Pathophysiologie der Wundheilung – Bedeutung der Entzündungsphase

Von R. G. Holzheimer, A. Thiede, Würzburg

Einleitung

Zur Bedeutung der Wundheilung erfahren wir bereits in der griechischen Mythologie, daß Asklepios (um 1260 v. Chr. in Thessalien geboren) von dem Zentaur Chiron in allen Künsten unterrichtet wurde, besonders aber in der Kunst äußerliche Wunden zu heilen. Pindar sagt: „Asklepios heilte durch das Wort, durch die Elemente und durch das Messer." In diesem Satz sind die drei Aspekte der Therapie nach Asklepios zusammengefaßt, und zwar: Psychotherapie, Medikation und Chirurgie. 800 v. Chr. wurde die Heilkunst von Priestern in Tempeln ausgeübt. Asklepios wurde vergöttlicht und sein Kult aus Thessalien und Magnesia importiert. Die von einem heiligen Hain umgebenen Asklepiostempel lagen in gesundheitlich besonders zuträglichen Gegenden, in Luftkurorten. Wie überliefert wurde, kamen die heiligen Schlangen zu den Kranken und beleckten die Pupillen und die Wunden [Baissett 1978].

Auch wenn inzwischen unser Verständnis von der Wundheilung gewachsen ist, so bleibt immer noch viel Unerklärtes und Mystisches erhalten. Der Prozeß der Wundheilung setzt eine Zusammenarbeit von Zellen und Mediatoren in einem Netzwerk voraus, um so die Integrität der Haut, des Organes oder des Knochens wiederherzustellen. Durch die rasch voranschreitende Entwicklung in der Molekularbiologie und Immunologie hat sich ein zunehmender Spalt aufgetan zwischen dem pathophysiologischen Verständnis und der Standardtherapie von Wunden. In dieser Übersichtsarbeit sollen die Mechanismen der Wundheilung unter Berücksichtigung neuerer Erkenntnisse und mit besonderem Augenmerk für die Entzündungsphase dargestellt werden.

Da in der Entzündungsphase wesentliche Triggermechanismen, die den weiteren Verlauf der Heilung beeinflussen können, auftreten, ist dieser Phase der Wundheilung ein eigener Abschnitt dieser Übersichtsarbeit gewidmet.

Die Wundheilung – exsudative, proliferative und Reparaturphase

Der Heilungsprozeß kann in verschiedene Typen eingeteilt werden mit unterschiedlichem Anteil an Bindegewebsbildung, Epithelialisierung und Vernarbung. Die tatsächliche Beteiligung dieser drei Formen variiert je nach Wundtyp oder Gewebedefekt. Allgemein verständlich kann der Prozeß der Wundheilung in drei verschiedene Kategorien unterteilt werden, die ungefähr mit dem zeitlichen Ablauf normaler Wundheilung übereinstimmen: **Exsudative Phase** (Hämostase, Entzündung), **proliferative Phase** und **Reparaturphase** (Wiederherstellung bzw. Reinigung) (Abb. 1).

Die einzelnen Prozesse dürfen aber nicht als scharf abgegrenzte Bereiche betrachtet werden, sondern kommen überlappend zur Geltung. Dies gilt auch für die an der Wundheilung beteiligten Zellen (Abb. 2).

Exsudative Phase

Hämostase: Durch Trauma kommt es zu einer Verletzung von dermalen und epidermalen Anteilen mit der Eröffnung von Gefäßen, aus denen sich dann Blutzellen in das traumatisierte Gewebe ergießen. Bei Kontakt mit Gewebe kommt es zur Thrombozytenaggregation, die daraufhin Granula freisetzen. Sie beeinflussen damit sowohl Wachstumsfaktoren als auch die Gerinnung [Pessa et al. 1987]. Fibrinablagerung und Fibrinpolymerisierung sowie Thrombozytenaggregation führen mit der so resultierenden Thrombusbildung und Vasokonstriktion zur Hämostase. An den Thrombus können sich somit weitere, an der Entzün-

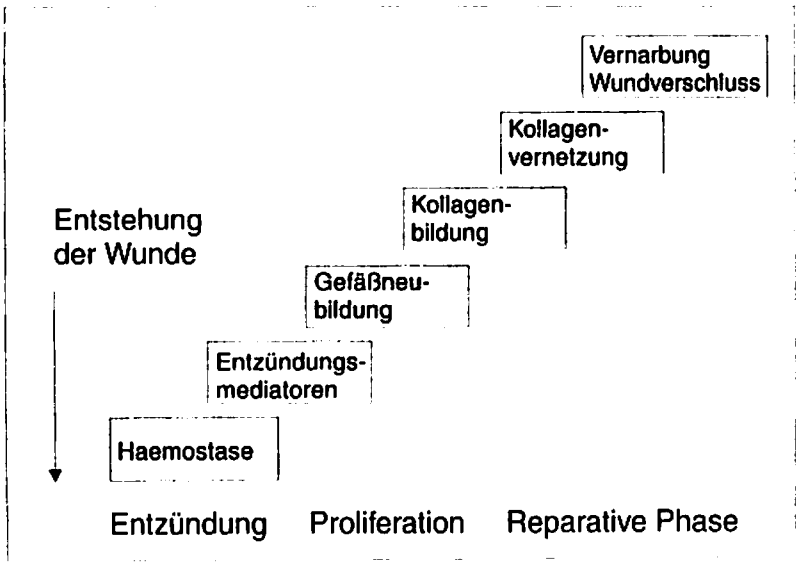

Abb. 1 Stadien der Wundheilung – Mechanismen und Funktionen

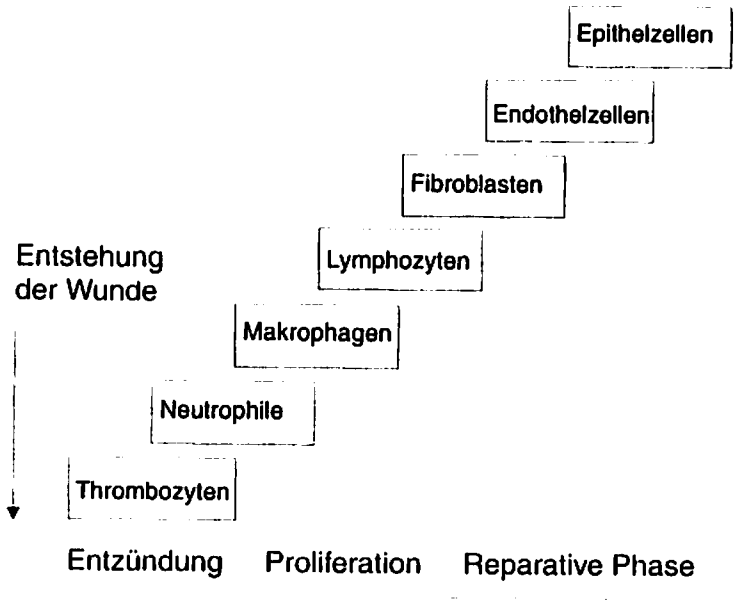

Abb. 2 Stadien der Wundheilung – beteiligte Zellen

dungsreaktion beteiligten Zellen anlagern und so in die Wunde gelangen [Schilling 1976, Weigel et al. 1986].

Entzündung: Thrombozyten, die ersten Zellen, die die Wunde erreichen, können die nachfolgende zellvermittelte Immunantwort beeinflussen. Platelet-derived growth factor (PDGF) wirkt chemoattraktiv auf glatte Muskelzellen [Grotendorst et al. 1983] und auf Fibroblasten [Seppa et al. 1982]. Transforming growth factor-beta (TGF-ß) besitzt ähnliche Wirkungen auf Zellen der Entzündungsreaktion und Fibroblasten [Roberts et al. 1986].

Nach Thrombusbildung, sekundärer Vasodilatation und erhöhter kapillarer Permeabilität treten die Neutrophilen im Wundbereich auf. Sie kontrollieren die lokale bakterielle Kontamination und beteiligen sich am Debridement [Schilling 1976]. 24 Stunden nach Entstehung der Wunde haben die Neutrophilen ihren Höhepunkt erreicht und werden dann langsam von Monozyten abgelöst. Die zirkulierenden Monozyten bilden sich zu Makrophagen um. Ähnlich den Thrombozyten besitzen Makrophagen eine für die Wundheilung integrative Funktion [Diegelmann et al. 1981] (Bakterizidie, Debridement). Die Bedeutung der Makrophagen liegt in der Bildung und Sekretion von Substanzen wie TGF-ß, die die Proliferation von Fibroblasten ebenso wie die Kollagensynthese stimulieren [Roberts et al. 1986]. Zusätzlich werden andere Zytokine wie Interleukin (IL-)1 oder Tumornekrosefaktor (TNF) von den Makrophagen freigesetzt. Andere an der Wundheilung beteiligte Zellen sind die Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Die Rolle der Lymphozyten in der Wundheilung ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird vermutet, daß Lymphozyten für die Vollständigkeit normaler Wundheilung notwendig sind [Pessa et al. 1987, Barbul et al. 1982]. Die Zusammensetzung der Wundmatrix verändert sich während der Entzündungsphase. Während Fibrin der erste Bestandteil der Matrix ist, kommen als Folge erhöhter vaskulärer Permeabilität zunehmend Plasmabestandteile, Kom-

plementantikörper, in die Wunde und Fibrin wird durch Glykosaminoglykan und Proteoglykan ersetzt [Schilling 1976, Weigel et al. 1986].

Proliferative Phase

Die Bildung von Bindegewebe, insbesondere auch Kollagen, ist hauptsächlich verantwortlich für eine reibungslose Heilung der Wunde. Schlüsselzellen dabei sind die Fibroblasten. Vier bis fünf Tage nach Entstehen der Wunde tritt eine Infiltration von Fibroblasten auf, die anschließend in der Wunde proliferieren. Eine Proliferation von Endothelzellen ist ebenfalls zu beobachten in dem Maße wie die Gefäßneubildung voranschreitet. Der Fibroblasteneinstrom in die Wunde ist für den Heilungsprozeß von besonderer Bedeutung, da diese Zellen Kollagen bilden können, das wiederum Hauptbestandteil der primären Struktur des Ersatzgewebes ist. Die Kollagenbildung geht mit einem Abbau von Proteoglykanen einher. Kollagen wird auch von glatten Muskelzellen, Epithelzellen und Endothelzellen gebildet [Stevenson und Mathes 1988]. Von den verschiedenen Kollagentypen tritt vor allem Typ III zu Beginn der Wundheilung in Erscheinung, um dann durch Typ I, dem vorherrschenden Kollagentyp in der Haut, ersetzt zu werden [Jackson 1977]. Erst dadurch wird die notwendige Zugfestigkeit erreicht.

Reparaturphase

Die Reparaturphase oder Wiederherstellungsphase ist die letzte und längste Phase der Wundheilung, währenddessen die Gefäßneubildung langsam zum Erliegen kommt [Schilling 1976]. Die zwei Hauptprozesse sind der dynamische Umbau von Kollagen und die Narbenbildung. Voraussetzung dafür ist eine Balance zwischen kollagenolytischer Aktivität und Kollagenneubildung [Madden und Peacock 1968]. Die Zugfestigkeit ist dabei eher ein Ergebnis von strukturellem Kollagenumbau als von erneuter Kollagenablagerung [Jackson 1977, Stevenson und Mathes 1988].

Dieser dynamische Prozeß der Narbenbildung kann Monate bis Jahre dauern, wobei niemals die Struktur von Kollagenen normaler Haut erreicht wird. Die maximale Zugfestigkeit nach einem Jahr beträgt auch nur 80 % der Zugfestigkeit normaler Haut [Levenson et al. 1965].

Vor allem in traumatischen offenen Wunden sowie in kontaminierten chirurgischen Wunden, die künstlich auch mit Verbandsmaterial offengehalten werden, tritt eine Kontraktion (nicht zu verwechseln mit Kontraktur) auf, bei der es zu einer Verkleinerung der Wundgröße kommt. So werden einmal die Myofibroblasten mit dem kontraktilen Protein Aktin [Gabbiani et al. 1972, Gabbiani und Rungger-Brandle 1981] für dieses Verhalten der Wunde als Ursache beschrieben. Eine andere Hypothese geht von einer dynamischen Interaktion von individuellen Fibroblasten und Kollagenmatrix aus [Ehrlich 1988]. Die Wundkontraktion ist jedenfalls ein vitaler Aspekt der offenen Wundheilung.

Allgemeine Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen

Als Konsequenz der vielschichtigen Wundheilung kann diese durch eine Reihe von Faktoren beeinflußt werden. Die bakterielle Infektion einer Wunde verzögert oder stoppt den Heilungspro-

zeß durch Gewebeuntergang, Enzymfreisetzung oder Verlängerung der Entzündungsphase. Alle Wunden sind aber kontaminiert, nur nicht jede Kontamination führt zu einer Infektion. Außerdem kann eine kontrollierte Infektion u. U. die Wundheilung deutlich beschleunigen [Tenorio et al. 1976].

Schwerer Proteinmangel bzw. niedriges Serumalbumin beeinträchtigen den Eiweißstoffwechsel und damit auch die Kollagensynthese und die Bindegewebsneubildung [Irvin 1978, Daly et al. 1972]. Durch die dadurch ausgelöste Immunsuppression wird auch die Entzündungsphase der Wundheilung deutlich beeinflußt.

Vitaminmangel und Spurenelemente vermögen die Kollagenbildung bzw. Versetzung von Kollagen zu beeinflussen [Ruberg 1984]. Sauerstoff wird für den Energiebedarf der Wundheilung benötigt. Außerdem sind Mechanismen der Bakterienabwehr an das Vorhandensein von Sauerstoff gebunden. In diesem Sinne kann sich eine Hypovolämie oder Hypoxämie nachteilig auf die Wundheilung auswirken [Carrico et al. 1984].

Kortikosteroide zytotoxische Substanzen und immunsuppressive Medikamente wie z. B. Azathioprin oder Cyclosporin A haben multiple Effekte auf die Wundheilung. Die entzündliche Phase der Wundheilung kann beeinträchtigt werden; es besteht die Einwirkung auf die Kollagensynthese oder die Proliferationsphase [Ehrlich und Hunt 1968, Sandberg 1964, Stevenson und Mathes 1988, Carrico et al. 1984].

Diabetes ändert bekanntermaßen die Funktion von Leukozyten (Chemotaxis, Phagozytose, intrazelluläre Bakterizidie) [Carrico et al. 1984]. Die beim Diabetes verminderte Kollagensynthese in der Wundheilung ist vermutlich bedingt durch die dadurch veränderte Entzündungsphase, die dann Rückwirkungen auf die Proliferationsphase nimmt. Daneben kann, wie bereits erwähnt, die schlechte Durchblutung für eine verzögerte Heilung sorgen [Barnes et al. 1981].

Entzündungsphase und ihre Mediatoren

Die Entzündungsphase ist besonders wichtig für die Wiederherstellung der funktionellen und strukturellen Einheit des verletzten Gewebes. Bestimmte zelluläre Elemente sind dabei von besonderer Bedeutung. Für den Prozeß der Hämostase sind eine Reihe von zellulären und löslichen Faktoren des Blutes notwendig, um die löslichen Substanzen in eine feste Form umzuwandeln mit dem Ziel, eine Blutstillung zu erreichen. Dabei kommt es über mehrere Stadien hinweg zu einer Interaktion der Zellen und Mediatoren, bis schließlich ein Thrombus entsteht.

Adhäsion

Durch die Freilegung von subendothelialen Strukturen durch das Trauma können vor allem bestimmte Formen von Kollagen (Typ IV und V) eine Adhäsion und Thrombozytenaggregation bewirken [Barnes et al. 1981, Chiang et al. 1980, Tryggvason et al. 1981, Legrand et al. 1986]

Ein Thrombozytenmembranglykoproteinrezeptor (GIb) bindet den von-Willebrand-Faktor (vWF), der als Mediator der Adhäsion zwischen Thrombozyten und Kollagen dient [Meyer und Baumgartner 1983]. Der von-Willebrand-Faktor wird von Endothelzellen und Throm-

bozyten sezerniert, sobald diese Kollagen oder anderen aktivierenden Substanzen ausgesetzt sind [Jaffe et al. 1974, Jaffe 1988]. Aktivierte Thrombozyten setzen über ihre Granula weitere Mediatoren wie Fibronectin, Serotonin, PDGF, Adenosindiphosphat (ADP), platelet activating factor (PAF), Faktor V, 12-Hydroxyeikosatetranoidsäure (12-HETE) und Thromboxan A_2 (TxA_2) frei, welche die Entzündung weiter vorantreiben [Weksler 1988].

Neben Formveränderungen der Thrombozyten wird die Thrombozytenaggregation durch ADP, PAF und TxA_2 verstärkt. Ein Komplex von Glykoprotein IIb (GP IIb) und IIIa (GP IIIa) auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten, der als Rezeptor für Fibronectin dient, fördert ebenfalls die Thrombozytenaggregation [Bennett und Vilaire 1979, Pidard et al. 1983, Baldassare et al. 1985].

Über die Veränderung von Phospholipiden der aktivierten Thrombozytenmembran und die Interaktion von Faktor V und X resultiert die Bildung von membrangebundener Prothromkinaseaktivität, die zur verstärkten Bildung von Thrombin führt. Thrombin, das die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin katalysiert, bewirkt eine weitere Aktivierung von Thrombozyten. Fibrin bildet zusammen mit Erythrozyten und aktivierten Thrombozyten ein Netzwerk, also einen Thrombus, der dann die verletzte Stelle abdichtet (Abb. 3).

Der Prozeß der Hämostase kann nur stattfinden, wenn bestimmte Substanzen sich die Balance halten. TxA_2 verursacht eine Vasokonstriktion und Plättchenaggregation. Die Plättchenaggregation und Gerinnung stehen in einem engen Verhältnis zu dem Ausmaß freigelegter subendothelialer Strukturen und die Thrombozytenaggregation hemmender Substanzen wie Prostacyclin [Wahl und Wahl 1992].

Der Vorgang der Hämostase

- Verletzung von Blutgefäßen und Freilegung von subendothelialen Strukturen
- Adhäsion von Thrombozyten über von-Willebrand-Faktor und Glykoproteinrezeptor an Kollagen
- Aktivierung von Thrombozyten mit Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren (PAF, TXA2, PDGF, Fibronectin)
- Thrombozytenaggregation nach Aktivierung von Thrombozyten
- Amplifikation der Gerinnung und Thrombusbildung

Abb. 3 Der Prozeß der Hämostase

Leukozytenadhäsion

Neben einer Permeabilitätserhöhung der Gefäße wird durch lokale Freisetzung von Entzündungsmediatoren die Leukozytenadhäsion am Endothel gefördert. Zu diesen Mediatoren, die auch zur Chemoattraktion von Zellen beitragen, gehören C5a, bakterielle Produkte und Leukotriene B4 [Hoover et al. 1978, Smith et al. 1979, Gimbrone et al. 1984, Tonnesen et al. 1984] und sogenannte Adhäsionsmoleküle (P-Selectin, L-Selectin, E-Selectin, ß2-Integrine) [Lawrence und Springer 1991, von Andrian et al. 1991]. Endothelzellen setzen als Antwort auf Thrombin und Leukotriene PAF frei, das ebenfalls zu einer Adhäsion von Neutrophilen beiträgt [Bussolino et al. 1986, McIntyre et al. 1986, Prescott et al. 1984]. Bevilacqua et al. [1985] sowie weitere Autoren wiesen diesen Effekt auch für IL-1 und TNF nach [Gamble et al. 1985, Pohlman et al. 1986, Schleimer und Rutledge 1986]. Durch chemoattraktive Mediatoren angeregt, kommt es dann bei den Neutrophilen zur Diapedese oder Migration. Unterstützt wird dieser Vorgang noch

durch die erhöhte Gefäßpermeabilität und Vasodilatation (Serotonin, Histamin, Bradykinin, Arachidonsäuremetaboliten, Kallikrein, PAF, Gerinnung und Fibrinolyse, PDGF, Platelet Faktor IV) [Malech 1988]. Während der Leukozytenmigration setzen diese außerdem eine Reihe von Enzymen wie Elastase frei, die möglicherweise zu einer Erleichterung der Passage beitragen können [Wright und Gallin 1979, Janoff 1985].

Die Leukozyten reagieren über Membranrezeptoren mit chemoattraktiven Mediatoren. Art und Ausmaß der Antwort sind abhängig von dem Ausmaß, wie die Rezeptoren besetzt sind [Sklar et al. 1984]. Während die Rezeptoren spezifisch für die chemoattraktiven Liganden sind, ist der Mechanismus der Signalübertragung (G-Proteine) danach offensichtlich für alle Liganden ähnlich [Snyderman und Uhing 1988]. Neben den Rezeptoren für chemoattraktive Mediatoren gibt es auf den Neutrophilen eine Reihe von weiteren Rezeptoren: Fc-, CR1- und CR3-Rezeptoren, die Immunglobulin G (IgG) und Komplement C3b und C3bi (Opsonierung von Bakterien) erkennen können. Dadurch können die Neutrophilen die Bakterien in der Wunde lokalisieren und phagozytieren [Wahl und Wahl 1992]. Die Bakterienabwehr vollzieht sich durch sauerstoffabhängige und -unabhängige Mechanismen der Neutrophilen. Zu den sauerstoffabhängigen Mechanismen gehört die Bildung von freien Sauerstoffradikalen (auch Respiratory Burst genannt) [Rossi und Zatti 1964, Babior et al. 1975, Gabig und Babior 1979, Nakamura et al. 1981]. Dazu gehört auch die Bildung von H_2O_2, das durch Katalase, Glutathionperoxidase oder Hyeloperoxidase abgebaut werden kann [Weiss et al. 1982]. Lactoferin steigert dagegen die Sauerstoffradikalbildung von Neutrophilen [Ambruso und Johnston 1981]. Zu den sauerstoffunabhängigen Mechanismen gehören bactericidal/permeability increasing protein (BPI) [Weiss und Olsson 1987] mit einer Wirkung nur auf gramnegative Bakterien, sogenannte „Defensins", deren Wirkung noch nicht geklärt ist [Ganz et al. 1985, Selsted et al. 1985] sowie Produkte von primären Granula wie Cathepsin G [Odeberg et al. 1975]. Außerdem setzen die Neutrophilen eine Reihe von Enzymen extrazellulär frei (Elastase und Kollagenase) [Janoff und Scherer 1968, Lazarus et al. 1968], die zum Debridement genutzt werden.

Monozyten / Makrophagen

Nach den Neutrophilen erscheinen die Monozyten (Makrophagen) in der Wunde, die sich Tage bis Wochen dort aufhalten. Ihre Aufgabe besteht ähnlich jener der Neutrophilen im Debridement, der bakteriellen Abwehr und der Gestaltung der Reparaturvorgänge. Bakterielle Produkte, C5a und TGF-ß locken Monozyten an und aktivieren sie [Ohura et al. 1987, Chenoweth und Hugli 1982, Van Epps und Chenoweth 1984, Grotendorst et al. 1989]. Lymphozyten, Monozyten und Neutrophile können allesamt chemotaktische Mediatoren herstellen. Die Monozyten setzen ebenfalls Sauerstoffradikale frei, die im Gegensatz zu den Neutrophilen unter einer IL-2-Regulierung stehen [Herrmann et al. 1985, Holter et al. 1986, Wahl et al. 1987]. Die Monozytenaktivierung hat eine Freisetzung von Arachidonsäuremetaboliten über den Cyclooxygenase- bzw. Lipoxygenasepfad zur Folge. Diese Metaboliten haben vielfältige Auswirkungen auf zelluläre Funktionen in der Entzündungsphase der Wundheilung [Parker 1984]. Dem Prostaglandin $(PG)E_2$ kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. PGE_2 hemmt die Monozyten-

adhäsion und -migration, die Produktion von Wachstumsfaktoren, die Makrophagen-Ia-Expression und IL-1-Produktion [Cantarow et al. 1978, Moore et al. 1979, Snyder et al. 1982, Kunkel und Chensue 1985]. Im Gegensatz dazu kann PGE_2 auch die Phagozytose von Makrophagen sowie deren Kollagenaseproduktion steigern [Wahl et al. 1977, Razin et al. 1978].

Leukotriene, die Produkte des Lipoxygenasepfades, nehmen in vielfältiger Weise Einfluß auf die Entzündungsphase der Wundheilung [Rola-Pleszczynski 1985]. Neben einer Steigerung der Adhäsion von Neutrophilen oder der Bakterizidie durch Neutrophile können sie auch natürliche Killerzellen (NK) oder zytotoxische Funktionen anregen [Ford-Hutchinson 1981, Moqbel et al. 1983, Rola-Pleszczynski et al. 1983, Rola-Pleszczynski et al. 1984]. Die Arachidonsäuremetaboliten sind prinzipiell an allen Abschnitten der Entzündungsreaktion der Wundheilung beteiligt.

Ein weiteres Makrophagenprodukt, die Kollagenase, die nach Aktivierung durch Lipopolysaccharide (LPS) oder Lymphozytenprodukte freigesetzt wird, ist für den enzymatischen Abbau von geschädigtem Bindegewebe verantwortlich [Wahl LM et al. 1974, Wahl LM et al. 1975].

Monozyten/Makrophagen und Neutrophile setzen nach Aktivierung Zytokine (auch Lymphokine genannt) frei. Diese Polypeptide sind lokal und systemisch beteiligt am Beginn, der Amplifikation und Beendigung der Entzündungsreaktion bei der Wundheilung. IL-1 zeigte Einfluß auf die Funktion von Endothelzellen (Hämostase, PGE_2 bzw. PGI_2-Bildung) [Rossi et al. 1985, Dejana et al. 1987], die Adhäsion von Lymphozyten, Monozyten, Neutrophilen [Bevilacqua et al. 1985] und die Gerinnung (procoagulant factor, PAF) [Dejana et al. 1987]. IL-1, das auf Endotoxin- oder TNF-Stimulierung hin von Endothelzellen sezerniert werden kann, vermag auch in Form einer Autoregulation in die Hämostase (Feedback-Mechanismus) einzugreifen [Libby et al. 1986]. IL-1 kann einmal den Abbau von geschädigtem Gewebe in der Wunde vorantreiben (PGE_2, Kollagenase, Metalloproteinase) [Dayer et al. 1979, Schnyder et al. 1987] und zum anderen die Reparaturvorgänge beschleunigen (Fibroblastenproliferation) [Schmidt et al. 1982, Canalis 1986]. Eine Überproduktion von IL-1 kann so zu vermehrtem Abbau von normalem Gewebe oder zu einer gesteigerten Fibrosierung führen (Abb. 4). Viele der geschilderten Bioaktivitäten von IL-1 überlappen sich mit denen des TNF-α (Aktivierung von Endothelzellen, Gerinnungsbeeinflussung und Neutrophilenadhäsion bzw. Granulafreisetzung) (Abb. 3) [Dinarello et al. 1986, Dayer et al. 1985, Saklatvala 1986, Bertolini et al. 1986, Thomson et al. 1987, Nawroth und Stern 1986, Bevilacqua et al. 1986, Hajjar et al. 1987, Gamble et al. 1985].

TNF bewirkt die Freisetzung von IL-1 durch Makrophagen und Endothelzellen und wirkt auch synergistisch mit IL-1 [Bachwich et al. 1986, Nawroth et al. 1986, Elias et al. 1987, Libby et al. 1986].

IL-6, ein weiteres Makrophagenprodukt, wirkt gleichfalls über mehrere Mechanismen auf die Wundheilung ein. Es beeinflußt die T-Zell-Proliferation, Fibroblasten und ist verantwortlich für die Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen [Houssiau et al. 1988, Marinkovic et al. 1989, Helle et al. 1988, May et al. 1986]. Da IL-6 durch eine Reihe von Zellen in der Wunde freigesetzt werden kann (Fibroblasten, Endothelzellen), trägt es maßgeblich zu dem komplexen Netzwerk von Zellinteraktionen in der Entzündungsphase der Wundheilung bei

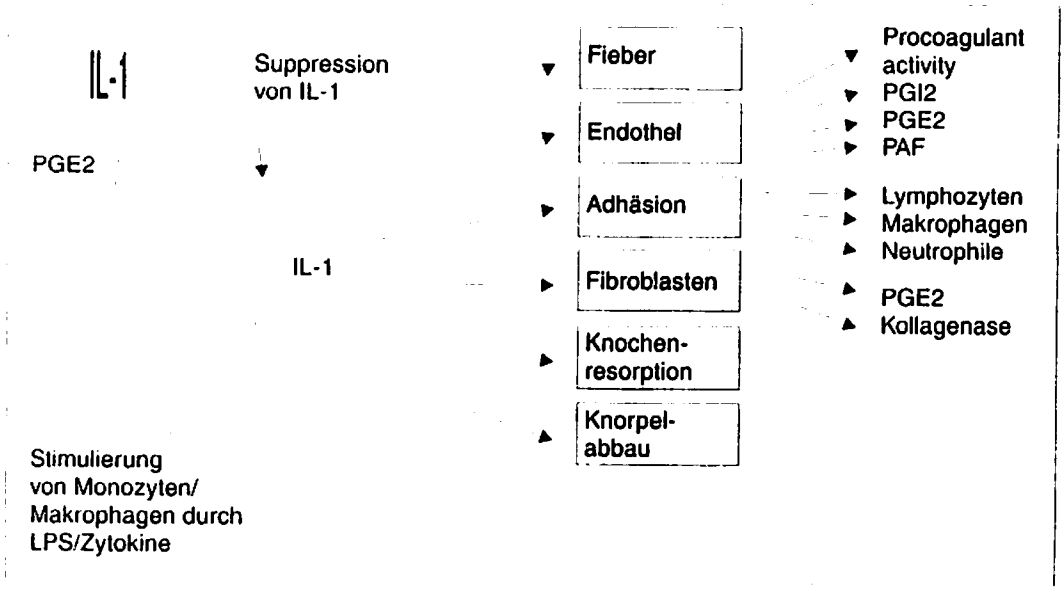

Abb. 4 IL-1, ein von Makrophagen gebildeter Mediator und dessen Auswirkung auf die Wundheilung

[Zilberstein et al. 1986, Helle et al. 1988].

Die Wachstumsfaktoren gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Therapie von Wundheilungsstörungen. Leider konnte bisher keine Studie den vollständigen Durchbruch erzielen. Dies mag mit der unterschiedlichen Wirkung der Wachstumsfaktoren je nach Konzentration und der noch nicht vollständig erfaßten Beeinflussung durch verschiedene Mediatoren im unmittelbaren Wundbereich bedingt sein. Der von Thrombozyten oder Makrophagen gebildete PDGF wirkt in niedriger Konzentration chemotaktisch auf Neutrophile, Fibroblasten und Makrophagen und in höherer Konzentration proliferationssteigernd (mitogen) [Shimokado et al. 1985, Deuel et al. 1982, Deuel et al. 1984].

Der von Monozyten/Makrophagen, aktivierten B-Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen oder epidermalen Zellen gebildete Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) steigert die Aktivität von Neutrophilen und Makrophagen (PGE_2-Synthese, akzessorische Zellfunktion, Bakterizidie) [Thorens et al. 1987, Bickel et al. 1987, Koury und Pragnell 1982, Ascensao et al. 1984, Bagby et al. 1986, Koury et al. 1983, Smith et al. 1989, Grabstein et al. 1986, Hancock et al. 1988].

Der TGF-ß (inzwischen sind mindestens 6 Untertypen isoliert worden) kann in picomolaren Konzentrationen die TNF-, IL-1- und PDGF-Produktion von Makrophagen steigern [Assoian et al. 1987, Rappolee et al. 1988, Wahl et al. 1988, Roberts und Sporn 1990]. Manche Makrophagenfunktionen wie die Freisetzung von Sauerstoffradikalen werden gehemmt, andere wie die Phagozytose bleiben unbeeinflußt [Tsunawaki et al. 1988]. In femtomolarer Konzentration wirkt TGF-ß als chemoattraktive Substanz [Wahl et al. 1988, Wisemann et al. 1988] auf Monozyten. Durch das zusätzliche Heranführen von Monozyten in die Wunde kann damit eine Verstärkung der

Entzündungsreaktion bewirkt werden. Über die Fibroblastenstimulierung beeinflußt TGF-ß den Prozeß der Bindegewebserneuerung sowie die Gefäßneubildung [Roberts et al. 1986, Ignotz und Massagué 1987, Ragbow et al. 1987, Sporn et al. 1983, Lawrence et al. 1986].

TGF-α und Epidermal Growth Factor (EGF) besitzen gewisse Ähnlichkeit in ihrer Funktion, wie z. B. Steigerung der Gefäßneubildung oder der Reparaturphase in der Wundheilung [Marquardt et al. 1984, Schreiber et al. 1987, Schultz et al. 1987].

Monozyten und Makrophagen produzieren eine große Menge weiterer Mediatoren, Enzyme, Adhäsionsmoleküle und Zytokine, die alle an dem Prozeß der Wundheilung beteiligt sind, die aber in dieser Übersicht nicht genannt und beschrieben werden können. Viele dieser Mediatoren sind erst vor kurzem entdeckt worden und ihre Wirkung in der Wundheilung muß erst noch genauer untersucht werden.

Lymphozyten

Lymphozyten reagieren bei einer sekundär infizierten Wunde bzw. bei Vorliegen von Antigenen mit Monozyten/Makrophagen. Sie können über Mediatoren wie IFN-γ oder IL-2 die Entzündungsreaktion der Wundheilung beeinflussen. IFN-γ wirkt dabei hauptsächlich steigernd auf die Makrophagenfunktion (Bakterizidie, Sauerstoffradikalenfreisetzung, Freisetzung von TNF-α, IL-1, Plasminogen Activator, die Ausbildung von Fc, Ia oder IL-2-Rezeptoren) [Nathan und Yoshida 1989, Nathan et al. 1983, Nedwin et al. 1985, Collart et al. 1986, Arenzana- Seisdedos et al. 1985, Guyre et al. 1983, Ezekowitz et al. 1983, Perussia et al. 1983, Steeg et al. 1982, Herrmann et al. 1985, Wahl et al. 1987].

Bestimmte Makrophagenfunktionen werden aber auch supprimiert (PGE_2-Synthese, Monozytenmigration) [Dore-Duffy et al. 1983, Boraschi et al. 1984, Boraschi et al. 1985, Rachmilewitz et al. 1985, Thurman et al. 1985]. IFN-γ vermag außerdem die Fibroblasten-Kollagen-Synthese zu senken [Duncan und Berman 1985, Jimenez et al. 1984, Stephensen et al. 1985] und greift somit in die Reparaturphase der Wundheilung ein (Abb. 5).

IL-2, das von T-Zellen gebildet wird, wirkt steigernd auf die IFN-γ-Synthese mit den bereits geschilderten Konsequenzen auf die Wundheilung [Luger et al. 1982, Farrar et al. 1982]. Aktivierte Lymphozyten sezernieren eine Reihe von Zytokinen, die alle direkt oder indirekt an der Wundheilung beteiligt sind. IL- 4 konnte dabei die IL-1-Produktion der Monozyten senken [Te Velde et al. 1988]. Ein weiteres sog. antiinflammatorisches Zytokin ist IL-10 [De Waal et al. 1991].

IL-8, das durch IL-1, TNF-α oder LPS-Stimulierung gebildet wird, vermag über die bereits genannte „oxydative burst reaction" und die Freisetzung von Lysozymen die Gefäßpermeabilität und Neutrophilenakkumulation zu steigern. Die Folge dieser Funktion könnte somit eine gesteigerte Entzündungsreaktion sein [Matsushima et al. 1988, Thelen et al. 1988, Rampart et al. 1989]. Für die Wundheilung ist es von entscheidender Bedeutung, daß sich dieses komplexe Netzwerk von Zellen und Mediatoren in einer Balance befindet, die rechtzeitig Mechanismen auslöst, welche überschießende oder chronische Entzündungsreaktionen vermeiden lassen. Nur so kann eine verhängnisvolle Auswirkung auf die Proliferations- bzw. Reparaturphase vermieden werden. In ei-

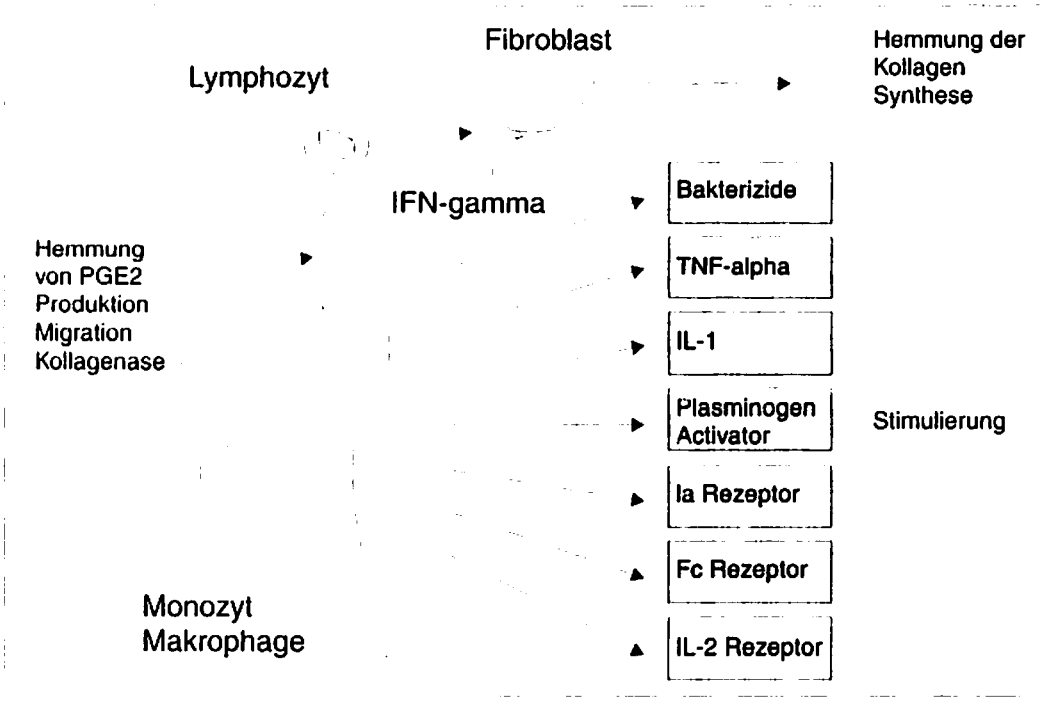

Abb. 5 Die Amplifikation von Makrophagenfunktionen durch Lymphozyten-Interferon-gamma

genen Untersuchungen konnten wir einen entzündungshemmenden Effekt von Pentoxifyllin (PTX) in einem Mausmodell mit Verbrennungstrauma nachweisen. Die TNF- und PGE_2-Produktion konnte signifikant gesenkt werden [Holzheimer et al. 1995]. Der Erfolg einer Immunmodulation ist vom Aktivierungsgrad der Makrophagen abhängig. PTX-Therapie bei einer Makrophagenhypoaktivierung mit verminderter TNF-Produktion könnte einen genteiligen Effekt auslösen [Holzheimer et al. 1995].

Schlußfolgerung

Die Immunmodulation durch Wachstumsfaktoren und Zytokine steht erst am Anfang ihrer Entwicklung als Therapeutika in der Wundheilung. Je nach Dosis können Wachstumsfaktoren bzw. Zytokine sehr unterschiedliche Wirkungen an den an der Wundheilung beteiligten Zellen entfalten. Die Kenntnis der Pathophysiologie der Wundheilung erlaubt den gezielten Einsatz der Wachstumsfaktoren und Mediatoren zur Verbesserung der Wundheilung.

Dr. med. René G. Holzheimer
Prof. Dr. A. Thiede
Chirurgische Universitätsklinik
und Poliklinik, Würzburg

Literatur

1. Ambruso DR, Johnston RB (1981) Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate fractions, and an enzymatic

generating system. J Clin Invest 67: 353–360
2. Arenzana-Seisdedos F, Virelizier JL, Fiers W (1985) Interferons as macrophage activating factors. III. Preferential effect of interferon-γ on the interleukin 1 secretory potential of fresh or aged human monocytes. J Immunol 134: 2444–2448
3. Ascensao JL, Vercellotti HS, Jacob H, et al. (1984) Role of endothelial cells in human hematopoiesis: Modulation of mixed colony growth in vitro. Blood 63: 553–558
4. Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, et al. (1987) Expression and secretion of type ß transforming growth factor by activated human macrophages. Proc Natl Acad Sci USA 84: 6020- 6024
5. Babior BM, Curnutte JT, Kipnes RS (1975) Pyridine nucleotide-dependent superoxide production by a cell-free system from human granulocytes. J Clin Invest 56: 1035–1042
6. Bachwich PR, Chensue SW, Larrick JW, et al. (1986) Tumor necrosis factor stimulates interleukin 1 and prostaglandin E_2 production in resting macrophages. Biochem Biophys Res Commun 136: 94–101
7. Bagby GC, Dinarello CA, Wallace P, et al. (1986) Interleukin 1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating activity release by vascular endothelial cells. J Clin Invest 78: 1316–1323
8. Baissett G 1978 in: Illustrierte Geschichte der Medizin, Hrsg. Koellner Richard, Andreas & Andreas, Verlagsanstalt Vaduz, 1992, S. 179–299
9. Baldassare JJ, Kahn RA, Knipp MA, et al (1985) Reconstitution of platelet proteins into phospholipid vesicles: Functional proteoliposomes. J Clin Invest 75: 35–39
10. Barbul A, Sisto D, Rettura G, et al. (1982) Thymic inhibition of wound healing. Abrogation by adult thymectomy. J Surg Res 32: 338–342
11. Barnes RW, Thornhill B, Nix L, et al (1981) Prediction of amputation wound healing: Roles of Doppler ultrasound and digit plethysmography. Arch Surg 116: 80–83
12. Bennett JS, Vilaire G (1979) Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. J Clin Invest 64: 1393–1401
13. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al. (1986) Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. Nature 319: 516–518
14. Bevilacqua MP, Pober JJS, Wheeler ME, et al (1985) Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. J Clin Invest 76: 2003–2011
15. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al. (1986) Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: Characterization and comparison with the actions of interleukin 1. Proc Natl Acad Sci USA 83: 4533- 4537
16. Bickel M, Amstad P, Tsuda H, et al. (1987) Induction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by lipopolysaccharide and anti-immunoglobulin M-stimulated murine B cell lines. J Immunol 39: 2984–2988
17. Boraschi D, Censini S, Bartalini M, et al. (1984) Interferon inhibits prostaglandin biosynthesis in macrophages. Effects on arachidonic acid metabolism. J Immunol 132: 1987–1992
18. Boraschi D, Censini S, Bartalini M, et al. (1985) Regulation of arachidonic acid metabolism in macrophages by immune and nonimmune interferons. J Immunol 135: 502–508
19. Bussolino F, Breviaro F, Tetta C, et al (1986) Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in cultured human endothelial cells. J Clin Invest 77: 2027–2033
20. Canalis E (1986) Interleukin-1 has independent effects on DNA and collagen synthesis in cultures of rat calvariae. Endocrinology 118: 74–81
21. Cantarow WD, Cheung HT, Sundharadas G (1978) Effects of prostaglandins on the spreading, adhesion and migration of mouse peritoneal macrophages. Prostaglandins 16: 39–46
22. Carrico TJ, Mehrhof AI, Cohen IK (1984) Biology of wound healing. Surg Clin North Am 64: 721–733

23. Chenoweth DE, Hugli TE (1982) Demonstration of a specific receptor for human C5a anaphylatoxin on murine macrophages. J Exp Med 156: 68–78
24. Chiang TM, Mainardi CL, Seyer JM, et al (1980) Collagen platelet interaction. Type V (A-B) collagen induces platelet aggregation. J Lab Clin Med 95: 99–107
25. Collart MA, Belin D, Vassali JD, et al. (1986) Interferon enhances macrophage transcription of the tumor necrosis factor/cachectin, interleukin 1, and urokinase genes, which are controlled by short lived repressors. J Exp Med 164: 2113–2118
26. Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ (1972) Effects of protein depletion of colonic anastomoses. Surg Gynecol Obstet 134: 15–21
27. Dayer JM, Breard J, Chess L, et al. (1979) Participation of monocytes-macrophages and lymphocytes in the production of a factor that stimulates collagenase and prostaglandin release by rheumatoid synovial cells. J Clin Invest 64: 1386–1392
28. Dayer JM, Beutler B, Cerami A (1985) Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E_2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. J Exp Med 162: 2163–2167
29. Dejana E, Brevario F, Erroi A, et al: (1987) Modulation of endothelial cell function by different molecular species of interleukin-1. Blood 69: 695–699
30. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL (1982) Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growrth factor. J Clin Invest 69: 1046–1049
31. Deuel TF, Huang JS (1984) Platelet-derived growth factor. Structure, function and roles in normal and transformed cells. J Clin Invest 74: 669–676
32. De Waal Malefijt R, Abrams J, Bennett B, Figdor C, De Vries JE (1991b) IL-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J exp Med 174: 1209–1220
33. Diegelmann RF, Cohen IK, Kaplan AM (1981) The role of macrophages in wound repair: A review. Plast Reconstr Surg 68: 107–113
34. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, et al. (1986) Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces interleukin-1. J Exp Med 163: 2163–2167
35. Dore-Duffy P, Perry W, Kuo HH (1983) Interferon-mediated inhibition of prostaglandin synthesis in human mononuclear leukocytes. Cell Immunol 79: 232–239
36. Duncan MR, Bernan B (1985) Gamma interferon is the lymphokine and beta interferon the monokine responsible for inhibition of fibroblast collagen production and late but not early fibroblast proliferation. J Exp Med 162: 516–527
37. Ehrlich HP, Hunt TK (1968) Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. Ann Surg 167: 324–328
38. Ehrlich HP (1988) Wound closure: Evidence of cooperation between fibroblasts and collagen matrix. Eye 2: 149–157
39. Elias JA, Gustilo K, Baeder W, et al. (1987) Synergistic stimulation of fibroblast prostaglandin production by recombinant interleukin 1 and tumor necrosis factor. J Immunol 138: 3612–3816
40. Ezekowitz RAB, Bampton M, Gordon S (1983) Macrophage activation selectively enhances expression of Fc receptors for IgG2a. J Exp Med 157: 807–812
41. Farrar JJ, Benjamin WR, Hilfiker ML, et al. (1982) The biochemistry, biology, and role of interleukin 2 in the induction of cytotoxic T cell and antibody forming B cell responses. Immunol Rev 63: 129–166
42. Ford-Hutchinson AW (1981) Leukotriene B_4 and neutrophil function: A review. J R Soc Med 74: 831–833
43. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan B, et al (1972) Granulation tissue as a contractile organ. J Exp Med 135: 719–734
44. Gabbiani G, Runngger-Brandle E (1981) The fibroblast. In Glynn LE (ed): Tissue Repair and Regeneration. Amsterdam, Elsevier/North-Holland, pp 22–29
45. Gabig TG, Babior BM (1979) The O_2-forming oxidase responsible for the respiratory burst in human neutrophils: Properties of the solubilized enzyme. J Biol Chem 254: 970–9074
46. Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, et al (1985) Stimulation of the adherence of

neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci USA 82: 8667–8671

47. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, et al (1985) Natural peptide antibiotics of human neutrophils. J Clin Invest 76: 1427–1435
48. Gimbrone MA Jr, Brook AF, Schafer AI (1984) Leukotriene B_4 stimulates polymorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. J Clin Invest 74: 1552–1555
49. Grabstein KH, Urdal DL, Tushinski BJ, et al. (1986) Induction of macrophage tumoricidal activity by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Science 232: 506–508
50. Grotendorst GR, Chang T, Seppa HEJ, et al (1983) Platelet- derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. J Cell Physiol 113: 261–266
51. Grotendorst GR, Smale G, Pencer D (1989) Production of transforming growth factor-ß by human peripheral lood monocytes and neutrophils. J Cell Physiol 140: 396–402
52. Guyre PM, Morganelli PM, Miller R (1983) Recombinant immune interferon increases immunoglobulin G Fc receptors on cultured human mononuclear phagocytes. J Clin Invest 72: 393–397
53. Hajjar KA, Hajjar DP, Silverstein BL, et al. (1987) Tumor necrosis factor-mediated release of platelet-derived growth factor from cultured endothelial cells. J Exp Med 166: 235–245
54. Hancock WW, Pleau ME, Kobzik L (1988) Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor downregulation expression of IL-2 receptor on human mononuclear phagocytes by induction of prostaglandine. J Immunol 140: 3021–3025
55. Helle M, Brakenhoff JPJ, DeGroot ER, et al. (1988) Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities. Eur J Immunol 18: 957–959
56. Herrmann F, Cannistra SA, Levine H, et al. (1985) Expression of interleukin 2 receptors and binding of interleukin 2 by gamma interferon-induced human leukemic and normal monocytic cells. J Exp Med 162: 1111–1116
57. Holter W, Grunow R, Stockinger H, et al. (1986) Recombinant interferon-γ induces interleukin 2 receptors on human peripheral blood monocytes. J Immunol 136: 2171–2175
58. Holzheimer RG, Molloy RG, O'Riordain D, Mendez MV, Curley P, Collins K, Nestor M, Saporoschetz I, Mannick JA, Rodrick ML (1995) Longterm Immunotherapeutic Intervention with Pentoxifylline in a Mouse Infection Model. J Trauma, in press
59. Holzheimer RG, Molloy RG, Mendez MV, O'Riordain D, Curley P, Nestor M, Collins K, Saporoschetz I, Mannick JA, Rodrick ML (1995) Multiple organ failure may be influenced by macrophage hypoactivation as well as hyperactivation – importance of the double hit. Eur J Surg, in press
60. Hoover RL, Briggs RT, Karnovsky MJ (1978) The adhesive interaction between polymorphonuclear leukocytes and endothelial cells in vitro. Cell 14: 423–428
61. Houssiau FA, Coulie PG, Olive D, et al. (1988) Synergistic activation of human T cells by interleukin 1 and interleukin 6. Eur J Immunol 18: 653–656
62. Ignotz RA, Massagué J (1987) Transforming growth factor-ß stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. J Biol Chem 261: 4337–4345
63. Irvin TT (1978) Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. Surg Gynecol Obstet 146: 33–37
64. Jackson DS (1977) Development of fibrosis. Cell proliferation and collagen biosynthesis. Ann Rheum Dis (Suppl) 36: 2–4
65. Jaffe EA, Hoyer LW, Nachman RL (1974) Synthesis of von Willebrand factor by cultured human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 71: 1906–1909
66. Jaffe EA (1988) Endothelial cells. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York, Raven Press, pp 559–576

67. Janoff A (1985) Elastase in tissue injury. Ann rev Med 36: 207- 216
68. Janoff A, Scherer J (1968) Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. IX. Elatinolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med 128: 1137–1155
69. Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J (1984) Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. J Clin Invest 74. 1112–1116
70. Koury MJ, Pragnell IB (1982) Retroviruses induce granulocyte-macrophage colony-stimulating activity in fibroblasts. Nature 299: 638–640
71. Koury MJ, Balmain A, Pragnell IB (1983) Induction of granulocyte-macrophage colony-stimulating activity in mouse skin by inflammatory agents and tumor promoters. EMBO J 2: 1877–1882
72. Kunkel SL, Chensue SW (1985) Arachidonic acid metabolites regulate interleukin-1 production. Biochem Biophys Res Commun 128: 892–897
73. Lawrence MB, Springer TA (1991) Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. Cell 65: 859–873
74. Lawrence WT, Norton JA, Sporn MB, et al. (1986) The reversal of an Adriamycin induced healing impariment with chemoattractants and growth factors. Ann Surg 203: 142–147
75. Lazarus GS, Brown RS, Daniels JR, et al (1968) Human granulocyte collagenase. Science 159: 1483–1485
76. Legrand YJ, Fauvel F, Arbeille B, et al (1986) Activation of platelets by microfibrils and collagen. A comparative study. Lab Invest 54: 566–573
77. Levenson SM, Geever EF, Crowley LV, et al (1965) The healing of rat skin wounds. Ann Surg 161: 293–308
78. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, et al. (1986) Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. Am J Pathol 124: 179–186
79. Luger TA, Smolen JS, Chused TM, et al. (1982) Human lymphocytes with either the OKT4 or OKT8 phenotype produce interleukin 2 in culture. J Clin Invest 70: 470–473
80. Madden JW, Peacock EE (1968) Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery 64: 288–294
81. Malech HL (1988) Phagocytic cells: Egress from marrow and diapedesis. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York, Raven Press, pp 297–308
82. Marinkovic S, Jahreis GP, Wong GG, et al. (1989) IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo. J Immunol 142: 808–812
83. Marquardt H, Hunkapillar MW, Hood LE, et al. (1984) Rat transforming growth factor type I: Structure and relation to epidermal growth factor. Science 223: 1079–1082
84. Matsushima K, Morishita K, Yoshimura T, et al. (1988) Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. J Exp Med 167: 1883–1893
85. May LT, Helfgott DC, Seghat PB (1986) Anti-ß-interferon antibodies inhibit the increased expression of HLA-B7 mRNA in tumor necrosis factor-treated human fibroblasts: Structural studies of the ß2 interferon involved. Proc Natl Acad Sci USA 83: 8957–8961
86. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM (1986) Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. Proc Natl Acad Sci USA 83: 2204–2208
87. Meyer D, Baumgartner HR (1983) Role of von Willebrand factor in platelet adhesion to the subendothelium. Br J Haematol 54: 1–9
88. Moore RN, Urbaschek R, Wahl LM, et al (1979) Prostaglandin regulation of colony-stimulating factor production by lipopolysaccharide-stimulated murine leukocytes. Infect Immun 26: 408–414

89. Moqbel R, Sass-Kuhn SP, Goetzl EJ, et al (1983) Enhancement of neutrophil- and eosinophil-mediated complement-dependent killing of schistosomula of Schistosoma mansoni in vitro by leukotriene B4. Clin Exp Immunol 52: 519–527
90. Nakamura M, Baxter CR, Masters BSS (1981) Simultaneous demonstration of phagocytosis-connected oxygen consumption and corresponding NAD(P)H oxidase activity: Direct evidence for NADPH as the predominant electron donor to oxygen in phagocytizing human neutrophils. Biochem Biophys Res Commun 98: 743–751
91. Nathan C, Yoshida R (1989) Cytokines: Interferon-γ. In Gallin JI, Goldstein IN, Snyderman R: Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York, Raven Press, pp 229–251
92. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, et al. (1983) Identification of interferon-γ as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. J Exp Med 158: 670–689
93. Nawroth PP, Stern DM (1986) Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. J Exp Med 163: 740–745
94. Nawroth PP, Bank I, Handley D, et al. (1986) Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. J Exp Med 163: 1363–1375
95. Nedwin GE, Svedersky LP, Bringman TS, et al. (1985) Effect of interleukin 2, interferon-gamma, and mitogens on the production of tumor necrosis factors alpha and beta. J Immunol 135: 2492- 2497
96. Odeberg H, Olsson I, Venge P (1975) Antibacterial cationic proteins of human granulocytes. J Clin Invest 56: 1118–1124
97. Ohura K, Katona IM, Wahl LM, et al (1987) Co-expression of chemotactic ligand receptors on human peripheral blood monocytes. J Immunol 138: 2633–2639
98. Parker CW (1984) Mediators: Release and function. In Paul WE (ed) Fundamental Immunology. New York, Raven Press, 1984, pp 697–747
99. Perussia B, Dayton ET, Lazarus R, et al. (1983) Immune interferon induces the receptor for monomeric IgG1 on human monocytic and myeloid cells. J Exp Med 158: 1092–1113
100. Pessa ME, Kirby KI, Copeland EM (1987) Growth factors and determinants of wound repair. J Surg Res 42: 207–217
101. Pidard D, Montgomery RR, Bennett JS, et al (1983) Interaction of AP-2, a monoclonal antibody specific for the human platelet glycoprotein IIb-IIIa complex, with intact platelets. J Biol Chem 258: 12582–12586
102. Pohlman TH, Stanness KA, Beatty PG, et al (1986) An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1, and tumor necrosis factor-α increases neutrophil adherence by a CDα18-dependent mechanism. J Immunol 136: 4548-4553
103. Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM (1984) Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. Proc Narl Acad Sci USA 81: 3534–3538
104. Rachmilewitz D, Karmeli F, Panet A (1985) Interferon inhibits prostaglandin E_2 synthesis and stimulates (2'-5') oligoadenylate synthetase activity in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. J Interferon Res 5: 629–635
105. Raghow R, Postlethwaite AE, Keski-Oja J, et al. (1987) Transforming growth factor-ß increases steady state levels of type 1 procollagen and fibronectin messenger RNAs posttranscriptionally in cultured human dermal fibroblasts. J Clin Invest 79: 1285–1288
106. Rampart M, Van Damme J, Zonnekeyn L, et al. (1989) Granulocyte chemotactic protein/interleukin-8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin. Am J Pathol 135: 21–25
107. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, et al. (1988) Wound macrophages express TGF-α and other growth factors in vivo: Analysis by mRNA phenotyping. Science 241: 708–712

108. Razin E, Bauminger S, Globerson A (1978) Effect of prostaglandins on phagocytosis of sheep erythrocytes by mouse peritoneal macrophages. J Reticuloendothel Soc 23: 237–242
109. Roberts AB, Sporn MR, Assoian RK, et al (1986) Transforming growth factor type ß: Rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 83: 4167–4171
110. Roberts AB, Sporn MB (1990) The transforming growth factor-betas. In Sporn MB, Roberts AB (eds): Peptide Growth Factors and Their Receptors, vol 1, Heidelberg, Springer-Verlag, pp 425–472
111. Rola-Pleszczynski M (1985) Immunoregulation by leukotrienes and other lipoxygenase metabolites. Immunol Today 6: 302–307
112. Rola-Pleszczynski M, Gagnon L, Sirois P (1983) Leukotriene B_4 augments human natural cytotoxic cell activity. Biochem Biophys Res Commun 113: 531–533
113. Rola-Pleszczynski M, Gagnon L, Sirois P (1984) Natural cytotoxic cell activity enhanced by leukotrienes (LT) A_4 and B_4, but not by steroisomers of LTB_4 or HETEs. Prostaglandins Leukotrienes Med 13: 113–117
114. Rossi F, Zatti M (1964) Biochemical aspects of phagocytosis in polymorphonuclear leukocytes: NADH and NADPH oxidation by the granules of restin and phagocytizing cells. Experientia 20: 21-23
115. Rossi V, Breviario F, Ghezzi P, Dejana E, et al. (1985) Interleukin-1 induces protacyclin in vascular cells. Science 229: 1174–1176
116. Ruberg RL (1984) Role of nutrition in wound healing. Surg Clin North Am 64: 705–714
117. Saklatvala J (1986) Tumor necrosis factor α stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. Nature 322: 547–549
118. Sandberg N (1964) Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. Acta Chir Scand 127: 446-455
119. Schilling JA (1976) Wound healing. Surg Clin North Am 56: 859-874
120. Schleimer RP, Rutledge BK (1986) Cultured human vscular endothelial cells acquire adhesiveness for neturophils after stimulation with interleukin 1, endotoxin, and tumor-promotin phorbol diesters. J Immunol 136: 649–654
121. Schmidt JA, Mizel SB, Cohen D, et al. (1982) Interleukin 1, a potential regulator of fibroblast proliferation. J Immunol 128: 2177–2182
122. Schnyder J, Payne T, Dinarello CA (1987) Human monocyte or recombinant interleukin-1s are specific for the secretion of a metalloproteinase from chondrocytes. J Immunol 138: 496–503
123. Schreiber AB, Winkler ME, Derynck R (1987) Transforming growth factor-α: A more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. Science 232: 1250–1253
124. Schultz GS, White M, Mitchell R, et al. (1987) Epithelial wound healing by transforming growth factor-α and vaccinia growth factor. Science 235: 350–352
125. Selsted ME, Harwig SSL, Ganz T, et al (1985) Primary structures of three human neutrophil defensins. J Clin Invest 76: 1436–1439
126. Seppa HEJ, Grotendorst GR, Seppa SI, et al. (1982) The platelet-derived growth factor is a chemoattractant for fibroblasts. J Cell Biol 92: 584–588
127. Shimokado K, Raines EW, Madtes DK, et al. (1985) A significant part of macrophage-derived growth factor consists of at least two forms of PDGF. Cell 43: 277–286
128. Sklar A, Jesaitis AJ, Painter RG (1984) The neutrophil N-formyl peptide receptor: Dynamics of ligand-receptor interaction and their relationship to cellular responses. Contemp Top Immunobiol 14: 29–82
129. Smith RCP, Lackie JM, Wilkinson PC (1979) The effects of chemotactic factors on the adhesiveness of rabbit neutrophil granulocytes. Exp Cell Res 122: 169–177
130. Smith PD, Lamerson CL, Wahl SM (1989) Granulocyte-macrophage col-

ony-stimulating factor augmentation of leukocyte effector cell function. J Cell Biochem 105: 137–141
131. Snyder DS, Beller DI, Unanue ER (1982) Prostaglandins modulate macrophage Ia expression. Nature 299: 163–165
132. Snyderman R, Uhing RJ (1988) Phagocytic cells: Stimulus-response coupling mechanisms. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York, Raven Press, pp 309–323
133. Sporn MB, Roberts AB, Shull JH, et al. (1983) Polypeptide transforming growth factors isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo. Science 219: 1329–1331
134. Steeg PS, Moore RN, Johnson M, et al. (1982) Regulation of murine macrophage Ia antigen expression by a lymphokine with immune interferon activity. J Exp Med 156: 1780–1793
135. Stephenson ML, Krane SM, Amento EP, et al. (1985) Immune interferon inhibits collagen synthesis by rheumatoid synovial cells associated with decreased levels of the procollagen mRNAs. FEBS Lett 180: 43–50
136. Stevenson TR, Mathes SJ (1988) Wound healing. In Miller TA, Rowlands BJ (eds): Physiologic Basis of Modern Surgical Care. St. Louis, CV Mosby, pp 1010–1013
137. Te Velde AA, Klomp JPG, Yard BA, et al (1988) Modulation of phenotypic and functional properties of human peripheral blood monocytes by IL-4. J Immunol 140: 1548–1554
138. Tenorio A, Jindrak K, Weiner M, et al (1976) Accelerated healing in infected wounds. surg Gynecol Obstet 142: 537–543
139. Thelen M, Peveri P, Kernen P, et al. (1988) Mechanism of neutrophil activation by NAF, a novel monocyte-derived peptide agonist. FASEB J 2: 2702–2706
140. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ (1987) Tumor necrosis factors α and β induce osteolastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. J Immunol 138: 775–779
141. Thorens B, Mermod JJ, Vassali P (1987) Phagocytosis and inflammatory stimuli induce GM-CSF mRNA in macrophages through posttranscriptional regulation. Cell 48: 671–679
142. Thurman GB, Braude IA, Gray PW, et al (1985) MIF-like activity of natural and recombinant human interferon-gamma and their neutralization by monoclonal antibody. J Immunol 135: 305–309
143. Tonnesen MG, Smedly LA, Henson PM (1984) Neutrophil-endothelial cell interactions: Modulation of neutrophil adhesiveness induced by complement fragments C5a and C5a des Arg and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine. J Clin Invest 74: 1581–1592
144. Tryggvason K, Oikarinen J, Viinikka L, et al (1981) Effects of laminin, proteoglycan and type IV collagen, components of basement membranes, on platelet aggregation. Biochem Biophys Res Commun 100: 233–239
145. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, et al. (1988) Deactivation of macrophages by transforming growth factor-β. Nature 334: 260–262
146. Van Epps DE, Chenoweth DE (1984) Analysis of the binding of fluorescent C5a and C3a to human peripheral blood leukocytes. J Immunol 132: 2862–2867
147. Von Andrian KH, Chambers JD, McEvoy, et al. (1991) Two-step model of leukocyte – endothelial cell interaction in inflammation: Distinct roles for LECAM-1 and the leukocyte β2 integrins in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 88: 7538–7542
148. Wahl LM, Wahl SM, Mergenhagen SE et al. (1974) Collagenase production by endotoxin activated macrophages. Proc Natl Acad Sci USA 71: 3598–3601
149. Wahl LM, Wahl SM, Mergenhagen SE, et al. (1975) Collagenase production by lymphokine-activated macrophages. Science 187: 261–263
150. Wahl LM, Olsen CE, Sandberg AL, et al. (1977) Prostaglandin regulation of macrophage collagenase production. Proc Natl Acad Sci USA 74: 4955–4958
151. Wahl SM, McCartney-Francis N, Hunt DA, et al. (1987) Monocyte interleukin 2

receptor gene expression and interleukin 2 augmentation of microbicidal activity. J Immunol 139: 1342–1347
152. Wahl SM, Hunt DA, Wong HL, et al. (1988) Transforming growth factor-ß is a potent immunosupressive agent that inhibits IL-1- dependent lymphocyte proliferation. J Immunol 140: 3026–3032
153. Wahl LM und Wahl SM (1992) in: Wound healing. Cohen, Diegelmann, Lindblad (eds) Saunders Company, pp 40–60
154. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD (1986) A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during inflammatory response and wound healing. J Theor Biol 119: 219–234
155. Weiss SJ, Klein R, Slivka A (1982) Chlorination of taurine by human neutrophils: Evidence for hypochlorous acid generation. J Clin Invest 70: 598–607
156. Weiss J, Olsson I (1987) Cellular and subcellular localization of the bactericidal/permeability-increasing protein of neutrophils. Blood 69: 652–659
157. Weksler BB (1988) Platelets. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. New York, Raven Press, pp 543–557
158. Wiseman DM, Polverini PJ, Kamp DW, et al. (1988) Transforming growth factor-beta (TGF-ß) is chemotactic for human monocytes and induces their expression of angiogenic activity. Biochem Biophys Res Commun 157: 793–800
159. Wright DG, Gallin JI (1979) Secretory responses of human neutrophils: exocytosis of specific (secondary) granules by human neutrophils during adherence in vitro and during exudation in vivo. J Immunol 123: 285–294
160. Zilberstein A, Ruggieri R, Korn JH, et al. (1986) Structure and expression of cDNA and genes for human interferon beta 2, a distinct species inducible by growth-stimulating cytokines. EMBO J 5: 2529–2537

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Qualitätssicherung und Standardisierung der Wundbehandlung:
Symposiumsbericht; mit 34 Tabellen / hrsg. von H. D. Saeger.
– Heidelberg; Leipzig: Barth, 1995
(Erkrankungen des Kolon, Rektum, Anus – Wunde und Wundbehandlung; Bd. 3) ISBN 3-335-00428-0
NE: Saeger, Hans-Detlev [Hrsg.]; GT

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 1995 Barth Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg · Leipzig
Alle Rechte vorbehalten
Gesamtherstellung: pagina media gmbh, 69502 Hemsbach/Bergstraße
Printed in Germany

ISBN 3-335-00428-0