte zutreffen. Aktuell zeigen sich in den beobachteten Ergebnissen jedoch keine solch gegenläufigen Ergebnisse, sondern eher korrelierende Verläufe mit gleicher Tendenz. Eine Reduktion sowohl des pH-Wertes als auch der Temperatur kann in heilenden Wunden beobachtet werden (Abb. 31 & Abb. 33).

Selbstverständlich müssen einige Limitationen in Bezug auf unsere Studie bedacht werden, die es kritisch zu beurteilen gilt. Bezüglich der im Ergebnisteil beschriebenen Demographie ergibt sich eine Asymmetrie zum Beispiel in Bezug auf die Fallzahl der akuten und chronischen Wunden (n=18 vs. n=99). Auch im Hinblick auf die Gruppierung in heilende und nicht-heilende Wunden ergab sich eine geringe Ungleichheit. Eine ausgeglichene bzw. höhere Fallzahl seitens der akuten Wunden in zukünftigen Studien wäre wünschenswert, um einer Verzerrung der Ergebnisse vorzubeugen. Grundlegend muss bedacht werden, dass es sich bei dieser Studie um eine reine Beobachtungsstudie handelt. Während der prospektive Charakter der Studie schon einmal einen Vorteil gegenüber früheren retrospektiven Analysen erbringt, handelt es sich hierbei doch in erster Linie um eine epidemiologische Erhebung und vorwiegend korrelative und assoziative Analyse. Um tatsächliche diagnostische Gütekriterien festzulegen und deren Wertigkeit zu validieren, bedarf es einem deutlich umfangreicheren Design welches auch eine größere Zahl von PatientInnen und ein strikteres Follow-Up Protokoll umfasst. Dadurch könnten Drop-Out Raten reduziert und tatsächliche kausale Zusammenhänge analysiert werden. Nichtsdestotrotz handelt es sich bei unserer Arbeit um eine der bis dato umfangreichsten und breitesten Analysen hinsichtlich des Zusammenhangs von pH-Wert und der Temperatur in akuten und chronischen Wunden sowie der Wundheilung. Ähnliche Limitationen gelten für die Vielzahl der eingeschlossenen Entitäten. Hier ist eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Messdaten in Bezug auf die verschiedenen Grunderkrankungen schwierig abzuleiten, da die Gesamtzahl der PatientInnen pro Gruppe durch die Subgruppierung ausgedünnt ist. So zeigt die Auswertung der im Wundzentrum gemessenen pH- und Temperatur-Werte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich. Es stellt sich die Frage, ob eine höhere Fallzahl einzelner Wundentitäten aussagekräftigere Ergebnisse erbracht hätte.

Im Kapitel „Material und Methoden“ ist ein Auszug des Rekrutierungsbogens abgebildet (Abbildung 3). Dieser wurde von den jeweiligen ärztlichen Mitarbeitern, welche die Untersuchung und Beurteilung der Wunde durchführten, ausgefüllt. Vor allem die klinische Einteilung und Einschätzung hinsichtlich des Wundstatus kann durch subjektive Beurteilung beeinflusst sein. In diesem grundlegenden explorativen Studiendesign wurde die Form der individuellen Einschätzung bewusst gewählt um eine offene Korrelation mit der klinischen Alltagseinschätzung zu erhalten. Es benötigt jedoch für zukünftige Studien eine klare Definition zur besseren Objektivierung der

klinischen Einschätzung. Optimalerweise sollte ein festgelegter und eruiertes Goldstandard existieren, um die klinische Einschätzungsfähigkeit der Behandelnden mit dem tatsächlichen Heilungsergebnis zu vergleichen.

Die Dokumentation der aktuellen Lokaltherapie in Bezug auf Antiseptik, Debridement und Wundauflagen sowie Wechselhäufigkeit und weitere Interventionen erfolgte ebenfalls bei den routinemäßigen Wundkontrollen der ambulanten PatientInnen bzw. während der Visite mit Verbandwechsel und Wundkontrolle der stationären PatientInnen. Dies ist Teil der alltäglichen Behandlungsdokumentation. In die Auswertung unserer Daten sind die Lokaltherapien in dieser ersten Instanz nicht mit einbezogen worden. Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte vor allem über die ambulante Wundprechstunde unserer Klinik. Aussagen über die aktuell erfolgte oder auch geänderte Lokaltherapie waren somit nicht unbedingt als valide zu bewerten, da diese außerhalb derprechstunde im häuslichen Umfeld nicht dokumentiert wurden. Dies gilt vor allem für die lokale Behandlung mit Antiseptika, die im ambulanten Bereich und in der häuslichen Versorgung nur schwer nachgehalten werden kann. Für weitere Analysen und die Relevanz der Beeinflussung des lokalen pH-Wertes durch therapeutische Interventionen ist die Korrelation der pH-Werte und Temperaturen jedoch höchst relevant und sollte Bestandteil zukünftiger Designs sein. Wie dem Ergebnisteil zu entnehmen, erfolgte die Erhebung der Messdaten im Bereich der Referenzhaut nur bei einer geringeren Anzahl der Studienteilnehmenden und nicht routinemäßig bei allen. Dies ist begründet in der erschwerten Erhebung der pH- und Temperatur-Werte im Bereich der intakten Haut. In unserer Studie wurden die Parameter mittels o.g. pH-Meter erhoben. Voraussetzung für den erfolgreichen Messvorgang ist ein angefeuchteter Untergrund. Das Vorliegen einer trockenen Wunde beispielsweise galt als Ausschlusskriterium. Im Bereich der Referenzhaut erfolgte somit reichlich Befeuchtung mittels pH-neutraler NaCl 0.9%-Lösung vor Aufsetzen der Messsonde und Durchführung der Messung. Die Datenerhebung zeigte sich dennoch eingeschränkt und komplizierter hinsichtlich des zeitlichen Aufwands und des Handlings. Die Durchführung der Messung mittels pH-Meter sollte eigentlich zügig und einfach durchgeführt werden können.

Als weitere Limitation unserer Studie sind, wie oben bereits angesprochen, die Modalitäten der Erhebung der Temperaturwerte zu benennen. Diesbezüglich wurden aufgrund des explorativen Charakters vorweg keine Standards etabliert. So erfolgten die Messungen ggf. in Zimmern mit unterschiedlicher Raumtemperatur, abhängig von

Jahreszeit, Sonneneinstrahlung oder unterschiedlicher Personenanzahl im Raum. Zudem erfolgte keine Erhebung oder Korrelation mit der Körpertemperatur, welche von Individuum zu Individuum in einem physiologischen Bereich Schwankungen aufzeigt. Auch die Befeuchtung des zu messenden Areals mit NaCl 0.9%-Lösung kann zu einem Einfluss auf die Datenerhebung der Temperaturwerte geführt haben, ausgehend der inerten Temperatur der verwendeten Lösung.

Trotz dieser Limitationen stellt die hier durchgeführte Studie eine wesentliche Erweiterung und Schärfung des bisherigen Wissens um den pH-Wert und die Temperatur in akuten und chronischen Wunden mit differenter Heilungstendenz, Stadien und ursächlicher Entität dar. Der explorative Charakter ermöglicht unbeeinflusste Hypothesengenerierung aus einer der bisher größten observativen Kohorten. Er ebnet den Weg, um in Zukunft gezielte Fragestellungen zu bearbeiten und die tatsächliche Wertigkeit des pH-Wertes und der Wundtemperatur als Diagnostikum und Instrument zur Therapiesteuerung anzuwenden.

Hierbei ist hervorzuheben, dass unsere Studie als prospektive, longitudinale, epidemiologische Observationsstudie durchgeführt wurde, und dabei gleichzeitig eine bisher wenig eingesetzte, jedoch genauere Messmethode einer spezifisch für Wunden zugelassenen pH-Sonde mit ionensensitivem Feldeffekttransistor (ISFET) angewandt wurde. Im Vergleich wurde in früheren Studien vorrangig eine Indikatorstreifen-Messmethode verwendet [39, 65]. Diese ist insgesamt anfällig für individuellen Interpretationsbias bei der Auswertung und hat eine geringere Genauigkeit hinsichtlich der Messwertquantifizierung. Somit wurde in dieser Studie auch indirekt die Nutzbarkeit dieser Messsonde für die Beurteilung des pH-Wertes und der Temperatur in Wunden eruiert. Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte dabei problemlos und die Erhebung der Messwerte gelang weitestgehend zügig und komplikationslos. Die Messungen waren dabei für die Teilnehmenden schmerzfrei und unproblematisch. Wie im vorherigen Abschnitt zu Limitationen aufgeführt, können Lehren aus den Erfahrungen dieser Studie zu einer Optimierung des Designs zukünftiger konfirmatorischer Studien gezogen werden.

Die Annahme, dass ein azidotischer pH-Wert die Wundheilung fördert, und eine entsprechende Manipulation des Wundmilieus dahingehend einen positiven Einfluss auf die Heilungsraten hat, könnte beispielsweise im Rahmen einer Interventionsstudie bestärkt werden. Hier gibt es bisher eine nur sehr wenig aussagekräftige Datenlage in der aktuellen Literatur. Erste richtungsweisende Ansätze diesbezüglich ergab die

Arbeit von Sim *et al.* aus dem Jahr 2022 an Mäusen, welche zeigte, dass die Ansäuerung der Wunden mittels Phosphor- oder Zitronensäure eine signifikante, wirksame Strategie zur verbesserten Wundheilung darstellt. Bereits nach zwei Tagen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine schnellere Epithelisierungsrate und nach sieben Tagen ein höherer Kollagenspiegel beobachtet werden [47]. Eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie mit Anwendung azidotischer Lösungen wäre hier eine Option, die klinischen Auswirkungen einer lokalen pH-Wert Senkung in Wunden zu untersuchen.

Auch lokale Wundreinigung/Desinfektion und Wundauflagen, die ggf. Auswirkungen auf den pH-Wert und infolgedessen auf die Wundheilung haben, bieten Potential für weitere Studien. Hier müssten zuvor jedoch explizit etwaige Wechselwirkungen bekannt sein. Die Observation bei ambulant betreuten Wunden stellt sich, hinsichtlich lokaler Anwendungen wundversorgender Materialien durch Dritte, schwierig dar. Eine Optimierung der Follow-Up-Messungen im Rahmen weiterer Studien würden bei Standardisierung und expliziter Definition der Messzeitpunkte möglicherweise eine vielversprechende Datenlage ausgeben. Eine initiale Kategorisierung und hiernach Festlegung der Zeitintervalle entsprechend der Wundsituation würde sich anbieten. Je nach Wundstatus, Phase der Wundheilung und Entität könnten verschiedene Zeitintervalle sinnvoll festgelegt werden.

Die abschließende Beurteilung und Dynamik der Veränderungen des pH-Werts und der Temperatur ist Gegenstand der aktuellen Forschung und beruht bisher nur auf wenigen Studien mit geringen Fallzahlen. Diese haben ergeben, dass ein saurer pH-Wert die Wundheilung eher fördert. Auf Grund der Vielzahl an chronischen Wunden mit hohem Versorgungsaufwand ist eine weiterführende Erhebung von Daten und ggf. weitere Aussage über das Potential des pH-Wertes und der Temperatur als mögliches Diagnostikum und Steuerparameter für die Wundtherapie von hoher Bedeutung. Unsere Studie hatte das Ziel, dem besseren Verständnis dieser potenziellen Biomarker näherzukommen und die bestehende Datenlage hinsichtlich der Nutzbarkeit und Einordnung in einer größeren Kohorte weiter zu schärfen. Bezüglich des pH-Wertes konnten dabei in dieser Studie bei vergleichsweise hoher Fallzahl signifikante Unterschiede zwischen Wundarten, Heilungsstadien und Verläufen herausgearbeitet werden. Diese stützen und erweitern die existente Wissenslage in der Literatur in der Annahme, dass ein azidotischer pH-Wert die Wundheilung anzeigt und ggf. fördert und somit in akuten oder heilenden Wunden vorherrscht. Ob eine

aktive Senkung des pH-Wertes einen erfolgversprechenden therapeutischen Ansatz darstellen kann, wie eng oder breit die Interpretationsbreite des pH-Wertes in Wunden tatsächlich ist, und wie sich dies im Kontext lokalthérapeutischer Interventionen darstellt, muss in weiteren Studien künftig untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Daum, H.S., S. Bültemann, A., Wundfibel - Wunden versorgen, behandeln, heilen. Vol. 4. Auflage. 2023.
2. Izadi, K. and P. Ganchi, Chronic wounds. Clin Plast Surg, 2005. 32(2): p. 209-22.
3. Karl, T., Chronische Wunden. Gefäßchirurgie, 2023. 1.
4. Falanga, V., et al., Chronic wounds. Nat Rev Dis Primers, 2022. 8(1): p. 50.
5. Stürmer, E.S., M., Choosing wisely together—Recommendations on the treatment of chronic wounds, in Gefäßchirurgie. 2021.
6. Heyer, K.A., M Glaeske, G, Epidemiologie chronischer Wunden in gpk Sonderausgabe 2016.
7. Dissemond, J.K., K., Chronische Wunden 2020.
8. Heyer, K., et al., Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. Wound Repair Regen, 2016. 24(2): p. 434-42.
9. Maurer, D., Hyperbare Oxygenation bei Wundheilungsstörungen. Epidemiologie der Wundheilungsstörung. 2015.
10. e.V., D.G.f.W.u.W., S3-Leitlinie 091-001 „Lokaltherapie chronischer Wunden bei den Risiken CVI, PAVK und Diabetes mellitus“. 2012.
11. Song, P., Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. The Lancet, 2019. 7.
12. Gallenkemper, G., Guidelines for Diagnosis and Therapy of Venous Ulcers. Aktuelle Dermatologie 2009.
13. GmbH, S., Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum Phlebologie, 2004. 5.
14. Rümenapf, G., Diabetisches Fußsyndrom - Teil 1. Chirurg 2020. 1.
15. Teichmann, J., Epidemiologie und Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms. Die Orthopädie, 2009. 38.
16. Scheel-Sailer, A., Dekubitus - ein Update. Swiss medical Forum, 2016. 23.
17. Tomova-Simitchieva, T., et al., [The Epidemiology of Pressure Ulcer in Germany: Systematic Review]. Gesundheitswesen, 2019. 81(6): p. 505-512.
18. Mechlin, A., Leg ulcer. Aktuelle Dermatologie, 2013.
19. Hafner, J.B.C., K., Epidemiology and Pathophysiology of Venous Ulcers. Aktuelle Dermatologie, 2009.
20. Stryja, J., et al., Surgical Site Infection: Prevention and Management across Health-Care Sectors. J Wound Care, 2020. 29(Sup2b): p. S1-S72.

21. Garabet, W.R., J.-D. , Postoperative Wundinfektionen. *Gefäßschirurgie*, 2022. 27: p. 452-462.
22. Streit, M.M., D ; Traber, J, Definitionen von Wunden: Akute und chronische Wunden *Zeitschrift für Wundheilung*, 2008.
23. Wang, P.H., et al., Wound healing. *J Chin Med Assoc*, 2018. 81(2): p. 94-101.
24. Goswami, A.G., et al., An appraisal of vascular endothelial growth factor (VEGF): the dynamic molecule of wound healing and its current clinical applications. *Growth Factors*, 2022. 40(3-4): p. 73-88.
25. Bao, P., et al., The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*, 2009. 153(2): p. 347-58.
26. Barrientos, S., et al., Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, 2008. 16(5): p. 585-601.
27. Wilkinson, H.N. and M.J. Hardman, Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*, 2020. 10(9): p. 200223.
28. Demidova-Rice, T.N., M.R. Hamblin, and I.M. Herman, Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*, 2012. 25(7): p. 304-14.
29. Greaves, N.S., et al., Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci*, 2013. 72(3): p. 206-17.
30. Gray, A.J., et al., A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci*, 1993. 104 (Pt 2): p. 409-13.
31. Grieb, G., et al., Circulating fibrocytes--biology and mechanisms in wound healing and scar formation. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2011. 291: p. 1-19.
32. Makrantonaki, E., M. Wlaschek, and K. Scharffetter-Kochanek, Pathogenesis of wound healing disorders in the elderly. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017. 15(3): p. 255-275.
33. Ferrante, C.J. and S.J. Leibovich, Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2012. 1(1): p. 10-16.
34. Rembe, J.S., E. , Biomarker in der Wundheilung und Wundbehandlung (Biomarkers in wound healing and treatment), in *Gefäßschirurgie*. 2023.
35. Schneider, L.A., et al., Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Arch Dermatol Res*, 2007. 298(9): p. 413-20.
36. Michael Lubran, M., The Meaning of pH. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 1973. 3.
37. Kaup, S., Umwelt-Ratgeber BAU (pH-Wert-Def.) 2001.

38. Dueck, M.H.P., M.; Wiesner, R. H.; Boerner, U. , Warum liegt der pH-Wert des Blutes bei 7,40? Anaesthesia, 2004.
39. Buck, R.P., MEASUREMENT OF pH. DEFINITION, STANDARDS, AND PROCEDURES. Pure and Applied Chemistry, 2002. 74.
40. Kriegel, T. and W. Schellenberger, Regulation der Enzymaktivität, in Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie, P.C. Heinrich, M. Müller, and L. Graeve, Editors. 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 115-124.
41. Kuntze, A., Kompensation des Temperatur-Einflusses bei der elektrometrischen pH-Wert-Messung. New York University Bobst Library Technical Services, 1941.
42. Germany, X.A. and W. Sales GmbH & Co. KG, pH-Fibel. 2016.
43. Braun-Falco, O.K., H.C., [Normal pH value of human skin]. Die Dermatologie, 1986.
44. Schmid-Wendtner, M.H. and H.C. Korting, The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. Skin Pharmacol Physiol, 2006. 19(6): p. 296-302.
45. Matousek, J.L., A comparative review of cutaneous pH. Veterinary Dermatology, 2002.
46. Proksch, E., pH in nature, humans and skin. J Dermatol, 2018. 45(9): p. 1044-1052.
47. Sim, P., et al., Influence of Acidic pH on Wound Healing In Vivo: A Novel Perspective for Wound Treatment. Int J Mol Sci, 2022. 23(21).
48. Schreml, S., et al., The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24(4): p. 373-8.
49. Rippke, F., E. Berardesca, and T.M. Weber, pH and Microbial Infections. Curr Probl Dermatol, 2018. 54: p. 87-94.
50. Bennison LR, M.C., Summers RJ, Minnis AMB, Sussman G & McGuiness W, The pH of wounds during healing and infection: a descriptive literature review. Wound Practice and Research, 2017.
51. Gethin, G., The significance of surface pH in chronic wounds. Wounds UK, 2007. 3.
52. Kuo, S.H., et al., Role of pH Value in Clinically Relevant Diagnosis. Diagnostics (Basel), 2020. 10(2).
53. Wiegand, C., et al., pH influence on antibacterial efficacy of common antiseptic substances. Skin Pharmacol Physiol, 2015. 28(3): p. 147-58.
54. Viano, M., et al., A thermal gradient modulates the oxidative metabolism and growth of human keratinocytes. FEBS Open Bio, 2017. 7(12): p. 1843-1853.
55. Dini, V., et al., Correlation Between Wound Temperature Obtained With an Infrared Camera and Clinical Wound Bed Score in Venous Leg Ulcers. Wounds, 2015. 27(10): p. 274-8.
56. Vowden, K. and P. Vowden, Understanding exudate management and the role of exudate in the healing process. Br J Community Nurs, 2003. 8(11 Suppl): p. 4-13.

57. Werra, U., HANDS ON: Wie finde ich die richtige Wundauflage in Gefäßchirurgie. 2023.
58. Stürmer E, D.J., Evidence in the Local Therapy of Chronic Wounds: What is Proved? *Akt Dermatol*, 2021: p. 314-322.
59. Derwin, R., et al., The impact of topical agents and dressing on pH and temperature on wound healing: A systematic, narrative review. *Int Wound J*, 2022. 19(6): p. 1397-1408.
60. Romanelli, M., et al., Evaluation of the efficacy and tolerability of a solution containing propyl betaine and polihexanide for wound irrigation. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010. 23 Suppl: p. 41-4.
61. Protz, K., J.H. Timm, and S. Dangel, *Moderne Wundversorgung: Praxiswissen, Standards und Dokumentation*. 2022: Urban & Fischer.
62. Limited, N.T., *NAWA Wund pH-Meter TR26 Gebrauchsinformation*. 2019.
63. Shukla, V.K., et al., Evaluation of pH measurement as a method of wound assessment. *J Wound Care*, 2007. 16(7): p. 291-4.
64. Kaufman, T., et al., Topical acidification promotes healing of experimental deep partial thickness skin burns: a randomized double-blind preliminary study. *Burns Incl Therm Inj*, 1985. 12(2): p. 84-90.
65. Derwin, R., et al., Wound pH and temperature as predictors of healing: an observational study. *J Wound Care*, 2023. 32(5): p. 302-310.
66. Power, G., Z. Moore, and T. O'Connor, Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review. *J Wound Care*, 2017. 26(7): p. 381-397.
67. Brooks, S.G., et al., The Skin Acid Mantle: An Update on Skin pH. *J Invest Dermatol*, 2024.
68. Gethin, G., et al., Monitoring of pH and temperature of neuropathic diabetic and nondiabetic foot ulcers for 12 weeks: An observational study. *Wound Repair Regen*, 2018. 26(2): p. 251-256.
69. Percival, S.L., et al., The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair Regen*, 2014. 22(2): p. 174-86.
70. Ono, S., et al., Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns*, 2015. 41(4): p. 820-4.
71. Celeste, C.J., et al., Skin temperature during cutaneous wound healing in an equine model of cutaneous fibroproliferative disorder: kinetics and anatomic-site differences. *Vet Surg*, 2013. 42(2): p. 147-53.
72. Gethin, G., et al., What is the "normal" wound bed temperature? A scoping review and new hypothesis. *Wound Repair Regen*, 2021. 29(5): p. 843-847.

6 Anhang

Rekrutierungsbogen

STUDIEN-INFORMATIONEN	
Patienten – ID ₁	
Studiengruppe ₂	☐ akut ☐ chronisch
Studienzentrum	
Einschluss/Ausschluss Kriterien ₃ *Für Studienaufnahme müssen alle Kriterien erfüllt sein	Erfüllt ☐ Nicht erfüllt* ☐
Datum Studieneinwilligung	DDMMYYYY
Datum Studieneinschluss	DDMMYYYY

PATIENTENINFORMATIONEN - ALLGEMEIN	
Geschlecht	☐ Männlich ☐ Weiblich
Patientenalter (in Jahren)	
Gewicht / Größe / BMI	
Alter Wunde (in Wochen)	
Wundursache / Grunderkrankung ₄	☐ DFS-A (angiopathisch) ☐ DFS-N (neuropathisch) ☐ PAVK
	☐ CVI / PTS ☐ PG ☐ Ulcus cruris mixtum
	☐ Andere / Spezifikation:
Nikotingebrauch	☐ Nein ☐ Ja, py

Patienten-ID₁:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PATIENTENINFORMATION – KOMORBIDITÄTEN₄

Sind bei dem Patienten relevante Grunderkrankungen/Begleiterkrankungen/Konditionen bekannt?

☐ Ja ☐ Nein

Falls **Ja**, bitte in untenstehender Tabelle dokumentieren und mit dem ICD10 Systemcode versehen (s. **SOP CRF** für Details)

Code	Komorbidität / Begleiterkrankung	Erstdiagnose						
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			
		<table><tr><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td></tr></table> ODER ☐ Unbekannt	M	M	Y	Y	Y	Y
M	M	Y	Y	Y	Y			

Patienten-ID:

PATIENTENINFORMATION – BEGLEITMEDIKATION _s – wenn nötig mehrere Kopien dieser Seite anfertigen							
Wirkstoff / Medikament	Dosis	Route	Einnahme				Kommentar
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	
			Mo	Mi	Ab	Na	

Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie

Patienten-ID₁:

THERAPIE₆ – wenn nötig mehrere Kopien dieser Seite anfertigen

Therapie (Wundauflage, Antiseptikum, Debridement, etc.) (wenn unbekannt: NK)	Beginn	Ende									
(Eintragung der bekannten zum Einschlusszeitpunkt aktuell erfolgten Therapieform)											
	<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y	☐ Beendet ☐ Fortlaufend
D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y			
	<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y	☐ Beendet ☐ Fortlaufend
D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y			
	<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y	☐ Beendet ☐ Fortlaufend
D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y			
	<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y	☐ Beendet ☐ Fortlaufend
D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y			

pH- / TEMPERATUR-MESSWERTE₇ – wenn nötig mehrere Kopien dieser Seite anfertigen

Tag 0 (Rekrutierungsvisite)	Datum	pH Referenz Haut	pH Wundzentrum	pH Wundrand	pH Wundumgebung																																								
	<table border="1"> <tr> <td>D</td><td>D</td><td>M</td><td>M</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td><td>Y</td> </tr> </table>	D	D	M	M	Y	Y	Y	Y	<table border="1"> <tr> <td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td> </tr> </table>	.	.	.	.	.	.	.	.	<table border="1"> <tr> <td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td> </tr> </table>	.	.	.	.	.	.	.	.	<table border="1"> <tr> <td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td> </tr> </table>	.	.	.	.	.	.	.	.	<table border="1"> <tr> <td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td> </tr> </table>	.	.	.	.	.	.	.	.
	D	D	M	M	Y	Y	Y	Y																																					
	.	.	.	.	.	.	.	.																																					
	.	.	.	.	.	.	.	.																																					
	.	.	.	.	.	.	.	.																																					
	.	.	.	.	.	.	.	.																																					
	Wundlokalisation	T Referenz Haut	T Wundzentrum	T Wundrand	T Wundumgebung																																								
Größe (cm):	Infektionsgrad	☐ nicht infiziert	☐ Infiziert	☐ Kolonisiert / belegt																																									
Wundstatus:	☐ Infektion	☐ Inflammation / Exsudation	☐ Granulation	☐ Epithelisierung																																									
Mikrobiologischer Wundabstrich:	☐ erfolgt ☐ nicht erfolgt	☐ negativ	☐ positiv: (☐ Kopie angefügt)																																										
Klinische Tendenz	☐ heilend	☐ nicht heilend / stagnierend		☐ schlechter																																									
Laborwerte (kl. Blutbild, CRP, pCT)	☐ nicht vorhanden		☐ vorhanden und beigelegt																																										
Fotodokumentation erfolgt?	☐ Ja	☐ Nein																																											

7 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Schelzig danke ich für den Freiraum und die Möglichkeit, unsere Studie in seiner Klinik durchführen zu können. Mein besonderer Dank gilt seiner Geduld und dem Vertrauen in die Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Wagenhäuser gilt mein Dank als Doktorvater, der meine Arbeit stets sachlich und aufmunternd begleitete und unterstützte.

Herrn Dr. med. J.-D. Rembe danke ich für die Idee dieser praxisnahen Arbeit und die sehr angenehme und intensive Betreuung. Seine nie enden wollende Motivation und besondere Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit wird mir einzigartig in Erinnerung bleiben.

Frau Dr. med. N. Ertas gilt mein besonderer Dank für die stetige, unverwechselbare mentale Unterstützung und den positiven Zuspruch in den vielen Momenten voller Zweifel und Erschöpfung. Ich danke ihr für die Begleitung und Förderung meiner gesamten beruflichen Entwicklung und die besondere Möglichkeit, diese Dissertation neben der klinischen Tätigkeit und den sonstigen Aufgaben des alltäglichen Lebens schaffen zu können.

Frau Prof. Dr. rer. nat. I. Tiemann, meiner Nachbarin und Freundin, danke ich für das allzeit offene Ohr, die Lösung vieler Probleme und die leckersten Sushi-Abende während des Fortschritts dieser Arbeit.

Ich danke dem gesamten Team der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des UKD für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie während unseres klinischen Alltags. Mein besonderer und spezieller Dank gilt hier Frau Katharina Wolters, meiner Freundin und engsten Gefährtin auf dem Weg bis zur Vollendung dieser Arbeit.

Der wichtigste Dank gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und intensiven Glauben an mich und meine Ziele mir all das nicht gelingen würde. Und meinen Kindern, die mich stets an das Wesentliche in meinem Leben erinnern.