

Sauerstoff und Wundheilung

Oxygen and wound healing

S. Beckert, M. Küper, A. Königsrainer

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen

Zusammenfassung

Wundheilung hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn molekularer Sauerstoff in ausreichender Konzentration im Gewebe zur Verfügung steht. Obwohl die durch die Zerstörung des Mikrogefäßsystems entstehende relative Hypoxie im Wundzentrum als initialer Motor der Regeneration angesehen werden muss, ist in der Folge die Wiederherstellung einer ausreichenden Perfusion und Oxygenierung des Gewebes unabdingbare Voraussetzung, um die einzelnen Reaktionen der Heilungskaskade aufrechtzuerhalten. So unterliegen sowohl Kollagensynthese, als auch Infektabwehr einer sauerstoffabhängigen Kinetik, wobei bei sinkendem Sauerstoffpartialdruck (pO_2) zuerst die zelluläre Immunität eingeschränkt ist. Der pO_2 im Gewebe ist dabei unmittelbar vom arteriellem pO_2 und der Sauerstoffdiffusionsstrecke abhängig. In der klinischen Praxis ist es daher wesentlich, Störfaktoren wie Kälte, Schmerzen, Exsikkose, Erhöhung des Sympathikotonus oder Ödembildung, welche über die Mechanismen Vasokonstriktion beziehungsweise Verlängerung der Sauerstoffdiffusionsstrecke zu einer Reduktion des pO_2 führen, frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

Schlüsselwörter

Sauerstoff, Wundheilung, Gewebepfusion

Summary

Oxygen is as important to wounds as it is to life itself. Even though hypoxia caused by the damage of the local microvasculature acts as initial stimulus of the healing cascade, adequate tissue perfusion and oxygenation is an absolute prerequisite for successful repair since essential wound healing mechanisms such as collagen deposition and immunity to infection are oxygen dependent reactions. Once the oxygen concentration (pO_2) decreases, the bactericidal activity of leukocytes is the first mechanism that is impaired. Tissue pO_2 directly depends on arterial pO_2 and on oxygen diffusion distance. Cold, pain, impaired perfusion, sympathetic overactivity or oedema result in a decrease in tissue pO_2 by inducing vasoconstriction and impaired oxygen transport. From a clinical point of view, these variables are the main obstacles in wound healing that have to be corrected in order to guarantee sufficient tissue oxygenation and successful healing.

Key words

wound healing, oxygen, tissue perfusion

Einleitung

Molekularer Sauerstoff (O_2) ist – wie für das Leben selbst – eine wesentliche Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Wundheilung. Ein Mangel an Sauerstoff ist in der klinischen Praxis der häufigste Grund für eine ausbleibende Heilung (50). Erste Hinweise auf die Bedeutung von Sauerstoff für die Wundheilung gehen viele Jahre zurück. Chirurgen haben bereits vor Jahrhunderten beobachtet, dass die Heilungschancen von schlecht durchbluteten Wunden gering sind und diese Wunden zudem ein hohes Infektionsrisiko besitzen (22). Der Stellenwert einer adäquaten Gewebeoxygenierung wurde ferner durch die Beobachtung unterstützt, dass Bagatellverletzungen bei Tauchern deutlich schneller abheilten, wenn sie sich in ihrem Arbeitsquartier unter Wasser aufhielten (7). Auch konnte in der klinischen Praxis gezeigt werden, dass durch hyperbare Sauerstofftherapie die Bildung von Granulationsgewebe in ischämischen Wunden und Wunden nach Strahlenexposition stimuliert wird (8). Trotz dieser klinisch bedeutsamen Erkenntnisse ist über viele Jahre hinweg an dem Dogma festgehalten worden, dass nur durch eine Erhöhung der plasmatischen Hämoglobinkonzentration und nicht durch eine Steigerung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) die Gewebesauerstoffkonzentration verbessert werden könne. Der Zusammenhang zwischen Hämoglobin- und Sauerstoffkonzentration ist in vielen Fällen durchaus begründet. Für Wunden ist dies jedoch nur bedingt gültig, da sie sich durch eine hohe Inflammationsaktivität und eine durch das stattgefundene Gewebetrauma verlängerte Sauerstoffdiffusionsstrecke auszeichnen. Daraus folgt sowohl ein lokal erhöhter Sauerstoffverbrauch als auch eine erschwerte Sauerstoffdiffusion ins Gewebe, was letztendlich jeweils zu einer Sauerstoffminderversorgung führt. Beide Abläufe können nur durchbrochen werden, wenn sowohl lokale Perfusion als auch arterieller pO_2 auf hohem Niveau aufrechterhalten werden (30). Die positiven Effekte eines gesteigerten arteriellen und somit auch Gewebe- pO_2 sind sowohl in vitro als auch in vivo dokumentiert worden (22). Mit der entsprechenden Technik, den

Sauerstoffpartialdruck im Gewebe zu messen, war es ferner möglich zu zeigen, dass der Sauerstoffpartialdruck in der Wunde: 1. niedrig ist (27), 2. durch Beimischung von Sauerstoff zur Atemluft angehoben werden kann und 3. durch Veränderungen der plasmatischen Hämoglobinkonzentration nur unwesentlich beeinflusst wird (23). Der Mechanismus wie Sauerstoff aus der Atemluft zur Kapillarmembran gelangt, ist gut untersucht (19, 24). Der weitere Weg von der Kapillarmembran an den Ort, wo Sauerstoff benötigt wird, ist bisher weit weniger geklärt. Von entscheidender Bedeutung ist es zu verstehen, dass die treibende Kraft für die Diffusion von Sauerstoff über die Kapillarmembran und den extrazellulären Raum ausschließlich in dem Gradienten zwischen Gewebe- und arteriellem pO_2 besteht (20). In "gesundem" Gewebe ist die Diffusionsstrecke zwischen Kapillarmembran und Mitochondrium so klein, dass eine geringe pO_2 -Differenz ausreicht, um die Sauerstoffdiffusion ins Gewebe sicherzustellen. Diese Differenz bleibt erhalten, da der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff kontinuierlich freigesetzt wird und somit den Gewebe- pO_2 aufrecht erhält selbst wenn zwischenzeitlich eine gewisse Menge an Sauerstoff verbraucht worden ist (48). Der Gewebe- pO_2 wird deshalb durch den arteriellen pO_2 limitiert und kann diesen niemals übersteigen. Er ist somit ein Maß für die Sauerstoffkonzentration in einem definierten Gewebe und Ausdruck der "Sauerstoffverfügbarkeit" (14). Molekularer Sauerstoff ist nicht nur als Energielieferant von Bedeutung. Sauerstoff dient auch als Substrat für zahlreiche Enzyme, die in der Wundheilungskaskade einen zentralen Stellenwert einnehmen. Hierzu zählen die Prolyl-Hydroxylase, eine "Oxygenase", welche die Geschwindigkeit der Kollagenproduktion kontrolliert und die phagozytische Oxygenase, deren Funktion in der Produktion von Sauerstoffradikalen sowohl zur Abtötung von Mikroorganismus, als auch zur Signaltransduktion liegt. Wie bei jeder enzymatischen Reaktion kontrolliert auch hier die Konzentration des Substrates (in diesem Beispiel der pO_2) die Produktbildung. Wieviel Sauerstoff die jeweilige „Oxygenase“ bei einer vorge-

gegebenen Substratkonzentration umsetzt, hängt von der Enzymaktivität ab. Diese Aktivität wird durch die Michaelis-Menton-Konstante (K_m) charakterisiert, die zum Ausdruck bringt, bei welcher Substratkonzentration (hier pO_2) das Enzym mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeitet (Abbildung 1). Die Cytochrom-Oxydase ($2H^+ + O_2 \rightarrow H_2O$) arbeitet auch dann weiter, wenn der pO_2 im Gewebe unter 10 mmHg gefallen ist. Um die Aktivität dieses Enzyms signifikant einzuschränken, muss der Gewebe- pO_2 auf vital bedrohliche Konzentrationen absinken. Auf der anderen Seite hat das Enzym Prolyl-Hydroxylase, das eine essentielle Funktion bei der Kollagenneubildung einnimmt, einen K_m -Wert von circa 25 mmHg (40). Der Sauerstofftransport in eine Wunde ist nicht vergleichbar mit dem Sauerstofftransport zu einem Muskel, der große Mengen an Sauerstoff aus dem Blut extrahieren kann, da er eine gut funktionstüchtige Mikrozirkulation besitzt und die Diffusionsstrecke zwischen Kapillarmembran und Mitochondrium nur kurz ist. Selbst bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck kann das arterielle Blut noch ausreichende Mengen Sauerstoff dem arbeitenden Muskel zur Verfügung stellen, vorausgesetzt es liegt eine ausreichende Hämoglobinkonzentration vor. In einer Wunde jedoch kann Sauerstoff trotz ausreichendem pO_2 nur kurze Strecken diffundieren und erreicht somit größere Defektwunden nicht in der notwendigen Konzentration (30). Auf der anderen Seite können lokal hohe Gewebekonzentrationen an Sauerstoff sogar bei begleitender Anämie erreicht werden, wenn der arterielle pO_2 hoch genug ist, eine ausreichende Gewebepfusion besteht und der Sauerstoffverbrauch im Gewebe relativ gering ist. Entgegen der althergebrachten Meinung, dass eine Anämie eine erfolgreiche Wundheilung verhindert, spielt dieses erst ab einem Wert von weniger als 6 g/% Hämoglobin oder einem Hämatokrit von weniger als 15% eine signifikante Rolle, vorausgesetzt es liegt eine hohe Gewebepfusion vor (17, 18). Die Qualität der Gewebepfusion hängt zum einen vom systemischen Blutdruck und zum anderen vom Gefäßwiderstand im Kapillarnetzwerk ab. Der Gefäßwiderstand ist hauptsächlich eine Funktion des arteriellen Gefäßmuskeltonus. Physiologisch erweitern sich die Arteriolen und steigern den Fluss, wenn mehr Sauerstoff für den Metabolismus benötigt wird. Dieser Mechanismus kann jedoch durch Volumenmangel, Kälte, Schmerzen und die Wirkung von

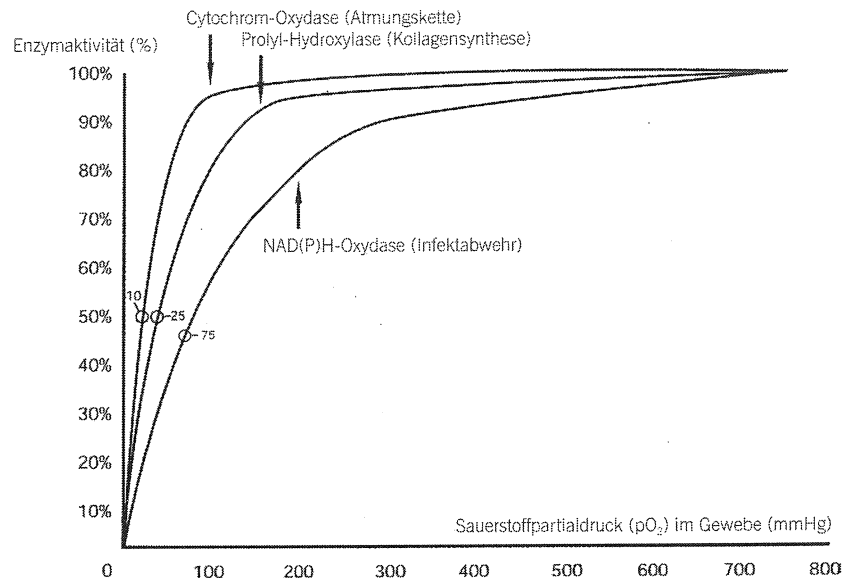


Abb. 1: Die Mechanismen der Wundheilung unterliegen einer sauerstoffabhängigen Kinetik. Sowohl die Aktivität der Kollagensynthese als auch die Infektabwehr sind sauerstoffabhängig. Bei fallendem O_2 -Angebot ist zunächst die Infektabwehr und im Verlauf die Kollagensynthese vermindert, während die Cytochrom-Oxydase erst bei vital-bedrohlichen pO_2 -Werten in ihrer Funktion eingeschränkt ist (modifiziert nach Hunt (20))

sympathomimetischen Medikamenten blockiert werden (25, 46, 51), oder wie im Falle einer chronischen Wunde durch Kapillardegeneration unwirksam werden.

Pathophysiologie der Gewebeoxygenierung

Jedliches Gewebetrauma vermindert durch die Zerstörung des Mikrogefäßsystems die Perfusion und Sauerstoffversorgung des betroffenen Gewebes. Als unmittelbare Folge kommt es zur Ausbildung einer Inflammationsreaktion durch Aktivierung der Komplement- und Gerinnungskaskade, was auf der einen Seite zwar eine Hämostase durch Thrombosierung der zerstörten Mikrogefäße induziert, auf der anderen Seite jedoch zu einer weiteren Verschlechterung der Gewebedurchblutung führt. In der Folge wandern Entzündungszellen in die Wunde ein und verstoffwechseln im Rahmen ihres "respiratory burst" große Mengen an Sauerstoff, den sie zum Großteil in reaktive Sauerstoffspezies (ROS) umwandeln. Die dafür notwendige Energie wird durch eine Stimulation der Glykolyse bereitgestellt, wobei als Nebenprodukt große Mengen an Laktat akkumulieren. Diese biochemische Reaktionskette mündet in einem „Mikroenvironment“, das sich durch eine hohe Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies und Laktat in Gegenwart eines deutlich reduzierten O_2 -

Gehaltes auszeichnet. Diese spezielle metabolische Situation kann biochemisch als „heilende Wunde“ definiert werden (21). Die meisten „Wundzellen“ wie Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen enthalten nur wenige Mitochondrien. Diese Zellen gewinnen den Hauptanteil ihrer Energie durch aerobe Glykolyse und können deshalb zwar auch bei einer niedrigen Sauerstoffkonzentration problemlos überleben, während sie hingegen ihrer metabolischen Funktion, nämlich in diesem Fall der Gewebe-Restitution, nur noch sehr eingeschränkt gerecht werden können. Wie zuvor bereits beschrieben, zeigen die für die Stimulation der Wundheilung verantwortlichen Enzyme (die Prolyl-Hydroxylase und die NAD(P)H-Oxydase) eine weit geringere Affinität zu Sauerstoff als diejenigen Enzyme, welche die vitalen Zellfunktionen aufrechterhalten. Aus diesem Grund stagniert bei fallendem pO_2 die Wundheilung bereits frühzeitig ohne dass vitale Zellfunktionen eingeschränkt sein müssen. Die zentrale Problematik der Wundheilung besteht somit darin, sauerstoffabhängige Syntheseprozesse, die essentiell für eine erfolgreiche Reparatur sind, unter relativ hypoxischen Bedingungen aufrecht zu erhalten. Hierzu zählt zum einen die Neusynthese von Kollagen und ferner die Angiogenese. Auch diese neugebildeten Gefäße benötigen Kollagen, um ihre Ge-

fäßwand zu stabilisieren und somit dem intraluminalen Perfusionsdruck standzuhalten. Eine Neubildung von Kollagen wiederum kann jedoch nur in Gegenwart von ausreichend Sauerstoff erfolgen. Bis die neu entstandenen Gefäße Anschluss an die Zirkulation finden, muss die benötigte Sauerstoffmenge von der letzten intakten Kapillare zum Ort der Gefäßneubildung diffundieren. Die Diffusionsstrecke kann nur überwunden werden, wenn eine ausreichend hohe arterielle Sauerstoffkonzentration vorliegt. Der pO_2 im Zentrum einer akuten Wunde kann sehr niedrig sein (22). Hier sind 10 bis 15 mmHg in vivo gemessen worden. Im Bereich des Wundrandes hingegen sind bei normalem arteriellen pO_2 -Werte zwischen 40 und 50 mmHg als regelhaft anzusehen, was aber nur für akute Wunden gilt. Durch Einatmen von reinem Sauerstoff von reinem normobarem Sauerstoff kann die Sauerstoffkonzentration auf 150 bis 200 mmHg angehoben werden (42). Je mehr Sauerstoff dem heilenden Gewebe zur Verfügung steht, desto mehr wird auch verstoffwechselt und trägt zum Gewebearaufbau und damit zur Beschleunigung der Heilung bei.

Zusammenfassend führen eine verminderte Perfusion, eine verlängerte Diffusionsstrecke und ein erhöhter Sauerstoffverbrauch durch die Inflammationsaktivität zu einer relativen Hypoxie mit einer hohen Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies. Eine Erhöhung des arteriellen pO_2 führt bei intakter Perfusion zu einer Erhöhung des pO_2 in der Wunde und somit zu einer beschleunigten Heilung.

Infektabwehr:

Sauerstoff als Antibiotikum

Der Mechanismus der Infektabwehr kann exemplarisch für die Wirkungsweise von Sauerstoff im Rahmen der Wundheilung betrachtet werden. Ischämische Wunden haben ein hohes Infektionsrisiko. Ursächlich hierfür ist vor allem die verminderte ROS-Produktion durch weiße Blutkörperchen (1). Leukozyten migrieren in die Wunde, wo sie Fremdkörper und auch Mikroorganismen phagozytieren. Im Rahmen dieser Phagozytose konsumieren sie große Mengen an molekularem Sauerstoff und verstoffwechseln ihn zu ROS, welche dann die in den Phagosomen eingeschlossenen Mikroorganismen abtöten, indem sie deren Zellmembranen oxidieren (2, 3, 12). Das Enzym, welches diese Reaktion umsetzt, heisst NAD(P)H-

Oxydase, oder abgekürzt auch „phox“ (phagozytische Oxydase). Hierbei wird molekularer Sauerstoff zunächst in Superoxid-Radikale verstoffwechselt, eine Reaktion, die man auch den sogenannten „oxidativen Burst“ der Leukozyten nennt, wobei der Sauerstoffverbrauch hierfür um bis zu 50-fach ansteigen kann. Der K_m -Wert für Sauerstoff in dieser Reaktion beträgt etwa 75 mmHg. Daraus folgt, dass eine hohe Sauerstoffkonzentration notwendig ist, damit dieses Enzym wenigstens mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeiten kann. Unter Raumluft ist bei chirurgischen Patienten der pO_2 im Bereich des Wundrandes jedoch gerade um die 50 mmHg, weshalb phox unter diesen Bedingungen deutlich langsamer als mit halbmaximaler Geschwindigkeit arbeitet. Fällt der pO_2 noch weiter ab, ist neben der Radikalproduktion auch die Abwehr von Mikroorganismen gehemmt (1). Klinisch ist dies unter einem pO_2 von etwa 20 mmHg von Bedeutung. Kann auf der anderen Seite jedoch der pO_2 im Gewebe durch exogene Zugabe von Sauerstoff zur Atemluft angehoben werden, verbessert sich dadurch auch die enzymatische Infektabwehr. Zahlreiche Studien haben nachgewiesen, dass Bakterien schneller aus hyperoxischen als aus hypoxischen Wunden eliminiert werden und es besteht Konsens darüber, dass die Aufrechterhaltung einer adäquaten Gewebeoxygenierung zur Prophylaxe einer Wundinfektion beiträgt. Alleine durch einfache Maßnahmen wie dem Erhalt einer normothermen Körpertemperatur, dem Beimischen von Sauerstoff zur Atemluft und der Sicherstellung einer ausreichenden Gewebepfusion durch intravenöse Flüssigkeitszufuhr konnte die Häufigkeit an postoperativen Wundinfekten um mehr als die Hälfte reduziert werden (25, 38). Diese Maßnahmen sind ungefähr so wirksam wie spezifische Antibiotika. Zudem sind beide Effekte additiv (15, 25, 29, 36, 37, 45).

Kollagensynthese: Sauerstoff als Motor des Umbaus der Extrazellulärmatrix

Kollagen ist ein integrierender Bestandteil der Haut und macht etwa 80% ihrer Masse aus. Die Kollagensynthese wird an mindestens 3 Stellen ihres Prozesses durch die bestehende Sauerstoffkonzentration entscheidend beeinflusst: (1) Bei der Gen-Transkription (2), bei der posttranslationalen Modifikation (3) und bei der im Extrazellulärraum stattfindenden Quervernetzung der einzelnen Kollagenfi-

brillen (10, 26, 41, 43, 44). Insgesamt sind drei Oxygenasen, Enzyme die Sauerstoff als Substrat verbrauchen, für die Kollagenneusynthese von Bedeutung. Es handelt sich hierbei um: 1. die Prolin-Hydroxylase, 2. die Lysyl-Hydroxylase und 3. die Lysyl-Oxydase. Der Mechanismus der sauerstoffabhängigen Kollagenproduktion in Fibroblasten ist gut untersucht und verstanden. Bei der Kollagensynthese werden Prolin-, nicht aber Hydroxyprolin-Bausteine in die Prokollagen-Peptide eingefügt. Im weiteren Verlauf hydroxyliert das Enzym Prolin-Hydroxylase in einem posttranslationalen Prozess, der im endoplasmatischen Retikulum stattfindet, Prolinreste durch Einfügen eines Sauerstoffatoms zu Hydroxyprolin. Dieses Sauerstoffatom kann nur von molekularem Sauerstoff (O_2) zur Verfügung gestellt werden (35). Dadurch nehmen die einzelnen Kollagenpeptide innerhalb der Zelle ihre typische Tripel-Helix-Struktur an und werden so in den Extrazellulärraum sezerniert. Unabhängig von der Kollagenpeptid-Syntheserate können deshalb Kollagen-Tripel-Helices erst aus der Zelle freigesetzt werden, wenn diese Hydroxylierungsreaktion stattgefunden hat. Die Kollagensynthese findet ohne Sauerstoff nicht statt, ist halbmaximal bei einem pO_2 von 25 mmHg und maximal bei einem pO_2 von 200 mmHg (28). Dies entspricht der gesamten physiologischen Bandbreite der Sauerstoffkonzentration, wobei sich die einzelnen K_m -Werte gewebespezifisch unterscheiden können. Über einen ähnlichen Mechanismus (durch das Enzym Lysin-Hydroxylase) unterstützen auch hydroxylierte Lysinreste die extrazelluläre Quervernetzung von Kollagenfibrillen. Für diesen Reaktionsschritt wird analog zur Prolinhydroxylierung ebenfalls molekularer Sauerstoff benötigt. Dieses Enzym arbeitet mit halbmaximaler Geschwindigkeit bei einer Sauerstoffkonzentration von 25 mmHg. Eine Unterbrechung dieses Syntheseschrittes hat instabile Kollagenfasern zur Folge. Das Enzym Lysyl-Oxydase ist für die im Extrazellulärraum stattfindende Polymerisierung von Kollagen verantwortlich. Auch hierfür wird molekularer Sauerstoff als Substrat benötigt. Der K_m -Wert für dieses Enzym ist nicht genau bekannt, aber er scheint höher als 25 mmHg zu liegen. Hieraus ist abzuleiten, dass die Kollagen-Quervernetzung wahrscheinlich schneller in ihrer Aktivität eingeschränkt, ist als die eigentliche Kollagensynthese, wenn sich das zur Verfügung stehende Sauerstoffangebot verringert. Ist dieses Enzym in sei-

ner Funktion eingeschränkt, sind die neu entstehenden Kollagenfasern lückenhaft und instabil. Sowohl Kollagensynthese als auch intrazellulär wie extrazellulär stattfindende Reaktionen zur Quervernetzung sind abhängig von einer ausreichenden Sauerstoffversorgung. Diese Reaktionen sind beschleunigt, wenn die Gewebepерfusion oder die Gewebesauerstoffkonzentration ansteigen, kommen jedoch zum Erliegen, wenn die Sauerstoffkonzentration abfällt. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, können diese Unterschiede ein Vielfaches des Normwertes betragen. Der wesentliche Gesichtspunkt für die klinische Praxis besteht darin, dass Kollagensynthese und Zellteilung durch einfache Maßnahmen, wie die Applikation von Wärme zur Optimierung der Gewebepерfusion und die additive Gabe von Sauerstoff zur Erhöhung der arteriellen Sauerstoffkonzentration, verbessert werden können.

Angiogenese

Da Makrophagen, neu gebildete Blutgefäße, und Fibroblasten in enger Beziehung zueinander in einer Wunde zu beobachten sind, liegt es nahe, dass der Mechanismus der Angiogenese derer der Kollagenneubildung ähnlich ist und auch hier reaktive Sauerstoffspezies eine zentrale Rolle spielen (6). Zur Bildung neuer Blutgefäße wird zwingend auch Kollagen benötigt, welches von den Endothelzellen selbst produziert wird, um die Gefäßwände gegen die Kräfte des Blutflusses zu stabilisieren (16, 39). Es ist seit längerem bekannt, dass Hypoxie zu einer Produktion von Vaskular Endothelial Growth Faktor (VEGF) in zahlreichen Zellen führt (11). Jedoch ist das Dogma, dass alleine durch einen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes (Hypoxie) die VEGF-Produktion in Wunden stimuliert wird, nicht mit der klinischen Erfahrung in Einklang zu bringen, dass die Neubildung von Gefäßen am schnellsten und effektivsten in gut durchbluteten Wunden mit einer hohen Sauerstoffkonzentration verzeichnet werden kann (34, 47). Vielmehr findet man die Neubildung von Gefäßen sowohl klinisch als auch experimentell durch eine Hypoxie gehemmt. Letztendlich ist die Optimierung der Sauerstoffkonzentration die einzige angiogenetisch wirksame Strategie um die Wundheilung in ischämischem Gewebe zu beschleunigen. Auch die Epithelialisierung ist im Tierexperiment in Anwesenheit von Sauerstoff beschleunigt. Der Mechanismus hierfür ist jedoch unklar

(33, 49, 52). Epitheliale Zellen synthetisieren Kollagen in ähnlichem Umfang wie Endothelzellen. In Analogie zu dem oben genannten ist zu erwarten, dass auch hier Sauerstoff und reaktive Sauerstoffspezies eine Rolle spielen. Epithelzellen können Sauerstoff sowohl aus der Raumluft, als auch aus dem Blut aufnehmen. So kann die Epithelialisierung durch das Einatmen von Sauerstoff begünstigt werden. Zudem konnte eine deutliche Steigerung der Epithelialisierung bei topischer Anwendung von Sauerstoff nachgewiesen werden (9, 32).

Therapieoptionen zur Modulation der lokalen Sauerstoffkonzentration

In jüngster Vergangenheit hat man wiederholt nach Möglichkeiten gesucht, um die Sauerstoffkonzentration in Wunden durch eine gezielte Lokalthherapie zu steigern. So wurde die topische Anwendung von normobarem Sauerstoff vorgeschlagen, wobei in Fallbeobachtungsstudien durchaus auch positive Effekte auf die Heilung nachgewiesen werden konnten (19, 31, 40) ohne dabei jedoch genauer auf den möglichen Mechanismus einzugehen. Die Rationale für die topische Anwendung von Sauerstoff besteht in der Tatsache, dass systemisch applizierter Sauerstoff nur bei intaktem Kapillarnetzwerk die Wunde in nennenswerter Konzentration erreichen kann. Auf der anderen Seite ist es jedoch unwahrscheinlich, dass topisch angewendeter Sauerstoff in tiefere Gewebeschichten diffundieren kann, da er in wässrigem Milieu nur eine sehr geringe Löslichkeit besitzt (13). Im Blut, einem ebenfalls wässrigen Medium, ist dieses Problem durch die Bindung von Sauerstoff an Hämoglobin gelöst, wodurch sich der Sauerstoffgehalt im Blut gegenüber Wasser um etwa dem Faktor 70 erhöhen lässt. Dieses Phänomen versucht man sich nun in der Lokalthherapie chronischer Wunden durch Anwendung von gelöstem Hämoglobin in Sprayform (HEMO₂SPRAY, SanguiBioTech GmbH, Witten) zu Nutze zu machen. Dadurch kann nicht nur der Sauerstoffgehalt im wässrigen Milieu (auf der Wundoberfläche) erhöht werden, sondern es wird zudem der Sauerstofftransport durch erleichterte Sauerstoffdiffusion gesteigert (4). Erste Ergebnisse aus der klinischen Praxis sind hierbei durchaus vielversprechend (5). Neben einer adäquaten Gewebeoxygenierung ist ferner ein optimiertes Wundmilieu eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche

Heilung. Durch den innovativen Verband Oxyzyme (Insense Ltd, Bedford, UK) sind beide Prinzipien miteinander vereint worden. Es handelt sich hierbei um einen Hydrogelverband, der in der Lage ist, durch eine biochemische Reaktionskette gelösten Sauerstoff auf die Wundoberfläche zu transportieren. Zu diesem Zweck besteht der Verband aus zwei Komponenten: ein der Wunde direkt anliegender Gelverband, der mit Glukose angereicherter ist, wird mit einem zweiten Hydrogel überdeckt, welches das Enzym Glukose-Oxydase enthält. Bei der daraufhin stattfindenden enzymatischen Oxydation von Glukose zu Glukonsäure entsteht Wasserstoffperoxid (H₂O₂), welches auf die Wundoberfläche diffundiert und dort zu Wasser und O₂ gespalten wird. Eine kontrollierte klinische Studie, die einen positiven Effekt dieses neuen Verbandes auf die Heilung nachweisen konnte, ist bisher jedoch ebenfalls nicht verfügbar.

Fazit für die Praxis

Eine Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Hypoxie) ist die häufigste Ursache für eine ausbleibende Wundheilung. Durch die Sicherstellung eines ausreichenden Sauerstoffangebotes wird es Wundzellen ermöglicht, Kollagen zu produzieren, Mikroorganismen abzuwehren und sowohl Epithelialisierung als auch Neubildung von Gefäßen voranzutreiben. Obwohl hypoxische Bedingungen initial die molekularen Prozesse der Wundheilung stimulieren können, führt ein persistierender Mangel an Sauerstoff zu einem Stagnieren und letztendlich zu einem Erliegen der Regeneration. In der klinischen Praxis muss es daher oberstes Gebot sein, eine adäquate Oxygenierung der Wunde aufrechtzuerhalten, sowie im Falle eines Sauerstoffmangels Maßnahmen zur Verbesserung der Gewebepерfusion und Anhebung des arteriellen pO₂ einzuleiten.

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Beckert
Chirurgische Universitätsklinik
Tübingen
Klinik für Allgemeine Chirurgie
und Poliklinik
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
Telefon +49 7071 2980334
Fax +49 7071 295307
E-Mail stefan.beckert@med.
uni-tuebingen.de

Literaturverzeichnis

1. Allen D, Maguire J, Mahdavian M, Wicke C, Marcocci L, Scheuenstuhl H, Chang M, Le A, Hopf H, Hunt T (1997) Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. *Arch Surg* 132: 991-996.
2. Babior BM (1999) NADPH oxidase: an update. *Blood* 93: 1464-1476.
3. Babior BM (1978) Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 198: 659-668.
4. Barnikol WKR, Pötzschke H (2004) Haemoglobin hydropolymers, a new type of artificial oxygen carrier- Concept and current state of development. *Transfus Med Haemother* 31: 269-281.
5. Barnikol WKR, Teslenko A, Pötzschke H (2005) Eine neue topische Behandlung chronischer Wunden mit Hämoglobin und Sauerstoff: Verfahren und erste Ergebnisse. *ZfW* 3: 98-108.
6. Cho M, Hunt TK, Hussain MZ (2001) Hydrogen peroxide stimulates macrophage vascular endothelial growth factor release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: 2357-2363.
7. Chousteau J, Cousteau JY, Alinat J (1966) On the adaptation of man to underwater life in natural and synthetic compressed air. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 262: 1962-1965.
8. Duff JH, Shibata HR, Vanschaik L, Usher R, Wigmore RA, MacLean LD (1967) Hyperbaric oxygen: a review of treatment in eightythree patients. *Can Med Assoc J* 97: 510-515.
9. Edsberg LE, Brogan MS, Jaynes CD, Fries K (2002) Topical hyperbaric oxygen and electrical stimulation: exploring potential synergy. *Ostomy Wound Manage* 48: 42-50.
10. Eyre DR, Paz MA, Gallop PM (1984) Crosslinking in collagen and elastin. *Annu Rev Biochem* 53: 717-748.
11. Ferrara N, Davis-Smyth T (1997) The biology of vascular endothelial growth factor. *Endo Rev* 18: 4-25.
12. Gabig TG, Bearman SI, Babior BM (1979) Effects of oxygen tension and pH on the respiratory burst of human neutrophils. *Blood* 53: 1133-1139.
13. Gordillo GM, Sen CK (2003) Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg* 186: 259-263.
14. Gottrup F, Firmin R, Rabkin J, Halliday BJ, Hunt TK (1987) Directly measured tissue oxygen tension and arterial oxygen tension assess tissue perfusion. *Crit Care Med* 15: 1030-1036.
15. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI (2000) Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *Outcomes Research Group. N Engl J Med* 342: 161-167.
16. Haralabopoulos GC, Grant DS, Kleinman HK, Lelkes PI, Papaioannou SP, Maragoudakis ME (1994) Inhibitors of basement membrane collagen synthesis prevent endothelial cell alignment in matrigel in vitro and angiogenesis in vivo. *Lab Invest* 71: 575-582.
17. Hopf H, Swanson D, Hunt T (1993) Moderate anemia does not decrease tissue oxygen in rabbits. *Wound Repair Regen* 1: 107.
18. Hopf H, Viele M, Watson J, Feiner J, Weiskopf R, Hunt T, Noorani M, Yeap H, Ho R, Toy P (2000) Subcutaneous perfusion and oxygen during acute severe isovolemic hemodilution in healthy volunteers. *Arch Surg* 135: 1443-1449.
19. Hunt T (1988) The physiology of wound healing. *Ann Emerg Med* 17: 1265-1269.
20. Hunt TK, Beckert S (2004) The theoretical and practical aspects of oxygen in wound healing. In: *The Wound Management Manual*. Lee B (eds) Mc Graw Hill, New York, pp 44-54.
21. Hunt TK, Conolly WB, Aronson SB, Goldstein P (1978) Anaerobic metabolism and wound healing: an hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds. *Am J Surg* 135: 328-332.
22. Hunt TK, Dunphy JE (1969) Effects of increasing oxygen supply to healing wounds. *Br J Surg* 56: 9.
23. Hunt TK, Goodson WHI (1989) Uncomplicated anemia does not influence wound healing. In: Tuma RF, White JV, Messner K (eds.) *The role of hemodilution in optimal patient care*, Zuckschwerdt Verlag, Munich, p 8.
24. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z (2000) Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care* 13: 6-11.
25. Hunt TK, Hopf HW (1997) Wound healing and wound infection. What surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am* 77: 587-606.
26. Hunt TK, Pai MP (1972) The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 135: 561-567.
27. Hunt TK, Zederfeldt B, Goldstick TK (1969) Oxygen and healing. *Am J Surg* 118: 521-525.
28. Hutton JJ, Tappel AL, Udenfriend S (1967) Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 118: 231-240.
29. Jonsson K, Hunt TK, Mathes SJ (1988) Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection. *Ann Surg* 208: 783-787.
30. Jonsson K, Jensen J, Goodson W, Scheuenstuhl H, West J, Hopf H, Hunt T (1991) Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. *Ann Surg* 214: 605-613.
31. Kallianen LK, Gordillo GM, Schlangner R, Sen CK (2003) Topical oxygen as an adjunct to wound healing: a clinical case series. *Pathophysiology* 9: 81-87.
32. Kaufman T, Alexander JW, MacMillan BG (1983) Topical oxygen and burn wound healing: a review. *Burns Incl Therm Inj* 9: 169-173.
33. Kaufman T, Alexander JW, Nathan P, Brackett KA, MacMillan BG (1983) The microclimate chamber: the effect of continuous topical administration of 96% oxygen and 75% relative humidity on the healing rate of experimental deep burns. *J Trauma* 23: 806-815.

34. Ketchum SA, 3rd, Thomas AN, Hall AD (1967) Effect of hyperbaric oxygen on small first, second, and third degree burns. *Surg Forum* 18: 65-67.
35. Kivirikko KI (1976) Biosynthesis of collagen and its alterations in pathological states. *Med Biol* 54: 159-186.
36. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK (1986) Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance. *Arch Surg* 121: 191-195.
37. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK (1984) Oxygen as an antibiotic: The effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg* 119: 199-204.
38. Kurz A, Sessler D, Lenhardt R, Hopf H, Hunt T, Polak G, Kroll W, Lackner F, Fuegger R, Narzt E, Wolrab C, Marker E, Bekar A, Kaloud H, Stratil U, Csepan R, Goll V, Bayer G, Steindorfer P, Petschnigg B (1996) Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 334: 1209-1215.
39. Missirlis E, Karakiulakis G, Maragoudakis ME (1990) Angiogenesis is associated with collagenous protein synthesis and degradation in the chick chorioallantoic membrane. *Tissue Cell* 22: 419-426.
40. Myllyla R, Tuderman L, Kivirikko KI (1977) Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction. 2. Kinetic analysis of the reaction sequence. *Eur J Biochem* 80: 349-357.
41. Niinikoski J (2001) Current concepts of the role of oxygen in wound healing. *Ann Chir Gynaecol* 90: 9-11.
42. Rollins M, Gibson J, Hunt T, Hopf H (2006) Oxygen levels during hyperbaric oxygen treatment in healing wounds. *Undersea Hyperb Med* 33: 17-25.
43. Semenza GL (2001) HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol* 13: 167-171.
44. Semenza GL (2001) HIF-1, O(2), and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* 107: 1-3.
45. Sessler DI, Akca O (2002) Nonpharmacological prevention of surgical wound infections. *Clin Infect Dis* 35: 1397-1404.
46. Sheffield CW, Hopf HW, Sessler DI, Hunt TK, West JM (1992) Thermoregulatory vasoconstriction decreases subcutaneous oxygen tension in anesthetized volunteers. *Anesthesiology* 77: 96.
47. Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, Hopf HW, Hussain Z, Hunt TK (2000) Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model. *Arch Surg* 135: 1293-1297.
48. Silver IA (1969) The measurement of oxygen tension in healing tissue. *Prog Resp Res* 3: 124-135.
49. Silver IA (1972) Oxygen tension and epithelialization. In: Maibach HI, Rovee DT (eds.) *Epidermal Wound Healing*, Year Book Medical Publishers, Chicago, p. 291.
50. Sumpio BE (2000) Foot ulcers. *N Engl J Med* 343: 787-793.
51. Whitney JD (1990) The influence of tissue oxygen and perfusion on wound healing. *Aacn Clin Issues Crit Care Nurs* 1: 578-584.
52. Winter GD (1977) Oxygen and epidermal wound healing. *Adv Exp Med Biol* 94: 673-678.