

Traumainduzierte Immundysfunktion

EUGEN FAIST, HEIKO TRENTZSCH, SIEGFRIED ZEDLER, MÜNCHEN

Schweres Unfall-, komplexes Operationstrauma und ausgedehnte tiefe Verbrennungen resultieren in einer nachhaltigen Immundysfunktion. Die posttraumatische Immundysfunktion ist sowohl durch eine sofortige lokale und systemische Entzündungsreaktion charakterisiert als auch durch eine damit korrespondierende Beeinträchtigung der zellvermittelten Immunantwort, auch häufig als Immunparalyse beschrieben.

Die komplexe Störung, der sonst unter homöostatischen Bedingungen synchronisiert ablaufenden Funktionsleistungen des immunoinflammatorischen Systems, repräsentiert die zentrale Determinante für die erhöhte Rate von Infektionen und die dann häufig konsekutive Entwicklung von Sepsis und septischem Multiorganversagen nach schwerem Trauma.

Qualität und Umfang der unmittelbaren immunoinflammatorischen Antwort werden durch Blutverlust, temporäre Organperforationsdefizite, bakterielle Translokation und insbesondere – und von zentraler Wichtigkeit – durch das Ausmaß der traumabedingten Gewebserstörung und der damit einhergehenden Menge an zirkulierendem Zellnekrosenmaterial bestimmt.

Rolle der Gewebserstörung – Akute Entzündung

Aus den zerstörten Zellen werden Proteine ausgeschüttet und als Liganden von sog. Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) (Abb. 1) der antigenpräsentierenden Monozyten/Makrophagen als sogenannte Alarmine erkannt. Diese Alarmsignale induzieren eine sofortige Aktivierung des immunoinflammatorischen Systems, welches neben der Erkennung auch für die Eingrenzung und sofortige Reparatur des Zellschadens zuständig ist. Die Mechanistik der Inflammationsantwort nach steriler Gewebserstörung ist weitgehend identisch mit einer infektionsbedingten Entzündungsreaktion mit ähnlichen Synthesemustern von Zytokinen und Chemokinen.

Endogene Moleküle, welche im Rahmen eines sterilen Inflammationsprozesses freigesetzt werden (High Mobility Group Box 1 [HMGB1], Hitzeschockproteine, S100 oder Hyaluronsäure), können von den selben PRR gebunden werden, die auch mit exogenen molekularen Elementen von Krankheitserregern interagieren. Solche von Pathogenen abstammende Moleküle, wie z. B. LPS, bakterielle oder virale DNA, werden als Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) bezeichnet.

Das am meisten beachtete Eiweiß aus der Alarmine-Gruppe ist das Chromatin-assoziierte HMGB1. HMGB1 wurde ursprünglich als wichtiger Mediator des gramnegativen Schocks beschrieben, wo es – verglichen mit TNF- α – ebenfalls aktiv transkribiert aber sehr verzögert, ca. 16 Stunden nach Endotoxingabe, in hohen Konzentrationen ausgeschieden wird.

Wenn dagegen HMGB1 als Folge von steriler Gewebserstörung passiv entsteht, sind höchste Konzentrationen innerhalb von Stunden nach schwerem stumpfen Gewebs- oder Verbrennungstrauma nachweisbar,

wie von unserer Arbeitsgruppe erst kürzlich gezeigt (Manuskript in Vorbereitung).

HMGB1 bindet sowohl an PAMPs-assoziierte Rezeptoren (wie TLR2 oder TLR4), als auch an RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts). Die Funktionsdomäne von RAGE war ursprünglich beschrieben bezüglich seiner Regulationsfunktion bei chronischem, oft metabolisch induziertem Entzündungsgeschehen (Abb. 2).

Veränderungen des spezifischen Immunsystems während der systemischen Entzündung

Aus immunologischer Sicht kommt es nach einer primären immunologischen Hyperaktivität während der chirurgischen und intensivmedizinischen Versorgung von Schwerverletzten zu einer Dekompensation mit partieller oder subtotaler Anergie, in der Funktionsdefekte der T-Zellen, Makrophagen und Granulozyten zu Tage treten. Diese Erschöpfung der körpereigenen Defensivsysteme wird auch als „Verbrauchsimmunopathie“ bezeichnet (Tab.) und ist für die seit Jahren unverändert hohe infektionsbedingte Letalität in der späten posttraumatischen Phase verantwortlich.

Tab.: Immunologische Funktionsparameter der traumainduzierten Immunparalyse

DHT Hauttest	↓
TLR-vermittelte TNF-Antwort	↓
Monozytäre HLA-DR Expression	↓
DC/monozytäre APC Aktivität	↓
Th1-Zytokinsynthese	↓
IL-10 Plasmaspiegel	↑
Treg Menge/Aktivität	↑

Die Immunantwort auf ein schweres Trauma beginnt im Moment der Verletzung und resultiert in einer Fortaktivierung von Granulozyten und der Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, welche zunächst durch eine vermehrte Synthese und Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren einhergeht.

Unter physiologischen Bedingungen dient ein ausgewogenes Zusammenspiel von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen der Homöostase, wo hingegen das durch Trauma alterierte Immunsystem oft mit einer exzessiven Freisetzung proinflammatorischer und antiinflammatorischer Mediatoren reagiert. Es besteht eine eindeutige Ursache – Effekt-Beziehung – zwischen Trauma und Zytokinsystem. Mechanischer Stress führt zu schweren Störungen der Interaktion von Monozyten und T-Zellen mit der Folge der schwerwiegenden Immundysfunktion, wobei PGE2 als



Prof. Dr. Eugen Faist

einer der Hauptmediatoren der Immundepression angesehen wird. Erhöhte PGE2-Spiegel sind mit einer reduzierten T-Zell-Mitogenese, IL2-Produktion und IL2-Rezeptor-Expression korreliert und für eine Verschiebung der T-Helfer-Aktivität in Richtung einer T_H2-Phänotyp-Dominanz mitverantwortlich. Diese Polarisierung von T_H1 nach T_H2 ist charakterisiert durch eine deutlich erhöhte Synthese von antiinflammatorischen Mediatoren.

Die Zytokinaktivität auf Einzelzellenebene mittels durchflusszytometrischer Analyse erlaubt es uns seit Kurzem, die Expression der Zytokine quantitativ, kinetisch, korreliert mit Oberflächenproteinen und auf die Einzelzelle bezogen analytisch zu erfassen, zumindest bis zur posttranslationalen Ebene.

Mit Hilfe dieser Methodik konnten wir auch erkennen, dass bereits während der eigentlich durch „Hyperinflammation“ gekennzeichneten Akutphase nach Massivtrauma eine deutliche Steigerung von Transkription und Proteinsekretion des hochpotenten antiinflammatorischen Zytokins Interleukin 10 (IL10) nachweisbar ist. Diese allerdings nur kurz währende, am Unfalltag nachweisbare initiale Synthese von IL10 belegt, dass pro- und antiinflammatorische Vektoren des Immunsystems innerhalb eines sehr frühen und nahezu identischen Zeitfensters aktiviert werden. Diese Beobachtungen belegen die Entstehung einer sehr frühen globalen Dysregulation des immunoinflammatorischen Systems. Durch diese Beobachtungen wird weiterhin das von R. Bone erhobene Postulat widerlegt, dass – zeitlich deutlich getrennt von der sofort manifesten systemischen Ganzkörperentzündung (SIRS) – eine dieses Entzündungsgeschehen kompensierende zelluläre Antiinflammations-Antwort (CARS) ausgelöst wird und dann auch erst verzögert die daraus resultierende Immunparalyse eintritt. Wir glauben eher, dass die durch antiinflammatorische Zytokine dominierte Paralyse bezüglich des Zeitablaufs und der Intensität ebenso wie die inflammatorische Komponente der Entzündung unmittelbar durch das Ausmaß und die Qualität der Gewebserstörung ebenso wie durch intrinsische Faktoren (genetische Prädisposition und physiologischer Status) bestimmt werden.

Wir wissen, dass die erheblich beeinträchtigte Immunabwehr nach schwerer Verletzung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit septischer Komplikationen und dem Auftreten von Multiorganversagen einhergeht, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Komorbiditäten (Leber-, Niereninsuffizienz, metabolisches Syndrom, Tumorleiden, Alter) und dann für diese Patienten eine beträchtliche Gefahr quoad vitam darstellt.

Immunomonitoring bei kritisch kranken Patienten

Demersprechend hat die Entwicklung eines innovativen Biomarker-Profiles, welches sowohl der zeitnahen Analyse des Ist-Immunktionsstatus des Patienten zur individuellen Risikoabschätzung als auch zur Beurteilung des klinischen Verlaufs und der Therapiekontrolle ermöglicht, höchste Priorität. Effektives Immunomonitoring sollte entsprechend des notwendigen multidimensionalen Informa-

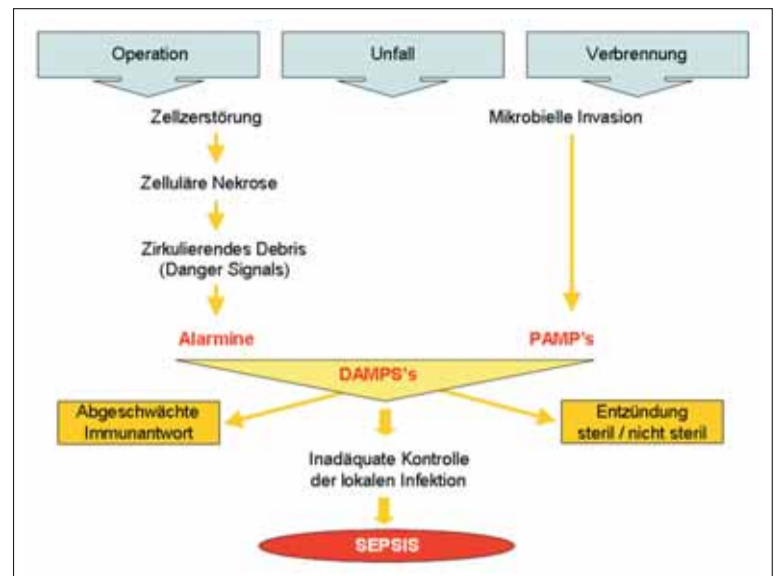


Abb. 2: Zellbiologische Konsequenzen des Gewebsschadens.

1	NPT HLADR T _H 1/T _H 2-Zytokin Panel	3	HMGB-1 S100 cf DNA Ubiquitin Proteasome
2a	TLR 4 TLR 2 RAGE	4	IL-6 CRP PCT LBP Leukozyten
2b	EAA® (Endotoxin-Bestimmung)		

Abb. 3: Immunomonitoring bei kritisch kranken Patienten – Biomarker-Panel.

tionsgewinns folgende Größen, wie in Abb. 3 gezeigt, enthalten:

- Immunkompetenz 1,
- Inflammationsstatus (steril/infektös) 2a/2b,
- Ausmaß der Gewebserstörung 3.

Vor allem in der posttraumatischen Initialphase sind die neuen Kenngrößen für das Ausmaß der Gewebserstörung und Alarmsignale bezüglich der zu erwartenden Prognose extrem hilfreich. Neben etablierten Parametern (4) zur Charakterisierung des Inflammationsstatus ist der erst seit Kurzem erhältliche Endotoxin-Aktivitäts-Assay (EAA®) (2b) von enormer Wichtigkeit.

Mittels EAA® kann zuverlässig und zeitnah Endotoxin, das gramnegativspezifische PAMPs-Molekül, bestimmt werden und dadurch die Entzündungssituation im posttraumatischen Verlauf differenzierter bezüglich der vermuteten Entzündungsquelle verfolgt werden.

Zusammenfassung

DAMPs und PAMPs repräsentieren biologische Molekülstrukturen, welche für die Initiierung der posttraumatischen Entzündungsreaktionen verantwortlich sind.

Die Menge zirkulierender Alarmine und PAMPs ist direkt korreliert mit dem Ausmaß der Gewebserstörung.

Multiple Zellteilstrukturen aus dem peripheren Blut von chirurgischen Patienten können identifiziert und als Biomarker evaluiert werden.

Neben Immunkompetenz und Entzündungscharakterisierung dient die Analyse des Ausmaßes der Gewebs-

zerstörung als wichtiger Bestandteil von effektivem Immunomonitoring. Die Analyse der sich im posttraumatischen Verlauf dynamisch verändernden Entzündungsreaktion, bestehend aus sterilen und nicht-sterilen Triggermolekülen, verspricht künftig die Entwicklung von individuellen, auf den Einzelfall abgestimmten Therapieoptionen bei kritisch kranken chirurgischen Patienten.

Literatur zur Veröffentlichung kann vom Verfasser angefordert werden.

Weitere Autoren: Dr. med. Heiko Trentzsch, Dr. rer. biol. hum. Siegfried Zedler; Chirurgische Klinik & Poliklinik der LMU München, Campus Großhadern.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Eugen Faist
Chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU München
Campus Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München
eugen.faist@med.uni-muenchen.de

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 3. Dezember 2008
14:00–16:00 Uhr, Saal D

Operatives Trauma und Immunmodulation
Basic Sciences

Immundysfunktion nach chirurgischem Trauma
Faist, Eugen

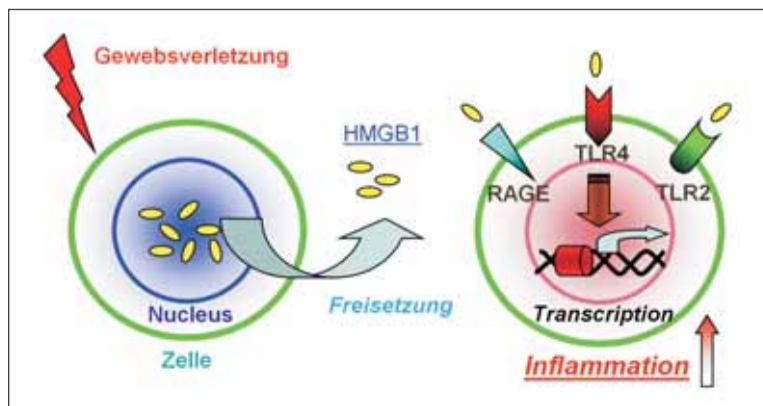


Abb. 1: Initiierung des akuten Entzündungsprozesses nach Gewebserstörung durch die Interaktion von freigesetztem HMGB1 mit PAMPs- und Non-PAMPs-Rezeptoren (RAGE).

BITTE VORMERKEN

16. bis 18. April 2009 in Mannheim

75. Jahrestagung der DGK

Thema: Chronische Herzinsuffizienz

VERANSTALTUNGSORT:
Congress Center Rosengarten
Mannheim (CCM)

TAGUNGSPRÄSIDENT:
Prof. H. Drexler (Hannover)

INTERNET-HOMEPAGE:
ft2009.dgk.org

KONTAKT:
Kongress-Abteilung der DGK
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Achenbachstr. 43
40237 Düsseldorf
Tel.: +49-211-600-692-0
Fax: +49-211-600-692-33
E-Mail: kongress@dgk.org

