

Der **Unfall** --- **chirurg**

Vormals Unfallheilkunde/Traumatology
Organ der Deutschen Gesellschaft für Unfallheilkunde

Herausgeber

M. Allgöwer, Basel

J. Böhler, Wien

C. Burri, Ulm/Donau

G. Hierholzer, Duisburg

M. E. Müller, Bern

J. Rehn, Denzlingen/Freiburg

L. Schweiberer, München

H. Tscherne, Hannover

H. Wagner, Rummelsberg/Nürnberg

A. N. Witt, München

Redaktion

Prof. Dr. J. Rehn

Mauracher Straße 15

D-7809 Denzlingen

Prof. Dr. L. Schweiberer

Direktor der Chirurgischen Klinik

und Poliklinik Innenstadt der Universität

Nußbaumstraße 20

D-8000 München 2

Prof. Dr. H. Tscherne

Direktor der Unfallchirurgischen Klinik

der Medizinischen Hochschule

Postfach 61 01 80

D-3000 Hannover 61



Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York Tokyo

Freisetzung von granulozytärer Elastase und Plasmaproteinveränderungen nach traumatisch-hämorrhagischem Schock

H. Dittmer¹, M. Jochum² und H. Fritz²

¹ Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. G. Heberer) der Universität München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 8000 München 70

² Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie (Vorstand: Prof. Dr. H. Fritz) in der Chirurgischen Klinik Innenstadt, Nußbaumstr. 20, 8000 München 2

Release of Granulocyte Elastase and Alterations in Plasma Proteins Following Traumatic-Haemorrhagic Shock

Summary. Twenty-seven polytrauma patients were followed up closely. PMN elastase levels were determined and the levels of several selected plasma proteins were examined that might serve as substrate for unspecific proteolysis. After severe trauma, significant amounts of PMN-elastase are released into the plasma. In general, the peak levels are more than tenfold the normal values. A close and significant correlation was established between the extent of tissue trauma and blood loss on the one hand, and elastase release on the other. Blood transfusions, although containing large amounts of complexed elastase play only a minor role in these results. α_2 -Macroglobulin, antithrombin III, prothrombin and α_2 -plasmin inhibitor levels showed only slight changes following trauma, probably as a result of extensive transfusion of blood and plasma. For F XIII, we found a marked decrease in both subunits, suggesting loss via clotting, as well as an effect of unspecific proteolysis. The effect of proteolysis is clearly demonstrated by the fact that large amounts of fibrinogen split products were detected, which might act as a factor in the development of shock lung.

Zusammenfassung. An 27 Polytraumatisierten wurden kontinuierlich nach dem Trauma die Spiegel der Leukozytenelastase und einiger Plasmaproteine bestimmt. Es fand sich, daß es in Abhängigkeit von der Traumaschwere zu einer massiven Freisetzung der PMN Elastase kommt. Bei den untersuchten Proteinaseinhibitoren, Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren treten unter massiver Substitutionstherapie keine wesentlichen Veränderungen der Spiegel auf. Dagegen fanden sich große Mengen an FSP.

Die Freisetzung lysosomaler Leukozytenproteasen nach einem schwerem Trauma ist seit der ersten Erwähnung durch Sherry und Bergenz 1961 mehrmals beschrieben und auch zur Grundlage von Therapieempfehlungen gemacht worden [2, 3, 6, 8, 10, 32, 34]. Auf das Vorhandensein der Proteinase wurde aber meist indirekt geschlossen; nämlich aufgrund des lebensverlängernden Effekts von exogenen Proteinaseinhibitoren beim tierexperimentellen Polytrauma [1, 2], und der mikroskopisch nachweisbaren Degranulierung von Leukozyten nach schweren Verletzungen [3].

Beim Menschen wurden im traumatisch-hämorrhagischen Schock die Plasmaspiegel lysosomaler Proteinase nur in wenigen Fällen punktuell gemessen und dies meist noch ohne deren zelluläre Herkunft näher zu spezifizieren [12, 18, 35].

In keinem Fall wurde bisher an einem Krankengut mit definierter Traumaschwere über einen längeren Zeitraum hinweg die Freisetzung lysosomaler Enzyme mit einer reproduzierbaren Methode untersucht.

Da seit kurzem eine den Qualitätsanforderungen eines klinisch-chemischen Routineassays entsprechende Methode zur Bestimmung der PMN Elastasespiegel im Plasma zur Verfügung steht [23, 24], konnten wir bei polytraumatisierten Patienten die Plasmakonzentration der granulozytären Elastase nach Trauma relativ engmaschig verfolgen und diese auch in Relation zur Traumaschwere setzen. Zusätzlich sollten solche Plasmafaktoren erfaßt werden, die aufgrund von in-vitro-Untersuchungen als Substrate lysosomaler Proteinase bekannt sind und deren Veränderungen im septischen Schock eine prognostische Aussagekraft zugesprochen wird [7]: α_2 -Makroglobulin (α_2 M), Antithrombin III (AT-III), Faktor II (F II) und Faktor XIII (F XIII), Plasminogen und α_2 -Plasmininhibitor (α_2 PI). Außerdem sollten Fibrin/Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP) bestimmt werden. Sie gelten als ein wichtiger pathogener Faktor für die Auslösung des posttraumatischen Lungenversagens [20, 21]. FSP können dabei sowohl

durch spezifische Proteolyse (Fibrin- bzw. Fibrinogenabbau durch Plasmin), als auch aufgrund einer unspezifischen Verdauung durch lysosomale Proteasen entstehen [13, 27].

Untersuchungsgut und Methodik

Patienten

Von der im Zeitraum August 1981–Dezember 1982 in das Klinikum Großhadern (München) aufgenommenen polytraumatisierten Patienten ($n = 182$) genügen 27 den nachfolgend dargestellten, prospektiv festgelegten Studienkriterien:

1. Alter über 14 und unter 70 Jahre.
2. Verletzungsschwere: Mindestens zwei Körperhöhlenverletzungen oder eine Körperhöhlenverletzung plus mindestens eine Extremitätenfraktur, oder Extremitätenfrakturen die über das Ausmaß von zwei Oberschenkelfrakturen hinausgehen [4].
3. Traumatisch-hämorrhagischer Schock (systolischer Blutdruck unter 80 mmHg) durch den Notarzt oder bei der stationären Aufnahme bzw. während der Reanimationsphase dokumentiert.
4. Unfall nicht länger als 6 Std zum Zeitpunkt der ersten Messungen zurückliegend.
5. Weder Gabe von Corticosteroiden in hoher Dosierung (über 500 mg) noch von Aprotinin durch die vorbehandelnden Ärzte.

Das Durchschnittsalter der 27 Patienten (8 Frauen, 19 Männer) unterschied sich mit $\bar{x} = 34,7$ Jahren nicht von dem des Gesamtpatientengutes an Polytraumatisierten der Klinik ($\bar{x} = 33,47$) während des gleichen Zeitraumes.

Die Definition der Traumaschwere erfolgte nach dem von Schmit-Neuerburg angegebenen Bewertungskatalog für Polytraumatisierte [5]. Hiernach betrug die durchschnittliche Traumaschwere der Studienpatienten $\bar{x} = 9,4$ Punkte (Gesamtkollektiv: $\bar{x} = 7,1$ Punkte). Unter Zugrundelegung des von Tscherne und Östern [25] angegebenen PTS-Punkteschlüssels (Polytrauma Scala) für Polytraumatisierte errechnete sich ein Mittelwert von $\bar{x} = 33,6$ Punkten (Gesamtkollektiv 28 Punkte). Die Verletzungsschwere lag damit im Kollektiv der Studienpatienten signifikant über der des Gesamtkollektivs.

Untersuchungsmethoden

Allen Patienten wurde möglichst umgehend nach Aufnahme in die Klinik zentralvenöses Blut zur 1. Untersuchung entnommen; die weiteren Blutentnahmen erfolgten zunächst in 4-stündigen Abständen bis zur 28. Stunde nach dem Unfall, bis zur 52. Stunde in 6-stündigen und danach bis zur 100. Stunde nur noch in 12-stündigen Intervallen. Das Blut wurde im Verhältnis 1 : 10 mit 3,8%igem Natriumcitrat versetzt, zentrifugiert und das Plasma bei -80° bis zur Bestimmung aufbewahrt.

Die Spiegel der PMN Elastase wurden mit dem inzwischen kommerziell erhältlichen Testkit der Firma E. Merk, Darmstadt, bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen Enzym-immunoassay, der die Konzentration des Elastase- α_1 -Proteinaseinhibitor-Komplexes mißt (E- α_1 PI). Da rund 90% der in das Plasma freigesetzten Elastase in Form dieses Komplexes zirkulieren, gibt die Messung des E- α_1 PI-Komplexes hinreichend Aufschluß über das Maß der PMN Elastaseausschüttung. Als Normalwerte an liberierter Elastase werden 80–130 µg/ml angegeben [15, 23, 24].

Die Hemmaktivität des α_2 -Makroglobulin (α_2 M) wurde nach Ganrot [11] mittels des α_2 M-Farbtastes der Firma Böhringer (Mannheim) unter Verwendung des chromogenen Substrates Chromozym TRY gemessen. Vom Hersteller der Testkombination wird der Normbereich im Plasma mit 130–310 mg% angegeben.

Bei der Bestimmung des Antithrombin III (ATIII) stand der Nachweis der funktionellen Integrität des ATIII im Vordergrund. Dafür wurde die Thrombin-Hemmaktivität mit dem Coa-Test der Firma Deutsche Kabi (München) unter Einsatz des chromogenen Substrat S-2238 gemessen. Als Normbereich werden 75–115% der Hemmaktivität eines Plasmapools gesunder Spender angegeben.

Die Plasmapmenge an Prothrombin wurde mit Hilfe des Prothrombinfarbtastes (chromogenes Substrat: Chromozym TH; Böhringer, Mannheim) bestimmt. Der Normbereich liegt bei 80–125% der Aktivität eines Plasmapools gesunder Spender.

Die Konzentrationsmenge der Faktor XIII-Untereinheiten A und S bestimmten wir mittels Rocket-Immunelektrophorese nach Laurell [19]. Die entsprechenden Antiseren (Clotimmun Faktor XIII A bzw. XIII S) wurden von der Firma Behring (Marburg) bezogen. Auch hier werden die Werte in Prozent eines Normalplasmapools angegeben; Normbereichangaben liegen nicht vor.

Das Prinzip des Plasminogen-Nachweises beruht auf der Streptokinase-induzierten Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin (Deutsche Kabi, München), dessen Aktivitäten dann mit dem chromogenen Substrat S-2251 (Deutsche Kabi, München) bestimmt wird. Gesunde Spender enthalten im Mittel 21 mg/100 ml (entsprechend 100%) Plasminogen im Plasma.

Das chromogene Peptidsubstrat S-2251 (Deutsche Kabi, München) wurde auch zur Messung der Hemmaktivität des α_2 -Plasmininhibitors gegenüber Plasmin verwendet. Der Normbereich liegt bei 80–110% der Hemmaktivität eines Plasmapools gesunder Spender.

Die Fibrin- bzw. Fibrinogen-Spaltprodukte D und E wurden immunologisch mittels spezifischer Antiseren in der Rocket-Immunelektrophorese bestimmt [19]. Da Fibrinogen ebenfalls mit den Antiseren reagiert, wurden Plasmaproben durch Recalcifizierung in Serum umgewandelt und das entstandene Fibrin abzentrifugiert. Die Antiseren Clotimmun FSP-D und Clotimmun FSP-E wurden von den Behring-Werken (Marburg) bezogen; die Erstellung von Eichkurven erfolgte durch Verdünnung von FSP-D- und FSP-E-Standardseren der gleichen Firma.

Da größere Spaltprodukte X und Y, die ebenfalls mit den D- und E-Antiseren reagieren, bei der Serumgewinnung nicht vollständig entfernt werden können, ist eine exakte Quantifizierung der kleineren Spaltprodukte D und E mittels der anschließenden Rocket-Technik nicht möglich. Die Auswertung erfolgte daher anhand einer Stufenskala in Anlehnung an die Verdünnungsstufen der Standardseren mit bekannter D- bzw. E-Konzentration:

- 0 = 0–10 ng/ml
- + 1 = 10–30 ng/ml
- + 2 = 30–80 ng/ml
- + 3 = 80–120 ng/ml
- + 4 über 120 ng/ml.

Eine Differenzierung zwischen D- und DD-Fragmenten bzw. E und EE ist mit dieser Methode nicht möglich.

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels des Student-*t*-Tests für nichtgepaarte Stichproben.

P-Werte < 0.05 wurden als signifikant erachtet. Zusätzlich zu den Mittelwerten (\bar{x}) ist im Folgenden regelmäßig die Standardabweichung der Mittelwerte (SEM) angegeben.

Ergebnisse

Elastase- α_1 PI-Komplex

Korrelation zur Traumaschwere. Bereits 4 Std nach dem Trauma wurde ein erhöhter Elastasewert* von $\bar{x}_{4h} = 721 \pm 84$ ng/ml gemessen. Danach kam es zu einem weiteren deutlichen Anstieg bis zur 8. Stunde nach dem Unfallereignis ($\bar{x}_{8h} = 1067 \pm 164$ ng/ml). Der Unterschied von \bar{x}_{4h} gegen \bar{x}_{8h} war statistisch signifikant. Die individuellen Maximalwerte lagen bei 3660 ng/ml (8h) und 2150 ng/ml (4h). Nach der 8. Stunde fielen die Mittelwerte wieder langsam ab und erreichten am Ende der Beobachtungsphase Werte um $\bar{x}_{100h} = 330 \pm 27$ ng/ml (Abb. 1).

Die großen Standardabweichungen von den einzelnen Mittelwerten als Ausdruck einer breiten Streuung der individuellen Meßwerte legten nahe, den Einfluß der Traumaschwere auf den Elastasespiegel zu überprüfen. Als Maß für den Verletzungsgrad dienten die Punktwerte nach dem Essener Bewertungskatalog für Polytraumatisierte [5]. Zunächst wurde das Patientengut in drei Polytrauma-Schweregruppen eingeteilt, wobei in die Gruppe I die leichter verletzten Patienten mit 4–7 Punkten aufgenommen wurden ($n=12$), in die Gruppe II die schwerer Verletzten mit 8–13 Punkten ($n=11$) und in die Gruppe III die extrem schwerverletzten Patienten mit 14 und mehr Punkten.

Werden die mittleren Elastasespiegel für diese drei Schweregrad-Gruppen getrennt voneinander aufgetragen (Abb. 1, unterer Teil) so ergeben sich hinsichtlich des in das Plasma freigesetzten Granulozytenenzym drei signifikant voneinander unterscheidbare Kurvenverläufe, wobei die schwerer verletzten Patienten auch die höheren Elastasespiegel aufweisen.

Darüberhinaus wurden für die einzelnen Patienten die jeweilige Traumaschwere (nach der Essener Punkteskala) und die mittlere Elastaseausschüttung miteinander korreliert. Für letztere wurde der Mittelwert aller gemessenen Elastasekonzentrationen eines Patienten im gesamten Verlauf der Beobachtungszeit verwendet, also ein dem Integral über die Verlaufskurve grob angenäherter Wert.

Für die Gerade $y=ax+b$ betrug $b=3,13$ und $a=0,932$. Der Korrelationskoeffizient errechnete sich zu $r=0,7858$. Für $n=27$ ergab sich $P<0,001$, d. h. die Korrelation zwischen der Traumaschwere und der

* Angegeben ist jeweils die im E- α_1 PI-Komplex enthaltene Elastasemenge

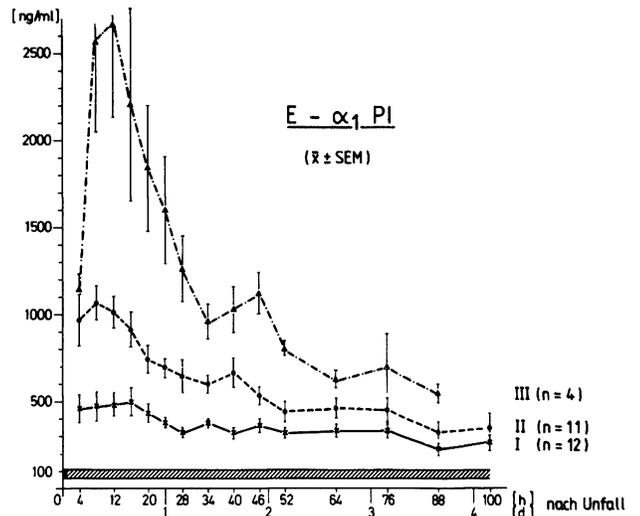
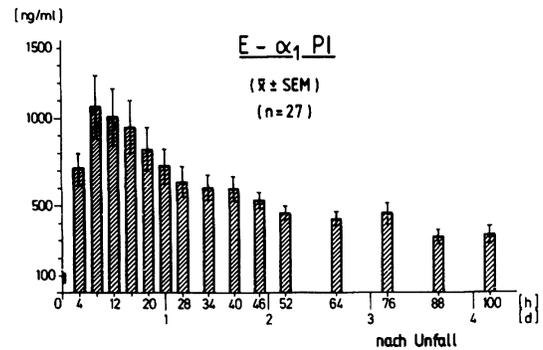


Abb. 1. Oberer Teil: Plasmaspiegel an komplexgebundener PMN Elastase nach Polytrauma (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte). *Abszisse:* Zeit nach dem Unfall in Stunden und Tagen. *Ordinate:* Elastasespiegel in ng/ml. *Unterer Teil:* Plasmaspiegel an komplexierter PMN Elastase nach Unfall bei unterschiedlicher Traumaschwere: I = mäßig schwer, II = schwer, III = extrem schwer Verletzte. Die schraffierte Fläche bezeichnet den Normbereich. *Abszisse und Ordinate* wie oben

Menge der aus den PMN Granulozyten freigesetzten Elastase war bei dem vorliegenden Krankengut hochsignifikant.

Konzentration in Blutkonserven. Die Patienten hatten Blutkonserven in unterschiedlicher Menge erhalten. Bei den Schwerstverletzten der Gruppe III waren es bis zu 18 Liter in den ersten 24 Std. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden im Mittel in den drei Patientengruppen folgende Mengen an Vollblutkonserven transfundiert: I: 2700 ml, II: 5140 ml, III: 11 825 ml. Aus unseren früheren Untersuchungen war bekannt, daß in Blutkonserven mit zunehmender Lagerungsdauer steigende Mengen an Elastase- α_1 PI-Komplex vorliegen, wobei Plasmaspiegel bis zu 7000 ng/ml auftreten können [7]. Um die Elastasemengen abschätzen zu können, die den Patienten mit den Transfusionen zugeführt wurden,

waren Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Lagerungsdauer und E- α_1 PI-Gehalt der Blutkonserven erforderlich; Gleichzeitig wurden die Aktivitäten von α_2 -Makroglobulin (α_2 PI), Antithrombin III (ATIII) und Prothrombin in den 32 ACD-Konserven bestimmt.

Bereits am 1. Tag nach Abnahme des Blutes fanden sich in den Konserven gegenüber der Norm deutlich erhöhte Elastasespiegel ($\bar{x} \pm = 520 \pm 54$ ng/ml). Sie stiegen während der Lagerung stark an. Nach 14 Tagen lag der Mittelwert (\pm SEM) an freigesetzter Elastase bei $\bar{x} = 2666$ (± 263 ng/ml), nach 35 Tagen sogar bei $\bar{x} = 5486$ (± 463 ng/ml). Die Hemmaktivitäten der Proteinaseinhibitoren α_2 M und ATIII blieben dagegen während der Lagerung weitgehend konstant. Die Prothrombin-Konzentration fiel innerhalb von 35 Tagen kontinuierlich auf 70% des Normalwertes ab.

Da das Alter aller verabreichten Konserven bekannt war, konnten wir für jeden Patienten die insgesamt transfundierten Elastasemengen errechnen und nach Einbeziehung der Eliminations-Halbwertszeit des E- α_1 PI Komplexes aus der Zirkulation ($t_{1/2}$ ca. 1 Std [26]) die durch die Transfusion bedingten hypothetischen E- α_1 PI-Spiegel zumindest von der Größenordnung abschätzen.

Drei dieser hypothetischen E- α_1 PI-Spiegel sind für die entsprechenden Patienten in Abb. 2 dargestellt. Dabei sind wir vereinfachend von der Annahme ausgegangen, daß die Elimination erst mit Beendigung der Transfusion einsetzt; bei Berücksichtigung einer kontinuierlichen Elimination, wie sie der Wirklichkeit entspricht, würden die durch die Transfusion bedingten E- α_1 PI-Spiegel noch deutlich niedriger als in Abb. 2 angegeben liegen. Bei Vergleich mit den tatsächlich gefundenen Werten erkennt man, daß trotz hoher Transfusionsmengen die transfundierten E- α_1 PI-Konzentrationen nur zeitweise einen relativ geringen Beitrag zu den im Patientenplasma meßbaren Elastasespiegel leisten.

Proteinaseinhibitoren

α_2 -Makroglobulin (α_2 M). Während des gesamten Untersuchungszeitraumes fanden sich bei unseren Patienten subnormale bis normale Werte für α_2 M (Abb. 3). Die Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Traumaschwere ergab, daß die Patienten der Gruppe III (die am schwersten Verletzten) von der 8. Stunde an die höchsten α_2 M-Werte aufweisen und sich die Plasmaspiegel während der gesamten Beobachtungszeit über denen der anderen beiden Gruppen bewegten.

Antithrombin III (AT III). Vier Stunden nach dem Trauma lag der Mittelwert (\pm SEM) für das gesamte

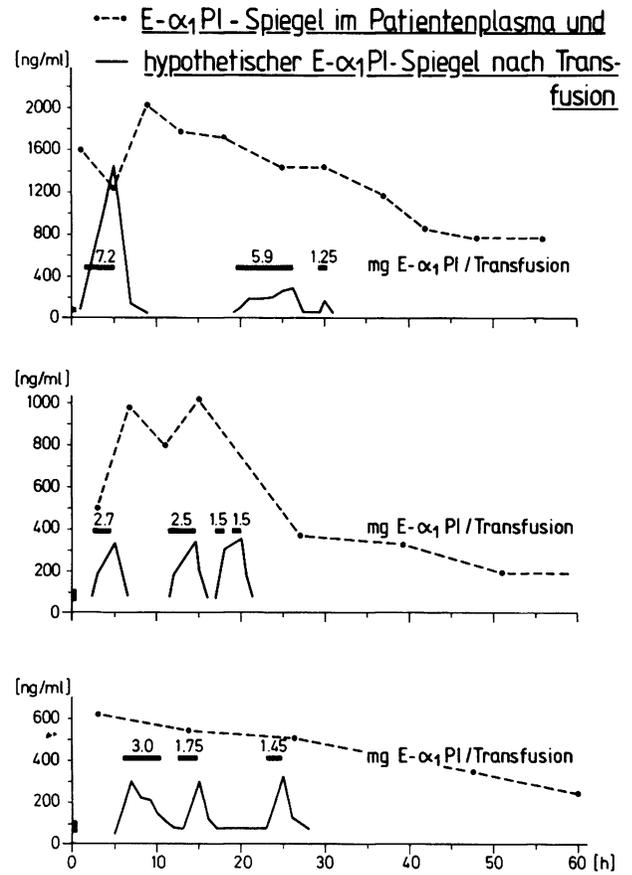


Abb. 2. Gegenüberstellung der nach den jeweiligen Transfusionen errechneten hypothetischen Elastase- α_1 PI-Spiegel (durchgezogene Linien) und der tatsächlich gemessenen Werte (unterbrochene Linien) bei drei Patienten. Die Dauer der Bluttransfusionen und die geschätzte Menge des transfundierten Elastase- α_1 PI-Komplexes ist in den Abbildungen ebenfalls angegeben. Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden. Ordinate: Elastase-Spiegel in ng/ml im Komplex mit α_1 PI

Kollektiv bei $\bar{x} = 66 \pm 2\%$ der Norm. In den folgenden 4 Std kam es zu einem geringfügigen Anstieg auf $75 \pm 2,5\%$ der Norm, danach änderten sich die Werte bis zum Ende der Untersuchung nicht mehr wesentlich. Nach 100 Std lag der AT III-Spiegel bei $81 \pm 2\%$ der Norm. Ein Einfluß der Traumaschwere auf die AT III-Spiegel konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 4). Bei keinem der Patienten kam es in der Frühphase zu thromboembolischen Komplikationen, so daß eine Substitution von AT III nicht notwendig war.

Gerinnungsfaktoren

Prothrombin (F II). Vier Stunden nach dem Trauma fanden sich für F II deutlich erniedrigte Plasmaspiegel im Gesamtkollektiv: Der Mittelwert ($\bar{x} \pm$ SEM) betrug zu diesem Zeitpunkt $52 \pm 3\%$ der Norm. Danach kam

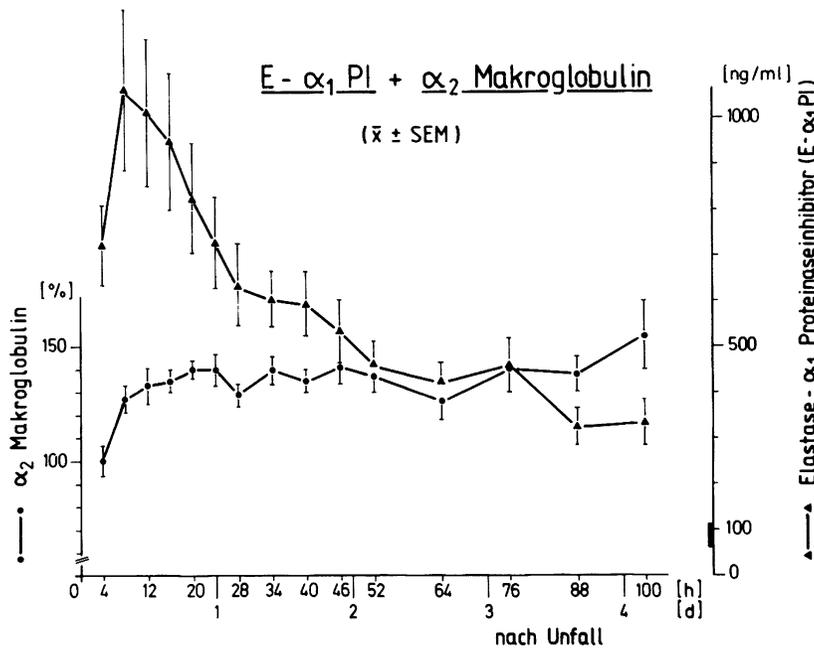


Abb. 3. Gegenüberstellung der Plasmaspiegel von komplexierter PMN Elastase und α_2 -Makroglobulin im zeitlichen Ablauf nach Polytrauma (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte = \pm SEM; $n = 27$). *Abszisse:* Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen. *Ordinate:* links: Plasmaspiegel des α_2 M in mg%. *rechts:* Elastase in ng/ml im Komplex mit α_1 PI

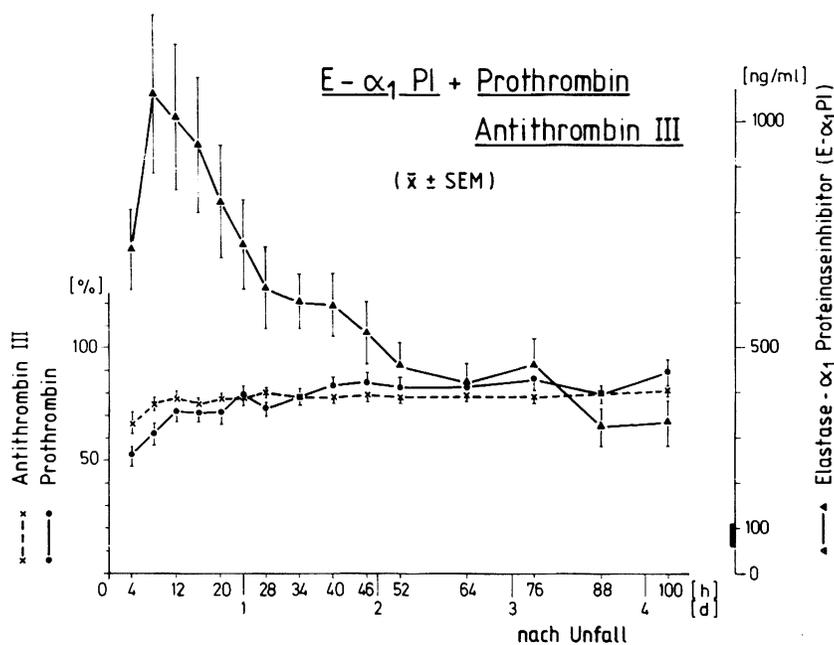


Abb. 4. Gegenüberstellung der Plasmaspiegel von komplexierter PMN Elastase und Prothrombin sowie Antithrombin III im zeitlichen Ablauf nach Polytrauma (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte = \pm SEM; $n = 27$). *Abszisse:* Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen. *Ordinate:* links: Aktivität von AT III und F II in Prozent der Norm. *rechts:* Elastase in ng/ml im Komplex mit α_1 PI

es zu einem relativ raschen Anstieg; nach 24 Std war der Normbereich (80–125%) nahezu erreicht. Zu keinem Zeitpunkt fielen die Werte in den therapiebedürftigen Bereich ab (unter 30%, Abb. 4). Bei der Zuordnung nach Traumaschwere lagen die Werte der Gruppe III bei 4 Stunden noch mit $36 \pm 4\%$ der Norm auffällig unter denen der beiden anderen Gruppen. Bereits nach 8 Std betrug der Mittelwert der Gruppe III jedoch 77,5% und nach 12 Std 99% der Norm. Die Spiegel der Gruppen I und II stiegen dagegen wesentlich langsamer an. 24 Std nach dem Unfall waren keine

signifikanten Unterschiede mehr zwischen diesen beiden Gruppen feststellbar.

Faktor XIII. Der Verlauf der Konzentration von Faktor XIII im Plasma ist für die Untereinheiten A und S in Abb. 5 getrennt dargestellt. Die Mittelwerte \pm SEM für die Untereinheit S lagen 4 Std nach dem Unfall bei $\bar{x} = 70 \pm 5,2\%$ der Norm und verblieben während des weiteren Verlaufes zwischen 80 und 90%. Für die Untereinheit A lagen die Werte zunächst (4 Std) bei $64 \pm 4,5\%$, sie stiegen dann bis zur 16 Stunde nach dem

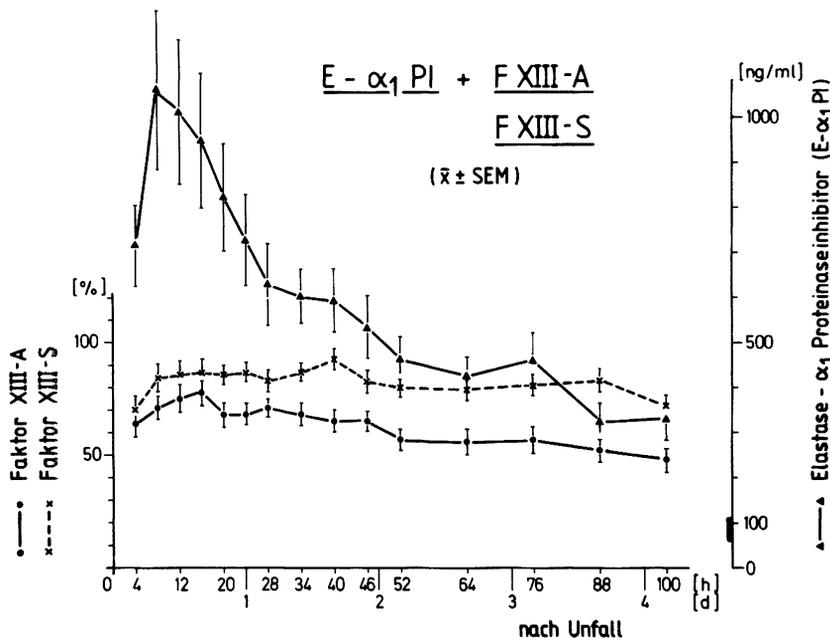


Abb. 5. Gegenüberstellung der Plasmaspiegel von komplexierter PMN Elastase und den F XIII-Untereinheiten A und S im zeitlichen Ablauf nach Polytrauma (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte = \pm SEM; n=27).
Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen. Ordinate: links: Plasmaspiegel der F XIII Untereinheiten in Prozent der Norm; rechts: Elastase in ng/ml im Komplex mit α_1 PI

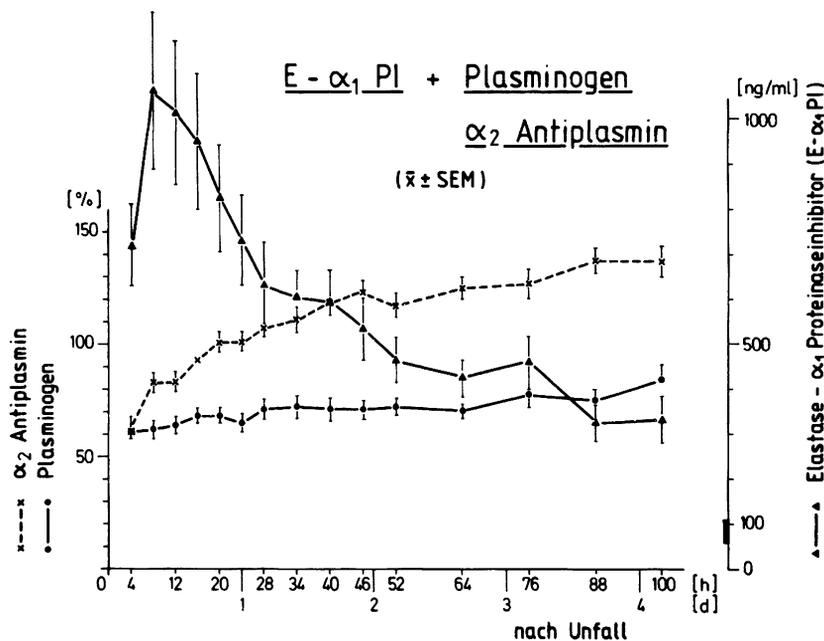


Abb. 6. Gegenüberstellung der Plasmaspiegel von komplexierter PMN Elastase und α_2 -Plasmininhibitor (= α_2 -Antiplasmin) sowie Plasminogen im zeitlichen Ablauf nach Polytrauma (Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte = \pm SEM; n=27).
Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen. Ordinate: links: Aktivität von α_2 PI und Plasminogen in Prozent der Norm; rechts: Elastase in ng/ml im Komplex mit α_1 PI

Trauma auf $78 \pm 4,2\%$ an, um von da ab wieder kontinuierlich bis auf $48 \pm 3,2\%$ der Norm abzusinken (100 Std). Die Zuordnung der Konzentrationen zur Traumaschwere ergab für die Untereinheit A keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Schweregrad-Gruppen. Die Werte der Patientengruppe I und II unterschieden sich in ihrem Verlauf nur geringfügig, die Werte der Gruppe III lagen jedoch durchwegs über denen der Gruppe I und II; die Differenz zur letzteren betrug ca. 30%. Für die Untereinheit S lagen die Werte in der Patientengruppe III im normalen bis subnorma-

len Bereich und ständig über denen der beiden anderen Gruppen.

Fibrinolyse-Faktoren

Plasminogen. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes bewegte sich der Plasminogenspiegel des Gesamtkollektivs im subnormalen Bereich (Abb. 6). Es bestand insgesamt eine ansteigende Tendenz die für \bar{x}_{4h} gegen \bar{x}_{100h} statistisch nachweisbar war ($P < 0,001$).

Einflüsse der Traumaschwere auf die Plasminogen-Konzentrationen waren nicht zu erkennen.

α_2 -Plasmininhibitor (α_2 PI). Der Mittelwert (\pm SEM) des Gesamtkollektivs für α_2 PI war 4 Std nach dem Trauma mit $62 \pm 4\%$ deutlich erniedrigt. Dieser Wert unterschied sich von dem Normalwert statistisch auf dem 1% Niveau. Danach kam es zu einer raschen Normalisierung innerhalb von 24 Std. Im weiteren Verlauf stieg der α_2 PI-Spiegel kontinuierlich an, nach 100 Std wurde ein Mittelwert (\pm SEM) von $136 \pm 4,5\%$ gemessen (Abb. 6).

Bei der Aufschlüsselung der Ergebnisse nach der Traumaschwere fand sich zu Beginn ein deutlicher Unterschied: Während die Patienten der Gruppe I noch Werte von $75 (\pm 3,8)\%$ der Norm aufwiesen, lagen diese für die Gruppe II bereits bei $57 (\pm 3,9)\%$ und für die Gruppe III sogar nur bei $40 (\pm 4)\%$. Während der weiteren Beobachtungsphase lagen die Spiegel der Gruppe III zwar niedriger als die der beiden anderen Gruppen, jedoch war nur zu wenigen Zeitpunkten ein statistisch auffälliger Unterschied nachweisbar. Der steilste Anstieg im α_2 PI-Spiegel trat bei den Patienten der Gruppe I auf.

Fibrin/ogen-Spaltprodukte (FSP). Da die zur Bestimmung der FSP angewandte Methodik nur semi-quantitative Ergebnisse liefert (s. Methode), werden diese nicht graphisch sondern tabellarisch in fünf Mengestufen angegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1. Prozentuale Verteilung von 347 Serumproben Polytraumatisierter auf fünf Mengestufen an Fibrin/ogen-Spaltprodukten

FSP	%
0	21,3
+1	29,4
+2	8,3
+3	25,4
+4	15,6

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß während des gesamten Beobachtungszeitraumes Spaltprodukte in großer Menge in den Patientenserum nachweisbar waren. Die beiden Spaltprodukte D und E verhielten sich weitgehend parallel; waren D-Fragmente nicht nachweisbar, so traf dies auch für E-Fragmente zu. Bei der Zuordnung von 273 FSP-positiven Seren (von insgesamt 347 untersuchten Proben) zu den jeweiligen Abnahmezeiten konnte zu keinem Zeitpunkt eine besondere Häufung an FSP beobachtet werden, d. h. die Spaltprodukte waren über den gesamten Beobachtungszeitraum gleichmäßig nachweisbar.

Um einen eventuellen Einfluß der Traumaschwere auf die Konzentration von Spaltprodukten erkennen zu können, wurde versucht, eine Korrelation zwischen den

FSP-Mengestufen und der Traumaschwere, (gemessen in Punkten der Essener Bewertungsskala) herzustellen. Angewandt wurde das Verfahren nach Spearman [29]. Der Rang-Korrelationskoeffizient für die einzelnen Abnahmezeitpunkte lag durchwegs bei etwa 0,2. Signifikant unterschiedlich auf dem 5% bzw. 2,5% Niveau waren lediglich die Werte bei 4 und 36 Std nach dem Trauma. Die Berechnungen zeigten, daß zwar eine Tendenz zur Bildung größerer FSP-Mengen bei zunehmender Traumaschwere zu erkennen war, diese jedoch wegen ungenügend quantifizierender Meßmethodik statistisch nicht verifiziert werden konnte.

Diskussion

PMN Elastase – Freisetzung und deren Folgen

Bisher wurde die Freisetzung lysosomaler proteolytischer Enzyme im traumatisch-hämorrhagischen Schock nur punktuell bestimmt, und zumeist lag den Studien auch kein klinisch einheitlich definiertes Krankengut zugrunde [3, 12, 18, 35]. Das nach Menge und proteolytischer Potenz wichtigste lysosomale Markerenzym, die neutrale Elastase aus den PMN Granulozyten, war beim Schwerverletzten bis zum Beginn unserer Untersuchung überhaupt noch nicht systematisch erfaßt worden. In der vorliegenden Studie, in der bei 27 polytraumatisierten Patienten mit definierter Traumaschwere die Elastasefreisetzung ins Plasma über mindestens 100 Std regelmäßig verfolgt wurde, zeigte sich, daß es nach dem Trauma zu einem raschen Anstieg des E- α_1 PI-Spiegels auf eindeutig pathologische Werte kommt. Bei einigen Patienten wurden Konzentrationen gemessen, wie sie bislang nur im septischen Schock beobachtet werden konnten [7]. Das Maximum der Elastaseausschüttung aus den PMN Zellen war nach etwa 12 Std erreicht, danach sanken die E- α_1 PI-Spiegel langsam wieder ab, wobei nach 100 Std allerdings noch keine Normwerte vorlagen.

Als auslösender Mechanismus für eine massive Freisetzung lysosomaler Inhaltsstoffe in die Zirkulation – die Elastase stellt hier nur das uns derzeit meßtechnisch am besten zugängliche Markerenzym dar – kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht, so z. B.:

1. Zerstörte Gewebszellen und opsonisierte Partikel führen zu verstärkter Phagozytoseaktivität, wobei der lysosomale Inhalt bei der Bildung der Phagolysosomen zum Teil extrazellulär freigesetzt wird [17].
2. Darüberhinaus werden im Schock Endotoxine aus dem Darm und auch Geweben liberiert [22], die ebenso wie bakterielle Toxine – ggfs. unter Mitwirkung des Komplements – zur Zellyse und damit zur massiven Ausschüttung von Zellinhaltsstoffen führen können.

Freigesetzte lysosomale Proteinasen wie die Elastase können im Organismus in folgender Weise pathologisch wirksam werden und damit den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen:

a. Durch unspezifische Spaltung werden Plasmafaktoren wie ATIII, α_2 PI, C1INA, Faktor XIII, Komplementfaktoren, Transportproteine und Immunglobuline etc. inaktiviert und somit verbraucht [7, 14, 15, 33, 37].

b. Durch unspezifischen Abbau von Glykoproteinen der Stützgewebe und Zellmembranen wird Gewebesubstanz zerstört mit entsprechenden Folgen für die Organfunktion. Die tritt insbesondere dann auf, wenn die PMN Leukozyten beim sogenannten „Sticking“ am Kapillarendothel der Lunge haften bleiben und dann durch lokale Freisetzung ihrer lysosomalen Inhaltsstoffe entscheidend zur Entwicklung einer Schocklunge beitragen [28].

c. Durch Bildung biologisch hochaktiver Spaltprodukte im Verlauf der systemspezifischen und unspezifischen Proteolyse werden diverse Systeme des Organismus nachhaltig beeinflusst. Hier sind besonders die chemotaktisch, anaphylaktisch und permeabilitätssteigernd wirkenden Spaltprodukte von Komplementfaktoren und des Fibrins bzw. Fibrinogens zu nennen. Ein Beispiel dafür ist das durch Infusion von gereinigtem Fibrinopeptid-D experimentell erzeugbare Lungenversagen [20, 21]. Ein durch Elastase gebildetes Fibrin-Spaltprodukt zeigt den selben Effekt [28]. Diese Erkenntnisse legen den Schluß nahe, daß die durch ein massives Trauma induzierten pathobiochemischen Veränderungen letztlich auch ein Lungenversagen zu provozieren vermögen.

Beim septischen Schock scheint der Verlauf des $E\text{-}\alpha_2$ PI-Spiegels im Plasma eine prognostische Aussage bezüglich der Überlebenschancen zu erlauben [7]. Eine solche Aussage ist bei der geringen Letalität in unserem Patientengut (4 † von 27) nicht möglich, obwohl sich eine deutliche Abhängigkeit der Höhe des Elastasespiegels von der Traumaschwere ergab. Somit steht neben den üblichen, auf subjektiver Einschätzung beruhenden „Scores“ erstmalig ein biochemischer Parameter zur Verfügung, um den Schweregrad einer Verletzung objektiv erfassen zu können.

Weitere Plasmafaktoren

Mit Ausnahme des Akut-Phase-Proteins α_2 -Plasmininhibitor, zeigten die untersuchten Plasmafaktoren ein einheitliches Verhalten: Für *Prothrombin*, *Plasminogen*, α_2 -*Makroglobulin*, *Antithrombin III* und *Faktor XIII* fanden sich initial deutlich erniedrigte Spiegel, die innerhalb weniger Stunden auf subnormale Werte anstiegen und sich während der Beobachtungsdauer von 100 Std zum Teil weiter normalisierten. Der initiale

Abfall nach dem Traumaereignis dürfte weitgehend auf den starken Blutverlust bzw. auf eine Verdünnung des Plasmas durch Kristalloide und andere Infusionslösungen zurückzuführen sein.

Bei der Zuordnung nach Traumaschwere wurde ein Phänomen erkennbar, das lediglich beim α_2 PI nicht nachzuweisen war: Die Patienten der Gruppe III wiesen zwar initial die niedrigsten Werte auf, im weiteren Verlauf dagegen wurden bei ihnen die höchsten Spiegel gemessen. Letzteres dürfte auf die massive Substitution mit Blut und Plasmafaktoren unter dem Eindruck des schweren Traumas zurückzuführen sein.

Die Spiegel des Akut-Phase-Proteins α_2 PI stiegen nach dem Trauma hochsignifikant an. Sie erhöhten sich innerhalb eines Tages von verdünnungsbedingten, subnormalen Konzentrationen bis auf Normalwerte, um danach kontinuierlich weiter zuzunehmen. Eine Abhängigkeit dieses Anstiegs von der Traumaschwere ließ sich statistisch nicht nachweisen, auffallend war jedoch, daß in der Gruppe I die höchsten Spiegel erreicht wurden. Dies dürfte wohl auf eine weniger stark beeinträchtigte Synthese der Akut-Phase-Proteine bei den leichter verletzten Patienten zurückzuführen sein.

Von Faktor XIII ist bekannt, daß er bei der experimentellen Endotoxinämie und in der Sepsis nicht nur einem Verbrauch durch Aktivierung, sondern auch durch unspezifische Proteolyse unterliegt [15, 33, 37]. Nach Egbring und Havemann führt die unspezifische Proteolyse von Faktor XIII, z. B. durch die Elastase, zu einem gleichmäßigen Abfall beider Untereinheiten A und S. Demgegenüber beeinträchtigt ein Verbrauch durch Aktivierung, z. B. bei intravaskulärer Gerinnung, das Trägermolekül S nicht [9]. In unserem Krankengut lag die Konzentration der Untereinheit A während der gesamten Beobachtungszeit deutlich unter der Untereinheit S; beide waren aber auch gegenüber der Norm statistisch signifikant erniedrigt. Dies weist darauf hin, daß es nach dem Polytrauma über einen längeren Zeitraum hinweg zu einer Aktivierung von Thrombin, d. h. der Gerinnung kam, daß aber auch eine Inaktivierung beider Untereinheiten durch unspezifische Proteolyse permanent stattgefunden hat. Die von uns nach Polytrauma ermittelten Spiegel an F XIII stimmen überein mit den Resultaten von Wischhöfer und Brückner [36], die in einem Kollektiv von 28 polytraumatisierten Patienten ebenfalls eine Verminderung des F XIII auf durchschnittlich 60% der Norm fanden. Vermehrte Bluttransfusionen bei Operationen bewirkten ein Anstieg der Plasmaspiegel in Richtung des Normalbereiches [36].

Der Verbrauch an Faktor XIII konnte im Tierexperiment durch eine hochdosierte Applikation eines relativ Elastase-spezifischen Inhibitors (Bowman-Birk) signifikant vermindert werden [33]. Der Verbrauch von Plasmafaktoren durch permanente Gerinnungsakti-

vierung zeigt sich auch an den durchwegs niedrigen Plasmaspiegeln von *AT III* und *F II* im späteren Beobachtungsverlauf. Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend denen von Sefrin [31], der bei 14 Polytraumatisierten ebenfalls eine Erniedrigung des AT III-Gehaltes auf ca. 70% der Norm gefunden hatte.

Fibrin/ogen-Spaltprodukte (FSP)

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 100 Std ließen sich erhebliche Mengen an FSP in den Seren der Verletzten nachweisen. Leider erlaubte die angewandte Methode (Rocket-Immunelektrophorese) nur eine semiquantitative Bestimmung, wodurch die statistische Auswertung erschwert ist. Da auch größere quervernetzte Fibrin-Spaltprodukte mit dem Anti-D und Anti-E-Testseren reagieren, bleibt ungeklärt, ob Produkte der Fibrinogenolyse oder Fibrinolyse nachgewiesen wurden.

Ebensowenig läßt sich aus unseren Ergebnissen ablesen, ob Spaltprodukte aus dem plasmininduzierten Abbau von Fibrin bzw. Fibrinogen oder aus dem „alternative pathway of fibrinolysis“ stammten [27], also auf Einwirkung der PMN Elastase zurückzuführen sind. Von diesen Einschränkungen abgesehen, beweist die Tatsache, daß in 74% der untersuchten Proben FSP nachweisbar waren, daß nach Traumen eine anhaltende Fibrin(ogen)olyse in Gang gesetzt wird. Offensichtlich ist auch die Tendenz, daß bei schwereren Traumen dieser Prozeß verstärkt stattfindet.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß zum Nachweis einer übermäßigen Proteolyse bei Polytraumapatienten die bisher dafür verwendeten Parameter infolge der massiven Faktorensubstitution offenbar nicht geeignet sind. Aussicht auf Erfolg bietet hier weniger die Suche nach dem Verlust an bestimmten Plasmafaktoren, als vielmehr nach Proteolyseprodukten mit ausgeprägter biologischer Aktivität wie z. B. den Kininen, Anaphylatoxinen oder Fibrin/ogen-Spaltprodukten. Wie bereits erwähnt, kann ein Lungenversagen durch FSP ausgelöst werden, sodaß hier möglicherweise eine Kausalkette vom Trauma über eine Proteinasefreisetzung und unspezifische Proteolyse bis zum Organversagen besteht.

Zusammenfassung

1. Erstmals konnte durch systematische Messungen nachgewiesen werden, daß es nach schwerem Trauma zu einer erheblichen Ausschüttung lysosomaler Enzyme (gemessen am Beispiel der PMN Elastase) kommt. Die Elastaseausschüttung und die Traumaschwere weisen eine weitgehend lineare Beziehung zueinander auf.

Damit ist nun eine biochemische Meßgröße für die Klassifizierung der Traumaschwere gegeben. Dieser objektiv meßbare Parameter – der E- α_1 PI-Spiegel im Plasma – dürfte eine wertvolle Ergänzung der bisher verwendeten Bewertungsmaßstäbe für Traumen darstellen, da diese nur ein grobes Raster für die individuell komplexen Verletzungen sein können.

2. In Blutkonserven werden während der Lagerung große Mengen an lysosomalen Faktoren freigesetzt. Die Aktivitäten der gemessenen Plasmafaktoren bleiben dagegen weitgehend konstant. Die transfundierten Mengen an E- α_1 PI-Komplex, die unsere im Rahmen der klinischen Studien erzielten Meßergebnisse nur geringfügig beeinflussten, belasten jedoch das RES des Patienten zusätzlich, auch wenn die Elastase nicht mehr enzymatisch aktiv ist.

3. Aktivitäten von Faktoren des Gerinnungs-Fibrinolyse systems sowie von Proteinaseinhibitoren, blieben nach den Traumen weitgehend konstant. Dies ist primär auf eine massive Substitution der Patienten mit Blut und Plasma zurückzuführen. Dieses Ergebnis belegt einerseits, daß die gewählte Substitutionstherapie sinnvoll war, zeigt andererseits aber auch die Schwierigkeiten auf, unter klinischen Bedingungen die Wirkung lysosomaler Faktoren als Mediatoren, z. B. für das Organversagen, nachzuweisen. Allerdings ist das Auftreten großer Mengen von Fibrin/ogen-Spaltprodukten im Plasma ein klares Indiz für das Vorliegen pathologisch-proteolytischer Vorgänge, deren lokales Ausmaß durch die von uns in der Zirkulation gemessenen Parameter nur sehr unvollständig wiedergegeben werden dürfte.

Danksagung. Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB-51 (B/30) und SFB-0207 (LP8 bzw. C1) der Universität München finanziert. Wir danken Herrn Dr. S. Neumann und Herrn Dr. H. Lang, Biochemische Forschung E. Merck, Darmstadt, für die großzügige Bereitstellung von Testkits zur Bestimmung des E- α_1 PI-Komplexes. Darüberhinaus gilt unser Dank auch Frau U. Hof und Frau C. Seidl für hervorragende technische Assistenz.

Literatur

1. Araki H, Lefler AM (1979) Protective action of Aprotinin in acute traumatic shock. Arch Int Pharmacodyn 241:316
2. Bergentz SE, Lewis D, Ljungquist U (1973) Die Lunge im Schock: Thrombozytenanhäufung nach Trauma und intravasaler Gerinnung. Langenbecks Arch Klin Chir 329:658
3. Blümel G (1966) Biologische Aktivität im Frakturhämatom. Langenbecks Arch Klin Chir 316:964
4. Dittmer H, Faist E, Lauterjung KL, Heberer G (1983) Die Behandlung des Polytraumatisierten in einem Klinikum. Chirurg 54:260
5. Dittmer H, Jochum M, Schmit-Neuerburg KP (1985) Der PMN-Elastase-Plasma-Spiegel ein biochemischer Parameter der Traumaschwere. Chirurg 56:723

6. Dumont AE, Weissmann G (1964) Lymphatic transport of β -glucuronidase during hemorrhagic shock. *Nature* 201: 1231
7. Duswald KH, Jochum M, Fritz H (1985) Released granulocytic elastase: an indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98: 892
8. Eckert P, Riesner K, Doehn M (1974) Indikation zur Therapie mit Proteinasehemmern in der Chirurgie. *Med Welt* 25:2154
9. Egbring R, Havemann K (1978) Possible role of polymorphonuclear granulocyte proteases in blood coagulation. In: Havemann K, Janoff A (eds) *Neutral proteases of human polymorphonuclear leucocytes*. Urban & Schwarzenberg, München p 442
10. Egli H, Gross R, Grosser KD (1973) Proteinaseinhibition in der Schocktherapie. *Med Welt* 24:1963
11. Ganrot PO (1966) Determination of α_2 -macroglobulin as trypsinprotein esterase. *Clin Chim Acta* 14:493
12. Goriachev AN, Semchenko VV, Mashinskaia VM, Shnaider NKH (1982) Blood serum lysosomal activity in multiple and combined injuries. *Orthop Travmatol Protez* 7:6
13. Gramse M, Bingenheimer C, Havemann K (1978) Granulocyte elastase and its interference with fibrinogen. In: Havemann K, Janoff A (eds) *Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes*. Urban & Schwarzenberg, Baltimore, Munich, p 347
14. Jochum M, Lander S, Heimburger M, Fritz H (1981) Effect of human granulocytic elastase on isolated human antithrombin III. *Hoppe Seylers Z Physiol Chemie* 362:103
15. Jochum M, Witte J, Schiessler H, Selbmann KH, Ruckdeschl G, Fritz H (1981) Clotting and other plasma factors in experimental endotoxemia: inhibition of degradation by exogenous proteinase inhibitors. *Eur Surg Res* 13:152
16. Jochum M, Duswald KH, Hiller E, Fritz H (1983) Plasma levels of human granulocytic elastase- α_1 -proteinase inhibitor complex (E- α_1 -PI) in patients with septicemia and acute leukemia. In: Goldberg DM, Werner M (eds) *Selected topics in clinical enzymology*. De Gruyter, Berlin New York p 25
17. Klebanoff SJ, Clark RA (1978) *The neutrophil: function and clinical disorders*. North Holland, Amsterdam
18. Lamy M, Braun M, Deby C, Deby-Dupont G, Duchateau J, Haas M, van Erck J (1983) Pathogenetic factor of increased capillary permeability in ARDS. *Abstr. 2. Eur. Kongress Intensivmed. Genf* 1983
19. Luteran A, Manwaring D, Curreri PW (1977) The role of fibrinogen degradation products in the pathogenesis of the respiratory distress syndrome. *Surgery* 82:703
20. Manwaring D, Curreri PW (1982) Platelet and neutrophil sequestration after fragment D-induced respiratory distress. *Circ Shock* 9:75
21. Mittermayer Ch, Riede UN (1982) Human pathology of the gastrointestinal tract in shock, ischemia and hypoxemia. In: Cowley RA, Trump BE (eds) *Pathophysiology of shock, anoxia and ischemia*. Williams & Wilkins, Baltimore
22. Neumann S, Hennrich N, Gunzer G, Lang H (1983) Enzyme linked immunoassay for complexes of human granulocyte elastase with α_1 -proteinase inhibitor in plasma. In: Goldberg DM, Werner M (eds) *Progress in Clinical Enzymology II*. Masson, New York p 293
23. Neumann S, Gunzer G, Hennrich N, Lang H (1984) "PMN-Elastase Assay": Enzyme Immunoassay for Human Polymorphonuclear Elastase Complexed with α_1 -Proteinase Inhibitor. *J Clin Chem Biochem* 22:693
24. Oestern HJ, Sturm JA, Tscherne H (1983) Die Klassifizierung der Verletzungsschwere. *Hefte Unfallheilkd* 156:171
25. Ohlsson K, Laurell CB (1976) The disappearance of enzyme inhibitor complexes from the circulation of man. *Clin Sci Mol Med* 51:87
26. Plow EF, Edgington ES: An alternative pathway for fibrinolysis I. The cleavage of fibrinogen by leucocyte proteases at physiologic pH. *J Clin Invest* 56:30
27. Sachs L (1978) *Angewandte Statistik*. Springer, Berlin Heidelberg New York
28. Saldeen T (1983) Clotting, microembolism and inhibition in adult respiratory distress. *Surg Clin North Am* 63: 285
29. Sandegaard J, Nolte J, Lewis DH, Seeman T (1974) Early hemodynamic and biochemical changes in soft tissue trauma. *Eur Surg Res* 6:233
30. Sefrin P, Brunswig D, Seyboldt A (1977) Untersuchungen zur Dynamik der Blutgerinnungsstörung beim traumatisch hämorrhagischen Schock. *Chirurg* 48:229
31. Sherry F (1961) Hemostatic mechanisms and proteolysis in shock. *Fed Proc* 20:209
32. Schiessler H, Kaplan O, Wartenberg S, Witte J (1978) Effect of proteinase-inhibitor on the concentration of the fibrin stabilizing factor (XIII) in the course of acute gram-negative sepsis. *Intern Congr of Inflammation, Bologna/Italy 1978, Abstracts* p. 195
33. Schnells G (1974) Inhibition of proteinases in shock treatment. *Acta Anaesthesiol Belg* 1:143
34. Straffaci LJ (1980) Comparative studies of two enzymatic associations in the treatment of traumatic injuries. *Folia Med* 80:765
35. Wischhöfer E, Brückner WL (1983) Zur Wertigkeit prophylaktischer F XIII Gabe beim Polytrauma. In: Brückner WL (Hrsg) *Gerinnungsfaktor XIII*. Urban & Schwarzenberg, München p 133
36. Witte J, Jochum M, Scherer R, Schramm W, Hochstrasser K, Fritz H (1982) Disturbances of selected plasma proteins in hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 8:215

Priv.-Doz. Dr. H. Dittmer
 Städtisches Krankenhaus Frankfurt/Main-Höchst
 Unfallchirurgische Abteilung
 Gotenstr. 6-8
 D-6000 Frankfurt-Höchst