

Infektion – Sepsis – Peritonitis

2. Internationales Symposium über aktuelle
Probleme der Notfallmedizin und Intensivtherapie
in Münster

Herausgegeben von
Peter Lawin, Klaus Peter und Ulrich Hartenauer

172 Abbildungen, 58 Tabellen



1982

Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

Inhaltsverzeichnis

Bakterielle Infektion und Organreaktion

<i>H.J. Müller-Eberhard</i>	
Komplement: Infektionsabwehr, Entzündung und Schock	1
<i>K. Meßmer</i>	
Pathophysiologie des septischen Patienten	12
<i>K.-M. Müller</i>	
Pathologisch-anatomische Organbefunde bei Sepsis	27
<i>G. Wolff, H.-P. Werner</i>	
Klinische Früherkennung und Diagnosesicherung der bakteriellen Infektion nach Operation und Trauma	45

Die Infektion des Respirationstraktes

<i>K. Unertl, G. Ruckdeschel, A. Beyer, U. Jensen</i>	
Infektionsmöglichkeiten der Atmungsorgane unter Beatmung	53
<i>A. Beyer, U. Jensen</i>	
Sepsis und ARDS	66
<i>H.-P. Schuster, L.S. Weilemann</i>	
Viruspneumonie	81
<i>H. Benzer, M. Baum, N. Mutz</i>	
Respiratortherapie der Ateminsuffizienz	88

Die intraabdominale Infektion

<i>Ulla Scherer</i>	
Computertomographie bei septischen intraabdominellen Prozessen	97
<i>R. Kerremans, F. Penninckx, P. Lauwers, F. Ferdinand</i>	
Mortality of Diffuse Peritonitis Patients Reduced by Planned Relaparatomies	104
<i>R. Eisele</i>	
Indikation, Technik und klinische Erfahrungen mit der postoperativen Dauerspülung bei Peritonitis	108
<i>B. Koch, L. Schweiberer</i>	
Pro und Kontra der postoperativen peritonealen Dauerspülung	123
<i>V. Zumtobel, H. Todt, G. Hohlbach, F. Bachhuber</i>	
Untersuchungen zur Infektionsprophylaxe durch Abdominaldrainagen . . .	137
<i>U. Hartenauer, A. Heusch, Th. Pfeifer, W. Piechotta</i>	
Respiratorische und hämodynamische Veränderungen bei diffus eitriger Peritonitis	141
<i>W. Teichmann, A. Eggert, H. Kirschner, H.N. Herden</i>	
Drainagelose Etappenlavagetherapie bei diffuser Peritonitis	160

XVI

Organkomplikationen bei Sepsis

<i>A.M. Lefer</i> Direct and Indirect Shock Promoting Actions of Endotoxin	169
<i>G. Schlag, S. Hallström, P. Krösl, H. Redl</i> Bedeutung des myocardial depressant factors (MDF) im septischen Schock	178
<i>F. Asbeck</i> Störungen der Hämostase und Hämotherapie bei Sepsis	192
<i>A.E. Lison</i> Niereninsuffizienz beim septischen Patienten und Therapie	202
<i>A. Grünert</i> Hormonelle Regulation bei Sepsis	210

Immundefizit und -substitution bei Sepsis

<i>H.S. Jacob</i> Role of Complement and Granulocytes in Septic Shock	223
<i>J.W. Alexander</i> Antisera, Vaccines and Immunomodulators	232
<i>J.R. Kalden</i> Immunglobulin – ein therapeutisches Konzept?	238
<i>M. Jochum, J. Witte, H. Duswald, S. Neumann, H. Fritz</i> Plasmaproteine in der Sepsis	253
<i>M. Eibl</i> Opsonisierende Faktoren bei septischen Prozessen	263
<i>G. Pott, J. Lohmann, P. Zündorf, U. Gerlach</i> Abfall des Plasma-Fibronectins bei Patienten mit Schock und Sepsis	269

Prävention und Antibiotika-Therapie

<i>R.P. Wenzel, Sandra L. Landry, P.N. Brenda S. Russell, R.N. Leigh, L.G. Donowitz, R.L. Thompson, J.W. Hoyt, S.Y. Thompson, R.N. Grayson, B. Miller Jr.</i> Prevention and Control of Nosocomial Infections in Intensive Care Patients	275
<i>D. Adam</i> Prophylaktische und kurative Antibiotikatherapie beim septischen Patienten	288
<i>H. Knothe</i> Zur Beeinflussung der Darmflora durch β -Laktamantibiotika	298
<i>R. Gähler, U. Hartenauer</i> Früherkennung von Infektionen durch Hygienestatistik	304

<i>L. Ullrich, R. Kestermann, U. Hartenauer</i> Pflegerische Aspekte bei septischen Patienten	320
Volumentherapie bei Sepsis	
<i>E. Roth, J. Funovics, W. Mauritz, P. Sporn</i> Metabolische Veränderungen und Ernährungstherapie beim septischen Patienten	328
<i>P. Fürst, J. Bergström, E. Vinnars, S.O. Liljedahl, B. Schildt, J. Askanazi, D. Elwyn, J. Kinney</i> Intracellular Muscle Free Amino Acids in Trauma and Sepsis as Influenced by Nutrition	342
<i>H. van Aken</i> Die Aussagekraft diagnostischer Parameter für die Volumensubstitution . . .	361
<i>J.A. Sturm, H.-J. Oestern, C.J. Kant</i> Volumentherapie bei der Sepsis. Der Einsatz von kristalloiden Lösungen . . .	373
<i>U.F. Gruber</i> Volumentherapie bei Sepsis: Kolloide	405
Sachverzeichnis	415

Plasmaproteine in der Sepsis

M. Jochum, J. Witte, H. Duswald, S. Neumann und H. Fritz

Die Sepsis und ihre schwerste Form, der septische Schock, werden häufig kompliziert durch folgenschwere pathobiochemische Prozesse in der Zirkulation. Hierzu zählen neben anaphylaktischen Reaktionen, hervorgerufen durch die Aktivierung des Komplementsystems, vor allem massive Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System, die letztlich ihren Ausdruck in einem lebensbedrohlichen Verbrauch der beteiligten Faktoren, der sog. disseminierten intravasalen Gerinnung, finden.

Diese Verbrauchsreaktionen werden durch die beim Zerfall von Bakterien freiwerdenden Endotoxine induziert. Endotoxine können die Membranen von Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen sowie von Makrophagen und Mastzellen derart schädigen, daß bestimmte Zellbestandteile einschließlich lysosomaler Enzyme als sog. Mediatoren der Entzündung freigesetzt werden. Normalerweise erfüllen die lysosomalen Enzyme ihre physiologische Funktion, nämlich den Abbau von phagozytiertem Material, innerhalb der Zelle, gelangen sie jedoch in den Kreislauf, so können sie die Entzündungsreaktion auf verschiedene Weise verstärken.

Systemspezifische Proteinase wie der Plasminogenaktivator und die Thrombokinasen aktivieren die "Blutsysteme" (Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kallikreinsystem) über die seit langem bekannten Kaskaden. Hierbei werden - vereinfacht dargestellt - Proenzyme durch limitierte Proteolyse in aktive Enzyme umgewandelt und diese schließlich nach Komplexbildung mit Plasma-Proteinaseinhibitoren (AT III, α_2 PI, C1 INA) über das RES eliminiert (Abb. 1).

In letzter Zeit ergaben sich bei in vitro und in vivo Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen (1,6,15) deutliche Hinweise, daß der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zu einem beträchtlichen Teil auf die Endotoxin-bedingte Freisetzung von leukozytären Proteinase wie Elastase und Kathepsin G zurückzuführen ist. Diese Enzyme sind offensichtlich imstande, nahezu alle Proteine der Blut-Kaskadensysteme sowie auch andere Plasmaproteine einschließlich einiger Proteinaseinhibitoren durch unspezifischen proteolytischen Abbau irreversibel zu inaktivieren, ehe sie durch Komplexbildung mit α_1 AT, α_2 M oder α_1 AC gehemmt und danach über das RES eliminiert werden (Abb. 1).

Um weitere Informationen hinsichtlich der Beteiligung von spezifischer Aktivierung und unspezifischer Proteolyse beim Turnover von Plasmaproteinen während der Sepsis zu erhalten, haben wir in einer ersten prospektiven klinischen Studie über den hyperdynamen septischen Schock Veränderungen des Plasmagehaltes einiger ausgewählter Faktoren verfolgt.

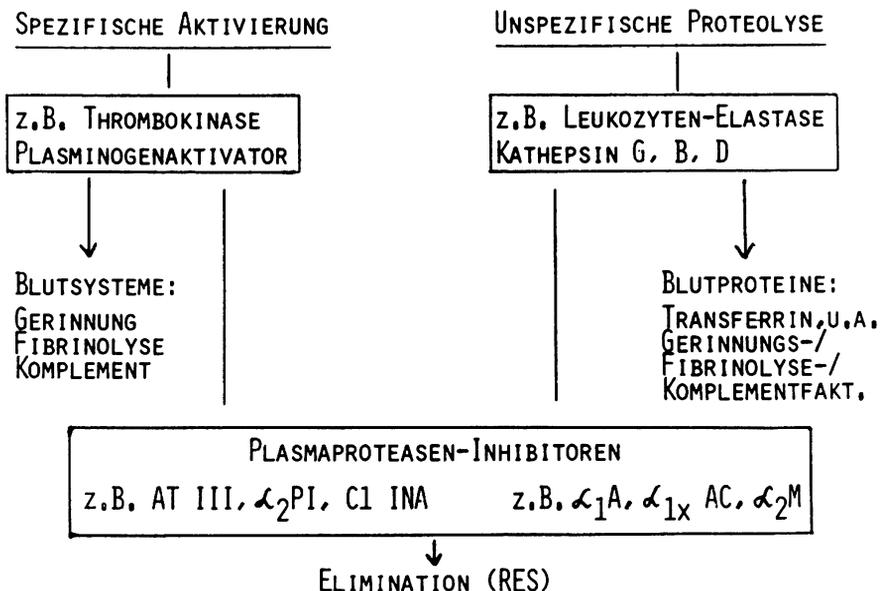


Abb. 1 Verbrauch von Plasmafaktoren während der Entzündung.

Systemspezifische Proteinase (z.B. Thrombokinas, Plasminogenaktivator) aktivieren die Faktoren der "Blutsysteme". Diese werden dann durch Komplexbildung mit Antithrombin III (AT III), α_2 -Plasmininhibitor (α_2 PI) und C1-Inaktivator (C1 INA) gehemmt. Aus Blut- und Gewebezellen freigesetzte Proteinase (z.B. Leukozyten-Elastase, Kathepsin G, B, D) degradieren Plasmafaktoren unspezifisch, ehe sie durch Komplexbildung mit α_1 -Antitrypsin (α_1 A), α_{1x} -Antichymotrypsin (α_{1x} AC) oder α_2 -Makroglobulin (α_2 M) inhibiert werden. Die Enzym-Inhibitor-Komplexe werden durch Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) aus der Zirkulation entfernt.

a) Hyperdynamer septischer Schock

In die Studie aufgenommen wurden 18 Patienten im Alter von 17 - 70 Jahren, die alle den für den hyperdynamen septischen Schock geforderten Kriterien (Abb. 2) genügten. Eine detaillierte Beschreibung der Diagnostik, Therapie und Methoden erfolgte in der Habilitationsschrift von J. WITTE (16).

DEFINITION DES HYPERDYNAMEN SEPTISCHEN SCHOCKS
(n = 18)

Septische Kriterien

1. Septische Temperaturen : $> 38^5 (^\circ\text{C})$
2. Zweimalige(r) pos. Blutkultur
und/oder pos. Endotoxinnachweis i. S.
3. Leukozyten a) $> 15000 (\text{mm}^{-3})$
 b) $< 5000 (\text{mm}^{-3})$
4. Thrombozyten : $< 130000 (\text{mm}^{-3})$

Haemodynamische Kriterien

- Herzindex : $> 6 (\text{l/min/m}^2)$
- TPR : $< 600 (\text{dyn x sec x cm}^{-5})$
- \bar{p}_{art} : im Normbereich (mm Hg)

5. "Klinisch" septischer Schock)

Abb. 2 Definitionskriterien des hyperdynamen septischen Schocks am prospektiv untersuchten Krankengut (n = 18).

Innerhalb des 96-stündigen Beobachtungszeitraumes verstarben 4 Patienten, die übrigen überlebten das eigentliche Schockerignis. Mit Ausnahme eines Patienten erlagen jedoch auch diese Kranken innerhalb von 6 - 84 Tagen nach Abschluß der Beobachtungsphase entweder den direkten Schockfolgen oder anderen malignen Grundleiden.

Von den verschiedenen hämatologischen, hämodynamischen und biochemischen Parametern, die wir gemessen haben, sollen nur solche Plasmaproteine besprochen werden, die im Rahmen des hier diskutierten Themas von Interesse sind (Tab. 1).

Entzündungsprozesse im Organismus sind von einem erhöhten Plasmagehalt an Akutphasenproteinen begleitet. Tatsächlich waren auch während der septischen Schockphase die Konzentrationen von C-reaktivem Protein und α_1 -Glycoprotein signifikant erhöht. Die Plasmaspiegel des Fibrinogens, einem weiteren Akutphasenprotein, lagen wahrscheinlich aufgrund der Überlagerung von verstärkter Synthese bei gleichzeitig erhöhtem Verbrauch durch die Gerinnung lediglich im oberen Normalbereich. Die hohe Produktionsrate der Akutphasenproteine ist als deutlicher Hinweis auf die Funktionsfähigkeit der Leber zu werten.

Tab. 1 Plasma- oder Serumgehalt ausgewählter Proteine im septischen Schock. Standardwerte (Norm) sind als Mittelwerte und Bereich (in Parenthese), die übrigen Werte zu Beginn (0 h) und nach 96 h als Mittelwerte angegeben (n = 18). P, statistische Signifikanz (Student-t-test).

Parameter	Norm	0 h	96 h	P
C-reaktives Protein (mg/dl)	< 1.2	13.5	10.4	≤0.001 ^a
α ₁ -Glycoprotein (mg/dl)	90(55-150)	139.3 ^b	132.9 ^b	≤0.001 ^a
Fibrinogen (mg/dl)	180-380	359.7	293.5	>0.05 ^a
Fibrinopeptid A (ng/ml)	< 3.0	13.1	18.1	≤0.001 ^a
Faktor XIII (mg/dl)	~ 2	46.1 ^b	52.9 ^b	≤0.001 ^a
FSP ^c (µg/ml)	<10.0	21.4	10.7	≤0.05 ^d
Komplement C3 (mg/dl)	82(55-120)	70.1 ^b	65.3 ^b	≤0.01 ^a
Komplement C4 (mg/dl)	30(20-50)	82.2 ^b	74.5 ^b	>0.05 ^a

^a Für 0 und 96 h. ^b % der Norm. ^c Fibrin(ogen) Spaltprodukte. ^d Nur für den 0 h-Wert.

Eine permanente Aktivierung der Gerinnung durch systemspezifische Proteinase(n) wurde durch die hochsignifikant erhöhten Fibrinopeptid A-Spiegel angezeigt. Dieses Peptid wird aus dem Fibrinogen durch die spezifische Wirkung des Thrombins abgespalten. In ähnlicher Weise ist wohl die Aktivierung des Plasminogens und somit die Fibrinolyse verantwortlich für die erhöhten Plasma-Konzentrationen der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP). Dies wurde erst kürzlich von GALLIMORE u. Mitarbeitern (7) bestätigt, die bei 8 Patienten einen starken Verbrauch von Plasminogen und α₂-Plasmininhibitor im septischen Schock nachweisen konnten.

Auf eine bevorzugte Aktivierung des Komplements über den alternativen Weg weisen bei unseren Patienten die signifikant niedrigeren C3-Werte im Vergleich zu den nur relativ geringfügig reduzierten C4-Werten hin. Obwohl somit der Turnover von Faktoren der Blutsysteme zu einem wesentlichen Teil auf die Wirkung systemspezifischer Proteinase(n) zurückzuführen sein dürfte, gibt es auch ausreichende Indizien für die Beteiligung unspezifischer proteolytischer Aktivitäten wie etwa der granulozytären Elastase. Betrachtet man z.B. den stark erniedrigten C3-Gehalt des Plasmas, so sind folgende Beobachtungen von Bedeutung: Endotoxine können die Freisetzung von Elastase aus polymorphkernigen Granulozyten bewirken (2) und Elastase kann durch die Spaltung von Faktor C3 das Komplement über den alternativen Weg aktivieren (11).

Freigesetzte Elastase könnte aber auch zumindest teilweise für den hochsignifikanten Verbrauch des Faktors XIII (45-55 % Abnahme) während der Schockphase verantwortlich sein. EGBRING und Mitarbeiter (5) zeigten schon vor einigen Jahren, daß bei Sepsis-Patienten sowohl die aktive Transglutaminase (Untereinheit A) wie auch das Trägerprotein (Untereinheit S) des F XIII im Plasma gleichermaßen erniedrigt sind. Bei einem Verbrauch des Faktors XIII durch Thrombinspaltung verschwindet jedoch nur die Untereinheit A aus dem Plasma, während der Spiegel der Untereinheit S unverändert bleibt. Elastase hingegen verursacht in vitro und offensichtlich auch in vivo eine gleichzeitige Reduktion beider Untereinheiten im Plasma.

Als einen weiteren Hinweis auf eine beträchtliche Freisetzung von Proteinasen aus verschiedenen Körperzellen, insbesondere den Leukozyten, werten wir den substantiellen Verbrauch von Plasma-Proteinaseinhibitoren während der Beobachtungsphase.

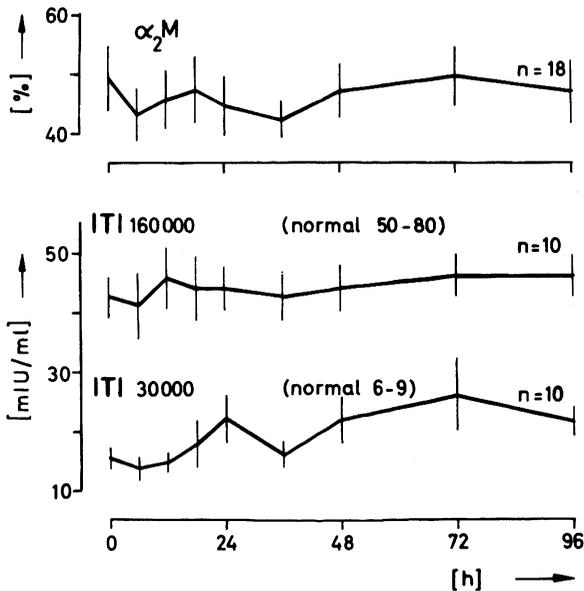


Abb. 3 Plasmagehalt an α_2 -Makroglobulin (α_2M) und Serumgehalt an nativem Inter- α -Trypsin Inhibitor (ITI 160 000) bzw. seinem säurestabilen Spaltprodukt (ITI 30 000). Die Kurven repräsentieren Mittelwerte von n = 18 (α_2M) bzw. n = 10 (ITI) Patienten. α_2M wurde mittels radialer Immunodiffusion, ITI anhand seiner Trypsinhemmaktivität bestimmt (16).

Studien von HOCHSTRASSER u. Mitarbeiter (8) ergaben, daß der Umsatz des Inter- α -Trypsininhibitors (ITI) während der Septikämie signifikant erhöht ist. Nach in vitro Untersuchungen (4) zu

urteilen, ist die granulozytäre Elastase in der Lage, den säurestabilen Inhibitor (ITI 30 000) rasch vom nativen, säurelabilen Inhibitor (ITI 160 000) abzuspalten. Da bei unseren Patienten der Gehalt des Serums an nativem ITI 160 000 signifikant reduziert und die Konzentration des säurestabilen ITI 30 000 beträchtlich erhöht war (Abb. 3), darf man wohl von einer permanenten Freisetzung granulozytärer Proteinasen während des septischen Schocks ausgehen. Die Bestimmung des ITI-Turnovers könnte einen geeigneten, wenn auch indirekten Marker für liberierte Leukozyten-Proteinasen darstellen, wenngleich die biologische Funktion des ITI 160 000 bzw. ITI 30 000 noch nicht geklärt ist.

Der Breitband-Proteinaseinhibitor α_2 -Makroglobulin (α_2 M) ist für die Hemmung und Elimination von neutralen und sauren Proteinasen, die aus den verschiedenen Körperzellen liberiert werden, verantwortlich. Da eine dramatische Veränderung seines Plasmaspiegels über den Normbereich hinaus im Verlaufe entzündlicher Prozesse normalerweise nicht beobachtet wird, ist der sehr niedrige Gehalt an α_2 M während der septischen Schockphase besonders augenfällig (Abb. 3). Offensichtlich wurden große Mengen an verschiedenen Proteinasen permanent in die Zirkulation freigesetzt und durch α_2 M eliminiert. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß von OHLSSON (13) auch ein Transfer der Elastase aus dem Komplex mit α_1 -Antitrypsin, dem primären Elastaseinhibitor, auf α_2 M mit nachfolgender rascher Elimination aus der Zirkulation postuliert wird. Auf die lebenswichtige Funktion des α_2 M, den Organismus gegen unspezifische Proteolyse während des septischen Schocks zu schützen, kann daher nicht eindringlich genug hingewiesen werden.

Antithrombin III (AT III) stellt den wichtigsten körpereigenen Inhibitor zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Gerinnungssystems dar (3). Ein Verbrauch dieses Inhibitors spiegelt normalerweise die Freisetzung von Thrombin und Faktor Xa wider, für deren Hemmung und Eliminierung hauptsächlich AT III verantwortlich ist. Unter Heparin-gabe zur Verhinderung von Thrombosen und DIC wird der Verbrauch an AT III noch weiter verstärkt, da sowohl der Umsatz des AT III mit Thrombin und Faktor Xa beschleunigt wird als auch der gebildete Heparin-AT III-Komplex zusätzlich mit anderen Enzymen der Gerinnungskaskade sowie mit Plasmakallikrein und Plasmin zu reagieren vermag. Um die ihm zugeordnete therapeutische Funktion erfüllen zu können, sind allerdings AT III-Spiegel notwendig, die praktisch noch innerhalb bzw. nahe des Standardbereiches liegen. Bei unseren Patienten war die AT III-Konzentration jedoch bereits zu Beginn der Beobachtungsphase auf ca. 50 % der Norm reduziert und nahm bei den Personen, die gegen Ende des Beobachtungszeitraumes starben, noch weiter drastisch ab (Abb. 4). Erwähnenswert ist dabei, daß AT III in in vitro Versuchen durch katalytische Mengen der Granulozytenelastase inaktiviert wird (9). Obwohl in vitro Effekte nur unter Vorbehalt auf in vivo Bedingungen übertragen werden sollten, ist es doch naheliegend anzunehmen, daß wenigstens ein Teil des dramatischen AT III-Verbrauchs auf Inaktivierung durch granulozytäre Proteinasen zurückzuführen ist

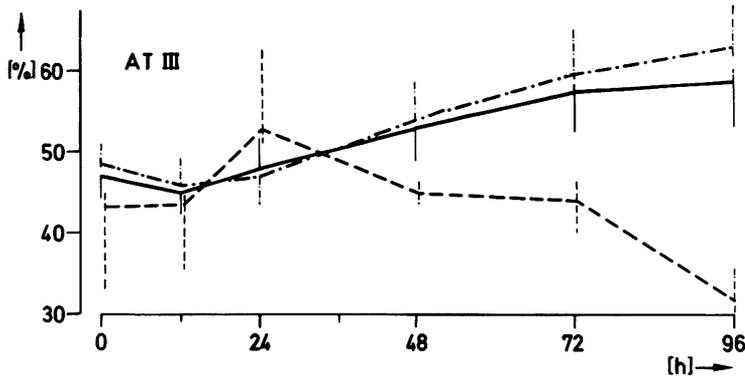


Abb. 4 Plasmagehalt an Antithrombin III (AT III). Die Kurven zeigen Mittelwerte von allen Patienten (n = 18, —), von Patienten, die die Schockphase überlebten (n = 15, - · - · -) und von Patienten, die gegen Ende der Beobachtungszeit verstarben (n = 3, - - -). AT III-Konzentrationen wurden mittels der Laurell'schen Rocket-Technik bestimmt (16).

Wenn wir die Ergebnisse unserer ersten klinischen Studie zusammenfassend betrachten, können wir folgern, daß im hyperdynamen septischen Schock der natürliche Abwehrmechanismus gegen system-spezifische und unspezifische Proteinaseen zwar nicht völlig erschöpft, aber doch beträchtlich überstrapaziert ist, was zum Verbrauch vieler lebenswichtiger Plasmaproteine führt. Die rechtzeitige Anwendung geeigneter gegen Leukozyten-Proteinaseen gerichteter Inhibitoren sollte deshalb zumindest den unspezifischen Abbau von Plasmaproteinen verhindern und somit zur Aufrechterhaltung des natürlichen Abwehrmechanismus beitragen.

b) Inhibitortherapie bei experimenteller Endotoxinämie

In einer ersten Studie wurde der Elastase-Kathepsin G Inhibitor aus Sojabohnen, der sog. Bowman-Birk Inhibitor (2), zur Therapie der experimentellen Endotoxinämie beim Hund eingesetzt. Die Endotoxinämie wurde in 6 anästhesierten Bastardhunden durch zweistündige, kontinuierliche intravenöse Infusion von 2 mg *E. coli* Endotoxin pro kg Körpergewicht induziert. Sechs Kontrollhunde erhielten statt der Endotoxinlösung eine entsprechende Menge isotoner Kochsalzlösung infundiert. Vier weiteren Tieren wurde zusätzlich zum Endotoxin eine Inhibitor-Menge von 3-8 mg pro kg Körpergewicht über den gesamten Versuchszeitraum von 14 h kontinuierlich verabreicht (ausführliche Darstellung, siehe 10).

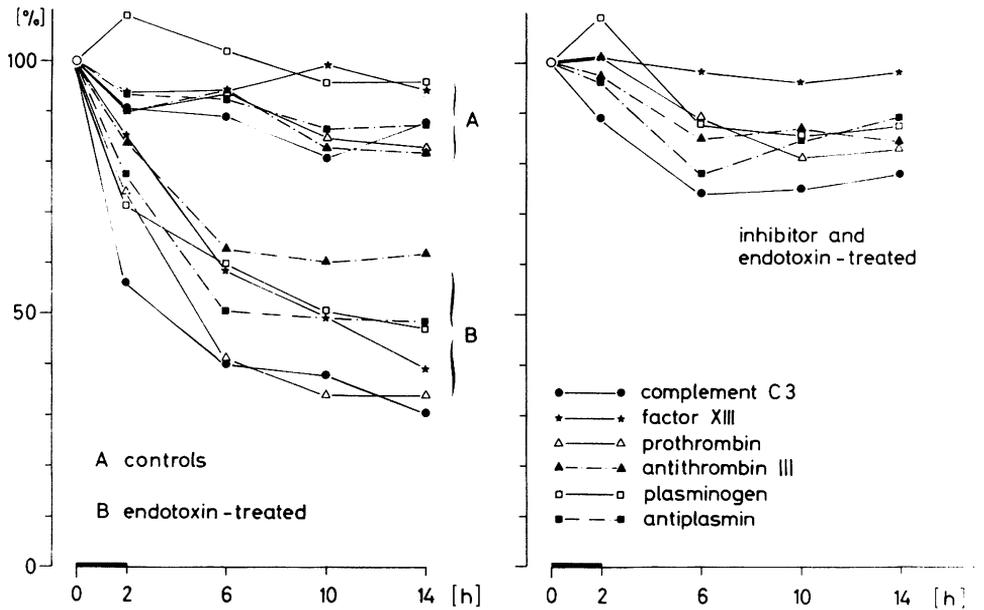


Abb. 5 Plasmagehalt ausgewählter Plasmafaktoren während experimenteller Endotoxinämie (links) und unter Inhibitortherapie (rechts).

Die Kurven repräsentieren Mittelwerte der Kontrollgruppe A ($n = 6$), der Endotoxinämiegruppe B ($n = 6$) und der Inhibitor-behandelten Endotoxinämiegruppe ($n = 4$). Die Endotoxininfusionszeit ist durch eine dicke Linie auf der Abszisse angegeben (weitere Details, siehe 10).

Bei den Kontrolltieren erfolgte eine geringfügige Abnahme der Spiegel der gemessenen Plasmafaktoren, wohl aufgrund des operativen Eingriffs (Abb. 5). Signifikant allerdings war der Abfall unter Endotoxingabe. Die dabei zu beobachtenden substantiellen Veränderungen spiegeln das charakteristische Bild einer Endotoxin-induzierten DIC wider. Bei gleichzeitiger Applikation des Inhibitors entsprach der Verbrauch an Plasmafaktoren etwa dem der Kontrolltiere. Bemerkenswert ist besonders das Verhalten des Faktors XIII. Dieses Protein stellt ein sehr empfindliches Substrat für granulozytäre Elastase dar. Sein Abbau konnte durch Applikation des Elastaseinhibitors signifikant verhindert werden.

Die Ergebnisse der Endotoxinämie studie haben uns in der Annahme bestärkt, daß von den drastischen Plasmaproteinveränderungen in der Sepsis und dem septischen Schock ein beträchtlicher Anteil auf die Wirkung von leukozytären Proteinase wie Elastase und Kathepsin G zurückzuführen ist.

c) Elastase- α_1 Proteinaseinhibitor (α_1 PI)-Komplex nach schweren Operationen

Da die Plasmaspiegel der gemessenen Parameter bereits ausgeprägt pathologische Werte erreicht hatten als sich die ersten klinischen Zeichen des septischen Schocks manifestierten, haben wir die Suche nach geeigneten biochemischen Markern zur Diagnose einer Sepsis oder eines septischen Schocks fortgesetzt. Derzeit wird deshalb in unserer Klinik eine weitere Studie durchgeführt, bei der die Patienten von Beginn einer schweren Operation an bis zur Erholungsphase bzw. zum letalen Ausgang untersucht werden.

Unser primäres Interesse gilt dabei dem Nachweis der Freisetzung von granulozytärer Elastase. Da die Elastase im Plasma als aktives Enzym aber nicht faßbar ist, können wir sie nur in der Form des inaktiven Komplexes mit dem α_1 PI (= α_1 -Antitrypsin) bestimmen. Seit kurzer Zeit steht dafür ein Enzym-Immunoassay zur Verfügung (12). Die Plasmaspiegel von gesunden Probanden liegen mit ca. 86 μ g Elastase- α_1 PI-Komplex pro Liter im Bereich der von PLOW (14) mit einem Radioimmunoassay ermittelten Werten. Erste Ergebnisse zeigen, daß bei einem infektionsfreien postoperativen Verlauf nur eine geringfügige Erhöhung des Komplexspiegels im Plasma nachgewiesen werden kann.

Bei Patienten, die nach der Operation an einer Sepsis erkrankt sind, sich jedoch wieder erholt haben, wurde eine bis zu 5-fache Erhöhung des Komplexspiegels über den Normalwert gemessen, und zwar korrelierend mit den klinischen Zeichen der Infektion. Im Verlauf der Erholungsphase wurde der Normwert wieder erreicht.

Bei Patienten, die an der Sepsis oder ihren Folgen verstarben, wurden Spitzenwerte beobachtet, die 10-20 mal höher lagen als die Normalwerte bzw. die Ausgangswerte.

Die bis jetzt erhaltenen Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Erhöhung des Elastase-Inhibitor-Komplexes mit dem Schweregrad der postoperativen Infektion korreliert. Die Interpretation einer prognostischen Bedeutung dieser Befunde bleibt jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten.

- 1 Aasen, A. O., Ohlsson, K.: Release of granulocyte elastase in lethal endotoxin shock. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 359 (1978), 683-690.
- 2 Birk, Y.: Trypsin and chymotrypsin inhibitors from soybeans. *Method. Enzymol.* 45 (1976), 700-707.
- 3 Collen, D., Wiman, B., Verstraete, M. (eds): *The physiological inhibitors of blood coagulation and fibrinolysis*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979.
- 4 Dietl, T., Dobrinski, W., Hochstrasser, K.: Human inter- α -trypsin inhibitor - limited proteolysis by trypsin, plasmin, kallikrein and granulocytic elastase and inhibitory properties of the cleavage products. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 360 (1979), 1313-1318.

- 5 Egbring, R., Schmidt, W., Fuchs, G., Havemann, K.: Demonstration of granulocytic proteases in plasma of patients with acute leukemia and septicemia with coagulation defects. *Blood* 49 (1977), 219-231.
- 6 Egbring, R., Havemann, K.: Possible role of polymorphonuclear granulocyte proteases in blood coagulation. In: Havemann, K., Janoff, A. (eds): Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes. Urban & Schwarzenberg, Baltimore/Munich (1978), 442-458.
- 7 Gallimore, M. J., Aasen, A. O., Smith-Erichsen, N., Larsbraaten, M., Lyngaas, K., Amundsen, E.: Plasminogen concentrations and functional activities and concentrations of plasmin inhibitors in plasma samples from normal subjects and patients with septic shock. *Thromb. Res.* (1981), in press.
- 8 Hochstrasser, K., Niebl, J., Feuth, H., Lempart, K.: Über Abbauprodukte des Inter- α -Trypsininhibitors im Serum, I. Der Inter- α -Trypsininhibitor als Prekursor des säurestabilen Serum-Trypsin-Plasmin-Inhibitors. *Klin. Wochenschr.* 55 (1977), 337-342.
- 9 Jochum, M., Lander, S., Heimburger, N., Fritz, H.: Effect of human granulocytic elastase on isolated human antithrombin III. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 362 (1981), 103-112.
- 10 Jochum, M., Witte, J., Schiessler, H., Selbmann, H. K., Ruckdeschl, G., Fritz, H.: Clotting and other plasma factors in experimental endotoxemia: inhibition of degradation by exogenous proteinase inhibitors. *Eur. surg. Res.* 516 (1981).
- 11 Johnsson, U., Ohlsson, K., Olsson, I.: Effects of granulocyte neutral proteases on complement components. *Scand. J. Immunol.* 5 (1976), 421-426.
- 12 Neumann, S., Hennrich, N., Gunzer, G., Lang, H.: First Joint Meeting of the British, German and Dutch Societies for Clinical Chemistry. Leiden, The Netherlands, April 9th-10th, 1980.
- 13 Ohlsson, K.: Interaction of granulocyte neutral proteases with α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin and α_1 -antichymotrypsin. In: Havemann, K., Janoff, A. (eds). Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes. Urban & Schwarzenberg, Baltimore/Munich (1978), 167-177.
- 14 Plow, E. F., Plescia, J.: Non-plasmin mediated fibrinolysis. Abstract book, 5th Int. Conf. on Synthetic Fibrinolytic Thrombolytic Agents. Progress in Fibrinolysis, Malmö, June 17th - 20th, 1980.
- 15 Schiessler, H., Kaplan, O., Wartenberg, S., Witte, J.: Effect of a protease inhibitor on the concentration of the fibrin-stabilizing factor (XIII) in the course of acute gram-negative sepsis. *Int. Cong. of Inflammation, Bologna/Italy*, Oct. 31 - Nov. 3, 1978.
- 16 Witte, J.: Endotoxinämie und hyperdynamer septischer Schock Pathobiochemie ausgewählter Gerinnungs- und anderer Plasma-Proteinparameter. Habilitationsschrift, Med. Fakultät der Universität München, 1979.