

# Der Effekt des Proteininaseninhibitors Aprotinin auf die Freisetzung granulozytärer Proteininasen und Plasmaproteinveränderungen im traumatisch-hämorrhagischen Schock

Marianne Jochum<sup>1</sup>, H. Dittmer<sup>2</sup>, H. Fritz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt München

<sup>2</sup> Unfallchirurgische Abteilung am Städt. Krankenhaus Frankfurt-Höchst

## Zusammenfassung:

An 8 polytraumatisierten Patienten mit definierter Traumaschwere und manifestem traumatischem hämorrhagischem Schock wurde, beginnend 3 Std. nach dem Trauma, der Proteaseninhibitor Aprotinin in hoher Dosierung eingesetzt (1 Mio. KIE/Std. bzw. 0,25 Mio. KIE/Std.). Unter dieser Medikation wurden Aprotinin-Plasmawerte von 110 respektive ca. 40 KIE/ml erzielt. Folgende Parameter wurden neben dem Aprotinin bestimmt: Die PMN-Elastase, Alpha<sub>2</sub>-Makroglobulin, Antithrombin III und Alpha<sub>2</sub>-Plasmininhibitor sowie die globalen Gerinnungswerte Quick und PTT, zusätzlich Prothrombin, Faktor XIII und Plasminogen sowie die Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte und das C-reaktive Protein.

Zum Vergleich in der statistischen Auswertung diente ein Kollektiv polytraumatisierter vergleichbarer Traumaschwere ohne Aprotininmedikation ( $n=11$ ).

Unter der Behandlung mit Aprotinin ergaben sich keine erkennbaren klinischen Komplikationen. Die Aprotininmedikation konnte weder eine wesentliche Verringerung der Elastasefreisetzung aus den PMN-Granulozyten, noch eine signifikante Veränderung der Plasmawerte der anderen gemessenen Parameter bewirken mit Ausnahme des Faktors XIII, wo geringe Veränderungen feststellbar waren. Im Aprotininkollektiv kam es zu einer hochsignifikant höheren Bildung des CRP. Die Bildung von Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukten wurde weitgehend unterdrückt, während sie im Kontrollkollektiv im hohen Maße nachweisbar war.

## Schlüsselwörter:

Traumatischer Schock – Aprotinin – Proteasen – Gerinnungssystem – Fibrinolyse

## Summary:

8 polytrauma-patients with a defined severity of trauma, who had suffered from traumatic shock were administered highdose aprotinin ( $10^6$  KIU/h resp.  $0.25 \times 10^6$  KIU/h). This medication led to aprotinin plasma-levels of 110 respectively 40 KIU/ml. The parameters determined were: PMN-elastase, alpha<sub>2</sub>-macroglobulin, antithrombin III, alpha<sub>2</sub>-plasmininhibitor, Quick and partial thromboplastin-time as coagulation parameters, as well as prothrombin, factor XIII and plasminogen, in addition fibrin/fibrinogen degradation products and the C-reactive protein.

For statistical evaluation a second group of 11 polytrauma-patients was investigated with comparable trauma severity, but without aprotinin-treatment.

The aprotinin-treatment did not cause any clinical complications. There was neither a significant decrease in the release of elastase from PMN-granulocytes, nor a significant change of plasma-levels of the other parameters determined, with exception of factor XIII with slight, but discernible changes. The aprotinin-group showed a significant higher production of CRP. The formation of fibrin/fibrinogen degradation products was largely inhibited whereas they were found in large amounts in the control-group.

Keywords: Traumatic shock – Aprotinin – Proteases – Clotting system – Fibrinolysis

## Einleitung

Das Auftreten eines traumatisch-hämorrhagischen Schocks ist mit schweren Störungen der plasmatischen proteolytischen Enzymsysteme Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement- und Kallikrein-Kinin-System verbunden (1, 2, 7, 33). Das Ausmaß dieser Entgleisungen trägt wesentlich zum Krankheitsverlauf und zur Sterblichkeit nach schweren Unfällen bei (1, 2). Darüberhinaus konnte kürzlich auch eine von der Traumaschwere abhängige Freisetzung lysosomaler Proteininasen aus polymorphker-

nigen (PMN-)Granulozyten am Beispiel der Elastase nachgewiesen werden (5–7). Da eine Beteiligung dieser granulozytären Proteininasen bei der Entstehung von schweren Schockfolgen, insbesondere des Lungen- und Multiorganversagens, von mehreren Autoren postuliert wird (4, 8, 12, 16, 18, 22, 25, 26, 28, 36), war es Ziel der vorliegenden Untersuchungen zu zeigen, ob durch die Applikation eines Proteininaseninhibitors eine Verminderung der Elastasefreisetzung bzw. eine Verringerung des Verbrauchs an Plasmafaktoren nach einem traumatisch-hämorrhagischen Schock erreicht werden kann.

Der einzige derzeit in der Klinik einsetzbare und in ausreichender Menge zur Verfügung stehende polyvalente Proteinaseinhibitor ist das Aprotinin. Dieser aus Rinderorganen isolierte Hemmstoff stellt einen potenteren Inhibitor für humanes Trypsin, Plasmin und Gewebe-Kallikrein dar (13). Weniger effektiv wird humanes Plasma-Kallikrein gehemmt; die Inaktivierung der lysosomalen PMN-Proteinasen Elastase und Cathepsin G hingegen erfordert eine so hohe Inhibitordosis, daß eine Komplexierung dieser Enzyme unter klinischen Bedingungen kaum erreicht werden kann (13). Da sich nach neueren Untersuchungen aber Plasma-Kallikrein (38) und der Faktor XIIa (39) als potente Stimulatoren für die Freisetzung granulozytärer Proteinasen erwiesen haben, könnte Aprotinin über den Einfluß auf die auslösenden Faktoren der Gerinnungskaskade nicht nur eine überschießende Aktivierung dieses Systems verhindern, sondern auch eine Verminderung der Proteinaseausschüttung aus PMN-Granulozyten bewirken.

Bisher wurde Aprotinin vor allem zur Verhinderung bzw. Behandlung der Hyperfibrinolyse im Schock empfohlen (3, 9, 10, 18, 35) und auch bereits in mehreren klinischen und tierexperimentellen Studien eingesetzt (3, 18, 27, 34, 37). Ein therapeutischer Effekt war jedoch nicht immer zweifelsfrei erkennbar. Eine wesentliche Ursache dafür dürfte in einer zu niedrigen Dosierung aufgrund des mangelnden Nachweises der in der Zirkulation und im Gewebe tatsächlich auftretenden Inhibitoraktivität zu suchen sein. In dieser Studie sollte daher erstmals unter einer hochdosierten Aprotininmedikation mit laufender Bestimmung der plasmatischen Aprotininspiegel der Effekt des Inhibitors beim traumatisch-hämorrhagischen Schock anhand biochemischer Parameter objektiviert werden. Teilergebnisse dieser Untersuchungen wurden bereits veröffentlicht (20, 21).

## Untersuchungsgut und Methodik

### *Patienten*

Die Inhibitortherapie und alle damit im Zusammenhang stehenden Untersuchungen wurden von Januar bis Dezember 1983 an 8 polytraumatisierten Patienten im Klinikum München-Großhadern vorgenommen. Für die Aufnahme in die Studie galten folgende prospektiv festgelegte Kriterien:

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

Das Durchschnittsalter der 5 Männer und 3 Frauen betrug ca. 30 Jahre. Die Definition der Traumaschwere erfolgte nach dem von Schmit-Neuerburg angegebenen Bewer-

tungskatalog für Polytraumatierte (6), als dessen Bemessungsgrundlage vor allem das Weichteiltrauma und der Blutverlust gelten. Hiernach ergab sich eine mittlere Traumaschwere von 10,3 ( $\pm 3,0$ ) Punkten.

Zu Vergleichszwecken wurde diesem Patientenkollektiv eine Gruppe nicht mit Aprotinin behandelter Patienten mit ähnlicher Traumaschwere aus einer unmittelbar vorgegangenen, unter identischen Studienbedingungen durchgeföhrten Untersuchung (7) gegenübergestellt. Hier handelte es sich um 11 Patienten mit einer durchschnittlichen Traumaschwere von 9,6 Punkten. Beide Patientenkollektive unterschieden sich somit hinsichtlich der Verletzungsschwere nicht signifikant voneinander. Dies galt auch unter Zugrundelegung des von Tscherne und Oestern angegebenen PTS-Punkteschlüssels für Polytraumatierte (30). Hier betrug die mittlere Traumaschwere für das Aprotininkollektiv 37 Punkte und 33 Punkte für das Kontrollkollektiv.

Eine ausführliche Darstellung der individuellen Diagnosen, Verletzungsschwere und Komplikationen sowie der chirurgischen Interventionen kann für beide Patientengruppen der Habilitationsschrift von H. Dittmer (5) entnommen werden.

### *Aprotininmedikation und Probennahme*

Aufgrund theoretischer Überlegungen (11, 13, 31) wurde die Dosierung des Aprotinins (Trasylol®, Bayer AG, Leverkusen) so gewählt, daß Plasmaspiegel des Inhibitors zu erwarten waren, die in ihrer Hemmaktivität in etwa der des körpereigenen  $\alpha_2$ -Plasmininhibititors (ca. 1  $\mu\text{mol}/\text{l}$ ) entsprechen. Das erforderte Inhibitormengen, die in dieser Höhe bisher bei Schwerverletzten noch nicht verabreicht worden waren:

In den ersten 30 Min. wurden 1,5 Millionen KIE (Kallikrein-Inhibitor-Einheiten) Aprotinin kontinuierlich appliziert, von der 31. Min. bis zum Ende der 6. Std. 1 Million KIE/Std., danach bis zum Ende der 36. Std. 250000 KIE/Std. Um einen gleichmäßigen Wirkspiegel zu erzielen, erfolgte die Applikation mit Hilfe eines Perfusors.

Allen Patienten wurde möglichst umgehend nach Aufnahme in die Klinik zentralvenöses Blut zur 1. Untersuchung entnommen. Unmittelbar anschließend wurde die kontinuierliche Aprotinininfusion gestartet (im Durchschnitt etwa 3 Std. nach Eintritt des Traumas). Weitere Blutentnahmen erfolgten zunächst nach 0,5, 1, 3, 6, 9 und 12 Std., dann im 6ständigen Abstand bis zur 52. Std. und von da an bis zum Ende der Beobachtungszeit (ca. 100 Std.) nur noch in 12ständigen Intervallen. Das Blut wurde sofort im Verhältnis 1:10 mit 3,8%igem Natriumcitrat versetzt, zentrifugiert und das Plasma bei  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Bestimmung aufbewahrt.

### *Untersuchungsmethoden*

Zur Quantifizierung des Aprotininspiegels wurde eine von Jochum et al. ausgearbeitete Methode verwendet, die auf der Inhibition des Gewebe-Kallikreins durch Aprotinin beruht (20):

Die „Aprotinin-haltige, säurebehandelte Plasmaprobe wird mit Gewebe-Kallikrein (Bayer AG, Leverkusen) im Überschuß inkubiert. Die noch verbleibende Kallikreinaktivität wird mittels des chromogenen Peptidsubstrates S-2266 (Deutsche Kabi, München) quantitativ bestimmt. Da Aprotinin und Kallikrein einen äquimolaren Komplex miteinander bilden, entspricht die Differenz zwischen

dem ursprünglich eingesetzten und dem nach Aprotinin-zugabe bestimmten Gewebe-Kallikrein der Menge des Aprotinins im Ansatz.

Die Konzentration der PMN-Elastase im Plasma wurde mit einem Testkit der Firma E. Merck, Darmstadt, bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen Enzym-Immunoassay, der nur den Anteil des Enzyms im Elastase  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitorkomplex (E- $\alpha_1$ PI) mißt. Da rund 90% der in das Plasma freigesetzten Elastase in Form dieses Komplexes zirkulieren, gibt die Messung des E- $\alpha_1$ PI-Komplexes hinreichend Aufschluß über das Maß der PMN-Elastaseausschüttung. Als Normalwert an komplexierter Elastase werden etwa 80–130 ng/ml angegeben (8, 29).

Die inhibitorische Aktivität von  $\alpha_2$ -Makroglobulin ( $\alpha_2$ M) gegenüber Trypsin wurde nach einer Modifikation der Methode von Ganroth (14) mittels des  $\alpha_2$ M-Farbtestes der Firma Boehringer, Mannheim, gemessen. Der Normbereich des polyvalenten Inhibitors im Plasma wird vom Hersteller der Testkombination mit 130–310 mg% (mg/dl) angegeben.

Für die Bestimmung der funktionellen Integrität der Hemmstoffe Antithrombin III (AT III) und  $\alpha_2$ -Plasmininhibitor ( $\alpha_2$ PI) wurden die chromogenen Peptidsubstrate S-2238 (Thrombinsubstrat) und S-2251 (Plasminsubstrat) der Firma Deutsche Kabi, München, verwendet. Als Normbereiche wurden 75–115% (AT III) bzw. 80–110% ( $\alpha_2$ PI) der Hemmaktivität eines Plasmapools gesunder Spender ermittelt.

Die globalen Gerinnungswerte Quick und partielle Thromboplastinzeit (PTT) wurden nach den in einem klinisch-chemischen Routine-labor üblichen Verfahren bestimmt.

Prothrombin wurde mit Hilfe des Prothrombin-Farbtestes der Firma Boehringer, Mannheim, quantifiziert. Der Normbereich liegt bei 80–125% der Aktivität eines Plasmapools gesunder Spender.

Die immunologisch faßbaren Konzentrationen der Faktor XIII-Untereinheiten A und S wurden unter Verwendung monospezifischer Antiseren (Clotimmun Faktor XIII A bzw. XIII S; Behringwerke, Marburg) durch Rocket-Immunelektrophorese nach Laurell (23) ermittelt. Die Konzentrationsangaben erfolgen in Prozent eines Normalplasmapools (Deutsche Kabi, München); Normbereichswerte liegen nicht vor.

Plasminogen wurde nach Streptokinase-induzierter Umwandlung in Plasmin mittels des chromogenen Peptidsubstrates S-2251 (Deutsche Kabi, München) gemessen. Das Plasma gesunder Spender enthält durchschnittlich 21 mg Plasminogen/dl (entsprechend 100%).

Die Fibrin- bzw. Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP) D und E wurden in der Rocket-Immunelektrophorese nach Laurell (23) erfaßt. Die entsprechenden Antiseren Clotimmun FSP-D bzw. FSP-E wurden von den Behringwerken, Marburg, bezogen; die Erstellung der Eichkurven erfolgte durch Verdünnen von FSP-D- und FSP-E-Standardseren der gleichen Firma. Da Fibrinogen ebenfalls mit den genannten Antiseren reagiert, wurden die Plasmaproben durch Recalcifizierung in Serum umgewandelt und das entstandene Fibrin abzentrifugiert. Hierbei werden jedoch die bereits vorhandenen größeren Fibrinogen-Spaltprodukte X und Y nicht vollständig entfernt, so daß eine exakte Quantifizierung der kleineren Bruchstücke D und E mittels der anschließenden Rocket-Technik oft nicht möglich ist. Der Auswertung wurde daher eine semiquan-

titative Stufenskala in Anlehnung an die Verdünnungsstufen der Standardseren mit bekannter D- bzw. E-Konzentration zugrunde gelegt:

- 0 = 0– 10 µg/ml
- + 1 = 11– 30 µg/ml
- + 2 = 31– 80 µg/ml
- + 3 = 81–120 µg/ml
- + 4 = >120 µg/ml.

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

Die Bestimmung der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Plasma erfolgte mittels radialer Immunodiffusion nach Mancini (24). Hierzu fanden die standardisierten LC-Partigenplatten der Firma Behringwerke, Marburg, Verwendung. Die Meßwerte werden in mg% angegeben.

### Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse wurde nach dem Student-t-Test für nicht-gepaarte Stichproben vorgenommen; p-Werte unter 0,05 wurden als signifikant erachtet. Zusätzlich zu den Mittelwerten ( $\bar{x}$ ) ist nachfolgend auch die Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm$  SEM) angegeben.

## Ergebnisse

### Aprotinin

Die erste Bestimmung erfolgte 30 Min. nach Therapiebeginn. Während dieser Zeit waren in Form einer Kurzinfusion  $1.5 \times 10^6$  KIE Aprotinin infundiert worden, woraus ein mittlerer Inhibitorspiegel von  $\bar{x} = 136 (\pm 19)$  KIE/ml resultierte (Abb. 1). Weitere Abnahmen erfolgten nach 1, 3 und 6 Std. Während dieser Zeit ließ sich unter einer Zufuhr von  $1 \times 10^6$  KIE/Std. ein Aprotininspiegel in der Größenordnung von 110 KIE/ml aufrechterhalten. Nach der 6. Std. wurden für die folgenden 30 Std. 250 000 KIE/

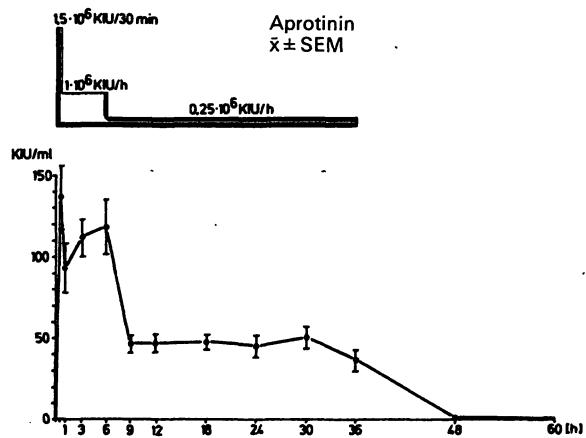


Abb. 1: Dosierungsschema und erzielte Plasmaspiegel an Aprotinin in einem Kollektiv von 8 polytraumatisierten Patienten. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm$  SEM). Abszisse: Zeit nach Therapiebeginn in Stunden; Ordinate: Aprotininkonzentration in KIU (Kallikrein Inhibitor Units) pro ml Plasma

Std. infundiert. Der Aprotinininspiegel wurde dadurch auf 40–50 KIE/ml (ca. 1  $\mu\text{mol/l}$ ) abgesenkt. Bereits 6 Std. nach Beendigung der Therapie war bei den meisten Plasmaproben keine inhibitorisch bedeutsame Menge an Aprotinin mehr faßbar (untere Nachweisgrenze des verwendeten Tests: 20 KIE/ml).

Komplikationen oder Nebenwirkungen, die auf das Medikament hätten zurückgeführt werden können, wurden nicht beobachtet. Allerdings konnte auch bei einem der schwerverletzten Patienten ein isoliertes Leber- und Pankreasversagen, bei einem anderen ein isoliertes Lungenversagen durch die Inhibitorgabe nicht verhindert werden. Beide Komplikationen wurden in wenigen Tagen überwunden. Eine 77jährige polytraumatisierte Patientin verstarb am verletzungsbedingten Mehrorganversagen.

#### PMN-Elastase

Die bei den Polytraumatisierten mit Aprotininmedikation 4 Std. nach dem Trauma gemessenen mittleren Elastasespiegel von 780 ng/ml und von über 1000 ng/ml nach 12 Std. (Abb.2) entsprachen den am Kontrollkollektiv erhobenen Befunden (5–7) und korrelierten ebenso wie bei diesem signifikant mit der Verletzungsschwere (7). Danach trat ein langsamer Abfall des Spiegels auf Werte um 400 ng/ml bis zur 100. Std. ein.

Zu keinem Zeitpunkt war ein Einfluß der Aprotininmedikation auf die Menge der freigesetzten Elastase erkennbar (Abb.2).

#### Proteinaseinhibitoren

$\alpha_2$ -Makroglobulin: Für das verwendete Testsystem wird die untere Grenze des Normalbereiches mit 130 mg/dl  $\alpha_2$ M angegeben. Darauf bezogen war der Mittelwert nach 4 Std. mit 100 mg/dl für beide Patientengruppen deutlich

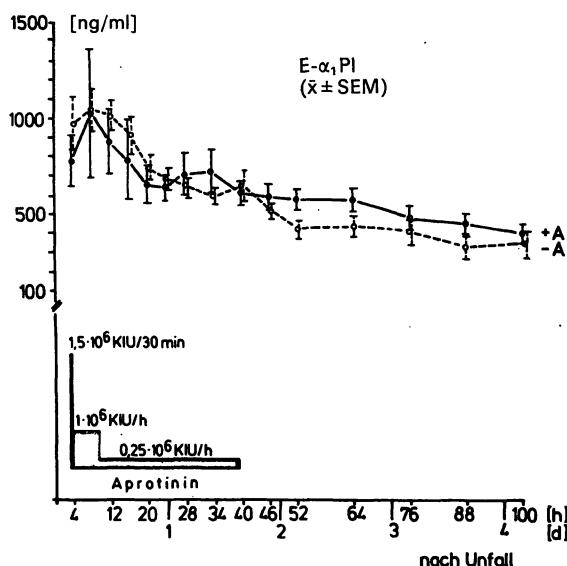


Abb. 2: Plasmaspiegel der granulozytären Elastase im Komplex mit  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor (E- $\alpha_1$ PI) in Patientenkollektiven mit ( $n = 8$ ; —) und ohne ( $n = 11$ ; - - -) Aprotininmedikation. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm \text{SEM}$ ). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen; Ordinate: Elastasekonzentration in ng/ml. Zusätzlich ist das Dosierungsschema für Aprotinin dargestellt (vgl. Abb. 1)

erniedrigt. Nach 8 Std. lagen die durchschnittlichen Konzentrationen bei 112 bzw. 125 mg/dl. Sie erhöhten sich dann bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes auf ein Niveau von 120–135 mg/dl (Abb.3a).

Antithrombin III: Kurz nach dem Trauma war für AT III ein Aktivitätsabfall auf 55% der Norm zu verzeichnen. Über den gesamten weiteren Verlauf wurden deutlich erniedrigte Werte zwischen 70 und 80% der Norm gemessen (Abb.3b).

Ein Einfluß der Aprotininmedikation war weder auf die inhibitorische Aktivität von  $\alpha_2$ M noch auf die von AT III erkennbar (Abb.3).

$\alpha_2$ -Plasmininhibitor: Bei der Bestimmung von  $\alpha_2$ PI mit Hilfe eines Plasmin-spezifischen chromogenen Peptidsubstrates wird die gesamte Plasminhemmkapazität der Probe erfaßt. Da Aprotinin bekanntermaßen auch einen sehr guten Plasmininhibitor darstellt (13), wurde mit dem verwendeten Testsystem die Summe aus dem endogenen  $\alpha_2$ PI und dem therapeutisch verabreichten Hemmstoff gemessen. In Abb.4 sind daher zu Vergleichszwecken aufgetragen:

1. die  $\alpha_2$ PI-Spiegel des Aprotinin-freien Vergleichskollektivs,

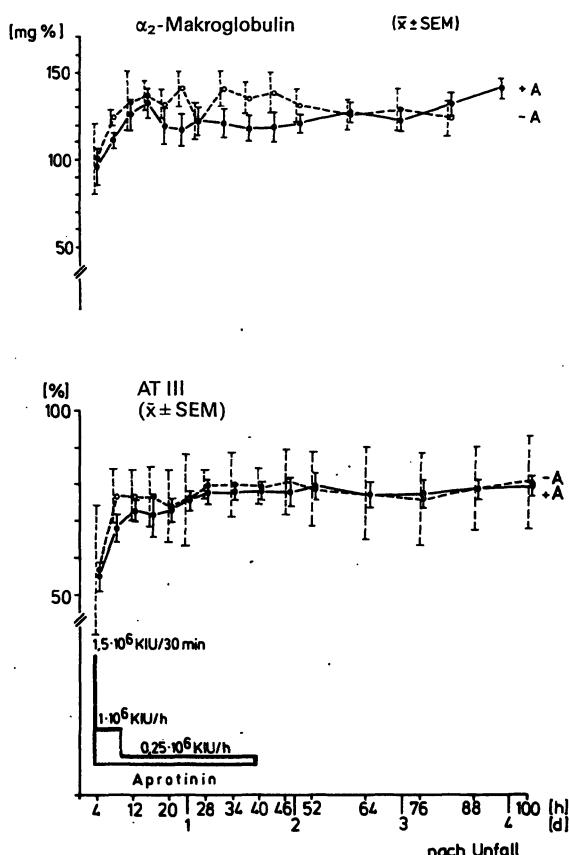


Abb. 3: Plasmaspiegel an  $\alpha_2$ -Makroglobulin (a) und Antithrombin III (b) in Patientenkollektiven mit ( $n = 8$ ; —) und ohne ( $n = 11$ ; - - -) Aprotininmedikation. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm \text{SEM}$ ). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen; Ordinate: Inhibitorkaktivitäten in mg/dl (a) bzw. % der Norm (b). Zusätzlich ist das Dosierungsschema für Aprotinin dargestellt (vgl. Abb. 1)

2. die mittels des Aprotinin-spezifischen Assays ermittelten Hemmstoffspiegel des Therapiekollektivs (dabei wird  $\alpha_2$ PI durch Säurebehandlung denaturiert),

3. die gesamte Plasminhemmkapazität ( $\alpha_2$ PI + Aprotinin) des Aprotininkollektivs.

Beim Aprotinin-freien Vergleichskollektiv stieg die initial niedrige Hemmkapazität des  $\alpha_2$ PI von 0,6  $\mu\text{mol/l}$  stetig an und verblieb bis gegen Ende des Beobachtungszeitraumes auf einem Normalpegel von ca. 1  $\mu\text{mol/l}$ .

In der mit Aprotinin behandelten Patientengruppe entsprach die Plasminhemmkapazität in den ersten 6 Std. nach Beginn der Inhibitortherapie im Mittel etwa 2,6–2,1  $\mu\text{mol/l}$  eines hemmaktiven Plasmininhibitors. Danach fiel der Wert auf ein konstantes Niveau von ca. 1,6  $\mu\text{mol/l}$  ab und verblieb auf diesem Level auch noch nach Absetzen der Aprotininmedikation.

#### Gerinnungsfaktoren

**Quickwert und PTT:** Der Quickwert als globaler Gerinnungsparameter war in den ersten 12 Std. bei beiden Patientengruppen deutlich auf Werte um 50% erniedrigt. Danach setzte eine langsame Erholung ein. Bemerkenswerterweise zeigte die angewandte Aprotininmedikation nur einen relativ geringen Einfluß auf den Quickwert: Auch während der Zeit der Aprotininhochdosierung betrug die Differenz zur Kontrollgruppe nur wenig mehr als 10% (Abb. 5a). Bei der PTT (Abb. 5b) kam es unter der Inhibitortherapie zwischen 8 und 12 Std. nach dem Trauma zu einer deutlichen Verlängerung auf durchschnittlich 50 Sek. gegenüber 35 Sek. in der Kontrollgruppe. Diese Differenz verringerte sich bis zur 20. Std. auf 5 Sek., so daß entsprechend dem hier niedrigeren Aprotininspiegel nur noch eine mäßige Verzögerung der Gerinnung zu beobachten war.

**Prothrombin:** Die initialen Spiegel von etwa 50% der Norm stiegen sowohl bei der Aprotiningruppe als auch beim Kontrollkollektiv bis zur 42. Std. nach dem Trauma kontinuierlich auf subnormale Werte. Die Normalisierungstendenz hielt bei der Aprotiningruppe weiter an,

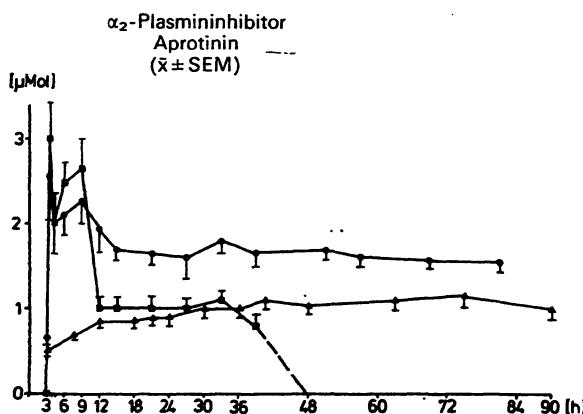


Abb. 4: Plasminhemmkapazität im Plasma von Patienten mit ( $n = 8$ ) und ohne ( $n = 11$ ) Aprotininmedikation. Dargestellt sind die Aprotininaktivität (■—■) und die Summe aus Aprotinin +  $\alpha_2$ -Plasmininhibitoraktivität (●—●) für das Therapiekollektiv sowie die  $\alpha_2$ -Plasmininhibitoraktivität der Kontrollgruppe (▲—▲). Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte ( $\pm \text{SEM}$ ). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden; Ordinate: Inhibitorschiegel in  $\mu\text{mol/l}$ .

während beim Kontrollkollektiv nach 42 Std. eine allmähliche leichte Abnahme zu verzeichnen war (Abb. 5c).

**Faktor XIII:** Beim F XIII wurden die Untereinheit A (der enzymatisch aktive Anteil) und die Untereinheit S (das Schutz- und Transportprotein) getrennt bestimmt. Beide Untereinheiten kommen normalerweise in äquimolaren Mengen im Plasma vor. In der Aprotiningruppe waren für die Untereinheit S die Spiegel initial auf ca. 60% im Mittel erniedrigt; sie stiegen danach innerhalb von 3 Tagen kon-

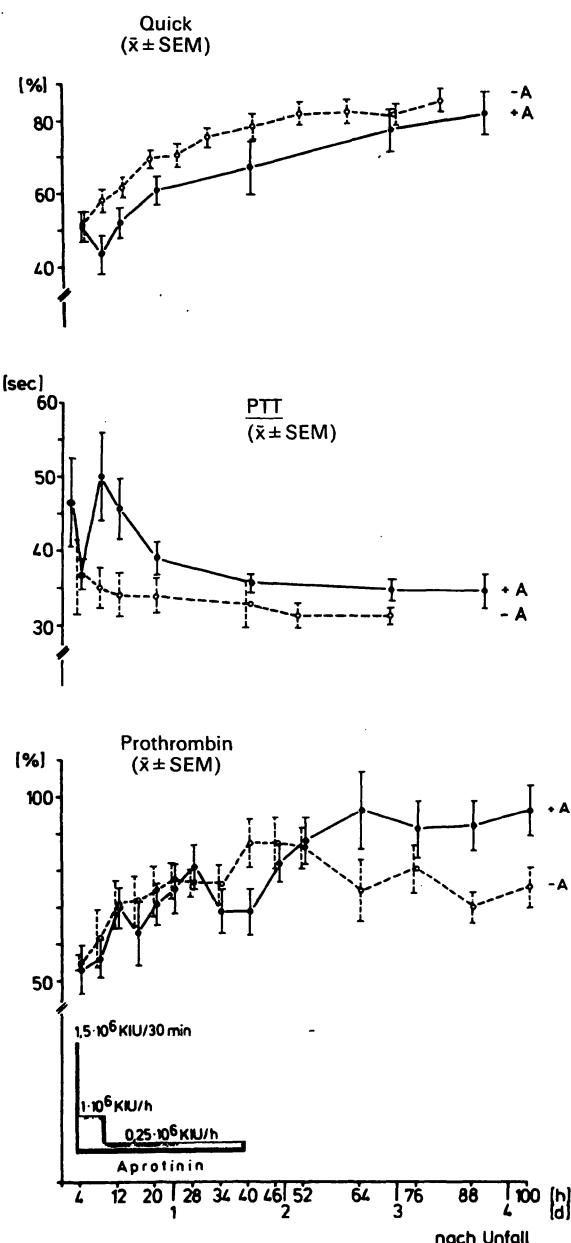


Abb. 5: Plasmaspiegel von Quickwert (a), partieller Thromboplastinzeit (PTT; b) und Prothrombin (c) in Patientenkollektiven mit ( $n = 8$ ; —) und ohne ( $n = 11$ ; ---) Aprotininmedikation. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm \text{SEM}$ ). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen; Ordinate: Quickwert und Prothrombinaktivität in % der Norm (a; c) und PTT in Sekunden (b). Zusätzlich ist das Dosierungsschema für Aprotinin dargestellt (vgl. Abb. 1).

tinuierlich zur Norm an. Die Spiegel der Untereinheit A dagegen lagen während der gesamten Untersuchungsperiode auffallend tief: Sie nahmen von ca. 40% des Normwertes zu Beginn auf nur 60% nach 28 Std. zu und fielen danach wieder kontinuierlich bis etwa auf den Ausgangswert ab (Abb. 6a). Beim Kontrollkollektiv lagen bis zu 42 Std. nach dem Trauma, d.h. bis zur Beendigung der Aprotinininfusion im Therapiekollektiv, die Spiegel beider Untereinheiten bis zu 20% über denen der Aprotiningruppe (Abb. 6b, c). Die Untereinheit S tendierte dann jedoch im Therapiekollektiv in der Folge zu höheren Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollpatienten (Abb. 6c). Die zu beobachtende Normalisierung der Untereinheit S bei weiterhin deutlich erniedrigten Werten der Untereinheit A weist auf einen permanenten Verbrauch letzterer durch Aktivierung der Gerinnungskaskade hin.

#### Fibrinolysefaktoren

**Plasminogen:** Bei der verwendeten Bestimmungsmethode wird Plasminogen zu Plasmin aktiviert, dessen enzymatische Aktivität mittels eines spezifischen chromogenen Peptidsubstrates gemessen wird. In Anwesenheit von Aprotinin wird jedoch entsprechend der in der Plasmaprobe vorliegenden Hemmstoffmenge Plasmin inhibiert, so daß falsch-niedrige Plasminogenspiegel resultieren. Unter der Aprotininmedikation konnte daher diese Bestimmungsmethode nicht zur Quantifizierung des Plasminogens herangezogen werden. Ab der 6. Std. nach Absetzen des exogenen Inhibitors waren jedoch wieder subnormale Spiegel mit ansteigender Tendenz (bis zu 80% der Norm gegen Ende der Beobachtungsphase) nachzuweisen (keine Abb.). Diese Ergebnisse entsprachen den am Vergleichskollektiv ohne Inhibitortherapie erhobenen Befunden (7).

**Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP):** Sämtliche 120 Serumproben von Patienten mit Aprotininmedikation wurden auf das Vorhandensein von FSP untersucht. Wie unter „Untersuchungsmethoden“ ausgeführt, konnte das Ergebnis der Rocket-Immunelektrophorese aus methodischen Gründen nur semiquantitativ in Mengenstufen von 0 bis +4 angegeben werden. Lediglich in 41 der 120 Proben (34%) waren FSP nachweisbar, in 29 dieser Proben (24%) nur in geringen Mengen (+1 = 11–30 µg/ml).

In Tab. 1 sind die Ergebnisse für die Patientenkollektive mit und ohne Aprotininmedikation einander gegenübergestellt:

Tab. 1: Fibrinogen-Spaltprodukte im Serum polytraumatisierter Patienten unter Aprotininbehandlung im Vergleich zu einem Kollektiv ohne Aprotininmedikation

FSP (µg/ml)	Stufen-skala	Aprotinin-kollektiv %	Vergleichskollektiv %
≤10	0	66	23
11–30	+ 1	24	34
31–80	+ 2	3	9
81–120	+ 3	2	28
>120	+ 4	5	6

Hierbei wird deutlich, daß die Zahl der negativen Proben ohne nachweisbare FSP unter Aprotininmedikation von 23% auf 66%, d.h. auf das 3fache angestiegen war. Die Zahl der einfach-positiven Proben war dagegen von 34% auf 24%, die der dreifach-positiven Proben von 28% auf 2% gesunken. Unter der gewählten Aprotinindosierung

kam es also zu einer drastischen Reduzierung der FSP-Bildung.

#### C-reaktives Protein

Beim CRP war unter der Aprotininmedikation ab der 8. Std. nach Trauma ein steiler Anstieg der Mittelwerte von 1 mg/dl auf ca. 14 mg/dl zu verzeichnen. Die Plasmaspiegel erreichten etwa nach 36 Std. ihr Maximum und sanken bis zum 3. Tag auf ein Niveau von 7 mg/dl ab. Dieser Wert blieb dann bis zum Ende der Untersuchung erhalten. Im Aprotinin-freien Kollektiv lagen die maximal meßbaren Spiegel nur bei 7 mg/dl (Abb. 7).

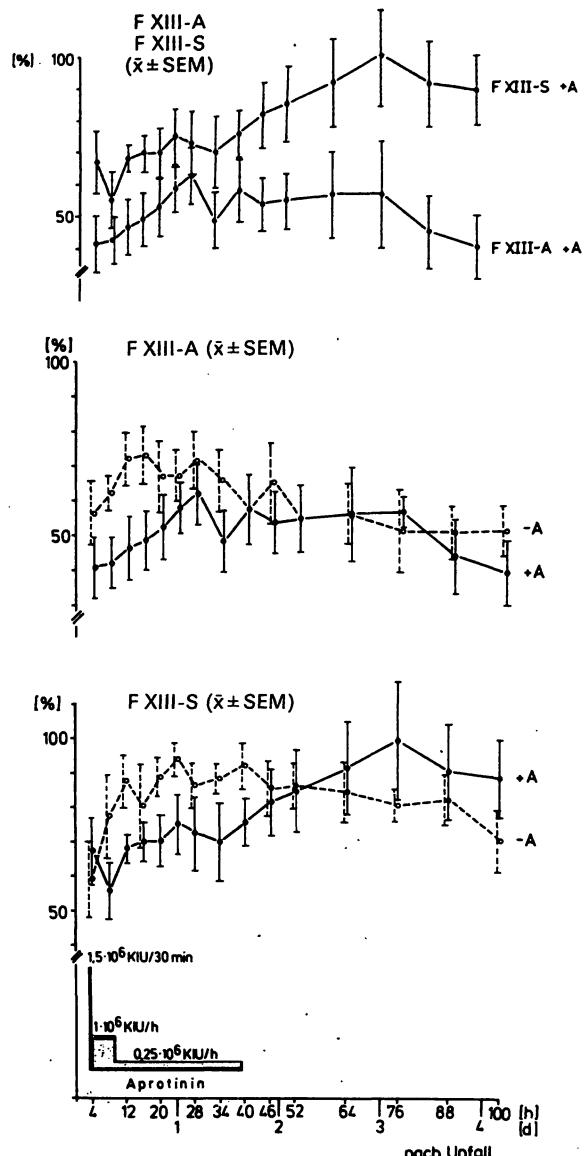


Abb. 6: Plasmaspiegel der Faktor XIII-Untereinheiten A und S in Patientenkollektiven mit ( $n = 8$ ; —) und ohne ( $n = 11$ ; ----) Aprotininmedikation. In (a) sind beide Untereinheiten der Therapiegruppe gemeinsam dargestellt; in (b) bzw. (c) sind diese Faktoren getrennt für den Vergleich mit und ohne Inhibitortherapie wiedergegeben. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm$  SEM). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen; Ordinate: immunologische Konzentrationen in % der Norm. Zusätzlich ist das Dosierungsschema für Aprotinin dargestellt (vgl. Abb. 1)

# HémoLine® Performance

Das Blutkultursystem für alle Fälle

Sie wollen nur „Routinekeime“ isolieren?  
Dann lesen Sie nicht weiter!

Sie wollen eine mikrobiologische Abklärung  
auch bei anspruchsvollen Häm.-Keimen?

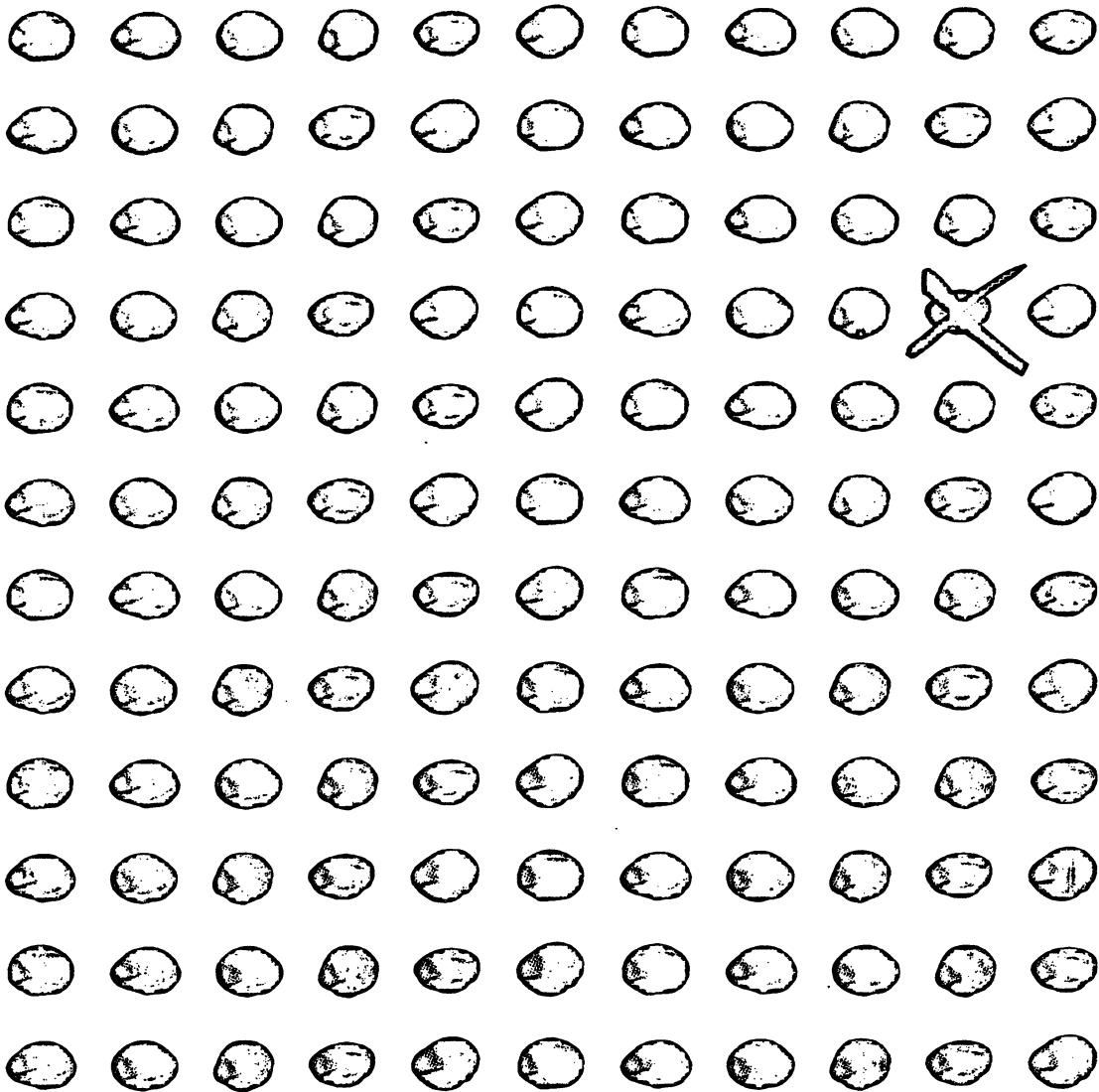
Wir zeigen Ihnen die Lösung:

HémoLine®  
superior performance

bioMérieux GmbH  
Kultivier- und Reagenzien  
D-7201 Weimar, 3  
D-7400 Tübingen  
(07022) 43 035 - FS 7267

bioMérieux

# Einer ist HTLV-III-positiv.



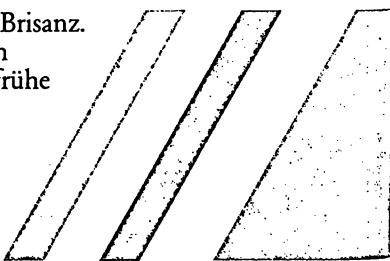
## Du Pont sagt Ihnen, welcher.

Die Erkennung von HTLV-III-kontaminiertem Blut ist heute von höchster Brisanz.

Der Du Pont HTLV-III/LAV-ELISA weist zuverlässig positive Blutproben nach. Seine Überlegenheit zeigt sich nicht nur in der Sensitivität – schon eine frühe Serokonversion wird erfaßt – sondern auch in der Spezifität.

Vergleichsuntersuchungen mit den gängigsten Methoden zeigen, daß der Du Pont HTLV-III/LAV-ELISA bei gleichen Blutproben bereits 3 Wochen bis zu 2 Monaten früher als die anderen zuverlässig die Antikörper gegen das Virus nachweist.

Weitere Informationen über diesen und andere virologische Teste senden wir Ihnen gerne zu. Unser Produktprogramm umfaßt unter anderem Epstein Barr ELISA und -Immunofluoreszenz Teste, HTLV-I-ELISA, Western Blot für HTLV-III/LAV und HTLV-I, HTLV-III Antigennachweis und monoklonale Antikörper. Schreiben Sie an Du Pont de Nemours (Deutschland) GmbH, Produktbereich Spezialdiagnostik, Dieselstr. 18, D-6350 Bad Nauheim 1 (Tel. 06032/306-0).



**DU PONT**

## Diskussion

Bis zum Beginn dieser Untersuchung lagen nur wenige Erkenntnisse hinsichtlich der Spiegel lysosomaler Enzyme unter Aprotinintherapie vor: Horpacsy und Schnells haben 1973 im Plasma und 1980 im Nierengewebe u.a. saure Phosphatase,  $\beta$ -Glucuronidase und Arylsulfatase beim Entblutungsschock unter Trasylolmedikation gemessen. Sie fanden im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte (18). Über die bisher einzige Bestimmung einer Proteinase unter Aprotininmedikation berichteten Araki und Lefer (3). Die Aktivität von Cathepsin D im Plasma nach einem experimentellen Weichteiltrauma bei Kleintieren ließ allerdings keine Beeinflussung durch eine Vorbehandlung mit Aprotinin erkennen.

Ein vergleichbares Resultat erhielten auch wir in unserer Studie. Die durch Trauma bedingte Freisetzung der granulozytären Proteinase Elastase zeigte keinerlei Unterschiede zwischen dem Aprotinin- und dem Kontrollkollektiv. Da Plasma-Kallikrein nach neueren Untersuchungen möglicherweise einen wichtigen Faktor bei der Aktivierung von PMN-Granulozyten und der Freisetzung von lysosomaler Elastase darstellt (38), könnte aufgrund der vorliegenden Ergebnisse auf eine nur wenig effektive Plasma-Kallikreinhemmung durch die im Plasma zirkulierende Aprotininmenge geschlossen werden.

Witte et al. (37) untersuchten 1980 die Wirkung von Aprotinin im septischen Schock beim Menschen auf die

Spiegel ausgewählter Gerinnungsparameter und die Bildung von Fibrinogen-Spaltprodukten. Die Autoren erreichten bei einer Dosierung von 100000 KIE/Std. nur einen Plasmaspiegel von ca. 20 KIE/ml. Ein Einfluß dieser Aprotininmedikation auf die Konzentration der gemessenen Plasmafaktoren konnte beim Vergleich mit einem Aprotinin-freien Kontrollkollektiv nicht verifiziert werden (37).

Bei der von uns gewählten Inhibitordosierung ergaben sich Aprotinin-Konzentrationen von über 100 KIE/ml in den ersten 6 Std. sowie konstante Spiegel von 40–50 KIE/ml über die weitere Infusionsperiode. Ein Aprotinin-dosierungsschema dieser Art, bei dem die erzielten Wirkspiegel einwandfrei erfaßt wurden, ist bislang beim Polytraumatisierten noch nicht (und auch sonst nur sporadisch) angewandt worden. Deshalb war für uns auch der klinische Eindruck hinsichtlich der Verträglichkeit der applizierten Aprotininmenge und evtl. Nebenwirkungen von großer Bedeutung. Klinische Komplikationen (z.B. Verlegung der Lungenstrombahn mit Fibringerinnung oder Nierenversagen), die auf die Hochdosierung des Proteinasehemmers hätten zurückgeführt werden können, haben wir aber nicht beobachtet. Sie waren auch aus folgenden theoretischen Überlegungen nicht zu erwarten:

Ein Aprotininspiegel von 40–50 KIE/ml Plasma entspricht einer molaren Inhibitorkonzentration von ca. 1  $\mu\text{mol/l}$ . Diese Konzentration ist größtenteils vergleichbar mit der des endogenen  $\alpha_2$ -Plasmininhibitors, der einen Normalwert von ebenfalls etwa 1  $\mu\text{mol/l}$  aufweist. Induziert durch einen entzündlichen Stimulus kann die Synthese des  $\alpha_2\text{PI}$  in wenigen Tagen bis auf das 1,6fache der Norm ansteigen. Der Organismus ist demnach imstande, bei einer schweren Entzündungsreaktion, wie sie z.B. durch Polytrauma ausgelöst wird, einen Antiplasminspiegel aufzubauen, der im Bereich der Summe der von uns gemessenen Plasminhemmkapazität während einer kontinuierlichen Aprotinininfusion von 250000 KIE/Std. liegt. Da andererseits aus den Befunden des Aprotinin-freien Kontrollkollektivs zunächst aber eine massive, traumabedingte Abnahme des endogenen Plasminhemmpotentials zu erkennen war, kann die rasche Zufuhr des exogenen Inhibitors Aprotinin den Verlust an endogenem Plasminhemmstoff rechtzeitig ausgleichen und somit eine überschießende Proteolyse von vornherein weitgehend verhindern (13). Unter der von uns verwendeten Aprotininmedikation haben wir, abgesehen von einer kurzzeitigen Hochdosierung zur Unterdrückung einer unspezifischen Proteolyse in der Primärphase nach Trauma, also lediglich frühzeitig einen Plasmininhibitorspiegel geschaffen, wie er vom Körper ohnehin nach einigen Tagen aufgrund der Akutphasenreaktion aufgebaut worden wäre. Erstaunlicherweise verblieb nach Absetzen der Aprotininmedikation die Plasminhemmkapazität in der Therapiegruppe auf einem deutlich höheren Niveau als in der Vergleichsgruppe. Dieses Verhalten kann möglicherweise durch einen geringeren Verbrauch an  $\alpha_2\text{PI}$  unter der Aprotininmedikation erklärt werden, sodaß die Akutphasenreaktion früher zum Tragen kommen konnte.

Aus den bisher angeführten Gründen ist es aber auch verständlich, daß nur ein Teil der in dieser Studie gemessenen Laboruntersuchungen deutliche Veränderungen unter der durchgeföhrten Therapie zeigte: Die Plasminolyse des Fibrinogens wurde zwar erheblich, aber keineswegs vollständig unterdrückt. Auch in vitro gelingt es nicht, durch die in vivo erreichten molaren Aprotinin-Konzentrationen die Plasminaktivität nach Aktivierung von

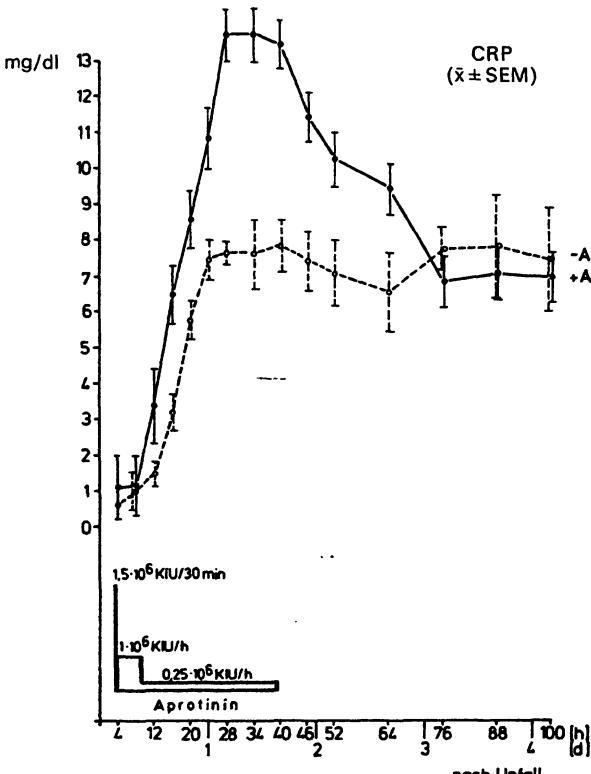


Abb. 7: Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins in Patientenkollektiven mit ( $n = 8$ ; —) und ohne ( $n = 11$ ; ---) Aprotininmedikation. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\pm \text{SEM}$ ). Abszisse: Zeit nach Unfall in Stunden und Tagen; Ordinate: immunologische Konzentration in % der Norm. Zusätzlich ist das Dosierungsschema für Aprotinin dargestellt (vgl. Abb. 1)

Plasminogen im Plasma gänzlich zu hemmen. Sie entspricht noch 10–30% des Plasminogenpools. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die lokale Fibrinolyse am Fibringerinnsel nach Erkenntnissen anderer Autoren (17) durch die von uns *in vivo* erzielten Aprotinininspiegel noch wesentlich weniger effektiv inhibiert wird als die systemische Plasminolyse. Doch konnte immerhin die Menge der gefundenen Fibrinolysatprodukte von rund 77% positiver Proben im Vergleichskollektiv auf 30% in der Therapiegruppe gesenkt werden, wobei hier auch nur noch sehr kleine Mengen nachweisbar waren. Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß FSP nach traumatischem Schock überwiegend aus plasmininduzierter Fibrinolyse bzw. Fibrinogenolyse stammen und nicht aus dem sogenannten „alternative pathway of fibrinolysis“, der eine direkte Elastaseeinwirkung voraussetzt (32). Da klinische und tierexperimentelle Untersuchungen belegen, daß Fibringen-Spaltprodukte ein Lungenversagen auslösen können (4, 25, 33), sollte die weitgehende Unterdrückung der FSP-Produktion durch die von uns gewählte Aprotininindosierung als ein therapeutischer Ansatzpunkt zur Prophylaxe dieser schweren Komplikation nach Polytrauma angesehen werden. Evtl. ist der in mehreren klinischen Studien beschriebene positive Effekt der Aprotininbehandlung (27, 34) auf die Überlebensrate nach schwerem Trauma primär auf eine Hemmung überschießender systemischer Plasminolyse und nicht – wie bisher vermutet – auf eine breitgefächerte, bislang aber nicht näher identifizierte Proteinaseinhibition zurückzuführen (10, 35).

Ein Einfluß der Aprotininmedikation auf den Quickwert und die PTT bei polytraumatisierten Patienten ist zwar augenfällig, der erzielte Effekt ist allerdings relativ gering. Durch eine offensichtlich nur mäßige Hemmung des Plasma-Kallikreins konnte Aprotinin die Aktivierung der intrinsic Gerinnungskaskade bei den gegebenen Konzentrationsverhältnissen zwar verzögern, jedoch sicherlich nicht weitgehend blockieren. Dazu wären aus theoretischer Sicht Plasmaspiegel von ca. 400 KIE/ml erforderlich (13, 31). Aufgrund dieser Überlegungen ist es einsichtig, daß es bei keinem der mit Aprotinin behandelten Patienten zu einer manifesten Blutungsneigung infolge einer Gerinnungshemmung gekommen ist.

Dafür spricht auch, daß der traumabedingte Verbrauch von Prothrombin und Antithrombin III kaum beeinflußt wurde. Inwieweit die bei den Untereinheiten A und S des Faktors XIII beobachteten niedrigeren Konzentrationen unter der Inhibitormedikation auf einen tatsächlichen Aprotinineffekt zurückgeführt werden müssen oder nur einen Zufallsbefund darstellen, konnte bisher nicht geklärt werden. Offensichtlich ist jedoch, daß die erzielten Aprotinininspiegel den deutlichen und andauernden Verbrauch der Untereinheit A nicht verhinderten. Dies spricht ebenfalls für eine permanente Aktivierung der Gerinnungskaskade trotz der hochdosierten Aprotininmedikation.

Ein überraschendes Ergebnis zeigte der Vergleich der Spiegel des C-reaktiven Proteins in beiden Patientenkohorten. Unter Aprotiningabe stieg das CRP im Plasma nicht nur schneller an, es erreichte auch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe doppelt so hohe Maximalkonzentration. Das CRP wird allgemein als ein die Abwehrfähigkeit des Organismus verbessernder Faktor bei entzündlichen Prozessen angesehen (15). Ein höherer CRP-Spiegel könnte entsprechend eine Steigerung der Opsonierungs-kapazität im Sinne einer rascheren Elimination von Abbauprodukten und toxischen Faktoren durch die Phagozyten bewirken. Es bleibt jedoch weiteren Studien vorbe-

halten, den Mechanismus bzw. Einfluß des Aprotinins auf den „inflammatory response“ des Organismus aufzuklären. Die nunmehr vorhandene Möglichkeit, klinisch erreichbare Aprotinininspiegel kontinuierlich erfassen und somit auch die erwünschten bzw. erzielbaren therapeutischen Effekte abschätzen zu können, dürfte hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten.

#### Schrifttum:

- AASEN, A. O., KIERULF, P., VAAGE, J., GODAL, H. C., AUNE, S.: Determination of components of the plasma proteolytic enzyme systems gives information of prognostic value in patients with multiple trauma. *Adv. Exp. Med. Biol.* **156B**, 1037 (1983).
- AASEN, A. O.: The proenzyme functional inhibition index. A parameter for evaluation of the severely injured and septic patient. *Acta Chirurg. Scand. (Suppl.)* **522**, 211 (1985).
- ARAKI, H., LEFER, A. M.: Protective action of aprotinin in acute traumatic shock. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **241**, 315 (1979).
- CURRENI, P. W., MANWARING, D.: Mechanism of acute pulmonary dysfunction induced by fibrinogen degradation product D (FDP). *Eur. Surg. Res.* **10** (Suppl. 1), 38 (1978).
- DITTMER, H.: Der polytraumatisierte Patient. Eine Analyse klinischer und patho-biochemischer Parameter. Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (1985).
- DITTMER, H., JOCHUM, M., SCHMITT-NEUERBURG, K. P.: Der PNT Elastase-Spiegel, ein biochemischer Parameter der Traumaschwere. *Chirurg* **56**, 723 (1985).
- DITTMER, H., JOCHUM, M., FRITZ, H.: Freisetzung von granulozytärer Elastase und Plasmaproteinveränderungen nach traumatisch-hämmorrhagischem Schock. *Unfallchirurg* **89**, 160 (1986).
- DUSWALD, K.-H., JOCHUM, M., SCHRAMM, W., FRITZ, H.: Released granulocytic elastase: An indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* **98**, 892 (1985).
- ECKERT, P., RIESNER, K., DOEHN, M.: Indikationen zur Therapie mit Proteinasehemmer in der Chirurgie. *Med. Welt* **25**, 2154 (1974).
- EGLI, H., GROSS, R., GROSSEK, K. D.: Proteinaseinhibition in der Schocktherapie. *Med. Welt* **24**, 1963 (1973).
- FRITZ, H.: Inhibition of plasmin and plasma kallikrein by the basic trypsin-kallikrein inhibitor from bovine organs (Trasylol) and similar protease inhibitors. Theoretical consideration. In: *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, Vol. 3, Davidson, J. F., Rowan, M., Samama, M. M., Desnoyers, P. C. (eds.). Raven Press, New York, p. 285 (1978).
- FRITZ, H., JOCHUM, M., DUSWALD, K.-H., DITTMER, H., KORTMANN, H., NEUMANN, S., LANG, H.: Granulocyte proteinases as mediators of unspecific proteolysis in inflammation. A review. In: *Selected Topics in Clinical Enzymology*, Vol. 2, Goldberg, D. M., Werner, M. (eds.). Walter de Gruyter & Co, Berlin, New York, p. 305 (1984).
- FRITZ, H.: Die Zielenzyme des Aprotinin *in vitro* und *in vivo*. In: *Proteolyse und Proteinaseinhibition in der Herz- und Gefäßchirurgie*. Dudziak, R., Reuter, H. D., Kirchhoff, P. G., Schumann, F. (Hrsg.). Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, p. 143 (1986).
- GANROTH, P. O.: Determination of  $\alpha_2$ -macroglobulin as trypsin-protein esterase. *Clin. Chem. Acta* **14**, 493 (1986).
- GOZZARD, D. I., LIU YIN, J. A., DELAMORE, I. W.: The clinical usefulness of C-reactive protein measurement. *Brit. J. Haematol.* **63**, 411 (1986).
- GRAMSE, M., BINGENHEIMER, C., HAVEMANN, K.: Granulocyte elastase and its interference with fibrinogen. In: *Neutral Protease of Human Polymorphonuclear Leukocytes*. Havemann, K., Janoff, A. (eds.). Urban & Schwarzenberg, Baltimore, Munich, p. 347 (1978).
- HAAS, S., WRIEDT-LÜBBE, I., BLÜMEL, G.: Mechanismus der Fibrinolyseaktivierung und der Fibrinolysehemmung. *Med. Welt* **29**, 209 (1978).
- HORPASCY, G., SCHNELLS, G.: Energy metabolism and lysosomal events in hemorrhagic shock after aprotinin treatment. *Circ. Shock* **7**, 49 (1980).
- JOCHUM, M., WITTE, J., SCHISSLER, H., SELBMAN, H. K., RUCKDESCHL, G., FRITZ, H.: Clotting and other plasma factors in experimental endotoxemia: Inhibition of degradation by exogenous proteinase inhibitors. *Europ. Surg. Res.* **13**, 152 (1981).
- JOCHUM, M., JONAKOWA, V., DITTMER, H., FRITZ, H.: An enzymatic assay convenient for the control of aprotinin levels during proteinase inhibitor therapy. *Fres. Z. Anal. Chem.* **317**, 719 (1984).
- JOCHUM, M., MÜLLER-ESTERL, W.: Bestimmung von Aprotinin-Plasmakonzentrationen nach therapeutischer Anwendung von Trasylol. In: *Proteolyse und Proteinaseinhibition in der Herz- und Gefäßchirurgie*. Dudziak, R., Reuter, H. D., Kirchhoff, P. G., Schumann, F. (Hrsg.). Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, p. 157 (1985).
- LAMY, M., BRAUN, M., DEBY, C., DEBY-DUPONT, G., DUCHATEAU, J., HAAS, M., VAN ERCK, J.: Pathogenetic factors of increased capillary permeability in ARDS. *Abstr. 2. Eur. Kongreß Intensivmed.*, Genf (1983).
- LAURELL, C. B.: Electroimmunoassay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **29** (Suppl. 124), 21 (1972).
- MANCINI, G., CARBONARA, A. O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965).
- MANWARING, D., CURRENI, P. W.: Platelet and neutrophil sequestration after fragment D-induced respiratory distress. *Circ. Shock* **9**, 75 (1982).
- MC GUIRE, W. W., SPRAGG, R., COHEN, A. B., COCHRANE, C. G.: Studies on the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* **69**, 543 (1982).
- McMICHAEL, J. C., ROSENKRANTZ, D. S., PHILIPP, E.: Prophylaxis of posttraumatic pulmonary insufficiency by protease-inhibitor therapy with aprotinin. *Circ. Shock* **9**, 107 (1982).
- MITTERMAYER, Ch., RIEDE, U. N.: Human pathology of the gastrointestinal tract in shock, ischemia and hypoxemia. In: *Pathophysiology of Shock, Anoxia and Ischemia*. Cowley, R. A., Trump, B. E. (eds.). Williams & Wilkins, Baltimore (1982).

29. NEUMANN, S., HENNICH, N., GUNZER, G., LANG, H.: "PMN-Elastase Assay": Enzyme immunoassay for human polymorphonuclear elastase complexed with  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 22, 693 (1984).
30. OESTERN, H. J., STURM, J. A., TSCHERNE, H.: Die Klassifizierung der Verletzungsschwere. *Hefte Unfallheilk.* 156, 171 (1983).
31. PHILIPP, E.: Calculations and hypothetical considerations on the inhibition of plasmin and plasma kallikrein by Trasylol. In: *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, Vol. 3, Davidson, J. F., Rowan, R. M., Samama, M. M., Desnoyers, P. C., Raven Press, New York, p. 291 (1978).
32. PLOW, F. F., EDGINGTON, E. S.: An alternative pathway for fibrinolysis. I. The cleavage of fibrinogen by leucocyte proteases at physiologic pH. *J. Clin. Invest.* 56, 30 (1975).
33. SALDEEN, T.: Clotting, microembolism and inhibition in adult respiratory distress. *Surg. Clin. North Am.* 63, 285 (1983).
34. SCHNEIDER, B., SCHNELLS, G., TRENTZ, O., TSCHERNE, H.: Feldstudie über den therapeutischen Wert von Trasylol beim traumatischen Schock. *Chirurg* 47, 85 (1976).
35. SCHNELLS, G.: Inhibition of proteinases in shock-treatment. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 1, 143 (1974).
36. WILKENS, H. J., BACK, N.: Die Lunge als Erfolgsorgan beim anaphylaktischen Schock des Hundes: Wirkung von chemischen Mediatoren, Proteasen und Proteasen-inhibitoren. In: *Die Shocklunge*. Haberland, G. L., Lewis, H. (Hrsg.). Schattauer-Verlag, Stuttgart, p. 105 (1973).
37. WITTE, J., JOCHUM, M., SCHERER, R., SCHRAMM, W., HOCHSTRASSER, K., FRITZ, H.: Disturbances of selected plasma proteins in hyperdynamic septic shock. *Intens. Care Med.* 8, 215 (1982).
38. WACHTFOGEL, Y. T., KUCICH, U., JAMES, H. L., SCOTT, C. F., SCHAPIRA, M., ZIMMERMANN, M., COHEN, A., COLMAN, R. W.: Human plasma kallikrein releases neutrophil elastase during blood coagulation. *J. Clin. Invest.* 72, 1672 (1983).
39. WACHTFOGEL, Y. T., PIXLEY, R. A., KUCICH, U., ABRAHMS, W., WEINBAUM, G., SCHAPIRA, M., COLMAN, R. W.: Purified plasma factor XIIa aggregates human neutrophils and releases elastase. *Circulation* 70, Suppl. II, 352 (abstr.) (1985).

#### Danksagung

Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 0207 (LP8 bzw. C1) der Universität München finanziert. Herrn Dr. F. Schumann,

Bayer AG Wuppertal/Elberfeld, danken wir für die Unterstützung bei der Ausarbeitung und Durchführung der Therapiestudie. Zu Dank verpflichtet sind wir auch Herrn Dr. S. Neumann und Herrn Dr. H. Lang, Biochemische Forschung E. Merck, Darmstadt, für die großzügige Bereitstellung von Testkits zur Bestimmung des E- $\alpha_1$ PI-Komplexes. Darüber hinaus gilt unser Dank Frau U. Hof und Frau C. Seidl für hervorragende technische Assistenz.

#### Anschrift der Verfasser:

Dr. Marianne Jochum  
Dr. H. Fritz  
Abt. für Klinische Chemie  
und Klinische Biochemie in der  
Chirurgischen Klinik Innenstadt  
Nußbaumstraße 20  
8000 München 2

Priv.-Doz. Dr. H. Dittmer  
Unfallchirurgische Abteilung des  
Städt. Krankenhauses Frankfurt-Höchst  
Gotenstraße 6–8  
6230 Frankfurt 80

□

## Buchbesprechungen

### Meilensteine der Bakteriologie

*Von Entdeckungen und Entdeckern aus den Gründerjahren der Bakteriologie von H. Mochmann und W. Köhler, 386 S., 90 Abb., broschiert. VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1984. Bestellnummer: 5338400. DM 60,-.*

Aus einer Artikelserie in der Zeitschrift „medicamentum“ des VEB Pharmazeutisches Kombinat Germes Dresden, die seit 1976 unter dem Sammeltitel „100 Jahre Bakteriologie“ veröffentlicht wurde, haben die Verfasser das vorliegende Buch „Meilensteine der Bakteriologie“ zusammengestellt. Die Einzelarbeiten wurden in eine chronologische Reihenfolge gebracht und in einer Einführung die Entwicklung der Bakteriologie vom Altertum bis zum Beginn der Entdeckungen Robert Kochs beschrieben, mit dessen bahnbrechenden Methoden in rasanter Folge zwischen 1876 und 1900 die Auffindung der wichtigsten bakteriellen Erreger der Infektionskrankheiten gelang.

Die Kapitel schildern jeweils die Entdeckungsgeschichte der einzelnen Erreger zusammen mit der Lebensgeschichte und wissenschaftlichen Laufbahn ihrer Erforscher. Auch der Seitenketten-theorie Paul Ehrlichs, der Diphtherieberbekämpfung durch Emil von

Behring und der Phagozytoselehre Elias Metschnikows sind eigene Kapitel gewidmet. Mit der Entdeckung des *B. coli* commune durch den Pädiater Theodor Escherich, dessen Monographie über die Darmbakterien des Säuglings im Jahre 1886 den Anstoß für die Erforschung der Darmbakteriologie gab, endet das Buch.

Die Verfasser betonen, daß sie keine Geschichte, sondern Geschichten aus der Geschichte der Bakteriologie anbieten wollen. So sind denn auch die einzelnen Kapitel spannend und lebendig geschriebene Geschichten aus dem „heroischen Zeitalter“ der Bakteriologie wobei stets auf die Quellen der Originalarbeiten hingewiesen wird und diese exakt belegt werden. Das reichhaltige Literaturverzeichnis ist ein Beweis für ihre gündlichen Recherchen. Ein Personenregister erleichtert das Nachschlagen. Das Buch, das auch mit vielen Abbildungen versehen ist, dürfte nicht nur für den Mediziner, sondern auch für den interessierten Laien eine anregende und lehrreiche Lektüre sein.

S. Hauck