

Sepsis und Metabolismus

Grundlagen und therapeutische Konsequenzen

Herausgegeben von
K. Peter und E.R. Schmitz

46 Abbildungen und 23 Tabellen



W. Zuckschwerdt Verlag München · Bern · Wien

Inhalt

Vorwort	VII
<i>Schmitz, E. R.</i> (München): Pathophysiologische Stoffwechsel- veränderungen bei Sepsis.	1
<i>Jensen, U.; Unertl, K.; Beyer, A. und Kreuzmayr, A.</i> (München): Infektionsrisiko: Morbidität und Letalität bei Intensivpatienten	10
<i>Daschner, F.</i> (Freiburg): Epidemiologie krankenhauserworbener Sepsis . .	29
<i>Heene, D. L.</i> (Heidelberg): Blutgerinnungsstörungen bei Sepsis	42
<i>Witte, J.; Jochum, M.; Scherer, R.; Schramm, W. und Fritz, H.</i> (München): Hämodynamik und Pathobiochemie ausgewählter Plasmaproteine beim hyperdynamen septischen Schock	52
<i>Pickardt, C. R.</i> (München): Überlegungen zur hormonellen Regulation der Sepsis	98
<i>Foster, K. J.; Alberti, K. G. M. M., and Karran, S. J.</i> (Southampton): Metabolic Disturbances During Peritonitis in Man	111
<i>Schuster, H. P.</i> (Mainz): Ernährung bei Sepsis	125

Hämodynamik und Pathobiochemie ausgewählter Plasmaproteine beim hyperdynamen septischen Schock

J. Witte¹, M. Jochum³, R. Scherer², W. Schramm⁴ und H. Fritz³

¹Chirurgische Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

²Abteilung für Experimentelle Medizin
(Direktor: Prof. Dr. G. Ruhenstroth-Bauer)

³Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie
(Leiter: Prof. Dr. H. Fritz)

⁴Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

Einleitung

Die bakterielle Sepsis und ihre schwerste Form, der septische Schock, spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese erworbener Gerinnungsstörungen, die unter Umständen in einer lebensbedrohlichen disseminierten intravasalen Gerinnung münden (10, 33, 35, 39, 56, 65, 72, 73). Die aus der Zellwand gramnegativer Bakterien freigesetzten Endotoxine (Phospholipid-Polysaccharid-Peptid-Komplexe) bewirken primär Endothelläsionen (28, 101), die sekundär zur Aktivierung der sog. Blutsysteme (Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsystem) führen.

Darüberhinaus ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt, daß es im Verlauf schwerer Entzündungsvorgänge im Organismus zur massiven Degranulation von Leukozyten kommt, verursacht sowohl durch direkte Endotoxinwirkung wie auch durch zellulär freigesetzte, weitere Entzündungsmediatoren. Die dabei liberierten lysosomalen Enzyme dienen physiologischerweise dem Abbau von phagozytiertem Material *innerhalb der Zelle*. Durch die Freisetzung in das *umgebende Milieu* verstärken sie jedoch den Pathomechanismus des Entzündungsgeschehens auf zweierlei Weise: einmal durch gezielte Aktivierung des Gerinnungs-, des Fibrinolyse- und des Komplementsystems über Thrombokinase und Plasminogenaktivatoren, wodurch die beteiligten Proteine der Systeme zum großen Teil über die bekannten Kaskaden verbraucht werden (disseminierte intravasale Gerinnung), zum anderen durch einen unspezifischen proteolytischen Abbau der Proteine, wodurch diese ihre biologische Funktionsfähigkeit verlieren (23, 42, 59). Klinisch relevante Beispiele hierfür sind die akute myeloische Leukämie (23, 42) und die gramnegative Sepsis (23, 42, 52), bei denen die möglicherweise lebensbedrohlichen Gerinnungsstörungen ursächlich auf die Beteiligung freigesetzter Granulozytenenzyme zurückgeführt werden.

Um weitere Aufschlüsse über den Anteil sowohl der spezifischen Aktivierung wie auch des unspezifischen proteolytischen Abbaus am Verbrauch von Plasmafakto-

ren im septischen Schock zu erhalten, verfolgten wir die Plasma- bzw. Serumspiegel ausgewählter Plasmafaktoren unter hämodynamischer Kontrolle. Dazu wurde eine klinische Studie an einem streng definierten Krankengut mit hyperdynamem septischem Schock durchgeführt.

Methoden

In der Literatur werden z. T. sehr unterschiedliche Krankheitsbilder und -verläufe als hyperdynamer septischer Schock beschrieben (14, 16, 33, 40, 67, 69, 71, 76, 98, 110, 113). Um vergleichende Bedingungen zu schaffen, mußten deshalb die in unsere Studie aufgenommenen Patienten (n = 18) alle die in Tabelle I wiedergegebenen Kriterien des hyperdynamen septischen Schocks erfüllen.

Von den 13 männlichen und 5 weiblichen prospektiv untersuchten Patienten waren 15 älter als 40 Jahre und davon wiederum 7 älter als 60 Jahre.

Die Primärerkrankungen von 17 Patienten waren intraabdominell lokalisiert, nur einmal (Patient 14)¹ fand sich eine extraabdominelle Primärerkrankung (Tabelle II).

Die Sepsisherde waren bei 13 Patienten in der Bauchhöhle lokalisiert (Patienten 3-5, 7-11, 13, 15, 16, 18), 2 Patienten (6, 13) wiesen Abszedierungen im Urogenitalbereich auf, bei 2 Patienten (1, 17) dürften isolierte Pneumonien ursächlich für die Sepsis verantwortlich gewesen sein. Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 11) kamen mehrere Herde als Ausgangspunkt der Sepsis in Frage.

Spezielle therapeutische Maßnahmen

Nach nur zum Teil möglicher Beseitigung der Schockursachen durch chirurgische

Tabelle I. Definitionskriterien des hyperdynamen septischen Schocks.

Septische Kriterien	Hämodynamische Kriterien
Septische Temperaturen über 38,5° C	Herzindex > 6 (l/min/m ²)
Zweimalige positive Blutkultur und/oder positiver Endotoxinnachweis im Serum	peripherer Gesamtwiderstand < 600 (dyn x sec x cm ⁻⁵) (TPR)
Leukozyten a) > 15000/mm ³ b) < 5000/mm ³	arterieller Mitteldruck im Normbereich (mm Hg) (P _{art})
Thrombozyten < 130000/mm ³	
»Klinisches Bild« des septischen Schocks	

¹Die kursiv gedruckten Ziffern sind Patientennummern; siehe Tabelle II.

Sanierung (Drainage) der Sepsisherde war das Behandlungsziel der weiteren Therapie die Normalisierung des Herzzeitvolumens sowie die Behebung der schockspezifischen Störungen der Mikrozirkulation, der Sauerstoffversorgung im Gewebe und der Gerinnungsstörungen. Dazu wurden die in Tabelle III angeführten speziellen therapeutischen Maßnahmen ergriffen (76, 108, 85, 18, 87, 7, 62, 112, 47, 11).

Hämodynamische Messungen

Die Gefäßkatheter wurden unter aseptischen Kautelen eingeführt und während der gesamten Behandlungsdauer in den entsprechenden Gefäßabschnitten belassen. Ein venöser Zugang, der zur Blutentnahme und zur Verarbeitung von Infusionen, Volumenersatzmitteln und Medikamenten erforderlich war, wurde nach

Tabelle II. Klinische Beschreibung des untersuchten Krankengutes (n = 18).

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Grundkrankheit	Sepsisherde	Operationen (≤ 96 h)	Gestorben	
						≤ 96 h	> 96 h
1	46	w	chron. Pankreatitis	Pneumonie	0	+ (72 h)	-
2	36	m	Ulcus pept. jejunum	Pneumonie/sept. Metast.	0	0	29 Tage
3	64	m	Pankreaskarzinom	Peritonitis/Pneumonie	0	0	19 Tage
4	62	w	Ulkusperforation	Pneumonie/Peritonitis	0	+ (96 h)	-
5	65	m	Cholelithiasis	Pneumonie/Peritonitis	0	0	26 Tage
6	44	m	Pankreaspseudozyste	absz. Pyelonephritis/ Pneumonie	0	0	54 Tage
7	66	m	Rektumkarzinom	Peritonitis/Sakralabszeß	1	0	84 Tage
8	70	w	gastrointestinale Blutung (Ulcus ventriculi)	Peritonitis	0	0	8 Tage
9	70	m	Kardiakarzinom	retrocol. Abszeß Pneumonie	1	+ (96 h)	-
10	56	m	Blasenkarzinom	Peritonitis	1	0	6 Tage
11	46	w	Duodenaldivertikel	Peritonitis/Pneumonie	0	0	21 Tage
12	53	m	Nierenabszeß rechts	Nierenabszeß/Pneumonie	1	0	19 Tage
13	27	m	Pankreasnekrose	Pankreasabszeß	1	+ (96 h)	-
14	17	m	Glutealabszeß	Glutealabszeß	3	0	0
15	48	w	Kollum-Ca./ Rektum-Ca.	Peritonitis/Pneumonie	1	0	52 Tage
16	63	m	abszed. Cholangitis bei Pankreas- karzinom	Peritonitis/Pneumonie	1	0	13 Tage
17	50	m	Rektumkarzinom- Rez.	Pneumonie (abszedierend)	0	0	7 Tage
18	53	m	vill. Rektumadenom	Peritonitis (Abszeß)	1	0	10 Tage

Punktion der Vena subclavia oder durch Punktion der Vena basilica und durch Einführen eines zentralen Venenkatheters (Stericat® der Firma Vygon, Cavafix® der Firma Braun-Melsungen) geschaffen. Der *zentrale Venendruck* wurde durch Anschluß des Meßkatheters an ein Venendruckbesteck (Venotonometer der Firma Pfrimmer, Erlangen) in cm Wassersäule gemessen; die Meßwerte wurden in mm Quecksilbersäule umgerechnet. Alle Druckmessungen wurden in flacher Rückenlage durchgeführt. Als Referenzpunkt wurde ein Punkt ausgewählt, der um 2/5 des sagittalen Thoraxdurchmessers unterhalb der Sternummitte lag. Die *arterielle Druckmessung* erfolgte über einen 5 F-Teflonkatheter, der mittels Seldinger-Technik in die linke oder rechte Arteria radialis eingeführt wurde (32). Der arterielle Druck wurde nach Anschluß des Katheters an Druckaufnehmer (Statham-P-23-Db) über Elektromanometer (Sirecust®, Firma Siemens) gemessen. Die elektronisch ermittelten Mitteldruckwerte wurden entsprechend den Zeitpunkten der biochemischen Untersuchungen notiert.

Für die Messungen der *Herzzeitvolumina* wurde ein 3lumiger Thermistor-Ballonkatheter (7 F-Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter (104), Firma Edwards-Laboratories) unter Beobachtung der Druckkurven in die Pulmonalarterie eingeschwenkt. Als Zugang verwendeten wir meist die rechte oder linke Vena sub-

Tabelle III. Spezielle therapeutische Maßnahmen zur Behandlung des hyperdynamen septischen Schocks.

Ziel	Maßnahme
Verbesserung der rheologischen Eigenschaft des Blutes und des Elektrolyt-haushaltes	Volumensubstitution mit Humanalbumin (5- bis 20%ig) unter Kontrolle des Pulmonalarterien- und kapillaren Verschlusdruckes
Beseitigung der Infektionsquelle	Antibiotika nach Antibiogramm
Verbesserung der Nierendurchblutung	Dopamin 100–400 µg/min i. v.
Behandlung der Blutgerinnungsstörungen	Heparin 200–400 IE/h i. v.
Blockierung der Fibrinolyse	Aprotinin: 500 000 KIE initial (Kurzinfusion) 100 000 KIE Istdl. i. v.
Ergänzende therapeutische Maßnahme	6-Methylprednisolon 30 mg/kg KG i. v. (6stdl. für insgesamt 48 Std.)
Prophylaxe bzw. Therapie von Gas-austauschstörungen	maschinelle Dauerbeatmung
Parenterale Ernährung	Infusionen von Glukose und Aminosäuren (3000–4500 kcal/d)

clavia, die mit einem besonderen Besteck zur Einführung von Thermodilutionskathetern (Modell Nr. 9702, Firma Edwards-Laboratories) punktiert wurden. Die Thermodilutionskatheter waren an einen Cardiac-output-Computer (Modell Nr. 9510, Firma Edwards-Laboratories) angeschlossen. Für jede Messung wurden 10 ml physiologische Kochsalzlösung von 0 - 5° C über den proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters in den rechten Vorhof injiziert und der Abfall der Bluttemperatur in der Pulmonalarterie mit Hilfe des an der Spitze des Swan-Ganz-Katheters angebrachten Thermistors registriert. Die Injektionen erfolgten stets in der gleichen Atemphase. Die angegebenen Werte der Herzzeitvolumina stellen Mittelwerte aus jeweils 3 unmittelbar hintereinander durchgeführten Einzelmessungen dar (Streubereich etwa 5 - 10%). Die aus den Meßdaten zusätzlich errechneten Kreislaufgrößen wurden nach Standardformeln ermittelt:

$$\text{Herzindex (CI)} = \frac{\text{Herzzeitvolumen (min}^{-1}\text{)}}{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$$

Die Körperoberfläche wurde an einem Monogramm aus Länge in cm und Gewicht in kg abgelesen (Wissenschaftliche Tabellen: Documenta Geigy 7. Aufl. 1968).

$$\text{Peripherer Gefäßwiderstand (TPR)} = \frac{\bar{P}_{\text{art}} \text{ (mm Hg)} - \text{ZVD (mm Hg)} \times 79,9}{\text{Herzzeitvolumen (min}^{-1}\text{)}}$$

(\bar{P}_{art} = arterieller Mitteldruck, ZVD = zentralvenöser Druck)

Hämatologische Messungen

Die *Leukozytenzählung* erfolgte mittels eines elektronischen Zählgerätes (Coulter-Counter-Modell B), die *Thrombozytenzahl* wurde mikroskopisch in der Neubauer-Zählkammer bestimmt. Der *Hämatokritwert* wurde in heparinisierten Mikrohämatokrit-Kapillaren (Firma Assistent, Nr. 563), der *Hämoglobingehalt* des Gesamtblutes im Hämoglobinometer (Firma Counter-Electronics, LTD) gemessen.

Bakteriologische Untersuchungen

1. Erregernachweis

Bakteriennachweise wurden an Blutkulturen, Trachealsekret, Drainagen und Wundabstrichen sowie Urinkulturen erbracht. Alle Ergebnisse wurden durch mindestens eine gleichlautende Bestätigung des Erstbefundes abgesichert. Die Blutkulturen wurden (unter Verwendung der aeroben und anaeroben Abnah-

metetechnik), soweit möglich, vor jeder antibiotischen Therapie zu Beginn der Fieberphase oder eines Schüttelfrostes entnommen und unmittelbar zur Bebrütung angesetzt.

2. Limulus-Bioassay (Endotoxinnachweis)

Bei 11 Patienten (davon 6 mit negativen Blutkulturen) wurden mindestens zweimal im Abstand von 24 Stunden unter streng aseptischen Kautelen aus der Arteria femoralis jeweils 5 ml hepariniertes Blut entnommen. 0,5 bzw. 1 ml dieser Blutproben wurden mit dem Lysat (Lot 126 A 3 von Yin/St. Louis, USA) aus dem *Limulus polymephus* (Pfeilschwanz-Krabbe) versetzt und die Gelierung dieser Blut-Lysat-Mischung durch die im Blut vermuteten Endotoxine geprüft (laborinterne Modifizierung durch Yin (118)). Die Auswertung erfolgte sowohl nach 1 als auch nach 4 Stunden. Das Ergebnis wurde als positiv bewertet, wenn mindestens zwei der im Abstand von 24 Stunden abgenommenen Proben eines Patienten in der 1-ml-Menge nach einer Stunde eine Gelierung aufwiesen.

Biochemische Untersuchungen

1. Proteinbestimmung

Die Gesamteiweißbestimmung erfolgte mittels der Biuret-Reaktion (109), die Auftrennung der Serumproteine in Albumin, α_1 -, α_2 -, β - und γ -Globulin mittels Zellulose-Azetatfolien-Elektrophorese (53).

2. Immundiffusion

Zur Bestimmung der *Plasmakonzentrationen der Proteine* saures α_1 -Glykoprotein, C-reaktives Protein, α_2 -Makroglobulin, Immunglobuline A, G, M, Präalbumin, Transferrin sowie Komplementfaktor C3 und C4 mittels radialer Immundiffusion wurden bereits standardisierte Immundiffusionsplatten (Partigen-Sortiment der Behring Werke, Marburg) verwendet.

Die Konzentrationsermittlung von Antithrombin III erfolgte über die Elektroimmundiffusion („rocket-Technik“) nach *Laurell* (57).

3. Gerinnungsaktivitätsmessungen

Zur Erfassung einer Gruppe von Einzelfaktoren der Blutgerinnung wurden *Thrombinzeit* und *Thromboplastinzeit nach Quick* gemäß den Vorschriften der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt.

Die biologische Aktivität des fibrinstabilisierenden *Faktors XIII* wurde mit dem Faktor-XIII-Schnellreagenztest der Behring Werke, Marburg (Nr. ϕ TXS 10) überprüft.

4. Bestimmung von Fibrinogen, Fibrinopeptid A, Fibrin-Monomerkomplexen und Fibrinogen-Spaltprodukten

Fibrinogen wurde nach der von *Hafter* und *Graeff* (36) geringfügig modifizierten Blombäckschen Methode (13) bestimmt. Zusätzlich dazu wurde Fibrinogen nach *Schulz* als Hitzefibrinogen aus dem Zitratplasma quantifiziert (82).

Die Bestimmung des *Fibrinopeptids A* erfolgte mit der Doppel-Antikörpertechnik nach *Schramm* et al. (94).

Der *Fibrinogen-Fibrinspaltproduktnachweis* wurde semiquantitativ nach der Vorschrift für den Staphylokokken-clumping-Test (Nr. ØFKW 10) der Behring-Werke, Marburg (63) durchgeführt.

5. Kininogenbestimmung

Die Bestimmungsmethode nach *Diniz* und *Carvalho* (22) wurde von uns laborintern modifiziert: Zur Blutentnahme wurde statt Heparin eine Antikoagulantlösung (1 T + 4 T Blut) folgender Zusammensetzung vorgelegt:

120 mg EDTA, 30 mg Polybren, 7,5 mg SBTI, 500 mg Glukose, phys. NaCl pH 7,3 ad 10 ml (+ 0,5% Bykomycin). Die Lösung ist etwa 1 Woche bei + 4° C haltbar. Zudem wurde die Kininfreisetzungsreaktion nicht mit siedendem Alkohol, sondern mit dem Trypsininhibitor Aprotinin (Trasylol®) gestoppt.

Die Methode erfaßt sowohl das LMW (low molecular weight)- als auch das HMW (high molecular weight)-Kininogen. Eine Differenzierung zwischen diesen beiden Kininogenen ist damit nicht möglich.

6. Inter- α -Trypsininhibitorbestimmung

Der Inter- α -Trypsininhibitor und sein säurestabiles Abbauprodukt wurden nach *Hochstrasser* et al. (49) nachgewiesen.

7. Laktat- und 2,3-Diphosphoglyzeratbestimmung

Die enzymatische Bestimmung der *L-Laktatkonzentration* im Blut wurde nach den Vorschriften der Firma Boehringer, Mannheim, vorgenommen.

Das *2,3-Diphosphoglyzerat* wurde anhand der entsprechenden Vorschrift der Firma Sigma-Chemie, München (Sigma Techn. Bü. 665, Nr. 1/1972) bestimmt.

8. Nachweis zirkulierender Immunkomplexe

Die Bestimmung zirkulierender Immunkomplexe erfolgte mit Hilfe des Polyäthylenglycol-Fällungstestes (PEG-Test, 21). Dieser Test ist nur als Screening-Test geeignet, da aufgrund von »Background-Extinktionen« gelegentlich falsche positive Resultate auftreten.

Beobachtungszeitraum, statistische Auswertung und Darstellung der Ergebnisse

Der Beobachtungszeitraum des untersuchten Krankengutes ($n = 18$) erstreckte sich über 96 Stunden. Alle hämodynamischen und biochemischen Parameter wurden in den ersten 24 Stunden 6- bzw. 12stündlich, weiterhin bis zur 48. Stunde 12stündlich sowie am 3. und 4. Tag des Beobachtungszeitraumes erfaßt.

In den Graphiken sind jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) der gemessenen Parameter angegeben. Unterhalb der Abszisse ist die Dauer der Therapie mit 6-Methylprednisolon (6-MPS) vermerkt, weiterhin die Angabe über das gesamte Patientenkollektiv bzw. die Anzahl der überlebenden und verstorbenen Patienten. Darüberhinaus ist für jeden gewählten Parameter der Normalbereich sowie eine Zusammenfassung der beschreibenden statistischen Berechnungen (t-Test nach *Student*) in die Graphik aufgenommen. Die beschreibende Statistik wurde jeweils als *Vergleich des Ausgangs- bzw. Endwertes gegenüber der Norm* sowie als *Vergleich des Ausgangs- und Endwertes* berechnet. Für die hämodynamischen Parameter wurden p-Werte berechnet, entsprechend dem unterschiedlichen Verhalten der Patienten, die die Schockphase überlebt haben, im Vergleich zu denjenigen, die im septischen Schock verstorben sind. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet.

Ergebnisse

Auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik der Universität München wurden in der Zeit vom 1.1.1975 bis 31.12.1977 insgesamt 2843 Patienten aufgenommen. Bei 194 Kranken wurde eine Sepsis diagnostiziert; 104 Patienten erlitten einen septischen Schock. Die vorliegenden Untersuchungen wurden in einer prospektiven klinischen Studie an 18 Patienten durchgeführt, die alle den in Tabelle I geforderten Kriterien eines hyperdynamen septischen Schocks genügten. Innerhalb des 96stündigen Beobachtungszeitraumes verstarben 4 Patienten, die weiteren Kranken überlebten das eigentliche Schockereignis. Mit Ausnahme eines Patienten (4) erlagen jedoch auch diese Kranken innerhalb von 6 – 84 Tagen nach Abschluß der Beobachtungszeit entweder den direkten Schockfolgen (respiratorische Insuffizienz, Oligo- oder Anurie) oder toxischem Rechtsherzversagen sowie verschiedenen anderen malignen Grundleiden.

Körpertemperatur

Die Ausgangswerte der rektal mit handelsüblichen Quecksilberthermometern gemessenen Körpertemperatur lag für das Gesamtkollektiv im Mittel bei $38,8 \pm$

0,3° C (nicht dargestellt). Die Werte fielen bis zur 18. Stunde auf $37,3 \pm 1,0^\circ \text{C}$ ab und stiegen bis zum Beobachtungsende wieder auf $38,3 \pm 0,2^\circ \text{C}$ an. Bei den während der Schockphase verstorbenen Patienten stiegen die Temperaturen von der 18. Stunde an bis zum Tode wieder sehr viel stärker an als in der Gruppe der überlebenden Patienten ($39,3 \pm 0,4$ gegenüber $38,1 \pm 0,2^\circ \text{C}$).

Bakteriologische Befunde

In Tabelle IV sind die bakteriologischen Befunde von Blutkulturen, Trachealsekret, Drainagen und Wundabstrichen sowie der Urinkulturen aufgeführt. Es überwiegen bei weitem die gramnegativen Erreger, hier insbesondere Klebsiella, Pyocyanus und E. coli. Bei 6 Patienten (6, 11, 12, 15, 17, 18) konnte trotz täglicher Blutkulturabnahme kein Erreger gefunden werden. Allerdings standen alle Patienten bereits vor der Beobachtungsphase unter Antibiotika. Bei diesen 6 Patienten wurden jedoch Erreger im Trachealsekret, den Drainagen bzw. Wundabstrichen und mittels Urinkulturen nachgewiesen.

Bei 11 Patienten wurde zusätzlich ein Endotoxinnachweis im Serum durchgeführt und konnte sowohl bei den Kranken mit positiver Blutkultur (2, 5, 13, 14, 16) wie auch mit negativer Blutkultur (6, 11, 12, 15, 17, 18) jeweils zweimal innerhalb von 24 Stunden mit »positiv« bewertet werden. Da die meisten der positiven Blutkulturen (Tabelle IV) gramnegative Erreger und somit Endotoxinbildner enthielten, kann der Endotoxinbestimmung im Serum auch bei negativer Blutkultur entsprechende Aussagekraft zugemessen werden.

Hämodynamik

a) Zentralvenöser Druck

Infolge der schon vor Schockbeginn durchgeführten Infusionstherapie, u. a. mit kolloidalen Lösungen sowie Humanalbumin, waren die Drücke in der Vena cava superior für das Gesamtkollektiv im Mittel mit $10,9 \pm 1,3$ mm Quecksilbersäule bereits erhöht (Normalbereich: $3,7 \pm 8,8$ mm Hg) und stiegen nach 4 Tagen auf $13,2 \pm 1,3$ mm Quecksilbersäule nur unwesentlich an. Bei den 4 während des Beobachtungszeitraumes verstorbenen Patienten (1, 4, 9, 13; s. Tabelle II) kam es bereits von der 24. bis zur 96. Stunde mit $15,3 \pm 1,5$ mm Quecksilbersäule zu einem weiteren Anstieg (infolge zunehmenden Rechts Herzversagens), während die die Schockphase überlebenden Patienten sich im wesentlichen wie das Gesamtkollektiv verhielten.

b) Arterieller Mitteldruck

Der arterielle Mitteldruck lag für das Gesamtkollektiv im Mittel mit $81,3 \pm 5,7$ (Ausgangswert) bzw. mit $93,9 \pm 5,8$ mm Quecksilbersäule (96-Stunden-Wert) im Normbereich (Tabelle V). Bis zur 24. Stunde des Beobachtungszeitraumes lagen die arteriellen Mitteldrücke der später verstorbenen Patienten zwar nur leicht unter denen des Gesamtkollektivs, sanken dann jedoch bis zur 72. bzw. 96. Stunde signifikant ab ($p \leq 0,001$).

Tabelle IV. Bakteriologische Befunde bei 18 Patienten im hyperdynamen septischen Schock.

Pat.	Blutkultur	Trachealsekret	Drainagenabstrich	Wundabstrich	Urin
1	Klebsiella, Streptokokken	Klebsiella	negativ	negativ	
2	Pyocyaneus, E. coli	E. coli	negativ	Staphylokokken, E. coli, Pyocyaneus	E. coli
3	Pyocyaneus, Enterobakterien	Klebsiella, Pyocyaneus	Pyocyaneus	negativ	negativ
4	Klebsiella	Klebsiella	Klebsiella	negativ	negativ
5	Klebsiella	negativ	E. coli	Enterokokken	E. coli
6	negativ	E. coli, Staphylokokken	E. coli	negativ	Klebsiella
7	Enterokokken, Streptokokken, E. coli	Streptokokken, E. coli	negativ	negativ	negativ
8	Serratia, Klebsiella	Serratia, Klebsiella	Klebsiella	E. coli, Streptokokken, Klebsiella	E. coli (?)
9	Streptokokken	Streptokokken, Klebsiella	negativ	Staphylokokken	negativ
10	E. coli	negativ	E. coli	negativ	negativ
11	negativ	Klebsiella	Klebsiella, E. coli	negativ	negativ
12	negativ	negativ	negativ	negativ	Klebsiella
13	Pyocyaneus, Candida alb., Streptokokken	Candida alb.	Pyocyaneus	Klebsiella, Pyocyaneus	Candida alb.
14	Clostridium, Pyocyaneus	negativ	Clostridium, Pyocyaneus	Clostridium, Pyocyaneus	negativ
15	negativ	Klebsiella, E. coli, Pyocyaneus	Klebsiella, E. coli, Pyocyaneus	Klebsiella, E. coli	E. coli, Klebsiella
16	E. coli, Enterokokken	E. coli	E. coli	negativ	negativ
17	negativ	E. coli	E. coli	E. coli	E. coli
18	negativ	E. coli	E. coli	Enterokokken, E. coli	negativ

8

Tabelle V. Verhalten der hämodynamischen Referenzparameter (arterieller Mitteldruck, \bar{p}_{art} ; Herzindex; peripherer Gefäßwiderstand, TPR) im hyperdynamen septischen Schock ($\bar{x} \pm \text{SEM}$).

Parameter	Stunden Normbereich	0	6	12	18	24	36	48	72	96
\bar{p}_{art} (mm Hg)	85 - 95	81,3 $\pm 5,7$	77,3 $\pm 3,5$	88,1 $\pm 3,6$	94,3 $\pm 4,1$	89,5 $\pm 3,9$	89,4 $\pm 5,3$	94,0 $\pm 3,6$	99,6 $\pm 4,7$	93,9 $\pm 5,8$
Herzindex (l/min/m ²)	2,5 - 3,5	6,5 $\pm 0,3$	6,3 $\pm 0,3$	5,9 $\pm 0,2$	5,5 $\pm 0,3$	5,4 $\pm 0,2$	5,1 $\pm 0,3$	5,0 $\pm 0,3$	4,8 $\pm 0,4$	4,3 $\pm 0,6$
TPR (dyn x sec x cm ⁻⁵)	900 - 1200	545,8 $\pm 41,4$	476,8 $\pm 33,3$	568,7 $\pm 43,9$	703,5 $\pm 56,8$	682,0 $\pm 73,7$	715,4 $\pm 71,1$	720,0 $\pm 40,0$	812,2 $\pm 62,3$	868,5 $\pm 78,4$

c) Herzzeitvolumen

Die Herzzeitvolumina waren entsprechend der Definition eines hyperdynamen septischen Schocks (Tabelle I) stark erhöht ($11,8 \pm 0,6$ l/min; Normalbereich: 5 – 6 l/min) und sanken bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf $8,4 \pm 1,1$ l/min ab. Erwartungsgemäß erniedrigten sich die Herzzeitvolumina der später verstorbenen Patienten präfinal signifikant ($p \leq 0,005$) gegenüber dem Verhalten des Kollektivs der überlebenden Patienten.

d) Herzindex

Werden die Herzzeitvolumina auf die Körperoberfläche der einzelnen Patienten umgerechnet, so fand sich für das Gesamtkollektiv zu Beginn ein Absolutwert von $6,5 \pm 0,3$ (l/min/m²) sowie nach 4 Tagen ein Wert von $4,3 \pm 0,6$ (Tabelle V). Der Herzindex war somit bei allen Patienten zu Beginn der Beobachtungsphase auf das Doppelte des Normalwertes ($2,5 \pm 3,5$) gesteigert. Präfinal verhielt er sich für die gestorbenen Patienten analog zu den gemessenen Herzzeitvolumina, d. h. der Herzindex sank präfinal weit unter die Norm ab.

a) Peripherer Gesamtwiderstand des Gefäßsystems (TPR)

Der periphere Gesamtwiderstand des Gefäßsystems war beim Gesamtkollektiv mit $545,8 \pm 41,4$ (dyn x sec x cm⁻⁵) hochsignifikant gegenüber der Norm (900 bis 1200) erniedrigt (Tabelle V) und entsprach damit ebenfalls den Definitionskriterien eines hyperdynamen septischen Schocks (Tabelle I). Unter der Therapie, insbesondere der Volumenssubstitution, kam es für das Gesamtkollektiv zu einer langsamen Normalisierungstendenz mit Endwerten nach 96 Stunden von $868,5 \pm 78,4$ (dyn x sec x cm⁻⁵). Die 4 verstorbenen Patienten zeigten demgegenüber ab der 36. Stunde einen rascheren Anstieg in Richtung Normalwerte, wobei es sich jedoch nur um eine *scheinbare* Normalisierung handelt, da das Herzzeitvolumen abnimmt und es somit rein rechnerisch zu einem Anstieg des Strömungswiderstandes kommt.

Hämatologische Daten

a) Hämatokrit, Hämoglobin

Der mittlere Ausgangswert des Hämatokrit war mit $34,1 \pm 1,1\%$ nur geringfügig erniedrigt (Normbereich: 35 – 48%) und schwankte, in Abhängigkeit von der Infusionstherapie, während des Beobachtungszeitraumes bis zur 96. Stunde nur unwesentlich.

Die Hämoglobinkonzentration war mit $11,1 \pm 0,4$ g% nur geringfügig erniedrigt (Normbereich: 12 – 16 g%) und änderte sich praktisch nicht.

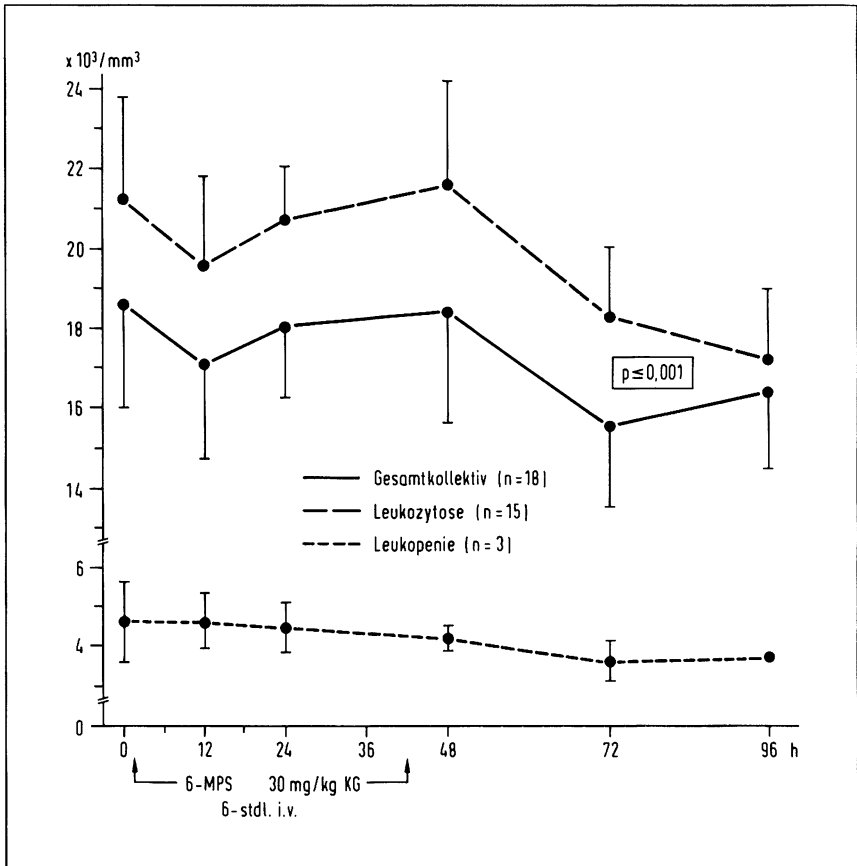


Abbildung 1. Leukozytenwerte während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: $8 \times 10^3/\text{mm}^3$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

b) Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen waren im Mittel mit 129139 ± 17741 Zellen/ mm^3 stark erniedrigt (Normalbereich: $200 - 350 \times 10^3/\text{mm}^3$). Die Werte fielen bis zur 24. Stunde nach Entnahme der Kontrollwerte weiter auf 80757 ± 13396 Zellen/ mm^3 ab und verblieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf diesem Niveau.

c) Leukozyten

Von den 18 untersuchten Patienten (Abbildung 1) hatten 15 zu Beginn des Beobachtungszeitraumes eine ausgeprägte Leukozytose mit mittleren Werten von 21366 ± 2526 Zellen/ mm^3 , die bis zur 96. Stunde nicht wesentlich absanken (17254

± 1728 Zellen/mm³). 3 der 18 Patienten (10, 11, 15) wiesen jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum eine gleichbleibende Leukopenie auf (4633 ± 1073 Zellen/mm³ zu Beginn bzw. 3633 ± 555 Zellen/mm³ nach 96 Stunden). Ausgewertet wurden nur die Absolutzahlen der Leukozyten ohne Beurteilung des Differentialblutbildes.

Akutphasenproteine

Bei akuten entzündlichen Prozessen werden eine Reihe von Plasmaproteinen, die sogenannten Akutphasenproteine, in der Leber vermehrt synthetisiert. In unserer Studie mußte zunächst eine Minderung der Syntheseleistung der Leber wegen verringerter Stoffwechsellleistung infolge des Schockereignisses ausgeschlossen werden (58, 89). Dies geschah durch Messung der drei Akutphasenproteine Fibrinogen, C-reaktives Protein und saures α_1 -Glykoprotein. Alle 3 gemessenen Proteine waren über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant erhöht, so daß eine Einschränkung der Syntheseleistung der Leber ausgeschlossen werden konnte.

a) Fibrinogen

Für das gesamte Kollektiv der 18 untersuchten Patienten lag zu Beginn der Untersuchung der mittlere Plasma-Fibrinogenspiegel (Abbildung 2) im oberen Normbereich ($\bar{x} = 359,7 \pm 23,4$ mg%). Während des Beobachtungszeitraumes kam es bis zur 96. Stunde zwar zu einem geringen Abfall der Werte ($\bar{x} = 293,5 \pm 17,4$ mg%); dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p > 0,05$). Da das Fibrinogen aber wahrscheinlich infolge der Aktivierung der Gerinnung laufend verbraucht wurde, dürften die tatsächlichen Plasmaspiegel noch deutlich höher gelegen haben als in den gemessenen Werten zum Ausdruck kommt.

b) C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein gilt als unspezifisches Begleitprotein von primären und sekundären Entzündungsprozessen. Es tritt früher als alle anderen Akutphasenproteine auf, seine Bestimmung ist daher für eine rechtzeitige Diagnose besonders wertvoll. Bei unseren Sepsispatienten waren die Werte (Abbildung 3) über den gesamten Beobachtungszeitraum entsprechend der massiven Entzündungsvorgänge signifikant erhöht ($\bar{x} = 13,5 \pm 1,3$ bzw. $10,4 \pm 1,6$ mg/dl vom Ausgangspunkt bis zur 96. Stunde).

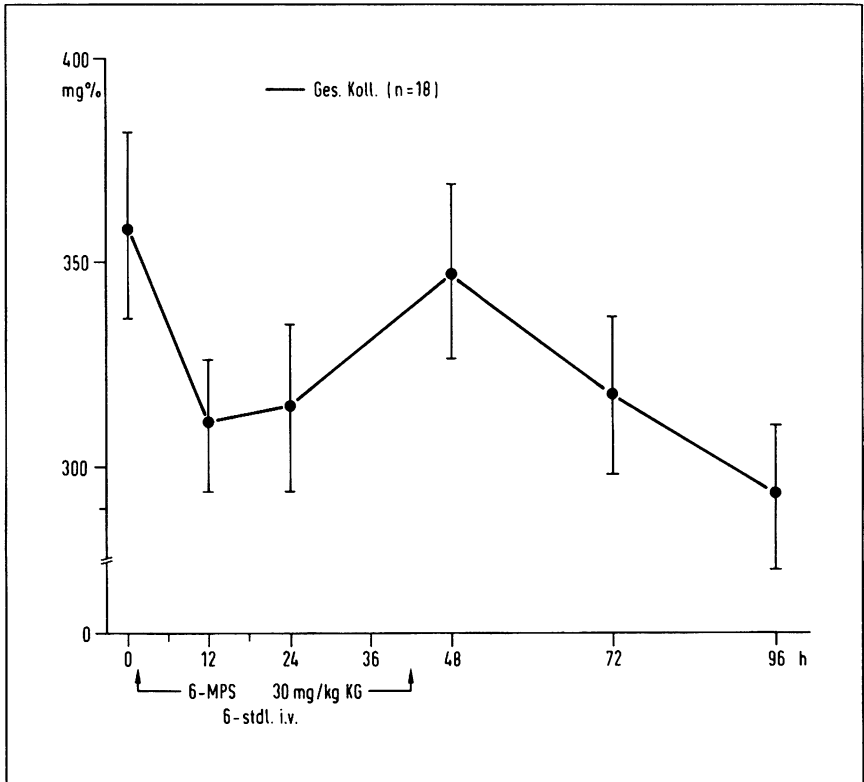


Abbildung 2. Plasmaspiegel des Fibrinogens während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 180 – 380 mg%; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

c) Saures α_1 -Glykoprotein

Ein weiteres Begleitprotein von Entzündungsreaktionen ist das saure α_1 -Glykoprotein. Als ein von der Leber synthetisiertes Protein wird es u. a. bei der Diagnose von Lebererkrankungen herangezogen. Eine genaue Funktion der Erhöhung bei entzündlichen Prozessen scheint allerdings noch nicht belegt (88). Die Plasmaspiegel des sauren α_1 -Glykoproteins (Abbildung 4) lagen den gesamten Beobachtungszeitraum über signifikant oberhalb des Normbereiches ($\bar{x} = 139,3 \pm 7,9$ bzw. $132,9 \pm 15,2\%$ der Norm vom Ausgangswert bis zur 96. Stunde).

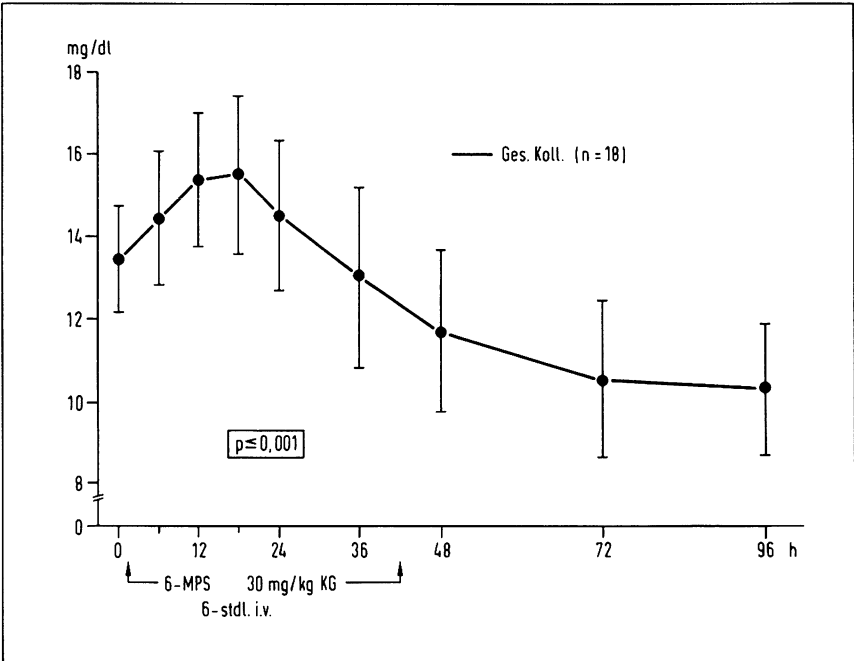


Abbildung 3. Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: < 1,2 mg/dl; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

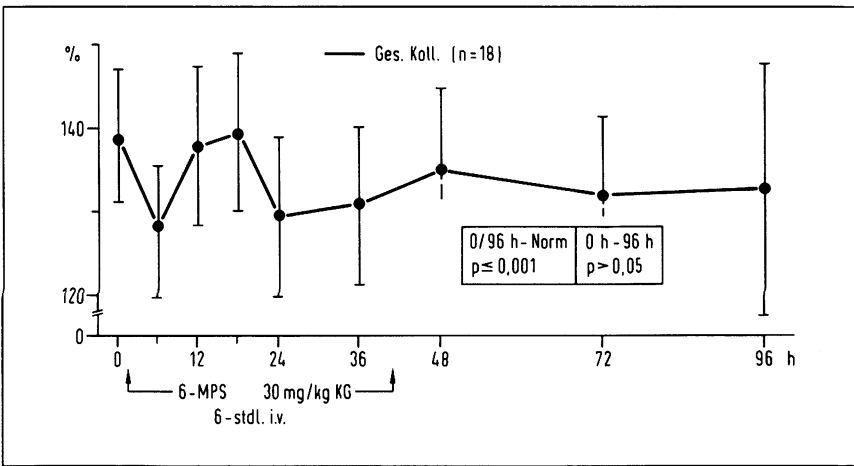


Abbildung 4. Plasmaspiegel des sauren α_1 -Glykoproteins während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 55-140 mg/dl (90 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

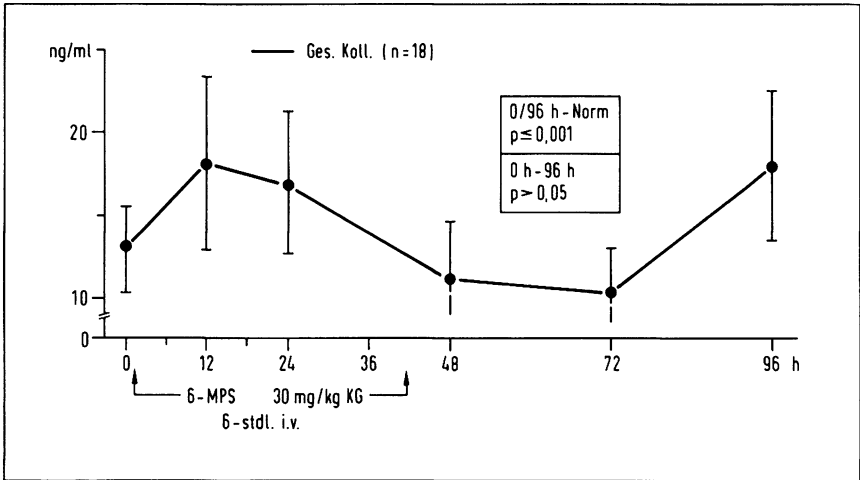


Abbildung 5. Plasmaspiegel des Fibrinopeptids A während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: $< 3,0$ ng/ml; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Faktoren des Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsystems

a) Fibrinogen, Fibrinopeptid A und lösliche Fibrinmonomerkomplexe

Da das Fibrinogen, wie bereits erwähnt, ein Akutphasenprotein darstellt, ist aus den bei unseren Patienten gefundenen Fibrinogenspiegeln (Abbildung 2) ein Verbrauch als Gerinnungsfaktor nicht eindeutig abzulesen. Offensichtlich steht hier das entzündliche Geschehen und damit die Bildung des Fibrinogens im Vordergrund.

Im Gegensatz dazu läßt die Konzentrationsbestimmung des Fibrinopeptids A, des ersten spezifischen Spaltproduktes von Fibrinogen, zweifelsfrei erkennen, ob und in welchem Umfang eine Gerinnungsaktivierung (d.h. Thrombinfreisetzung) stattgefunden hat. Wie in Abbildung 5 dargestellt, waren bereits die Ausgangswerte des Fibrinopeptids A auf das Vierfache erhöht ($\bar{x} = 13,1 \pm 2,7$ ng/ml). Sie verblieben während der vier Beobachtungstage auf diesem Niveau ($\bar{x} = 18,1 \pm 4,5$ ng/ml). Dies läßt den Schluß zu, daß permanent eine starke Gerinnungsaktivierung stattfand, demnach auch aktives Thrombin entstanden sein muß.

Das Auftreten von löslichen Fibrinmonomerkomplexen (LFMK) wird ebenfalls als Ausdruck von Hyperkoagulabilität und intravasaler Gerinnung im Plasma gewertet (37). Im eigenen Krankengut konnten bei 7 von 18 Patienten primäre Umsatzprodukte des Fibrinogens infolge Thrombineinwirkung als LFMK bestimmt werden (Abbildung 6). In allen Fällen wurden erhöhte Spiegel bereits bei den Ausgangswerten gefunden ($\bar{x} = 5,4 \pm 0,6\%$). Im Verlaufe des Beobachtungs-

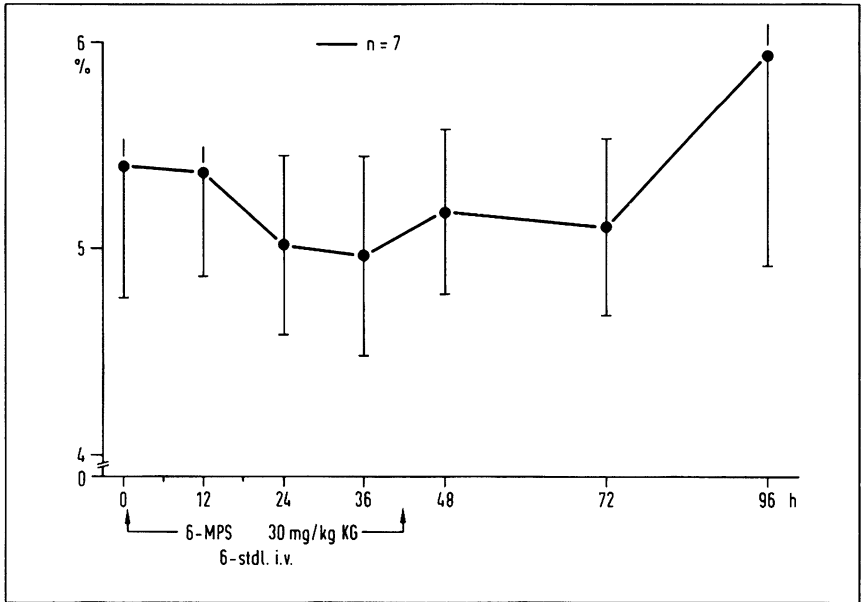


Abbildung 6. Plasmaspiegel der löslichen Fibrinogen-Fibrin-Monomerkomplexe (LFMK) während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: <3,5-4,0%; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

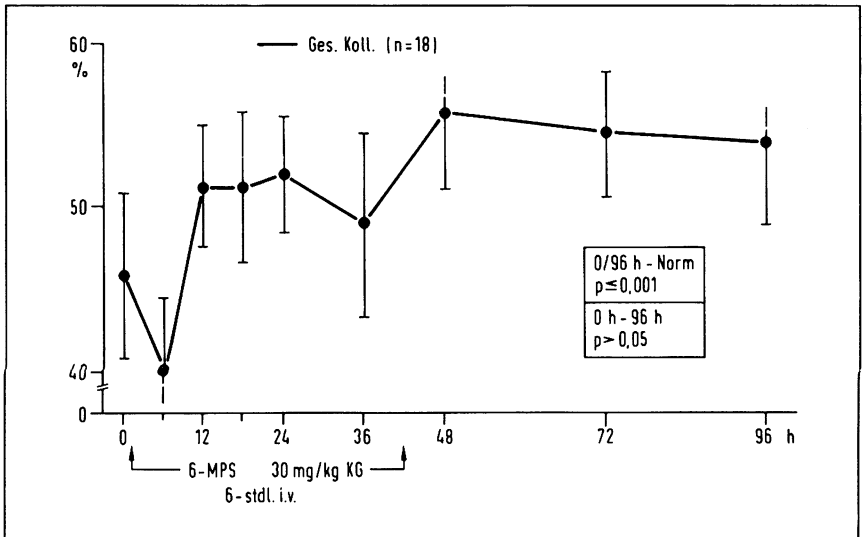


Abbildung 7. Plasmaspiegel des Faktors XIII während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 80-120%; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

zeitraumes von 4 Tagen wurden bei diesen 7 Patienten insgesamt 49 Einzelbestimmungen durchgeführt.

b) Faktor XIII

Die Plasmaspiegel des fibrinstabilisierenden F XIII (Abbildung 7) waren von Beginn an signifikant erniedrigt (Ausgangswert: $\bar{x} = 46,1 \pm 4,9\%$ der Norm) und stiegen während der gesamten Beobachtungsphase nicht mehr nennenswert an (96-Stunden-Wert: $\bar{x} = 52,9 \pm 4,8\%$ der Norm).

c) Fibrinspaltprodukte

Die Konzentration der Fibrinspaltprodukte ist ein Maß für die Aktivierung der Fibrinolyse bzw. für die Plasminfreisetzung. Die Mengen im Plasma (Abbildung 8) lagen nur leicht oberhalb der Norm (Ausgangswert: $\bar{x} = 21,4 \pm 4,1 \mu\text{g/ml}$) und normalisierten sich im Laufe von 96 Stunden ($\bar{x} = 10,7 \pm 1,7 \mu\text{g/ml}$).

In diesem Zusammenhang wurde auch der *Einfluß von Aprotinin* (Trasylo[®]), einem therapeutisch indizierten Hemmstoff der Fibrinolyse (Plasminwirkung) und eventuell der Initialphase des Intrinsic-Systems (Plasmakallikreinwirkung) der Gerinnung, überprüft. Bei der Therapie von 8 der 18 untersuchten Patienten (11 - 18) wurde eine solche Dosierung des Aprotinins gewählt (Tabelle III), daß neben der Wirkung auf die Fibrinolyse auch ein hemmender Effekt auf die Gerinnungsaktivierung deutlich erkennbar sein mußte (29, 87). Die Messung des Aprotininspiegels im Serum (nicht dargestellt) ergab nach der ersten Entnahme einen mittleren Wert von $\bar{x} = 19,6 \pm 3,4 \text{ KIE/ml}$; die Konzentrationen blieben relativ konstant bis zur 48. Stunde und stiegen bis zur 96. Stunde auf $\bar{x} = 30,8 \pm 6,7 \text{ KIE/ml}$ (KIE = Kallikrein-Inhibitor-Einheiten).

20 KIE/ml Serum entsprachen einer molaren Konzentration von Aprotinin von $3 \times 10^{-7} \text{ M}$. Den Berechnungen von Phillip (87) folgend heißt dies, daß bei einer bis zu 10%igen Aktivierung des Plasminogen-pools die Aprotininspiegel ausreichen, um das gesamte freigesetzte Plasmin zu hemmen. Erst wenn größere Mengen des Plasminogen-pools aktiviert werden, ist der gemessene Aprotininspiegel nur noch zur teilweisen Inhibierung des dann freigesetzten Plasmins in der Lage. Dabei muß jedoch beachtet werden, daß auch körpereigene Plasmininhibitoren (besonders das α_2 -Antiplasmin) wirksam sind, Aprotinin somit nur einen zusätzlichen Schutz darstellt. Bezüglich des Plasmakallikreins liegen infolge der wesentlich geringeren Affinität des Aprotinins zu diesem Enzym die Verhältnisse ungünstiger; hier ist durch die erreichten Aprotininspiegel nur noch eine Teilhemmung des freigesetzten Kallikreins, relativ unabhängig von dessen Menge, zu erwarten (29, 87).

Bei dem von uns untersuchten Krankengut fanden wir keinen signifikanten Einfluß der Aprotininmedikation auf die gemessenen Gerinnungsparameter, ins-

besondere nicht auf die Konzentration der Fibrinspaltprodukte, die nach bisherigen Erkenntnissen nur durch Plasminwirkung aus Fibrin entstehen dürften (70).

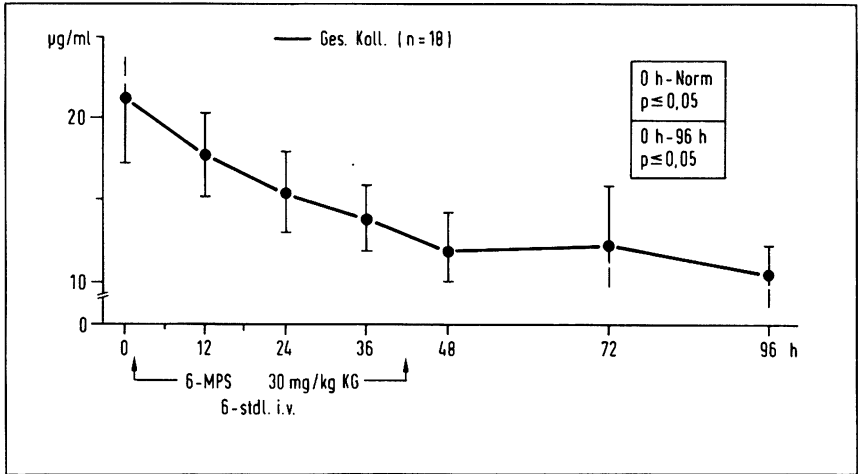


Abbildung 8. Plasmaspiegel der Fibrinspaltprodukte während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 0-10 µg/ml; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

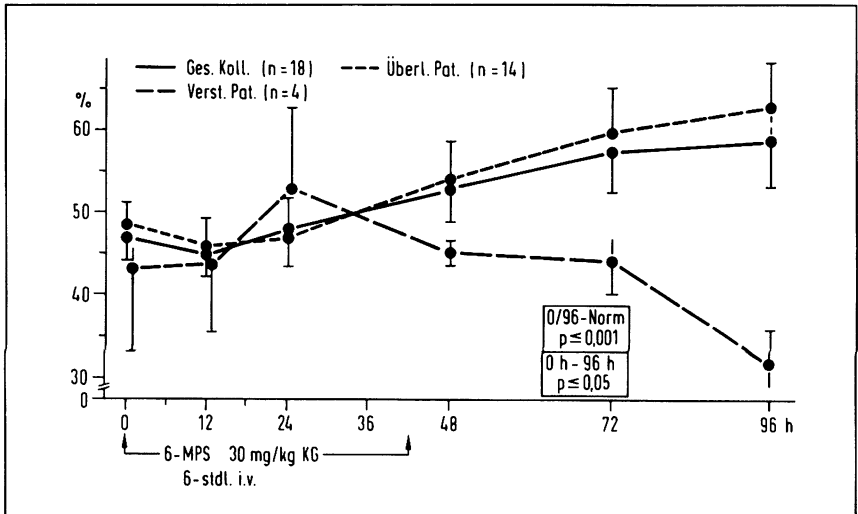


Abbildung 9. Plasmaspiegel des Antithrombins III während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 75-100%; $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

d) Antithrombin III

Antithrombin III (Abbildung 9), der wichtigste Hemmstoff zur Inaktivierung von im Überschuß freigesetzten Gerinnungsproteasen, zeigte bereits zu Beginn der Beobachtungsphase eine signifikante Minderung ($\bar{x} = 47,4 \pm 2,8\%$ der Norm). Die Plasminspiegel der überlebenden Patienten stiegen im Laufe von 96 Stunden langsam an ($\bar{x} = 58,9 \pm 5,6\%$ der Norm). Die Werte der 4 in der septischen Schockphase verstorbenen Patienten fielen dagegen präfinal gegenüber den Anfangswerten weiter ab ($\bar{x} = 32,0 \pm 4,0\%$ der Norm).

e) Komplementfaktoren C3 und C4

Um Komplementaktivierungen (88) über den klassischen und/oder alternativen Weg zu erfassen, wurde die immunchemische Quantifizierung von C3 und C4 durchgeführt. Niedrige C4- und C3-Werte zeigen einen Komplementverbrauch durch den klassischen Weg an. Bei schweren gramnegativen Infektionen deuten normale C4-Konzentrationen bei niedrigen C3-Werten auf die Beteiligung des alternativen Weges hin. Die bei unseren Patienten erhaltenen Meßdaten (Abbildung 10) zeigen, daß die Aktivierung des Komplementsystems vor allem über den alternativen Weg erfolgte. Es fanden sich zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bereits ein signifikant erniedrigter C3-Spiegel im Plasma ($\bar{x} = 70,1 \pm 4,3\%$ der Norm, $p \leq 0,01$). Im Verlauf der folgenden 4 Tage kam es zu keiner wesentlichen Verschiebung der gemessenen Werte (96-Stunden-Wert: $\bar{x} = 65,3 \pm 6,7\%$ der Norm). Die Plasmaspiegel des Komplementfaktors C4 waren demgegenüber nicht signifikant erniedrigt ($p > 0,05$): die Werte lagen mit: $\bar{x} = 82,2 \pm 11,2\%$ der Norm zu Beginn bzw. mit: $\bar{x} = 74,5 \pm 11,2\%$ der Norm nach 4 Tagen noch im Normalbereich.

Inter- α -Trypsininhibitor (ITI) und α_2 -Makroglobulin (α_2 -M)

a) Inter- α -Trypsininhibitor

Infolge von endotoxinbedingter Schädigung der Zellmembranen in der Sepsis werden proteolytische Enzyme, wie z. B. granulozytäre Elastase und Kathepsin G, freigesetzt (3). Die Erfassung von freigesetzter Elastase ist jedoch aus methodischen Gründen bislang nur auf indirektem Wege möglich. *Dielt et al. (20)* und *Hochstrasser* (persönliche Mitteilung) konnten in neueren Untersuchungen zeigen, daß die Granulozytenelastase sowie Kathepsin G den nativen, säurelabilen Inter- α -Trypsininhibitor, dessen physiologische Bedeutung unbekannt ist, besonders rasch zu spalten vermögen, wobei als Abbauprodukt ein säurestabiler Inhibitor entsteht. Kommt es durch Endotoxineinwirkung zu einer massiven Degranulierung der Leukozyten und somit zur Freisetzung von Elastase und Kathepsin G, so müßte eine entsprechend große Menge an säurestabilem, inhibitorisch aktivem

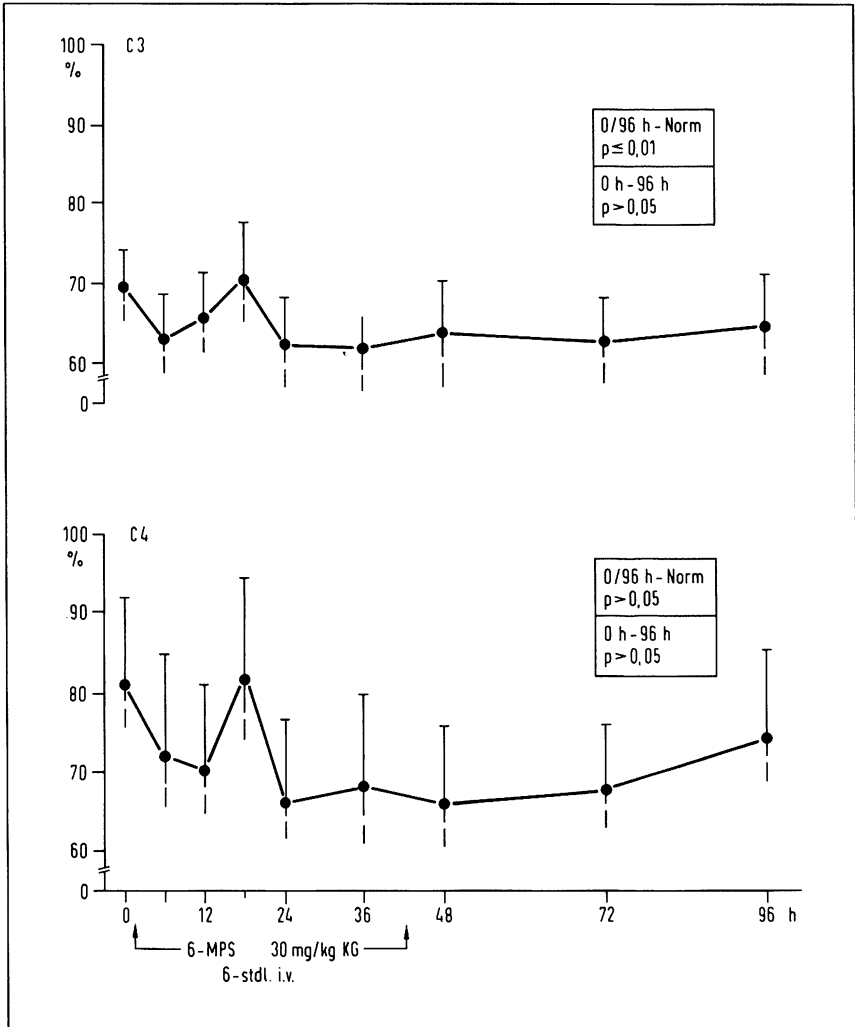


Abbildung 10. Plasmaspiegel der Komplementfaktoren C3 (Normalbereich: 55-120 mg/dl (82 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$) und C4 (Normalbereich: 20-50 mg/dl (30 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$) während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden).

Spaltprodukt des Inter- α -Trypsininhibitors im Plasma bzw. Serum nachgewiesen werden können (49, 50).

Bei den 10 untersuchten Patienten (1 - 10) wurde eine konstante, signifikante ($p \leq 0,001$) Erniedrigung des Serumspegels (Abbildung 11) von nativem, säurelabilem

Inter- α -Trypsininhibitor nachgewiesen (Ausgangswert: $\bar{x} = 42,7 \pm 3,6$ mIU/ml; 96-Stunden-Wert: $\bar{x} = 46,4 \pm 3,4$ mIU/ml; Normalwert: 50 – 80 mIU/ml). Demgegenüber war die Serumkonzentration des säurestabilen, inhibitorisch aktiven Spaltproduktes des ITI bei allen 10 untersuchten Patienten andauernd und signifikant ($p \leq 0,01$) erhöht (Ausgangswert: $\bar{x} = 15,7 \pm 1,7$ mIU/ml; 96-Stunden-Wert: $21,7 \pm 2,5$ mIU/ml; Normalwert: 6 – 9 mIU/ml). Diese Befunde sprechen dafür, daß aus den Granulozyten der Patienten, wahrscheinlich durch direkte Endotoxineinwirkung, genügend Elastase und Kathepsin G freigesetzt wurde, um konstant eine erhöhte Spaltungsrate des ITI zu bewirken.

b) α_2 -Makroglobulin

Der polyvalente Proteasenhemmstoff α_2 -Makroglobulin ist neben α_1 -Antitrypsin der bedeutendste Plasmaproteininhibitor (88). Beim septischen Schock wird durch die massive Freisetzung von proteolytischen Aktivitäten eine deutliche Abnahme des α_2 M-Gehaltes verursacht.

Entsprechend zeigte sich im untersuchten Krankengut eine signifikante ($p \leq 0,005$) Minderung des mittleren Plasmaspiegels von α_2 -Makroglobulin bereits im Ausgangswert ($\bar{x} = 48,8 \pm 5,2\%$ der Norm, Abbildung 12) ohne Tendenz zur Normalisierung (96-Stunden-Wert: $46,8 \pm 4,5\%$ der Norm). Dies läßt den Schluß zu, daß bei den beobachteten Patienten im septischen Schock andauernd eine Freisetzung, Inhibierung und Eliminierung von Proteasen abläuft.

Transportproteine

Neben den Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementfaktoren wurde auch das Verhalten der Transportproteine Präalbumin (für Thyroxin und Trijodthyronin) und Transferrin (für Eisen) im septischen Schock untersucht.

a) Präalbumin

Unsere Meßdaten (Abbildung 13) zeigen eine hochsignifikante Minderung der Präalbuminkonzentrationen ($p \leq 0,001$) bereits zum Zeitpunkt der Entnahme der Ausgangswerte ($\bar{x} = 33,0 \pm 5,5\%$ der Norm). Der Serumspiegel stieg bis zum Beobachtungsende (96-Stunden-Wert) auf: $\bar{x} = 58,9 \pm 8,9\%$ der Norm an.

Der Versuch, durch statistische Korrelationsberechnungen dem Präalbumin eine »Marker-Funktion« zusprechen zu können, gelang nicht. Es fand sich weder hinsichtlich der Prognose des septischen Schocks (Überlebende/Verstorbene) noch bezüglich der Höhe des Gesamteiweißspiegels oder der Plasmakonzentrationen der Akutphasenproteine eine Korrelation zur Präalbuminkonzentration im Serum ($p > 0,05$).

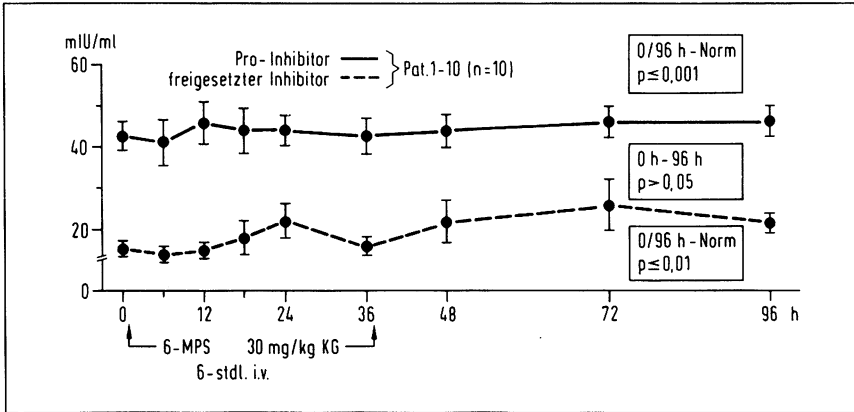


Abbildung 12. Plasmaspiegel des α_2 -Makroglobulin während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: männl. 150-350 mg/dl (240 mg/dl = 100%), weibl. 175-420 mg/dl (290 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

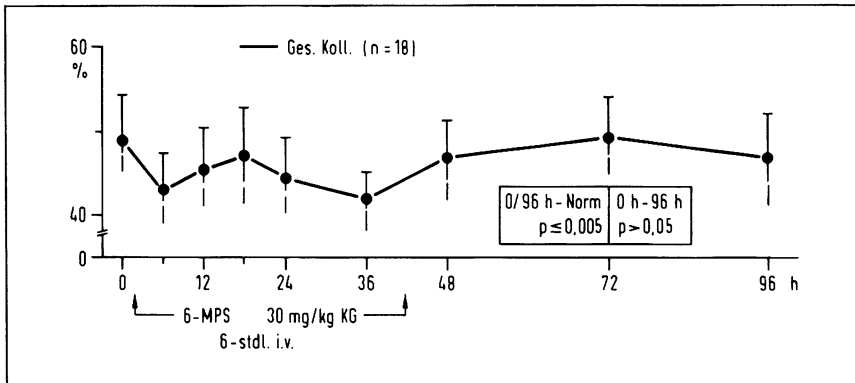


Abbildung 12. Plasmaspiegel des α_2 -Makroglobulin während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: männl. 150-350 mg/dl (240 mg/dl = 100%), weibl. 175-420 mg/dl (290 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

b) Transferrin

Die Serumkonzentrationen des Transferrins waren im untersuchten Krankengut (Abbildung 14) hochsignifikant erniedrigt ($p \leq 0,001$). Die Ausgangswerte lagen im Mittel bei: $\bar{x} = 38,7 \pm 4,2\%$ der Norm und verblieben bis zum 4. Tag auf diesem Niveau ($\bar{x} = 39,9 \pm 6,5\%$ der Norm). Auch dieser Befund spiegelt das massive Entzündungsgeschehen im Verlauf des septischen Schocks wider.

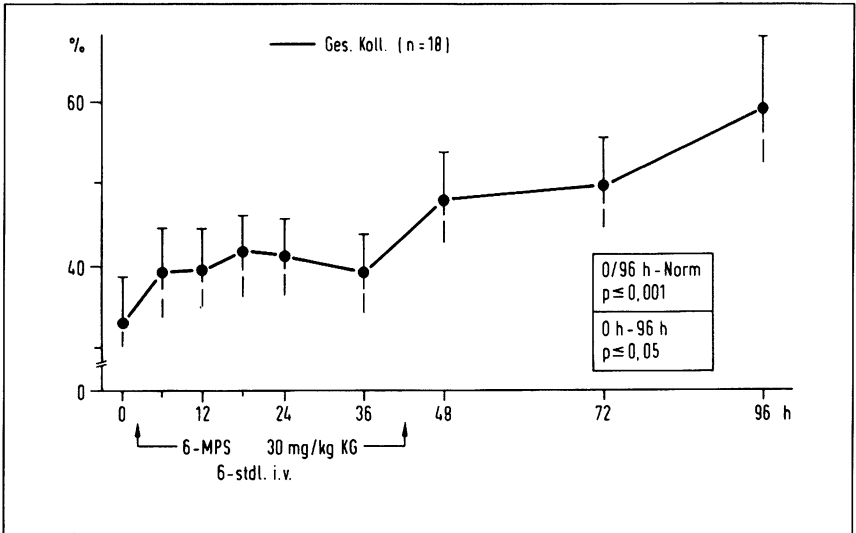


Abbildung 13. Plasmaspiegel des Präalbumins während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 10–40 mg/dl (25 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Parameter ohne diagnostischen Aussagewert für den hyperdynamen septischen Schock

Die in Tabelle VI dargestellten Parameter wurden im Sinne eines »screenings« bestimmt, um Veränderungen zu erfassen, die eventuell eine Korrelation mit dem klinischen Bild des septischen Schocks zeigen. Eine zusätzliche diagnostische Aussage für den hyperdynamen septischen Schock konnte jedoch durch keinen der aufgeführten Faktoren getroffen werden. So waren die Meßdaten für *Gesamteiweiß* und die *Verteilung der Proteine* in der Azetatfolie-Elektrophorese zu keinem Zeitpunkt der Beobachtungsphase von der Norm verschieden. Die *Thromboplastinzeitbestimmung* nach *Quick* zeigte zwar eine geringfügige, klinisch jedoch nicht relevante Verminderung der Faktoren des extrinsischen Gerinnungssystems an, die Meßdaten der *Thrombinzeitbestimmung* lagen dagegen wieder vollkommen im Normbereich. Demnach war Fibrinogen in ausreichender Menge vorhanden, um eine normale Gerinnung zu gewährleisten. Auch die Fibrinogenspaltprodukte konnten nicht wesentlich vermehrt sein, da sich dies infolge ihrer Hemmwirkung auf die Thrombinaktivität in einer verlängerten Thrombinzeit hätte ausdrücken müssen.

Die Konzentrationen der *Immunglobuline* lagen ebenfalls im Normbereich. Die Spiegel des Immunglobulins G, des bedeutendsten humoralen Antikörpers gegen

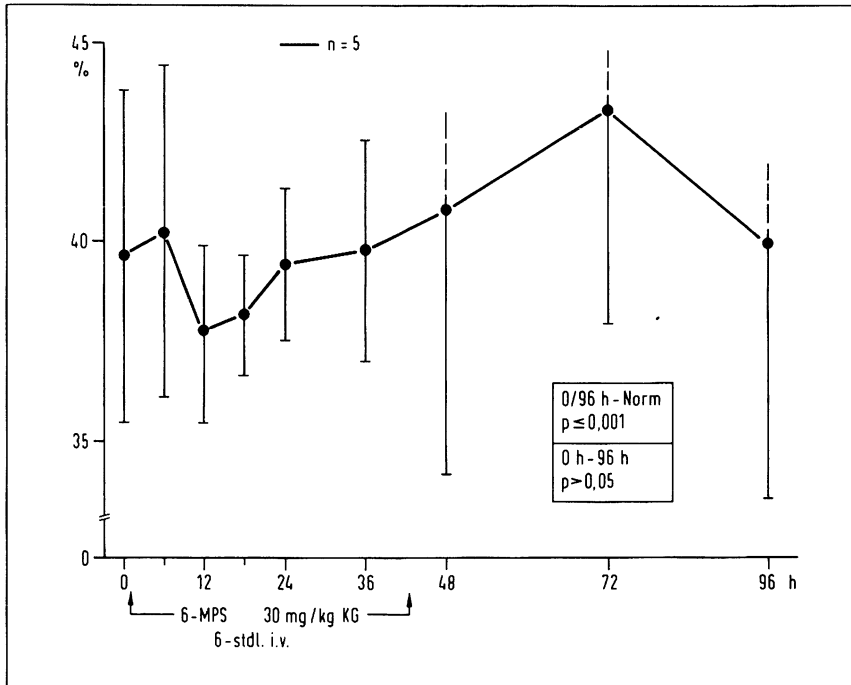


Abbildung 14. Plasmaspiegel des Transferrins während des Beobachtungszeitraumes (96 Stunden); Normalbereich: 200-400 mg/dl (295 mg/dl = 100%); $\bar{x} \pm \text{SEM}$.

Toxine, Fremdeiweiß und andere Antigene, waren leicht erniedrigt und durch die vorliegende Sepsis beim untersuchten Krankengut erklärbar.

Die Plasmakonzentrationen der *zirkulierenden Immunkomplexe* hingegen wiesen wieder zu jedem Zeitpunkt der Untersuchungen Normalwerte auf.

Der *Gesamt-Kininogengehalt* war in unserem Patientengut nur unwesentlich erniedrigt. Die angewandte Bestimmungsmethode erlaubte zudem nicht, zwischen LMW- und HMW-Kininogen zu differenzieren, so daß keine Aussagen über die Ursachen der relativ geringfügigen Erniedrigung des Gesamtgehaltes getroffen werden konnten.

Die Beziehungen zwischen der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins und dem Sauerstoffpartialdruck sowie die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und damit der Verlauf der Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve werden im wesentlichen vom *2,3-Diphosphoglyzerat*-Gehalt der Erythrozyten bestimmt. Bei unseren Patienten fanden sich, wie bei *Naylor (75)*, im Gegensatz zu diversen Literaturangaben (15, 68) normale Ausgangswerte des *2,3-Diphosphoglyzerats* in den Erythrozyten; diese Werte stiegen unter massiver Therapie mit Glukokortikoiden

Tabelle VI. Parameter ohne diagnostischen Aussagewert für den hyperdynamen septischen Schock ($\bar{x} \pm \text{SEM}$, n = 18).

Parameter (Normalbereich)	Def.	Beobachtungszeitraum in Stunden						
		0	12	24	36	48	72	96
Gesamteiweiß, Elektrophorese								
Gesamteiweiß (6,3 - 8,2)	g %	6,1 ± 0,2	-	6,4 ± 0,3	-	6,4 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,2 ± 0,2
Albumin (63 - 79)	Rel. %	64,1 ± 2,1	-	66,9 ± 1,9	-	62,7 ± 2,1	64,1 ± 2,2	66,1 ± 1,9
α_1 -Globulin (1 - 4)	Rel. %	4,9 ± 0,3	-	4,7 ± 0,3	-	5,4 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,6 ± 0,3
α_2 -Globulin (2 - 10)	Rel. %	8,4 ± 0,6	-	8,1 ± 0,6	-	8,5 ± 0,6	8,9 ± 0,7	8,4 ± 0,8
β -Globulin (5 - 10)	Rel. %	8,8 ± 0,5	-	9,3 ± 0,6	-	9,7 ± 0,6	8,9 ± 0,7	8,8 ± 0,5
γ -Globulin (4 - 8)	Rel. %	13,7 ± 1,6	-	11,1 ± 1,2	-	13,8 ± 1,2	13,8 ± 1,5	12,2 ± 0,8
Gerinnungsparameter								
Prothrombin-Index (70 - 100)	%	64,7 ± 3,6	56,8 ± 4,4	60,2 ± 3,7	-	53,1 ± 4,3	59,3 ± 4,4	62,3 ± 4,9
Thrombinzeit (11 - 13)	sec	12,1 ± 0,5	12,2 ± 0,5	12,4 ± 0,3	-	12,9 ± 0,6	12,7 ± 0,6	12,9 ± 0,5

Tabelle VI. Fortsetzung

		Immunglobuline, Zirkulierender Immunkomplex						
IgA (100% = 210 mg/dl)	% d. Norm	107,8 ± 16,2	-	-	-	-	-	93,9 ±12,9
IgG (100% = 1250 mg/dl)	% d. Norm	67,7 ± 5,8	67,0 ± 6,0	62,5 ± 6,2	52,4 ± 5,2	65,4 ± 6,1	63,6 ± 5,6	60,9 ± 5,4
IgM (100% = 142,5 mg/dl)	% d. Norm	104,5 ± 16,9	-	-	-	-	-	79,9 ± 9,2
Zirkulierender Immun-Komplex (< 0,12)	O. D.	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01
		Kininogen, 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG)						
Kininogen (1,99 ± 0,13) (n = 5)	ng BK	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,4	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,3
2,3-DPG (13,5 ± 2,5)	mmol/g Hb	13,8 ± 1,4	-	14,1 ± 1,5	-	15,3 ± 1,5	16,1 ± 1,8	17,7 ± 1,6
BK = aus dem vorhandenen insgesamt freisetzbare Bradykininmenge.								

weiter an. Der glukokortikoidbedingte Anstieg wird durch die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren bestätigt (68).

Während eine Reihe von Autoren der Höhe des *Laktatspiegels* eine wesentliche Bedeutung für die Prognose eines Schockzustandes beimißt (17, 51, 55, 96), wird dies von anderen Forschern aufgrund von Zweifeln an der Zuverlässigkeit der Methodik und wegen Ergebnissen aus ihren eigenen kontrollierten klinischen Studien zumindestens für den septischen Schock bestritten (84, 115). Bei unseren Untersuchungen wurden die Laktatkonzentrationen im Vollblut unmittelbar nach Entnahme der Probe (66) ohne vorherige Eiweißfällung bestimmt, da sonst um 8 bis 23% niedrigere Werte gefunden werden (33). Die Mittelwerte waren zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bereits signifikant erhöht ($3,4 \pm 0,5$ mmol/l, $p \leq 0,005$, Normalbereich $1,0 \pm 1,78$ mmol/l). Die Werte der in der Schockphase verstorbenen Patienten stiegen erwartungsgemäß präfinal exzessiv an (Mittelwert der drei unmittelbar nach der Entnahme des 96-Stunden-Wertes verstorbenen Patienten: $12,8 \pm 3,3$ mmol/l), während die der überlebenden Patienten eine Normalisierungstendenz bis zur 96. Stunde zeigten ($2,4 \pm 0,3$ mmol/l).

Diskussion

Die Ursachen für die Entwicklung einer Sepsis bis zum septischen Schock sind noch weitgehend unbekannt. Ebenso fehlt bis heute eine allgemeinverbindliche Definition des septischen Schocks; Ätiologie, hämodynamische Kriterien, Schweregradeinteilung sowie Letalitätsangaben sind in der kaum noch zu überblickenden Literatur nicht vergleichbar. Die Diagnose eines *hyperdynamen septischen Schocks* darf nach *Messmer* (69) jedoch als gesichert gelten bei normalem oder erhöhtem Herzzeitvolumen, einer hohen zentralvenösen Sauerstoffsättigung bzw. einer kleinen arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz sowie einer Endotoxinämie. Die Diagnosekriterien für das eigene untersuchte Patientenkollektiv wurden darüber hinaus sowohl um septische (Leukozytose bzw. Leukopenie, Thrombozytensturz, septische Körpertemperaturen) als auch durch hämodynamische (peripherer Gesamtwiderstand des Gefäßsystems) Kriterien erweitert, um zweifelsfrei von einer septischen Genese des Schocks sprechen zu können. Die *biochemischen Messungen konnten somit an einem eindeutig definierten Krankengut durchgeführt werden.*

Während die hyperdynamie Phase des septischen Schocks allgemein als Frühphase angesehen wird, kennzeichnen der Abfall der Hauttemperatur, periphere Zyanose und Abfall von arteriellem und zentralvenösem Blutdruck den *Übergang zur hypodynamen Form* des septischen Schocks, dessen Prognose mit fortschreitender respiratorischer Insuffizienz, Hypoxie und Azidose äußerst ungünstig wird (14, 33, 61, 62, 69, 77, 98, 99, 113).

Glukokortikoidtherapie

Die Nützlichkeit von Steroidinjektionen in pharmakologischen Dosen, die früher unter dem Eindruck der Empfehlungen von *Lillehei* (61, 62) propagiert wurde, ist in letzter Zeit wieder stark bezweifelt worden (48, 86, 105). Demgegenüber befürworten jedoch eine große Zahl von anerkannten Arbeitsgruppen (14, 33, 44, 62, 78, 95, 111) die Applikation von Glukokortikoiden in Grammdosen als begleitende therapeutische Maßnahme beim septischen Schock, da sie dadurch eine wesentliche Verbesserung der Lungenfunktion, eine Konsolidierung der Hämodynamik sowie vor allem eine Erniedrigung der Letalitätsrate gefunden haben. Im Rahmen einer optimalen Therapie müssen die Steroide allerdings bereits in der Frühform des septischen Schocks, also in der hyperdynamen Phase, eingesetzt werden. Wir haben deshalb auch bei unseren Patienten sofort nach Diagnosestellung eines hyperdynamen septischen Schocks Glukokortikoide als ergänzende therapeutische Maßnahme appliziert. Die hohen septischen Temperaturen (im Mittel $38,8 \pm 0,3^\circ \text{C}$) sanken unter der Dosierung des 6-Methylprednisolons bis zur 18. Stunde des Beobachtungszeitraumes hochsignifikant ($p \leq 0,001$) ab. Dies ist sicherlich auf den antipyretischen Effekt des Kortisons zurückzuführen (34), der zwar seit langem bekannt ist, aber erst in letzter Zeit hinsichtlich seines Wirkungsmechanismus weitgehend aufgeklärt werden konnte (25, 107). Ob der erneute Temperaturanstieg im weiteren Verlauf der Beobachtungsphase infolge noch massiv streuender Sepsisherde oder durch therapierefraktären septischen Schock nach Absetzen der Glukokortikoid-Medikation verursacht wurde, konnte nicht geklärt werden.

Endotoxinnachweis (Limulus-Test)

Hyperdynamie Schockphasen werden von einigen Autoren hauptsächlich bei gramnegativen (12, 97), von anderen Autoren dagegen meist bei grampositiven Infektionen beschrieben (33). Umfassendere neuere Arbeiten (Lit. 33) zeigen jedoch, daß weder von seiten einer bestimmten Erregergruppe (gramnegativ - grampositiv) auf eine bestimmte hämodynamische Kreislaufsituation (hyperdynam - hypodynam), noch umgekehrt von einer bestimmten Kreislaufsituation auf die Art der Erregergruppe geschlossen werden darf. Im eigenen Krankengut überwogen eindeutig die gramnegativen Erreger (Tabelle IV) bei hyperdynamer Kreislaufsituation; es bleibt aber in unseren Untersuchungen, wie auch in denen von anderen Autoren offen, ob die grampositiven Erreger durch die verwendeten Breitbandantibiotika besser als die gramnegativen Erreger beherrscht werden und somit zum Zeitpunkt der Diagnose durch die bereits eingeleitete Antibiotikatherapie eine mögliche Korrelation zwischen Erregerart und Kreislaufsituation mas-

kiert wird. Der klinische Wert einer Endotoxinbestimmung, d. h. die Zuverlässigkeit der Interpretation ist neben strengen Abnahmekautelen für das zu testende Blut wesentlich von der Präparation des Lysats aus dem *Limulus polymephus* abhängig (100) und wird wegen fehlender Standardisierung des Tests von verschiedenen Autoren für die klinische Routine als nicht praktikabel abgelehnt (24, 33, 103). Das für unsere Untersuchungen verwendete Lysat (Lot 126 A3 von E. T. Yin, St. Louis/USA) besitzt einen hohen Reinheitsgrad (118); der Test kann durch Verwendung zweier Blutproben und der Bewertung zu einem früheren Zeitpunkt (nach 1 Stunde) als in der Literatur angegeben (4 Stunden) sehr gut reproduzierbare Ergebnisse bringen; dies haben auch kürzlich andere Autoren mitgeteilt (26, 27, 41, 60). Die Kontrolluntersuchungen an gesunden Personen waren ausschließlich negativ. Wir messen deshalb dem Endotoxin-Nachweis im Serum in der von uns gewählten Form einen hohen diagnostischen Stellenwert zu.

Hämodynamische Parameter

Für die klinische Routine erscheinen die Kriterien eines hyperdynamen septischen Schocks nach *Messmer* (69) bestechend, da mit diesen Kennzeichen sowohl die klinischen (septischen) Parameter als auch die hämodynamischen Messungen relativ rasch zu einer Diagnose führen. Bei unseren Untersuchungen fanden wir einen gegenüber Normalpersonen auf das Doppelte gesteigerten Herzindex, wie ihn auch andere Autoren beschrieben haben (79, 91, 98, 99, 114). Der periphere Gesamtwiderstand des Gefäßsystems ist bei Patienten mit septischem Schock in der Frühphase signifikant erniedrigt. Ein Teilfaktor der Erniedrigung ist sicher eine selektive Vasodilatation im Entzündungsgebiet (33); andere Autoren nehmen eine pathologische Eröffnung von arteriovenösen Shunts an (8). Da der periphere Gesamtwiderstand des Gefäßsystems eine mathematische Größe darstellt, darf seine Interpretation am Patienten nicht isoliert angewendet werden. So kommt es z. B. bei einer starken Erniedrigung des Herzzeitvolumens, d. h. beim Übergang von hyper- zur hypodynamen Schockphase, zu einer nur scheinbaren Normalisierung des peripheren Gesamtwiderstandes, wie es auch in den eigenen Untersuchungen an den 4 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten gezeigt werden konnte.

Hämatologische Parameter

Der Abfall der Thrombozytenzahl ist bei gramnegativer Sepsis nach Angaben verschiedener Autoren (9, 90) stärker und häufiger als bei grampositiver Sepsis. Die Pathogenese des Thrombozytensturzes ist bisher nicht eindeutig geklärt. Eine

direkte Interaktion des Endotoxins mit den Thrombozyten wird als auslösender Faktor vermutet (9); möglicherweise spielen jedoch auch Proteasen (z. B. Aggregationsauslösung durch Thrombin) eine Rolle (42).

Unterschiedliche Auffassungen bestehen auch in der Bewertung der Leukozytenzahlen (6, 33, 43). So wird vielfach nur eine ausgeprägte Leukozytose mit über 15000 Zellen/mm³ als »septisch« angesehen. Die Leukopenie hingegen wird, wohl aufgrund tierexperimenteller Beobachtungen (10), als Initialbild einer Sepsis betrachtet. Tritt sie jedoch in einem späteren Stadium auf, so wird der Leukopenie eine prognostisch besonders ungünstige Bedeutung zugeschrieben (33). Diese Aussage läßt sich aufgrund der geringen Zahl (n = 3) an »Leukopeniepatienten« in unserer Studie nicht bestätigen. So konnten wir keine Korrelation hinsichtlich Letalität und Kreislaufreaktion, auch nicht in bezug auf eine hämorrhagische Diathese oder andere klinische Beobachtungen finden.

Den Leukozyten, und hierbei insbesondere den Granulozyten, kommt jedoch bei den beschriebenen Veränderungen der biochemischen Parameter eine zentrale Bedeutung zu. Die weißen Blutzellen enthalten nämlich in ihren Granula eine lysosomale Enzymausstattung, die physiologischerweise dem Abbau von phagozytiertem Material dient, pathophysiologisch jedoch den verstärkten Verbrauch und proteolytischen Abbau von Plasmaproteinen, insbesondere der Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsysteme verursachen kann. Im Verlauf massiver Entzündungsvorgänge im Organismus kommt es nämlich z. B. durch Endotoxinwirkung zur Degranulation der Leukozyten und somit zur Freisetzung der lysosomalen Enzyme, von denen u. a. Elastase und ein chymotrypsinähnliches Enzym, das Kathepsin G, bereits gut charakterisiert sind (3, 23, 29, 42). *Aasen et al.* (3) konnten im Tierexperiment eine eindeutige Korrelation zwischen anfänglichem Leukozytensturz (wahrscheinlich verbunden mit einer Degranulierung dieser Zellen) und dem Auftreten von Elastase im Plasma belegen. In einer kurzen zeitlichen Verzögerung treten dann die bekannten Störungen der Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsysteme auf (1, 2, 3, 4), die neben der spezifischen Aktivierung dieser Systeme sicherlich auch über einen unspezifischen proteolytischen Abbau durch Elastase und Kathepsin G verursacht sind. Eine eindeutige Unterscheidung beider Mechanismen wurde in diesen Arbeiten jedoch nicht aufgezeigt.

Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementfaktoren

Auch bei unseren Patienten kommt es im septischen Schock permanent zur spezifischen Aktivierung der Gerinnung vor allem über den »extrinsic pathway« durch die aus zellulären Elementen (u. a. aus Leukozyten und Endothelzellen) liberierte Thrombokinasen. Dies kann aus den erhöhten Plasmakonzentrationen des Fibri-

nopeptids A sowie der löslichen Fibrinmonomerkomplexe geschlossen werden. Der Verlauf des Antithrombin-III-Gehaltes während der Beobachtungsphase bestätigt zudem diese Aussage. Ein Verbrauch des Inhibitors, dem eine Schlüsselstellung bei der Regulation des hämostatischen Gleichgewichts zukommt, spiegelt die permanente Freisetzung von Thrombin und Faktor Xa wider, deren Hemmung und Elimination praktisch allein durch das Antithrombin III vollzogen wird. Inwieweit Plasmakonzentrationen von Antithrombin III unter 60% der Norm überhaupt noch antienzymatisch wirksam sind, ist nach In-vitro- und klinischen Untersuchungen von *Marx* und *Schramm* (93) sehr fraglich. Da die Hemmwirkung durch Heparinisierung der Patienten stark beschleunigt wird (5, 83, 93), kann über laufende Kontrollen der Plasmakonzentration das Antithrombin III möglicherweise zum bedeutendsten Parameter in der Steuerung einer Heparintherapie von Sepsispatienten werden, zumal eine therapeutische Substitution dieses Inhibitors heute prinzipiell möglich ist (93). Obwohl die Werte der vier in der septischen Schockphase verstorbenen Patienten präfinal im Vergleich zum Kollektiv der überlebenden Patienten rapide auf $32,0 \pm 4\%$ der Norm abfielen, verzichteten wir jedoch wegen der infausten Prognose zu diesem Zeitpunkt auf eine Substitution.

Die Bestimmung der Fibrinogenspiegel erlaubte keine diagnostische Aussage bei unseren Sepsispatienten, da es beim Fibrinogen als Akutphasenprotein zu einer Überlagerung von erhöhter Synthese und eventuellem spezifischem oder unspezifischem Verbrauch kommt. Im untersuchten Krankengut war für einen normalen Gerinnungsablauf ausreichend Fibrinogen vorhanden; entsprechend lagen die Thrombinzeitwerte im Normbereich.

Die Fibrinolyse (19) war bei unseren Patienten aufgrund der gemessenen Werte nur relativ geringfügig aktiviert (30, 119). Die Ausgangskonzentrationen der Fibrinospaltprodukte waren nur wenig erhöht und normalisierten sich innerhalb der Beobachtungsphase; ein indirekter Hinweis hierfür ergab sich auch aus den normalen Thrombinzeitwerten. Offensichtlich waren nur geringe Mengen an Plasminogenaktivatoren freigesetzt worden. Trotzdem zeigte die bei 8 Patienten angewendete Aprotininmedikation keinen Einfluß auf die gemessenen Parameter, obwohl die Dosierung so hoch gewählt war, daß bei Berücksichtigung des natürlichen α_2 -Antiplasminspiegels (19) genügend Inhibitorpotential vorhanden sein sollte, um auch einen größeren Prozentsatz des Plasminogen-pools nach Aktivierung wirksam zu blockieren. Die Bildung der Spaltprodukte muß daher wohl auf einen anderen Mechanismus als der Freisetzung aus Fibrin durch Plasmin zurückgeführt werden. In Frage käme eventuell ein direkter Einfluß von Granulozytenenzymen auf Fibrin. Dies erscheint umso plausibler, als es *Haft* et al. (38) kürzlich gelang, in vitro durch Elastaseeinwirkung Fibrinospaltprodukte nachzuweisen, die große Ähnlichkeit mit denen zeigten, die durch Spaltung mit Plasmin entstehen. Zudem zog die Aprotininapplikation keinen signifikanten Einfluß auf

die Gerinnung nach sich, so daß die Aktivierung dieses Systems wohl vor allem über den »extrinsic pathway« und nicht über den »intrinsic pathway« mit erhöhter Plasmakallikreinfreisetzung erfolgt war. Plasmakallikrein beschleunigt nämlich in Gegenwart des HMW-Kininogens die Aktivierung des Hagemann-Faktors und damit auch die gesamte intrinsische Gerinnungskaskade. Eine Hemmung des Plasmakallikreins hätte daher eine entsprechende Verlangsamung der Gerinnungsaktivierung zur Folge. In diesem Zusammenhang wäre auch der in unserem Patientenkollektiv nur mäßig erniedrigte Gesamtkininogenspiegel verständlich. Im Gegensatz dazu haben nämlich die Arbeitsgruppen von *Erdös* (74) und *Gallimore* (31) beim septischen Schock, insbesondere präfinal, nur noch sehr geringe Gesamtkininogen-Konzentrationen gefunden.

Dem Anteil der Granulozytenproteasen an der Pathobiochemie einer septischen Verbrauchskoagulopathie kommt seit den Untersuchungen der Arbeitsgruppe *Egbring* und *Havemann* (23, 42) eine zunehmende Bedeutung zu, was bisher in klinischen Übersichtsarbeiten (33, 39, 43, 45, 56) nicht genügend berücksichtigt wurde. Da nun mit der Bestimmung des Inter- α -Trypsin-Inhibitors als einem Substrat mit besonders hoher Affinität zur Granulozytenelastase (20) wenigstens ein indirekter Nachweis für die Freisetzung von Elastase im septischen Schock zur Verfügung stand, schließen wir aus der signifikanten Erniedrigung des nativen Inhibitors sowie aus der andauernden signifikanten Erhöhung des säurestabilen, inhibitorisch aktiven Spaltproduktes auf eine permanente Freisetzung von Granulozytenelastase im septischen Schock.

Auf die Möglichkeit des unspezifischen Abbaus von Faktor XIII durch Granulozytenproteasen (23, 42) wurde auch aufgrund von Tierexperimenten hingewiesen (92). Obwohl der bei unserem Patientengut beobachtete signifikante Konzentrationsabfall des Faktors XIII ebenfalls durch spezifische Gerinnungsaktivierung (Thrombinwirkung) bedingt sein kann (64), ist die Beteiligung der Granulozytenproteasen an diesem starken Verbrauch des Gerinnungsfaktors höchstwahrscheinlich. Dafür spricht auch die hohe Affinität der Elastase zu gereinigtem Faktor XIII in In-vitro-Untersuchungen (23).

Schließlich erscheint neben der spezifischen Aktivierung des Komplementsystems über den alternativen Weg im septischen Schock der massive Verbrauch insbesondere des Komplementfaktors C3 durch Granulozytenproteasen ebenfalls als ziemlich sicher, da auch *Johnson et al.* (54) eine direkte Spaltung des C3 durch Elastase nachgewiesen haben.

Transportproteine

Ein weiterer Hinweis auf eine mögliche unspezifische proteolytische Spaltung der Plasmaproteine durch Granulozytenenzyme geben die sehr niedrigen Plasma-

spiegel der Transportproteine Präalbumin und Transferrin. In-vitro-Untersuchungen über die Spaltbarkeit dieser Proteine durch Elastase bestätigen diese Annahme. Die entsprechenden Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht (*Jochum, Lander, Fritz*, Manuskript in Vorbereitung).

Körpereigene Proteaseninhibitoren

Besonders auffallend ist die signifikante Erniedrigung des α_2 -Makroglobinspiegels (unter 50% der Norm) bei unseren Patienten. Dieser Inhibitor (Tabelle VII) ist (neben dem α_1 -Antitrypsin und dem α_{1x} -Antichymotrypsin) nicht nur ein wichtiger Hemmstoff von Leukozytenproteasen, sondern ist auch für die Elimination dieser Proteasen über das retikuloendotheliale System verantwortlich. Eine permanente Freisetzung von Proteasen im Plasma muß sich daher in einem andauernd niedrigen α_2 M-Gehalt ausdrücken. Da eine dramatische Änderung innerhalb des weiten Normalbereiches bei den meisten entzündlichen Erkrankungen nicht verzeichnet wurde, sind die niedrigen α_2 M-Spiegel im septischen Schock ein weiteres wesentliches Indiz für die Beteiligung der Leukozytenproteasen am Pathomechanismus des septischen Verbrauchs von Plasmafaktoren. Dem α_2 -Makroglobulin kommt aufgrund dieser Erkenntnisse eine lebenswichtige Funktion zu. Eine Substitution wäre deshalb grundsätzlich zu erwägen, um sicherzustellen, daß die Hemmung bzw. Elimination der Proteasen noch in genügendem Ausmaß abläuft.

Aus der vorliegenden klinischen Studie geht eindeutig hervor, daß für den übermäßigen Verbrauch von lebenswichtigen Plasmafaktoren im septischen Schock bzw. der Sepsis außer den bekannten spezifischen Aktivierungsmechanismen über systemspezifische Proteasen der unspezifischen Proteolyse durch Leukozytenproteasen eine wichtige Rolle zukommt (Abbildung 15). Die experimentelle Bestätigung dieser Vorstellung gelang uns mittels eines tierexperimentellen Endotoxinämiemodells erstmals dadurch, daß der Anteil der unspezifischen Proteolyse durch Applikation eines spezifischen Inhibitors (Bowman-Birk Inhibitor) für leukozytäre Elastase (und Kathepsin G) blockiert werden konnte. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der Habilitationsschrift von *Witte* (116) niedergelegt und werden an anderer Stelle veröffentlicht (*Jochum, Witte, Schiessler, Ruckdeschel, Fritz*: Eur. Surg. Res. 13: 152-168 (1981)).

Die Resultate unserer klinischen und experimentellen Studie unterstreichen insbesondere die Bedeutung der körpereigenen Proteaseninhibitoren für eine physiologische Regulation von Proteasenaktivitäten bzw. deren Kompensation bei entzündlichen Erkrankungen des Organismus. Weitere gezielte Untersuchungen zur Gewinnung chemisch reiner, nicht toxischer Inhibitoren für eine gezielte klinische Anwendung bei der Sepsis zur Minderung einer disseminierten intra-

Tabelle VII. Plasmainhibitoren, die hauptsächlich gegen lysosomale Proteinase aus verschiedenen Körperzellen gerichtet sind (Literaturangaben siehe 46, 102, 106, 80, 81, 117, 20).

Inhibitor	Normalkonzentration ($\mu\text{mol/l}$)	Hemmung von
α_2 -Makroglobulin	3,6	neutralen und sauren Proteinase ^a (Komplexeliminierung: $t_{1/2} \sim 10$ min)
α_1 -Antitrypsin (α_1 -Proteaseninhibitor)	52	neutralen Proteinase aus Leukozyten, ^b Pankreas und anderen Geweben
α_{1x} -Antichymotrypsin	6,4	Chymotrypsin, Kathepsin G
β -Kollagenaseinhibitor	$\sim 0,4$	echten Kollagenasen (Metalloenzyme)
Inter- α -Trypsininhibitor	2,8	Trypsin, Chymotrypsin, Acrosin

^a z. B. neutrale Granulozytenproteinase (früher Kollagenase (81)), Kathepsin G, Elastasen, Kollagenasen, Trypsin, Chymotrypsin, Plasmakallikrein; Kathepsine B und D usw.

^b z. B. Elastase und neutrale Proteinase (81).

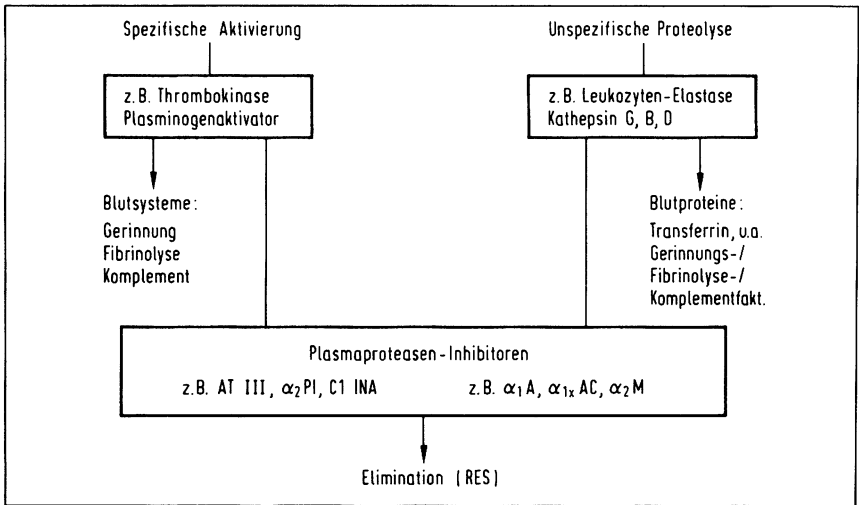


Abbildung 15. Verbrauch von Plasmafaktoren durch systemspezifische Aktivierung (Blutsysteme) und unspezifische Proteolyse (Plasmaproteine). Die aktivierten Enzyme werden durch Komplexbildung mit Antithrombin III (AT III), α_2 -Plasmininhibitor (α_2 -PI) bzw. C1-Inaktivator (C1 INA) gehemmt. Die aus Blut- und Gewebezellen freigesetzten Proteinasen werden hauptsächlich durch Komplexbildung mit α_1 -Antitrypsin (α_1 A), α_{1x} -Antichymotrypsin (α_{1x} AC) und α_2 -Makroglobulin (α_2 M) inhibiert. Die Enzym-Inhibitor-Komplexe werden über das retikuloendotheliale System (RES) aus der Zirkulation entfernt.

vasalen Gerinnung mit all ihren Folgen der Funktionsminderung von Organen (Lunge, Niere, Leber, Knochenmark) sind darum dringend indiziert.

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie wurde an einem streng definierten Patientenkollektiv ($n = 18$) im hyperdynamen septischen Schock durchgeführt. Als septische Kriterien wurden vorausgesetzt: septische Temperaturen über $38,5^\circ\text{C}$, zweimalige positive Blutkulturen und/oder positive Endotoxinnachweise im Serum, Leukozytose bzw. Leukopenie, Thrombozyten $< 130000/\text{mm}^3$. Die hämodynamischen Parameter mußten folgenden Kriterien genügen: Herzindex > 6 ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$), peripherer Gefäßwiderstand < 600 ($\text{dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$), arterieller Mitteldruck im Normbereich. Die im hyperdynamen septischen Schock gemessenen Gerinnungsfaktoren (Fibrinopeptid A, Fibrinmonomerkomplexe, Faktor XIII, Antithrombin III) und anderen Plasmaproteine (Komplementfaktor C3, Inter- α -Trypsininhibitor, α_2 -Makroglobulin, Fibrinogen, C-reaktives Protein, saures α_1 -Glykoprotein, Transferrin, Präalbumin) zeigen hochpathologische Veränderungen der Plasma-

spiegel, die bereits zu Beginn der Schockphase voll ausgeprägt waren. Infolge einer wahrscheinlich endotoxinbedingten Freisetzung von Granulozytenproteasen kommt es bei der septischen Verbrauchskoagulopathie neben der spezifischen Aktivierung der beteiligten Systeme zu einer weiteren Minderung der Plasmafaktoren durch unspezifischen proteolytischen Abbau. Die Substitution von körpereigenen Proteaseninhibitoren (Antithrombin III, α_2 -Makroglobulin) bzw. die therapeutische Applikation von exogenen Hemmstoffen zur Therapie des unspezifischen Abbaus von Plasmaproteinen wird diskutiert.

Die biochemischen Bestimmungen der Plasmaproteine wurden zum Teil in den Laboratorien von Frau *Dr. Dittmann* (Kininogen), Klinische Chemie der Chirurg. Klinik, und den Herren *Prof. Dr. Graeff* und *Dr. Hafter* (Fibrinogen und Spaltprodukte), Frauenklinik sowie *Prof. Dr. Hochstrasser* (Inter- α -Trypsininhibitor), HNO-Klinik, durchgeführt. Den beteiligten Damen und Herren sei herzlich gedankt. Ebenso gilt unser Dank Herrn *Prof. Dr. K. Messmer*, Institut für chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern sowie Herrn *Prof. E. T. Yin*, St. Louis/USA für die Endotoxinbestimmungen und *Prof. Dr. T. Deinhardt*, Max v. Pettenkofer-Institut für die bakteriologischen Untersuchungen.

Prof. Dr. G. Heberer (Direktor der Chirurg. Klinik der Universität München) sind wir zu ganz besonderem Dank für seine großzügige Unterstützung der Klinischen Studie verpflichtet.

Literatur

- 1 Aasen, A. O.; Dale, J.; Ohlsson, K., and Gallimore, M. J.: Effects of slow intravenous administration of endotoxin on blood cells and coagulation in dogs. *Eur. Surg. Res. 10*: 194 (1978).
- 2 Aasen, A. O.; Fröhlich, W.; Sangstad, O. D., and Amundsen, E.: Plasma kallikrein activity and prekallikrein levels during endotoxin shock in dog. *Eur. Surg. Res. 10*: 50 (1978).
- 3 Aasen, A. O. and Ohlsson, K.: Release of granulocyte elastase in lethal canine endotoxin shock. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 359*: 683 (1978).
- 4 Aasen, A. O.; Ohlsson, K.; Larsbraaten, M., and Amundsen, E.: Changes in plasminogen levels, plasmin activity and activity of antiplasmins during endotoxin shock in dogs. *Eur. Surg. Res. 10*: 63 (1978).
- 5 Abildgaard, U.: Antithrombin III: Klinik und Methode. *Laboratoriumsblätter (Behring-Werke Marburg/L.) 27*: 120 (1977).
- 6 Alexander, J. W.: Function of leukocytes in defense mechanisms. In: Urbaschek, Urbaschek and Neter, *Gram-negative Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions*, p. 190 (Springer, Wien/New York 1975).
- 7 Altmeier, W. A.: Steroids in septic shock. In: Garrod, Seneca, Jawetz, and Fereres, *Present Diagnosis and Treatment of Septicemia. Antibiotics Chemother. 21*: 201 (1976).

- 8 Archie, J. P.: Anatomic arterial-venous shunting in endotoxic and septic shock in dogs. *Ann. Surg.* 186: 171 (1977).
- 9 Beller, F. K. and Douglas, G. W.: Thrombocytopenia indicating gram-negative infection and endotoxemia. *Surgery Gynec. Obstet.* 41: 521 (1973).
- 10 Bergentz, S. E.: Der septische Schock: Störungen der Blutgerinnung. *Triangel* 13: 129 (1975).
- 11 Blackburn, G. L. and Bistran, B. R.: Nutritional care of the injured and or septic patient. *Surg. Clins N. Am.* 56: 1195 (1976).
- 12 Blain, C. M.; Anderson, T. O., and Pietras, R. J.: Immediate hemodynamic effects of gram-negative or gram-positive bacteremia in man. *Archs intern. Med.* 126: 260 (1970).
- 13 Blombäck, B. and Blombäck, M.: *Arkiv Kemi* 10: 415-443 (1956).
- 14 Cavanagh, D.; Rao, P. S., and Comas, M. C.: Septic shock in obstetrics and gynecology. In: *Friedmann, Major Problems in Obstetrics and Gynecology* (Saunders, Philadelphia/London/Toronto 1977).
- 15 Chillar, R. K.; Slawsky, P., and Desforjes, J. F.: Red cell 2,3-Diphosphoglycerate and adenosine triphosphate in patients with shock. *Am. J. Haematol.* 21: 183 (1971).
- 16 Christy, J. H.: Pathophysiology of gram-negative shock (review). *Am. Heart J.* 81: 694 (1971).
- 17 Cohen, R. D. and Simpson, R.: Lactate metabolism. *Anaesthesiology* 43: 661 (1975).
- 18 Corrigan, J. J.: Heparin therapy in bacterial septicemia. *J. Pediat.* 91: 695 (1977).
- 19 Davidson, J. F.; Rowan, R. M.; Samama, M. M., and Desnoyers, P. C.: *Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis*, vol. 3 (Raven Press, New York 1978).
- 20 Dietl, T.; Drobinsky, W., and 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: 1313-1318 (1979).
- 21 Digeon, M.; Laver, M.; Riza, J., and Bauch, J. F.: Detection of circulation immuno complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *J. Immun. Meth.* 16: 165 (1977).
- 22 Diniz, C. R. and Carvalho, J. F.: A micromethod for the determination of bradykinogen under several conditions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 104: 77 (1963).
- 23 Egbring, R.; Schmidt, W.; Fuchs, G., and Havemann, K.: Demonstration of granulocytic proteases in plasma of patients with acute leukemia and septicemia with coagulation defects. *Blood* 49: 219 (1977).
- 24 Elin, R. J.; Robinson, R. A.; Levine, A. S., and Wolff, S. M.: Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotoxemia. *New Engl. J. Med.* 293: 521 (1975).
- 25 Flynn, J. T. and Lefer, A. M.: Prostaglandin metabolism during circulatory shock. *Biochem. Biophys. Acta* 497: 775 (1977).
- 26 Fossard, D. P.; Kakkar, V. V., and Elsey, P. A.: Assessment of limulus test for detecting endotoxemia. *Br. med. J.* ii: 465 (1974).
- 27 Frauch, P.: Der Limulus-Test zum In-vitro-Nachweis von Endotoxin. *Krankenhaus-Apotheke* 24: 1 (1974).
- 28 Freudenberg, N.: Endothelium and shock. *Path. Res. Pract.* 162: 105 (1978).
- 29 Fritz, H.; Tschesche, H.; Greene, L. J., and Truscheit, E.: *Proteinase Inhibitors* (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1974).
- 30 Gaffney, P. J.: Fibrin(-ogen) interactions with plasmin. *Haemostasis* 6: 2 (1977).

- 31 Gallimore, M. J.; Aasen, A. O.; Lyngaas, K. H. N.; Larsbraaten, M., and Amundsen, E.: Falls in plasma levels of prekallikrein, high molecular weight kininogen, and kallikrein inhibitors during lethal endotoxin shock in dogs. *Thromb. Res. 12*: 307 (1978).
- 32 Geddes, L. A. and Whistler, S. J.: The error in indirect blood pressure measurement with the incorrect size of cuff. *Am. Heart J. 96*: 4 (1978).
- 33 Gersmeyer, E. F. and Yasargil, E. C.: Schock und hypotone Kreislaufstörungen (Thieme, Stuttgart 1978).
- 34 Gill, G.: Steroid hypothermia. *Surgery Gynec. Obstet. 146*: 944 (1978).
- 35 Graeff, H.; Ernst, E.; Bocaz, J. A.; v. Hugo, R., and Hafter, R.: Evaluation of hypercoagulability in septic abortion. *Haemostasis 5*: 285 (1976).
- 36 Hafter, R. and Graeff, H.: In: Davidson, Samama, and Desnoyers, *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, vol. 12, p. 137 (Raven Press, New York 1976).
- 37 Hafter, R.; Müller-Berghaus, G.; v. Hugo, R., and Graeff, H.: Estimation and characterization of soluble fibrin monomer complexes during endotoxin-induced intravascular coagulation. *Thromb. Res. 10*: 711 (1977).
- 38 Hafter, R.; Petri, K.; Schiessler, H. and Graeff, H.: Vergleich der Spaltungsspezifität von PMN-Leukozytenelastase (LE) und Plasmin gegenüber Fibrinogen, Fibrin und quervernetztem Fibrin. *Blut 40*, Heft 1, Abstract Nr. 12: 37 (1980).
- 39 Hamilton, P. J.: Disseminated intravascular coagulation: A review. *J. clin. Path. 31*: 609 (1978).
- 40 Hardaway, R. M.: Gram-negative shock. In: Garrod, Seneca, Jawetz and Fereres: *Present Diagnosis and Treatment of Septicemia. Antibiotics Chemother. 21*: 208 (1976).
- 41 Harris, N. S. and Feinstein, R.: Relationship of endoxemia with clinically defined gram-negative septicemia. *63rd Clin. Congr. Am. Coll. Surg. Surg. Forum 28*: 23 (1977).
- 42 Havemann, K. (Hrsg.): *Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes (Urban & Schwarzenberg, Baltimore/München 1978)*.
- 43 Heene, D. L.: Verbrauchskoagulopathien und Hyperfibrinolyse. In: Begemann, *Klinische Hämatologie*, S. 718 (Thieme, Stuttgart 1975).
- 44 Heene, D. L.: Therapie der sepsisbedingten Hämostaseopathien. In: Marx und Thies, *Infektion, Blutgerinnung und Hämostase (Schattauer, Stuttgart/New York 1977)*.
- 45 Heene, D. L. und Lasch, H. G.: Klinische Aspekte der Mikrozirkulationsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Schocks. In: Altmann et al., *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, 3. Band, 7. Teil, S. 889 (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1977).
- 46 Heimbürger, N.: Proteinase inhibitors of human plasma - their properties and control functions. In: Reich, Rifkin and Shaw, *Proteases and Biological Control*, p. 367 (Cold Spring Harbor Laboratory, 1975).
- 47 Hinshaw, L. B.; Peyton, M. D.; Archer, L. T.; Black, M. R.; Coalson, J. J., and Greenfield, L. J.: Prevention of death in endotoxin shock by glucose administration. *Surgery Gynec. Obstet. 139*: 851 (1974).
- 48 Hinshwa, L. B.; Coalson, J. J.; Benjamin, B. A.; Archer, L. T.; Keller, B. K.; Kling, O. R.; Hasser, E. M., and Philipps, R. W.: Escherichia coli shock in the baboon and the response to adrenocorticosteroid treatment. *Surgery Gynec. Obstet. 147*: 545 (1978).
- 49 Hochstrasser, K.; Niebel, J.; Feuth, H. und Lempert, K.: Über Abbauprodukte des Inter- α -Trypsininhibitors im Serum. I. Der Inter- α -Trypsininhibitor als Prekursor des säurestabilen Serum-Trypsin-Plasmin-Inhibitors. *Klin. Wschr. 55*: 337 (1977).

- 50 Hochstrasser, K.; Niebel, J. und Lempart, K.: Über Abbauprodukte des Inter- α -Trypsininhibitors im Serum. II. Säurelabile Derivate des Inter- α -Trypsininhibitors. *Klin. Wschr.* 55: 343 (1977).
- 51 Holtzman, S. and Balderman, S.: Comparison of lactate and pyruvate during endotoxin shock. *Surgery Gynec. Obstet.* 145: 677 (1977).
- 52 Horwitz, D. C.; Moguin, R. B., and Herman, C. M.: Coagulation changes of septic shock in the subhuman primate and their relationship to hemodynamic changes. *Ann. Surg.* 175: 417 (1972).
- 53 Kaplan, A. and Savory, J.: *Standard Methods of clinical Chem.* 6: 13 (1970).
- 54 Johnson, U.; Ohlsson, K., and Olsson, I.: Effects of granulocyte neutral proteases on complement components. *Scand. J. Immunol.* 5: 421 (1976).
- 55 Kragenings, J. und Rackwitz, R.: Bestimmung von Laktat nach enzymatisch-elektrochemischem Prinzip. *Ärztl. Lab.* 23: 549 (1977).
- 56 Lasch, H. G.: Hämorrhagische Diathesen. In: Begemann, Klinische Hämatologie, S. 676 (Thieme, Stuttgart 1975).
- 57 Laurell, C. B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Analyt. Biochem.* 15: 45 (1966).
- 58 Ledgerwood, A.: Hepatobiliary complications of sepsis. *Heart and Lung* 5: 621 (1976).
- 59 Lerner, R. G.; Goldstern, R., and Cummings, G.: Endotoxin induced disseminated intravascular clotting: evidence that it is mediated by neutrophil production of tissue factor. *Thromb. Res.* 11: 253 (1977).
- 60 Levin, J.; Poore, T. E.; Young, N. S.; Margolis, S.; Zauber, N. P.; Townes, A. S., and Bell, W. R.: Gram-negative sepsis: detection of endotoxemia with the limulus test. *Ann. intern. Med.* 76: 1 (1972).
- 61 Lillehei, R. C. and Dietzmann, R. H.: Circulatory collapse and shock. In: Schwartz, Principles of Surgery, p. 133 (McGraw - Hill, New York 1974).
- 62 Lillehei, R. C.; Dietzman, R. H.; Motsay, G. J.; Bechmann, C. B.; Romera, L. H., and Skatney, C. H.: Growth of the concept of shock; a review of present knowledge. In: Glenn, Steroids and Shock, p. 377 (Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1975).
- 63 Lipinski, B.; Hawiger, J., and Jelianszewicz, J.: Staphylococcal clumping with soluble fibrin monomer complexes. *J. exp. Med.* 126: 979-988 (1967).
- 64 Losowsky, M. S.: Faktor XIII. *Br. J. Haematol.* 37: 1 (1977).
- 65 Marx, F. J.; Hofstetter, A. und Schilling, A.: Ursosepsis bis septischer Schock. II. Pathophysiologie der Hämostasestörungen. *Urologe A* 16: 241 (1977).
- 66 Mattar, J. A.; Robin, S. S.; Velasco, J. T., and Tasca, J.: High lactate levels due to delay in blood deproteinization. *Crit. Care Med.* 6: 102 (1978).
- 67 McLedingham, J.: Basic aspects of septic shock. *Anaesthesiology, Int. Congr. Ser.* 399: 356 (1976).
- 68 McConn, R.: 2,3-DPG - what role in septic shock? In: Forscher, Lillehei and Stubbs, Shock in Low- and High-flow States, p. 28 (Excerpta medica, Amsterdam 1972).
- 69 Messmer, K.: Schock, Volumenersatz, Fettembolie. In: Heberer, Köle und Tscherne, Chirurgie, S. 80 (Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1977).
- 70 Miloszewski, K.; Sheltway, M. J., and Losowski, M. S.: Fibrinogen/Fibrin degradation products and factor XIII. *Acta haemat.* 57: 321 (1974).
- 71 Moore, F. D.: Postsurgical sepsis. In: Garrod, Seneca, Jawetz, and Fereres, Present Diagnosis and Treatment of Septicemia. *Antibiotics Chemother.* 21: 176 (1976).

- 72 Müller-Berghaus, G.: Trigger mechanism of endotoxin induced intravascular coagulation. In: Urbaschek, Urbaschek, and Neter, Gram-negative Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions, p. 362 (Springer, Wien/New York 1975).
- 73 Müller-Berghaus, G. and Lasch, H. G.: Consumption coagulopathy in the course of endotoxemia. In: Urbaschek, Urbaschek, and Neter, Gram-negative bacterial infections and mode of endotoxin actions, p. 353 (Springer, Wien/New York 1975).
- 74 Nakajima, T.; Hirsch, E. F.; Oshima, G.; Erdös, E. G. und Herman, C. M.: Kininogenabfall beim septischen Schock des Menschen. In: Haberland und Lewis, Neue Aspekte der Trasylol-Therapie 6: 137 (1973).
- 75 Naylor, B. A.; Welch, M. H.; Shafer, A. W., and Guenter, C. A.: Blood affinity for oxygen in haemorrhagic and endotoxin shock. *J. appl. Physiol.* 32: 829 (1972).
- 76 Neuhof, H. und Lasch, H. G.: Schock infolge bakterieller Infektion. *Chirurg* 45: 111 (1974).
- 77 Neuhof, H.: Changes in hemodynamics and gas metabolism after endotoxin injection. In: Urbaschek, Urbaschek, and Neter, Gram-Negative Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions, p. 256 (Springer, Wien/New York 1975).
- 78 Neuhof, H.; Platt, D.; Brähler, A. und Müller, P.: Die Wirkung von Prednisolon auf Letalität, Aktivität lysosomaler Enzyme und Hämodynamik bei Endotoxinämie (Tierexperimentelle Untersuchungen). *Intensivmed.* 14: 378 (1977).
- 79 Nishijima, H.; Weil, M. H.; Shubin, H., and Cavanilles, J.: Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram-negative bacteremia. *J. Med.* 52: 287 (1973).
- 80 Ohlsson, K.: Interaction of granulocyte neutral proteases with α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin and α_1 -antichymotrypsin. In: Havemann and Janoff, Neutral Proteases of Human Polymorphonuclear Leukocytes, p. 167 (Urban & Schwarzenberg, Baltimore/München 1978).
- 81 Ohlsson, K.: Polymorphonuclear leukocyte collagenase. In: Woolley and Evanson, Collagenase in Normal and Pathological Connective Tissues, p. 209 (John Wiley, Chichester 1980).
- 82 Perlick, E. und Bergmann, A. (Eds.): In: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis, p. 304, VEB (Thieme, Leipzig 1971).
- 83 Petersen, C.; Kelly, R.; Minard, B., and Cawley, L. P.: Antithrombin III. Comparison of functional and immunologic assays. *Am. J. clin. Path.* 69: 500 (1978).
- 84 Perret, C. and Enrico, J. F.: Acute circulatory failure. *Int. Symp. Lactate in Acute Conditions Basel/Schweiz* 1978.
- 85 Peschl, L.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin auf die Hämodynamik und Funktion von Niere und Leber. *Wien. klin. Wschr. Suppl.* 90: 1 (1978).
- 86 Piepenbrock, S.; Hempelmann, S., and Westermann, C.: Massive doses of methylprednisolon (30 mg/kg) in man. Immediate haemodynamic effects in „low output state“. *Intens. Care Med.* 3: 69 (1977).
- 87 Philipp, E.: Calculations and hypothetical considerations on the inhibition of plasmin and plasma kallikrein by Trasylol. In: Davidson, Rowan, Samama, and Desnoyers, Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis, vol. 3, p. 291 (Raven Press, New York 1978).
- 88 Putnam, F.W.: The plasma proteins (Academic Press, New York/San Francisco/London 1975).

- 89 Rangel, D. M.; Byfield, J. E.; Adomian, G. E.; Stevens, G. H., and Fonkalsrud, E. W.: Hepatic ultrastructural response to endotoxin shock. *Surgery* 68: 503 (1970).
- 90 Riedler, G. F.; Straub, P. W., and Frick, P. C.: Thrombocytopenia in septicemia. *Helv. med. Acta* 36: 23 (1971).
- 91 Rodman, G. H.; Etling, T., and Gallagher, T. J.: Hemodynamic prediction of survival in septic patients. *Crit. Care Med.* 6: 128 (1978).
- 92 Schiessler, H.; Kaplan, O.; Wartenberg, S., and 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. Congr. Inflammation Bologna 1978.*
- 93 Schramm, W.: Diskussion I, p. 139. In: Marx and Thies, *Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien* (Schattauer, Stuttgart/New York 1977).
- 94 Schramm, W.; Schmid, M. und Erhard, F. W.: Radioimmunoassay von Fibrinopeptid A: Doppel-Antikörper-Methode. *Fortschr. Med.* 95: 1291 (1977).
- 95 Schumer, W.: Steroide in the treatment of clinical septic shock. *Ann. Surg.* 184: 333 (1976).
- 96 Schumer, W.: Cell metabolism and lactate. *Int. Symposium „Lactate in acute conditions“*, Basel 1978.
- 97 Schubin, H.; Weil, M. H., and Udhoji, V. N.: Septic shock. In: Mills and Moyer, *Shock and Hypotension*, p. 463 (Grune and Stratton, New York 1965).
- 98 Shoemaker, W. C.: Pathophysiology and therapy of shock states. In: Berk, Sapliner, Artz, and Vinocur, *Handbook of Critical Care*, p. 205 (Little and Brown, Boston 1976).
- 99 Shubin, A.; Weil, M. H., and Carlson, R. W.: Bacterial shock. *Am. Heart J.* 94: 112 (1977).
- 100 Spilker, D.; Kilian, J. und Ahnefeld, F. S.: Diagnostik und Therapie des septischen Schocks in der Intensivtherapie. *Int. Symp. the Septic Shock*, Wien 1976.
- 101 Spink, W. W.: The role of endotoxin in shock. In: Forscher, Lillehei, and Stubbs, *Shock in Low- and High-flow States*, p. 226 (Excerpta medica, Amsterdam 1972).
- 102 Starkey, P. M.; Barrett, A. J.: α_2 -Macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In: Barrett, *Proteinases in Mammalian Cells and Tissues*, p. 663 (North-Holland, Amsterdam 1977).
- 103 Stumacher, R. J.; Kovnat, M. J., and McCabe, W. R.: Limitations of the usefulness of the limulus assay for endotoxin. *New Engl. J. Med.* 288: 1261 (1973).
- 104 Swan, H. J. C.; Ganz, W.; Forrester, J.; Marcus, H.; Diamond, G., and Chonette, D.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New Engl. J. Med.* 283: 447 (1970).
- 105 Thompson, W. L.; Gurley, H. T.; Lutz, B. A.; Jackson, D. L.; Krols, L. K., and Morris, J. A.: Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind study). *Clin. Res.* 24 (3): 258 A (1976).
- 106 Travis, J.; Baugh, R.; Giles, P. J.; Johnson, D.; Browen, J., and Reilly, C. F.: Human leukocyte elastase and cathepsin G: isolation, characterization and interaction with plasma proteinase inhibitors. In: Havemann and Janoff, *Neutral Proteases of Human Polymorphonuclear Leukocytes*, p. 118 (Urban & Schwarzenberg, Baltimore/München).
- 107 Vane, J. R.: Inhibitors of prostaglandin, prostacyclin, and thromboxane synthesis. In: Coceani and Olley, *Adv. Prostaglandin and Thromboxane Res.* 4: 27 (1978).
- 108 Weaver, D. W.; Ledgerwood, A. M.; Lucas, C. E.; Higgins, R.; Bouwman, D., and

- Johnson, S. D.: Pulmonary effects of albumin resuscitation for severe hypovolemic shock. *Arch. Surg.* 113: 387 (1978).
- 109 Weichselbaum, T. E.: *Am. J. clin. Path.* 10: 40 (1946).
- 110 Weil, M. H. and Shubin, H.: Hemodynamic mechanism of septic shock. In: Hershey, del Guercio, and McConn, *Septic Shock in Man*, p. 219 (Little and Brown, Boston 1971).
- 111 Weil, M. H.; Shubin, H., and Nishijima, H.: Corticosteroid therapy in circulatory shock. In: Glenn, *Steroids and Shock*, p. 351 (Urban & Schwarzenberg, München/Berlin/Wien 1975).
- 112 Weil, M. H.; Carlson, R.; Schaeffer, R., and Shubin, H.: Acute respiratory failure associated with shock. In: Garrod, Seneca, Jawetz, and Fereres, *Present Diagnosis and Treatment of Septicemia. Antibiotics Chemother.* 21: 106 (1976).
- 113 Weil, M. H.; Shubin, H., and Nishijima, H.: Gram-negative shock: Definition, diagnosis and mechanism. In: Garrod, Seneca, Jawetz, and Fereres, *Present Diagnosis and Treatment of Septicemia. Antibiotics Chemother.* 21: 178 (1976).
- 114 Weil, M. H. and Nishijima, H.: Cardiac output in bacterial shock. *Am. J. Med.* 64: 920 (1978).
- 115 von Wichert, P. und Bergengruen, O.: Laktat-Bestimmung im Blut. *Med. Welt* 22: 752 (1971).
- 116 Witte, J.: Endotoxinämie und hypodynamer septischer Schock: Pathobiochemie ausgewählter Gerinnungs- und anderer Plasma-Proteinparameter. *Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität München*, 1979.
- 117 Woolley, D. E.; Roberts, D. R., and Evanson, J. M.: Small molecular weight β_1 serum protein which specifically inhibits human collagenases. *Nature* 261: 325-327 (1976).
- 118 Yin, E. T. and Kinsky, G. C.: Picogram sensitive assay for endotoxin gelation of limulus polymephus blood lysate induced by purified lipopolysaccharide and lipid from gram-negative bacteria. *Biochim. biophys. Acta* 261: 284 (1972).
- 119 Zimmermann, R. E. und Lubinus, J.: Die enzymatische Kopplung von Fibrinogenese und Fibrinolyse. *Klin. Wschr.* 56: 781 (1978).

Für die Verfasser: *Prof. Dr. H. Fritz*, Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der Chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstraße 20, D-8000 München 2