

CELLULAIRE, MOLECULAIRE EN BIOCHEMISCHE VERSCHILLEN IN DE PATHOFYSIOLOGIE VAN GENEZING TUSSEN ACUTE WONDEN, CHRONISCHE WONDEN EN WONDEN BIJ OUDEREN

DEEL 1

Bron: Woundsworldwide.com, augustus 2004

Stuart Enoch MBBS, MRCSEd, MRCS (Eng),
Clinical Research Fellow (PhD)
Patricia Price BA(Hons), PhD, AFBPsS,
CHPSychol, Director Wound Healing Research
Unit Medicentre, University of Wales College of
Medicine, Cardiff, UK
Email: pricepe@whru.co.uk

Hoofdpunten

- Het genezingsproces van chronische wonden is niet hetzelfde als dat van acute wonden.
- Een groot aantal chronische of niet-helende wonden komt vaker voor bij oudere mensen. Daarom dient men inzicht te hebben in de invloed van de leeftijd op het genezingsproces en dient men hiermee rekening te houden bij de behandeling van ouderen.
- Er bestaat een dringende noodzaak om betekenisvolle eindpunten te ontwikkelen als alternatief voor volledige wondsluiting bij de behandeling van patiënten met chronische of niet-genezende wonden.

db

Samenvatting

DE GENEZING VAN ACUTE WONDEN IS EEN DYNAMISCH PROCES WAARBIJ ZOWEL RESIDENTE ALS MIGRERENDE CELPOPULATIES BINNEN DE OMGEVING VAN DE EXTRACELLULAIRE MATRIX BETROKKEN ZIJN, DIE DE GENEZING VAN BESCHADIGD WEEFSEL BEWERKSTELLEN. ER ZIJN ECHTER OOK WONDEN DIE NIET BINNEN EEN BEPAALDE TIJD EN OP EEN GEORDENDE MANIER GENEZEN, HETGEEN RESULTEERT IN CHRONISCHE NIET-GENEZENDE WONDEN. DAARBIJ KOMT NOG DAT CHRONISCHE WONDEN VAKER VOORKOMEN BIJ OUDERE MENSEN. DIT IS TE WIJTEN AAN DE VERANDERDE STRUCTUUR VAN DE MOLECULAIRE EN CELLULAIRE EIGENSCHAPPEN VAN DE VEROUDERDE HUID EN VERSCHIEDENE CO-MORBIDITEITEN DIE DAARMEE GEASSOCIEERD WORDEN. DIT ARTIKEL BEHANDELT IN DETAIL DE CELLULAIRE, MOLECULAIRE EN BIOCHEMISCHE VERSCHILLEN IN HET GENEZINGSPROCES TUSSEN ACUTE EN CHRONISCHE WONDEN EN GEEFT EEN OVERZICHT VAN DE EFFECTEN VAN DE OUDERDOM OP HET GENEZINGSPROCES.

INLEIDING

De huid, het grootste orgaan van het menselijk lichaam, speelt een cruciale rol bij de instandhouding van het leven door de regulatie van de water en elektrolytenbalans, de warmtehuishouding en als barrière tegen externe, giftige invloeden waaronder micro-organismen. Wanneer deze barrière door een of andere oorzaak verstoord wordt – ulcera, brandwonden, neoplasma of trauma – dan worden deze functies niet meer naar behoren uitgevoerd. Daarom is het van vitaal belang om bij verwonding ervoor te zorgen dat de huid zo spoedig mogelijk geneest.

Een wond van de huid wordt gedefinieerd als een onderbreking in de

epitheellaag van de huid. De verwonding kan ook dieper gaan, tot in de dermis, het onderhuidse vetweefsel, fascia, spierweefsel en zelfs tot op het bot.

Normale wondgenezing is een complex en dynamisch maar uiterst goed georganiseerd proces van gebeurtenissen die leiden tot het herstel van de beschadigde huid. Een volkomen genezen wond, meestal na een eenvoudige verwonding, wordt gedefinieerd als huid die in een redelijk tijdsbestek haar normale anatomische structuur, functie en aanzien terug heeft. Normale wondgenezing wordt ook wel gedefinieerd als huid die na verwonding weer geheel gesloten is

Deel 1: acute wonden

Volgende maand in **deel 2:**
chronische wonden en wonden bij
ouderen

zonder de hulp van drainage of wondverbandmiddelen. In tegenstelling tot dit type wonden zijn er ook wonden die niet binnen een redelijk tijdsbestek en op een geordende manier genezen en die zich ontwikkelen tot chronische, niet-genezende wonden. Ondanks de vergevorderde ontwikkeling van de moleculaire biologie en de mogelijkheid om uit weefsel huidsubstituten en groeifactoren te construeren, naast een verscheidenheid aan andere therapeutische opties, blijven chronische wonden een belangrijk probleem in onze samenleving.

Chronische wonden ontstaan door verschillende oorzaken, waaronder veneuze beenulcera, arteriële, neuropatische en drukulcera, naast vasculitis en verbrandingen. Hoewel chronische ulceratie ieder willekeurig gebied kan betreffen, komt het vooral voor aan het onderbeen en de geschatte prevalentie van actieve beenulcera in Europa bedraagt ten minste 0.1 tot 0.3 procent van de totale populatie^{[1], [2], [3]}. Ulcera als gevolg van veneuze hypertensie of veneuze insufficiëntie maken samen bijna 70 procent uit van alle beenulcera^[4], terwijl het grootste deel van de overige 20 procent aan diabetes en arteriële aandoeningen toegeschreven kan worden. Al deze aandoeningen komen vaker voor bij ouderen, die in het algemeen meer risico lopen op beenulcera. Daar komt nog bij dat het aantal beenulcera, het chronische karakter van deze ulcera en de wondgenezing verder gecompliceerd worden door de effecten van het verouderingsproces op de huid. Dit artikel belicht de cellulaire, moleculaire en biochemische verschillen tussen acute en chronische wonden. Omdat niet-genezende, chronische wonden veelvuldig voorkomen bij ouderen, worden ook de effecten van ouderdom op het genezingsproces besproken.

ACUTE (NORMALE) WONDGENEZING

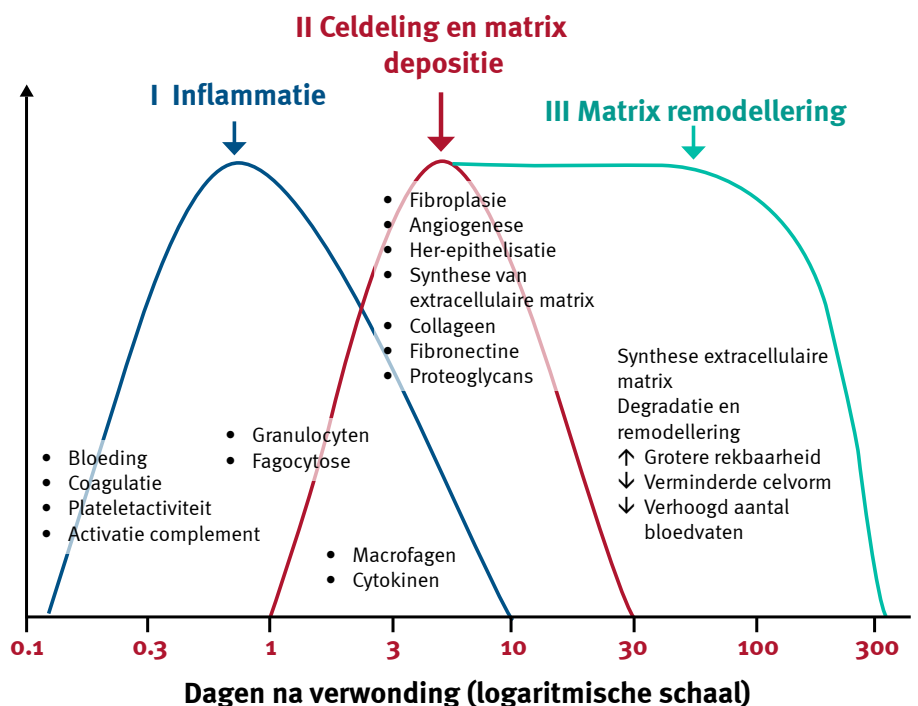
De genezing van acute wonden bestaat uit een cascade van elkaar overlappende processen. Deze processen vereisen een gecoördineerde en volledige cellulaire activiteit, waaronder fagocytose, chemotaxis, mitogenese, synthese van collageen en de synthese van andere matrixcomponenten. Deze activiteiten komen niet op toevallige wijze tot stand, maar als een zorgvuldig gereguleerde serie van processen die gedurende de verschillende stadia van het genezingsproces overeenkomen met de verschillende typen wondcellen in die stadia (FIGUUR 1). Deze processen, die in gang gezet worden door het feit dat het huidweefsel beschadigd wordt, behelzen vier overlappende maar duidelijk herkenbare fasen van haemostase, inflammatie, proliferatie en remodellering^[5]. De vele facetten van deze fasen worden hieronder beschreven.

HAEMOSTASE

Weefselbeschadiging kenmerkt zich door microvasculaire beschadiging en daarmee extravasatie van bloed in de wond. Beschadigde bloedvaten trekken zich snel samen en het bloedstollingsproces wordt in gang gezet om het bloedverlies te beperken, gevolgd door de stolling van het bloed en de aggregatie van bloedplaatjes. Het bloedstolsel, dat bestaat uit fibrine, fibronectine, vitronectine, von Willebrandfactor en trombospondine, vormt een tijdelijk matrix voor de cellulaire migratie^{[6], [7]}. De bloedplaatjes in het bloedstolsel zijn essentieel voor de haemostase en voor de normale ontstekingsreactie. De alfa-granulen van de bloedplaatjes bevatten groeifactoren, waaronder platelet-derived growth factor (PDGF) insulinlike growth factor-1 (IGF-1) epidermal growth factor (EGF) en transforming growth factor-beta (TGF- β). Deze proteïnen zetten het wondgenezingsproces in gang door



→ **Figuur 1**



fibroblasten, endotheelcellen en macrofagen aan te trekken en te activeren. De bloedplaatjes bevatten ook compacte lichaampjes die vasoactieve amines bevatten zoals serotonine dat de microvasculaire permeabiliteit (doorlaatbaarheid) bevordert. Dit heeft vochtexsudatie naar de extravasculaire ruimte en daarmee oedeem in het weefsel tot gevolg, alhoewel dit vooral optreedt in de ontstekingsfase.

(exsudaat is per definitie een product van ontsteking. Red.)

VROEGE ONTSTEKINGSFASE

De volgende fase in het genezingsproces is de ontstekingsreactie, (inflammatoire fase) die begint met het ingang zetten van de complementen of complementfactoren (zijn stoffen in het bloed die het afweersysteem stimuleren, deze benaming wordt zo gebruikt) en de klassieke moleculaire cascade die leidt tot de infiltratie van de wond met granulocyten of polymorfonucleaire leucocyten (PMNLs). Deze cellen worden binnen 24 tot 48 uur naar de wond getrokken door een aantal agentia, waaronder de complement factoren als C5a, bloedplaatjes, formyl-methionyl peptiden afkomstig van bacteriën en TGF- β . Binnen een korte tijd beginnen de PMNLs zich naar de endotheelcellen in de bloedvaten rond de wond te bewegen door middel van een proces dat marginatie wordt genoemd. Dan passeren ze de bloedvatwand, wat diapedese wordt genoemd. Eenmaal in het wondgebied fagocyteren ze de bacteriën en andere vreemde lichamen, en doden ze door het vrijkomen van afbrekende enzymen en vrije radicalen afkomstig van zuurstof. Als eenmaal de wond van besmetting is gezuiverd neemt de PMNL activiteit doorgaans binnen een paar dagen na de verwonding af. Overtollige cellen worden als wondvocht of pus uit de wond verwijderd of ze worden door middel van fagocytose

door macrofagen opgeruimd. De belangrijkste functie van PMNLs is het voorkomen van infectie waardoor ze na deze fase nog maar weinig bijdragen aan het genezingsproces van de wond.

LATE ONTSTEKINGSFASE

Monocyten in het bloed ondergaan een fenotypische verandering zodra ze de wond binnendringen, het worden namelijk weefselmacrofagen.

Monocyten worden naar de wond getrokken door een aantal verschillende chemo-attractanten, waaronder, complementfactoren, stollingscomponenten, immunoglobine G (IgG) deeltjes, producten die collageen en elastine afbreken en cytokinen als leukotrine B₄, plateletfactor IV, PDGF en TGF- β . Macrofagen zijn de belangrijkste cellen die aanwezig zijn in de latere fasen van het ontstekingsproces (48 tot 72 uur) en die lijken een sleutelpositie in te nemen in het reguleren van het genezingsproces. Zij laten nog meer cytokinen en groeifactoren in de wond vrij en recrutereren fibroblasten, keratinocyten en endotheelcellen die de beschadigde bloedvaten repareren^[8]. Macrofagen kunnen ook proteolytische enzymen vrijgeven zoals collagenase voor debridement. Een verminderd aantal circulerende monocyten en weefselmacrofagen zorgt voor een verstoorde wondgenezing door onvoldoende wonddebridement, vertraagde proliferatie van fibroblasten, inadequate angiogenese en onvoldoende bindweefselvorming. Additionele groeifactoren als de transforming growth factor-alpha (TGF-a), de heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) en de basic fibroblast growth factor (bFGF) worden uitgescheiden door de PMNLs en macrofagen, hetgeen de ontstekingsreactie verder stimuleert. Als laatste tijdens de ontstekingsfase komen de lymfocyten in de wond (>72 uur na de verwonding) en kunnen worden aangetrokken door

interleukin-1 (IL-1), IgG en complement producten. Men vermoedt dat IL-1 een belangrijke rol speelt bij de regulatie van collagenase, daarmee wijzend op het feit dat lymfocyten mogelijk een rol spelen bij het remodelleren van collageen en de extracellulaire matrix (ECM). De rol die lymfocyten spelen bij de genezing van de wond zijn echter nog niet duidelijk gedefinieerd.

PROLIFERATIEFASE

De proliferatiefase begint ongeveer op de derde dag en duurt twee weken vanaf het moment van verwonding. Deze fase wordt gekenmerkt door de vervanging van de tijdelijke fibrine/fibronectine matrix met nieuw gevormd granulatieweefsel. *(de "provisionele matrix", voorafgaand aan een meer blijvende ECM. Red.)*

Migratie van fibroblasten: fibroblasten en myofibroblasten verschijnen in de wond twee tot vier dagen na de verwonding. Na de verwonding worden ze gestimuleerd om zich naar de wond te bewegen, zich te vermenigvuldigen en de matrixproteïnen fibronectine, hyaluronan (HA) en later collageen en proteoglycanen te produceren. Fibroblasten worden aangetrokken door een aantal factoren waaronder PDGF en TGF- β ^[9]. Eenmaal in de omgeving van de wond vermenigvuldigen de fibroblasten zich en beginnen de nieuwe ECM (Extra Cellulaire Matrix) te vormen, hetgeen van essentieel belang is voor het herstelproces en het verder ingroeien van cellen bevordert. Interacties tussen de fibroblasten en de ECM op zich helpen de synthese reguleren en de matrix remodelleren^[10].

Synthese van collageen: collagenen, die geproduceerd worden door fibroblasten, geven kracht en samenhang aan alle weefsels in het lichaam en spelen daardoor een bijzonder belangrijke rol bij de genezing van de wond. Collagenen zijn

de sleutelcomponenten in alle stadia van wondgenezing. Onmiddellijk na de verwonding komt het bloed in contact met het dan blootliggende collageen, daarmee bevordert de aggregatie van bloedplaatjes en activeert de chemotactische factoren die betrokken zijn bij de reactie op de verwonding. Later vormt het collageen de basis voor de ECM van de wond. Binnendringende fibroblasten vormen collageen van het type I en II en scheiden dit uit om de nieuwe matrix te vormen.

Angiogenese: de vorming van nieuwe bloedvaten vindt plaats gedurende het gehele wondhelingsproces. TGF- β en PDGF, uitgescheiden door de bloedplaatjes tijdens de haemostasefase, trekken macrofagen en granulocyten aan en bevorderen angiogenese. Bij angiogenese nemen de macrofagen in het bijzonder een sleutelpositie in door een aantal andere angiogene substanties vrij te geven, waaronder tumornecrosefactor- α en bFGF. Angiogene capillaire uitlopers dringen binnen een aantal dagen het fibrine/fibronectinerijke wondstolsel binnen en organiseren zich tot een microvasculair netwerk door het gehele granulatieweefsel heen^[11]. Wanneer collageen zich verzamelt in het granulatieweefsel om littekenweefsel te vormen, neemt de compactheid (dichtheid) van de bloedvaten af. Verstoring van dit dynamische proces kan tot gevolg hebben dat de wond chronisch wordt^[12].

Vorming van granulatieweefsel: granulatieweefsel wordt zo genoemd om de manier waarop het eruit ziet: roze korrelachtig en met talloze haarvaten die het steunweefsel van de wond binnendringen. Elke korrel of "granule" bevat een spiraal van haarvaten (capillairen) waardoor die bij verwonding gemakkelijk bloeden. Granulatieweefsel bestaat hoofdzakelijk uit zich vermenigvuldigende fibroblasten, haarvaten en weefsel-

macrofagen in een matrix van collageen, glycosaminoglycans (GAGs) waaronder HA en de glycoproteïnen fibronectine en tenascin^{[13], [14]}. De vorming van granulatieweefsel begint al 48 uur na de verwonding en na 96 uur zijn de fibroblasten de meest voorkomende cellen in dit weefsel.

Epithelialisatie: Een enkele laag epidermale cellen beginnen zich binnen enkele uren na de verwonding vanuit de randen van de wond te bewegen om een dun (delicaat) laagje te vormen over het rauwe gebied die door het verlies van de epidermis bloot is komen te liggen. Dit proces wordt epibolie genoemd. Ongeveer 12 uur na de verwonding is er een duidelijke toename van mitotische activiteit merkbaar in de basale cellen van de wondranden. Deze cellen verliezen de normaal gesproken stevige verbindingen met de onderliggende dermis, en kunnen zich zo sprongsgewijs over de voorlopige matrix bewegen^[16]. Wanneer de voortbewegende epitheelcellen elkaar tegenkomen, dan houdt dit contact de verdere voortschrijding tegen (contactinhibitie) en ontstaat er een nieuw onderliggend membraan. Verdere groei en differentiatie van de epitheelcellen herstellen het gelaagde epithelium. De snelheid waarmee de wond met epitheelweefsel wordt bedekt neemt toe als de wond geen debridement nodig heeft, als de basale lamina intact zijn en indien de wond vochtig gehouden wordt. Een droog korstvertraagt het epithelialisatieproces. Verscheidene groeifactoren reguleren het epithelialisatieproces: EGF is een krachtige stimulator van de epitheliale mitogenese en chemotaxis, terwijl andere groeifactoren, zoals bFGF en keratinocyte growth factor ook de epitheliale proliferatie stimuleren.

REMODELLERINGSFASE

De synthese van de matrix en de hermodelleringsfase vinden gelijktijdig

plaats met de vorming van het granulatieweefsel en nemen geruime tijd in beslag. Gedurende de ontwikkeling van de matrix, worden fibronectine en HA afgebroken en de collageenbundels nemen toe in diameter, overeenkomstig de toenemende spankracht van de wond^{[17], [18]}. Deze collageenvezels krijgen echter nooit meer hun oorspronkelijke stevigheid van voor de verwonding terug. Het is niet mogelijk meer dan maximaal 80 procent van de stevigheid van voor de verwonding te herwinnen.

Er vindt voortdurend de synthese en afbraak van collageen plaats doordat de ECM voortdurend wordt gehemodelleerd. Zo wordt het evenwicht in de wond ongeveer 21 dagen na de verwonding hersteld. Degradatie van collageen wordt bewerkstelligd door specifieke matrix metalloproteinasen (MMPs) die worden geproduceerd door vele cellen in de wond, waaronder fibroblasten, granulocyten en macrofagen. Terwijl de hermodellering van de wond zich voortzet, neemt de MMP activiteit af en de activiteit van metalloproteïnaseremmers in het weefsel (TIMPs) neemt toe. Dit wordt onder andere mogelijk gemaakt door TGF- β , hiermee aangevend hoe belangrijk de rol van TGF- β is bij de vorming en groei van de matrix.

De afzetting van collageen in een vroeg stadium vindt op zeer ongeordende wijze plaats. De EMC krimt en trekt zo de wondranden naar elkaar toe. Het remodelleren van de wond vindt plaats wanneer de onderliggende contractiele verbindende weefsels krimpen, waardoor de wondranden dichter bij elkaar komen. Deze samentrekking gebeurt door interactie tussen fibroblasten en de omringende ECM. Deze interactie kan beïnvloed worden door een aantal extracellulaire factoren, waaronder TGF- β , PDGF en FGF^[10]. Uiteindelijk neemt de dichtheid



van macrofagen en fibroblasten af door middel van apoptose. Waardoor deze celdood in gang wordt gezet is tot dusver onbekend ^[20].

Wel wordt verondersteld dat dit gebeurt doordat de cytokinen zich terugtrekken wanneer de wond geneest, hoewel er vele andere theorieën over bestaan, waaronder het idee dat de

differentiatie van fibroblasten naar myofibroblasten de apoptose en het afgeven van bepaalde factoren na de re-epithelialisatie in gang zetten ^[21].

Door de voortdurende hermodellering wordt de verdere groei van haarvaten gestopt. De bloedtoevoer naar het wondgebied en de metabolische activiteit nemen af. Een acellulair en

avasculair litteken is het uiteindelijke gevolg van het acute wondgenezingsproces.

Lees volgende maand deel 2 van dit artikel, waarin wordt ingegaan op chronische wonden en wonden bij ouderen.

REFERENTIES

1. Cutting KF. The causes and prevention of maceration of the skin. *J Wound Care* 1999; 8(4): 200-1.
2. Cutting KF. The causes and prevention of maceration of the skin. *Prof Nurse* 2001; 17(3): 177-8.
3. Cutting KF, White RJ. Avoidance and management of periwound maceration of the skin. *Prof Nurse* 2002; 18(1): 33, 35-36.
4. Cutting KF, White RJ. Maceration of the skin and wound bed. 1: Its nature and causes. *J Wound Care* 2002; 11(7): 275-8.
5. White RJ, Cutting KF. Interventions to avoid maceration of the skin and wound bed. *Br J Nurs* 2003; 12(20): 1186-201.
6. Gray M, Weir D. Prevention and treatment of moisture-associated skin damage (maceration) in the periwound skin. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007; 34(2): 153-7.
7. Agache P. Stratum corneum histopathology. In: Agache P, Humbert P, editors. *Measuring the Skin*. Berlin: Springer-Verlag, 2004.
8. Bouwstra JA, Gooris GS, van der Spek JA, Bras W. Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering. *J Invest Dermatol* 1991; 97(6): 1005-12.
9. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; 17(Suppl 1): 43-8.
10. Agache P, Black D. Stratum corneum dynamic hydration tests. In: Agache P, Humbert P, editors. *Measuring the Skin*. Berlin: Springer-Verlag, 2004.
11. Verdier-Sévrain S, Bonté F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(2): 75-82.
12. Yamamura T, Tezuka T. The water-holding capacity of the stratum corneum measured by ¹H-NMR. *J Invest Dermatol* 1989; 93(1): 160-4.
13. Visscher MO, Tolia GT, Wickett RR, Hoath SB. Effect of soaking and natural moisturizing factor on stratum corneum water-handling properties. *J Cosmet Sci* 2003; 54(3): 289-300.
14. Basketter D, Gilpin G, Kuhn M, Lawrence D, Reynolds F, Whittle E. Patch tests versus use tests in skin irritation risk assessment. *Contact Dermatitis* 1998; 39(5): 252-6.
15. Jørgensen B, Price P, Andersen KE, Gottrup F, Bech-Thomsen N, Scanlon E, et al. The silver-releasing foam dressing, Contreet Foam, promotes faster healing of critically colonised venous leg ulcers: a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2005; 2(1): 64-73.
16. Rodgers A, Watret L. Maceration and its effect on periwound margins. *Diabetic Foot* 2003; 6(3 Suppl): S2-S5.
17. Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 2): S100-3.
18. European Wound Management Association (EWMA). Position Document. Wound Bed Preparation in Practice. London: MEP Ltd, 2004; available from URL: <http://www.ewma.org/>.
19. Flagthier C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. [How I explore ... diaper dermatitis] (article in French). *Rev Med Liege* 2004; 59(2): 106-9.
20. Doughty D, Ramundo J, Bonham P, Beitz J, Erwin-Toth P, Anderson R, et al. Issues and challenges in staging of pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33(2): 125-30; quiz 131-2.
21. Campbell K, Woodbury MG, Whittle H, Labate T, Hoskin A. A clinical evaluation of 3M no sting barrier film. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46(1): 24-30.