

Vaikean sepsiksen vaikutukset kollageenien I ja III synteesiin ja hajotukseen ja ihon re-epitelisaatioon

Insights into healing response in severe sepsis from a connective tissue perspective – A longitudinal case-control study on wound healing, collagen synthesis and degradation, and matrix metalloproteinases in patients with severe sepsis

Fiia Gäddnäs

Oulun yliopisto 3.9.2010

Vastaväittäjä professori Leena Lindgren, Tampereen yliopisto

Vaikea yleistynyt infektio, sepsis, on valtava haaste elimistön korjausprosesseille. Yksi juonne homeostaasin säilyttämisessä on kudusrakenteiden ylläpitäminen ja korjaaminen. Yleistyneessä infektiossa veren hyytyminen ja tulehdusvaste ovat aktivoituneet koko elimistössä¹, mutta tutkimuksia yleistyneen infektion vaikutuksista kudoksen uusiutumiseen on vähemmän. Voisiko sepsistä ajatella yleistyneenä haavana, jossa hyytyminen, tulehdusvaste ja kudoksen uudismuodostus tarkoituksenmukaisesti tähtäävät elimistön rakenteen ja toiminnan säilyttämiseen? Molekyyalitasolla tämän korjausprosessin toiminta vaatii puolustusjärjestelmän solujen, parenkyymisolukon, solunulkoisen matriksin ja hengästyttävän monien ja multifunktionaalisten välittäjäaineiden ja kasvutekijöiden saumatonta yhteistyötä. Tässä väitöstutkimuksessa keskityttiin tarkastelemaan sidekudoksen uusiutumista mittaamalla kollageenien I ja III tuotantoa kuvaavien prokollageenin propeptidien (PINP, PIIINP) ja kollageeni I hajoamista kuvaavan telopeptidin (ICTP), sekä matriksin metalloproteinaasien 2, 8 ja 9 pitoisuuksia verestä ja ihosta. Lisäksi tarkasteltiin kokeellisen ihohaavan re-epitelisaatiota.

Tutkimusasetelma, aineisto ja menetelmät

Kyseessä on prospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus, jossa vaikeaa sepsistä sairastavia potilaita verrattiin terveisiin kontroleihin. Seeruminäytteitä kerättiin toistetusti kymmenen päivän ajan 44:ltä vaikeaa sepsistä sairastavalta potilaalta. Lisäksi heille tehtiin ensimmäisenä ja viidentenä päivänä kokeellinen imurakkulahaava. Imurakkulahaava luodaan ihoon vakiokokoisella imurakkulalaitteella, johon johdettu alipaine erottaa epidermisen dermiksestä ja näin saadaan kivuttomasti aikaan pieni epidermaalinen haava ja rakkulanestet-

tä kerättäväksi. Verinäyte kerättiin ja imurakkula tehtiin lisäksi kolme ja kuusi kuukautta sairauden jälkeen. Kontroleina toimi 15 tervettä verrokkia, joilta näytteet kerättiin kerran.

Imurakkulahaavan epitelisaatiota arvioitiin seuraamalla vedenhaihtumisen muutosta haavapinnalta paranemisen edetessä. Myös verenvirtausta haavassa mitattiin. Verinäytteistä ja imurakkulanesteestä mitattiin prokollageenien I ja III aminoterminaalisia propeptidejä (PINP, PIIINP) synteesin merkkiaineina ja seerumista lisäksi kollageenin I poikkisidottuja telopeptidejä (ICTP) hajoamisen merkkiaineena. Lisäksi tutkittiin kollageenia hajottavien ja monella tavoin inflammaatiota säätele-

vien matriksin metalloproteinaasien 2, 8 ja 9 esiintymistä seerumissa ja imurakkulanesteessä.

Osatyö I

Kriittisesti sairailta seerumin kollageenien I ja III propeptideitä on tutkittu aiemmin hengitysvajauspotilailta ja traumapotilailta. ARDS:ssa prokollageenipitoisuudet lisääntyvät jo ensimmäisen vuorokauden kuluessa ja ovat yhteydessä huonoon ennusteeseen². Traumapotilaista tasot olivat korkeammat niillä, joille kehittyi monielinvaurio, ja kaikkein korkeimmat tasot havaittiin kuolemaan johtaneissa tapauksissa⁴. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että vaikeassa sepsiksessä seerumin prokollageeni III propeptidit olivat koholla prokollageeni I propeptidejä enemmän. PIIINP/PINP suhde oli mielenkiintoisesti samaa tasoa kuin paranavan haavan granulaatiokudoksessa. Lisäksi propeptiditasot korreloivat taudin vaikeusasteeseen ja kuolleisuuteen. Seerumin korkeat kollageeni I poikkisidottujen telopeptidien (ICTP) tasot viittaavat lisääntyneeseen kollageenin I tyypin hajoamiseen. PINP/ICTP suhde oli matalampi sepsiksessä kuin terveillä verrokeilla, mikä antaa viitteitä siihen suuntaan että koko kehon tasolla kollageeni tyypin I hajoitus voi olla jopa voimakkaampaa kuin synteesi. Myös ICTP korreloi taudin vaikeusasteen kanssa. Näin ollen kollageeniaineenvaihdunta on koko kehon tasolla sepsiksessä kiihtynyt sitä enemmän mitä vaikeampi tauti on. Löydökset vahvistavat ajatusta siitä, että sidekudoksen uusiutuminen on yksi osa vaikean sepsiksen patofysiologiaa. Kollageeniaineenvaihdunnan merkkiaineet voivat jatkossa olla keskeinen kudoksen uusiutumista kuvaava parametri kehitettäessä taudin vaihetta, vaikeusastetta ja ennustetta kuvaavia merkkiaine-paneeleja.

Osatyöt II ja III

Iho on keskeinen kulkueste mikrobeja sekä kemiallisia ja fysikaalisia elimistöä uhkaavia tekijöitä ajatellen. Vaikeassa sepsiksessä muiden elimien ohella myös iho kärsii. Siihen viittaavat mm. huonompi haavanparaneminen ja suurempi alttius saada painehaavaumia⁴⁻⁷. Tässä väitöstutkimuksessa tutkimuksen kohteeksi valittiin kudosten keskeiset solunulkoiset rakenneproteiinit kollageenit I ja III sekä kokeellisen haavan re-epitelisaatio. Tutkimuksissa todettiin, että ihon kokeellisen haava epitelisoitui hitaammin sepsiksessä kuin terveillä verrokeilla.

Kollageenien I ja III tuotanto oli matala sepsiksen aikana vaurioitumattomassa ihossa imurakkulanesteen propeptidien pitoisuuden perusteella arvioituna. Näin oli sekä imurakkulanesteen tilavuutta että kokonaisproteiinimäärää kohti lasketuna. Alentunut tuotanto näytti kuitenkin kiihtyvän kolmeen kuukauteen mennessä ja normalisoituvan kuuden kuukauden kohdalla. Haavanparanemisen aikana tyyppi II kollageenin tuotanto käynnistyy aiemmin ja vasta kollageeni I tuotannon myötä haavan vetolujuus merkittävästi lisääntyy. Mielenkiintoista oli, että PIIINP/ PINP suhde oli ihorakkulanesteessä kaksi kertaa suurempi sepsiksessä kuin kontrolleilla.

Havaitut muutokset selittävät osaksi vaikeaa sepsistä sairastavien potilaiden ihon herkkyyttä painehaavaumille ja haavanparanemisen häiriöille.

Osatyö IV

Tutkitut matriksin metalloproteinaasit hajottavat säikeisiä kollageeneja ja voivat olla osatekijöinä edellä mainittuihin kollageenitasojen muutoksiin. Terveiden kontrollien arvoihin verrattuna ihon imurakkulanesteen ja seerumin MMP-2 ja MMP-8 tasot olivat vaikeassa sepsiksessä koholla, kun taas MMP-9 tasot olivat matalammat. Tutkimuksessa löydettiin myös merkittäviä eroja matriksin metalloproteinaasien tasossa kuolleiden ja selvinneiden välillä sekä vaikeampaa ja lievempää taudinkuvaa sairastavien välillä. Matriksin metalloproteinaaseilla on monia tehtäviä paitsi kudoksen rakenteen muokkaajina myös inflammatiovasteen säätelijöinä. Vaikeaan sepsikseen liittyvä elimistön puolustusreaktio on monimutkainen prosessi, joka muuttuu ja kehittyy ajan funktiona. Eri säätelijöiden tasojen kuvaaminen pidemmissä aikaikkunoissa auttaa jatkossa muodostamaan yhä koherentimpaa kuvaa sepsiksen patofysiologiasta. Tämä on olennaista kun yritetään luoda spesifisiä inflammatiovasteen säätelyyn liittyviä terapioita ja suunnata ne määrällisesti ja ajallisesti niin, että ne toimivat suunnitellulla tavalla. □

Väitöskirja ja osatyöt

Fiia Gäddnäs. Insights into healing response in severe sepsis from a connective tissue perspective – A longitudinal case-control study on wound healing, collagen synthesis and degradation, and matrix metalloproteinases in patients with severe sepsis. Oulun yliopisto 2010. <http://herkules.oulu.fi/isbn9789514262548/index.html?lang=f>

- Gäddnäs F, Koskela M, Koivukangas V, Risteli J, Oikarinen A, Laurila J, Saarnio J, Ala-Kokko T. Markers of collagen synthesis and degradation are increased in serum in severe sepsis: a longitudinal study of 44 patients. *Crit Care* 2009; 13: R53.

- II Koskela M*, Gäddnäs F*, Ala-Kokko T, Laurila J, Saarnio J, Oikarinen A, Koivukangas V. Epidermal wound healing in severe sepsis and septic shock in humans. *Crit Care* 2009; 13: R100.
- III Gäddnäs F, Koskela M, Koivukangas V, Laurila J, Saarnio J, Risteli J, Oikarinen A, Ala-Kokko T. Skin collagen synthesis is depressed in patients with severe sepsis. *Anesth Analg* 2010; 111: 156–163.
- IV Gäddnäs F, Sutinen M, Koskela M, Tervahartiala T, Sorsa T, Salo T, Laurila J, Koivukangas V, Ala-Kokko T*, Oikarinen A*. Matrix metalloproteinases 2, 8 and 9 in serum and skin blister fluid patients with severe sepsis. *Crit Care* 2010; 14: R49.

* equal contribution

Viitteet

- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138–150.
- Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A, ym. Increased serum concentrations of procollagen type III peptide in severely injured patients: an indicator of fibrosing activity? *Crit Care Med* 1993; 21: 240–247.
- Marshall RP, Bellingan G, Webb S, ym. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1783–1788.
- Rico RM, Ripamonti R., Burns AL, ym. The Effect of Sepsis on Wound Healing. *J Surg Res* 2002; 102: 193–197.
- Ahrendt GM, Gardner K, Barbul A. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1994; 129: 1179–1183.
- Thornton FJ, Ahrendt GM, Schaffer MR, ym. Sepsis impairs anastomotic collagen gene expression and synthesis: A possible role for nitric oxide. *J Surg Res* 1997; 69: 81–86.
- Compton F, Hoffmann F, Hortig T, ym. Pressure ulcer predictors in ICU patients: nursing skin assessment versus objective parameters. *J Wound Care* 2008; 17: 417.
- McQuibban GA, Gong JH, Wong JP, ym. Matrix metalloproteinase processing of monocyte chemoattractant proteins generates CC chemokine receptor antagonists with anti-inflammatory properties in vivo. *Blood* 2002; 100: 1160–1167.
- Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev* 2000; 14: 163–176.
- Schonbeck U, Mach F, Libby P. Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: A novel caspase-1-independent pathway of IL-1 beta processing. *J Immunol* 1998; 161: 3340–3346.

Fia Gäddnäs

LT, eurolääkäri

Malmin terveydenhuoltoalue, Pietarsaari

fpetola[a]mail.student oulu.fi

