

---

# Akute Pankreatitis

# Transplantat- pankreatitis

Herausgeber

*U.T. Hopt (Rostock), M. Büsing (Bochum), H.D. Becker (Tübingen)*

77 Abbildungen und 17 Tabellen, 1994

**KARGER**

---

Basel · Freiburg · Paris · London · New York · New Delhi · Bangkok · Singapore · Tokyo · Sydney



---

#### Dosierungsangaben von Medikamenten

Autoren und Verlag haben alle Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, daß Auswahl und Dosierungsangaben von Medikamenten im vorliegenden Text mit den aktuellen Vorschriften und der Praxis übereinstimmen. Trotzdem muß der Leser im Hinblick auf den Stand der Forschung, Änderungen staatlicher Gesetzgebungen und den ununterbrochenen Fluß neuer Forschungsergebnisse bezüglich Medikamentenwirkung und Nebenwirkungen darauf aufmerksam gemacht werden, daß unbedingt bei jedem Medikament der Packungsprospekt konsultiert werden muß, um mögliche Änderungen im Hinblick auf Indikation und Dosis nicht zu übersehen. Gleiches gilt für spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen. Ganz besonders gilt dieser Hinweis für empfohlene neue und/oder nur selten gebrauchte Wirkstoffe.

---

#### Alle Rechte vorbehalten.

Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikation oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form mit mechanischen oder elektronischen Mitteln (einschließlich Fotokopie, Tonaufnahme und Mikrokopie) reproduziert oder auf einem Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.

- © Copyright 1994 by S. Karger GmbH, Postfach, D-79095 Freiburg, und S. Karger AG, Postfach, CH-4009 Basel  
Printed in Germany on acid-free paper by Rombach GmbH, Postfach, D-79013 Freiburg  
ISBN 3-8055-5811-2

---

# Inhalt

Zum Geleit . . . . .	VII
<i>Pathogenese</i>	
Pathogenese des Ischämie- und Reperfusionsschadens	
H. de Groot (Essen) . . . . .	1
Zirkulationsstörungen in der Pathogenese der akuten Pankreatitis	
E. Klar (Heidelberg) . . . . .	9
Spezifische Noxen in der Pathogenese der Transplantatpankreatitis	
U. T. Hopt (Rostock) . . . . .	22
Intrapankreane Enzymaktivierung bei der akuten Pankreatitis	
J. Mössner (Leipzig) . . . . .	32
<i>Morphologie</i>	
Morphologische Befunde bei der akuten Pankreatitis im Tiermodell	
M. M. Lerch, G. Adler (Ulm) . . . . .	43
Morphologische Befunde bei der genuinen humanen Pankreatitis	
K. Morgenroth (Bochum) . . . . .	52
Morphologie der Transplantatpankreatitis	
M. Büsing (Bochum) . . . . .	62
<i>Pathophysiologie</i>	
Entzündungsreaktionen und Hämostase	
N. Heimbürger (Marburg/Lahn) . . . . .	70
Leukozytenproteinase und Zytokine bei akuten Entzündungen	
M. Jochum (München) . . . . .	82
Systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis	
M. K. Müller (Osnabrück), M. V. Singer (Mannheim) . . . . .	94
Systemische Folgen der Transplantatpankreatitis	
M. Büsing (Bochum) . . . . .	106
Funktion und Regeneration des exokrinen Pankreas im Tiermodell	
C. Niederau, R. Lüthen (Düsseldorf) . . . . .	116

Funktion und Regeneration des humanen exokrinen Pankreas bei und nach akuter Pankreatitis T.P. Kemmer (Ulm), P. Malfertheiner (Bonn) . . . . .	131
Funktion und Regeneration des exokrinen Pankreas nach der Transplantatpankreatitis F. Pfeffer (Tübingen), M. Büsing (Bochum), H.D. Becker (Tübingen), M. Nauck (Göttingen), U.T. Hopt (Rostock) . . . . .	139
Das Pankreatitis-assoziierte Protein als Marker bei Pankreastransplantation V. Keim (Mannheim) . . . . .	148
Anionisches und kationisches Trypsinogen nach Pankreastransplantation B. Krüger (Rostock) . . . . .	155
<i>Therapie</i>	
Konservative Therapie der akuten Pankreatitis U.R. Fölsch (Kiel) . . . . .	164
Endoskopische Papillotomie bei akuter Pankreatitis B. May (Bochum) . . . . .	173
Stellenwert der lokalen Lavage bei der akuten Pankreatitis W. Uhl, M. Büchler (Bern), H.G. Beger (Ulm) . . . . .	178
Operationstaktisches Vorgehen bei der schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis W. Kozuschek, H. Dittrich (Bochum) . . . . .	193
Therapie der Transplantatpankreatitis U.T. Hopt (Rostock) . . . . .	202

## Leukozytenproteinasen und Zytokine bei akuten Entzündungen

*M. Jochum*

Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der Chirurgischen  
Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Klinikum Innenstadt

### *Einleitung*

Die primäre Reaktion des Organismus auf einen entzündlichen Stimulus (Gewebezerstörung nach Polytrauma, invasive Mikroben, Endotoxine exogener und endogener Natur, Immunkomplexe) hat physiologischerweise die Inaktivierung und Beseitigung des stimulierenden Agens sowie die Einleitung eines reparativen Heilungsprozesses zum Ziel. Die hierfür notwendige Aktivierung von komplexen interagierenden humoralen und zellulären Abwehrsystemen birgt jedoch auch das Risiko einer Beeinträchtigung von gesundem Gewebe und eine damit verbundene Perpetuierung des Entzündungsgeschehens in sich. Sie manifestiert sich äußerlich in den klassischen Symptomen Rötung (Rubor), Schwellung (Tumor), Wärme (Calor) und Schmerz (Dolor) und kann schließlich zu einer gestörten Funktion der betroffenen Organe (Functio laesa) führen. Während die Phänomenologie des in seiner Natur ambivalenten pathophysiologischen Prozesses seit ihrer ersten umfassenden Darstellung durch den römischen Arzt Celsus im 1. Jh. n. Chr. nichts von ihrer Aktualität eingebüßt hat, unterliegen die Vorstellungen über die ablaufenden Mechanismen von der Auslösung der Noxe bis zu den sichtbaren Symptomen – entsprechend den sich ständig verfeinernden Untersuchungstechniken – immer wieder Revisionen: Die Bedeutung bislang erkannter Mediatoren der Entzündung wird relativiert, neue Faktoren werden definiert und bis dato noch unbekannte Interaktionen postuliert. Eine nahezu unüberschaubare Zahl von Stimulatoren, Mediatoren, Effektoren und

Inhibitoren bestimmt deshalb aus heutiger Sicht über Effizienz oder Versagen der Entzündungsantwort.

Die vielfach nachgewiesene *Freisetzung proteolytischer Enzyme* (Serinproteinase Elastase; Cysteinproteinase Kathepsin B) gemeinsam mit reaktivem Sauerstoff- und Arachidonsäuremetaboliten aus primären Abwehrzellen (PMN-Granulozyten; Monozyten/Makrophagen) in Korrelation zum Schweregrad eines akuten Entzündungsgeschehens (z. B. bei polytraumatisch und/oder operativ induziertem Organversagen) gilt derzeit als ein wesentlicher, wenn auch *indirekter Hinweis auf die Beteiligung von zellabhängigen proteolytischen Pathomechanismen* an der Auslösung und Aufrechterhaltung derartiger Entzündungsprozesse. Inwieweit diese zellulären Proteinasen nach ihrer Freisetzung im extrazellulären Milieu aufgrund eines lokal nicht ausreichenden Inhibitorpotentials ( $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor, Cysteinproteinaseinhibitoren) nicht nur zum Abbau von Matrixproteinen (z. B. von Elastin und Kollagenen in der Lunge), sondern auch zur *Aktivierung humoraler proteolytischer Systeme* und damit zu einer weiteren *Potenzierung der Entzündungsreaktion* beitragen, bedarf jedoch noch einer detaillierten biochemischen Evaluierung durch geeignete Nachweismethoden.

Diskutiert werden in diesem Zusammenhang vor allem die durch lysosomale Proteinasen hervorgerufene Umwandlung von Proenzymen der Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Komplementsysteme in aktive Proteinasen, die gleichzeitig erfolgende *proteolytische Inaktivierung ihrer regulativen Antagonisten*, z. B. Antithrombin (AT) III, C1-Inaktivator, sowie die dadurch bedingte, ungehemmte Freisetzung hochpotenter entzündungsverstärkender Peptidmediatoren (Kinine; Anaphylatoxine C3a, C4a und C5a; ödembildende Fibrin/ogen-Spaltprodukte [1]).

Auch die *pleiotrope inflammatorische Rolle* der überwiegend aus Monozyten/Makrophagen, PMN-Granulozyten und Endothelzellen während akuter Entzündungsprozesse ausgeschütteten *Zytokine* (*Tumornekrosefaktor, TNF; Interleukine, IL, 1,6,8*) fand insbesondere in den letzten Jahren höchstes Interesse in der Entzündungsforschung [2]. Trotz zahlloser Veröffentlichungen von Ergebnissen aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen bietet sich jedoch nach wie vor aufgrund oft widersprüchlicher Daten ein verwirrendes Bild hinsichtlich der pathogenetischen Relevanz dieser Faktoren (unter anderem vermehrte autokrine/parakrine Stimulierung der primären Abwehrzellen) und

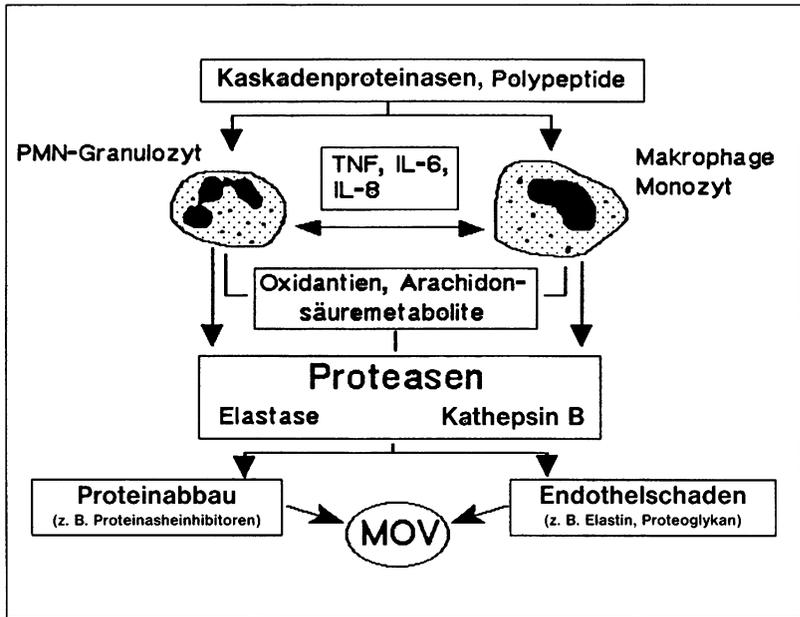


Abb. 1. Schematische Darstellung humoraler und zellulärer Interaktionen im proteolyseinduzierten Pathomechanismus des MOV.

der diagnostischen/prognostischen Wertigkeit ihrer Bestimmung in verschiedenen Körperflüssigkeiten.

Eine vereinfachte Darstellung der vermutlichen Interaktionen zwischen Proteinasen und Zytokinen im Pathomechanismus akuter Entzündungen bis hin zum multiplen Organversagen (MOV) ist in Abbildung 1 wiedergegeben. Aus der biochemischen Erfassung und Evaluierung der diagnostisch/prognostischen Aussagekraft dieser Faktoren in sequentiell gewonnenen klinischen Proben (Plasma, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeiten = BALF, Peritonitisexsudate) erhielten wir und andere Forschergruppen inzwischen eine Reihe indirekter Hinweise auf den tatsächlichen Stellenwert dieser Mediatoren bzw. Effektoren im Verlaufe einer akuten Entzündungsreaktion (z. B. Polytrauma, Sepsis). Schließlich konnten wir durch den quantitativen *Nachweis eines proteolytischen Spaltproduktes* des wichtigen Funktionsproteins Fibrinogen erstmals auch eine *direkte biochemische Bestätigung der Beteiligung proteolyseinduzierter Prozesse* am posttraumatischen/postoperativen Organversagen erbringen.

### *Angewandte Methoden*

Für die Bestimmung der humanen lysosomalen Serinproteinase Elastase wurde ein spezifischer Enzymimmunoassay nach dem Sandwichprinzip verwendet (Merck, Darmstadt, BRD). Da Elastase im Plasma ausschließlich und in den meisten anderen Körperflüssigkeiten überwiegend in Form des inaktiven Elastase- $\alpha$ -Proteinaseinhibitor-Komplexes vorliegt, wurde zur Quantifizierung dieses Proteins die "two-site"-ELISA-Methodik gewählt. Zur Berechnung der Elastasekonzentration wird jedoch nur der Enzymanteil berücksichtigt.

Zum Nachweis der Cysteinproteinase Kathepsin B in Plasma und lokalen Körperflüssigkeiten von chirurgischen Intensivpatienten entwickelten Assalg-Machleidt et al. [3] eine Aktivitätsbestimmungsmethode unter Verwendung eines spezifischen fluorogenen Substrates.

Die Quantifizierung der Zytokine IL-6, IL-8 und TNF erfolgte mit kommerziellen ELISAs (Amersham International, Amersham, GB).

Die Hemmaktivität des Gerinnungsinhibitors AT III wurde unter Verwendung eines spezifischen chromogenen Substrates (S-2238; Kabi, Möndal, Schweden) bestimmt.

Ein spezifisches elastaseinduziertes Spaltprodukt (Fibrinoelastaseptid, FEP) der  $A\alpha$ -Kette des Fibrinogens wurde mittels eines in unserem Labor entwickelten kompetitiven Zweistufen-ELISAs nachgewiesen [4].

### *Proteolyseinduzierte Pathomechanismen bei chirurgischen Intensivpatienten*

Die zeitlich engmaschige konsekutive Messung von komplexierter PMN-Elastase im Plasma von Polytraumatisierten (Abb. 2) hat in einer kürzlich veröffentlichten, großangelegten prospektiven Studie an über 100 Patienten die frühzeitige Wertigkeit dieses Parameters für die Voraussage eines späteren Auftretens von posttraumatischen Organschädigungen klar bewiesen [5]. Septische Komplikationen als häufige Begleiterscheinungen bei diesen Organinsuffizienzen wurden zuverlässig durch signifikant höhere Plasmaelastasewerte bereits ab der 24. h nach Trauma angezeigt [6]. Darüber hinaus konnte die gute prognostische Aussagekraft der systemisch meßbaren Elastase für Überleben bzw. Versterben bei Polytraumapatienten ebenfalls bestätigt werden.

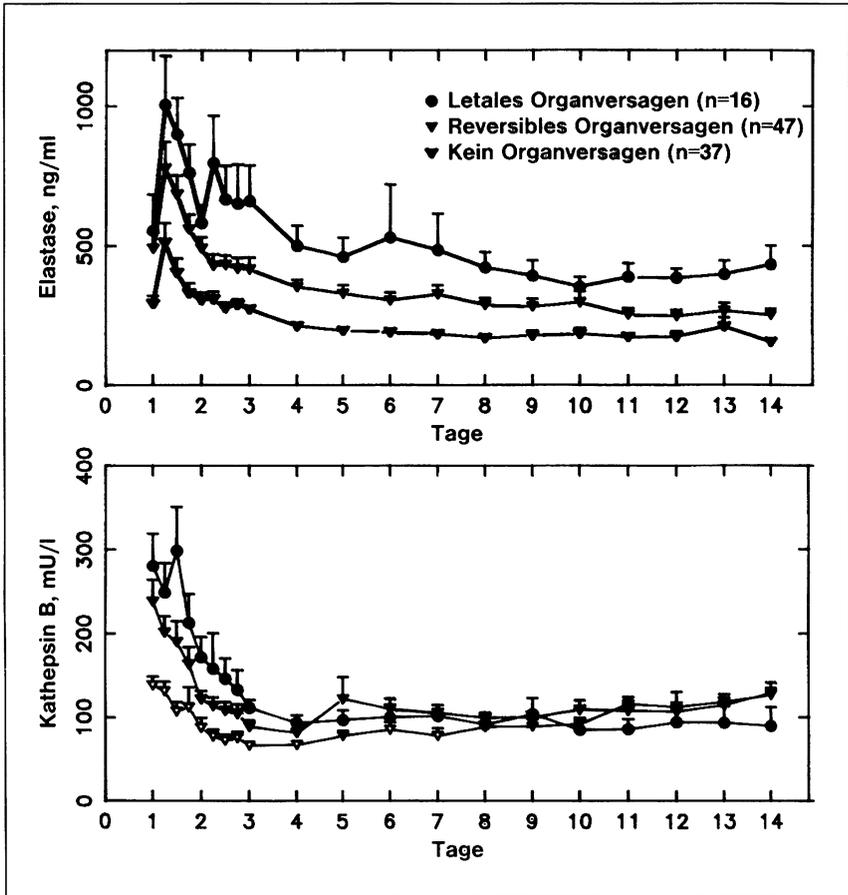


Abb. 2. Mittelwertsverläufe ( $\pm$  SEM) von PMN-Elastase und Kathepsin B im Plasma von polytraumatisierten Patienten. Detaillierte Studienbeschreibung siehe Nast-Kolb et al. [5].

Weitere indirekte Argumente für die lokale entzündungsvermittelnde Wirkung der PMN-Elastase und anderer Phagozytenprodukte ließen sich aus der engen Korrelation zwischen dem Nachweis dieser Faktoren in der BALF und dem Auftreten traumatischer und septischer Lungenfunktionsstörungen ableiten [7, 8]. Die tatsächliche pathogenetische Relevanz der PMN-Elastase als destruktives Enzym im Extrazellulärraum konnte dagegen direkt erstmals auch in vivo durch

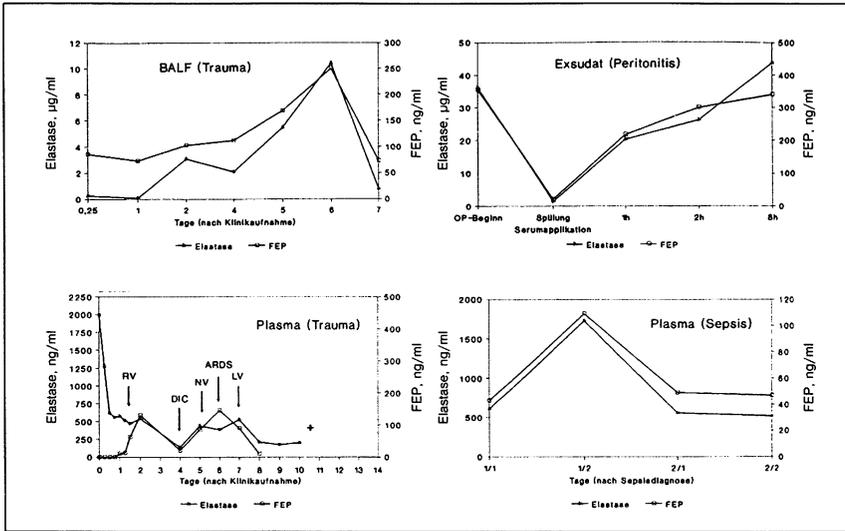


Abb. 3. Elastase ( $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor) und FEP in verschiedenen Körperflüssigkeiten. Detaillierte Beschreibung siehe Gippner-Steppert [4].

den parallelen Nachweis der freigesetzten Proteinase und des durch sie induzierten spezifischen Spaltproduktes FEP des Fibrinogens belegt werden [1, 4]. Die Bildung dieses Spaltproduktes ließ sich nicht nur in lokalen entzündlichen Flüssigkeiten wie der BALF von Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) und den purulenten Exsudaten von Peritonispatienten (Abb. 3) gemeinsam mit extrem hohen Mengen an PMN-Elastase und Myeloperoxidase nachweisen, sondern sogar auch im Plasma von Trauma- und Sepsispatienten mit letalem MOV (Abb. 3). Dies muß als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß die Aktivierung der PMN-Zellen durch die Freisetzung von proteolytisch und oxidativ wirksamen Substanzen auch zur partiellen Inaktivierung von  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor, des Hauptantagonisten der Elastase, führt und somit durch die Schädigung des körpereigenen Inhibitorpotentials entscheidend zur Ausbildung deletärer Organinsuffizienzen beiträgt.

Eine durch die PMN-Mediatoren Elastase und reaktive Sauerstoffprodukte ausgelöste Inaktivierung von AT III scheint zudem eine wesentliche Rolle beim massiven Verbrauch dieses Inhibitors in der Zirkulation von Polytrauma- und Sepsispatienten zu spielen [1]. Auf-

grund der hohen prädiktiven Wertigkeit eines niedrigen AT III-Spiegels für die Entwicklung eines posttraumatischen Organversagens [5] muß der Verminderung dieses Gerinnungshemmstoffes eine außerordentliche pathophysiologische Funktion zugesprochen werden. Dies dürfte nicht nur in der allgemein bekannten Regulation von Gerinnungsproteinasen durch AT III begründet sein, sondern möglicherweise auch in der vor kurzem postulierten Einflußnahme des Inhibitors auf das Komplementsystem [9].

Ebenso wie für die PMN-Elastase hat sich inzwischen auch für die Cysteinproteinase *Kathepsin B* aus Monozyten/Makrophagen eine hohe klinische pathogenetische und prognostische Relevanz bei trauma- und sepsisinduzierten Entzündungsprozessen bestätigen lassen [3, 5]. So konnten extreme Mengen des extrazellulär freigesetzten Enzyms insbesondere in BALF von Polytraumapatienten und infektiösen Exsudaten von Peritonitispatienten bei gleichzeitigem Auftreten von proteolytisch aktiver Elastase nachgewiesen werden, so daß durchaus anzunehmen ist, daß Cysteinproteinasen aus Monozyten/Makrophagen auch *in vivo* wesentlich zur Inaktivierung des  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitors und anderer wichtiger Funktionsproteine beitragen.

Im Gegensatz zur PMN-Elastase zeigte sich das Kathepsin B in der bereits erwähnten großangelegten Polytraumastudie [5] allerdings nur in der frühen posttraumatischen Phase (bis zum 3. Tag) als guter prädiktiver Parameter für das spätere Auftreten und den Schweregrad von Organversagen (Abb. 2). Interessanterweise differenzierte dieser Faktor auch nicht zwischen septischen und nichtseptischen Organkomplifikationen [6].

### *Zytokinfreisetzung bei chirurgischen Intensivpatienten*

Die Freisetzung der wichtigsten inflammatorisch wirksamen Zytokine (TNF, IL-8, IL-6) erfolgt aus nahezu allen wesentlichen Entzündungszellen. Die Hauptquelle beim systemisch auftretenden Entzündungsgeschehen nach Polytrauma, Operationen und bei Sepsis dürften jedoch PMN-Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Endothelzellen darstellen.

Als primär gebildetes Zytokin nach septischen Insulten scheint der TNF auf die Entwicklung von ARDS und MOV einen entscheidenden Einfluß zu nehmen [10]. So konnten neben mehr oder weniger

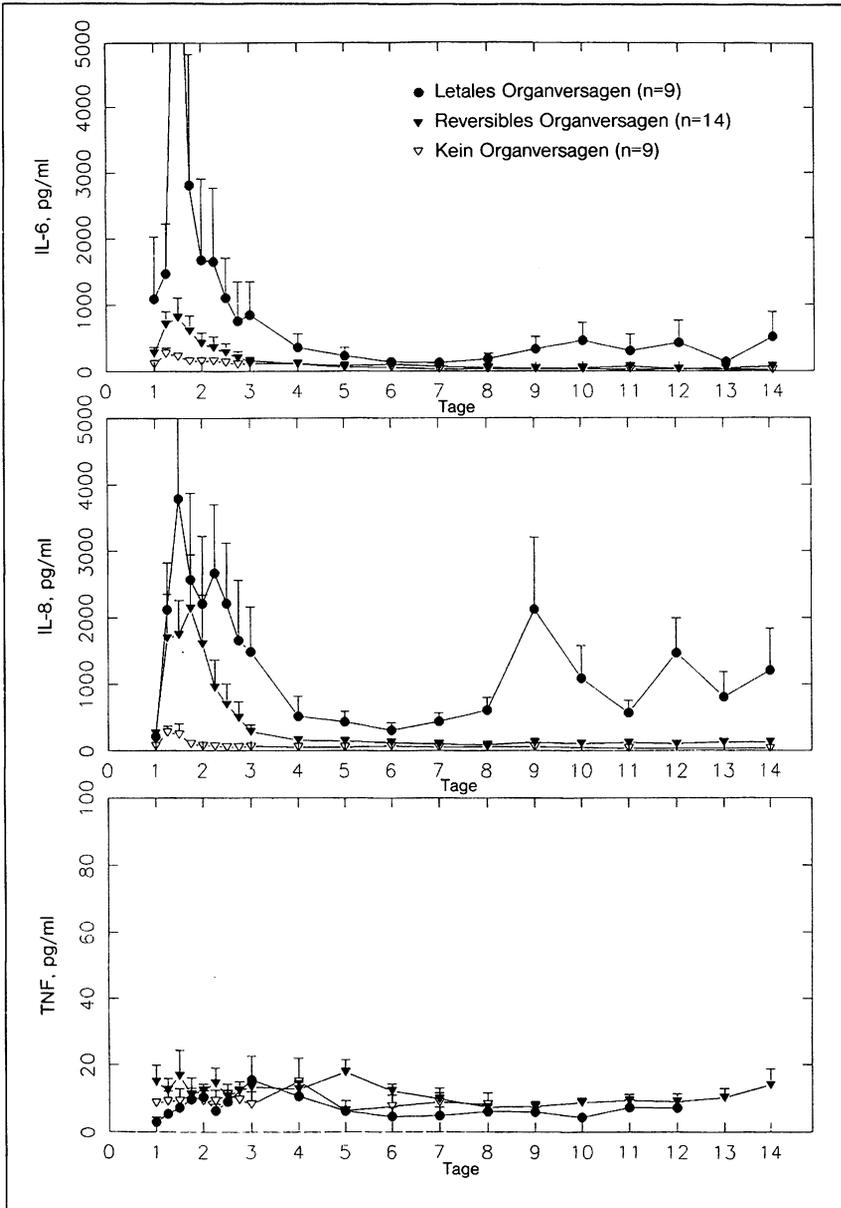


Abb. 4. Mittelwertsverläufe ( $\pm$  SEM) von IL-6, IL-8 und TNF im Plasma von polytraumatisierten Patienten. Detaillierte Studienbeschreibung siehe Nast-Kolb et al. [5].

erhöhten Werten von TNF im Serum vor allem erhebliche Mengen in BALF von Patienten mit letalem ARDS/MOV gefunden werden [8]. Eigene Pilotuntersuchungen unterstreichen diese Befunde und zeigen darüber hinaus in sequentiellen BALF-Proben, daß dem fluktuierenden TNF-Anstieg meist ein entsprechender Anstieg der PMN-Elastase folgt. TNF scheint damit auch in vivo zur Degranulation von PMN-Zellen beizutragen.

Im Gegensatz zur relativ gesicherten pathogenetischen und prognostischen Bedeutung des TNF in bezug auf Überleben/Versterben von Sepsispatienten spielt dieses Zytokin im traumatischen Entzündungsprozeß offensichtlich keine Rolle. Da selbst bei einer 14tägigen Beobachtungsphase zu keiner Zeit, weder mit einem ELISA-Verfahren bei unseren Untersuchungen (Abb. 4) noch mittels eines Bioassays in einer Studie von Waage und Aasen [11] auffällige Erhöhungen über den Normbereich festzustellen waren, dürfte bakterielles Endotoxin als das bisher bekannteste Stimulans für die TNF-Freisetzung im systemischen septiformen Geschehen nach Trauma ebenfalls kaum eine relevante entzündungsvermittelnde Stellung einnehmen. Nachdem aber Endotoxin und/oder TNF als primäre Auslöser für die Expression/Sekretion weiterer Zytokine (z. B. IL-8, IL-6) zumindest im zellbiologischen Experiment gelten [12], bleibt somit die Frage nach dem adäquaten Induktor der nachfolgend beschriebenen vermehrten systemischen Freisetzung von IL-8 und IL-6 in der primären posttraumatischen Phase noch weitgehend offen.

Als einer der potentesten Granulozytenaktivatoren insbesondere in der Lunge hat sich inzwischen aus dem Netzwerk der Zytokine das IL-8 erwiesen [12]. Es ist identisch mit dem ursprünglich als NAF (neutrophil-activating factor) oder NAP-1 (neutrophil-activating peptide 1) bezeichneten chemotaktischen Faktor und konnte von uns sowohl in BALF-Proben von Polytraumapatienten als auch in Exsudaten von Peritonitispatienten [13] in guter Korrelation zur lokalen Freisetzung des TNF, der PMN-Elastase und der Entwicklung von diversen Organdysfunktionen nachgewiesen werden. Unlängst wurde zudem eine auffällige Assoziation zwischen hohen IL-8-Konzentrationen in BALF-Proben von ARDS-Patienten und steigender Mortalität in diesem Krankenkollektiv beschrieben [14].

Während, wie bereits erwähnt, bei unseren umfangreichen Messungen in sequentiellen Plasmaproben von traumatisierten Patienten (Abb. 4) TNF-Werte nahezu ausschließlich im Normbereich gefunden

wurden, zeigte sich für IL-8 ein ähnliches Freisetzungsmuster wie für Kathepsin B und IL-6, das unter anderem in die Produktion von Akute-Phase-Proteinen involviert ist. Demzufolge scheint nach einer frühen Aktivierungsphase für Monozyten/Makrophagen (verbunden mit einer massiven Freisetzung der genannten Faktoren) eine gewisse Refraktärphase im posttraumatischen Krankheitsverlauf aufzutreten, in der diese Zellpopulation im Gegensatz zu PMN-Granulozyten nur noch bedingt zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren aktivierbar ist. Im Hinblick auf die Entwicklung und den Schweregrad eines späteren Organversagens war somit eine hohe prädiktive Wertigkeit von IL-8/IL-6 (Abb. 4) und Kathepsin B (Abb. 2) nur in den ersten 3 Tagen nach Trauma gegeben.

Demgegenüber konnten wir ebenso wie eine andere Arbeitsgruppe [15] hohe Plasmakonzentrationen von IL-8 parallel zu ebenfalls stark erhöhten Werten von IL-6 und komplexierter PMN-Elastase bei Sepsispatienten über eine längerfristige Beobachtungsphase nachweisen. Dabei waren insbesondere zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose, aber auch im anschließenden Krankheitsverlauf deutlich höhere IL-8- und IL-6-Werte bei später versterbenden Patienten im Vergleich zu überlebenden festzustellen.

In Peritonitisexsudaten läßt der nahezu parallele Verlauf von komplexierter Elastase und den Zytokinen TNF, IL-8 und IL-6 in Korrelation zum Ausmaß des Entzündungsprozesses eine Beteiligung aller Faktoren in der Pathogenese der lokalen Infektion (proteolytisch/oxidativ ausgelöster Opsonindefekt) als gesichert erscheinen [13]. Die Evaluierung der diagnostisch/prognostischen Bedeutung der einzelnen Mediatoren in diesem Krankengut bedarf allerdings weiterer Untersuchungen.

### *Schlußfolgerung*

Die bisherigen Ergebnisse aus unseren klinischen Studien und denen anderer Forschergruppen haben klar aufgezeigt, daß bei chirurgischen Intensivpatienten die Freisetzung der leukozytären Proteinase PMN-Elastase und Kathepsin B eng mit dem extrazellulären Auftreten der Zytokine IL-6 und IL-8 in der frühen posttraumatischen/postoperativen Phase korreliert und eine hohe prädiktive Wertigkeit für den Schweregrad des weiteren Entzündungsverlaufes be-

sitzt. Der TNF scheint dagegen nur bei septischen Komplikationen eine pathogenetische und demzufolge auch eine diagnostisch/prognostische Bedeutung zu haben.

Falls die möglicherweise durch den Einfluß von Zytokinen verstärkte Freisetzung lysosomaler leukozytärer Enzyme und ihre extrazelluläre proteolytische Wirkung (Verbrauch wichtiger regulatorischer Proteinaseinhibitoren, Bildung von entzündungspotenzierenden Peptiden) – wie aus den vorliegenden Resultaten abgeleitet werden kann – eine so wesentliche Rolle für die Manifestation schwerer Organ-dysfunktionen nach Unfalltrauma und Operation spielen, sollte durch die frühzeitige Applikation wirksamer exogener Proteinaseinhibitoren eine entscheidende Verbesserung dieser akuten Entzündungsprozesse zu erzielen sein. Erste klinische und tierexperimentelle Pilotuntersuchungen haben den positiven Effekt eines derartigen Therapie-konzeptes weitgehend bestätigt [1].

### *Literatur*

- 1 Jochum M, Machleidt W, Fritz H: Proteolysis-induced pathomechanisms in acute inflammation and related therapeutic approaches, in: Sies H, Flohe L, Zimmermann G, (Hrsg.): Molecular Aspects of Inflammation. 42. Mosbach-Colloquium. Berlin, Springer, 1992, pp 73–92.
- 2 Cerami A: Inflammatory cytokines. Clin Immunol Immunopathol 1992;62:S3–S10.
- 3 Assfalg-Machleidt I, Jochum M, Nast-Kolb D, Siebeck M, Billing A, Joka Th, Rothe G, Valet G, Zauner R, Scheuber HP, Machleidt W: Cathepsin B – Indicator for the release of lysosomal cysteine proteinases in severe trauma and inflammation. Biol Chem Hoppe Seyler 1990;371(Suppl):211–222.
- 4 Gippner-Steppert C: Entwicklung eines spezifischen Testsystems für den Nachweis der Bildung eines proteolytischen Spaltproduktes des Fibrinogens durch lysosomale PMN-Elastase sowie Untersuchungen am Miniplasminogen, einem Elastase-spezifischen Spaltprodukt des Plasminogens; Dissertation, Technische Universität München, 1991.
- 5 Nast-Kolb D, Waydhas Ch, Jochum M, Duswald KH, Machleidt M, Spannagl M, Schramm W, Fritz H, Schweiberer L: Biochemische Faktoren als objektive Parameter zur Prognoseabschätzung beim Polytrauma. Unfallchirurg 1992;95:59–66.
- 6 Waydhas Ch, Nast-Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H, Duswald KH, Schweiberer L: Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiorgan failure after severe trauma. Arch Surg 1992;127:460–467.

- 7 Jochum M: Specific proteins of inflammatory cells and  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor in alveolar epithelial lining fluid of polytraumatized patients: Do they indicate posttraumatic lung failure?: in Sturm JA (Hrsg.): Posttraumatic Acute Respiratory Distress Syndrome. Berlin, Springer, 1991, pp 193–211.
- 8 Suter PM, Suter S, Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, Dayer JM: High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitor, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1016–1022.
- 9 Weiler JM, Linhardt RJ: Antithrombin III regulates complement activity in vitro. *J Immunol* 1991;146:3889–3894.
- 10 Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, Murray JF: Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:94–97.
- 11 Waage A, Aasen AO: Different role of cytokine mediators in septic shock related to meningococcal disease and surgery/polytrauma. *Immunol Rev* 1992;127:221–230.
- 12 Kunkel StL, Standiford Th, Kasahara K, Strieter RM: Interleukin-8 (IL-8): The major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991;17:17–23.
- 13 Billing A: Untersuchungen zur intraabdominalen Abwehrfunktion bei der menschlichen Peritonitis und ihrer therapeutischen Beeinflussbarkeit; Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1992.
- 14 Miller E, Cohen AB, Nagao S, Griffith D, Maunder RJ, Martin RR, Weiner-Kronish JP, Sticherling M, Christophers E, Matthay MA: Elevated levels of NAP-1/interleukin 8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:427–432.
- 15 Hack CE, Hart M, Strack van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG, Aarden LA: Interleukin 8 in sepsis: Relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992;60:2835–2842.

Prof. Dr. rer. nat. Marianne Jochum, Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Innenstadt, Nußbaumstraße 20, D 80336 München