

# ZAK Zürich

---

## Band I

Notfallmedizin · Reanimation  
Schädel-Hirn-Trauma · ARDS  
Hochfrequenzbeatmung

---

Herausgegeben von  
G. Hossli, P. Frey und G. Kreienbühl

Mit 92 Abbildungen und 24 Tabellen



Springer-Verlag  
Berlin Heidelberg New York Tokyo

Prof. Dr. med. Georg Hossli  
Universitätsspital, Institut für Anästhesiologie  
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

Dr. med. Pius Frey  
Stadtspital Triemli, Institut für Anästhesie und Reanimation  
Birmensdorferstrasse 497, CH-8063 Zürich

Dr. med. Georg Kreienbühl  
Kantonsspital Frauenfeld, Abteilung für Anästhesie und Reanimation  
CH-8500 Frauenfeld

ISBN 3-540-12979-0 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo  
ISBN 0-387-12979-0 Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin Tokyo

CIP-Kurztitelauftnahme der Deutschen Bibliothek  
ZAK Zürich/hrsg. von G. Hossli ...  
Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer  
NE: Hossli, Georg [Hrsg.]; HST  
Band I (1986) (Anaesthesiologie und Intensivmedizin; 187)  
ISBN 3-540-12979-0 (Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo)  
ISBN 0-387-12979-0 (New York, Heidelberg, Berlin, Tokyo)  
NE: GT

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Vergütungsansprüche des § 54, Abs. 2 UrhG werden durch die „Verwertungsgesellschaft Wort“, München, wahrgenommen.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1986  
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

*Produkthaftung:* Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag *keine Gewähr* übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Satz: Elsner & Behrens GmbH, Oftersheim  
Druck und Bindearbeiten: Offsetdruckerei Julius Beltz KG, Hemsbach  
2119/3140-543210



# Inhaltsverzeichnis

## I Anästhesiologie und Notfallmedizin (Leitung: F. W. Ahnefeld und G. Hossli)

Der Aufgabenbereich des Anästhesisten in der Notfallmedizin (F. W. Ahnefeld und B. Gorgaß) . . . . .	3
Weiter- und Fortbildung des Anästhesiearztes für die Notfallmedizin (G. Hossli) . . . . .	11
Aufgaben der Anästhesiologie in der Lehre und Fortbildung für die Notfallmedizin (J. Kilian) . . . . .	15
Lehrmaterial für die Aus-, Weiter- und Fortbildung in der Notfallmedizin (D. Kettler) . . . . .	21
Der Anästhesist in der klinischen Notfallaufnahme (R. Dölp) . .	25
Aufgaben der Anästhesiologie in der Forschung für die Notfallmedizin (K. Steinbereithner und H. Bergmann) . . . .	29
Diskussion . . . . .	35

## II Kardiale, pulmonale und zerebrale Reanimation (Leitung: T. Tammisto und R. Dölp)

Kontroverse Aspekte der mechanischen kardiopulmonalen Reanimation (W. Dick) . . . . .	43
Medikamentöse Unterstützung der kardialen Wiederbelebung (R. Gattiker) . . . . .	54
Möglichkeiten und Grenzen der zerebralen Reanimation (A. Wauquier und H. L. Edmonds) . . . . .	62
Grenzen der Reanimation – Unterlassung bzw. Abbruch der Behandlung (K. Steinbereithner) . . . . .	69
Ausbildungs- und Organisationsprobleme in der Praxis der Wiederbelebung (W. Röse und D. Hoffmeyer) . . . . .	76

## VIII Inhaltsverzeichnis

Aktuelle Ausbildungs- und Organisationsprobleme der Reanimation in der Bundesrepublik Deutschland (P. Sefrin) . . . . .	81
Rundtischgespräch . . . . .	87

### III Schädel-Hirn-Trauma: Anästhesiologische und

#### intensivmedizinische Gesichtspunkte

(Leitung: J. Schulte am Esch und G. Cunitz)

Einleitung (J. Schulte am Esch) . . . . .	95
Perfusions- und Stoffwechselstörungen des Gehirns nach ischämischer Belastung (K.-A. Hossmann) . . . . .	101
Cerebral function-monitoring, EEG und spektrale Parameter unter zerebraler Hypoxie und Ischämie (H. Schwilden und H. Stoeckel) . . . . .	110
Schädel-Hirn-Trauma: Wertigkeit von Überwachungskriterien (M. R. Gaab) . . . . .	117
Narkoseprobleme bei Schädel-Hirnverletzten (G. Cunitz) . . . . .	130
Neurogenes Lungenversagen (G. Singbartl) . . . . .	141
Etomidate im Rahmen der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Behandlung des schweren Schädel-Hirn-Traumas (G. Haldemann, J. Jurkiewicz, J. Zajic und D. Spahn) . . . . .	148
Wasser-Elektrolyt-Haushalt nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (U. Finsterer, U. Jensen, A. Beyer, K. Unertl und W. Kellermann) . . . . .	154
Möglichkeiten zur Hirnprotektion (D. Heuser und H. Guggenberger) . . . . .	160
Rundtischgespräch . . . . .	173

### IV Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

#### – Neuere Aspekte

(Leitung: G. Wolff und K. Peter)

Pulmonary Pressure Gradients and Hemodynamics (J. Juhl) . . .	187
Granulozytäre Proteininasen als Mediatoren der unspezifischen Proteolyse in der Entzündung (M. Jochum, K.-H. Duswald, H. Dittmer, H. Kortmann und H. Fritz) . . . . .	196

Intermediär- und Endprodukte der klassischen Kaskadensysteme und des Arachidonsäuresystems als potentielle Mediatoren beim akuten Lungenversagen (ARDS) (H. Neuhof und W. Seeger) . . . . .	206
ARDS: Klinisches Bild und Diagnose (U. Jensen, W. Kellermann und E. Strohmeier) . . . . .	215
Neuere Aspekte der Beatmungstherapie bei ARDS (K. Geiger) . . . . .	228
Rundtischgespräch . . . . .	233
 <b>V Hochfrequenzbeatmung</b> (Leitung: E.R. Schmid und K. Rehder)	
Einleitung (E. R. Schmid) . . . . .	243
Mechanismen des Gastransportes bei hochfrequenter Oszillationsbeatmung (P. Scheid) . . . . .	246
Experimentelle Evaluierung verschiedener Hochfrequenzbeatmungsverfahren (M. Baum, H. Benzer, A. Geyer und N. Mutz) . . . . .	251
Digitale Ventilation (M. Wendt, L. Freitag und U. Schneider) . . . . .	257
Diskussion 1 . . . . .	262
Klinische Anwendung verschiedener Techniken der Hochfrequenzbeatmung (H. Benzer, M. Baum, W. Haider, W. Koller, N. Mutz und G. Pauser) . . . . .	266
High frequency jet ventilation beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen mit bronchopleuraler Fistel (P. M. Suter, A. Forster und D. Morel) . . . . .	278
Hochfrequente Druckoszillationsbeatmung (HFV) beim anästhesierten Menschen (K. Rehder und M. Crawford) . . . . .	282
Diskussion 2 . . . . .	286
Schlußbemerkungen (E. R. Schmid) . . . . .	289

## Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. F. W. Ahnefeld

Zentrum für Anästhesiologie, Klinikum der Universität Ulm,  
Steinhövelstraße 9, D-700 Ulm

M. Baum

Forschungsstelle für Intensivtherapie, Klinik für Anästhesiologie  
und Allgemeine Intensivmedizin, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Prof. Dr. H. Benzer

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universität Wien,  
Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Prof. Dr. G. Cunit

Knappschafts-Krankenhaus der Universitätsklinik,  
In der Schornau 23–25, D-4630 Bochum 7

Prof. Dr. W. Dick

Institut für Anästhesie der Johannes Gutenberg-Universität,  
Langenbeckstraße 1, D-6500 Mainz

Prof. Dr. R. Dölp

Klinik für Anästhesiologie, Städtische Kliniken Fulda,  
Pacelliallee 4, D-6400 Fulda

Prof. Dr. U. Finsterer

Institut für Anästhesie, Ludwig-Maximilians-Universität,  
Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70

PD Dr. M. R. Gaab

Neurochirurgische Universitätsklinik, Allgemeines Krankenhaus  
der Stadt Wien, Alserstraße 4, A-1090 Wien

Prof. Dr. R. Gattiker

Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. K. Geiger

Institut für Anästhesie, Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg,  
Theodor-Kutzer-Ufer 1, D-6800 Mannheim 1

## **XII Mitarbeiterverzeichnis**

**Prof. Dr. D. Heuser**

Institut für Anästhesie, Eberhard-Karls-Universität,  
Calwer Straße 7, D-7400 Tübingen

**Prof. Dr. K.-A. Hossmann**

Max-Planck-Institut für neurologische Forschung,  
Abteilung für experimentelle Neurologie,  
Ostmerheimer Straße 20, D-5000 Köln 91

**Dr. U. Jensen**

Institut für Anästhesie, Ludwig-Maximilians-Universität München,  
Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70

**Dr. M. Jochum**

Abteilung für klinische Chemie in der chirurgischen Klinik Innenstadt  
der Universität München, Nußbaumstraße 20, D-8000 München 2

**Prof. Dr. B. Juhl**

Commune Hospital, Department of Anaesthesia, DK-8000 Aarhus C

**Prof. Dr. D. Kettler**

Zentrum für Anaesthesiologie der Universität Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40, D-3400 Göttingen

**Prof. Dr. J. Kilian**

Zentrum für Anästhesie, Klinikum der Universität Ulm,  
Steinhövelstraße 9, D-7900 Ulm

**Prof. Dr. H. Neuhofer**

Medizinische Universitätsklinik, D-6300 Gießen

**Dr. K. Rehder**

Mayo-Clinic, Rochester, MN 55901, USA

**Prof. Dr. W. Röse**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Akademie,  
Leipziger Straße 44, DDR-3090 Magdeburg

**Dr. P. Scheid**

Institut für Physiologie, Ruhr-Universität Bochum,  
Universitätsstraße 150, D-4630 Bochum

**PD Dr. E. R. Schmid**

Institut für Anästhesiologie, Universitätsspital, CH-8091 Zürich

**Prof. Dr. J. Schulte am Esch**

Abteilung für Anästhesiologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf,  
Martinistraße 52, D-2000 Hamburg 20

**Dr. H. Schwilden**

Institut für Anästhesiologie der Universität Bonn,  
Sigmund-Freud-Straße 25, D-5300 Bonn 1

PD Dr. P. Sefrin

Institut für Anästhesiologie der Universität Würzburg,  
Josef-Schneider-Straße 2, D-8700 Würzburg

Dr. G. Singbartl

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivtherapie,  
In der Schornau 23–25, D-4630 Bochum 7

Prof. Dr. K. Steinbereithner

Klinik für Anästhesiologie und allgemeine Intensivmedizin,  
Spitalgasse 23, A-1090 Wien

PD Dr. P. M. Suter

Division Soins Intensifs Chirurgie, Département Anesthésiologie,  
Hôpital Cantonal Universitaire, CH-1211 Genève 4

Prof. Dr. T. Tammisto

Department of Anaesthesia, University Central Hospital,  
Haartmanninkatu 4, SF-00290 Helsinki

Dr. A. Wauquier

Abteilung Neuropharmakologie, Janssen-Pharmaceutica, B-2340 Beerse

Dr. M. Wendt

Klinik für Anästhesiologie, Albert-Schweitzer-Straße 33,  
D-4400 Münster

Dr. G. Wolff

Klinische Physiologie, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie,  
Kantonsspital, CH-4031 Basel

# Granulozytäre Proteininasen als Mediatoren der unspezifischen Proteolyse in der Entzündung \*

M. Jochum, K.-H. Duswald, H. Dittmer, H. Kortmann und H. Fritz

## Mechanismus der Aktivierung und des Verbrauchs von Plasmafaktoren

Im Verlauf schwerer entzündlicher Reaktionen, z. B. nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen, multiplem Trauma oder pankreatogenem Schock, wird eine Reihe von Blut- und Gewebszellen einschließlich der polymorpdkernigen (PMN-) Granulozyten stimuliert bzw. disintegriert, wobei deren lysosomale Inhaltsstoffe extrazellulär und damit v. a. in die Zirkulation freigesetzt werden. Insbesondere lysosomale Proteininasen, aber auch oxidierende Agentien wie O<sub>2</sub>-Radikale oder Wasserstoffperoxid und Myeloperoxidase, die normalerweise der intrazellulären Phagozytose dienen [8], können Entzündungsreaktionen des Organismus durch proteolytische Degradierung oder oxidative Denaturierung von Bindegewebestrukturen, Zellmembranbestandteilen und löslichen nativen (Plasma-) Proteinen beträchtlich verstärken. Dies soll im folgenden am Verbrauch von Plasmafaktoren näher erläutert werden (Abb. 1).

Der klassische Verbrauch im Sinne einer disseminierten intravaskulären Gerinnung nach ausgedehnten Endothelläsionen – sei es durch Endotoxineinwirkung bei der Sepsis oder nach

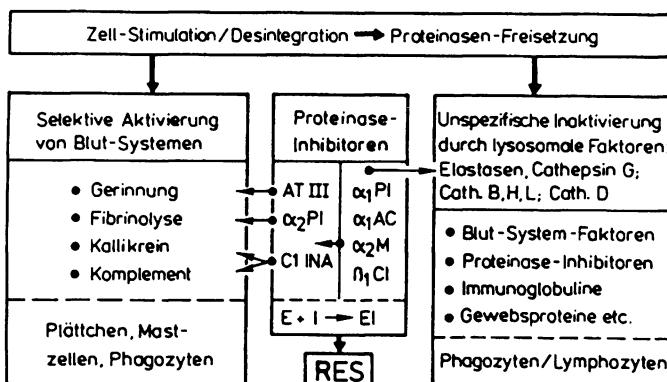


Abb. 1. Aktivierungs- und Verbrauchsreaktionen. Spezifische Aktivierung von Blutsystemen durch system-spezifische Proteininasen (linker Teil), unspezifischer Abbau von Plasmafaktoren durch lysosomale Proteininasen (rechter Teil). Komplexbildung mit Proteinaseinhibitoren und Eliminierung der Enzym-Inhibitor-Komplexe [EI] durch Phagozyten des retikuloendothelialen Systems (RES), (mittlerer Teil)

\* Die vorliegende Thematik ist ausführlich dargestellt in: Fritz H et al (1984) Lysosomale Proteininasen als Mediatoren der unspezifischen Proteolyse. In: Lang H, Greiling H (Hrsg) Pathobiochemie der Entzündung. Springer, Berlin Heidelberg New York

**Tabelle 1.** Biologische Substrate lysosomaler neutraler Proteininasen aus polymorphkernigen Granulozyten. Die Umsatzrate der neutralen Proteininasen im menschlichen Organismus beträgt mehr als 1 g/Tag. *AT III* Antithrombin III,  $\alpha_2$ -*PI*  $\alpha_2$ -Plasmininhibitor, *C1 INA* C1-Inaktivator, *ITI* Inter- $\alpha$ -Trypsininhibitor

Proteinase	Biologische Substrate
Elastase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elastin, Kollagen III und IV, Proteoglykane, Fibronektin</li> <li>• Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Kallikreinsystemfaktoren</li> <li>• Komplementfaktoren (C3, C5), Immunglobuline</li> <li>• Proteinaseinhibitoren (AT III, <math>\alpha_2</math>-<i>PI</i>, <i>C1 INA</i>; <i>ITI</i>)</li> <li>• Transportproteine (Transferrin, Präalbumin)</li> </ul>
Kathepsin G	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kollagen II und I, Proteoglykane, Fibronectin</li> <li>• Gerinnungs- und Komplementfaktoren</li> </ul>
Kollagenase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kollagen I, II und III</li> </ul>

Gefäß- und Gewebeverletzungen infolge eines Polytraumas – wird durch Einschwemmung gerinnungsaktiver Substanzen ausgelöst und führt zur Aktivierung der humoralen Blutsysteme (Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement-, Kallikrein-Kinin-System) vorwiegend durch sog. systemspezifische Proteininasen, wie z. B. Plasminogenaktivatoren und Thrombokinasen. Da alle hierbei ablaufenden Reaktionsschritte hinsichtlich der beteiligten Enzyme und Substrate hochspezifisch sind, sprechen wir von einer spezifischen Aktivierung. Im wesentlichen handelt es sich um die Spaltung jeweils einer oder nur weniger Peptidbindungen in einem vergleichsweise riesigen Proteinmolekül, wodurch aus Proenzymen aktive Enzyme (z. B. Prothrombin → Thrombin) und aus inaktiven Kofaktoren Akzeleratoren (z. B. Faktor V → F Va) entstehen. Die wichtigsten Hemmstoffe, die normalerweise ein Überschreiten der enzymatischen Aktivitäten verhindern, sind das Antithrombin III (AT III) für die Gerinnung, der  $\alpha_2$ -Plasmininhibitor ( $\alpha_2$ -*PI*) für die Fibrinolyse und der C1-Inaktivator (*C1-INA*) für das Komplement- und das Kallikrein-Kinin-System.

Werden außer den spezifischen Aktivatoren auch lysosomale Proteininasen aus PMN-Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Mastzellen oder Fibroblasten freigesetzt, so können diese Enzyme eine Vielzahl von Faktoren der Blutsysteme [4] als unspezifische Substrate proteolytisch zerstören (Tabelle 1). Auf die gleiche Weise werden auch Transportproteine oder Immunglobuline und selbst die Proteinaseinhibitoren der Blutsysteme, AT III [6], *C1-INA* [3] und  $\alpha_2$ -*PI* [3], durch die lysosomale Granulozytenproteinase Elastase inaktiviert. Unter physiologischen Bedingungen stehen jedoch den extrazellulär freigesetzten lysosomalen Proteininasen im  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor ( $\alpha_1$ -*PI*, ehemals  $\alpha_1$ -Antitrypsin),  $\alpha_2$ -Makroglobulin ( $\alpha_2$ -M) und  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin ( $\alpha_1$ -AC) sehr potente Antagonisten gegenüber [11].

Kommt es nun im Verlauf von massiven Entzündungsvorgängen zur vermehrten Bildung bzw. Freisetzung von systemspezifischen und lysosomalen Proteininasen, so werden die betreffenden Inhibitoren ebenfalls vermehrt verbraucht durch Komplexierung ihrer Zielenzyme bzw. durch Inaktivierungsprozesse. In bezug auf letztere scheint es besonders bemerkenswert, daß selbst der  $\alpha_1$ -*PI*, der Hauptantagonist der granulozytären Elastase, durch ein lysosomales Metalloenzym aus Makrophagen proteolytisch zerstört und damit entscheidend in seiner Hemmfunktion beeinträchtigt werden kann [1]. Daraüber hinaus wird auch eine oxidative De-naturierung von Inhibitoren diskutiert. So können – wie eingangs bereits erwähnt – aus phagozytierenden Granulozyten oder Makrophagen neben lysosomalen Proteininasen oxidierende

Agenzien freigesetzt werden [8]. Diese Substanzen, wie O<sub>2</sub>-Radikale und Wasserstoffperoxid, sind unter Vermittlung von Chloridionen und lysosomaler Myeloperoxidase in der Lage, den Methioninrest im reaktiven Zentrum des  $\alpha_1$ -PI zum Sulphoxid zu oxidieren [9]. Hierdurch wird die normalerweise extrem rasche irreversible Inhibierung der granulozytären Elastase durch  $\alpha_1$ -PI so erheblich verzögert [2], daß ein unspezifischer Abbau von Plasmaproteinen durch Elastase trotz hoher endogener  $\alpha_1$ -PI-Hemmstoffkonzentration (immunologisch oder über die Trypsinhemmung gemessen) auch *in vivo* möglich erscheint.

## Granulozytäre Elastase als diagnostische Markersubstanz

Von den bisher bekannten lysosomalen Proteininasen verdienen die im neutralen pH-Bereich wirksame Elastase und das Kathepsin G aus polymorphkernigen Granulozyten besonderes Interesse. Ähnlich den sauren Thiol- und Aspartatproteininasen – den Kathepsinen im engeren Sinne – sind sie in den Lysosomen bereits in voll aktiver Form gespeichert.

---

### *Neutrale (pH 6–9)*

- Elastasen
- Kathepsin G
- Kollagenasen
- Kininogenasen (Kallikreine)
- spalten unspezifisch,

### *Saure (pH 3–7)*

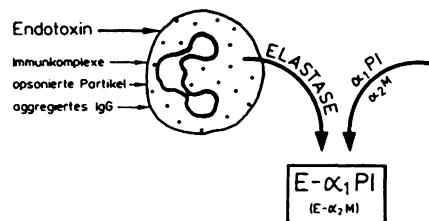
- Kathepsin B
  - Kathepsine H, L
  - Kathepsine A, C
  - Kathepsin D (Leukokininogenase)
  - spalten spezifisch
- 

Abgesehen von ihrem großen mengenmäßigen Vorkommen ist v. a. eine nahezu unbegrenzte Spaltungsspezifität der Elastase und des chymotrypsinähnlichen Kathepsin G bemerkenswert [5].

Von herausragender Bedeutung sind zweifelslos diejenigen Mechanismen, die zu einer mehr oder weniger dramatischen extrazellulären Freisetzung lysosomaler Enzyme führen [8]. Während nur geringe Mengen durch normale Phagozytose aus der Zelle entkommen sollten, werden relativ große Enzymkonzentrationen durch die frustrane Phagozytose von Strukturelementen wie Membranbruchstücken oder Knorpelteilen liberiert. Zellzerstörungsprozesse, ausgelöst durch endogene oder exogene Endotoxine – evtl. in Verbindung mit komplement-induzierter Lyse –, stellen äußerst dramatische Vorgänge dar, die letztlich die Freisetzung der gesamten lysosomalen Inhaltsstoffe bewirken.

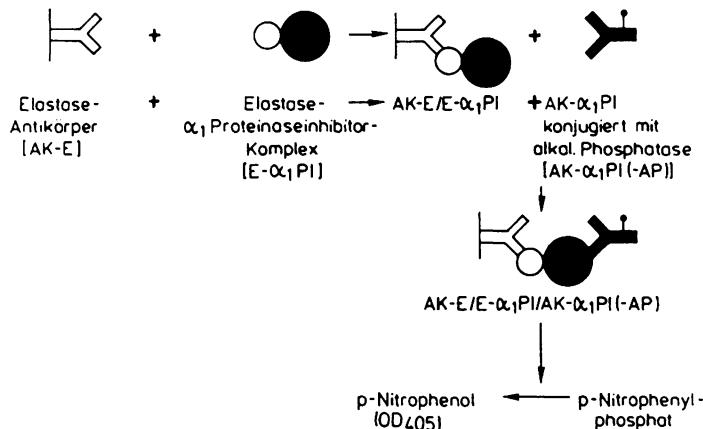
## *Nachweis der freigesetzten Elastase*

Die während eines Entzündungsprozesses aus PMN-Granulozyten liberierte Elastase reagiert (außer mit diversen Proteinen) letztendlich mit dem  $\alpha_1$ -Proteinaseninhibitor zu einem stabilen inaktiven Enzym-Inhibitor-Komplex (E- $\alpha_1$ -PI), der mit einer Halbwertszeit von ca. 1 h über das Retikuloendotheliale System (RES) aus der Zirkulation eliminiert wird (Abb. 2).

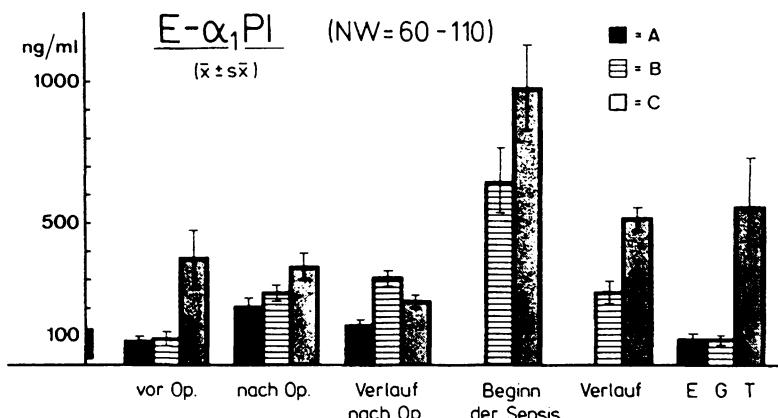


**Abb. 2.** Durch Stimulierung von PMN-Granulozyten in die Zirkulation freigesetzte lysosomale Elastase. Sie wird dort primär vom  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor (ca. 90%) sowie in wesentlich geringerem Ausmaß von  $\alpha_2$ -Makroglobulin (ca. 10%) komplexiert. Im Komplex mit  $\alpha_1$ -PI sind alle katalytischen Funktionen der Elastase blockiert; im Komplex mit  $\alpha_2$ M vermag die Elastase niedermolekulare synthetische Substrate noch zu hydrolysieren. Freie aktive Elastase hingegen kann im zirkulierenden Blut nicht nachgewiesen werden

Ein geringer Teil (ca. 10%) kann auch an  $\alpha_2$ -Makroglobulin gebunden (E- $\alpha_2$ M) auftreten. Im Gegensatz zum E- $\alpha_1$ -PI-Komplex wird der E- $\alpha_2$ M-Komplex jedoch sehr viel rascher aus der Zirkulation entfernt ( $t_{1/2}$  etwa 10 min), so daß die Bestimmung des E- $\alpha_2$ M-Komplexes im Plasma besondere Nachweismethoden von extremer Sensitivität erfordert. Freie, aktive Elastase kann mit den z. Z. zur Verfügung stehenden Meßmethoden im zirkulierenden Blut überhaupt nicht erfaßt werden. Ein kürzlich entwickelter Enzymimmunoassay [10] erlaubt hingegen eine sehr genaue Bestimmung des an den  $\alpha_1$ -PI gebundenen Enzyms (= E- $\alpha_1$ -PI) (Abb. 3).



**Abb. 3.** Prinzip des Enzymimmunoassays für die Bestimmung des Elastase- $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor-Komplexes (E- $\alpha_1$ -PI). Der E- $\alpha_1$ -PI-Komplex aus Plasmaproben oder anderen Körperflüssigkeiten wird an festphasengebundene Antikörper gegen humane granulozytäre Elastase (AK-E) gekoppelt. Nach mehreren Waschschritten wird mit einem Antikörper gegen  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor inkubiert, der seinerseits mit alkalischer Phosphatase markiert ist [AK- $\alpha_1$ -PI (-AP)]. Die Aktivität der auf diese Weise an den E- $\alpha_1$ -PI-Komplex gebundenen alkalischen Phosphatase gegen p-Nitrophenylphosphat ist proportional der Konzentration der komplexierten Elastase in der Probe. (Absolute Mengenangaben in ng/ml beziehen sich immer auf den Anteil der komplexierten Elastase, nicht auf den Gesamtkomplex.)



**Abb. 4.** Plasmaspiegel der mit  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor komplexierten Elastase (E- $\alpha_1$ -PI) von Patienten nach abdominalchirurgischen Operationen: A Patienten ohne postoperative Infektion ( $n = 11$ ), B Patienten, die die postoperative Infektion überlebten ( $n = 14$ ), C Patienten, die an der postoperativen Infektion starben ( $n = 16$ )

Die E- $\alpha_1$ -PI-Konzentrationen sind angegeben als Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) für den Tag vor der Operation, den Tag nach der Operation, den Zeitraum vor Beginn einer Sepsis und dem Eintritt der Sepsis sowie für den Verlauf der Septikämie. Die letzte Bestimmung erfolgte am Tag der Entlassung (E) in der Gruppe A, am Tag der Genesung (G) in Gruppe B und vor Eintritt des Todes (T) in Gruppe C. (Normalbereich (NW) von E- $\alpha_1$ -PI: 60–110 ng/ml)

#### *Freisetzung granulozytärer Elastase nach schweren abdominalen Operationen*

In unserer ersten prospektiven klinischen Studie wurden bei mehr als 120 Patienten die Plasmaspiegel der komplexierten Elastase in geeigneten Zeitintervallen nach abdominalchirurgischen Eingriffen untersucht. Von allen Patienten, die infolge der Operation eine schwere Infektion bekamen, erfüllten nur 30 prospektiv festgelegte, allgemein anerkannte Sepsiskriterien [7].

14 von ihnen überlebten die Infektion (Gruppe B), während die übrigen 16 Patienten (Gruppe C) an den Folgen der Sepsis starben. 11 Patienten, die die Operation komplikationslos überstanden, dienten als Kontrolle (Gruppe A). Im Vergleich zu gesunden Probanden bzw. präoperativen Werten (unterhalb 110 ng/ml) verursachte das operative Trauma in den Gruppen A und B eine Zunahme des E- $\alpha_1$ -PI-Spiegels bis zum 3fachen der Norm (Abb. 4). Die erhöhten präoperativen Werte in Gruppe C hingegen wurden durch 6 Patienten erzielt, die bereits vor dem Eingriff eindeutige Infektionsanzeichen (z. B. eitrige Peritonitis) aufwiesen. Die geringfügige postoperative Abnahme lag wahrscheinlich an der chirurgischen Entfernung des Infektionsherds.

Im Gegensatz zur Gruppe A blieben die E- $\alpha_1$ -PI-Werte in den Gruppen B und C über mehrere Tage nach der Operation deutlich erhöht. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Sepsis wurden jedoch hochsignifikant gestiegene Spiegel der komplexierten Elastase gemessen, entsprechend einer im Durchschnitt bis zur 6- bzw. 10fachen Erhöhung in den Gruppen B und C. Individuelle Spitzenwerte lagen über 2500 ng/ml in beiden Patientenkollektiven. Interessanterweise blieben bei Patienten mit persistierender Sepsis (Gruppe C) die E- $\alpha_1$ -PI-Spiegel bis zum letalen Ausgang stark erhöht, während eine Erholung von der Infektion (Gruppe B) durch eine Abnahme der komplexbundenen Elastase bis zum Normalbereich begleitet war.

**Tabelle 2.** Plasmafaktoren mit hochsignifikanter Korrelation zum Schweregrad einer postoperativen Infektion. Es wurden hochpathologische Werte zu Beginn der Sepsis und präfinal sowie normale Spiegel (= n) bei Überwinden der Infektion gemessen. E- $\alpha_1$ -PI Elastase im Komplex mit  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor,  $\alpha_2M$   $\alpha_2$ -Makroglobulin

Parameter	Sepsis	Genesung	Präfinal
E- $\alpha_1$ -PI-Komplex	↑↑	n	↑↑
Antithrombin III	↓↓	n	↓↓
Faktor XIII	↓↓	n	↓↓
$\alpha_2M$	Konzentration	↓↓	n
	Aktivität	↓↓	n - ↓
			↓↓

Parallel zu den E- $\alpha_1$ -PI-Werten wurden auch die Plasmaspiegel anderer Faktoren gemessen, von denen wir erwarteten, daß sie ein typisches Bild des entzündlichen Stimulus widerspiegeln (Tabelle 2). Die für die Homöostase der Gerinnung lebenswichtigen Faktoren AT III und F XIII – in vitro sehr sensitive Substrate der granulozytären Elastase – zeigten im Vergleich zur komplexierten Elastase ein inverses Muster. Besonderes beim Auftreten einer Sepsis und während des nachfolgenden Sepsisverlaufs wurden Aktivitätsverminderungen dieser Gerinnungsfaktoren nachgewiesen, die neben dem spezifischen Verbrauch auch eine unspezifische Proteolyse durch Elastase und andere granulozytäre Proteininasen wahrscheinlich machen. Für eine exzessive Freisetzung dieser Proteininasen spricht auch die signifikante Verminderung der Hemmaktivität und damit der Verbrauch des  $\alpha_2M$  durch Inhibition der proteolytischen Enzyme im Plasma parallel zur Erhöhung der komplexierten Elastase. Die gemessenen Plasmafaktoren normalisierten sich hingegen wieder bei all denjenigen Patienten, die die Folgen der Infektion schließlich überwandten.

#### *Freisetzung granulozytärer Elastase nach Polytrauma*

Die Freisetzung granulozytärer Elastase in 27 polytraumatisierten Patienten wurde über einen Zeitraum von 100h nach dem Unfallgeschehen verfolgt (Abb. 5). Die Zunahme der komplexierten Elastase bis zur 12. Stunde entsprach erstaunlich genau dem Schweregrad der zugrundeliegenden Verletzungen. Die Schweregradeinteilung in 3 Gruppen erfolgte nach einem klinikinternen Bewertungsschema und berücksichtigte v. a. das Ausmaß des Gewebetraumas und den zu erwartenden Blutverlust. Patienten der Gruppe 1 (leicht verletzt) zeigten im Durchschnitt eine Erhöhung des E- $\alpha_1$ -PI-Komplexes auf das 5fache des Normalbereichs, die Patienten der Gruppe 2 (mittelschwer verletzt) bis auf das 10fache. In der Gruppe 3, bei den Schwerstverletzten also, wurden Spitzenwerte bis zum 20- bis 30fachen der Norm gemessen. Während der weiteren Beobachtungsperiode war eine signifikante Abnahme der Elastasespiegel in Richtung Normalwerte bei allen Patienten zu verzeichnen.

Überraschenderweise konnte keine Korrelation zwischen der Menge an komplexierter Elastase und anderen Plasmafaktoren (wie z. B. AT III, F XIII,  $\alpha_2M$  etc.) festgestellt werden. Dieses im Vergleich zur Sepsis so unterschiedliche Verhalten mag an den z. T. sehr hohen Mengen an transfundiertem Blut bei Polytraumapatienten liegen.

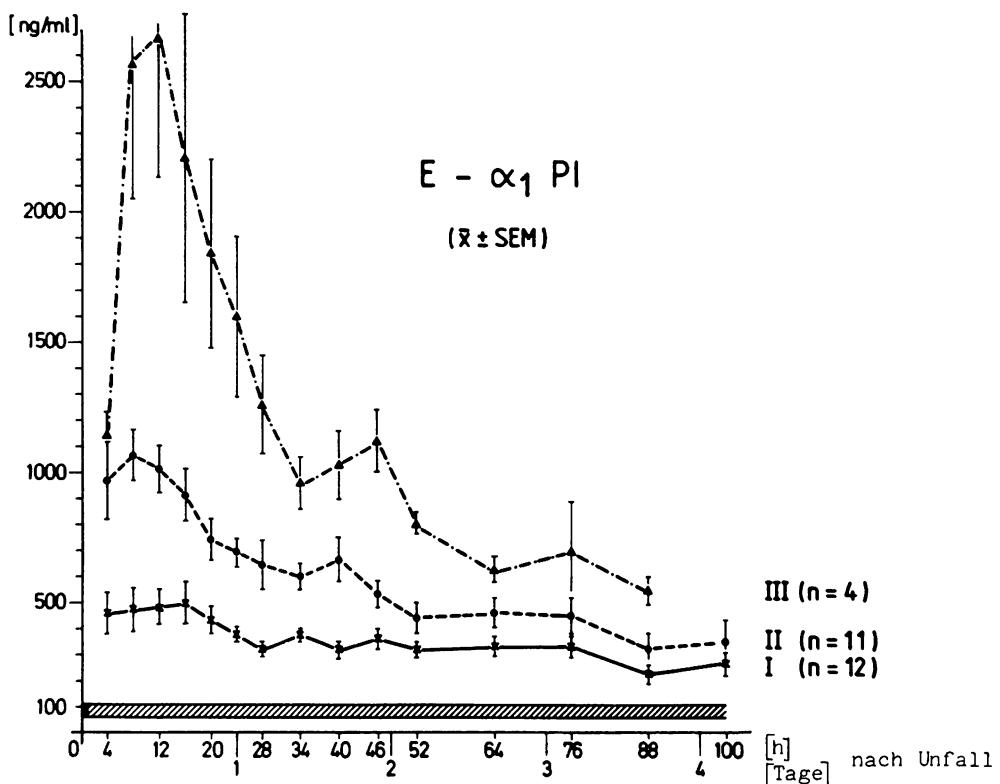
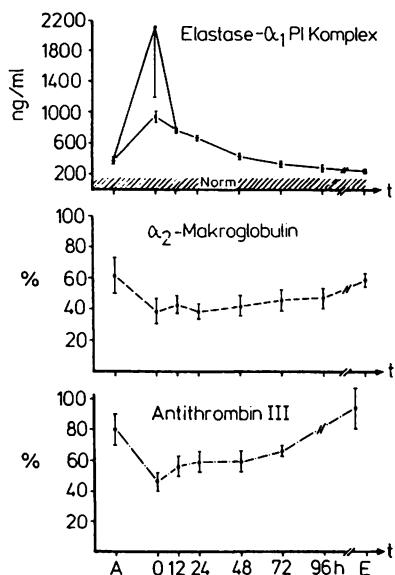


Abb. 5. Plasmaspiegel der mit  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor komplexierten Elastase (E- $\alpha_1$ -PI) bei Patienten nach Polytrauma. Das Gesamtkollektiv ( $n = 27$ ) wurde anhand einer klinikinternen Verletzungsskala in 3 Schweregrade eingeteilt (1 = leicht verletzt; 2 = mittelschwer verletzt; 3 = schwerst verletzt). (Normalbereich von E- $\alpha_1$ -PI: 60–110 ng/ml)

Die Bestimmung der Plasmaaktivitäten AT III,  $\alpha_2$ M etc. in Abhängigkeit von der Lagerungsduer der Blutkonserven ergab nämlich Normalwerte bzw. nur unwesentlich erniedrigte Konzentrationen über einen Zeitraum von 35 Tagen. Aufgrund massiver Bluttransfusionen und relativ langer Halbwertszeiten der untersuchten Blutproteine auch in der Zirkulation dürften die Konzentrationen dieser Faktoren in den Patientenplasmen daher nahezu unbeeinflußt bleiben von der frühen endogenen Freisetzung granulozytärer Proteininasen nach Polytrauma. Da jedoch andererseits der Gehalt an komplexierter Elastase infolge des Zerfalls von Granulozyten während der Lagerung von Blutkonserven beträchtlich ansteigt, könnte eine Zunahme des E- $\alpha_1$ -PI-Komplexes in der frühen Phase nach Polytrauma auch durch Bluttransfusionen verursacht sein. Um dies auszuschließen, haben wir bei 3 mit großen Blutmengen substituierten Patienten die tatsächlich gemessene E- $\alpha_1$ -PI-Konzentration mit einem hypothetischen Spiegel verglichen, der unter Einbeziehung der transfundierten Menge und der bekannten Eliminierungshalbwertszeit des Komplexes (ca. 1h) berechnet wurde. Die mit den Blutkonserven applizierten E- $\alpha_1$ -PI-Mengen zeigten jedoch in keinem Fall einen signifikanten Einfluß auf den Kurvenverlauf des E- $\alpha_1$ -PI-Spiegels im Patientenplasma, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die gemessene komplexierte Elastase in vivo freigesetzt wurde. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß neben der Freisetzung aus körpereigenen Leukozyten auch eine erhebli-



**Abb. 6.** Plasmaspiegel der mit  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor komplexierten Elastase (E- $\alpha_1$ -PI) sowie von  $\alpha_2$ -Makroglobulin und Antithrombin III bei 9 Patienten mit pankreatogenem Schock. Im Mittelwert der unteren E- $\alpha_1$ -PI-Kurve ist 1 Patient mit einer 60fachen Erhöhung des E- $\alpha_1$ -PI-Komplexes zu Beginn der Schockphase nicht miteingeschlossen. A Diagnose der akuten Pankreatitis, O Pankreatogener Schock, gefolgt von einer Erholungsphase, E Entlassung aus der Intensivstation. (Normalbereich von E- $\alpha_1$ -PI: 60–110 ng/ml)

che Menge aus transfundierten Granulozyten in die Zirkulation liberierte wurde. Obwohl bei Polytraumapatienten aus den genannten Gründen ein Verbrauch von humoralen Faktoren systemisch kaum zu belgen ist, haben erste Untersuchungen zum Nachweis von Proteolyseinduzierten Spaltprodukten wie z. B. den Fibrinogenspaltprodukten klar die aktive Beteiligung eines offenbar überschießenden proteolytischen Potentials auch bei diesem Patientenkollektiv bestätigt.

#### *Freisetzung granulozytärer Elastase im pankreatogenen Schock*

In einer weiteren, vorläufigen klinischen Studie wurde der Plasmaspiegel der komplexierten Elastase bei Patienten mit akuter oder akut rezidivierender Pankreatitis untersucht. Bei 9 Patienten, die während des Klinikaufenthalts einen pankreatogenen Schock erlitten, waren die E- $\alpha_1$ -PI-Plasmawerte bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik signifikant erhöht. Sie zeigten bei 8 Patienten während der Manifestierung des Schockgeschehens einen weiteren ausgeprägten Anstieg – im Durchschnitt auf das 10fache der Norm. Bei 1 Patient war zu diesem Zeitpunkt sogar eine Erhöhung auf das 60fache festzustellen, was eine Zunahme im Gesamtkollektiv ( $n = 9$ ) auf das über 20fache des Normalbereichs (Abb. 6) bewirkte. Ähnlich wie bei der Sepsis korrelierte der E- $\alpha_1$ -PI-Spiegel invers mit den Hemmaktivitäten von AT III und  $\alpha_2$ M, d.h. die Freisetzung der granulozytären Elastase war auch hier von einem beträchtlichen Verbrauch an Proteinaseinhibitoren begleitet, der das Resultat einer Dysfunktion der Blutsystemkaskaden ist.

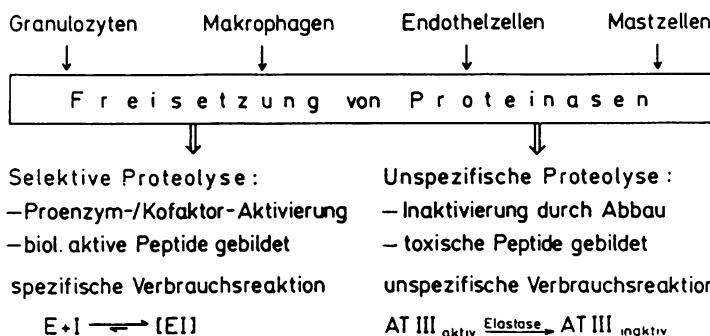


Abb. 7. Proteolytische Prozesse, ausgelöst durch die Freisetzung lysosomaler Proteininasen aus verschiedenen Körperfzellen (*E* Enzym, *I* Inhibitor, *[EI]* Enzym-Inhibitor-Komplex, *AT III* Antithrombin III)

## Schlußbemerkungen

Bei schweren entzündlichen Prozessen wird eine Reihe verschiedener Zellarten (Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Mastzellen etc.) stimuliert oder desintegriert. Hierdurch kommt es zur Freisetzung hochwirksamer lysosomaler Enzyme, wobei den Proteininasen eine ganz besondere pathogenetische Bedeutung zugemessen werden muß (Abb. 7). Studien aus unserem Arbeitskreis und auch von anderen Autoren [4] weisen deutlich darauf hin, daß eine substratunspzifische Proteolyse durch *lysosomale Proteininasen*, durch granulozytäre Elastase, beträchtlich zum Verbrauch von extrazellulären Proteinen beiträgt. Die Menge an komplexierter Elastase ( $E-\alpha_1\text{-PI}$ ) gibt offensichtlich sowohl die Intensität des entzündlichen Stimulus wie auch die Reaktionsfähigkeit der Granulozyten wieder. In den meisten Fällen repräsentiert jedoch die Zunahme des  $E-\alpha_1\text{-PI}$  in der Zirkulation nur das systemische Signal eines lokalen Entzündungsvorganges, wehalb für eine diagnostische Interpretation des  $E-\alpha_1\text{-PI}$ -Gehaltes im Plasma die klinische Situation des Patienten besonders sorgfältig berücksichtigt werden muß. Dessen ungeachtet mußte zur Vermeidung eines deletären endogenen Proteinase/Proteinase-inhibitor-Ungleichgewichtes die frühzeitige Applikation eines geeigneten, exogenen Inhibitors gegen lysosomale Enzyme dringend empfohlen werden.

## Literatur

1. Banda MJ, Clark EJ, Werb Z (1980) Limited proteolysis by macrophage elastase inactivated human  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor. *J Exp Med* 152:1563–1570
2. Beatty K, Bieth J, Travis J (1980) Kinetics of association of serine proteinases with native and oxidized  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor and  $\alpha_1$ -antichymotrypsin. *J Biol Chem* 255:3931–3934
3. Brower MS, Harpel PC (1982) Proteolytic cleavage and inactivation of  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor and C1-inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem* 257:9849–9854
4. Egbring R, Schmidt W, Fuchs G, Havemann K (1977) Demonstration of granulocytic proteases in plasma of patients with acute leukemia and septicemia with coagulation defects. *Blood* 49:219–231
5. Havemann K, Janoff A (eds) (1978) Neutral proteases of human polymorphonuclear leukocytes. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore
6. Jochum M, Lander S, Heimburger N, Fritz H (1981) Effect of human granulocytic elastase on isolated human antithrombin III. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 362:103–112

7. Jochum M, Duswald KH, Hiller E, Fritz H (1983) Plasma levels of human granulocytic elastase- $\alpha_1$ -proteinase inhibitor complex (E- $\alpha_1$ PI) in patients with septicemia and acute leukemia. In: Goldberg DM, Werner M (eds) Selected topics in clinical enzymology. De Gruyter, Berlin, pp 85–100
8. Klebanoff SJ, Clark RA (1978) The neutrophil. Function and clinical disorder. North-Holland Publishing, Amsterdam New York Oxford
9. Matheson NR, Janoff A, Travis J (1982) Enzymatic oxidation of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor in abnormal tissue turnover. *Mol Cell Biochem* 45:65–71
10. Neumann S, Hennrich N, Gunzer G, Lang H (1983) Enzyme-linked immunoassay for human granulocyte elastase/ $\alpha_1$ -proteinase inhibitor complex. In: Goldberg DM, Werner M (eds) Progress in clinical enzymology II. Masson, New York, pp 293–298
11. Travis J, Salvesen GS (1983) Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 52:655–709