

KENMERKEN EN VORMING VAN GRANULATIEWEEFSEL

EEN OVERZICHT VAN DE PROCESSEN DIE VAN INVLOED ZIJN OP DE VORMING VAN GEZOND GRANULATIEWEEFSEL IN EEN WOND EN FACTOREN DIE DE BEHANDELING BEÏNVLOEDEN

M. Flanagan *

ANGIOGENESE; GRANULATIEWEEFSEL; NUTRITIE

De meeste klinici erkennen het overgrote belang van de aanwezigheid van een ondersteunend micromilieue aan het oppervlak van de wond voor het maximaliseren van het genezingspotentieel van de wond. De conditie van het granulatiweefsel in het wondbed is een betrouwbare indicator voor het genezingsproces, maar vele professionals in de gezondheidszorg vinden het moeilijk om gezond en ongezond granulatiweefsel van elkaar te onderscheiden.

Granulatiweefsel is de term die gebruikt wordt om de groei aan te duiden van een nieuw capillair netwerk, steunend collageen en basis-substantie (matrixproteïnes en proteoglycanen) in een wondbed. Granulatiweefsel wordt zo genoemd omdat het aspect van gezond granulatiweefsel in de wondbodem normaal gezien korrelig is en enigszins ongelijk (Fig. 1). Het voorkomen kan variëren van individu tot individu: het oppervlak is soms glad en soms erg onregelmatig.

ANGIOGENESE

Angiogenese verwijst naar de proliferatie van nieuwe bloedvaten in een wond gedurende de proliferatiefase van de genezing. Basissubstantie zorgt voor de 'steigerstructuur' waarin nieuwe capillairen zullen groeien om een bindweefselmatrix te vormen. Bij de vorming van deze matrix migreren macrofagen, endotheelcellen en fibroblasten in de wond. Angiogenese wordt geactiveerd door weefselhypoxie als gevolg van de verstoring van de lokale bloedstroom op het ogenblik van het letsel en de activiteit van de macrofagen¹. De groei van nieuwe bloedvaten verhoogt de oxygenatie van het weefsel, hetgeen energie levert voor de epithelialisatie en de collageensynthese².

De rol van zuurstof bij de wondhealing is complex en niet geheel duidelijk. Het ziet er naar uit dat de rol ervan bij het genezen van epidermaal weefsel en bindweefsel aanmerkelijk kan verschillen van die van de vascularisatie³. Angiogenese en de groei van nieuw granulatiweefsel worden gestimuleerd door weefselhypoxie in het wondbed, terwijl de deling en de reproductie van epithelcellen verhoogd worden in een zuurstofrijk milieu⁴. Hypoxische macrofagen produceren een angiogene factor die de proliferatie van een nieuw capillair netwerk stimuleert, terwijl goed geoxygeneerde macrofagen de angiogene factor niet afscheiden⁵. Binnen de 36 uur na initiële beschadiging begint de vorming van nieuwe capillairen samen met wondcontractie op te treden vanaf de basale membraan van bestaande capillairen, en kan gewoonlijk makkelijk vastgesteld worden in schone, oppervlakkige wonden (Fig. 2).

Macrofagen, die actief zijn tijdens alle stadia van de wondgenezing, produceren een verscheidenheid aan stoffen die angiogenese stimuleren⁴. Deze omvatten de Transforming GroeiFactoren (TGF) alfa en beta, die de vorming van nieuw weefsel en nieuwe bloedvaten bevorderen, en een Tumor-NecroseFactor (TNF), die de lysis van necrotisch weefsel vergemakkelijkt en op die manier de groei van nieuw weefsel stimuleert⁴. Angiogenese wordt versterkt door de combinatie van een aantal factoren, waaronder de secretie van chemotactische factoren en groeifactoren, lage zuurstofspanning en melkzuur⁵. De vorming van nieuw granulatiweefsel in het wondbed zal niet optreden voordat macrofagen het vrijkomen van deze groeifactoren gestimuleerd hebben en het wondbed voldoende gereinigd is door het normale ontstekingsproces. Macrofagen zijn ook

verantwoordelijk voor het controleren van de overgang tussen de ontstekingsfase en de proliferatiefase van de genezing⁴.

Wondherstel wordt bereikt door een combinatie van fysiologische processen: granulatie, contractie en epithelialisatie. De vorming van granulatiweefsel in de wondbodem vindt steeds plaats vóór het gecombineerde proces van wondcontractie en epithelialisatie. De mate waarin elk van deze processen verantwoordelijk is voor het sluiten van de wond is afhankelijk van de mate van beschadiging van het weefsel.

In de primaire wondgenezing is er granulatie binnenin de wond; die is niet zichtbaar omdat de wondranden al gesloten zijn. In dit type van wond is er slechts een relatief kleine hoeveelheid granulatiweefsel nodig voor het herstel, en nieuwe bloedvaten groeien snel in het wondgebied en vertakken aan de uiteinden om een complexe serie van capillaire 'loops' te vormen⁶.

Open wonden vereisen heel wat meer collageen en nieuwe capillaire groei om het wonddefect te vullen. Hoe groter de wond, hoe meer weefsel er verloren is en hoe langer het herstelproces zal zijn. Het proces is vooral afhankelijk van de voedingsstatus en de vasculaire status van de patiënt⁷. Tabel 1 geeft de verhouding aan tussen de benodigde voedingsstof en de productie van gezond granulatiweefsel.

In de secundaire wondgenezing vindt epithelialisatie plaats zodra de vorming van granulatiweefsel het wondbed begint te vullen en op ongeveer gelijk niveau is met de omgevende niet-beschadigde huid. Nieuwe epithelcellen delen en migreren langs het oppervlak van



Fig. 1. Gezond granulatieweefsel



Fig. 2. Nieuwe capillaire groei in een schone oppervlakkige wond



Fig. 3. Gezond granulatieweefsel dat tekenen vertoont van epithelialisatie



Fig. 4. Ischemisch granulatieweefsel in een arterieel ulcus

het granulatieweefsel totdat ze een continue laag van cellen vormen en de wond sluiten. Nieuwgevormde epitheelcellen hebben een doorschijnend aspect, zijn gewoonlijk witrozig gekleurd en zijn vaak te zien aan het oppervlak van open, schone, granulerende wonden op de wondgrens en/of als eilandjes op het wondoppervlak ontstaan uit haarfollikels of gelijksoortige huidstructuren (Fig. 3).

Granulatieweefsel vult geleidelijk het defect in een open wond maar reikt gewoonlijk niet boven het niveau van het epitheel. Terwijl het granulatieweefsel rijpt, wordt de originele matrix vervangen door andere bindweefselcomponenten en re-epithelialisatie treedt op. Deze remodelle-

ringsfase overlapt de vorming van granulatieweefsel en gaat verscheidene maanden na het letsel door.

KENMERKEN VAN GRANULATIEWEEFSEL

De conditie van het granulatieweefsel is een goede indicator voor de vordering van de genezing in een wond. Donkergekleurd granulatieweefsel is gewoonlijk een teken dat de perfusie van de wond niet goed is (Fig. 4). De kenmerken van gezond en ongezond granulatieweefsel worden samengevat in Tabel 2.

FACTOREN VAN INVLOED OP DE GROEI VAN GRANULATIEWEEFSEL

De algemene gezondheid van een individu heeft een directe invloed op

zijn of haar mogelijkheid tot genezing. Chronische ziekten beïnvloeden de wondgenezing op heel veel verschillende manieren. Condities die resulteren in een verminderde weefselperfusie, metabolische stoornissen of malabsorptiesyndromen zullen een vertraagde genezing tot gevolg hebben en hiermee moet rekening worden gehouden bij het plannen van de zorg. Daar komt nog bij dat er veel lokale factoren zijn die het genezingstempo vertragen door het verstoren van de proliferatie van granulatieweefsel (Tabel 3).

WONZORG IN DE PRAKTIJK

De proliferatie van granulatieweefsel kan aanzienlijk verstoord worden door een onjuiste techniek van

wondverzorging. Verklevende verbanden moeten worden vermeden, daar die bij de verwijdering een uitgebreide beschadiging kunnen veroorzaken aan nieuwgevormd granulatiweefsel⁸⁻¹⁰. Onlangs is vastgesteld dat het gebruik van alginaten op broos granulatiweefsel in het geval van maligne wonden het bloeden heeft versneld, mogelijk te wijten aan frictie¹⁰. Het wonddebridement moet ook zorgvuldig gebeuren, daar het onnodig trauma kan veroorzaken aan teer granulatiweefsel en de ontstekingsreactie kan verlengen.

De wonden moeten enkel gereinigd worden indien ze overvloedig dood weefsel bevatten, om de verstoring van het fragiel capillair netwerk zoveel mogelijk te beperken. Het gebruik van antiseptische reinigingsproducten die toxisch zijn voor nieuwgevormd granulatiweefsel moet worden vermeden. Men moet warme reinigende oplossingen gebruiken en de wond dient bedekt te blijven om temperatuurwisselingen op het wondoppervlak te minimaliseren. De behandelingswijzen die gebruikt worden bij de wondverzorging door professionals in de gezondheidszorg mogen de delicate fysiologische processen van de wondgenezing niet verstoren en moeten een optimaal milieu handhaven om het genezingspotentieel van de wond maximaal te benutten.

Het in stand houden van een gecontroleerd aantal lokale condities die de complexe cellulaire activiteit bij de wondgenezing kunnen ondersteunen, moet de eerste doelstelling zijn van allen die bezig zijn met de wondzorg. Het is de laatste jaren in ruime kring erkend dat een controle over deze factoren de tijd die nodig is voor het genezen van een wond aanmerkelijk kan reduceren.

ABSTRACT

The maintenance of a controlled set of local conditions able to sustain the complex cellular activity in wound healing should be the primary aim when managing wounds. The condition of granulation tissue in the wound bed is a reliable indicator of the progress of healing in a

wound. The characteristics of healthy and unhealthy granulation tissue are outlined. The factors affecting the growth of granulation tissue are summed up, as are the effects of nutrients. The stimulating factors for angiogenesis are likewise commented. Since the proliferation of granulation tissue can be significantly disturbed by inappropriate woundcare practices, advice is given for treatment approaches to manage wounds that do not disrupt the delicate physiological processes of wound healing. These processes – of granulation, contraction and epithelialisation – are discussed in short. Health professionals should maintain an optimal environment in order to maximize the wound's healing potential; control of the conditions of cellular activity can significantly reduce the time it takes a wound to heal.

* **M. Flanagan BSc, MA, RGN, ONC, DipN, RNT, CertEd, Principal Lecturer Tissue Viability, Department of Post-registration Nursing, University of Hertfordshire**

Met toestemming overgenomen uit *Journal of Wound Care*, Vol. 7, no. 10, November 1998.

Vertaling Ch. Engels

LITERATUUR

1. Krasner, D. *Chronic Wound Care* (2nd edn). Wayne, Pa: Health Management Publications, 1996.
2. Knighton, D., Silver, I.A., Hunt, T.K. Regulation of wound healing angiogenesis: effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration. *Surgery* 1981; 90: 262-270.
3. Silver, I.A. Oxygen tension and epithelialisation. In: Maibach, H.I., Rovee, D.T. (eds). *Epidermal Wound Healing*. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1972.
4. Clark, R.A.F. Overview and general considerations of wound repair. In: Clarke, R.A.F., Henson, P.M. (eds). *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York, NY: Plenum, 1988.
5. Remensnyder, J.P., Majno, G. Oxygen gradients in healing wounds. *Am J Pathol* 1968; 52: 301-323.
6. Rifkin, D.B., Gross, J.L., Moscatelli, D., Jaffe, E. Proteases and angiogenesis: production of plasminogen activation and collagenase by endothelial cells. In: Nossel, H.L., Vogel, H.J. (eds) *Pathobiology of the Endothelial Cell*. New York, NY: Academic Press, 1982.
7. Ek, A.C., Unosson, M., Larsson, J. The development and healing of pressure ulcers related to the nutritional state. *Clinical Nutrition* 1991; 10: 245-250.
8. Thomas, S. *Wound Management and Dressings*. London: Pharmaceutical Press, 1990.
9. Wood, R.A. Disintegration of cellulose dressings in open granulating wounds. *BMJ* 1976; 1: 1444-1445.
10. Grocott, P. Controlling bleeding in fragile fungating tumours. *J Wound Care* 1998; 7: 7, 342.
11. McLaren, S. Nutrition and wound healing. *J Wound Care* 1992; 1: 3, 45-55.
12. Hotter, A.N. Physiological aspects and clinical implications of wound healing. *Heart and Lung* 1982; 11: 6, 522-531.
13. Alvarez, O.M., Gilbreath, R.L. Thiamine influence on collagen during the granulation of skin wounds. *J Surg Res* 1982; 32: 24-31.
14. Lock, P. *The Effects of Temperature on Mitotic Activity at the Edge of Experimental Wounds*. Kent: Lock Laboratories, 1979.

TABEL 1. DE EFFECTEN VAN VOEDINGSSTOFFEN OP GRANULATIEWEEFSEL

Voedingsstof	Effect op granulatiweefsel
Glucose en Koolhydraten	Levert energie na letsel voor de productie van factoren die de groei van fibroblasten en de collageensynthese stimuleren ¹¹
Vetten (vetzuren)	Belangrijke energiebron voor de cellen. Zijn noodzakelijk voor het normaal functioneren van de celmembranen ¹¹
Eiwitten	Tekort vertraagt de collageensynthese, vermindert aanzienlijk de trekkracht van wonden en onderbreekt de normale vorming van granulatiweefsel ⁴
Zink	Een essentiële co-factor voor de activiteit van de enzymen die zich bezighouden met de celdeling. Deficiëntie onderdrukt de normale immuunrespons en verhoogt daardoor de kans op wondinfectie ¹²
IJzer	Deficiëntie verstoort de angiogenese, te wijten aan verminderd zuurstoftransport. IJzer is ook een co-factor voor de enzymen die zich bezighouden met de collageensynthese ¹²
Vitamine B	Bevordert de vorming van leukocyten en antilichamen. Thiamine beïnvloedt de collageenvorming gedurende het proces van de angiogenese, en van deficiënties is aangetoond dat ze cellulaire migratie en deling doen afnemen ¹³
Vitamine C	Deficiëntie verhoogt het risico van wonddehiscentie en verhoogt de teerheid van het granulatiweefsel. Vitamine C is een andere vitale co-factor voor enzymen die zich bezig houden met de collageensynthese ¹¹

TABEL 2. KENMERKEN VAN GEZOND EN ONGEZOND GRANULATIEWEEFSEL

Gezond granulatiweefsel	Ongezonder granulatiweefsel
Helderrood	Donkerrood/blauwige verkleuring of erg bleek
Vochtig	Gedehydrateerd
Glanzend oppervlak	Dof oppervlak
Bloedt niet gemakkelijk	Bloedt gemakkelijk (bros)
Snelle proliferatie	Trage groei

TABEL 3. LOKALE FACTOREN DIE DE GROEI VAN GRANULATIEWEEFSEL BEÏNVLOEDEN

Lokale factoren	Effecten
Ischemie	Verstoring van de perifere bloedtoevoer zal de weefselperfusie en de lokale voorziening van zuurstof verminderen, evenals van andere voedingsstoffen die nodig zijn voor de proliferatie van nieuwe capillaire kiemen. Het granulatiweefsel ziet er donker uit en het is teer
Temperatuurschommelingen	Mitotische activiteit van cellen verloopt het snelst bij lichaamstemperatuur. Extremen qua temperatuur verstoren de vorming van granulatiweefsel ¹⁴
Dehydratie	Epithelialisatie, granulatie en wondcontractie verlopen alle in een sneller tempo in een vochtig wondmilieu dan in een droog wondmilieu ⁴
Mechanische stressfactoren	Mechanische stressfactoren onderbreken de proliferatie van nieuwe capillaire groei. Druk, schuifkrachten en frictie kunnen worden veroorzaakt door slechte tiltechnieken of verbandtechnieken. Granulatiweefsel zal ook getraumatiseerd worden door verklevende verbanden
Mate van weefselverlies	Secundaire wondgenezing vereist meer regeneratie van granulatiweefsel dan primaire wondgenezing, vooral bij wonden van volledige dikte met blootliggende spieren, pezen of botten
Wondinfectie	Wondinfectie vertraagt de collageensynthese en maakt het granulatiweefsel fragieler en vatbaarder voor bloedingen
Necrotisch weefsel	Gedevitaliseerd weefsel veroorzaakt een mechanische obstructie aan het wondoppervlak, die de proliferatie van granulatiweefsel verhindert door het uitoefenen van gelokaliseerde druk, die op zijn beurt meer necrose veroorzaakt