

Lokale und systemische immunologische Aspekte der gestörten Wundheilung in Klinik und Experiment

R. G. Holzheimer, W. G. Steinmetz, A. Thiede, Würzburg

Zusammenfassung: Die gestörte Wundheilung kann in vielen Bereichen der Chirurgie eine therapeutische Herausforderung sein. Polytrauma oder Operations-trauma sind häufig die Ursache für eine Störung des Gleichgewichts der Immunabwehr. Die Wundheilung wird aber auch durch andere Faktoren wie Herz-Kreislauf, Metabolismus, Interaktionen zwischen Immunsystem und Nervensystem beeinflusst. Wesentliche Mediatoren des Immunsystems sind Zytokine und Wachstumsfaktoren, die lokal und systemisch in unterschiedlichen Konzentrationen und mit unterschiedlicher Funktion auftreten können. In den meisten Fällen der Wundheilung sind aber die Beziehungen zwischen den einzelnen Mediatoren noch nicht eindeutig geklärt. Vor einer Therapie sollten die Wirkungsmechanismen der Mediatoren aber verständlich sein.

Summary: Impaired wound-healing is a therapeutic challenge in many areas of surgery. Accidents with multiple trauma or large operations are often responsible for the dysbalance in the immune system. Wound-healing is also influenced by metabolism, the neuroendocrine axis, or the cardiovascular function. The main mediators of the immune system are cytokines and growth factors, which can be detected in different concentrations and different function locally or systemically. However, in most instances there is a lack of knowledge concerning the interactions of the mediators in wound-healing. The clarification of the mechanisms of the mediators is a prerequisite for a successful therapy of impaired wound-healing.

Einleitung

Gestörte Wundheilung spielt in vielen Bereichen der Chirurgie eine nicht zu unterschätzende Rolle. Es kann durch eine Anastomoseninsuffizienz im Darm, die durch eine schlecht heilende Wunde ausgelöst ist, zu einer Peritonitis kommen. Bei kritisch kranken Patienten der Intensivstation ist es immer wieder der Decubitus, den es durch geeignete Pflegemaßnahmen zu verhindern gilt. Schließlich kann im Bereich der Gefäßchirurgie die Heilung von Operationswunden nach großen Eingriffen an den Extremitäten oder der diabetische Fuß als Beispiel für schlecht heilende Wunden herangezogen werden. Patienten mit Polytrauma sind häufig durch Wundheilungsstörung oder Multi-Organ-Versagen gefährdet [1, 2, 3]. Die Errungenschaften der Molekularbiologie und Immunologie gestatten heute Einblicke in die Wundheilung und lassen hoffen, durch geeignete Maßnahmen sei es in der

chirurgischen Therapie als auch durch adjuvante immunologische Therapie die Situation des kranken Patienten, der durch Wundheilungsstörungen gefährdet ist, zu verbessern. Wir stehen, das muß auch gesagt werden, aber erst am Anfang dieser Entwicklung. Die Therapie von Wundheilungsstörungen sollte tunlichst auf einer genauen Kenntnis des internen Milieus der Wunde und der diese beeinflussenden Mediatoren aufgebaut sein.

Beeinflussung der Wundheilung

Nach einem Trauma kommt es in verschiedenen physiologischen Systemen zu Störungen des Gleichgewichts, die wiederum rückwirkend auf die Wundheilung Einfluß nehmen können. Es zählen dazu Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Metabolismus, der neuroendokrinen Steuerung, sowie des Immunsystems. Dies kann Auswirkung sowohl lokal in der Wunde selbst als auch systemisch für viele die Wunde beeinflussenden Faktoren haben. Der nach einem Trauma gesteigerte Stoffwechsel geht mit einer vermehrten Glukoneogenese und Anzeichen der Proteolyse einher [4]. Neuroendokrin läßt sich eine vermehrte Adrenalinausschüttung und eine vermehrte Cortisolproduktion nachweisen, die wiederum auf Zytokinproduktion wie TNF- α Einfluß nehmen [5, 6]. Veränderung des Herz-Kreislaufes bestimmen die Gewebepfusion und den partiellen Sauerstoffdruck der Wunde. Das Immunsystem kann durch Zellen wie z. B. Makrophagen, Neutrophile oder Lymphozyten, sowohl lokal als auch systemisch den Verlauf der Wundheilung durch Mediatorenfreisetzung (Zytokine, Wachstumsfaktoren) beeinflussen [7, 8].

Lokale Zytokinkonzentration

Die Situation der lokalen Zytokinkonzentrationen in Wunden ist keineswegs geklärt. Nur wenige Studien liegen zu diesem Bereich vor. Grayson et al. (1993) [9] haben Zytokine in den Entnahmestellen für Hauttransplantate bestimmt. Epidermal-Growth-Factor (EGF), TNF- α , basophil Fibroblast-Growth-Factor (bFGF), aber auch Interleukin-1 (IL-1) waren deutlich nachweisbar. Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF) konnte dagegen nicht gemessen werden. Systemisch ließ sich keines der Zytokine und Wachstumsfaktoren feststellen. Ono et al. (1994) [10] hingegen wiesen in Entnahmestellen für Hauttransplantate vor allem Transforming-Growth-Factor- α und - β (TGF), IL-1 α und IL-1 β nach, konnten dagegen aber kein EGF oder bFGF nachweisen.

Systemische Auswirkungen der Wundheilung wurden durch Koval-Vern et al. (1994) [11] beschrieben. IL-2 und IL-6 Spiegel korrelierten in dieser Untersuchung mit dem Schweregrad der Verbrennung. Durch die Gabe von IL-2 konnte nachgewiesen werden, daß die biologische Aktivität von PBI₁C direkt oder indirekt von IL-2 abhängig ist. Die Größe der Wunde und die Phase der Entzündung spielen dabei eine große Rolle für die Therapie mit sogenannten „Biologic Response Modifiers“.

Durch Untersuchungen von Deitch (1992) [3] ist bekannt, daß nach Verbrennung und Trauma durch bakterielle Translokation vermehrt Endotoxin in den Blutkreislauf freigesetzt wird. In einer Untersuchung von Matsby et al. (1994) [12] wurde eine für die Angiogenese positive Effekt des Endotoxins nachgewiesen. Bellinger et al. (1994) fanden dagegen eher schädliche Einflüsse des Endotoxins auf die Wundheilung. Die Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen im Wundsekret hatte eine verbesserte Wundheilung mit vermehrter Kollagensynthese zur Folge [13].

In chronischen Wunden unterliegen Zytokine starken Schwankungen und kommen auch häufig in wesentlich geringeren Konzentrationen vor. Der Wundtyp spielt also auch für das Auftreten der Zytokine eine nicht unerhebliche Rolle [14].

Wundheilung hängt auch von dem Aktivierungsgrad der zellulären Elemente der Wundheilung ab. In eigenen Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß Lymphozyten weniger IL-2 produzieren und Milz-Makrophagen vermehrt proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 oder IL-6 freisetzen. PGE₂, das ausgesprochen immunsuppressiv wirkt, wurde vermehrt produziert. Es gelang durch Blockierung von proinflammatorischen Zytokinen und Aufhebung der IL-2-Minderproduktion durch systemisch applizierte immunsupprimierende Substanzen (Pentoxifyllin, low-dose IL-2, Indomethacin) die Immunsuppression nach Verbrennung zu beseitigen und die erhöhte Letalität der Sepsis nach Verbrennungstrauma zu senken [15].

Schlußfolgerungen

1. Die Wundheilung nach Verbrennung wird sowohl systemisch als auch lokal beeinflusst.
2. Die Rolle der Zytokine in normaler und gestörter Wundheilung ist noch unzureichend definiert.
3. Je nach Wundtyp ist mit unterschiedlichen Zytokin-konzentrationen zu rechnen.
4. Die Immunsuppression nach Trauma korreliert mit einer erhöhten Infektanfälligkeit.

Literatur

- [1] Andrew JG, Andrew SM, Freeman AJ, Marsh DR: Inflammatory cells in normal human fracture healing Acta Orthop Scand 1994; 65(4):462-6
 - [2] Baue AE: The horror autootoxicus and multiple-organ failure. Arch Surg 1992; 127:1451-62
 - [3] Deitch EA: Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. Ann Surg. 1992; 216:117-34
 - [4] Meyer NA, Müller MJ, Herndon DN: Nutrient support of the healing wound. New Horiz 1994; 2(2):202-14
 - [5] Lennon VA: Cross-talk between nervous and immune systems in response to injury. Prog Brain Res 1994; 103:289-92
 - [6] Lotan M, Schwartz M: Cross talk between the immune system and the nervous system in response to injury: implications for regeneration. FASEB J 1994; 8(13):1026-33
 - [7] Lowry SF: Cytokine mediators of immunity and inflammation. Arch Surg 1993; 128(11):1235-41
 - [8] Molloy RG, Holzheimer R, Nestor M, Collins K, Mannick JA, Rodrick ML: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor modulates immune function and improves survival after experimental thermal injury. Br J Surg 1995; 82: 770-776
 - [9] Grayson LS, Hansbrough JF, Zapata-Stivert RL, Dore CA, Morgan JL, Nicolson MA: Quantitation of cytokine levels in skin graft donor site wound fluid. Burns 1993; 19(5): 401-5
 - [10] Ono J, Guntji H, Suda K, Iwatsuki K, Kaneko F: Evaluation of cytokines in donor site wound fluids. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1994; 28(4):269-73
 - [11] Koval-Vern A, Walenga JM, Hoppensteadt D, Sharrn Pucci M, Gamelli RL: Interleukin-2 and interleukin-6 in relation to burn wound size in the acute phase of thermal injury. J Am Coll Surg 1994; 178:357-62
 - [12] Matsby-Balzer I, Jakobsson A, Sorbo J, Norby K: Endotoxin is angiogenic. Int J Exp Pathol 1994; 75(3): 191-6
 - [13] Bellinger DA, Pellicane JV, Tarry WC, Yager DR, Diegelmann RF, Lee R, Cohen IK, DeMara EJ: The role of inflammatory cytokines in wound healing: accelerated healing in endotoxin-resistant mice. J Trauma 1994; 36(6): 810-3
 - [14] Cooper DM, Yu EZ, Hennessey P, Ko F, Robson MC: Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. Ann Surg 1994; 219(6): 688-91
 - [15] Holzheimer RG, Molloy RG, O'Riordan DS, Mendez MV, Curley P, Collins K, Nestor M, Saporoschitz JB, Mannick JA, Rodrick ML: Long-term immunotherapeutic intervention with pentoxifyllin in a mouse model of thermal injury and infection. J Trauma 1995; 38: 757-762
- Korrespondenzanschrift: Dr. med. Rene Gudon Holzheimer, Chirurgische Universitätsklinik, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg