



Sepsis nach Polytrauma

Ein Polytrauma als lebensbedrohliche Mehrfachverletzung führt zu einer komplexen Organantwort. Trotz moderner chirurgischer Gefahrenkontrolle im Sinne einer Stufentherapie („damage control orthopedic surgery“) und Fortschritten in der Intensivtherapie kommt es im posttraumatischen Verlauf nach wie vor zu infektiösen Komplikationen einschließlich Sepsis und septischem Multiorganversagen. Entsprechenden Daten des DGU-Polytraumaregisters der letzten 10 Jahre zufolge mit über 150.000 eingeschlossenen Patienten kam es auf der Intensivstation nach Polytrauma in ca. 6,3 % zu einer Sepsis, in über einem Drittel der Fälle zu einem Organversagen und in über 20 % zum Multiorganversagen [1, 2]. Es bleibt aktuell abzuwarten, welchen definitiven Einfluss die Einführung der Polytrauma- und Sepsisleitlinien diesbezüglich aufweist [3, 4]. Die großen wissenschaftlichen Bemühungen haben trotz unzähliger neuer pathophysiologischer Erkenntnisse in den letzten Dekaden keine überzeugenden translational wirksamen Konzepte für den klinischen Alltag ergeben.

Neue Sepsisdefinition

Die Fakten der Sepsisinzidenz beim polytraumatisierten Patienten sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die international anerkannten Sepsisdefinitionen in den letzten Dekaden sich teilweise deutlich änderten. Beispielsweise waren in der Vergangenheit alle Sepsiskriterien erfüllt, wenn eine Tachypnoe, Tachykardie, Temperaturanstieg, Leukozytose und Bakteriämie vorhanden waren. Diese Kriterien konnten durchaus z. B. mühelos durch einen Marathonläufer erfüllt werden, der sich zur Induktion einer temporären Bakteriämie an der Ziellinie die Zähne putzte. Daraus wird ersicht-

lich, dass die systemische Antwort, die den Zustand der „Sepsis“ definierte, eine generalisierte Stressantwort des Körpers darstellte mit hoher Sensitivität jedoch mäßiger Spezifität.

Die epidemiologischen Daten der Sepsisinzidenz nach Trauma, werden sich vermutlich signifikant ändern mit der Einführung der neuen Sepsisdefinition. Demnach ist eine systemische Entzündungsantwort (SIRS) durchaus eine angemessene, nicht notwendigerweise dysregulierte Antwort auf eine Infektion. Die Sepsis dagegen ist aktuell definiert als eine lebensbedrohliche Organfunktionsstörung aufgrund einer dysregulierten Antwort auf eine Infektion. Klinisch kann das Vorliegen einer Sepsis schnell und mit einer zufriedenstellenden Spezifität und Sensitivität mit dem sog. quick SOFA-Score eingeschätzt werden, der neben einem Infektverdacht 2 oder mehr der folgenden Symptome einschließt: Reduktion des Bewusstseins, Erhöhung der Atemfrequenz ($\geq 22/\text{min}$) und Abfall des systolischen Blutdrucks ($\leq 100 \text{ mmHg}$) (■ **Infobox 1**; [4]). Möglicherweise kommt es nach der neuen Sepsisdefinition häufiger zur septischen Komplikation nach Polytrauma als bisher angenommen.

Hämorrhagischer Schock als Motor für posttraumatische Organdysfunktion

Da Sepsis nunmehr den Fokus auf die Organdysfunktion legt, ist von hohem Interesse zu definieren, was die posttraumatische Organdysfunktion auslöst. In einer kürzlich durchgeführten experimentellen Studie an einem gut charakterisierten Polytraumamodell der Maus zeigte sich, dass ein Polytrauma ohne hämorrhagischen Schock bereits innerhalb der ersten Stunden eine deutliche

Erhöhung des Lungenepithelschadensmarkers Clara Cell Protein 16 (CC 16) aufweist, der jedoch bei gleichem Verletzungsmuster bei zusätzlicher hämodynamischer Instabilität deutlich verstärkt auftritt. Die Nierenfunktion, organspezifisch eingeschätzt durch „neutrophil gelatinase associated lipocalin“ (NGAL), zeigt ein vergleichbares Schädigungsmuster, d. h. der hämorrhagische Schock verstärkte den erfassbaren Polytrauma-induzierten Nierenschaden. Dazu passend, zeigte sich das Ausmaß der systemischen Entzündung, bestimmt durch die Serumkonzentration von Interleukin 6 (IL-6), eine signifikante Erhöhung bei experimentellem hämorrhagischem Schock, jedoch deutlich verstärkt im Falle eines Polytraumas mit hämorrhagischem Schock [5]. Die beim Organversagen klinisch oft zu detektierende Blut-Organ-Schrankenstörung mit Entwicklung eines generalisierten Ödems war pathophysiologisch im Mauspolytraumamodell ebenfalls zu sehen: Hier kam es nicht beim Monotrauma, jedoch bei Kombinationstraumen und Polytrauma zum Auftreten von Tight-Junction-Schrankenmolekülen im Serum, z. B. junktionales Adhäsionsmolekül 1 (JAM-1) [6]. Zirkulierende Tight-Junction-Moleküle fand unsere Gruppe auch erstmalig im Polytraumapatienten [6].

Infobox 1 Definition und Schnelldiagnose der Sepsis

Sepsis

Lebensbedrohliche Organfunktionsstörung bedingt durch eine dysregulierte Antwort des Patienten auf eine Infektion

Klinische Schnelldiagnose

„quick SOFA“ + (Verdacht auf) Infektion:
 Mindestens 2 von:

1. Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
2. Reduzierte Bewusstseinslage
3. Blutdruckabfall systolisch $\leq 100 \text{ mmHg}$

Trauma Berufskrankh 2018 · 20 (Suppl 1):S73–S76 <https://doi.org/10.1007/s10039-017-0301-7>
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017

M. Huber-Lang

Sepsis nach Polytrauma

Zusammenfassung

Hintergrund. Trotz intensiver Forschung und Fortschritte in der Medizin stellt die Versorgung von polytraumatisierten Patienten mit nachfolgender Sepsis eine besondere Herausforderung im medizinischen Alltag dar. Daten aus dem DGU (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie)-Polytraumaregister weisen darauf hin, dass posttraumatisch mehr als 6 % der Patienten zusätzlich eine Sepsis entwickeln, die wiederum in 20 % der Fälle zu einem Multiorganversagen führt.

Fragestellung. Vorgestellt werden pathophysiologische Auswirkungen der posttraumatischen Sepsisentwicklung sowie aktuelle und zukünftige Forschungsansätze und Therapiemöglichkeiten.

Material und Methoden. Es erfolgen die Auswertung und Diskussion von fremden und

eigenen Grundlagenarbeiten sowie aktuellen Expertenempfehlungen.

Ergebnisse. Aktuell ist Sepsis als lebensbedrohliche Organfunktionsstörung definiert, und somit rückt der SOFA-Score bei der Diagnose in den Mittelpunkt. Des Weiteren belegen Daten, dass ein hämorrhagischer Schock mit verantwortlich für die Entwicklung und Progression der Organdysfunktion ist. Eine entscheidende Rolle in Bezug auf Sepsisentwicklung kommt auch auf die Aktivierung der Gerinnungs- und Komplementkaskade zu. Unter anderem konnte experimentell bereits gezeigt werden, dass ein erhöhter C3a/C3-Quotient auf eine Sepsisentwicklung hinweist und die Hemmung von C5/C5a in verschiedenen Sepsismodellen zu einer

deutlich verbesserten Zell-, Immun- und Organfunktion führte.

Diskussion. Die aktuellen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit posttraumatischer Sepsis stellen noch immer ein ungelöstes Problem dar. Neben dem chirurgischen Management nach dem DCO („damage control orthopedic surgery“)-Stufenkonzept sollte eine Immunkontrolle für den klinischen Einsatz weiter in seinen pathophysiologischen Dimensionen erforscht werden.

Schlüsselwörter

Schrankenstörung · Organfunktionsstörung · Multiorganversagen · Komplementsystem · Chirurgisches Management

Sepsis following multiple trauma

Abstract

Background. The successful management of multiple injured patients remains challenging despite expanding scientific knowledge and modern diagnostic and therapeutic approaches. According to the trauma register of the German Society of Traumatology (DGU-Polytraumaregister) more than 6% of these patients additionally develop septic complications and 20% of these even multiple organ failure.

Objective. The pathophysiological consequences of posttraumatic sepsis as well as current and future research approaches and therapy options are presented.

Material and methods. The currently available literature and own experimental

data, as well as current expert opinions are discussed.

Results. Currently, sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction in the presence of an infection and the SOFA score represents a central point for diagnostics. Furthermore, there is evidence, that hemorrhagic shock is mainly responsible for the initiation and progression of organ dysfunction. In relation to sepsis development, activation of the coagulation and complement cascade plays an important role. Experimental data suggest that an increased C3a/C3 ratio reflects a risk for development of sepsis. Inhibition of C5/C5a in different sepsis models lead to

clearly improved cellular, immune and organ function.

Conclusion. The current therapeutic strategies for patients suffering from posttraumatic sepsis represent an unsolved clinical and scientific problem. Besides established damage control orthopedic surgery (DCO) concepts, control of the immune response may represent a promising approach which needs further pathophysiological investigations.

Keywords

Barrier dysfunction · Organ functional disorder · Multiple organ failure · Complement system · Surgical management

Weitere Studien mit Serumanalysen an größeren Kollektiven von Polytraumapatienten z. B. im Rahmen der im Aufbau befindlichen Polytraumaserumbank des Netzwerks Trauma Forschung (NTF) der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) mit Korrelationsanalysen zum klinischen Datenverlauf (in Zusammenarbeit mit der AUC (Akademie der Unfallchirurgie)/DGU-Traumaregister) müssen hier die klinische Translation erreichen.

Zum anderen durch sekundär auftretende ischämische Schädigung zellulärer Barrieren, scheint für die Entwicklung von Ödemen und Organfunktionsstörungen entscheidend zu sein. Insbesondere ischämische und inflammatorische Endothelschäden verwandeln das physiologischerweise antikoagulatorisch wirkende Endothel in einen prokoagulatorischen Phänotyp, das die unkontrollierte Thrombenentstehung befördert [7]. Die Glykokalix des Endothels wird insbesondere beim hämorrhagi-

schen Schock durch aktivierte Proteasen zerstört und in das Gefäßsystem abgestoßen, wo es durchaus für eine gewisse Zeit kolloidosmotisch im Sinne einer „Autotransfusion“ wirken kann [5]. Die Konsequenz ist jedoch ein durchlässigeres Endothel, das durch die Auflösung der Zell-Zell-Verbindungen (Tight-Junctions) undicht wird. Die klinische Manifestation können lokale oder generalisierte Ödeme, hämodynamische Instabilität, Leakage-Syndrome und Gerinnungs- und Organfunktionsstörungen sein.

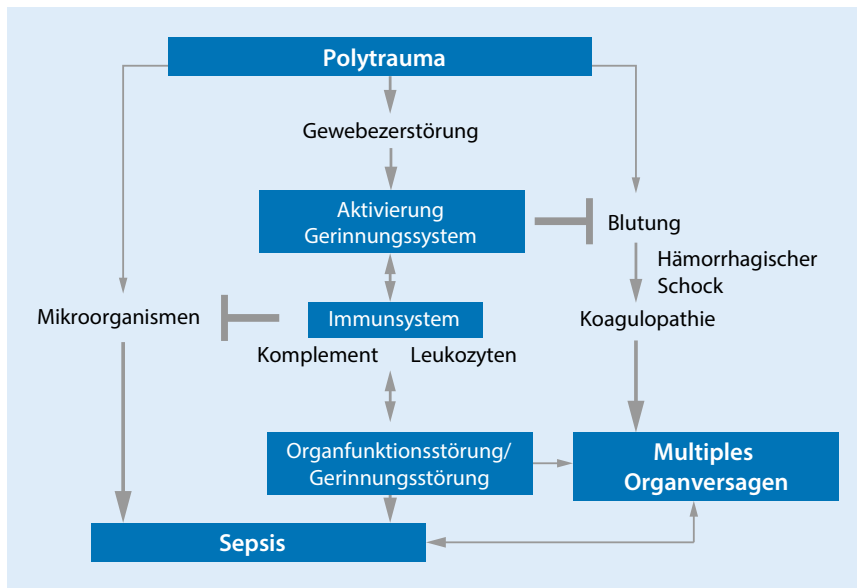


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung beteiligter biologischer Systeme nach Polytrauma

Aktivierung des angeborenen Immunsystems mit der Komplementkaskade während der Sepsisentwicklung

Unmittelbar nach Polytrauma kommt es zu einer massiven Aktivierung des Gerinnungssystems mit Verbrauch von Koagulationsfaktoren und oft zur Entwicklung einer Koagulopathie [8]. Synchron dazu wird auch die Komplementkaskade als ein wichtiger Pfeiler des angeborenen Immunsystems aktiviert. Die Trauma-induzierte Aktivierung des Komplementsystems führt zur Generierung von Anaphylatoxinen (beispielsweise C5a), die klinisch alle klassischen Zeichen der lokalen und systemischen Entzündung hervorrufen können. Insbesondere können die in der frühen posttraumatischen Phase generierten chemotaktisch hochwirksamen Anaphylatoxine Leukozyten an den Ort der traumatischen Schädigung anlocken. Die rekrutierten Leukozyten räumen geschädigte und tote Zellen des Gewebedebris auf und sezernieren weitere Entzündungsmediatoren, die weitere Immunzellen anlocken. Diese können nach Klärung des Gewebeschadens regenerative Prozesse einleiten. Allerdings kommt es durch eine massive Aktivierung des Komplementsystems und durch die eingewanderten Leukozyten auch zu nicht

unerheblichen Kollateralschäden, da das aktivierte Komplementsystem und aktivierte neutrophile Granulozyten nicht nur geschädigtes Gewebe und Mikroorganismen, sondern auch gesundes, eigenes Gewebe attackieren können. Durch die exzessive Aktivierung des Immunsystems kann es bereits frühzeitig nach Trauma zu einem Verbrauch von Komplementfaktoren mit Entwicklung einer Komplementopathie und Erschöpfung der Leukozytenfunktion kommen [9–11]. Klinische Konsequenz ist die Entwicklung einer zunehmenden lokalen bis generalisierten Abwehrschwäche, die den Weg zu infektiösen Komplikationen und Sepsis nach Trauma bahnt. Der Verbrauch z. B. des zentralen Komplementfaktors C3 bei Intensivpatienten war signifikant mit erhöhter Pneumonie-rate, Gerinnungsveränderungen, ansteigenden Procalcitoninwerten und einer erhöhten Letalitätsrate verbunden [12]. Ein erhöhter C3a/C3-Quotient im Serum wies auch auf eine Sepsisentwicklung hin [13]. Eigene und fremde klinische Daten zeigen, dass das Anaphylatoxin C5a wesentlich zur Entwicklung eines Sepsisgeschehens beiträgt [14, 15]. Experimentell konnte in verschiedenen Sepsismodellen die Hemmung von C5/C5a zu einer deutlich verbesserten Zell-, Immun- und Organfunktion während der Sepsis führen [16]. Eine klinische Testung der

Infobox 2 Zusammenfassung pathophysiologischer Erkenntnisse zur Sepsis nach Polytrauma

- Frage der Sepsisdefinition (Organdysfunktion + Infektion)
- Motor der Organdysfunktion: hämorrhagischer Schock
- Beginn der Organdysfunktion: zeit-/organabhängig
- Neue spezifische Organdysfunktionsmarker (z. B. Barrieremoleküle)
- Therapie entsprechend den Polytrauma-/Sepsisleitlinien
- Immuntherapie: Gegenstand der Forschung

Wirksamkeit einer C5a-Blockade bei der Sepsis ist derzeit in Planung. Aktuell gibt es eine klinische Studie (NCT00146432), in der eine Immunadsorption von Lipopolysacchariden (LPS), IL-6 und C5a bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock durchgeführt wird. Die **Abb. 1** zeigt eine schematische Darstellung der beteiligten biologischen Systeme nach Polytrauma.

Aktuelle und zukünftige Therapiestrategien für (posttraumatische) Sepsis

Gemäß den aktuellen Surviving Sepsis Campaign Guidelines sollten alle Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr, eine Breitspektrumantibiose, eine hämodynamische Kontrolle (mit Zielwerten für den mittleren arteriellen Druck [MAP] von 65 mmHg und Normalisierung des Serumlaktats), ggf. eine lungenprotektive Beatmung, ggf. Vasopressoren, ggf. Erythrozytenkonzentrate (nur wenn Hb <7,0 g/dl in Abwesenheit einer akuten Blutung oder myokardialen Ischämie etc.) erhalten. Steroide stellen keine Therapie der ersten Wahl dar. Chirurgisch obligatorisch ist die frühestmögliche notwendige chirurgische „Infektionsherdkontrolle“ [17]. Diese wurde bereits von Hippokrates mit dem Leitsatz „ubi pus ibi evacua“ festgelegt.

Zukünftige Therapiestrategien sollten zunächst eine erhöhte Sensitivität und Spezifität der Infektionsherddiagnostik anstreben z. B. durch Weiterentwicklung moderner bildgebender Verfahren und reliabler Detektion der verursachenden

Mikroorganismen. Dadurch würde eine gezielte, ggf. minimalinvasive chirurgische Intervention möglich. Insbesondere in der posttraumatischen Osteitidsdiagnostik besteht hier ein großer Forschungsbedarf.

Zur immunologischen Kontrolle muss vergleichbar zunächst ein reliables „bedside“ taugliches Immunmonitoring realisiert werden, um die notwendige Immunmodulation qualitativ und quantitativ zu definieren. Vielversprechendes Ziel der Immunmodulation könnte beispielsweise die Komplementkaskade sein, z. B. das C5-Molekül mit seinen Aktivierungsprodukten [16]. Die selektive Neutralisierung von „autoaggressiven“ neutrophilen Granulozyten per immunologischen Filtermethoden könnte ebenfalls beneficial sein. Darüber hinaus ist die Verbesserung der Schrankenstörung sicherlich ein bisher klinisch und wissenschaftlich unterschätztes Gebiet, das mit innovativen Therapiestrategien zukünftig adressiert werden muss.

In **Infobox 2** sind die pathophysiologischen Erkenntnisse zur Sepsis nach Polytrauma zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung der Sepsis nach Polytrauma soll gemäß den Leitlinien erfolgen.
- Der hämorrhagische Schock gilt als Motor für die Organdysfunktion.
- Zukünftige Therapieansätze und Gegenstand der Forschung sind:
 - verbesserte bildgebende Verfahren zur genaueren Lokalisierung des Infektionsherds,
 - Immuntherapie in Form einer Immunmodulation (z. B. Komplement),
 - Verbesserung der Schrankenstörung.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. M. Huber-Lang

Institut für Klinische und Experimentelle Trauma-Immunologie, Universitätsklinik Ulm
Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm, Deutschland
markus.huber-lang@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Huber-Lang gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Literatur

1. TraumaRegister DGU (2014) 20 years Trauma Register DGU1: Development, aims and structure. *Injury* 45S:S6–S13
2. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B et al (2011) Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med* 39:621–628
3. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (2016) S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF Register-Nr. 012/019.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
5. Denk S, Weckbach S, Eisele P et al (2017) Role of hemorrhagic shock in experimental polytrauma. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000925>
6. Denk S, Wiegner R, Hönes FM et al (2016) Early Detection of Junctional Adhesion Molecule-1 (JAM-1) in the Circulation after Experimental and Clinical Polytrauma. *Mediators Inflamm*. <https://doi.org/10.1155/2015/463950>
7. Levi M, Van der Poll T (2017) Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 149:38–44
8. Simmons J, Pittet JF (2015) The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 28:227–236
9. Gebhard F, Huber-Lang MM (2008) Polytrauma – pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg* 393:825–831
10. Huber-Lang M, Younkin EM, Sarma JV et al (2002) Generation of C5a by phagocytic cells. *Am J Pathol* 161:1849–1859
11. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, Lu KT, Guo RF et al (2002) Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 169:3223–3231
12. Ren J, Zhao Y, Yuan Y et al (2012) Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis: a conspirator of infection and

coagulopathy in crime? *PLOS ONE* 7(10):e47095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047095>

13. Stöve S, Welte T, Wagner TO et al (1996) Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 3:175–183
14. Unnewehr H, Rittirsch D, Sarma JV et al (2013) Changes and regulation of the C5a receptor on neutrophils during septic shock in humans. *J Immunol* 190:4215–4225
15. Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS et al (2011) C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood* 117:5178–5188
16. Keshari RS, Silasi R, Popescu NI et al (2017) Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of Escherichia coli sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:E6390–E6399
17. Rhodes A, Laura E, Evans LE, Waleed A et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377