

Det systemisk inflammatoriske respons ved akutte traumer

OVERSIGTSARTIKEL

Palle Toft, Søren Kæsel Andersen & Else K. Tønnesen

Resumé

Få undersøgelser har belyst det akutte inflammatoriske respons på accidentelle traumer, før patienterne blev smertebehandlet, anæsteseret, væskebehandlet m.m. De foreliggende studier tyder på, at det cellulære immunologiske respons er karakteriseret ved en initial, forbigående aktivering, efterfulgt af en længerevarende hæmning. Granulocytterne udgør den vigtigste effektorcelle ved vævslæsionerne. Ved større vævslæsioner sker der en redistribution af aktiverede granulocytter fra blodbanen ud i vævene, hvor de ved frigørelse af proteolytiske enzymer og frie iltradikaler bidrager til systemisk inflammation og organdysfunktion. Monocyternes antigenpræsenterende kapacitet og NK-cellernes cytostatiske aktivitet er reduceret efter større vævslæsioner. Lokalt omkring det traumatiserede væv kan der måles høje koncentration af såvel pro- som antiinflammatoriske cytokiner. Cytokinresponsen målt i perifert blod er i ukomplicerede tilfælde af dages varighed, mens vedvarende høj cytokinproduktion synes at være korreleret til organdysfunktion og mortalitet.

Enhver form for vævsskade udløser et akut inflammatorisk respons. Responsen forbliver et lokalt fænomen ved mindre vævsskader, mens større traumer udløser et systemisk inflammatorisk respons. Dette betegnes også som det systemisk inflammatoriske responssyndrom (SIRS) og er defineret ved kliniske og biokemiske ændringer: feber eller hypotermi, takykardi, takypnø, leukocytose eller leukopeni i perifert blod. Systemisk inflammation kan være forbundet med patofysiologiske ændringer udløst af hæmoragisk shock, hypoksi, iskæmi, reperfusionsskade m.m.

Immunsystemet udviser en række stereotype ændringer på vævstraumer, hvor specielt det cellemedierede immunrespons påvirkes. Granulocytter, monocytter og naturlige drabsceller (*natural killer* [NK] *cells*) udgør den umiddelbare, uspecifikke cellemedierede immunitet, mens lymfocytterne formidler den specifikke cellulære immunitet. Cytokiner spiller også en væsentlig rolle i den systemisk inflammatoriske reaktion ved større accidentelt traume.

Formålet med denne oversigt er at beskrive akutte ændringer i den cellemedierede immunitet i relation til større accidentelle traumer. Den relevante litteratur blev identificeret ved hjælp af PubMed-databasen. Manuel bibliografisk review blev udført og kun peer-reviewed artikler publiceret inden for de seneste ti år blev medtaget. Søgeord var: *trauma*, *cell mediated immunity*, *granulocytes*, *monocytes*, *NK cells*, *lymphocytes* og *cytokines*.

Granulocytter

Efter accidentelle traumer kan der ofte påvises granulocytose i det perifere blod. En forsinket apoptose af granulocytterne medvirker til granulocytosen, og den forsinkede apoptose persisterer i dage til uger efter større traumer (1). I tilfælde af at transmigreringen af granulocytter ind i vævene bliver excessiv, forekommer der ofte umodne granulocytter i det perifere blod. *Botha et al* (2) observerede granulocytose tre timer efter et større accidentelt traume. Granulocytose blev efterfulgt af granulocytopeni og et øget antal af umodne granulocytter i blodet. Granulocytopenien var mest udpræget hos de patienter, som senere udviklede multiorgandysfunktionssyndromet (MODS). Transmigration af granulocytter fra blodet ind i vævene er karakteristisk for inflammation og observeres ikke kun efter større accidentelt traume, men ses også efter iskæmi-reperfusion og ved infektion (3).

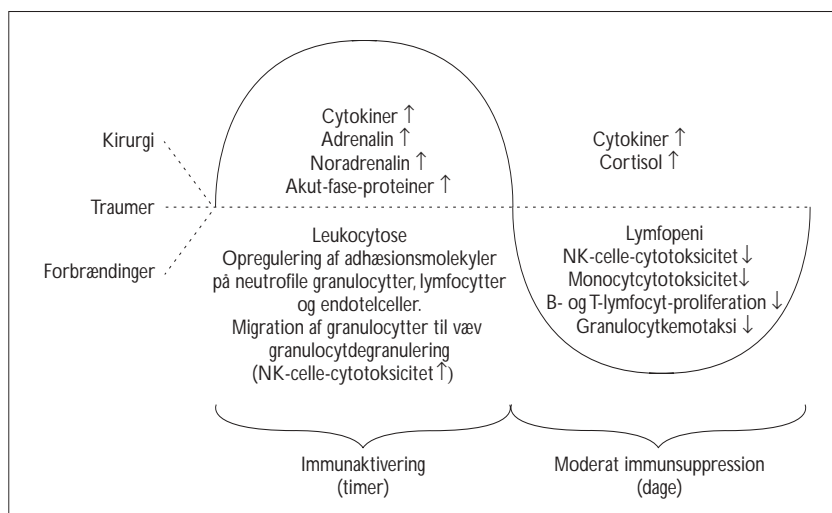
Det er vist i adskillige dyreeksperimentelle studier, at indgift af endotoksin efterfølges af akkumulation af granulocytter i såvel lungerne som leveren (4, 5). Lungerne og leveren er strategisk velplacerede i organismen, idet alt blod fra splanchnicus passerer igennem leveren, mens lungerne udgør et filter for blodbårne såvel som inhalerede mikroorganismer.

Jean et al (4) undersøgte, om de i lungerne akkumulerede granulocytter havde normal eller nedsat funktion. Forfatterne indgav først endotoksin for at rekruttere granulocytter til lungen. Herefter injicerede man levende bakterier ned i trachea. Forudgående indgift af endotoksin reducerede mortaliteten fra 44% til 0%. De sekvstrerede granulocytter i lungen og sandsynligvis også i leveren er således beskyttende mod mikroorganismer og infektion. På den anden side er en excessiv sekvstrering af aktive granulocytter i lungen og andre væv, som det ses efter et større accidentelt traume, potentielt skadeligt og kan øge risikoen for, at patienten senere udvikler *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) eller MODS.

Det er blevet foreslået, at der ved større accidentelt traume sker en initial stimulering af immunsystemet efterfulgt af immunosuppression på grund af udtrætning af immunsystemet (Fig. 1). I henhold til dette inducerer et større accidentelt traume med blødning, iskæmi-reperfusion og vævsskade en såkaldt *priming* af granulocytterne. »Prime« granulocytter reagerer kraftigt med forøget frigørelse af frie iltradikaler og af elastase på et sekundært stimulus (1). Sekundære stimuli kan således bidrage til udviklingen af ARDS eller MODS. Sekundære stimuli kan fx være kirurgiske indgreb eller nosokomielle infektioner (6).

Koike et al (3) udviklede en dyreeksperimentel model for traume med senere multiorgansvigt. I denne model udsættes dyret for to efterfølgende stimuli. Først iskæmi-reperfusion af splanchnicus for at »prime« granulocytterne og øge deres ekspresion af adhæsionsmolekyler. Inden for timer efter iskæmi-reperfusionen registreredes en akkumulation

Fig. 1. Det systemisk inflammatoriske respons på vævsbeskadigelse. Figuren illustrerer, hvordan tidlig immunaktivering typisk efterfølges af immunsuppression.



af granulocytter i vævene, men organfunktionen normaliseres gradvist i løbet af 18 timer. Såfremt dyrene blev udsat for et andet stimulus i form af en ellers uskadelig dosis endotoksin, fik dyrene MODS med høj mortalitet.

For at nå ud i vævene må granulocytterne transmigrere gennem endotelet. Tilstedeværelse af adhæsionsmolekyler på overfladen af granulocytterne og karrenes endotelvæg spiller en aktiv rolle for granulocytternes vandring gennem karrenes endotelvæg. De adhæsionsmolekyler på endotelet, som specielt bidrager i transmigreringen af granulocytter, er P- og E-selectin samt intercellulære celladhæsionsmolekyler (CD54).

På granulocytterne udgør de to vigtigste adhæsionsmolekylefamilier selectin- og integrinfamilien. Et vigtigt medlem af selectinfamilien er L-selectin eller CD62L. Selectinadhæsionsmolekylerne er specielt involveret i den primære »rulning« langs med og adhæsion til endotelvæggen. De vigtigste integrinadhæsionsmolekyler er CD11a-b-c/CD18, hvis ekspresion øges, når granulocytterne aktiveres, mens der samtidig sker en nedsat ekspresion eller afstødning af L-selectiner. Dette aktiveringsmønster har man observeret efter såvel større accidentelt traume, større kirurgisk stress som efter endotoksininfusion (7).

Integrinmolekylerne medierer den sekundære og mere faste adhæsion til endotelet. Efter større accidentelt traume har man i flere undersøgelser (2, 7) observeret en øget ekspresion af CD11b på granulocytterne i op til 24 timer efter traumat. I kontrast til dette målte *White-Owen et al* (8) en reduceret ekspresion af CD11a-b-c/CD18 på overfladen af granulocytterne i 1-3 uger efter alvorligt accidentelt traume. Det ser således ud, som om en initial aktivering af granulocytterne efterfølges af en vis grad af udmattelse.

Når endotelet bliver aktiveret, frigøres E- og P-selectin

Granulocytter og inflammation

Aktiverede granulocytter refordes til beskadiget væv samt lunger og lever. Granulocytterne bidrager til inflammation og organ dysfunktion.

fra endotelet. I en undersøgelse af *Schinkel et al* (9) udtog man blodprøver på traumestedet hos svært kvæstede patienter. Opløseligt E-selectin blev påvist i høje koncentrationer i blodet inden for timer efter traumat, mens høje koncentrationer af opløseligt P-selectin forekom i dage til uger efter traumat.

Monocytter

Den anden komponent i den ikke-specifikke cellulære immunitet er det mononukleære fagocytssystem. Dette består af mononukleære fagocytter kaldet monocytter, når disse celler cirkulerer i blodstrømmen, og makrofager, når de findes i vævene uden for cirkulationen. Selv om de øvrige leukocytter og endotelceller ved inflammation kan frigive cytokiner, findes den mest aktive syntese af cytokiner i monocytter.

Efter et større accidentelt traume øges monocytternes ekspresion af adhæsionsmolekylet CD11b/CD18, ligesom produktionen af frie iltradikaler øges. De fleste antigener har ikke evne til at binde direkte til T-lymfocytterne, men må præsenteres af monocytten sammen med et vævstypeantigen *major histocompatibility complex* (MHC II). Ved større traume reduceres monocytternes antigenpræsenterende kapacitet (10) samtidig med, at man har observeret en reduktion i produktionen af interferon (IFN)-gamma. IFN er en vigtig opregulator af MHC II-molekylet. *Polk et al* (11) behandlede derfor alvorligt traumatiserede patienter med rekombinant IFN-gamma i ti dage og var her ved i stand til at ophæve monocytternes suppresserede MHC II-ekspresion fuldstændigt. Infektionsfrekvensen og mortaliteten adskilte sig dog ikke mellem den interferon-gamma-behandlede gruppe og placebo-gruppen.

Det er blevet foreslået, at monocytternes MHC II-ekspresion er et udtryk for en nedregulering af det inflammatoriske respons, dvs. graden af antiinflammation (12).

Cytokiner

Cytokinerne er vigtige mediatorer i den inflammatoriske reaktion, som efterfølger et større accidentelt traume. Cytokinerne produceres initialt lokalt i vævene. I drænagevæske fra sår har man fx målt IL-6-koncentrationer, som var 100-500 gange højere end koncentrationerne i perifert blod (13).

Ligeledes har man målt høje IL-10-koncentrationer i frakturer/bindevævshæmatomer efter traume, mens cytokinet kun sjældent kunne påvises i plasma fra de samme patienter. Når cytokinerne findes i perifert blod, repræsenterer de formentlig kun toppen af isbjerget (14).

De proinflammatoriske cytokiner TNF-alfa og IL-1-beta indtager en nøgleposition i igangsætningen af det inflammatoriske respons. Efter større traumer kan der hos nogle patienter måles TNF-alfa i plasma, men i så tilfælde i meget lave koncentrationer (15). Såfremt traumepatienten udvikler komplikationer i form af MODS, måles dog signifikant højere TNF-alfa-koncentrationer i blodet. På samme måde kan IL-1 kun detekteres sporadisk i plasma fra traumepatienter med ukomplicerede forløb.

Det immunmodulerende cytokin IL-6 er også i stand til at inducere et inflammatorisk respons. IL-6 kan påvises i blodet i timerne efter større vævstraumer og forbliver eleveret i 4-8 dage i ukomplicerede tilfælde. IL-6 koncentrationen i blodet korrelerer med graden af vævsskade. Et vedvarende højt IL-6 niveau har prædiktiv værdi for senere udvikling af MODS og for mortaliteten hos traumepatienter (16).

IL-8 produceres hovedsageligt i det beskadigede væv. IL-8 virker som en potent kemoattraktant for granulocytterne. IL-8 er også måleligt i plasma i timerne efter større accidentelt traume og forbliver eleveret i adskillige dage.

Sekretionen af proinflammatoriske cytokiner efter større accidentelt traume modsvares af en næsten samtidig sekretion af antiinflammatoriske cytokiner, således at balancen i immunsystemet opretholdes og forløbet bliver ukompliceret. IL-10 er et potent antiinflammatorisk cytokin. Adskillige undersøgelser har vist, at IL-10 kan påvises i blodet få timer efter et større accidentelt traume, og IL-10 forbliver detekterbar i blodet adskillige dage efter traumet (10). Et andet antiinflammatorisk molekyle, som er med til at opretholde balancen i immunsystemet, udgør IL-1-receptor-antagonister (IL-1ra). Koncentrationen af IL-1ra i blodet er eleveret i adskillige dage (25) efter et traume.

Lymfocytter

T-lymfocytterne formidler den specifikke antigenafhængige cytotoxicitet, mens B-lymfocytterne er involverede i produktionen af antistoffer. Et større accidentelt traume efterfølges af lymfocytopeni i blodet. Denne lymfocytopeni er maksimal ca. seks timer efter traumet. Antallet af lymfocytter i blodet øges gradvist til et normalt celletal inden for dage (17). T-lymfocytterne består af fire subpopulationer, 1) T-helper, 2) T-suppressor, 3) antigenspecifikke dræber-T-lymfocytter og 4) T-memory-lymfocytter. Lymfocytopenien ved større accidentelt traume er forbundet med en reduktion i antallet af T-lymfocytter. I nogle studier har man observeret en reduktion i T-helper-T-suppressor-ratioen. Vigtigere er differentieringen af lymfocytterne til henholdsvis Th1- eller Th2-lymfocytter. Th1-lymfocytterne producerer bl.a. interleukin (IL)-2 og interferon (IFN)-gamma, mens Th2-lymfocytter producerer cytokinerne IL-4, IL-5, IL-6 og IL-10. Th1-lymfocytterne stimulerer den cellemedierede immunitet. Th2-lymfocytterne stimulerer produktionen af antistoffer og hæmmer inflammationen ved produktion af spe-

Cytokiner

Høj koncentration af pro- og antiinflammatoriske cytokiner i beskadigede væv. Vedvarende høj koncentration i blodet korrelerer med øget organ dysfunktion og mortalitet.

cielt det antiinflammatoriske cytokin IL-10. Ved større accidentelt traume og efter større kirurgisk stress observeres et skift i lymfocytbalancen hen imod en dominans af Th2-lymfocytter, hvilket resulterer i en nedregulering af den cellemedierede immunitet (18).

Den spontane såvel som den stimulerede lymfocytproliferation er nedsat efter større accidentelt traume. Traume kan dog også udløse visse former for lymfocytaktivering, idet et øget antal lymfocytter med ekspresion af aktiveringsmolekylerne CD25, CD69 og CD71 på overfladen er blevet påvist efter accidentelt traume, men ikke efter ukompliceret større kirurgi.

Naturlige drabsceller »natural killer cells«

De naturlige drabsceller (NK-cellerne) udgør en del af den uspecifikke cellulære immunitet. I modsætning til granulocytaktiveringen, som finder sted efter et større traume, er NK-cellernes cytotoxicke aktivitet reduceret i lighed med den hæmning af NK-celle-aktiviteten, der kan påvises efter større kirurgiske indgreb og ved sepsis (19). Antallet af NK-celler i perifert blod og i vævene er også reduceret efter et større traume, og det er blevet påvist, at supernatanten af plasma fra traumepatienterne har en suppresserende effekt på NK-celle-aktiviteten *in vitro* (20). Ved et større accidentelt traume er det ikke kun vævsbeskadigelsen, som har en hæmmende effekt på NK-celle-aktiviteten. Eventuelt blodtab udøver en selvstændig suppression af NK-celle-aktiviteten. Mens NK-celle-aktiviteten i de fleste studier kun er hæmmet i nogle få dage efter kirurgi for benigne sygdomme, er NK-celle-aktiviteten reduceret 2-4 uger efter forbrændingsskade. NK-cellerne er den vigtigste kilde til endogen produktion af IFN-gamma, som inducerer udvikling af Th1-lymfocytter på bekostning af Th2-lymfocytterne.

Konklusion

Det systemiske inflammatoriske respons på accidentelt traume er karakteriseret ved refordeling af aktiverede granulocytter til vævene og øger produktion af pro- såvel som antiinflammatoriske cytokiner.

Summary

Palle Toft, Søren Kæseler Andersen &

Else K. Tønnesen:

The systemic inflammatory response after major trauma.

Ugeskr Læger 2003;165: 669-72.

Few investigations have elucidated the acute inflammatory response after accidental trauma before the patients were

anesthetized and treated with analgetics and intravenous fluid. The cellular immunological response seems to be characterized by an initial activation followed by suppression.

In major tissue trauma, the granulocytes are the major effector cells. Activated granulocytes are redistributed from the peripheral blood into the tissues, where release of proteolytic enzymes and oxygen-free radicals participate in the development of systemic inflammation and organ dysfunction. The antigen presentation capacity of monocytes and the cytotoxicity of NK-cells are reduced following major trauma.

High concentrations of proinflammatory and antiinflammatory cytokines can be measured locally in the injured tissue. In uncomplicated cases, elevated cytokine concentrations are measured in the blood for a few days, whereas a sustained high cytokine production seems to correlate with organ dysfunction and mortality.

Reprints: *Palle Toft*, anæstesiologisk-intensiv afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: palletoft@aaa.dk

Antaget den 7. august 2002.
Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, anæstesiologisk-intensiv afdeling.

Litteratur

- Ogura H, Tanaka H, Koh T, Hashiguchi N, Kuwagata Y, Hosotsubo H et al. Priming, second-hit priming, and apoptosis in leukocytes from trauma patients. *J Trauma* 1999; 46: 774-81.
- Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma* 1995; 39: 411-7.
- Koike K, Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Tuder RM, Banerjee A. Endotoxin after gut ischemia/reperfusion causes irreversible lung injury. *J Surg Res* 1992; 52: 656-62.
- Jean D, Rezaiguia-Delclaux S, Delacourt C, Leclercq R, Lafuma C, Brun-Buisson C et al. Protective effect of endotoxin instillation on subsequent bacteria-induced acute lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1702-8.
- Toft P, Krog J, Brix-Christensen V, Beck J, Dagnæs-Hansen F, Obel N et al. The effect of CVVHD and endotoxin on the oxidative burst, adhesion molecules and distribution in tissues of granulocytes. *Intensive Care Med* 2000; 26: 770-5.
- Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Post-injury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40: 501-10.
- Maekawa K, Futami S, Nishida M, Terada T, Inagawa H, Suzuki S et al. Effects of trauma and sepsis on soluble L-selectin and cell surface expression of L-selectin and CD11b. *J Trauma* 1998; 44: 460-8.
- White-Owen C, Alexander JW, Babcock GF. Reduced expression of neutrophil CD11b and CD18 after severe traumatic injury. *J Surg Res* 1992; 52: 22-6.
- Schinkel C, Faist E, Zimmer S, Piltz S, Walz A, Rose R et al. Kinetics of circulation adhesion molecules and chemokines after mechanical trauma and burns. *Eur J Surg* 1996; 162: 763-8.
- Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1076-81.
- Polk HC Jr, Cheadle WG, Livingston DH, Rodriguez JL, Starke KM, Izu AE et al. A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients. *Am J Surg* 1992; 163: 191-6.
- Giannoudis PV, Smith RM, Windsor AC, Bellamy MC, Guillou PJ. Monocyte human leukocyte antigen-DR expression correlates with intrapulmonary shunting after major trauma. *Am J Surg* 1999; 177: 454-9.
- Krohn CD, Reikeras O, Mollnes TE, Aasen AO. Complement activation and release of interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. *Eur J Surg* 1998; 164: 103-8.
- Hauser CJ, Joshi P, Zhou X, Kregor P, Hardy KJ, Devidas M et al. Production of interleukin-10 in human fracture soft-tissue hematomas. *Shock* 1996; 6: 3-6.
- Spielmann S, Kerner T, Ahlers O, Keh D, Gerlach M, Gerlach H. Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 364-70.
- Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997; 42: 446-54.
- Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Lettler S, Ruwoldt R et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma and the association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999; 27: 733-40.
- Decker D, Schendorf M, Bidlingmaier F, Hirner H, von Ruecker AH. Surgical stress induces a shift in the type 1/type 2-helper cell balance suggesting down-regulation of cell mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to trauma. *Surgery* 1996; 119: 316-25.
- Joshi P, Hauser CJ, Jones Q, Kennedy R, Thomas KR, Zhou X. Mechanism of suppression of natural killer cell activity in trauma patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998; 101: 241-8.
- Hauser CJ, Joshi P, Jones Q, Zhou X, Livingston DH, Lavery RF. Suppression of natural killer cell activity in patients with fracture/soft tissue injury. *Arch Surg* 1997; 132: 1326-30.

Ventralherniotomi

Udvikling af operativ teknik og effekt på recidivfrekvens

OVERSIGTSARTIKEL

Rete Trap, Svend Schulze & Viggo B. Kristiansen

Resumé

Ud fra en litteraturgennemgang vurderes de forskellige ventral herniotomi-teknikker med hensyn til udvikling af recidiver. Ventrale hernier skal operativt behandles med ten-

sionsfri teknik. Det kan kun anbefales at foretage herniotomi uden anvendelse af mesh ved en brokring på <4 cm. Der mangler fortsat et randomiseret kontrolleret studie for at afgøre, om mindre hernier bør behandles med mesh-teknik. Ved større hernier har man i såvel kontrollerede som ukontrollerede undersøgelser fundet færre recidiver ved anvendelse af meshteknik. Fuldvægsteknik, hvor meshen sutureres direkte til de oprensede fasciekanter, havde flere recidiver end overlapsteknik, men både størrel-