

Infektion, Entzündung und Blutgerinnung (ohne Immunologie)

XXXII. Hamburger Symposion
über Blutgerinnung
am 26. und 27. Mai 1989

Herausgegeben von

Prof. Dr. Volkmar TILSNER

Abteilung für Blutgerinnungsstörungen
des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Fritz Reinhard MATTHIAS

Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Ehrenpräsidenten

Prof. Dr. Rudolf MARX

und Prof. Dr. Heinrich-Arnold THIES

EDITIONES < ROCHE >

INHALTSVERZEICHNIS

Begrüßung V. TILSNER	1
Entzündungsreaktionen und Hämostase: Wechselwirkungen. N. HEIMBURGER, TH. W. STIEF, J. RÖMISCH	3
Entzündung und Hämostase aus der Sicht der Kreislaufphysiologie. H. SCHRÖER	19
Diskussion I (Vorsitz: H. NIESSNER und F. MARKWARDT)	36
Blutgerinnungsstörungen bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und deren Therapie. K. GRASEDYCK	41
Blutgerinnung bei entzündlicher Darmerkrankung. D. HÜPPE, U. KAMP, H. STRAUB, A. TROMM, I. THAU, M. KRIEG, B. MAY	49
Untersuchung zur Hämostase bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. W. H. KRAUSE, U. KORB, T. H. SCHÖNDORF	65
Diskussion II (Vorsitz: H. NIESSNER und F. MARKWARDT)	71
Gerinnungsstörungen bei Virusinfektionen. H. D. BRUHN	77
Malaria und Hämostasestörung. M. DIETRICH	91
Thrombozytopenie bei Malaria. W. SCHNEIDER und V. BURSTEDDE	101
Diskussion III (Vorsitz: H. NIESSNER und F. MARKWARDT)	111
Spektrum der Gerinnungsveränderungen bei bakteriellen Infektionen. V. TILSNER und H. REUTER	117

Hemostatic Disorders and Infection in a Surgical Intensive Care Unit. H. R. BÜLLER, S. J. H. van DEVENTER, C. WORTEL, A. STURK, J. W. TEN CATE	25
Blutgerinnung und Infektion in der Gynäkologie und Geburtshilfe: Das HELLP-Syndrom und die puerperale Ovarialvenenthrombo- phlebitis (POVT). W. LOOS und W. RATH	127
Blutgerinnungsstörung und Infektion in der Pädiatrie. A. H. SUTOR	135
Die Blutgerinnung bei schweren allgemeinchirurgischen Infektionen. H. A. THIES	151
Diskussion IV (Vorsitz: D. L. HEENE und W. SCHRAMM)	163
Substitution von Antithrombin III bei Sepsis-induzierter, disseminierter intravasaler Gerinnung. B. BLAUHUT	171
Antibiotika-induzierte Hämostasestörung. K. ANDRASSY und H. BECHTOLD	185
Diskussion V (Vorsitz: D. L. HEENE und W. SCHRAMM)	194
Sepsis und Gerinnungsstörung. F. R. MATTHIAS, R. VOSS, H. DITTER, D. REITZ, J. H. PETERS	205
Intermediär- und Abbauprodukte der Gerinnung und Fibrinolyse als Mediatoren pulmonaler Gefäßreaktionen. H. NEUHOF	217
Staphylococcus aureus α -Toxin und Blutgerinnungsstörungen. S. BHAKDI, M. MUHLY, U. MANNHARDT, M. ARVAND, F. HUGO	229
Leukozytäre Proteinasen und Hämostasestörung bei der Sepsis. M. JOCHUM, I. ASSFALG-MACHLEIDT, D. INTORN, D. NAST-KOLB, CH. WAYDHAS, H. FRITZ	2241

Evaluation of Severity and Prognosis in Septicemia by Means of Chromogenic Peptide Substrate Assays. A. O. AASEN	255
Diskussion VI (Vorsitz: H. G. LASCH und J. W. TEN CATE)	267
Fibrinolyseparameter bei Patienten mit Sepsis auf einer intern- medizinischen Intensivstation. R. VOSS und F. R. MATTHIAS	279
Einfluß von Staphylokokken-Infektionen auf die Hämostase. G. VOGEL	291
Die gerinnungsspezifische Therapie mit Antithrombin-III-Konzentra- ten und Fresh-frozen-Plasma bei Patienten mit bakterieller Sepsis. R. EGBRING, R. SEITZ, L. LERCH, R. WALLIN, T. SALDEEN . . .	297
Diskussion VII (Vorsitz: H. G. LASCH und J. W. TEN CATE)	311
Schlußwort. F. R. MATTHIAS	319
Sachverzeichnis	321

Leukozytäre Proteinasen und Hämostasestörung bei der Sepsis

M. JOCHUM¹, I. ASSFALG-MACHLEIDT⁴, D. INTHORN³,
D. NAST-KOLB², Ch. WAYDHAS², H. FRITZ¹

Pathobiochemische Aspekte der Sepsis

Hinsichtlich der Beteiligung humoraler und zellulärer Entzündungsmediatoren am Pathomechanismus der Sepsis nach schweren Operationen oder Unfalltraumen läßt der gegenwärtige Stand der Forschung deutlich erkennen, daß nicht einzelne Komponenten, sondern vielmehr komplexe Interaktionen zahlreicher Faktoren maßgebend sind für die Auslösung und Manifestierung des septischen Geschehens bis hin zum Multiorganversagen. Die wichtigsten dieser Wechselwirkungen – insbesondere die Aktivierung der leukozytären Phagozyten (PMN-Granulozyten, Makrophagen) durch Mediatoren des Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsystems und vice versa – seien anhand der schematischen Darstellung in Abbildung 1 skizziert (Literaturübersicht in 1):

Der Kontakt von Proenzymen (Hageman-Faktor = HF = F XII; Prokallikrein = PK) bzw. Assemblierungsfaktoren (z. B. hochmolekulares Kininogen = HMWK) der Blut-Kaskaden-Systeme mit den durch mechanische Traumen verletzten Gefäßendothelien und den aus diesen Zellen freigesetzten Aktivatoren führt zur Bildung systemspezifischer Proteinasen, deren Wirkung wesentlich zur Blutstillung und Wundheilung beiträgt. Darüber hinaus produzieren einige dieser proteolytischen Enzyme (Plasmakallikrein, Thrombin, Plasmin, Komplementesterasen) jedoch zusätzliche Entzündungsmediatoren wie etwa die vasoaktiven Kinine (direkt) und Arachidonsäuremetabolite (indirekt z. B. über die Aktivierung der Phospholipase A₂ durch Kinine), die gerinnungshemmenden und ödembildenden Fibrinmonomere und Fibrinpeptide oder die anaphylaktisch wirksamen (Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen) Komplement-

¹ Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der

² Chirurgischen Klinik Innenstadt, München

³ Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, München

⁴ Institut für Physiologische Chemie, Physikalische Biochemie und Zellbiologie, München

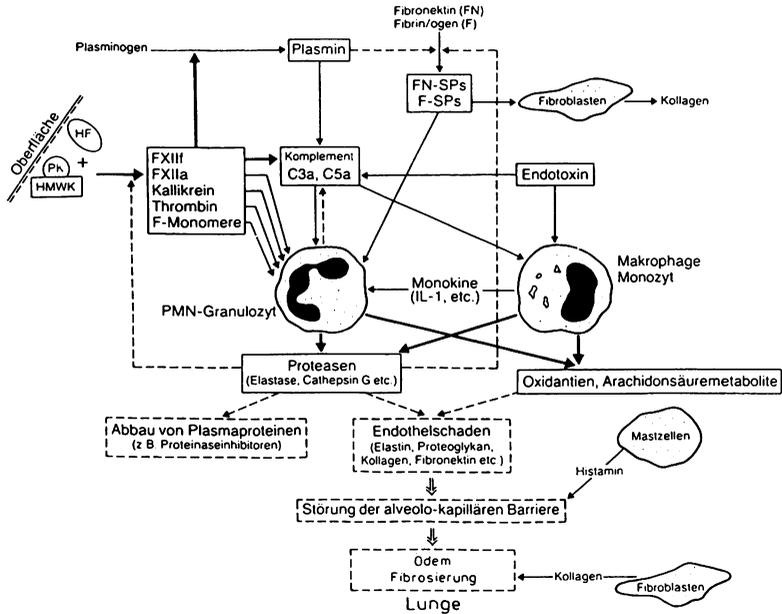


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Aktivierung humoraler und zellulärer Systeme beim entzündungsbedingten Organversagen (am Beispiel Lunge).

faktoren C3a, C4a und C5a. Systemspezifische Proteinasen selbst sowie eine Reihe der infolge ihrer proteolytischen Aktivität generierbaren Polypeptide (Fibrin- und Fibronectinspaltprodukte: F-SP, FN-SP; C5a etc.) und diverse Arachidonsäureabkömmlinge (z.B. Leukotrien B₄) ermöglichen als potente Chemotaxine die Sequestrierung und die Aktivierung von Entzündungszellen, vor allem von PMN-Granulozyten und Monozyten/Makrophagen im Wundgebiet sowie im Kapillarnetz von Lunge, Leber und Niere.

Die primäre Aufgabe dieser Zellen besteht in der Beseitigung des entzündlichen Stimulus durch Phagozytose und somit im wesentlichen in der Begrenzung des Entzündungsvorganges. Doch schon während der Aktivierung durch Chemotaxine im Gefäßsystem und verstärkt noch während der Bindung und Aufnahme von »körperfremden« Stoffen (Gewebetrümmer, Bakterien etc.) im Entzündungsherd setzen die phagozytierenden Zellen zahlreiche aggressive Substanzen (reaktive Sauerstoffmetabolite, hydrolytische und proteolytische Enzyme, vasoaktive Arachi-

donsäuremetabolite etc.) auch in das umgebende Milieu frei. Dort können diese Mediatoren nun Strukturelemente (Basalmembranen, Elastin, Kollagen, Fibronectin, Proteoglykane u. a.) und humorale Faktoren (insbesondere Proteine der Kaskaden-Systeme) nachhaltig schädigen und dadurch das Entzündungsgeschehen beträchtlich verstärken. In der Lungenstrombahn hat dies z. B. eine Lockerung und Zerstörung des Endothel- und Epithelzellverbandes zur Folge, verbunden mit der Ausbildung eines interstitiellen und alveolären proteinreichen Ödems. Die hierdurch bedingten Gasaustauschstörungen werden im weiteren Krankheitsverlauf durch eine massive Organfibrosierung noch intensiviert.

Während einer hinsichtlich der Intensität und Dauer moderaten Einwirkung eines Entzündungsstimulus wird jedoch die Aktivität der proteolytischen und oxidativen Entzündungsmediatoren durch potente Proteinaseinhibitoren und Antioxidantien weitgehend auf das lokale Geschehen limitiert. Sind allerdings die primären Abwehrmechanismen des Organismus nicht in der Lage, einem massiven traumatischen Stimulus (verstärkt z. B. durch invasive Mikroorganismen bei schweren Infektionen) rechtzeitig entgegenzuwirken, so führt die permanent vermehrte Freisetzung von proteolytischen Enzymen und oxidativen Substanzen zu einer allmählichen lokalen Erschöpfung der endogenen Schutzstoffe. Infolgedessen können durch Proteinasen und reaktive Sauerstoffprodukte ausgelöste Destruktionsprozesse und die damit verbundene Bildung zusätzlicher entzündungsverstärkender Mediatoren nur noch ungenügend oder gar nicht mehr verhindert werden. Über den Blutkreislauf und die Lymphe kommt es schließlich zur systemischen Manifestierung eines ursprünglich lokalen Entzündungsprozesses und damit nicht selten zum multiplen Organversagen.

Eine der wesentlichen Ursachen für das Entgleisen von proteolytischen Systemen stellen Verbrauch und Inaktivierung der regulativen Proteinaseinhibitoren (Antithrombin III, α_2 -Plasmininhibitor und C1-Inaktivator für das Hämostasesystem bzw. α_1 -Proteinaseinhibitor, α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antichymotrypsin und Cysteinproteinaseinhibitoren für die leukozytären Proteinasen) durch Komplexierung ihrer Zielenzyme sowie durch proteolytische und oxidative Zerstörung dar.

Im Rahmen der hier diskutierten Pathomechanismen wird vor allem der neutralen Protease Elastase aus den azurophilen Granula von PMN-Granulozyten einerseits und den Cysteinproteasen (Cathepsine B, L, H) aus den Lysosomen der Makrophagen andererseits eine herausragende Bedeutung zugesprochen. Nach extrazellulärer Freisetzung scheinen diese

Enzyme schon durch wenige proteolytische Spaltungen eine Reihe von Plasma- und Strukturproteinen nachhaltig schädigen zu können, ehe sie letztlich durch ihre Hauptantagonisten α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 PI) bzw. HMW-Kininogen und Cystatine gehemmt und eliminiert werden. Interessanterweise können die Cysteinproteinasen Cathepsine B und L neben ihrer eigenständigen proteolytischen Wirkung die Elastaseaktivität vor allem durch die Inaktivierung des α_1 PI lokal (z. B. im Alveolarraum) vermehrt aufrechterhalten und damit zusätzlich den proteolytischen Zerstörungsprozeß beträchtlich verstärken.

Klinische Studien

Um die Beteiligung der leukozytären Proteinase am Entzündungsprozeß nachweisen und ihren pathogenetischen Stellenwert, z. B. im Hinblick auf septische Hämostasestörungen evaluieren zu können, ist es notwendig, 1. die Freisetzung der betreffenden zellulären Proteinase in Abhängigkeit vom Schweregrad des Entzündungsprozesses zu belegen, 2. den Verbrauch von Proteinaseinhibitoren und anderen Proteolyse-sensitiven Gerinnungsfaktoren aufzuzeigen, und schließlich 3. durch eine geeignete Therapie, wie z. B. die Gabe von Proteolyse- und Oxidations-resistenten Proteinaseinhibitoren und/oder Antioxidantien den Entzündungsprozeß zu mildern bzw. eventuell gar zu verhindern.

Zu diesem Zweck wurden Intensivpflege-Patienten in regelmäßigen, kurzzeitigen Abständen Blutproben entnommen und PMN-Elastase (im Komplex mit α_1 PI) mittels eines Sandwich-ELISAs (2) bzw. Cathepsin B unter Verwendung eines fluorogenen Substrates (3) in den jeweiligen Patientenplasmen quantifiziert. Die Bestimmung der übrigen Plasmaproteine erfolgte nach den in (4) und (5) ausführlich dargestellten Methoden.

a) Sepsis im allgemein-chirurgischen Krankengut

Nachdem wir bereits vor einigen Jahren an einem ausgewählten abdominal-chirurgischen Patientenkollektiv eine massive Freisetzung leukozytärer Elastase während septischer Krankheitsphasen und eine damit im Zusammenhang stehende pathologische Veränderung der Gerinnungsparameter Antithrombin III und Faktor XIII zeigen konnten (4), galt unser Interesse in der nachfolgend dargestellten Studie vor allem dem Einfluß unterschiedlicher Infektionsschweregrade im allgemein-chirurgischen Krankengut auf

das Freisetzungsverhalten der Elastase sowie den Verbrauch der Gerinnungsfaktoren Plasmakallikrein, Prothrombin und Antithrombin III (ausführlich beschrieben in 1, 6!). Darüber hinaus wurde in ersten Pilotuntersuchungen auch Cathepsin B bestimmt.

Insgesamt wurden 131 Patienten prospektiv über einen Zeitraum von 2–121 Tagen in Einzelfällen (Median bei 9 Tagen) untersucht. Entsprechend dem klinisch bewertbaren Krankheitszustand wurden die Patienten täglich einer der vier nachstehend aufgeführten Schweregradgruppen zugeteilt:

- Gruppe I: komplikationsloser postoperativer Verlauf bzw. komplikationsfreie postoperative Tage;
- Gruppe II: leichte bis mittelschwere Infektionen: Wundinfekt, lokal begrenzte Peritonitis, basale Pneumonie;
- Gruppe III: bedrohliche, postoperative Infektion: ausgedehnte Weichgewebsentzündung, 1–2 Quadranten-Peritonitis, schwere Bronchopneumonie;
- Gruppe IV: klinisch gesicherte Sepsis: Herdnachweis oder positive Blutkultur, Temperatur über 39° C, Leukozytose mit mehr als 12000 Zellen/ μ l, Organversagen.

Die Blutentnahmen erfolgten in 6–12stündlichen Intervallen, eine computergestützte Synchronisation vergleichbarer Krankheitsphasen individuell unterschiedlicher Krankheitsverläufe ermöglichte eine gruppenweise Auswertung der gemessenen Parameter in diesen Zeitabschnitten.

Die Plasmakonzentrationen der PMN-Elastase stiegen bei Patienten der Gruppe I mit einem komplikationslosen Verlauf unmittelbar postoperativ auf das ca. Dreifache der Norm an und kehrten innerhalb der folgenden 2–4 Tage in den oberen Normbereich zurück. Die Entwicklung bzw. das Persistieren einer postoperativen Infektion war dagegen mit wiederholten Konzentrationszunahmen der extrazellulären leukozytären Protease im Plasma (in Einzelfällen bis auf das 30- bis 40fache der Norm) verbunden.

Diese vom Ausmaß der Entzündung abhängige Freisetzung ist in Abbildung 2a für die 4 Schweregradgruppen dargestellt. Ein inverses Verhalten, d. h. eine kontinuierliche Abnahme mit zunehmendem Schweregrad der Infektion, wiesen die Faktoren der Früh- (Plasmakallikrein) bzw. Spätphase (Prothrombin) der Gerinnung auf (Abb. 2b, c). Entsprechendes galt auch für den Gerinnungsinhibitor Antithrombin III.

Einen charakteristischen Verlauf der beiden leukozytären Proteasen Elastase und Cathepsin B während einer septischen Schockphase gibt Abbildung 3 in einer vergleichenden Darstellung wieder. Beide Enzyme

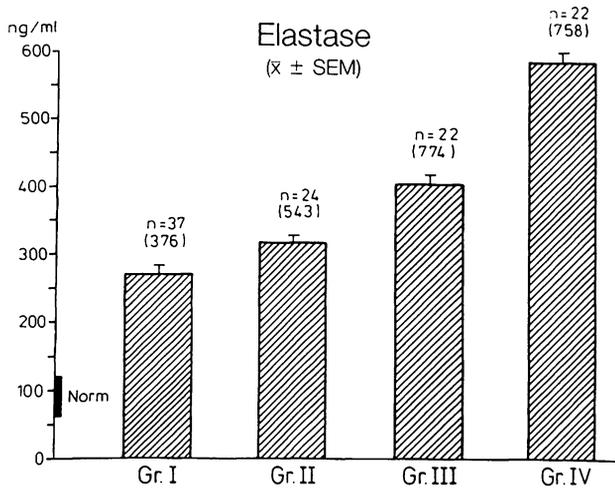


Abb. 2a.

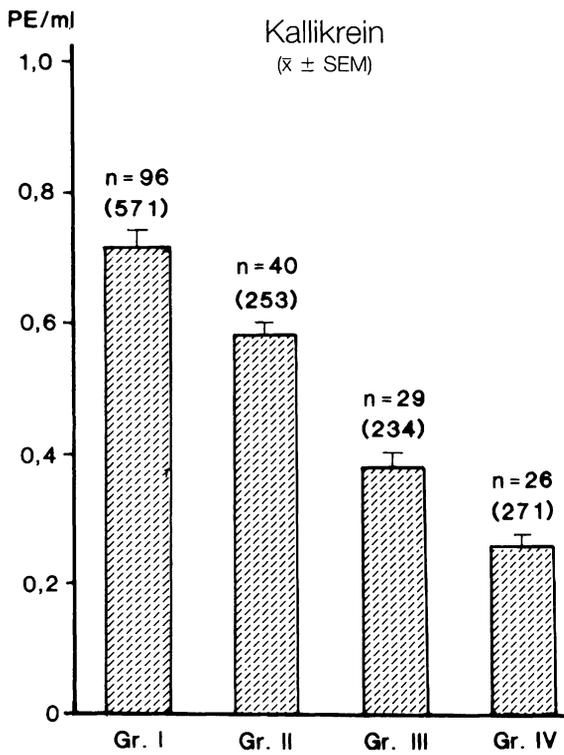


Abb. 2b.

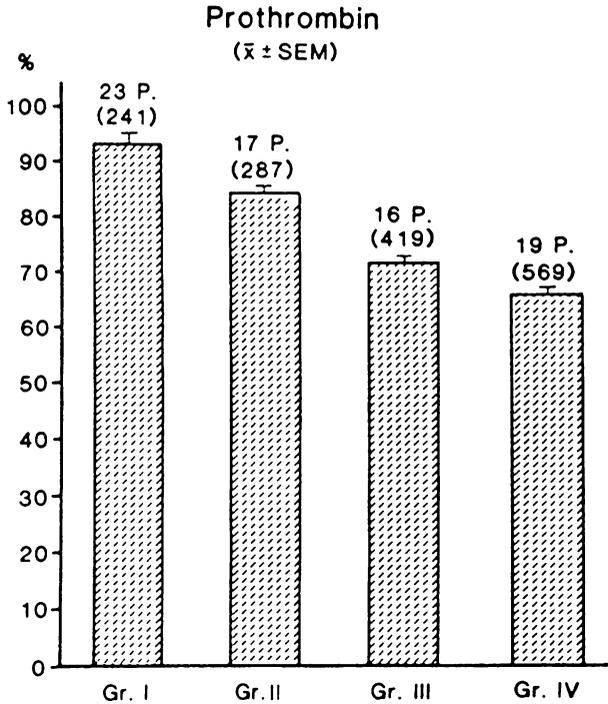


Abb. 2c.

Abbildungen 2a-c. Mittlere Plasmakonzentrationen der in vivo freigesetzten granulozytären Elastase (im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor; a) sowie der Gerinnungsfaktoren Plasmakalikein (b) und Prothrombin (c) bei unterschiedlichem Schweregrad einer postoperativen Entzündung. n bzw. P = Anzahl der untersuchten Patienten; () = Anzahl der Einzelbestimmungen; Gruppe I-IV = klinisch beurteilter Schweregrad der Entzündung (siehe Text!)

zeigten trotz unterschiedlicher zellulärer Herkunft ein ähnliches Freisetzungsverhalten als Hinweis auf eine ständige, möglicherweise überschießende und damit das Krankheitsgeschehen eher verstärkende Aktivierung des phagozytären Abwehrsystems.

b) Sepsis und Organversagen im posttraumatischen Krankengut

Eine rasche Aktivierung der PMN-Granulozyten und die damit verbundene extrazelluläre Freisetzung der Elastase in der Frühphase nach einem

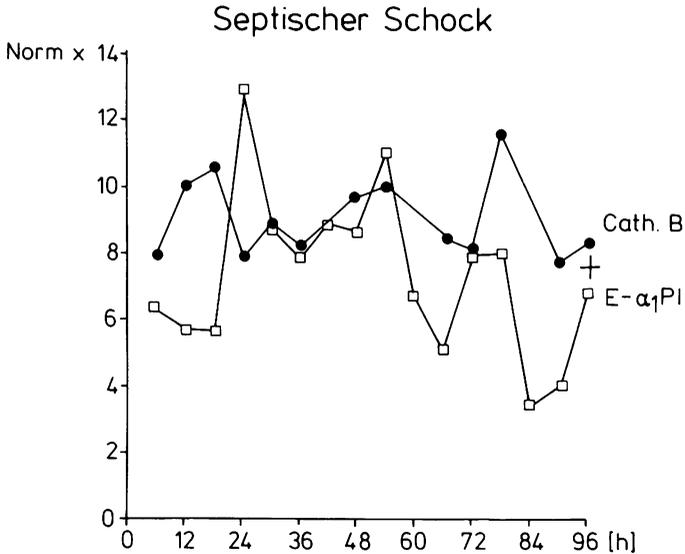


Abbildung 3. Vergleich der Plasmakonzentrationen von granulozytärer Elastase (im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor) und Cathepsin B aus Makrophagen bei einem Patienten mit septischem Schock. (Angaben im Mehrfachen der jeweiligen Normwerte)

polytraumatischen Ereignis hat sich bereits vor einigen Jahren als veritabler Parameter zur objektiven Einschätzung der Traumaschwere, insbesondere der Weichteiltraumen, erwiesen (5). Im Rahmen der hier beschriebenen Studie (ausführlich dargestellt in 7) untersuchten wir nun die Beteiligung der leukozytären Proteinase Elastase und Cathepsin B bei der Entstehung posttraumatischer septischer und nicht-septischer Organkomplikationen (Tab. 1). Darüber hinaus galt unser Interesse der diagnostischen Wertigkeit der Veränderungen von wesentlichen Faktoren des Hämostasesystems, nämlich von Antithrombin III, Prothrombin, α_2 -Plasmininhibitor, Plasminogen, C1-Inaktivator und Plasmakallikrein, die rechnerisch im sog. PFI- (Proenzyme-Functional-Inhibition-)Index nach AASEN zusammengefaßt werden können (8).

69 Patienten mit einem mittleren Verletzungsgrad (ISS) nach BAKER (9) von 36 Punkten erfüllten die prospektiv festgelegten Aufnahmekriterien und überlebten die ersten 3 Tage nach dem Unfall. Die maximale Beobachtungszeit betrug 14 Tage, wobei den Patienten Blutproben in den ersten 48 Stunden 6stündlich und danach einmal täglich zur Bestimmung der Plasmaparameter entnommen wurden.

TABELLE 1. Definitionen der posttraumatischen Komplikationen

Resp. Versagen:	Maschinelle Beatmung + Horovizquotient <280 über 24 h
ARDS:	Röntgenbefund (interstitielles Ödem) + Resp. Versagen
DIC:	Thrombozyten <100 000/ μ l oder 30% Abfall/24 h PTT >50 sec Reptilase >22 sec
Nierenversagen:	Kreatinin >2 mg/dl über 48 h
Leberversagen:	Bilirubin >3 mg/dl über 48 h
ZNS:	Delirium/Durchgangssyndrom mit verlängerter Beatmungszeit
MOV:	mindestens 2 Organversagen
Sepsis:	Temperatur >38,5° C Leukozyten >15 000/ μ l oder <5000/ μ l Thrombozyten <100 000/ μ l oder 30% Abfall/24 h 2 Kriterien + pos. bakt. Befund
Pneumonie:	Temperatur >38,5° C oder Leukozyten >12 000/ μ l + pos. bakt. Befund oder pos. Röntgenbefund
Harnwegsinfekt:	K-Urin: Keimzahl >10 ⁴ MS-Urin: Keimzahl >10 ⁵

Während dieser Beobachtungszeit entwickelten 58% der Patienten (n = 40) Organfunktionsstörungen, die bei der Hälfte (n = 20) im multiplen Organversagen (MOV) mündeten. Von den 11 im MOV verstorbenen Patienten zeigten 5 eindeutige Sepsiszeichen, während dies nur bei 2 der 9 überlebenden MOV-Patienten der Fall war. Insgesamt konnte bei 20% aller Patienten eine Sepsis nachgewiesen werden, wobei zwei Patienten kein begleitendes Organversagen aufwiesen. Eine Pneumonie trat bei 49% auf, Harnwegsinfekte lagen bei 7% und Wundinfekte bei 15% vor. Die Untersuchung der zeitlichen Beziehung zwischen dem Beginn der Organfunktionsstörungen und der Infektionen bzw. der Sepsis ergab, daß sich die infektiösen Komplikationen bei Patienten mit frühem Organversagen (innerhalb der ersten 3 posttraumatischen Tage) meist erst zwei Tage nach Beginn des Organversagens einstellten. Patienten mit spätem Organversagen (Beginn nach dem 3. posttraumatischen Tag) wiesen Infektionszeichen kurz vor oder zumindest gleichzeitig mit dem Eintritt der Organdysfunktion auf.

Das Freisetzungsverhalten der leukozytären Proteasen Elastase und Cathepsin B sowie die Veränderungen der im PFI-Index zusammengefaßten Hämostaseparameter sind in Abhängigkeit vom Auftreten und Schweregrad der Organkomplikationen in Abbildung 4 wiedergegeben. Die Darstellung der Mittelwertsverläufe in den drei Untersuchungsgruppen

- (I) Patienten mit letalem Organversagen (n = 11)
- (II) Patienten mit reversiblen Organversagen (n = 29)
- (III) Patienten ohne Organversagen (n = 29)

zeigt für alle Parameter deutliche bis signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, und zwar differenziert

- a) die PMN-Elastase bei Klinikaufnahme zwischen Patienten mit (I, II) und ohne (III) Organversagen, sowie ab dem 3. Tag zwischen allen 3 Gruppen;
- b) das Cathepsin B von der Klinikaufnahme bis zum 5. posttraumatischen Tag zwischen den Patienten mit (I, II) und ohne (III) Organversagen; danach sind keine eindeutigen Gruppenunterschiede mehr erkennbar;
- c) der PFI-Index tendenziell bei Klinikaufnahme zwischen allen 3 Gruppen und deutlich vom 3. bis 6. Tag zwischen den Patienten, die mit bzw. ohne Organversagen überlebten (II, III) und solchen die am Multiorganversagen verstarben (I); ab der 2. Woche ergeben sich zunehmend signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen.

Bei einer Differenzierung der Patienten mit Komplikationen (n = 42) entsprechend dem Auftreten (n = 13) bzw. Fehlen (n = 29) einer Sepsis, zeigte sich überraschenderweise, daß bei ohnehin schon durch das Organversagen erhöhten extrazellulären Konzentrationen leukozytärer Proteasen die schwere bakterielle Infektion zu keiner zusätzlichen Ausschüttung beitrug. Dies ist exemplarisch in Abbildung 5 für PMN-Elastase und Cathepsin B dargestellt. Ähnlich verhielt sich auch der PFI-Index.

Die Ergebnisse lassen somit den indirekten Schluß zu, daß in dem hier beschriebenen Krankengut bereits die durch das traumatische Ereignis freigesetzten zellulären Entzündungsmediatoren – am Beispiel der PMN-Elastase und dem Cathepsin B aus Makrophagen aufgezeigt – wesentlich zur Entwicklung schwerer posttraumatischer Organdysfunktionen beigetragen haben. Dies gilt insbesondere für Patienten mit frühem Beginn des Organversagens. Das Auftreten von Infektionen bei bereits vorliegenden Organschädigungen könnte als zusätzliches Organversagen, nämlich des Immunsystems, interpretiert werden. Aufgrund der möglicherweise bereits maximalen Aktivierung der primären Entzündungszellen führte dieser Prozeß jedoch nicht mehr zu einer zusätzlichen Ausschüttung der lysosomalen Leukozytenfaktoren.

Das septische Geschehen zeigte auch keinen auffälligen Einfluß auf die durch das sonstige Organversagen induzierte Abnahme von Hämostaseparameter. Ob allerdings die leukozytären Proteasen durch einen direkten proteolytischen Abbau der Hämostasefaktoren auch zu deren Verbrauch

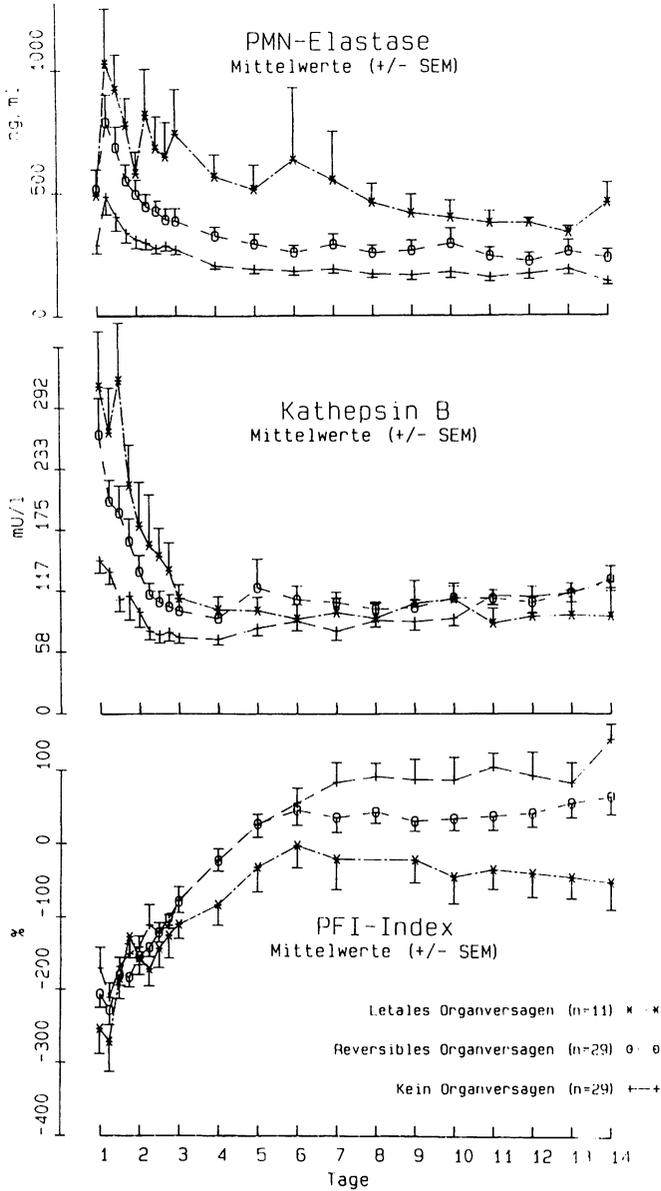


Abbildung 4. Mittelwertsverläufe der leukozytären Proteinase Elastase (im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor und Cathepsin B sowie des PFI-Indexes im posttraumatischen Krankengut in Abhängigkeit von Auftreten und Outcome des Organversagens.

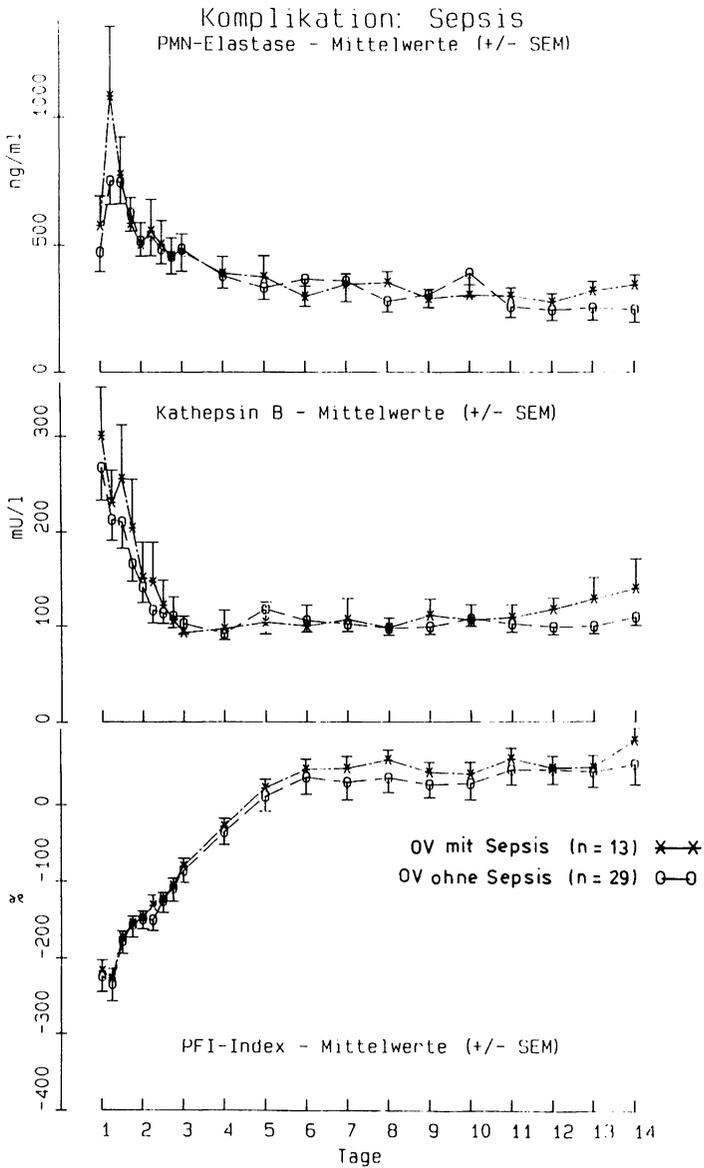


Abbildung 5. Vergleich der Mittelwertsverläufe der granulozytären Elastase (im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor), des Cathepsin B und des PFI-Indexes bei Patienten mit septischem und nicht-septischem Organversagen nach Polytrauma

beigetragen haben, läßt sich aufgrund der verwendeten Untersuchungsmethoden nicht belegen. Hierfür wäre der Nachweis spezifischer Spaltprodukte notwendig. Entsprechende Testsysteme werden derzeit in unserem Labor entwickelt.

Therapeutische Ansätze

Falls die Freisetzung lysosomaler leukozytärer Enzyme und ihre extrazelluläre proteolytische Wirkung, wie in den vorliegenden klinischen Studien gezeigt, eine so wesentliche Rolle für die Manifestierung schwerer Organdysfunktionen nach Operation und Unfalltraumen spielen, sollte durch die frühzeitige Applikation wirksamer exogener Proteinaseinhibitoren eine entscheidende Verbesserung der akuten Entzündungsprozesse zu erzielen sein. Diese Überlegungen konnten wir kürzlich in tierexperimentellen Untersuchungen mit dem spezifischen rekombinanten Elastaseinhibitor Eglin c (ursprünglich aus dem medizinischen Blutegel isoliert) bei der E.coli- bzw. Endotoxin-induzierten Sepsis am Hausschwein bestätigen (10, 11). Durch die prophylaktische Gabe des proteolyse- und oxidationsresistenten Hemmstoffes wurden nicht nur die Symptome der durch die Sepsis erhöhten Gefäßpermeabilität (Blutdruckabfall, Proteinverlust etc.) signifikant reduziert, auch der septische Fibrinogenverlust und die Bildung von Entzündungszell-aktivierenden Fibrinmonomeren konnte positiv beeinflusst werden. Eine Reihe weiterer Elastaseinhibitoren (Varianten von α_1 -Proteinaseinhibitor, Aprotinin und humanem Mucusproteinaseinhibitor) werden gegenwärtig für die Therapie avisiert. In absehbarer Zeit dürften durch gentechnologische Herstellung auch ausreichende Mengen an potenten Inhibitoren (Cystatine) für Cysteinproteinasen zur therapeutischen Verfügung stehen (12).

Literatur

- (1) JOCHUM, M.: Lysosomale Faktoren aus polymorphkernigen Granulozyten: Pathobiochemische, diagnostische und therapeutische Aspekte. Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1988.
- (2) NEUMANN, S., M. JOCHUM: Elastase- α_1 -proteinase inhibitor complex. In: H. U. BERGMAYER, J. BERGMAYER, M. GRASSL (eds.): Methods of Enzymatic Analysis. Vol. V, Enzymes 3. Verlag Chemie, Weinheim, 1984, pp. 184–195.
- (3) ASSFALG-MACHLEIDT, I., M. JOCHUM, W. KLAUBERT, D. INTORN, W. MACHLEIDT: Enzymatically active cathepsin B dissociating from its inhibitor complex is elevated in blood plasma of patients with septic shock and some malignant tumors. Biol. Chem. Hoppe-Seyler 369 (Suppl.), 263–269 (1988).

- (4) DUSWALD, K. H., M. JOCHUM, W. SCHRAMM, H. FRITZ: Released granulocytic elastase: An indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98, 892-899 (1985).
- (5) DITTMER, H., M. JOCHUM, H. FRITZ: Freisetzung von granulozytärer Elastase und Plasmaproteinveränderungen nach traumatisch-hämorrhagischem Schock. *Unfallchirurg* 89, 160-169 (1986).
- (6) INTHORN, D.: Untersuchungen zum Einfluß des operativen Traumas und bakterieller Infektionen auf neutrophile Leukozyten und humorale Entzündungsparameter. Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität München, 1986.
- (7) NAST-KOLB, D.: Diagnostische und prognostische Wertigkeit humoraler und zellulärer pathogenetischer Faktoren beim Polytrauma. Habilitationsschrift an der Medizinischen Fakultät der Universität München, 1990.
- (8) NAST-KOLB, D., Ch. WAYDHAS, I. BAUMGARTNER, M. JOCHUM, K. H. DUSWALD, L. SCHWEIBERER: The PFI-index according to Aasen for prognosis and course of polytraumatized patients. In: G. SCHLAG, H. REDL (eds.): *Progress in Clinical and Biological Research*, Vol.308. Second Vienna Shock Forum, 1989, pp.731-736.
- (9) BAKER, S. P., B. O'NEILL, W. HADDON, W. B. LONG: The injury severity score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma* 14, 187-196 (1974).
- (10) SIEBECK, M., H. HOFFMANN, M. JOCHUM, H. FRITZ: Inhibition of proteinases with recombinant eglin c during experimental *Escherichia coli* septicemia in the pig. *Eur. Surg. Res.* 21, 11-17 (1989).
- (11) SIEBECK, M., H. HOFFMANN, J. WEIPERT, M. SPANNAGL: Therapeutic effects of the combination of two proteinase inhibitors in endotoxin shock of the pig. In: G. SCHLAG, H. REDL (eds.): *Progress in Clinical and Biological Research*, Vol.308. Second Vienna Shock Forum, 1989, pp.927-943.
- (12) ABRAHAMSON, M., H. DALBOGE, I. OLAFSSON, S. CARLSEN, A. GRUBB: Efficient production of native biologically active human cystatin C by *Escherichia coli*. *FEBS Lett.* 236, 14-18 (1988).