

Atypische wonden: 'Back to basics'

Over stress en de huid

C. Kennedy*

Achtergrond

Het afgelopen jaar werd mij door de redactie van WCS Nieuws de mogelijkheid geboden om verschillende onderwerpen nader te belichten en dan bij voorkeur in relatie tot atypische wonden. Dat was een leuke 'opdracht', met name omdat ik ook de gelegenheid kreeg om creatief te mogen omgaan met mijn klinische achtergrond als dermatoloog en met mijn interesse voor de public health en de medische antropologie. De onderwerpen die ik nu aan coassistenten doceer, zoals de psychodermatologie, de donker gekleurde huid en SOA's/HIV, ondervinden ook een sterke invloed vanuit die interessegebieden. Bovendien zijn deze onderwerpen ook zeer interessant voor de dagelijkse praktijk. Het behoeft verder geen betoog dat we op de ingeslagen weg doorgaan en dat we blijven zoeken naar een brede basis voor de nog komende artikelen.

Stress

Tegenwoordig, anno 2021, heeft iedereen wel een eigen beeld bij het woord 'stress'. De afgelopen twee jaar zijn voor veel mensen erg stressvol geweest. De pandemie, de sociale isolatie en de discussie omtrent de klimaatverandering hebben bij velen een gevoel van onzekerheid achtergelaten. Het gevoel geen houvast meer te hebben kan zeer confronterend en beangstigend zijn. Vaak beseffen we niet wat de impact van stress is omdat de klachten pas veel later kunnen optreden.

De effecten van stress zijn niet altijd direct zichtbaar, maar de huid heeft in deze toch een belangrijke signaalfunctie. Stress kan zich bijvoorbeeld via de huid uiten door middel van een exacerbatie van het atopisch eczeem of de psoriasis; door de reactivatie van een latent virus (herpes simplex, herpes zoster) of door het niet willen sluiten van een ulcus cruris (1-4). De invloed van stress wordt ook regelmatig gerapporteerd bij alopecia areata, chronische urticaria, acne vulgaris en rosacea (2). Het feit dat veel voorkomende huidafwijkingen ook een psychologische component hebben heeft geleid tot de ontwikkeling van de klinische psychodermatologie waarbij er onderscheid gemaakt wordt tussen dermatologische beelden die aanleiding geven tot psychische klachten en psychiatrische beelden die zich via de huid kunnen uiten (1,2).

Daarentegen is basaal onderzoek naar de invloeden van stress op de huid het domein geworden van de psychoneuroimmunologie (PNI). In de PNI wordt stress gezien als de toestand die het resultaat is van een reactie op een veeleisende of dreigende situatie (de stressor). Hierbij wordt het evenwicht (de homeostase) verstoord en zal het organisme zich trachten aan te passen aan de nieuwe situatie (adaptatie) (1-3).

Organismen kunnen zich over het algemeen snel aanpassen aan acute veranderingen, maar in het geval van chronisch aanhoudende stress raken de aanpassingsmogelijkheden uitgeput en kan er op den duur ziekte ontstaan. Zo kunnen langdurige psychologische stresssituaties zich uiten in psychische klachten, zoals angst, onrust, woede, frustratie, gevoelens van hulpeloosheid, maar kan de stress zich ook laten zien als een somatische klacht zoals bijv. de verslechtering van een reeds aanwezige huidafwijking (1,2).

Psychoneuroimmunologie (PNI), ook wel PNI endocrinologie genoemd, is een researchgebied dat de communicatie c.q. interacties tussen het centraal zenuwstelsel (CZS), het immuunsysteem en de endocrinologie onderzoekt. Onderzoek naar de onderlinge verbanden tussen deze systemen heeft aangetoond dat (psychologische) stress de onderlinge communicatie tussen deze systemen ernstig kan verstoren en dat deze verstoringen op den duur aanleiding kunnen geven tot uitputting van de beschikbare aanpassingsmogelijkheden hetgeen dan vervolgens aanleiding geeft tot de ontwikkeling van ziekte (3). De manier waarop het individuele systeem op stress reageert is erg variabel en is afhankelijk van bijvoorbeeld de leeftijd (van de proefpersoon c.q. patiënt), de duur van de blootstelling aan een stressor (acuut versus chronisch), erfelijke factoren en de eigen copingmechanismen, het immuunapparaat en de aanwezige veerkracht etc. (3,5-7).

De huid heeft o.a. een belangrijke functie bij het in stand houden van de homeostase en fungeert als een actieve barrière tussen de binnenwereld en de buitenwereld van het organisme.

Indien het organisme zich niet kan herstellen ontstaat ten gevolge van veeleisende interne of externe omstandigheden (lees: heel veel stress) een verstoring van de homeostase. Het gegeven dat het lichaam uit evenwicht is wordt via de hypothalamus in het zenuwstelsel geregistreert waarna die door middel van chemische stimulatie ervoor zorgt dat de concentraties van de voor het organisme noodzakelijke stoffen weer naar de homeostatische toestand terugkeren.

Door de stimulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as ofwel 'HPA axis' (onder invloed van stress) worden catecholaminen (adrenaline en noradrenaline), ACTH (adrenocorticotroop hormoon), cortisol, groeihormoon en prolactine geproduceerd. Indien er vaak activatie van de 'stress' pathways optreedt kan dit aanleiding geven tot psychologische en biologische veranderingen die uiteindelijk tot ziekte kunnen leiden. Veranderingen in de manier waarop het immuunsysteem reageert (immuunmodulatie) kan direct optreden door binding van deze stresshormonen aan receptoren van de immuuncel of indirect door dysregulatie van cytokineproductie (2,5-7).

Psychologische stress en wondgenezing: gezichtspunten vanuit de psychoneuroimmunologie.
Wondgenezing: basaal (4,8,9).

Wondgenezing in vier stadia

Stadium 1: inflammatoire stadium.

Dit stadium begint direct na het trauma en duurt van twee tot vijf dagen tot twee weken. In dit stadium wordt vasoconstrictie opgevolgd door bloedcoagulatie (hemostase). Fibrine, bloedplaatjes, endotheelcellen en stollingsmediatoren verzorgen de hemostase en vormen een matrix voor fibroblasten en groeifactoren.

Deze groeifactoren zijn afkomstig van de bloedplaatjes en stoffen die door beschadigd weefsel worden gevormd. Geactiveerde bloedplaatjes verzorgen een toename van de receptoren aan het oppervlak van de cel. Tijdens dit stadium worden vele stoffen geproduceerd die de nieuwe wondgenezing stimuleren. Deze cytokinen zijn met name van belang bij de bescherming van de nieuwe wond. Met name interleukine-8 (IL-8) heeft een belangrijke rol in de vroege stadia van de wondgenezing. Cytokines, zoals interleucine-1 (IL-1), interleucine-8, (IL-8) en Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), beschermen de wond tegen infectie, ondersteunen het weefsel voor herstel en stimuleren fagocyten en activeren fibroblasten die van belang zijn voor de vorming van de extracellulaire matrix (ECM). IL-1 overziet de productie en het vrijmaken van de metalloproteïnen (MMP's) die van belang zijn bij de vorming van de extracellulaire matrix. Stoffen als IL-1- α , IL-1- β , IL-6 en TNF- α hebben hun effecten op fibroblasten, keratinocyten, endotheelcellen en bevorderen het wondgenezingsproces. In de daarop volgende proliferatieve fase wordt onder

invloed van cytokinen, chemokinen, tumor necrosis factor (TNF), transforming growth factor (TGF) en vascular endothelial growth factor (VEGF) nieuw weefsel met nieuwe capillairen gevormd. Deze stoffen zijn zowel nodig voor weefselregeneratie (fibroblasten worden aangezet tot collageenvorming en andere producten voor de grondsubstantie) en voor de groei van nieuwe capillairen. Tijdens deze proliferatieve fase wordt de 'oude' extracellulaire matrix vervangen door nieuw granulatiweefsel dat opgebouwd is uit een collageenmatrix en capillairen. Dit als reactie op de verschillende groeifactoren die de fibroblasten aanzetten tot remodeling van de wond. Wondheling is een sterk gereguleerd proces waarbij cellen uit de celrand naar het centrum van de wond migreren. Deze migratie vanuit de celrand naar het centrum wordt door verschillende stoffen gestimuleerd (integrinen, proteoglycanen, matrixmetalloproteïnases) en is sterk verbonden met het immuunsysteem. Het duurt over het algemeen zeven tot negen dagen voordat de re-epithelialisatie compleet is. De laatste fase is de maturatie- en remodelingfase die normaliter ongeveer drie weken duurt, maar soms nog twee jaar de tijd nodig heeft. In deze fase spelen met name collageen, metalloproteïnen (MMP's) en inhibitoren van metalloproteïnen (iMMP's) ook een belangrijke rol bij het begeleiden van de collageenproductie, de collageenaafbraak en collageenreorganisatie. Het remodelingsproces kan nog geruime tijd doorgaan. Na zes maanden wondgenezing heeft de wond 70 - 80 % van de oorspronkelijke trekkracht terug.

Stress leidt ook tot een verstoring van het regeneratieproces in de extracellulaire matrix.

Stressinvloeden op de wondgenezing:

Fysiologische stress heeft met name een sterke invloed op de eerste fase, de inflammatoire fase van het herstelproces. Stress heeft met name een ontregelende invloed op de onderlinge interacties tussen cytokinen, chemokinen en groeifactoren. In deze fase is cellulaire immuniteit van groot belang voor de wondgenezing. Stress leidt ook tot een verstoring van het regeneratieproces in de extracellulaire matrix. Onder invloed van stress wordt er minder IL-1 β geproduceerd dat belangrijk is voor de vorming van metalloproteïnases (MMP's) die een belangrijke rol spelen bij de collageenvorming en de ECM-modelering (6,8). Stress heeft ook een negatieve invloed op Natural Killer cel activiteit; op interferon- γ (INF- γ) en op IL-2 (6).

Wondgenezing: klinisch

Huidwonden zijn wonden waarbij er een breuk is ontstaan in de dermis en epidermis en kan gerelateerd zijn aan een

trauma (ten gevolge van chirurgie of ten gevolge van verbranding, ongeluk) of door pathologische veranderingen aan de huid (ziekte) of lokale druk (decubitus).

Wondgenezing is belangrijk voor herstel van het evenwicht, voor de terugkeer naar homeostase. In geval van een slechte wondgenezing is er een grotere kans op wondinfecties en op het ontstaan van complicaties, zoals bijv. een sepsis. Het besef dat stress ook een belangrijke invloed kan hebben en op de wondgenezing heeft het zwaartepunt van het onderzoek naar wondgenezing enigszins verlegd. Traditioneel werd het onderzoek naar wondgenezing bepaald door het meten van de grootte van de wond, het type verband dat werd gebruikt en de uitgebreidheid van de pathologie. Het besef dat stress zo'n enorme impact kan hebben op de wondgenezing heeft tot meer onderzoek geleid naar de relatie tussen wondgenezing en stress.

Stress en wondgenezing (basaal)

Wondheling is een sterk gereguleerd proces waarbij cellen uit de celrand naar het centrum van de wond migreren. De coördinatie van deze celmigratie bestaat uit het op elkaar afstemmen en in evenwicht brengen van stoffen die de wondheling bevorderen en stoffen die dit juist weer tegenwerken. Het duurt over het algemeen zeven tot negen dagen voor dat re-epithelialisatie compleet is.

Stress en wondgenezing (klinisch)

Onderzoek bij patiënten die geopereerd waren liet zien dat patiënten die angstig waren voorafgaande aan hun operatie over het algemeen slechter genazen dan patiënten die geen angstklachten hadden.

Patiënten met stress moesten hierdoor vaak langer in het ziekenhuis blijven, hadden meer postoperatieve complicaties en werden vaker opnieuw opgenomen dan in een vergelijkbare groep patiënten zonder stressklachten. Bij depressieve patiënten werden meer heropnames gezien in verband met infecties en werd vaker een slechtere en een vertraagde wondgenezing gerapporteerd. Het ervaren van stress heeft een grotere voorspellende waarde met betrekking tot de wondgenezing dan bijvoorbeeld sociodemografische factoren.

Voor het onderzoek naar wondgenezing zijn er in loop der tijd verschillende modellen ontwikkeld. Met behulp van het bioptmodel kan een full thickness wond beoordeeld worden.

Bijvoorbeeld: weefselmonsters werden afgenomen bij mantelzorgers die dementerende patiënten ondersteunen. Bij deze gestresste mantelzorgers duurde de genezing 24% langer. In geval van het blaarmodel worden door middel van een vacuümpomp blaren getrokken. Het voordeel hiervan is dat er informatie verzameld kan worden met betrekking tot de cytokinenproductie in de blaar en dat het transepidermaal waterverlies gemeten kan

worden, hetgeen minder wordt naarmate de wond geneest. Tapestripmodel. Bij deze methode wordt het stratum corneum gestript.

Bij alle drie genoemde modellen wordt de huid onder druk gezet en wordt bekeken hoe snel herstel optreedt. Mensen die aan sport deden, chirurgische patiënten die voorafgaande aan hun behandeling voor hun stress behandeld werden, patiënten die anxiolytica en/of antidepressiva gebruikten genazen sneller dan patiënten die geen stress-behandeling ondergingen (6,8)

Conclusie

In het kader van de atypisch ulceraties is een basaal begrip van de wondgenezing en de invloeden van psychologische stress op de wond van groot belang.

Het meewegen van de impact van stress op de genezing van ulceraties is mogelijk zinvol indien gestandaardiseerde onderzoeksmethoden voorhanden zijn. Het zou onverantwoord zijn om de conclusies met betrekking tot veneuze ulceraties door te trekken naar andere wonden (ulceraties). Daarom is het van groot belang dat onderzoek naar de wondgenezing van ulceraties met verschillende ontstaansachtergronden plaats vindt.

Literatuur

1. França K, Jafferany M. **Stress and Skin disorders. Basic and Clinical aspects.** Eerste druk. Hoofdstukken 1 en 2. Cham Switzerland. Springer International Publishing, 2017; pagina's 1-11 en 11-19.
2. Koo JYM, Lee CS. **Psychocutaneous Medicine.** Eerste druk Hoofdstuk 6. New York, Marcel Dekker. Hoofdstukken 5,6 en 15 15:215-233 New York, Marcel Dekker. 2003. 41-65,65-97
3. Kabat-Zinn J. **Full Catastrophe Living. Using the wisdom of body and mind to face stress, pain and illness.** Eerste druk, hoofdstuk 17, New York, Dell Publishing, 1990; 235-42,
4. Raffetto JD, Ligi D, Manilsalco R, et al. **Why venous leg ulcers have difficulty healing: Overview on Pathophysiology, clinical consequences, and treatment.** J Clin Med, 2021;10,29:1-34. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10010029>
5. Marshall GD. **The adverse effects on psychological stress on immunoregulatory balance: Application to human inflammatory diseases.** Immunol Allergy Clin North Am, 2011;31(1):133-40
6. Godbout JP, Glaser R. **Stress-induced immune dysregulation: Implications for wound healing, Infectious Disease and Cancer.** J Neuroimmune Pharm, 2006;1:421-7
7. Gouin JP, Hantsoo L, Kiecolt-Glaser JK. **Immune Dysregulation and chronic stress among older adults.** Neuroimmunomodulation, 2008;15(4-6):251-59)
8. Gouin JP Kiecolt-Glaser JK. **The impact of psychological stress on wound healing: Methods and Mechanisms.** Crit Care Nurs Clin North Am, 2012;24 (2):201-13.

* Cornelis (Kees) Kennedy, Stafdocent afdeling Huidziekten, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden
Keeskennedy@gmail.com