

Die Bedeutung von Sauerstoff für die Wundheilung

F. Gottrup

Copenhagen Wound Healing Center, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Dänemark

Für einen normalen Wundheilungsverlauf ist es von entscheidender Bedeutung, daß sich Kollagensynthese, Neovaskularisierung, Epithelisierung und Infektabwehr unter optimalen Bedingungen entwickeln können. Hierzu benötigen die Körperzellen Energie, die sie primär aus dem oxidativen Abbau von Nährstoffen gewinnen. Ein aerober Metabolismus von Kohlenwasserstoffen, Proteinen und Fetten kann in den Zellen jedoch nur in Gegenwart einer ausreichend hohen Konzentration an molekularem Sauerstoff erfolgen. In Abwesenheit von Sauerstoff schalten die Zellen auf einen anaeroben Metabolismus um, der weniger Energie liefert und damit weit weniger ökonomisch ist, da er die erforderlichen Zellfunktionen nur für eine entsprechend kürzere Zeitspanne aufrechterhalten kann. Ein gutes Wundheilungsergebnis ist folglich nur bei optimaler Perfusion und ausreichender Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff zu erwarten.

Es ist ein seit langem bekanntes klinisches Phänomen, daß Wunden nicht heilen, wenn sie nicht bluten, während in stark blutenden Geweben immer eine Heilung erfolgt. Diese Beobachtung beruht darauf, daß Gewebeläsionen stets zu einer Unterbrechung der Versorgung von Geweben mit Nährstoffen führen und damit eine lokale Hypoxie auslösen, die jedoch bei günstiger Perfusionslage, wie sie z. B. in stark blutenden Wunden vorherrscht, kompensiert werden kann.

In chirurgischen Wunden wurden infolge von Gewebeerletzungen und Gefäßschädigungen im Wundgebiet Hypoxien mit Sauerstoffpartialdrücken von 0-30 mmHg ermittelt. Auch wenn einige Zellen dazu in der Lage sind, in einem extrem sauerstoffarmen Milieu ihre Grundfunktionen aufrechtzuerhal-

ten, so sind die spezifischen Syntheseleistungen der an der Wundheilung beteiligten Enzyme doch auf weit höhere Sauerstoffspannungen angewiesen. Das Enzym Prolyl-Hydroxylase z. B., das eine Teilreaktion der Kollagensynthese katalysiert, weist für Sauerstoff einen K_m (Substratkonzentration, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit 50% des Maximums beträgt) von ca. 20 mmHg mit einem V_{max} (maximale Reaktionsgeschwindigkeit) bei 50-100 mmHg auf. Unter den gemessenen Sauerstoff-Mangelbedingungen arbeitet das Enzym daher bestenfalls mit etwa halbmaximaler Aktivität.

Andere Enzyme, die an der Quervernetzung von Kollagen und der Entwicklung der Wundstabilität beteiligt sind, besitzen ähnliche K_m -Werte und lassen einen drastischen Abfall ihrer Aktivität erkennen, wenn die Sauerstoffspannung im Gewebe unter 40 mmHg fällt. Unter diesen Bedingungen kann im Ergebnis nur ein qualitativ minderwertiges, wenig quervernetztes Kollagen nachgewiesen werden.

Die Kollagenproduktion durch Wundfibroblasten scheint auch in quantitativer Hinsicht durch einen Mangel an molekularem Sauerstoff stark beeinträchtigt. Die Rate der Kollagenakkumulation in heilenden Wunden korreliert im physiologischen Bereich weitgehend mit der arteriellen Sauerstoffspannung. Ein Sauerstoffpartialdruck von ca. 20 mmHg erwies sich hierbei als kritischer Wert, unterhalb dessen die Ablagerung von Kollagen empfindlich gestört ist.

MIKROMILIEU UND MIKROZIRKULATION

Der Verlauf der Wundheilung ist aus Untersuchungen an künstlich gesetzten Verletzungen und akuten experimentellen Läsionen weitgehend be-

kannt. Anhand dieser Modelle konnte gezeigt werden, daß die am Wundheilungsgeschehen beteiligten Zellen stets eine charakteristische Anordnung einnehmen, die offensichtlich einen günstigen Effekt auf die Angiogenese und den Einbau von Kollagen hat. Diese hochorganisierte Ansammlung von Wundzellen wird als „Wundmodul“ bezeichnet. Am Wundrand finden sich Makrophagen in unmittelbarer Nachbarschaft zu Fibroblasten, welche sich hier in der sogenannten „Wachstumszone“ vermehren. Im Zentrum der Wunde ist bei hoher Sauerstoffspannung und relativ hoher Laktatkonzentration die Produktion von Kollagenfasern durch ausgereifte Fibroblasten deutlich zu erkennen.

Das durch die Konzentrationsgradienten für Sauerstoff und Laktat erzeugte Mikroklima ist für die Stimulation der Angiogenese und für die Kollagensynthese und -einlagerung von entscheidender Bedeutung. Der stimulierende Effekt wird wahrscheinlich solange aufrechterhalten, bis die Gewebepfusion im Zuge der Gefäßneubildung wieder normalisiert ist. Dann scheint es im betroffenen Gebiet zum Abbau der Laktatkonzentration und des Sauerstoffgradienten zu kommen, was zur Abnahme der Makrophagenaktivität führt und schließlich die Einstellung aller weiteren Reparaturmechanismen nach sich zieht, sobald die Heilung abgeschlossen und kein Wundgewebe mehr vorhanden ist.

Störungen im Mikromilieu und in der Mikrozirkulation sind für die Pathogenese der unterschiedlichsten Wundtypen von entscheidender Bedeutung. Es ist daher von größter Wichtigkeit, Informationen zur aktuellen Sauerstoffspannung und damit zur Versorgungslage des Wundgewebes zu erhalten.

GEWEBEPERFUSION UND SAUERSTOFFVERSORGUNG

Die kontinuierliche Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff durch die Mikrozirkulation ist lebenswichtig. Zellen können Sauerstoff nur bedingt speichern, und im Falle einer Unterbrechung der Mikrozirkulation kann der Sauerstoffvorrat im betroffenen Gebiet die Zellfunktionen nur für wenige Minuten aufrechterhalten.

Die Sauerstoffversorgung der Zellen hängt von einer Reihe von Parametern ab: Sie ist zunächst eine Funktion der

Aktivitäten der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems, durch die der molekulare Sauerstoff in die Peripherie gelangt. Für den Sauerstofftransport im Gewebe sind dann die Diffusionskapazität des Gewebes für Sauerstoff und die Rate des zellulären Sauerstoffverbrauchs von zentraler Bedeutung. Alle drei Variablen stehen unter dem Einfluß empfindlicher endogener Kontrollsysteme sowie weiterer exogener Faktoren.

Um diese ausgesprochen komplexen Verhältnisse erfassen zu können, wurde ein vereinfachendes Modell entwickelt, das alle beteiligten Faktoren zu einer einzigen Größe, der sogenannten „Gewebe-Sauerstoffperfusion“ zusammenfaßt. Dieses Konzept erlaubt es, ein Maß für den aktuellen Ernährungszustand der peripheren Zellen zu erhalten, um fundierte Aussagen darüber machen zu können, inwieweit das zentrale Herz-Kreislauf-System dazu in der Lage ist, Sauerstoff an das periphere Gewebe zu liefern und so die metabolischen Anforderungen vor Ort zu erfüllen. Die Bestimmung der Gewebe-Sauerstoffperfusion erfolgt über die Messung der Gewebe-Sauerstoffspannung oder des pH-Wertes der Darmmukosa.

Fast alle bekannten Wundprobleme lassen sich auf eine Verschlechterung der Perfusionslage oder eine mangelhafte Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff zurückführen. Während die Prozesse in akuten experimentellen Wunden relativ gut verstanden sind, ist unser Wissen über die pathologischen Verhältnisse, wie sie in Dekubitalulzera, venösen Beinulzera, diabetischen Ulzera usw. vorzufinden sind, weniger fundiert.

Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes haben zudem einen direkten Einfluß auf die Entwicklung von Wundinfektionen. Aus der Klinik ist bekannt, daß Patienten mit normal arbeitendem Immunsystem trotz massiver Kontaminationen selten infektiöse Komplikationen entwickeln. Diese Patienten weisen in den meisten Fällen einen erhöhten Blutfluß mit entsprechend gut perfundiertem Gewebe auf. Ein erhöhtes Sauerstoffangebot kann die Infektabwehr zusätzlich über die Leukozytenfunktion verbessern. Hieran sind vor allem Sauerstoffradikale wie z. B. Superoxid beteiligt, die maßgeblich zur Abtötung von Bakterien durch Granulozyten beitragen.

DAS KONZEPT DER GEWEBE-SAUERSTOFFPERFUSION

Übersicht über die wichtigsten Faktoren, die die Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff beeinflussen können:

I Sauerstofftransport ins Gewebe

- ▶ Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut
- ▶ Transport des arteriellen Blutes zum Gewebe
- ▶ Mikrozirkulation
- ▶ Sauerstoffabgabe vom Blut ins Gewebe

II Sauerstofftransport im Gewebe

- ▶ Diffusionsstrecke
- ▶ Sauerstoff-Partialdruck

III Sauerstoffverbrauch im Gewebe

- ▶ Aktivierungszustand der Zellen
- ▶ Hormone
- ▶ Gewebetemperatur
- ▶ Medikamente

BESTIMMUNG DER GEWEBEPERFUSION UND DER SAUERSTOFFVERSORGUNG

Die Untersuchung der lokalen Gewebesituation liefert die sichersten Daten zur Beurteilung der jeweiligen Sauerstoffversorgungslage. Durch zusätzliche Informationen über den Allgemeinzustand kann dann ein umfassendes Bild vom Gesundheitszustand des Patienten erhalten werden. Die Messung der aktuellen Sauerstoffspannung sollte an Geweben vorgenommen werden, die sehr empfindlich auf geringe Sauerstoffschwankungen reagieren und die gleichzeitig leicht zugänglich sind. Besonders gut eignen sich hierfür Oberflächengewebe wie Haut und Subkutis oder Oberflächen aus dem Gastrointestinaltrakt. Sie zeigen sich als erste von Perfusionsstörungen der unterschiedlichsten Art beeinträchtigt, und viele unserer Wundprobleme werden in diesen Geweben festgestellt.

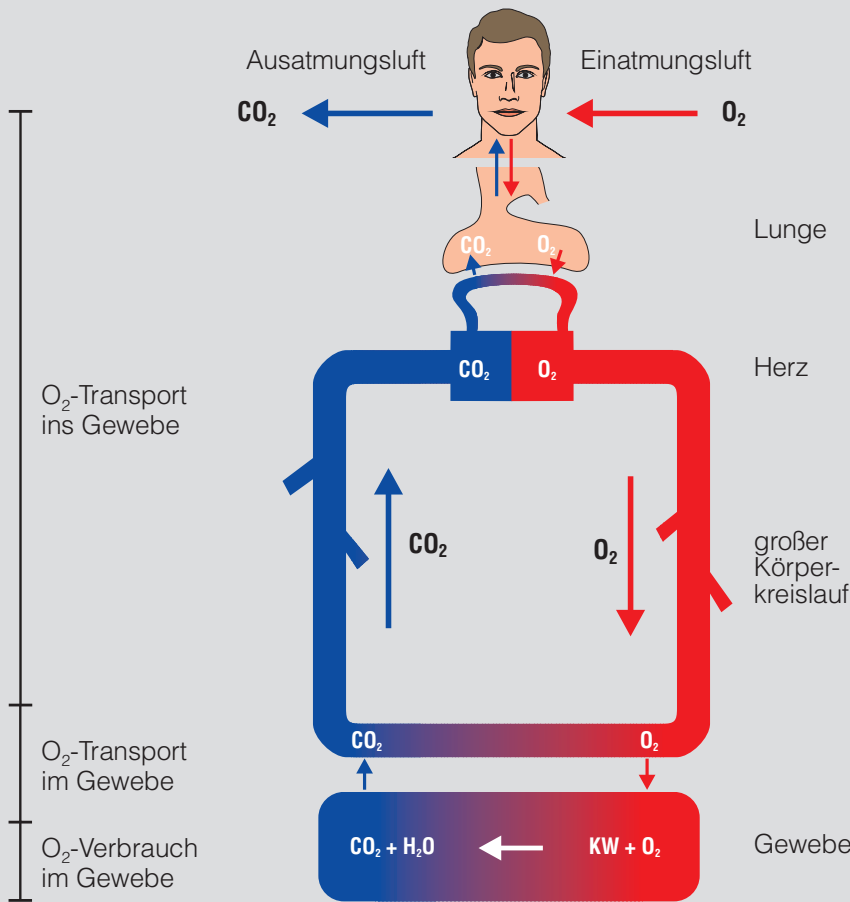
Die Bestimmung der Sauerstoffperfusion des Gewebes kann über verschiedene Methoden erfolgen, wobei sich die Messung der interstitiellen Sauerstoffspannung oder des pH der gastrointestinalen Mukosa bzw. die Kombination beider Meßsysteme besonders bewährt haben.

Die Sauerstoffspannung des Gewebes wird routinemäßig über die Messung des Sauerstoffgehaltes der interstitiellen Flüssigkeit bestimmt. Dieses Meßverfahren basiert auf der Annahme, daß die Zellwand keine Diffusionsbarriere für Sauerstoff darstellt und die Sauerstoffpartialdrücke innerhalb der Zelle und in der interstitiellen Flüssigkeit somit gleich sind.

Die *direkte Messung* im Gewebe unter Verwendung eines Tonometers oder eines einfachen Sensors hat sich als sehr sensitive Meßmethode erwiesen, ist jedoch (minimal-)invasiv. *Indirekte, nicht-invasive Messungen* wurden unter Verwendung von Sensoren auf der Haut (transkutan), auf der Rückseite des Augenlids (konjunktival) und auf der Serosa intra-abdominaler Organe (trans-serosal) durchgeführt. Die Messungen an der Haut, durch das Stratum corneum hindurch, sind dabei nicht ganz unproblematisch, da hier im Gegensatz zu den Bestimmungen am Lid und an der Serosa eine Erwärmung des zu untersuchenden Gewebes erforderlich ist. Der mit der Messung erfolgende thermische Reiz führt jedoch zu einer Störung des Mikroklimas im betroffenen Gewebe. Die transkutane Bestimmung der Gewebe-Sauerstoffspannung ist damit für den Nachweis geringfügiger Perfusionsveränderungen nicht geeignet, kann aber zur größenordnungsmäßigen Abschätzung der Reaktion von Patienten auf einen Sauerstoffreiz oder eine hyperbare Sauerstoffbehandlung herangezogen werden.

Eine weitere Methode zur Bestimmung der generellen Versorgungslage des Gewebes mit Sauerstoff ist die Messung des pH in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes. Dieses Meßverfahren basiert auf der Beobachtung, daß die viszerale Durchblutung sehr stark von endogenen Vasokonstriktoren beeinflusst wird, die bei Blutungen, Herzinsuffizienz oder Sepsis freigesetzt werden. Eine ausgeprägte Vasokonstriktion führt zur Ausbildung lokaler Ischämien mit entsprechend schlechter Durchblutung der Mukosa und kann die Entwicklung einer Azidose mit entsprechendem Abfall des pH-Wertes der Darmmukosa einleiten. Die pH-Bestimmung der Mukosa ist im letzten Jahr im verstärkten Maße zur Überwachung kritisch erkrankter Patienten auf Intensivstationen eingesetzt worden.

KÖRPERKREISLAUF UND GEWEBEPERFUSION



SAUERSTOFF UND KLINISCHE WUNDEN: DIE HYPERBARE SAUERSTOFFTHERAPIE

Nach einem chirurgischen Eingriff kommt es durch die Verletzung von Geweben und die Schädigung von Blutgefäßen in der Regel sehr schnell zur Entwicklung einer lokalen Hypoxie. Die ersten 24 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff sind daher von entscheidender Bedeutung für den späteren Wundheilungsverlauf und die Resistenz gegen Infektionen. Während des Eingriffs und später auf der Wachstation erfolgt eine sorgfältige Überwachung der relevanten haemodynamischen Parameter durch die Anästhesisten und Schwestern, auf den Stationen beruht die Beurteilung der Sauerstoffversorgungslage jedoch lediglich auf der Bewertung klinischer Parameter. Die Sauerstoffperfusion von Geweben ist, wie oben ausgeführt, ein sehr komplexes Geschehen und korreliert nur sehr schlecht mit klinischen Parametern. Aufgrund der stationären Praxis ist es daher nicht auszuschließen,

daß operierte Patienten nach dem Eingriff minderperfundiert werden.

Neuere Arbeiten haben gezeigt, daß die subkutane Bestimmung der Sauerstoffspannung des Gewebes einen wichtigen Parameter zur Überwachung der Sauerstoffperfusion von Geweben sowohl im Experiment als auch am operierten Patienten darstellt. Weitere bisher unveröffentlichte Daten konnten einen direkten Zusammenhang zwischen der peroperativen Sauerstoffspannung des Gewebes und der postoperativen Infektionsrate bei Patienten der allgemeinen Chirurgie nachweisen. Die Bestimmung der Sauerstoffspannung des Gewebes kann dem Kliniker somit als Frühwarnsystem für eine Sauerstoffunterversorgung dienen. Weitere Untersuchungen in diese Richtung werden sicherlich einen Beitrag zur Verbesserung der Wundheilung und der Infektabwehr nach chirurgischen Eingriffen leisten können.

Durch eine hyperbare Sauerstofftherapie kann die Perfusion des zentralen

und peripheren Gewebes direkt beeinflusst werden. Hierbei handelt es sich um eine Behandlungsmethode, bei der in regelmäßigen Abständen über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten 100%iger Sauerstoff bei einem absoluten Druck von 2,5-3 Atmosphären (ATA) eingeatmet wird. Die Applikation des Atemgases erfolgt dabei entweder über tragbare Beatmungsgeräte oder in großen Druckkammern, die in ihrem Inneren einen entsprechend hohen Überdruck aufweisen. Durch die hyperbare Sauerstofftherapie kann selbst in der Peripherie eine optimale haemodynamische Situation mit ausgeglichener Bilanz für die Bereitstellung und den Verbrauch von Sauerstoff erreicht werden.

Die systemische Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff ist bisher vor allem in der Mund- und Kieferchirurgie, bei refraktärer Osteomyelitis, Clostridien-Myonekrosen und gemischten anaeroben und aeroben Weichteilinfektionen eingesetzt worden. Der Heilungsverlauf normaler, unkomplizierter Wunden scheint von dieser Behandlungsmethode nicht beeinflusst zu werden. Der größte Nutzen einer hyperbaren Sauerstofftherapie ist gegeben, wenn die Versorgung des Reparationsgewebes mit Nährstoffen und Sauerstoff durch einen lokalen Gewebedefekt oder spezifische anaerobe Infektionen beeinträchtigt ist.

Der potentiell heilungsfördernde Effekt einer hyperbaren Sauerstofftherapie ist auf die lokale Erhöhung des Sauerstoffgradienten und die daraus resultierende Verlängerung der absoluten Diffusionsstrecke für gelösten Sauerstoff zurückzuführen. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Partialdruckverhältnisse für Sauerstoff im arteriellen und venösen Bereich der Kapillaren läßt sich abschätzen, daß das Einatmen von 100% Sauerstoff bei einem absoluten Druck von 3 Atmosphären (ATA) die Diffusionsstrecke für Sauerstoff auf der arteriellen Seite um das Vierfache und auf der venösen Seite um das Doppelte erhöht. Dies führt letztlich dazu, daß ein vorher beeinträchtigtes Gewebe nun mit ausreichend Sauerstoff versorgt wird und die Initiierung der Angiogenese und des Bindegewebswachstums erfolgen kann. Im weiteren Verlauf der Behandlung wird die erhöhte Sauerstoffspannung im Zentrum der Wunde, aber vor

allem am nun wieder normal versorgten Wundrand, zum Aufbau eines übernormal hohen Sauerstoffgradienten führen, der die Wundheilung zusätzlich stimuliert.

Die hyperbare Sauerstofftherapie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, und es sind eine Reihe neuer Behandlungszentren mit großen hyperbaren Druckkammern eröffnet worden. Die genaue Indikation dieser Behandlungsmethode bleibt noch in weiteren Untersuchungen zu klären.

In der Klinik wurde die hyperbare Sauerstofftherapie bereits zur Behandlung von chronischen Wunden wie diabetischen Läsionen der Extremitäten, venösen Beinulzera, Druckulzerationen und Ulzerationen infolge arterieller Insuffizienz eingesetzt. Die Applikation von Sauerstoff erfolgte dabei sowohl systemisch als auch topisch. Die systemische Sauerstofftherapie wurde bei allen Typen von chronischen Wunden angewendet. Es wurden gute Heilerfolge berichtet, aber es sind keine größeren randomisierte Studien durchgeführt worden, um den Nutzen dieser Behandlungsmethode abzusichern.

Bei der topischen Sauerstoffbehandlung wird versucht, einen lokal begrenzten Anstieg der Sauerstoffversorgung in einem Körperteil herbeizuführen, indem der betroffene Bereich in einer hyperbaren Umgebung eingeschlossen wird. Diese Methode hat den Vorteil, daß sie mit Hilfe von tragbaren Kammern durchgeführt werden kann – ist aber strenggenommen nicht der hyperbaren Sauerstofftherapie zuzuordnen, da hier die Einstellung der Sauerstoffperfusion primär nicht über die Zirkulation erfolgt. Die Bedeutung einer topischen Applikation von Sauerstoff ist entsprechend schwer zu erfassen. Die Regeneration epithelialer Zellen wird bekanntlich durch ein Überangebot an molekularem Sauerstoff beschleunigt. Gewöhnliche Wunden sind jedoch normalerweise mit Schorf bedeckt, der den Durchtritt von Sauerstoff stark einschränkt, so daß der Reparaturprozeß unter der Epithelschicht durch eine gesteigerte topische Sauerstoffzufuhr kaum beeinflußt werden kann.

Es sind noch eine Reihe weiterer Untersuchungen nötig, um den Effekt einer hyperbaren Sauerstofftherapie aufzuklären und ihren Nutzen für die

DIE HYPERBARE SAUERSTOFFTHERAPIE

Indikationen

- ▶ Dekompressionskrankheit (Tauchmedizin)
- ▶ Luft- oder Gasembolie
- ▶ Rauchgas- oder Kohlenmonoxidvergiftung
- ▶ akute Innenohrerkrankungen
 - Hörsturz
 - Tinnitus
- ▶ schwerste Infektionen wie
 - Clostridien-Myonekrose
 - nekrotisierende Weichteilinfektionen
 - (refraktäre) Osteomyelitis
- ▶ Wundheilungsstörungen, besonders nach
 - Strahlenschäden
 - Verbrennungen
 - Kontusionen, Kompartmentsyndrom
 - starkem Blutverlust

Kontraindikationen

- ▶ absolut:
 - akute Asthmaanfälle
 - unbehandelter Pneumothorax
- ▶ relativ:
 - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - Epilepsie
 - Schwangerschaft

unerwünschte Nebenwirkungen

- ▶ Mittelohr- und Sinus-Barotrauma
- ▶ Klaustrophobie
- ▶ Progressive Myopie
- ▶ Sauerstoff-Vergiftung des zentralen Nervensystems

Behandlung problematischer Wunden vollständig zu erfassen, bevor dieser Therapietyp in das Behandlungsschema für chronische Wunden aufgenommen werden kann.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zur Optimierung der Wundheilung und der Infektabwehr ist eine adäquate Versorgung des Wundgewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen unabdingbar. Meßsysteme zur Bestimmung der Sauerstoffperfusion und -versorgung sind wichtig, um die notwendigen haemodynamischen Voraussetzungen hierfür zu schaffen. Die Messung der Sauerstoffspannung im Gewebe liefert dem Kliniker ein kontinuierliches Bild

über die lokale Sauerstoffversorgungslage, während die Bestimmung des pH-Wertes der Mukosa eine intermittierende klinische Bewertung der gesamten Stoffwechsellage des Patienten erlaubt. Es ist denkbar, daß entsprechende Meßverfahren in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Abschätzung des Wundheilungsverlaufes sowie der Entwicklung von Wundinfektionen nach einer Gewebeerletzung spielen werden. Die hyperbare Sauerstofftherapie, durch die eine Erhöhung der lokalen Sauerstoffspannung des Gewebes erreicht werden kann, hat erste vielversprechende Ergebnisse gezeigt; es sind jedoch weitere kontrollierte klinische Studien nötig, um die relativen Vorteile dieser Behandlungsmethode, vor allem im Hinblick auf chronische Wundheilungsprobleme nachzuweisen.

SUMMARY

The role of oxygen in wound repair

Sufficient tissue perfusion and oxygenation are vital for all metabolic processes in cells and the major influencing factor of tissue repair and resistance to infectious organisms. The measurement of tissue oxygen tension and mucosa pH are useful monitoring systems to evaluate the adequacy of tissue oxygenation, especially when treating critically ill patients. Hyperbaric oxygen treatment in which patients inspire 100% oxygen at pressures greater than 1 ATA has shown promising results in the therapy of chronic ulcers. However, much more work is necessary to understand the role of hyperbaric oxygen and determine its relative benefits before it can be recommended for the treatment of problem wounds or in other areas where research has not been undertaken.

*Prof. Dr. med. Finn Gottrup
Copenhagen Wound Healing Center
Bispebjerg University Hospital
Bispebjerg Bakke 23
DK-2400 Copenhagen NV*

Literatur bei der Redaktion