

K. Kaehn

Entzündungsreaktionen des Endothels und chronische Wunden

Inflammatory Responses of Endothelium and Chronic Wounds

ZUSAMMENFASSUNG

Sauerstoffmangel und Wiederdurchblutung lösen eine Reihe von metabolischen Veränderungen aus, die letztlich zum Zelltod und zum Untergang von Gewebe führen. Die Interaktion zwischen Granulozyten und Endothelzellen, die Bildung von toxischen Sauerstoffverbindungen und die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und vasoaktiven Substanzen sind dabei von entscheidender Bedeutung. In den Gefäßen der Mikrozirkulation kommt es zu einer Ansammlung von Granulozyten. Die Durchblutung wird gestört oder vollständig blockieren und im Gewebe schädigen toxische Sauerstoffverbindungen sowohl Zellen wie extrazelluläre Matrix. Diese Vorgänge wurden in der Vergangenheit intensiv untersucht, weil sie als Ursache für den Organverlust nach Transplantation und Multiorganversagen nach Schockzuständen erkannt wurden. Die Bedeutung dieser Prozesse für die Entstehung und Chronifizierung von Wunden wird diskutiert.

SCHLÜSSELWÖRTER

Entzündungsmediatoren, Reperfusionsschaden, toxische Sauerstoffverbindungen, Wundbelag

SUMMARY

Ischaemia and reperfusion initiate several metabolic events that lead to cell death and tissue damage. The interaction of granulocytes and endothelial cells, the generation of toxic oxygen compounds and the release of pro-inflammatory and vasoactive substances, are intimately linked with these processes. Granulocyte accumulation in the microvasculature inhibits circulation, toxic oxygen compounds damage cells as well as extracellular matrix. In the past, these occurrences were intensively studied and were recognized as the major cause for organ failure after transplantation and multi-organ-failure after shock. Here we discuss the significance of these processes for wound formation and chronification.

KEYWORDS

Pro-inflammatory mediators, reperfusion-injury, toxic oxygen species, wound incrustation

Einleitung

Zahlreiche Untersuchungen zwischen 1985 und 1995 haben die Vorstellung widerlegt, das Endothel sei bloß eine die Gefäße auskleidende Tapete; es erwies sich vielmehr als eine höchst komplexe Schnittstelle zwischen Blut und Gewebe. Pathophysiologische Veränderungen am Endothel spielen eine wesentliche Rolle bei sklerosierenden Prozessen in Gefäßwänden und bei Durchblutungsstörungen in der Mikrozirkulation. Letztere sind Ursache für akutes Organversagen, den Reperfusionsschaden und die Entstehung und Chronifizierung von Wunden.

Sauerstoffmangel (Ischämie) und Entzündungsmediatoren lösen Aktivierungsreaktionen in Endothelzellen aus. Anhaltende Ischämie führt zur Azidose und schließlich zu Nekrosen. Klinische und experimentelle Studien an intraoperativ abgeklemmten (Herz- und Leberchirurgie) oder konservierten Organen (Transplantationschirurgie) haben gezeigt, dass Sauerstoffmangel im Gewebe metabolische Veränderungen hervorruft, die bei plötzlicher Wiederdurchblutung (Reperfusion) oxidativen Stress auslösen, der die Durchblutung stört und das Gewebe schädigt. Auf der Oberfläche von Endothelzellen kommt es zur massiven Expression von Anker-molekülen für Leukozyten und in der Folge zur Verstopfung von Gefäßen in der Mikrozirkulation (no reflow phenomenon); im Gewebe werden Zellen und Grundsubstanz durch toxische Sauerstoffverbindungen zerstört (Reperfusionsschaden) [5]. So wird ischämisches Gewebe doppelt geschädigt: In der ersten Phase durch Sauerstoffmangel und in der zweiten Phase paradoxerweise durch die Wiederdurchblutung, mit der dieser Mangel aufgehoben wird. Die Interaktion zwischen Granulozyten und Endothel ist auch

für schwere Verbrennungen, Polytrauma und Schock beschrieben. Die Störung der Durchblutung in der Mikrozirkulation kann hier so weit gehen, dass akutes Organversagen resultiert [13]. Bei chronischen Wunden ist die Bildung von Granulationsgewebe massiv gestört, weil u. a. die Wundränder schlecht durchblutet sind. Die Ursache dafür ist der Wundbelag. Im Wundbelag kommt es permanent zu Entzündungsreaktionen und zur Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren. Kolonisierte Wunden unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht grundsätzlich von infizierten Wunden, nur die Quantität der Reaktionen und Mediatoren ist geringer.

In der Wundheilung ist die Bedeutung der Mikrozirkulation für die Wunde zwar unumstritten, doch wird die Rolle der Endothelfunktion und der Entzündungsmediatoren nur wenig untersucht. Lediglich drei Beiträge im Sonderheft des letztjährigen Kongresses der DGfW behandeln diesen Themenkreis [4, 6, 9]. Der vorliegende Artikel fasst Ergebnisse aus klinischen und experimentellen Studien zur Funktion des Endothels knapp zusammen und diskutiert die Relevanz des Reperfusionsschadens und der Entzündungsmediatoren für die Entstehung und Heilung von chronischen Wunden.

Mikrozirkulation

Die Endäste des arteriellen Gefäßbaumes werden als Arteriolen bezeichnet; sie regulieren durch Veränderung ihres Lumens (Öffnungsquerschnitt) die Durchblutung des nachgeschalteten Kapillarbettes. Die Wand der Kapillargefäße besteht lediglich aus der Endothelzellschicht und der zugehörigen Basalmembran. Nach außen aufgelagert sind ein Netz aus retikulären Fasern und verein-

Dr. rer. nat. Kurt Kaehn

K2 Hygiene-Dienstleistungen
Haidstraße 48, 63741 Aschaffenburg
E-Mail: k2-hygiene@t-online.de

Übersichtsarbeit

zelte Bindegewebszellen (Perizyten). Die dünnsten Kapillaren haben mit etwa 6 µm einen kleineren Durchmesser als Erythrozyten (7–8 µm) und Leukozyten (6–20 µm). Die Kapillaren gehen allmählich in die postkapillären Venolen über, die Perizyten werden zahlreicher und schließlich durch glatte Muskelzellen ersetzt (Tab. 1). Die postkapillären Venolen sammeln das venöse Blut der Kapillaren und führen es den Venen zu. Etwa ein Zehntel des Blutvolumens befindet sich in postkapillären Venolen.

Kleine Kapillaren stellen für Erythrozyten und Leukozyten einen erheblichen Reibungswiderstand dar. Erythrozyten sind elastisch; sie nehmen eine Fallschirmform an, um zu passieren. Leukozyten sind dagegen recht rigide (steif); sie brauchen etwas Zeit, um sich aktiv zu verformen und dann in engem Kontakt zur Gefäßwand die Kapillare zu durchwandern. Es wird angenommen, dass zu einem gegebenen Zeitpunkt im normal Gesunden die Hälfte der Kapillaren durch Leukozyten verlegt ist.

Das Endothel der Kapillaren ist die Schnittstelle zwischen Blut und Gewebe; es reguliert die Gefäßpermeabilität, kontrolliert die Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten und bildet vasoaktive (Stickstoffmonoxid NO, das Peptid ET-1) und antiadhäsive (Prostazyklin, platelet activating factor) Substanzen.

Ischämie

Die wesentlichen pathologischen Veränderungen von ischämischem Gewebe lassen sich unter den Begriffen Azidose, Akkumulation von Hypoxanthin und Invasion neutrophiler Granulozyten beschreiben.

Sauerstoffmangel zwingt die Zellen zur Umstellung ihrer Energieversorgung von Atmung auf Gärung. Die entstehende Milchsäure lässt den pH-Wert absinken (Azidose), und es kommt zu irreversiblen Schäden. Hält dieser Zustand an, sind Untergang von Gewebe, Nekrosen und Wundbildung die Folgen (Tab. 2).

Im ischämischen Gewebe werden aber auch Voraussetzungen für oxidativen

Tabelle 1
Die Mikrozirkulation beim Gesunden.

Parameter	präkapilläre Arteriolen	Kapillarnetz	postkapilläre Venolen
Wandaufbau	Endothel (Elastica interna) Muskelzellschicht	Endothel einzelne Perizyten	Endothel lückenhafte Auflage von Perizyten und Muskelzellen
Durchmesser [µm]	10–30	6–20	10–50
Anzahl [Millionen]	160	5.000	500
Blutdruck [mm Hg]	regulieren Zufluss	30–15	15 und weniger
relativer Blutfluss	100 %	5 %	≤ 1 %

Tabelle 2
Gewebeschäden durch Ischämie.

Schäden	Folgen
Stop aller oxidativen Stoffwechselreaktionen (Zellatmung) und damit Leerung der Energiespeicher	ATP wird abgebaut, AMP akkumuliert im Gewebe
Ionenpumpen der Zellmembran versagen	Na ⁺ -Retention und Schwellung der Zellen
Umstellung auf anaeroben Stoffwechsel	pH-Wert steigt, Azidose, zelluläre Dysfunktion
Membranpermeabilität steigt unkontrolliert an	Austritt von Ca ⁺⁺ und K ⁺ , Schädigung ist jetzt irreversibel
Freisetzung von Lysosomen (Verdauungsvakuolen)	Selbstverdauung und Nekrosen

ATP: Adenosintriphosphat, AMP: Adenosinmonophosphat, Na: Natrium, K: Kalium, Ca: Kalzium.

Stress nach erneuter Sauerstoffzufuhr geschaffen. Dabei spielen Enzyme, die Elektronen transportieren und toxische Sauerstoffverbindungen produzieren, eine entscheidende Rolle: Xanthinoxidase ist ein Enzym des Purinabbaus und kommt in Gewebe- und Endothelzellen vor; NADPH (Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat) -Oxidase und Myeloperoxidase sind Enzyme aus neutrophilen Granulozyten.

Xanthinoxidase überführt Hypoxanthin, ein Zwischenprodukt des Purinabbaus, in Xanthin und anschließend das Xanthin in Harnsäure (Hypoxanthin → Xanthin → Harnsäure). Beide Reaktionen lassen sich medikamentös durch Allopurinol kompetitiv hemmen, wenn der Harnsäurespiegel im Blut zu hoch ist. Auch fehlender Sauerstoff stoppt beide Reaktionen, und der Purinabbau wird auf der Stufe des Hypoxanthins angehalten [12]. Der Hypoxanthin-Stau wächst durch Zuflüsse aus dem

physiologischen Purinabbau und aus dem pathologischen Zusammenbruch der Energieversorgung der Zellen. Der normale Zellstoffwechsel läuft in ischämischen Geweben solange weiter, bis der Energieträger der Zellen, das Adenosintriphosphat (ATP), verbraucht ist. Adenosinmonophosphat (AMP), das energiearme Abbauprodukt von ATP, kann nicht mehr zum energiereichen ATP regeneriert werden, weil auch die Atmungskette bei Sauerstoffmangel blockiert ist. Statt dessen wird das AMP (ein Purinkörper) in den Weg des Purinabbaus geleitet und in Hypoxanthin umgewandelt (Abb.1).

Parallel zum Anstieg der Hypoxanthinkonzentration kommt es innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der Ischämie zur Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in das ischämische Gewebe [7,14]. Der Sauerstoffmangel führt zu einer Absenkung der Spiegel antiadhäsiver Substanzen an den Endothelien der

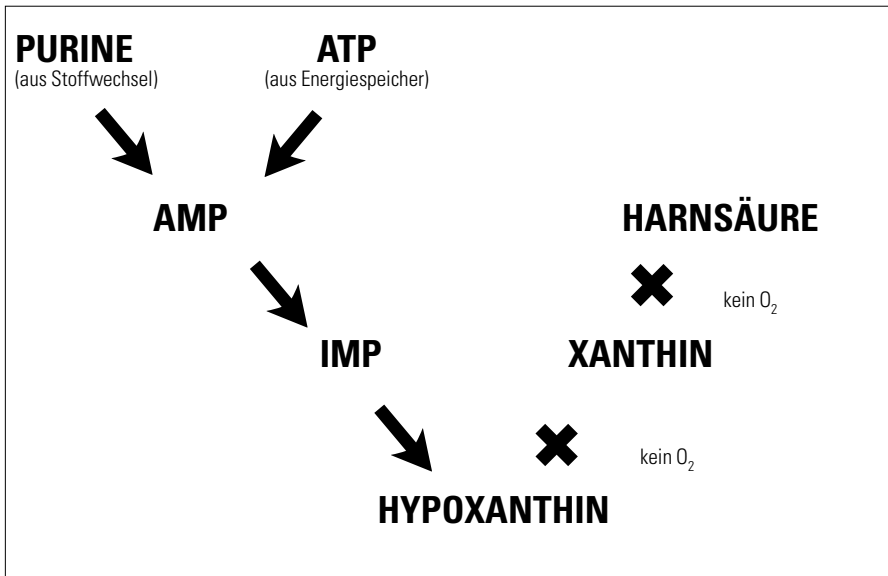


Abbildung 1

Akkumulation von Hypoxanthin unter Ischämie. Purine werden über das Zwischenprodukt Hypoxanthin zu Harnsäure abgebaut. Das Enzym Xanthinoxidase bewerkstelligt in zwei Schritten den Umbau von Hypoxanthin in Harnsäure. Beide Schritte benötigen Sauerstoff. Wenn der Sauerstoff fehlt, ist die Xanthinoxidase inaktiv. AT(M)P: Adenosin (Mono) phosphat, IMP: Inosinmonophosphat.

Mikrozirkulation und begünstigt dadurch die Adhäsion und Diapedese von neutrophilen Granulozyten [2, 8].

Reperfusionsschaden 1 - direkte Gewebeschäden

Oxidativer Stress entsteht bei der Reperfusion durch die überschießende Aktivität der Elektronentransporter. Der vorhandene Überschuss an Hypoxanthin wird

Tabelle 3

Toxische Sauerstoffverbindungen nach Reperfusion und „oxidative burst“.

Xanthinoxidase	
Hauptreaktion	$R_1-CH=R_2 + O_2 + H_2O \rightarrow R_1-COH=R_2 + H_2O_2$
Nebenreaktion ¹	$FADH_2 + 2 O_2 \rightarrow FAD + 2 H^+ + 2 O_2^-$
Radikalbildung ² , katalysiert durch Metallionen (Eisen)	$H_2O_2 \rightarrow 2 \cdot OH$ $O_2^- + 2 H_2O \rightarrow 3 \cdot OH + OH^-$
„oxidative burst“, beteiligte Enzyme	Chemische Reaktion
NADPH-Oxidase	$NADPH + 2 O_2 \rightarrow NADP^+ + H^+ + 2 O_2^-$
Superoxiddismutase	$2 O_2^- + 2 H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$
Myeloperoxidase	$H_2O_2 + Cl^- \rightarrow HOCl + OH^-$

FAD: Flavinadenindinukleotid, NADPH: Nikotinsäureamid-Adenin nucleotidphosphat, H₂O₂: Wasserstoffperoxid, O₂⁻: Superoxidanion, $\cdot OH$: Hydroxylradikal (neutral)¹, Cl: Chlor, HOCl: hypochlorige Säure.

¹Radikale sind Verbindungen mit einem freien, ungepaarten Elektron (symbolisiert durch einen Punkt).

²Alle Elektronentransporter reduzieren in einer Nebenreaktion Sauerstoff zum Superoxidanion. Die Mengen sind normalerweise gering und werden von Superoxiddismutase entgiftet.

von der Xanthinoxidase jetzt mit hoher Geschwindigkeit zu Xanthin und Harnsäure umgesetzt. Die enzymatische Funktion der Xanthinoxidase besteht formal in der Einfügung eines Sauerstoffatoms in eine Kohlenstoff-Wasserstoff Bindung (C-H → C-O-H). Für diese Reaktion wird Sauerstoff (O₂) benötigt; als Abfallprodukt entsteht Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und als Nebenprodukt negativ geladener Sauerstoff, das Superoxidanion (O₂⁻). Auch die neutrophilen Granulozyten produzieren ein Maximum an Superoxidanionen („oxidative burst“) und verbrauchen dazu bis zu 70 % des aufgenommenen Sauerstoffs [1]. Dieser „oxidative burst“ kann mehrere Stunden anhalten [3]. Die NADPH-Oxidase reduziert Sauerstoff direkt zum Superoxidanion. Daraus entstehen in Folgereaktionen die starken Oxidationsmittel Wasserstoffperoxid und hypochlorige Säure (HOCl) (Tab. 3); letztere vermag Gewebe aufzulösen.

Bei plötzlicher Sauerstoffzufuhr nach Ischämie kommt es zu einer Anflutung von toxischen Sauerstoffverbindungen (toxic oxygen species, TOS), die von den Entgiftungsenzymen Superoxiddismutase (SOD) und Katalase nicht mehr vollständig neutralisiert werden können. Die TOS oxidieren organische Substanzen schnell und unspezifisch (Tab. 4); die Molekülstruktur wird aufgebrochen, und es werden Hydroxylgruppen (-OH) angefügt. Die Veränderungen können so gravierend sein, dass „fremde“ Oberflächen entstehen, die immunologische Entzündungsreaktionen auslösen. In Endothelzellen wird zusätzlich eine Isoform der leukozytären NADPH-Oxidase vermutet, die zusammen mit der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthetase an der Bildung vaskulärer TOS beteiligt ist.

Typische, unmittelbar durch Oxidationsprozesse hervorgerufene Schäden im Gewebe sind:

- Steigerung der Durchlässigkeit der Zellmembran durch die Oxidation von Membranlipiden.
- Verhinderung der Zellteilung und Eiweißsynthese durch die Oxidation von Nukleinsäuren in DNS und RNS (Strangbrüche und Störung der Basenpaarung).

- Lockerung von Grundsubstanz durch Zerstörung von Kollagen und elastischen Fasern.
- Ödembildung durch gesteigerte Gefäßpermeabilität.

Reperfusionsschaden 2 - Endothelaktivierung

Am Endothel kommt es durch Superoxidanionen zu Aktivierungsreaktionen mit nachfolgender Störung der Mikro-zirkulation. Superoxidanionen lösen die Freisetzung und Neusynthese von Selektinen aus [5,11], die auf der Oberfläche der Endothelzellen exprimiert werden. Aus aktivierten Granulozyten freigesetzte Entzündungsmediatoren (Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1, Histamin) verstärken diese Prozesse am Endothel. Selektine sind Adhäsionsmoleküle, die den Kontakt zwischen Zellen vermitteln. An den Mikrovilli der Granulozyten sind konstitutiv (d. h. ständig vorkommend) Muzine verankert. Das sind langgestreckte Proteine mit vielen Seitenketten aus identischen Zuckermolekülen (Sialyl Lewis, ein Polylaktosaminderivat), die an die Lektindomäne der Selektine locker binden. Durch diesen Selektin-Mucin-Kontakt wird die Strömungsgeschwindigkeit der Granulozyten etwa um den Faktor 100 verlangsamt: man spricht von einem Rollen der Granulozyten an der Gefäßwand. Das Rollen ist die erste Phase der sogenannten Adhäsionskaskade. In den folgenden Phasen wird die Bindung verstärkt, die Granulozyten kommen zur Ruhe, flachen sich ab und durchwandern schließlich aktiv das Endothel. Jede einzelne Phase ist durch spezielle Adhäsionsmoleküle auf den Zellmembranen charakterisiert [5].

Die überschießende Expression von Selektinen nach Ischämie und Wiederdurchblutung führt zu einer massiven Ansammlung von Granulozyten in den Gefäßen der Mikro-zirkulation. Der Blutfluss wird behindert bzw. kommt an einigen Stellen ganz zum Erliegen, und der Gewebeschaden wird fokal vergrößert. Neutrophile Granulozyten nutzen den zu

Tabelle 4

Biologische Wirkung toxischer Sauerstoffverbindungen. Abkürzungen siehe Tabelle 3.

	Wasserstoffperoxid H_2O_2	Hydroxylradikal OH^*	hypochlorige Säure $HOCl$
Wirkung	starkes Oxidationsmittel, inaktiviert und zerstört zahlreiche Gewebebausteine	extrem reaktiv und aggressiv, zerstört Gewebe	starkes Oxidationsmittel, löst Gewebe vollständig auf, wenn der pH-Wert sinkt, steigt die Wirksamkeit
Entstehung und Entgiftung	Abfallprodukt bei enzymatischen Reaktionen (Oxidasen), wird durch Katalase entgiftet	bei Überschuss von Superoxidanionen und/oder Wasserstoffperoxid, es gibt keine Entgiftungsreaktion	wird von Neutrophilen und Makrophagen gebildet, es gibt keine Entgiftungsreaktion

Beginn der Reperfusion verfügbaren Sauerstoff zu „Frustrationen“. Sie waren unter Ischämie ins Gewebe eingewandert, haben keinen bakteriellen Entzündungsherd gefunden und lösen den „oxidative burst“ ersatzweise beim Kontakt mit chemisch verändertem Gewebematerial aus. Dabei kommt es auch im Gewebe zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Die Beteiligung von neutrophilen Granulozyten am Reperfusionsschaden zeigte sich im Tiermodell. Der Gewebeschaden nach 4 Stunden Ischämie war geringer als nach 3 Stunden Ischämie und einer Stunde Reperfusion [14].

Wundbelag und Endothelaktivierung

Der Wundbelag besteht aus Zelltrümmern und zerstörter Grundsubstanz (Detritus), nekrotischem Material, Fibrinbelägen und ist mit eiweiß- und zellreichem Exsudat aus undichten Kapillaren durchfeuchtet. Er bietet reichlich artifizielle Oberflächen, die permanent Aktivierungsvorgänge in Granulozyten und an Gerinnungsfaktoren auslösen. Zusätzlich ist jede chronische Wunde von Hautkeimen besiedelt, die selbst oder deren Stoffwechselprodukte mit Granulozyten in Kontakt kommen und immunologische Abwehrreaktionen hervorrufen. Dabei kommt es zur Freisetzung von Interleukin-1, Interferon- γ , Tumornekrosefaktor- α , Lipopolysac-

charid u. a. Dieser Cocktail aus Entzündungsmediatoren erreicht durch Diffusion die Wundränder und die dort vorhandenen Gefäße. Deren Endothel ist der permanenten Wirkung dieser Substanzen ausgesetzt und reagiert mit einer mehr oder weniger ausgeprägten chronischen Entzündungsreaktion. Dies hat nicht nur die Verlegung von Kapillaren zur Folge, es kommt weiter zur Dysfunktion verschiedener Regulationsmechanismen [10]. Beispielsweise ist Interleukin-1 nicht nur die Schlüsselsubstanz bei Infektionen, sondern auch bei Gewebeschäden. Interleukin-1 stimuliert die Freisetzung von proteolytischen Enzymen (Elastase, Kollagenase) aus neutrophilen Granulozyten und setzt Endothelläsionen. Letztere führen zur Aktivierung von Thrombozyten und zur Freisetzung von Gewebefaktor, der den Faktor VII aktiviert und damit die Gerinnungskaskade auslöst. Wenn das Inhibitorpotenzial am Endothel durch die permanente Aktivierung verbraucht ist, kommt es zu intravasalen Fibrinablagerungen und damit zu weiteren Störungen in der Mikro-zirkulation.

Diskussion

Die Azidose bei Ischämie, der oxidative Stress bei einsetzender Wiederdurchblutung und die Verlegung von Gefäßen in der Mikro-zirkulation sind entscheidende Faktoren beim Organversagen und bei der Entstehung von Wunden – besonders

anschaulich wird dies beim Dekubitus. Die pathogenen Veränderungen sind in einem Circulus vitiosus miteinander verbunden und verstärken sich bei jedem Durchlauf. Die Schädigung des Gewebes wächst praktisch ungebremst an. Beim Prozess der Chronifizierung sind zusätzlich Entzündungsmediatoren aus dem Wundbelag beteiligt. Die beschriebenen Zusammenhänge machen verständlich, warum Heilungsverläufe bei chronischen Wunden trotz hohen Pflegeaufwands oft enttäuschend sind.

Bei andauernder Ischämie oder bei einem Wechsel von Ischämie und Wiederdurchblutung ist das pathogene Geschehen nur schwer aufzuhalten. Der frühzeitigen Prophylaxe kommt daher eine entscheidende Bedeutung zu. Alle Maßnahmen, die die periphere Durchblutung unterstützen oder verbessern können, sind hier angesprochen (Bewegungstherapie/Mobilisierung, richtige Lagerung/Unterlagen, ausreichende Flüssigkeitsaufnahme, ausgewogene Ernährung u. a.). Bei alten und multimorbiden Bewohnern/Patienten sollte unbedingt die Flüssigkeitszufuhr programmiert und protokolliert werden. Trinkdefizite verringern das Blutvolumen und lassen die Eiweißkonzentration ansteigen. Die Folge ist eine wachsende Neigung der Erythrozyten zur Aggregatbildung [15]. Mangelnde Flüssigkeitszufuhr kreiert also einen weiteren Störfaktor für die Mikrozirkulation, der durch richtige Lagerung oder Mobilisierung nicht neutralisiert werden kann.

Der Wundbelag sollte als ein aktiver Störfaktor für die Durchblutung der Wundränder begriffen werden. Die allgemeine Erfahrung, dass nur eine saubere Wunde heilt, findet hier ihre Begründung. Die restlose Beseitigung des Wundbelags durch chirurgisches Débridement oder durch Spülen mit detritolytischen Lösungen unterbricht den Nachschub von Entzündungsmediatoren an das Endothel und ist eine entscheidende Voraussetzung für die Sanierung chronischer Wunden. Das gilt – unabhängig vom Einsatz von Antiseptika – insbesondere für infizierte Wunden, bei denen der Ausstoß des Wundbelages an Entzündungsmediato-

ren potenziert ist. Granulationsgewebe kann sich erst bilden, wenn die Gefäße der Mikrozirkulation wieder durchblutet werden und ein ausreichender Stofftransport gewährleistet ist. Neben der Entfernung des Wundbelags sollte auch an den Einsatz von Methoden gedacht werden, mit denen die Blockade der Kapillaren aufgehoben (Vakuum) oder die Bildung neuer Kapillaren angeregt (Kohlendioxid) werden kann.

Wenn eine chronische Wunde trotz aller Maßnahmen nicht heilen will, ist abzuklären, ob die Ursache nicht stromaufwärts zu finden ist. Eine neue, noch nicht publizierte Studie aus der Klinik für Dermatologie an der Ruhr-Universität-Bochum hat gezeigt, dass beim chronischen Ulcus cruris 44 % der Patienten zusätzlich eine unerkannte arterielle Verengung hatten, so dass das Bein insgesamt schlecht durchblutet war. Bei Diabetikern ist zu beachten, dass die Blut- und Plasmasviskosität abhängig von der Krankheitsphase erhöht sein kann. Für den Anstieg der Plasmasviskosität ist u.a. die Vermehrung des Fibrinogens und α -Makroglobulins ausschlaggebend. Beides sind große Eiweißmoleküle, die die Aggregationstendenz der Erythrozyten verstärken. Zusätzlich kann die Steifigkeit der Leukozyten erhöht sein, was die häufig bestätigte Reduktion der Blutfiltrierbarkeit bei Diabetikern erklärt.

Fazit

Viele Therapieverfahren wurden an chronischen Wunden ausprobiert; zuletzt lagen Wachstumsfaktoren und Metalloproteinasehemmer im Trend. Zum Erfolg können nur die Methoden führen, die im Einzelfall die Durchblutung in der Mikrozirkulation sicherstellen. Dazu gehört immer die Ausschaltung von Entzündungsmediatoren aus dem Wundbelag, also eine gründliche Reinigung der Wunde, die heute mit detritolytischen Spüllösungen und/oder Fliegenmaden leicht durchführbar ist. Der Reperfusionsschaden, dessen Bedeutung für die Wunde noch intensiver zu untersuchen ist, ist dagegen nur schwer oder gar nicht beherrschbar. Der Einsatz von Anti-

oxidantien (Captopril), Enzyminhibitoren (Allopurinol) und Radikalfängern (Dimethylsulfoxid, Mannitol) war in der Vergangenheit nicht erfolgreich. Hier hilft vorerst nur eine konsequente Prophylaxe.

Literatur

1. **Babior BM:** The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest* 1984; 73: 599–601.
2. **Bevilaqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone MA Jr:** Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9238–9242.
3. **Bolli R, Patel BS, Jerroudi MO, Lai EK, McCay PB:** Demonstration of free radical generation in “stunned” myocardium of intact dogs with the use of the spin trap L-phenyl N-tert-butyl-nitron. *J Clin Invest* 1988; 82: 476–485.
4. **Brochhausen C, Klaus G, Kirkpatrick CJ Seyberth HW:** Erfolgreicher Einsatz von Prostaglandin E1 (PGE1) zur Behandlung vaskulopathisch bedingter kutaner Ulzerationen bei einer Patientin mit CINCA Syndrom – Ein Fallbericht. *Z Wundheilung Sonderband* 2003: 45.
5. **Carlos TM, Harlan JM:** Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
6. **Dissemond J, Schneider LA, Wlaschek M, Brauns TC, Goos M, Scharffetter-Kochanek K:** Pro-oxidative Interaktionen zwischen neutrophilen Granulozyten und dermalen Fibroblasten in einem in vitro Modell für chronische Wunden. *Z Wundheilung Sonderband* 2003: 19.
7. **Engler R:** Consequences of activation and adenosine mediated inhibition of granulocytes during myocardial ischemia. *Fed Proc* 1987; 46: 2407–2412.
8. **Hale SL, Kloner RA:** Role of leukocytes in reperfusion injury. *Develops in Cardiovasc Med* 1993; 142: 67–80.
9. **Jokuszies A, Vogt PM:** Plasmakonzentrationen von ET-1 nach myokutanem Latissimus dorsi-Transfer. *Z Wundheilung Sonderband* 2003: 20.
10. **Kirchmaier CM:** Ätiologie und Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Gerinnung. *Hämostasiologie* 1995; 15: 69–78.
11. **Malik AB, Wang Y:** Cellular mechanisms of leukocyte adhesion. In: Schlag G, Redl H (eds.). *Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure:* 61–77. Berlin, Heidelberg: Springer, 1993.
12. **McCord JM:** Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159–163.
13. **Neuhof H, Wolf H:** Actions and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 95: 7–14.
14. **Parks DA, Granger DN:** Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; 250G: 749–753.
15. **Schmid-Schönbein H:** Blood rheology and physiology of microcirculation. *Ricerca Clin Lab* 1981; 11: 13–33.