



Nabrander: de ontstekingsreactie na het oplopen van brandwonden

P.P.G. Mulder, M. Vlig, B.K.H.L. Boekema*

In een recente studie van de Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra Nederland (VSBN) en het Brandwondencentrum van het Rode Kruis Ziekenhuis (RKZ) in Beverwijk is de ontstekingsreactie na het oplopen van brandwonden onderzocht. Een groep van twintig ernstig verbrande patiënten is een periode geobserveerd en bleek een hevige en langdurige ontstekingsreactie te hebben. We lieten in deze studie zien dat bepaalde types ontstekingscellen en ontstekingsfactoren direct na verbranding toenamen in het bloed en vervolgens wekenlang verhoogd aanwezig bleven. Deze langdurige verhoging kan schadelijk zijn voor het lichaam en belemmert de genezing. Voor de volgende stap in ons onderzoek gaan we de ontstekingscellen en ontstekingsfactoren die bij patiënten aanwezig zijn in de brandwonden bestuderen. Verder is ons onderzoek ook bruikbaar voor het ontwerpen en testen van nieuwe interventies, bijvoorbeeld het gebruik van ontstekingsremmers.

Gepubliceerd als:

P.P.G. Mulder, M. Vlig, B.K.H.L. Boekema, M.M. Stoop, A. Pijpe, P.P.M. van Zuijlen, E. de Jong, B. van Cranenbroek, I. Joosten, H.J.P.M. Koenen, M.M.W. Ulrich. Persistent Systemic Inflammation in Patients With Severe Burn Injury Is Accompanied by Influx of Immature Neutrophils and Shifts in T Cell Subsets and Cytokine Profiles, *Frontiers in Immunology*, Volume 11; January 2021; pages 1-13

Ontstekingsreactie na verwonding

Wondgenezing is een complex proces dat kan worden opgedeeld in vier verschillende fases: hemostase, ontsteking, proliferatie en hermodellering (1). Tijdens de hemostase worden bloedingen zo veel mogelijk gestopt door stolling van het bloed (coagulatie). Het afweersysteem speelt een centrale rol tijdens de ontstekingsfase en zorgt voor een ontstekingsreactie, het proces dat nodig is om infectie van de wond te voorkomen. Ontstekingscellen migreren naar het wondgebied en ruimen beschadigd weefsel en binnengedrongen bacteriën op. In de proliferatiefase wordt de wondheling in gang gezet waarbij granulatieweefsel wordt gevormd: het aantal fibroblasten neemt toe en er wordt collageen aangemaakt. Ook de vorming van de nieuwe epidermis (re-epithelialisatie) en nieuwe bloedvaten (angiogenese) vindt nu plaats. Tenslotte vindt tijdens de hermodelleringfase de verdere aanmaak van collageen plaats en neemt elasticiteit van het weefsel toe (2). Deze laatste fase kan maanden tot jaren duren en na ernstige schade ontstaan meestal littekens. Om te zorgen voor een goede wondgenezing is het essentieel dat de ontstekingsreactie overgaat in een staat die de genezing bevordert. Zolang het afweersysteem geactiveerd blijft door

gevaarsignalen en ontstekingsfactoren in het bloed, blijft de ontsteking bestaan, kan er aanvullende schade ontstaan en wordt de genezing belemmerd. Deze aanvullende schade kan ook bijdragen aan de vorming van hypertrofische littekens.

Onderzoek

Om de ontstekingsreactie die in het bloed plaatsvindt in kaart te brengen, hebben we een groep van twintig ernstig verbrande patiënten gedurende veertig dagen geobserveerd (3). Deze patiënten zijn behandeld op de intensive care van het Brandwondencentrum van het Rode Kruis Ziekenhuis in Beverwijk. Omdat er op verschillende dagen na verbranding bloed werd afgenomen, waren we in staat om de reactie van het afweersysteem op verschillende momenten tijdens het herstel te bestuderen. Daarnaast hebben we bloed onderzocht van twintig gezonde vrijwilligers zodat we ook de verschillen ten opzichte van gezonde personen konden bepalen. Eerst hebben we de bloedcellen van het plasma gescheiden met behulp van de centrifuge. Vervolgens werden de rode bloedcellen verwijderd zodat er een suspensie ontstond die alleen witte bloedcellen bevatte. De ontstekingscellen in deze suspensie zijn vervolgens gelabeld met antilichamen die een specifiek lichtsignaal afgeven, zodat de cellen een voor een gekarakteriseerd konden worden met behulp van de flow cytometer (MACS Quant Analyzer 10). Ook kon worden bepaald hoeveel cellen er aanwezig waren in de suspensie en of de cellen geactiveerd waren. Op deze manier konden we nauwkeurig bestuderen op welke momenten na verbranding bepaalde ontstekingscellen in het bloed aanwezig zijn en hoe dit zich verhoudt tot het

bloed van gezonde mensen. Ontstekingscellen produceren ook belangrijke ontstekingsfactoren die onder andere in het bloed terechtkomen. Deze factoren zijn betrokken bij de communicatie tussen cellen en hebben invloed op de mate en de duur van de ontsteking. Om deze ontstekingsfactoren te bepalen hebben we bloed (plasma) van deze groep brandwondenpatiënten gebruikt om metingen te doen bij het laboratorium voor medische immunologie van het Radboudumc in Nijmegen. Met behulp van detectiebeads en een uitleesapparaat (Luminex Flexmap 3D) is per plasma sample de concentratie van 33 factoren bepaald die betrokken zijn bij een ontsteking. Ook bij de ontstekingsfactoren hebben we gekeken hoe de concentraties zich ontwikkelden over tijd en ten opzichte van de gezonde groep.

Bevindingen

Direct na ernstige verbranding nam het totaal aantal cellen in het bloed fors toe, tot wel driemaal zo hoog als de waarden van gezonde mensen. Drie weken na de verbranding werd er een afname in het aantal ontstekingscellen waargenomen, maar het normale niveau werd na veertig dagen nog niet bereikt in deze groep patiënten. Het aantal neutrofielen en monocytten, ontstekingscellen die betrokken zijn bij de bestrijding van bacteriën en het opruimen van beschadigd weefsel, was direct na verbranding verhoogd en bleef de gehele observatieperiode van veertig dagen verhoogd. Opvallend was dat er bij de patiënten veel jonge neutrofielen aanwezig waren in het bloed. Bij gezonde personen waren er geen jonge neutrofielen aanwezig in het bloed. Deze jonge neutrofielen hebben het

beenmerg (te) vroeg verlaten en zouden agressiever kunnen zijn dan neutrofielen die het beenmerg later verlaten, omdat ze het rijpingsproces niet hebben voltooid. Agressieve cellen scheiden veel schadelijke stoffen uit hetgeen kan leiden tot schade aan gezonde, omliggende weefsels en organen.

Het aantal lymfocyten, cellen die betrokken zijn bij het coördineren van het afweersysteem en het verlagen van de ontsteking, was tot onze verbazing niet verhoogd na verbranding. Vanaf twee weken na de verbranding ontstonden er verschuivingen tussen de lymfocyt subtypes. De aanwezigheid van bepaalde receptoren op de lymfocyten doet vermoeden dat deze lymfocyten de ontsteking eerder bevorderden dan verlaagden. Het normale niveau van ontstekingscellen werd zelfs vier weken na verbranding door de meeste patiënten (nog) niet bereikt. Uit de meting van de ontstekingsfactoren kwam naar voren dat vooral de ontstekingsfactoren die de ontsteking bevorderen (pro-inflammatoire cytokines), verhoogd aanwezig waren. Het lijkt er dus op dat de overgang van de actieve fase naar de genezingsfase werd belemmerd door langdurige productie en activatie van ontstekingscellen.

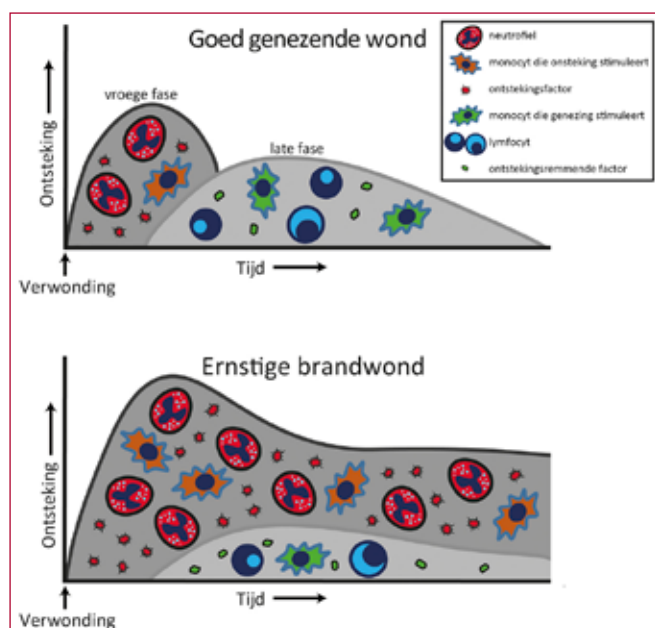
Dit onderzoek laat zien dat er na verbranding een hevige en langdurige ontstekingsreactie optreedt, zoals geïllustreerd in figuur 1. Doordat de huid is aangedaan door de brandwond en er in het bloed veel ontstekingscellen aanwezig zijn, blijft het lichaam gevaarsignalen ontvangen die de ontstekingsreactie aanjagen. Als het lichaam er niet in slaagt om de ontstekingsreactie onder controle te krijgen, dan kan dit de wondgenezing verstoren en leiden tot ernstige littekenvorming. De ontstekingscellen kunnen ook zorgen voor schadelijke stoffen en de vorming van stolsels in het bloed die tot orgaanschade kunnen leiden. Om de ontstekingsprocessen na verbranding nog beter te begrijpen en behandeling van brandwonden te verbeteren is er meer onderzoek nodig.

Vervolgonderzoek

Nu er meer duidelijkheid is over de ontstekingsreactie in het bloed, gaan we ook de lokale ontstekingsreactie beter in kaart brengen. Hiervoor gaan we de ontstekingscellen en factoren in verbrande huid (eschar) bestuderen. We gebruiken hiervoor biopten van brandwondenpatiënten die een escharotomie hebben ondergaan. Naast de flow cytometer zullen we hiervoor ook microscopische technieken gebruiken. Verder zullen onze resultaten ook dienen als controle materiaal bij het testen van nieuwe interventies, bijvoorbeeld na het gebruik van ontstekingsremmende geneesmiddelen.

Literatuur

1. Eming SA, Martin P, Tomic-canic M, et al. **Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation.** Sci Transl Med, 2016;6:1-36.



Figuur 1. Illustratie van de ontstekingsreactie van een goed genezende wond en de ontstekingsreactie na ernstige verbranding.

- Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. **Burn injury.** Nat Rev Dis Prim, 2020;6:1-25.
- Mulder PPG, Vlig M, Boekema BKHL, et al. **Persistent Systemic Inflammation in Patients With Severe Burn Injury Is Accompanied by Influx of Immature Neutrophils and Shifts in T Cell Subsets and Cytokine Profiles.** Front Immunol, 2021;11:1-13.

* Patrick Mulder, promovendus Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra in Nederland (VSBN), Beverwijk & Laboratorium voor Medische Immunologie Radboudumc Nijmegen.

Marcel Vlig, senior technician, Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra in Nederland (VSBN), Beverwijk

Bouke Boekema, hoofd pre-klinisch onderzoek, Vereniging van Samenwerkende Brandwondencentra in Nederland (VSBN), Beverwijk

