

# ONTWIKKELINGEN

(Grote zaal)

## WONDGENEZING EN HYPERBARE ZUURSTOFBEHANDELING

Dr.D.J. Bakker, medisch directeur  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

### Inleiding

Een van de belangrijkste factoren voor een goede wondgenezing is de beschikbaarheid van voldoende moleculaire zuurstof in het wondgebied. Een verwonding, die tegelijkertijd het herstelproces in gang zet beschadigt natuurlijk ook lokaal bloedvaatjes. Beschadigde bloedvaten thromboser en in de buurt gelegen vaatjes dilateren; trombocyten en leucocyten gaan vanuit het midden van de bloedstroom tegen het endotheel aanliggen. Spoedig daarna migreren witte bloedcellen door de vaatwand heen, tussen de endotheelcellen door, het wondgebied in. Binnen enkele uren raakt het wondgebied zo gevuld met leucocyten en macrofagen die een zeer actieve stofwisseling hebben, later gevolgd door fibroblasten met een even hoog metabolisme. Als gevolg hiervan is de behoefte aan nutrie-nen en ook zuurstof in het wondgebied het grootst op het moment dat de lokale circulatie het minst in staat is hieraan te voldoen. Omdat "de vraag" van ontsteking en herstel het aanbod van voeding en zuurstof overtreft, hebben wij al snel te maken met een "energiecrisis" in het wondgebied.

### Wond en zuurstof

In het wondgebied bestaat er een specifieke samenwerking en ook wederzijdse beïnvloeding van ontstekingscellen, nieuwe capillairen en fibroblasten (5, 20).

In de hypoxische en acidotische gebieden in de wond vindt ingroei van capillairen plaats, de zgn. angioneogenese. Cellen in de wondrand produceren lactaat, groeifactoren en andere chemotactische stimuli die op hun beurt de angioneogenese weer bevorderen. Voor deze ingroei van nieuwe capillairen zijn bindweefselvezels nodig, die door fibroblasten worden geproduceerd. Deze fibroblasten hebben op hun beurt natuurlijk weer voeding en zuurstof nodig om collageen, fibronectine en proteoglycanen te maken.

Cellen die nodig zijn voor de reparatie van het weefsel moeten het wondgebied in migreren. Deze migratie vindt plaats onder invloed van bestaande concentratiegradiënten. We kennen zo gradiënten van zuurstof, kooldioxide, pH,

lactaat en glucose en er zullen er nog wel meer bestaan.

Wanneer je zuurstofmetingen verricht in het wondgebied en de directe omgeving, vindt je een  $pO_2$  in de orde van grootte van 60-90 mm Hg t.p.v. het meest distale capillair in de wond rand. Deze  $pO_2$  zakt tot praktisch 0 in de zone van de macrofagen in het centrum van de wond. In het gebied van zich delende fibroblasten, bijna uitsluitend in het gebied van deze laatste capillair aan de wondrand, meet men  $pO_2$ 's van 30-80 mm Hg (19,22,24).

Wanneer de  $pO_2$  lager is dan 20 mm Hg vindt praktisch geen celdeling plaats. Bij een  $pO_2$  van 20-60 mm Hg vindt een maximale synthese en cross-linking van collageen plaats (24).

Zuurstof is dus een essentieel en noodzakelijk element voor ongestoorde wondgenezing.

#### Effect van verhoogde zuurstofspanning op de wondgenezing

Voor een goede wondgenezing is een efficiënte en adequate  $O_2$  voorziening van het wondgebied nodig.

Veel onderzoek heeft aangetoond dat hogere  $pO_2$ 's wondgenezing kunnen bevorderen en dat lagere  $pO_2$ 's de wondgenezing remmen (4,11,18,23,25).

Een belangrijke en eigenlijk niet te beantwoorden vraag is natuurlijk hoeveel zuurstof je nu precies nodig hebt voor een optimale wondgenezing en of teveel  $O_2$  niet net zo schadelijk is als te weinig  $O_2$ . Tenslotte is zuurstof giftig voor de mens doordat er zuurstofradicalen worden geproduceerd die uiterst toxisch zijn voor de weefsels en overleven wij alleen door een zeer uitgebreid en ingewikkeld systeem van enzymen die deze zuurstofradicalen weer onschadelijk kunnen maken.

Wanneer we bij ratten de hoeveelheid beschikbare zuurstof bij normale druk verhoogden van 18 tot 70 vol%, en 70%  $O_2$  werd toegediend, trad er een toename op van treksterkte van genezende chirurgische incisies van 35% op de 10e dag na de verwonding. (18)

Hypoxie remde de wondgenezing en een verhoging van 70 tot 100%  $O_2$  verslechterde de situatie ook.

Het gunstige effect van de zuurstof bleek te berusten op

- een verhoogde produktie van collageen
- een toegenomen cross-linking van het collageen
- een toegenomen activiteit van cellen in de wond zoals bleek uit hun verhoogde RNA/DNA ratio.

Tevens bleek dat een gering hyperoxie zowel

de angioneogenese alsook de epithelialisatie bevorderde.

Onderzoekingen van Hutton, Myllylä en de Jong en Kemp toonden aan dat collageensynthese door elke individuele fibroblast vermindert in een omgeving waarin de  $pO_2$  lager is dan 50 mm Hg, en dat deze synthese vrijwel stopt bij een  $pO_2$  van 20 mm Hg. De mate van collageen produktie blijkt een functie te zijn van de arteriële  $pO_2$  over een zekere fysiologische range (4,6,7,17). Wat deze studies echter ook aantoonde was dat er in verschillende gebieden van een wond zeer verschillende  $pO_2$ 's gemeten worden. De zuurstof blijkt dus in een wondgebied met genezend weefsel zeer heterogeen verdeeld te zijn.

Tenslotte toonde Chvapil in huidplakjes van kippenembryo's aan dat cross-linking van het collageen bijna lineair toenam wanneer de  $O_2$  concentratie in het weefselomgevende gasmengsel verhoogd werd van 20% naar 95% (3).

#### Wondgenezing en hyperbare zuurstof

Hyperbare zuurstof therapie wordt gedefinieerd als het behandelen van patienten met 100%  $O_2$  bij een druk die hoger is dan de normale 1 atmosfeer waar we allemaal in leven. Hyperbare zuurstofbehandeling wordt uitgevoerd door de patient geheel onder druk te brengen en hem/haar daarbij 100% zuurstof te laten inademen. Dit kan gebeuren in een grote meerpersoonstank die met lucht onder druk gebracht wordt en waarin de patient  $O_2$  inademt via een goed afsluitend neus-keelmasker, een hoofd-halstent of een endotracheale tube.

Een tweede mogelijkheid is om de patient onder druk te brengen in een kleinere 1-persoons tank die met zuurstof onder druk gebracht wordt en waarin de patient dus zonder masker of iets dergelijks  $O_2$  inademt.

#### Werking:

De wet van Henry zegt dat de oplosbaarheid van een gas in een vloeistof recht evenredig is met de druk waarbij dat gas zich boven de vloeistof bevindt. Wanneer we dus 100% zuurstof inademen i.p.v. 20% en dat bij bijvoorbeeld een druk van 3 atmosfeer i.p.v. de gebruikelijke 1 atmosfeer, lost er theoretisch 15x zoveel zuurstof op in het bloedplasma als normaal (en ook in de vloeistof in de bloedlichaampjes, maar dat is zo weinig dat we hieraan gemakshalve voorbijgaan). Deze zuurstof bevindt zich direct fysisch opgelost, zonder chemisch binding zoals bijvoorbeeld het  $HbO_2$ . Wanneer het bloed in de weefsels aankomt kan deze zuurstof ook onafhankelijk van chemische reacties, de bloedbaan weer direct verlaten, afhankelijk van een aantal factoren

waar we nog op zullen terugkomen. Het hemoglobine, de normale transporteur van zuurstof door het lichaam, is onder normale omstandigheden reeds voor 98% met zuurstof verzadigd en een aanvulling hiervan tot 100% levert dus niet veel winst op.

Wil deze grote hoeveelheid zuurstof de weefsels bereiken dan moet er natuurlijk wel circulatie zijn, hoe minimaal ook. Een been zonder circulatie sterft af, zelfs in de hyperpressietank. Zuurstoftoevoer via de huid of iets dergelijks vindt niet of in een verwaarloosbare mate plaats, alleen maar via longen en bloedbaan.

Welke factoren bepalen nu het transport van zuurstof uit de longen naar de cel in de periferie?

Ondanks het feit dat nog lang niet alles daarover bekend is, kunnen wij in elk geval de volgende factoren noemen.

Voor het transport van zuurstof naar de weefsels:

- de druk waarbij de O<sub>2</sub> wordt ingeademd
- longfunctie
- cardiac output
- het circulerend volume
- de weefselperfusie
- de hoeveelheid O<sub>2</sub> die het bloed kan vervoeren
- het plaatselijk O<sub>2</sub>-verbruik

Wanneer de zuurstof in de periferie is aangekomen bepaalt de zuurstofgradiënt ter plaatse de hoeveelheid zuurstof die daadwerkelijk het weefsel in diffundeert en de cellen kan bereiken. Deze O<sub>2</sub>-gradiënt wordt bepaald door:

- de arteriële zuurstofspanning
- het type weefsel
- de afstand tussen de capillairen
- de intensiteit van de celstofwisseling

Wij zijn nog niet in staat om de hoeveelheid zuurstof te meten die zich daadwerkelijk in een individuele cel bevindt en hier blijven natuurlijk nogal wat vragen liggen. Wat we wel weten is dat de wondgenezing bevorderd wordt door een steile zuurstofgradiënt vanaf de laatste capillair tot in het midden van het wondgebied.

Door middel van hyperbare zuurstofbehandeling zijn we dus in staat om door de grote hoeveelheid opgeloste zuurstof in het bloedplasma een dergelijke zeer steile zuurstofgradiënt te bewerkstelligen waar deze niet zou bestaan door beschadigingen en infectie bijvoorbeeld.

Het grootste voordeel van hyperbare zuurstofbehandeling bij de wondgenezing wordt verkregen in situaties waar de lokale toevoer van voedingsstoffen en O<sub>2</sub> naar een wondgebied verminderd is door vaatbeschadiging of infectie, maar waarin de regionale bloedvoorziening intact is. Daarenboven geeft hyperbare

zuurstofbehandeling een duidelijke stimulans aan de angioneogenese in weefsels met een chronisch zuurstoftekort door een defecte vaatvoorziening, zoals bijv. in eerder bestraald weefsel of bij diabetes of arteriosclerose (12). Onder normale omstandigheden is hyperbare zuurstof natuurlijk niet nodig voor de wondgenezing. De toename van de treksterkte van genezende chirurgische incisies bij ratten bleek zelfs significant lager te zijn bij die dieren die intermitterend met zuurstof bij 2 atmosfeer behandeld werden vergeleken met de dieren die gewone lucht inadenden. Bovendien bleken normale wonden die behandeld werden met hyperbare zuurstof minder hydroxyproline en collageen en ook DNA en RNA te bevatten dan normale controle wonden.

Bij de genezing van open wonden speelt wondcontractie en epithelialisatie een rol. Bij die wonden waarbij experimenteel de normale circulatie intact werd gelaten had hyperbare zuurstof geen effect op de wondgenezing. Wanneer daarentegen de wondranden werden gedevasculariseerd, dan versnelde hyperbare zuurstof de wondgenezing significant (9).

Voorlopige conclusies:

1. de waarde van hyperbare zuurstof bij de behandeling van hypoxische en ischemische wonden is aangetoond.
2. verhoging van de lokale zuurstoftoevoer vermindert de gevoeligheid van de weefsels voor infecties door stimulering van de zuurstofafhankelijke bacteriedodingsmechanismen.
3. Niet zo zeer de etiologie of de plaats van de wond vormt een indicatie voor hyperbare zuurstofbehandeling, maar aanwezige hypoxie waarbij moet worden aangetoond dat hyperbare zuurstof die hypoxie kan corrigeren.

De huidige indicaties voor hyperbare zuurstofbehandeling kunnen verdeeld worden in een viertal groepen.

1. bestrijding van oedeem
2. bestrijding van ischemie
3. behandeling van chirurgische infecties
4. behandeling van wondgenezingsstoornissen

Wij zullen ons beperken tot de bespreking van enkele factoren die de wondgenezing kunnen storen. We spreken in dit geval ook wel over probleemwonden. Onder probleemwonden verstaan wij een groep geïnfecteerde en/of gehypoperfundeerde wonden, vaak bij immuun gecompromitteerde patiënten die niet willen genezen, zelfs niet na intensieve

chirurgische en antibiotische behandeling.

Wij kijken vandaag naar 2 groepen:

1. chronische ischemische ulcera veroorzaakt door

- a. arteriële insufficiëntie
- b. diabetes mellitus

2. radiatieschade van wonden en weke delen

- a. osteoradionecrose van de mandibula
- b. hemorrhagische radiatiecystitis
- c. andere weke delen radionecrose

#### Chronische ischemische ulcera

a. Arteriële insufficiëntie. Bij chronische arteriële ulcera is een voorwaarde voor complete en permanente genezing een goede arteriële reconstructie (zoals een endarteriëctomie, bypasschirurgie incl. de femoro-pedale bypass wanneer deze mogelijk is en eventueel endovasculaire procedures door de interventie radioloog. Ongecontroleerde open studies laten een gunstig effect zien van hyperbare zuurstof bij arteriosclerotische ulcera die niet reageren op andere behandelingsmethoden. Het bleek dat amputatie uitgesteld kon worden of zelfs niet meer nodig was.

Hyperbare zuurstofbehandeling is geïndiceerd bij deze ulcera wanneer

- a. arteriële reconstructie niet meer mogelijk is.
- b. er een ernstig vertraagde wondgenezing is ondanks een goede arteriële reconstructie
- c. de  $pO_2$  van het ulcus groter of gelijk aan 100 mm Hg is bij 2 atmosfeer en 100% zuurstof inademing.
- d. de teendruk groter of gelijk is aan 30 mm Hg en de enkeldruk groter of gelijk aan 55 mm Hg (1,15).

b. Diabetische ulcera. Over de behandeling van diabetische ulcera met hyperbare zuurstof is slechts 1 gecontroleerde prospectieve studie gepubliceerd. In de literatuur vinden wij wel vele ongecontroleerde studies die allemaal het gunstige effect van hyperbare zuurstof zouden laten zien bij diabetische ulcera (21)

Alvorens hyperbare zuurstof therapie te overwegen bij deze aandoening moet men eerst aantonen dat de weefsel  $pO_2$  te laag is voor een goede wondgenezing en verhoogd kan worden door hyperbare zuurstofbehandeling. Wanneer de grote bloedvaten redelijk goed doorgankelijk zijn en er een afsluiting is opgetreden in de microcirculatie, is hyperbare zuurstofbehandeling in staat om de wond  $pO_2$  te normaliseren. Bovendien wordt de bacteriedodende eigenschap van leucocyten bevordert evenals de collageenproductie door de fibroblasten en de capillaire neoangiogenese. Verder werd aangetoond dat hyperbare

zuurstofbehandeling een toegenomen vervormbaarheid van de erythrocyten gaf waardoor de circulatie bevordert wordt terwijl bij diabetici juist een verminderde vervormbaarheid van erythrocyten aangetoond werd (14). Hyperbare zuurstofbehandeling voor diabetische ulcera wordt aangeraden wanneer

- a. arteriële reconstructie onmogelijk is of geen, of een sterk gestoorde wondgenezing plaatsvindt na reconstructie
- b. de  $TcpO_2$  groter of gelijk is aan 200 mm Hg bij 2,5 atmosfeer 100% zuurstof inademing
- c. de teendruk groter of gelijk 30 mm Hg en de enkeldruk groter of gelijk 75 mm Hg

#### Radiatieschade van bot en weke delen

Bestraling van weefsels veroorzaakt een progressieve obliteratieve endarteriitis met weefsel ischemie, collageenverlies en fibrose.

In zulk bestraald hypovasculair weefsel is maar weinig zuurstof beschikbaar en omdat de grenzen tussen het beschadigde bestraalde en het gezonde weefsel vaag zijn, zijn ook de gemeten zuurstofgradiënten heel geleidelijk verlopend. De beschadigde fibroblasten produceren geen collageen onder een  $pO_2$  van 20 mm Hg en neovascularisatie d.m.v. angiogenese wordt niet gezien door de weinig steile zuurstofgradiënt. Bovendien treden in deze gecompromitteerde weefsels al heel snel secundaire infecties op die op hun beurt ook weer niet of nauwelijks genezen. Hyperbare zuurstofbehandeling creëert opnieuw een steile zuurstofgradiënt aan de rand van bestraald weefsel waardoor het lichaam dit bestraalde gebied als het ware weer als een normale wond herkent en ook de wondgenezing weer op gang kan komen (8,13)

Een gecontroleerde studie toonde aan dat 100% zuurstofinademing bij normale drukken geen neoangiogenese veroorzaakte en dat de resultaten niet verschillend waren van die bij patienten die gewoon lucht inademen. Tevens werd aangetoond dat een serie van 20 behandelingen met hyperbare zuurstof de weefsel  $pO_2$  in bestraald gebied deden toenemen tot 75-80% van de  $pO_2$  in niet bestraald gezond weefsel. Dit  $pO_2$  niveau bleek voldoende te zijn voor normale wondgenezing (13).

Van belang is dat hyperbare zuurstof slechts één aspect van de behandeling is en een onderdeel dient uit te maken van een totaal behandelplan waarbij debridement of verdere excisie van dood en niet levensvatbaar weefsel, specifieke antibiotische behandeling en eventuele weefselreconstruerende maatregelen behoren.

Op deze wijze behandelen wij osteoradionecrose van de mandibula (16), hemorrhagische radiatie cystitis in de urologie (2) en ook andere weke delen radionecrose (10).

### CONCLUSIE

Hyperbare zuurstofbehandeling heeft een belangrijke toegevoegde therapeutische waarde bij de behandeling van wonden en botlaesies waarbij een chronisch zuurstoftekort bestaat en waarbij de plaatselijke weefsel  $pO_2$  te laag is voor normale genezing.

Hyperbare zuurstof stimuleert ook de neoangiogenese in weefsel waar door een defecte vaatvoorziening chronisch zuurstofgebrek heerst.

Hyperbare zuurstof dient een factor te zijn in een totaal behandelplan waarin ook chirurgische en andere maatregelen een rol spelen.

1. Bakker DJ, Niinikoski J. Chronic Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. Final Report. In : Wattel F, Mathieu D (eds), Proc. 1st. Eur. Consensus Conf. on Hyperb. Med., Lille University and Medical Center 1994: 264-279 (ISBN 3-908229-03-0).
2. Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric Oxygen Treatment of 40 patients with Hemorrhagic Radiation Cystitis (aanvaard voor publik Lancet 1995).
3. Chvapil M, Hurych J, Ehrlichova E. The influence of various oxygen tensions upon proline hydroxylation and the metabolism of collagenous and non-collagenous proteins in skin slices. *ZPhysiol Chem* 1968; 349:211.
4. Hunt TK, Pai MP. The effect of varying ambient oxygen tensions on wound metabolism and collagen synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135: 561.
5. Hunt TK, Halliday B. Inflammation in Wounds: from "Laudable Pus" to primary repair and beyond. In: Hunt TK (ed) *Wound healing and Wound Infection: Theory and Surgical Practice*, Appleton-Century-Crofts, New York 1980: 281-293.
6. Hutton JJ, Tappel AL, Udenfriend S. Cofactor and substrate requirements of collagen proline hydroxylase. *Arch Biochem* 1967; 118:231.
7. de Jong L, Kemp A. Stoichiometry and Kinetics of the Prolyl 4-hydroxylase partial reaction. *Biochem Biophys Acta* 1984; 787:105.
8. Kindwall EP. Hyperbaric Oxygens Effects on Radiation Necrosis. *Clin Plast Surg* 1993; 20(3): 473-483.
9. Kivisaari J, Niinikoski J. Effect of Hyperbaric Oxygenation and prolonged Hypoxia on healing of open wounds. *Acta Chir Scand* 1975; 141: 14.
10. Kooijmans R, Bakker DJ, Kley AJ van der, Merkesteyn JPR van. De rol van hyperbare zuurstoftherapie bij chronische radiatieschade van weke delen. (ingezonden voor publik *Ned Tijdschr Geneesk*, 1995).
11. Lundgren CEJ, Zederfeldt B. Influence of low oxygen pressure on wound healing. *Acta Chir Scand* 1969; 135:555.
12. Marx RE, Ehlers WJ, Tayapongsak P, Pierce LW. Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 1990; 160:519-524.
13. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: Kindwall EP (ed) *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publ Co Flagstaff (AZ), 1994: 447-504.
14. Mathieu D, Coget JM, Wattel F et al. Filtrabilité erythrocytaire et oxygénothérapie hyperbare. *Med Sub Hyp* 1984; 3: 100-104.
15. Mathieu D, Wattel F, Bouachour G et al. Post-traumatic limb ischemia: Prediction of final outcome by transcutaneous oxygen measurements in hyperbaric oxygen. *J Trauma* 1990; 30:307.
16. Merkesteyn JPR van, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AMMJ. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible: Experience in 29 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 80: 12-16.
17. Myllyla R, Tuderman L, Kivirikko K. Mechanisms of the prolyl hydroxylase reaction. 2. Kinetic analysis of the reaction sequence. *Eur J Biochem* 1977; 80:349.
18. Niinikoski J. Effect of oxygen supply on wound healing and formation of experimental granulation tissue. *Acta physiol Scand* 1969; 334(suppl): 1.
19. Niinikoski J, Hunt TK, Dunphy JE. Oxygen supply in healing tissue. *Am J Surg* 1972;123:247.
20. Niinikoski J, Gottrup F, Hunt TK. The role of oxygen in wound repair. In: Janssen H, Rooman R, Robertson JIS (eds) *Wound Healing*, Wrightson Biomedical Publishing, 1991:165-174.