

VIJF MILLENNIA WONDZORG EEN LITERATUUR OVERZICHT, DEEL I

C. Moues, (1), F. Heule, (2), R. Legerstee (1,3), SER Hovius (1).

SAMENVATTING

De eerste wondbehandelingen werden vijf millennia geleden beschreven. Sindsdien zijn verschillende principes van wondverzorging doorgegeven van generatie op generatie. In tegenstelling tot de groeiende diversiteit in algemeen technologische uitvindingen in de afgelopen 100 jaar, is er weinig vooruitgang geboekt in de wondzorg ten opzichte van de oude praktijken. Een overzicht van de literatuur toont aan dat begrippen als lovenswaardige pus ("laudible pus") honderden jaren stand hielden. Wetenswaardigheden, zoals het begrijpen van de principes van steriliteit / antiseptis, fundamentele cellulaire onderzoek, kennis over antibiotica / antimicrobiële middelen, vochtige wondgenezing en de chemische en fysische processen van wondgenezing, hebben geleid tot grote ontwikkelingen in de wondzorg, met hieruit voorkomend evidence based richtlijnen. Wereldwijde inspanningen van verschillende klinische onderzoeksgroepen naar de fundamentele principes van wondgenezing voorspellen een mooie toekomst voor een betere wondzorg. Het is echter essentieel om de historische aspecten van wondbehandeling (zowel de successen als mislukkingen) te kennen om deze vooruitgang voort te zetten.

DE OUDE BESCHAVING

Kennis van de biologie van wonden en wondgenezing, samen met uitvindingen en innovaties van nieuwe producten voor wondverzorging, heeft zich door de tijd verspreid. De vroegste beschavingen van Mesopotamië, Arabië, Egypte en Griekenland lieten fascinerende gegevens na over hun medische praktijkvoering op kleitabletten, Sanskriet documenten (2000 BC), Smith papyrus (1650 BC), Ebers papyrus (1550 BC) en Homerus'

geschriften (800 BC).

Medische praktijkvoering van die tijd was overwegend gebaseerd op empirische geloofsovertuigingen en magie; artsen namen beslissingen op basis van waarneming, oordeel en ervaring. Echter, wondbehandeling tijdens het begin van de Egyptische beschaving lijkt op de huidige aanpak. Behandelingen bestonden voornamelijk uit het hechten van een wond of secundaire wondsluiting bij 'zieke' wonden. Deze bestond uit een debridement, gevolgd door (hoewel waarschijnlijk niet opzettelijk) antibacteriële behandelingen (1).

Ulcererende laesies werden verbonden met vijgen waarin papaine als grondstof zit (2). Recent heeft men achterhaald dat deze middelen wonden reinigen van fibrineus beslag. Wijn, azijn en warm water werden gebruikt voor het reinigen van de wonden. Na het reinigen, werden droge metaalpoeders gebruikt (kwik, zink, zilver en koper), ter voorkoming van ontsteking (1) (zie tabel 1). Koper werd in grote hoeveelheden gevonden op het eiland Cyprus en vanwege zijn heldere blauwe kleur gebruikt om lelijke wonden te beschilderen (1,3). Interessant is te weten dat de reactie van koper met wijn en azijn resulteert in de vorming van een sterke antibacteriële stof (koper acetaat) (4). Zilver werd gebruikt als ingrediënt in pleisters ter bedekking van open wonden, alsmede aan het drinkwater toegevoegd om het te zuiveren in de tijden van de oude dynastieën (5). Strips van linnen gedrenkt in vet, honing en olie werden gebruikt ter bedekking van het wondoppervlak (1). Literatuuronderzoek door Aldini et al. (6) beschrijft dat het gebruik van vet voor de verpakking en het opvullen van de wond een zuurstof-arme omgeving creëert wat angiogenese stimuleert. Daarnaast zorgt de com-

binatie van de genoemde producten dat het linnen niet aan de wond blijft kleven (non-adherent verband). Maar ook is het een praktische oplossing voor de verdunning van de sterke osmolytische honing. De Egyptenaren waren derhalve de eersten die waarschijnlijk onbewust de principes van vochtige wondgenezing naleefden (7). Daarnaast werden natuurlijke producten toegepast, zoals planten en groenten (bijv. Pistacia terebinthus, antisepticum; Alchemilla vulgaris; Tannine, antisepticum; Symphytum officinale; Allantoïne, antibacterieel) (8, 9). Zeewier, dat jodium bevat, werd gebruikt voor brandwonden (10).

De Griekse medische praktijk leek sterk op de Egyptische aanpak, met een aantal belangrijke uitzonderingen. Een belangrijke verandering was de verschuiving naar het bevorderen van pus in plaats van het voorkomen van ontstekingen (laudible pus). Een andere verandering in de wondzorg werd geïntroduceerd door Hippocrates (460 - 377 v.Chr), die voorstander was van het concept van de droge wondtherapie (11). Aanvullend benadrukte hij dat zorgvuldige observatie van de patiënt en het belang van hoge normen en ethisch verantwoordelijk gedrag, zoals opgenomen in de Eed van Hippocrates (12).

De Romeinse tijd produceerde de eerste op wetenschap gebaseerde medische handleiding (De Medicina), geschreven door Celsus (13) (25BC- 50 AD). Hij beschreef de vier fundamentele tekenen van infectie (rubor, calor, dolor, tumor) die nog steeds worden gebruikt. Bovendien was de behandeling zoals beschreven door Celsus gericht op het grondig reinigen van een wond. "Reinig de wond van oud bloed daar deze infectie bevordert en verandert in pus, welke wondgenezing kan ver-

Tabel 1. Topicale producten en het gesuggereerde werkingsmechanisme

Groep	Actie	Mogelijke werkingsmechanisme	Producten
Antiseptica	Het doden of remmen van de groei van diverse micro-organismen op externe oppervlakten van het lichaam	Cel destructie	Planten (i.e. <i>Pistacia terebinthus</i>), hydroxy peroxide, alcohol, iodine, mercurium, zilver, chloorhexidine, sodium hypochlorite Slow release antiseptics: Iodine compounds, silver-releasing compounds, silver sulfadiazine
		Vormen van zuur milieu	Wijn, azijn, azijnzuur, carboxyzuur
Antimicrobia	Inhibitie van bacteriele repopulatie	Onbekend mechanisme	Mirre, wierook, groenten
		Zuurrijk milieu	Suiker honing
		Alkalisch milieu	Maden
		Osmolytisch effect	Honing Suiker
		Remming of verstoring van bacteriële synthese	Antibiotica
		Drainage van toxine	Negatieve druktherapie (TNP)
		Stimulatie van de immuun reactie	Honing
		Verwezenlijking van zuurstofarm milieu	Topicale negatieve druktherapie (TNP) Semi/occlusieve verbanden
		Verwezenlijking van zuurstofrijk milieu	Hyperbare zuurstof
		Spijvertering en opname	Maden
Debridement	Verwijderen van dood materiaal	Mechanisch	Nat gaas, ultrasound-assisted debridement, whirlpool, irrigation or pulsed lavage
		Chemisch	Sodium hypochloriet, hydroxy peroxide
		Enzymatisch	Honing, papaine, maden, collagenase
		Autolytisch	Hydrogels, hydrocolloids, honing
Wond sluiting	Facilitate wound closure	Vochtig milieu met inductie van angiogenesis, stimulatie van fibroblasts and stimuleren van re-epithelization,	Semi-occlusieve verbanden, occlusieve verbanden, alginaten, collageen, honing, silver-releasing compounds, TNP, hyperbare zuurstof

hinderen". Ondanks deze scherpzinnige opmerkingen bleef het bevorderen van pus en droge wondbehandeling de belangrijkste behandelstrategie tot voorbij het volgende millennium.

MIDDELEEUWEN TOT DE 18^e EEUW

Wonddebridement (oorspronkelijke betekenis: wondincisie) werd opnieuw geïntroduceerd rond de 16e eeuw (14). Na debridement werden wonden behandeld met gloeiend ijzer, schoongemaakt met kokende olie en bedekt met etter-provocerende stoffen. Ambroise Paré (1509-1590) veroordeelde de behandeling van wonden met hete olie na zijn positieve ervaringen met een mengsel van eigeel, olie van rozen en terpentijn (4). Paré beschreef ook het onderbinden van bloedvaten in plaats van cauterisatie. Verder beschreef hij tijdens de slag van St. Quentin (1557) dat wonden van soldaten uit de loopgraven vaak bedekt waren met maden, zonder dat dit leidde tot een nieuwe behandelingsmodaliteit. Veel van Paré's gepubliceerde werken bevatten de allernieuwste inzichten met betrekking tot voeding, pijn en debridement, alsook psychologische ondersteuning voor gewonde personen.

Geavanceerde gedachten, gezien de tijd (15). Zilvernitraat werd uitgevonden en gebruikt in de behandeling van huidzweren, samengestelde breuken, en etterende wonden (16). Vanaf de 17e en 18e eeuw boden anatomen en wetenschappers een aantal goede ideeën aan, maar deze vonden weinig gevolg bij medici.

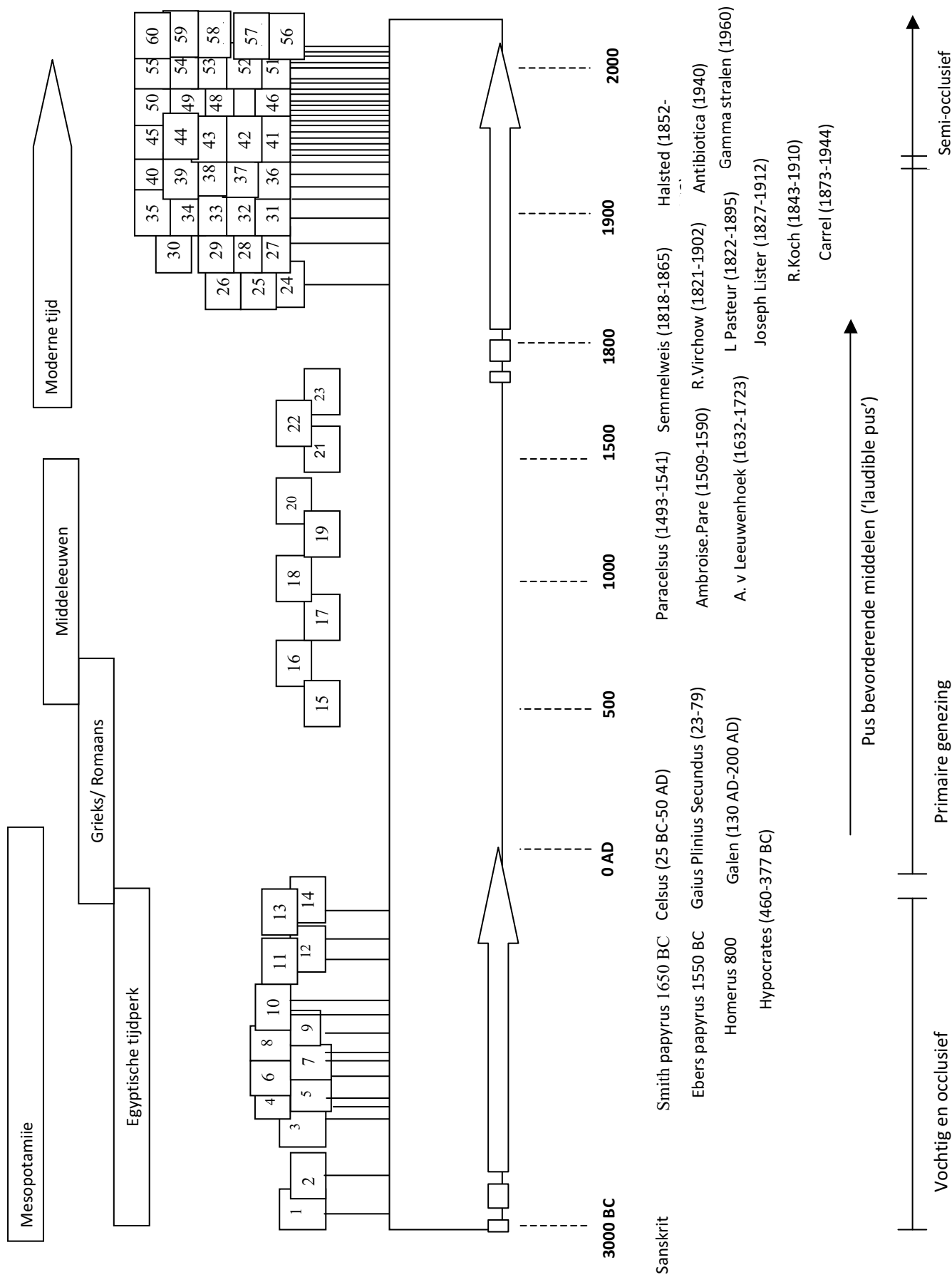
18^e EEUW TOT HEDEN Cellen

De uitvinding van de microscoop in de 17e eeuw en de bevindingen van Van Leeuwenhoek (1632- 1723) (protozoa en diertjes) en Malpighi (1628-1694) (epidermale structuur) is lang een besloten entiteit gebleven. Pas een eeuw later werd verder onderzoek naar celdeling gedaan. In 1839, formuleerden Schleiden en Schwann als eersten de zogenaamde celtheorie, waarbij de microscoop werd gebruikt als onderdeel van het onderzoek. In 1858 besprak Virchow (1821-1902) zijn ideeën over de vorming, proliferatie en regeneratie van cellen. Celonderzoek breidde snel uit toen Carrel en wetenschappers, zoals Harrison, Jolly en Burrows, in vitro technologie invoerden; kweken van volwassen weefsel en organen buiten het lichaam (17). Reverdin (1842-1929) bereikte een klinische door-

braak met een proces wat hij epidermaal enten noemde: kleine eilandjes van huidgrafts werden geplaatst op wonden (18). Huidtransplantaties werden de eerste veelgebruikte vorm van tissue engineering. Van autografts in dierlijke en menselijke proefpersonen tot allografting, waarbij weefsel van de ene persoon naar de andere werd getransplanteerd (19,20). Aan het einde van de 19e eeuw werden de eerste gekweekte huidweefsels bewaard in een kweekmedium van ascites bij kamertemperatuur totdat het getransplanteerde weefsel enkele dagen tot maanden later werd teruggeplaatst (21). Onderzoekers namen aan dat dit het begin was van opslag en doorverkoop van huidproducten voor wondtherapie. Echter, nog eens 100 jaar verstreken voordat deze ideeën werden verder ontwikkeld.

Antisepsis / steriliteit

In dezelfde periode, was een andere groep onderzoekers geïnteresseerd geraakt in de interactie van deze cellen met de zogenaamde diertjes. Semmelweis (1818- 1865), Pasteur (1822-1895) en Koch (1843-1910) hebben aangetoond dat er een relatie was tussen kiemen en ziekte. Pasteurs studies naar de verontreiniging van wijn en bier door de lucht,



Figuur 1.

Figuur 1 Legenda

1. Het reinigen van de wond met wijn, azijn, bier, heet water
2. Het poeder van het metaal: koper, zilver, zink
3. Vers vlees
4. Pluksel met honing, vet, en olie
5. Het behandelen met modder
6. Bladeren (planten)
7. Vijgenblad
8. Aromatische harsen; mirre, wierookhars
9. Ui en knoflook
10. Zelfklevende verbanden die met gom worden voorbereid
11. Warmte, zonlicht
12. Vet op wol
13. Brood en tarwe als kompressen
14. Zeewier
15. Kwik
16. Kokende olie
17. Roodgloeiende ijzerpoken voor hemostase
18. Dooier van ei, olie van rozen, en terpentijne
19. Zilvernitraat

20. ~17th eeuw Elektrische stimulatie van wonden
21. ~17th eeuw Afschraapsel van de schedel van een overledene
22. Olie van de amandel
23. Bladgoud op pokkenletsels
24. 1800 Watten als vulling (Gamgee)
25. 1839 Jodium
26. ~1849 Hypochloriet
27. 1860 Carbol
28. 1899 Zink-oxydepleister
29. ~ 1887 Pleister van mosterd
30. Pleister van de wolfskers
31. Gecarbolariseerd steriele verband
32. Iodoform verband
33. Kwik bichloride
34. 1895 Zilverfolie
35. 1903 Licht therapie
36. 1910 Reïntroductie van hypochloriet
37. 1914-1918 Paraffinegazen (Lumiere)
38. ~ 1919 Organische mercurials: mercuriochrome
39. 1921 Pleister
40. ~ 1930 Topicale antibiotica: sulfonamiden

41. ~ 1943 Topicale penicilline
42. 1945 Chloorhexidine
43. ~ 1950 Corticosteroiden
44. 1954 Spray pleister met bacteriostatisch mengsel
45. 1960 Hyperbare zuurstof
46. 1961 Impermeabele film
47. 1962 Polyvinyl alcohol sponzen
48. 1968 Zilveren povidone-jodium sulfadiazine/en cadexomer jodium
49. ~ 1974 Sulfaatdeeg van zink
50. ~ 1975 Films van permeabele polyurethaan
51. ~ 1980 Hydrocolloïden
52. ~ 1980 Hydrogels
53. ~ 1980 Alginaten
54. ~ 1980 Schuimverband
55. ~ 1980 Polyetherurethaan folie
56. ~ 1993 Vacuüm-zuigdrainage therapie
57. 1997 Groeifactoren
58. 1998 Tissue engineered skin
59. 2001 Metalloproteïnase van de matrijs modulators
60. Getherapie

stimuleerde anderen om te erkennen dat ziekten mogelijk waren te wijten aan de invasie van vreemde micro-organismen. In Engeland bedacht Lister (1827-1912), onder de indruk van Pasteurs werk, de mogelijkheid van sterilisatie van operatie-instrumenten en verbandmiddelen met fenol (22) (zie tabel 1). Hij kwam op dit idee toen een bevriende chemicus uitlegde hoe hij het probleem van de rottende geuren van het openbare watersysteem in Carlisle, Schotland, had opgelost met een fenolverbinding (23). Na het in gebruik nemen van de carbolspray in de operatiekamers daalden de sterftcijfers dramatisch, van 45% tot 15% (1, 23). Echter, Lister ontdekte grote weerstand tegen zijn ideeën omdat een duidelijk verband tussen micro-organismen en ziekte nog niet was vastgesteld.

Periode van oorlog

Tijdens de oorlog werden chirurgen gedwongen om toch terug te vallen op fenol, gezien de omvang van het aantal patiënten dat gangreen ontwikkelde als gevolg van invasieve infecties (12). Het gebruik van waterstofperoxide, een ander populair antisepticum, daalde na meldingen van luchtembolievorming.

Carrel (1873- 1944) stimuleerde het gebruik van Dakinse-oplossing (natriumhypochloriet gecombineerd met boorzuur) (24). Smith introduceerde de Universiteit van Edinburgh Oplossing van Lime (EUSOL), wat door Dakin bekritiseerd werd als zijnde giftig in elk verdunning. Jodium werd beschreven door Davis in 1839 en veelvuldig gebruikt tijdens de Amerikaanse Burgeroorlog (1863) en tijdens de Eerste Wereldoorlog om wonden te reinigen en de handen te schrobben vóór de operatie (25). Interessant was dat jodium al gebruikt werd tijdens Napoleons Egyptische campagne (1798-1801), waarbij soldaten werden behandeld met hoge concentraties jodium, gevonden in extracten van zeewier en andere mariene planten (10) (zie tabel 1). Aan het begin van de 19e eeuw pleitte Halsted (1852-1922) voor het gebruik van zilverfolie verband als antisepticum voor geïnfecteerde wonden (26). Deze verbanden werden veelvuldig gebruikt tot net na de Tweede Wereldoorlog (16,27). Chloorhexidine werd ontdekt in 1946 en in 1954 opgenomen in de klinische praktijk, voornamelijk als een antisepticum voor het wassen van de handen (28). Azijnzuur werd

gebruikt in de wonden geïnfecteerd met Grampositieve en Gramnegatieve bacteriën (bv. *Pseudomonas aeruginosa*) (24), een overblijfsel van de oude wijn / azijn strategie. Andere antiseptica welke werden gebruikt waren boorzuur, alcohol, hexachlorofoen, thimerosal, gentiaanviolet, en permanganaat (zie tabel 1). Bezorgdheid over de mogelijke bijwerkingen werd getemperd door het grote aantal gewonde soldaten. Na de oorlog werd pas gehoor gegeven aan de resultaten van in-vitro-onderzoek, waarbij de meeste middelen cytotoxisch werden bevonden. Artsen werden daarna in toenemende mate terughoudend om veel van deze antiseptica (29-31) te gebruiken. De discussie over de toxiciteit van deze middelen, gestart in 1914 door Fleming, blijft ook vandaag, bijna 100 jaar later, nog open.

Antibiotica / antimicrobiële stoffen

Flemings ontdekking van penicilline (1928) en de ontwikkeling van orale antibiotica (1940) revolutioneerde de klinische therapie en markeerde de ondergang van vele voormalige middelen. Lokale toepassing van antibioticazalf steeg vooral in brandwondzorg. Echter, na het ontstaan van antibiotica-resistente stammen,

werden alternatieve behandelingen wederom noodzakelijk (32). In 1949 werd iodophores (povidon-jodium en cadexomer jodium, ook bekend als slow release antisepticum) ontwikkeld. Dit middel bleek veiliger en minder pijnlijk te zijn in vergelijking met jodium, welke irritatie en verkleuring van de huid, evenals pijn veroorzaakte (10,24,33). In 1968 introduceerde Fox (34) een ander antiseptisch slow-release middel, namelijk zilverulfadiazine (SSD), een combinatie van zilver en sulfonamide. Aanvankelijk werd zilvernitraat gebruikt, echter complicaties zoals verkleuring en irritatie van de huid en mogelijke toxiciteit verminderden de populariteit. SSD en zilver-releasing dressings bleven in gebruik (4). De diversiteit in zilverageoate dressings nam toe waarbij zilver werd gecombineerd met bijvoorbeeld polyurethaan, alginaten, carboxymethyl cellulose en actieve kool (5) (zie tabel 1).

Ook de eeuwenoude honing, suiker en maden werden opnieuw ingevoerd. Allen waren populair door de eeuwen heen, maar bleven op de achtergrond na de introductie van antibiotica. Verschillende studies beschrijven de drievoudige werkzaamheid van honing: antibacterieel (verwijderen van stank), debridement en het bevorderen van wondgenezing. De enzymatische werking van glucose-oxidase leidt tot de productie van waterstofperoxide en gluconolacton, die een antibacteriële werking (35-42) hebben (zie tabel 1). De werkzaamheid van honing als een antimicrobiële stof is afhankelijk van factoren, zoals de florale oorsprong, viscositeit en geografische locatie. Momenteel zijn diverse wondbehandelingsproducten in de handel verkrijgbaar in tubes, geïmpregneerd in dressings, of als componenten in innovatieve dressings (alginaat). Suiker in poedervorm wordt gebruikt in de traditionele geneeskunde in Brazilië, waar de productie van suiker hoog is (43); een aantal case studies beschrijven het gebruik van suiker in de moderne geneeskunde (44). In 1829 meldde Baron Larrey, de hoofdchirurg in dienst van Napoleon, dat maden werden

gevonden in de verwondingen van soldaten. Hij concludeerde na observatie van de genezing dat deze de ontwikkeling van infectie juist voorkwamen en de genezing versnelde (45). Zacharias, een arts (chirurg) tijdens de Amerikaanse burgeroorlog (1861-1865) was de eerste westerse arts die opzettelijk maden in wonden plaatste (46). De voordelen van madetherapie op de wonden bleek ook drieledig: debridement, verminderen van bacteriën en stimuleren van granulatieweefsel (46-50) (zie tabel 1).

Vochtige wondgenezing

Begrip van steriliteit en antisepsis was een belangrijke stap in de wondgenezing. Echter, het paradigma van droge wondheling of het blootleggen van de wond bleef deel uitmaken van vele behandelingen. Een uitzondering werd gemeld in de vroege 19^e eeuw, toen betere genezing van brandwonden werd behaald door onderdompeling van de wond in het water. Dit werd echter niet aanvaard als een standaard van zorg. Weinig vooruitgang is geboekt op dit gebied (met uitzondering van de uitvinding van tule en paraffinegeïmpregneerd gaas in 1914). Een omslag kwam in de jaren 60 toen een historische studie (1962) aantoonde dat gedeeltelijke dikte wonden in tamme varkens sneller reëpithelialiseerden onder occlusieve verbanden (51); hetzelfde resultaat werd gemeld in vivo bij de mens 1 jaar later (52). Het basisconcept achter vochtige wondgenezing is dat de aanwezigheid van exsudaat (ex + Sudare, te zweten) wondgenezing stimuleert door de levering van een reeks van cellen en cytokines. Deze bevindingen leidden tot de ontwikkeling van drie generaties van occlusieve verbanden. De eerste generatie bestond uit ondoordringbare folie zonder kleeflaag, beschreven in een studie van Garb (53) in 1960. Dergelijke verbanden laten exsudaat accumuleren onder de dressing, waardoor de folie gemakkelijk van de wond afdrijft. De tweede generatie was semi-permeabele polyurethaan film met een kleeflaag, geïntroduceerd in de jaren '70 (zie tabel 1). De derde generatie folies (hydrofiële polyurethaan films, poly-

ether-urethaan) hadden een nog hogere permeabiliteit, zodat de kleeflaag, die het nieuw gevormde epitheel zou kunnen vernietigen, overbodig werd (54).

Hydrocolloïden, oorspronkelijk vervaardigd voor het beschermen van fruit tijdens transport (vermindering van vochtverlies en oppervlakkige verwondingen), werden ingevoerd in de klinische praktijk in de jaren '80 (55). Volgens de productbeschrijvingen zijn hydrocolloïden ontworpen voor gebruik in een gedeeltelijke en volledige dikte wonden met of zonder necrotisch weefsel en is gebleken dat ze met name nuttig zijn op gebieden als de hielen en sacrale ulcera. Verder worden ze veelvuldig gebruikt ter bescherming van wondranden (zie tabel 1).

Foam verbanden werden ontwikkeld in de jaren '80 als een alternatief voor hydrocolloïden en zijn ontworpen om te beschermen en om vocht te absorberen met een extra externe fixatie. Foam verbanden kunnen worden geïmpregneerd of gelaagd in combinatie met andere materialen en zijn geïndiceerd voor gedeeltelijke en volledige dikte wonden (zie tabel 1). Rond dezelfde periode werden hydrogels (amorfe formuleringen van water, polymeren en de andere ingrediënten) ingevoerd. Ze zijn bedoeld om vocht te verlenen aan een droge wond en zijn geïndiceerd voor gedeeltelijke en volledige dikte wonden, wonden met necrose, kleine brandwonden en wonden ontstaan door straling. Het hoge vochtgehalte heeft als doel de wond te rehydreren (zie tabel 1).

Alginaten, de volgende innovatie in de behandeling van wonden, waren bedoeld om exsudaat te absorberen en calcium te verstrekken. Wanneer alginaten in contact komen met wondexsudaat veranderen ze in een biocompatibel gel die een vochtige omgeving biedt (zie tabel 1). Hoewel de alginaatproducten relatief nieuw zijn, hebben de basisprincipes achter alginaten al een lange geschiedenis. In 1881 al ontdekte een chemicus aan de universiteit van Stanford alginezuur, een nieuwe groep van zee-wier afgeleide chemische stoffen (56). Na de Tweede Wereldoorlog onderzocht Blaine, een legerofficier,

weefselreacties op alginaat. Meer recent (2007) is een review (57) beschreven, waarin de werkzaamheid van de moderne verbandmiddelen bij chronische en acute wonden is onderzocht. De studie omvatte 99 studies (89 gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), drie meta-analyses, zeven systematische reviews en een kosten-effectiviteit studie). De auteurs concludeerden dat hydrocolloïdverbanden superieur zijn aan gaas of paraffinegas of verbanden met zoutoplossing voor de genezing van chronische wonden. Tevens vonden zij dat alginaten beter waren dan andere moderne verbandmiddelen voor necrotische wonden. Hydrofiber en schuimverbanden versnelden, in vergelijking met andere traditionele verbanden en zilverterbanden, de genezing in acute wonden (57,58).

Deel II van dit artikel verschijnt in het maartnummer van WCS Nieuws.

LITERATUUR

- Majno G. **The Healing Hand. Man and Wound in the Ancient World.** Cambridge, MA: Harvard University Press; 1975.
- Bibbings J. **Honey, lizard dung and pigeons' blood.** Nurs Times. 1984; 80(48):36-8.
- Dollwet HH, Sorenson JR. **Roles of copper in bone maintenance and healing.** Biol Trace Elem Res. 1988; 18(1):39-48.
- Caldwell MD. **Topical wound therapy-an historical perspective.** J Trauma. 1990; 30(12 suppl):S116-S22.
- Lansdown AB. **A review of the use of silver in wound care: facts and fallacies.** Br J Nurs. 2004; 13(6 suppl):S6-S19.
- Aldini N, Fini M, Giardino R. **From Hippocrates to tissue engineering: surgical strategies in wound treatment.** World J Surg. 2008; 32(9):2114-21.
- Bolton LL. **Moist wound healing from past to present.** Rovee DT, Maibach HI (eds). The Epidermis in Wound Healing. London, UK: CRC Press; 2004:89-101.
- Lee YL, Cesario T, Wang Y, Shanbrom E, Thrupp L. **Antibacterial activity of vegetables and juices.** Nutrition. 2003; 19(11-12):994-6.
- Giner-Larza EM, Manez S, Giner RM, et al. **Anti-inflammatory triterpenes from Pistacia terebinthus galls.** Planta Med. 2002; 68(4):311-5.
- Selvaggi G, Monstrey S, Van Landuyt K, Hamdi M, Blondeel P. **The role of iodine in antisepsis and wound management: a reappraisal.** Acta Chir Belg. 2003; 103(3):241-7.
- Gamgee S. **The treatment of wounds.** Lancet. 1876; 108(1282):885-7.
- Haller JS Jr. **Treatment of infected wounds during the Great War, 1914 to 1918.** South Med J. 1992; 85(3):303-315.
- Forrest RD. **Early history of wound treatment.** J R Soc Med. 1982; 75(3):198-205.
- Saadia R, Schein M. **Debridement of gunshot wounds: semantics and surgery.** World J Surg. 2000; 24(9):1146-9.
- Coppi C. **I dressed your wounds, God healed you. A wounded person's psychology according to Ambroise Paré.** Ostomy Wound Manage. 2005; 51(8):62-4.
- Klasen HJ. **Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses.** Burns. 2000; 26(2):117-30.
- Carrel A, Burrows M. **Cultivation of adult tissues and organs outside the body.** JAMA. 1910; 55: 1379-81.
- Reverdin J. **Greffes epidermique.** Bull Soc Imperiale Chir Paris. 1869; 10: 511-15.
- Chick LR. **Brief history and biology of skin grafting.** Ann Plast Surg. 1988; 21(4):358-65.
- Freshwater MF, Krizek TJ. **George David Pollock and the development of skin grafting.** Ann Plast Surg. 1978; 1(1):96-102.
- Kramer-Schultheiss KS, Schultheiss D. **From wound healing to modern tissue engineering of the skin. A historical review on early techniques of cell and tissue culture.** Hautarzt. 2002; 53(11):751-60.
- Moulin de D. **A History of Surgery: with Emphasis on the Netherlands.** Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers; 1988.
- Illingworth C. **The Lister Lecture, 1964: Wound Sepsis --from Carbolic Acid to Hyperbaric Oxygen.** Can Med Assoc J. 1964; 91(20):1041-5.
- Drosou A, Falabella A, Kirsner RS. **Antiseptics on wounds: an area of controversy.** Wounds. 2003; 15(5):149-66.
- Flynn J. **Povidone-iodine as a topical antiseptic for treating and preventing wound Infection: a literature review.** Br J Community Nurs. 2003; 8(6 suppl):S36-S42.
- Klasen HJ. **A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver.** Burns. 2000; 26(2):131-8.
- Moyer CA, Brentano L, Gravens DL, Margraf HW, Monafu WW Jr. **Treatment of large human burns with 0.5 per cent silver nitrate solution.** Arch Surg. 1965; 90 (6):812-867.
- Russell A. **Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria.** J Appl Microbiol. 2002; 92(suppl):121S-35S.
- Lineaweaver W, McMorris S, Soucy D, Howard R. **Cellular and bacterial toxicities of topical antimicrobials.** Plast Reconstr Surg. 1985; 75(3):394-6.
- Lineaweaver W, Howard R, Soucy D, et al. **Topical antimicrobial toxicity.** Arch Surg. 1985; 120(3):267-70.
- Cooper ML, Laxer JA, Hansbrough JF. **The cytotoxic effects of commonly used topical antimicrobial agents on human fibroblasts and keratinocytes.** J Trauma. 1991; 31(6):775-82; discussion 782-784.
- Larson EL, McGinley KJ, Foglia AR, Talbot GH, Leyden JJ. **Composition and antimicrobial resistance of skin flora in hospitalized and healthy adults.** J Clin Microbiol. 1986; 23(3):604-8.
- Lawrence JC. **The use of iodine as an antiseptic agent.** J Wound Care. 1998; 7(8):421-425.
- Fox CL Jr. **Topical therapy and the development of silver sulfadiazine.** Surg Gynecol Obstet. 1983; 157(1):82-8.
- Bang LM, Bunting C, Molan P. **The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing.** J Altern Complement Med. 2003; 9(2):267-73.
- Cooper RA, Molan PC, Harding KG. **The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds.** J Appl Microbiol. 2002; 93(5):857-63.
- Cooper RA, Halas E, Molan PC. **The efficacy of honey in inhibiting strains of Pseudomonas aeruginosa from infected burns.** J Burn Care Rehabil. 2002; 23(6):366-70.
- Efem SE, Udoh KT, Iwara CI. **The antimicrobial spectrum of honey and its clinical significance.** Infection. 1992; 20(4):227-229.

39. Lusby PE, Coombes A, Wilkinson JM. **Honey: a potent agent for wound healing?** J WOCN. 2002; 29(6):295–300.
40. White JW Jr, Subers MH, Schepartz AI. **The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system.** Biochim Biophys Acta. 1963; 73(5):57–70.
41. Willix DJ, Molan PC, Harfoot CG. **A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of Manuka honey and other honey.** J Appl Bacteriol. 1992; 73(5):388–394.
42. Molan PC. **The role of honey in the management of wounds.** J Wound Care. 1999; 8(8):415–418.
43. Pieper B, Caliri MH. **Nontraditional wound care: a review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids.** J WOCN. 2003; 30(4):175–83.
44. Dawson JS. Preiskel Elective Prize. **The role of sugar in wound healing. A comparative trial of the healing of infected wounds using traditional gauze/antiseptic packing, and granulated sugar, undertaken during an elective period at Kagando Hospital, Uganda.** Ann R Coll Surg Engl. 1996; 78(2 suppl):82–5.
45. Goldstein H. **Maggots in the treatment of wound and bone infections.** J Bone Joint Surg. 1931; 13(3):476–8.
46. Bear W. **The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly).** J Bone Joint Surg. 1931; 13:438–75.
47. Lerch K, Linde HJ, Lehn N, Grifka J. **Bacteria ingestion by blowfly larvae: an in vitro study.** Dermatology. 2003; 207(4):362–6.
48. Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S, Robinson C, Pritchard DI. **Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilia sericata* larvae upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components.** Br J Dermatol. 2003; 148(5):923–33.
49. Sherman RA, Hall MJ, Thomas S. **Medicinal maggots: an ancient remedy for some contemporary afflictions.** Annu Rev Entomol. 2000; 45(1):55–81.
50. Steenvoorde P, Jukema GN. **The antimicrobial activity of maggots: in vivo results.** J Tissue Viabil. 2004; 14(3):97–101.
51. Winter GD. **Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig.** Nature. 1962; 193:293–4.
52. Hinman CD, Maibach H. **Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wounds.** Nature. 1963; 200(10):377–8.
53. Garb J. **Nevus verrucosus unilateris cured with podophyllin ointment. Ointment applied as occlusive dressings: report of a case.** Arch Dermatol. 1960; 81(4):606–9.
54. Jonkman MF. **Occlusive dressings.** Ned Tijdschr Geneesk. 1991; 135(41):1905–8.
55. Kester J, Fennema O. **Edible films and coatings: a review.** Food Technology. 1986; 12(40):47–59.
56. Morgan D. **Alginate dressings.** J Tissue Viabil. 1996; 7(1):4–14.
57. Chaby G, Senet P, Vaneau M, et al. **Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review.** Arch Dermatol. 2007; 143(10):1297–1304.
58. Vaneau M, Chaby G, Guillot B, et al. **Consensus panel recommendations for chronic and acute wound dressings.** Arch Dermatol. 2007; 143(10):1291–4.

Afdelingen Plastische Chirurgie (1), Dermatologie (2), Erasmus MC, Rotterdam, Professional Education Manager Systagenix Wound Management, Nijmegen, Nederland(3).

Terug te vinden in Ostomy and wound management 2009, 55 (3): 16-32 en hoofdstuk 2 van het proefschrift, C.Moues, Topical Negative Pressure Therapy in Wound care, Effectiveness and guidelines for clinical application.