

W.F. Henschel (Hrsg.)

Blut, Blutkomponenten und Blutersatzstoffe in der Intensivmedizin

Bericht über das
10. Bremer Interdisziplinäre Intensivtherapie-Kolloquium
am 12. Mai 1990

35 Abbildungen, 45 Tabellen



W. Zuckschwerdt Verlag München · Bern · Wien · San Francisco

Inhalt

| | |
|---|-----|
| Vorwort | VII |
| Verzeichnis der Referenten | IX |
| | |
| W. F. HENSCHEL (Bremen): Begrüßung und Einführung | 1 |
| U. DIEKAMP (Bremen): Vollblut oder Blutkomponenten in der Intensivtherapie? .. | 5 |
| Diskussion | 22 |
| H. RASCHE (Bremen): Gerinnungsstörungen bei Intensivpatienten | 28 |
| Diskussion | 43 |
| M. JOCHUM, D. INTHORN, D. NAST-KOLB, H. FRITZ (München): AT III – ein neues therapeutisches Konzept bei der Behandlung der Sepsis und beim Organversagen? | 46 |
| Diskussion | 59 |
| N. HEIMBURGER (Marburg): Strategien zur Virusinaktivierung in Blutderivaten ... | 64 |
| Diskussion | 72 |
| S. KLJUCAR (Bremen): Die Anwendung von Fresh-Frozen-Plasma in der Intensivmedizin | 74 |
| Diskussion | 84 |
| B.v. BORMANN, M. FRIEDRICH (Duisburg): Akute nomovolämische Hämodilution als Grundlage zur Handhabung einer postoperativen Anämie | 89 |
| Diskussion | 100 |
| W. SCHLEINZER, G. SINGBARTL (Hamburg): Prinzip und Praxis der Fremdblut- einsparung durch autologe Transfusion | 101 |
| Diskussion | 115 |
| W. SCHORSCHER, S. KLJUCAR (Bremen): Das HELLP-Syndrom | 123 |
| Diskussion | 135 |

AT III – ein neues therapeutisches Konzept bei der Behandlung der Sepsis und beim Organversagen?

Pathochemische Aspekte akuter Entzündungsprozesse: Proteinase / Proteinaseinhibitor – Ungleichgewicht

Im Rahmen biochemischer Untersuchungen bei schweren Entzündungsprozessen wie der Sepsis und/oder dem multiplen Organversagen nach polytraumatischen Ereignissen und großen operativen Eingriffen haben sich zwei pathomechanistische Reaktionswege als besonders relevant herausgestellt, nämlich:

1. die systemische Aktivierung der Gerinnung mit der Bildung von potenten Aktivatoren (Plasmakallikrein, Thrombin, Plättchen-aktivierender Faktor = PAF, etc.) der Entzündungszellen (PMN-Granulozyten, Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen) sowie von gefäßpermeabilitätssteigernden Peptiden (Kinine, Fibrinmonomere, Fibrinopeptide);
2. die direkt im Alveolarraum nachweisbare Freisetzung von proteolytisch und oxidativ destruktiv wirksamen Phagozytenfaktoren (PMN-Elastase, Cathepsin B aus Makrophagen, reaktive Sauerstoffmetabolite) und die damit verbundene Beeinträchtigung des lokalen Schutzmechanismus (Verbrauch von Proteinaseinhibitoren und Antioxidantien, Störungen des Surfactant etc.)

Die übermäßige Aktivierung humoraler proteolytischer Kaskadensysteme (Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement) einerseits, sowie die massive Freisetzung aktiver lysosomaler Proteinasen andererseits tragen entscheidend zum Verbrauch und zur Zerstörung regulativer Proteinaseinhibitoren (Antithrombin III, α_1 -Proteinaseinhibitor u.a.) bei, wodurch die proteolytische Inaktivierung zahlreicher weiterer löslicher bzw. strukturgebundener Funktionsproteine ermöglicht wird. Unkontrollierte proteolytische Prozesse dieser Art werden derzeit als wesentlicher Pathomechanismus für die Manifestation nachhaltiger Organschädigungen im Verlaufe von schweren Entzündungsprozessen angesehen (ausführlich dargestellt in 1–3).

Diagnostische und prognostische Wertigkeit von PMN-Elastase, Cathepsin B und Antithrombin III

Für Elastase aus PMN-Granulozyten und Cathepsin B aus Monozyten/Makrophagen ist eine klare Korrelation der extrazellulär meßbaren Proteinasekonzentrationen in der Zirkulation oder im lokalen Milieu (bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit, Peritonitis-Exsudate, etc.) zum Schweregrad eines polytraumatisch

und/oder operativ induzierten (Multi-) Organversagens mehrfach belegt worden (3–9). Darüberhinaus erwiesen sich diese Faktoren in einer prospektiven Polytraumastudie (3,9) als frühe Indikatoren eines im späteren posttraumatischen Verlauf auftretenden Multiorganversagens sowie als relevante Parameter zur Prognoseabschätzung des Schwerverletzten. Eine ähnlich gute diagnostische und prognostische Aussagekraft zeigte der physiologisch wichtigste Gerinnungsinhibitor, Antithrombin III, so daß diesem Hemmstoff eine besondere Bedeutung für die Entwicklung posttraumatischer Organschäden zugesprochen werden muß (3,10).

Verbrauch von α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 PI)

Ein lokal nicht ausreichendes hemmaktives Elastase-Inhibitorpotential (α_1 -PI) bei gleichzeitiger massiver Aktivierung von alveolären PMN-Granulozyten und Makrophagen konnten wir durch das wiederholte Auftreten freier Elastaseaktivitäten in sequentiellen bronchoalveolären Lavageflüssigkeiten (BALF) von Patienten nach Polytrauma insbesondere in den ersten zehn posttraumatischen Tagen nachweisen (6). Überraschenderweise war selbst ein bis zu 40-facher, immunologisch meßbarer Überschuß an α_1 PI über die insgesamt freigesetzte Elastase nicht in der Lage, diese vollständig zu hemmen. Bei Normalprobanden betrug der Inhibitorüberschuß das ca. 120fache der hier extrazellulär ausschließlich in komplexierter Form meßbaren Elastase. Für die reduzierte Inhibitorkapazität bei Polytraumapatienten muß neben der oxidativen Inaktivierung des α_1 PI die proteolytische Degradierung dieses Elastasehemmstoffes durch Metallo- und Cysteinproteinasen aus Phagozyten als ursächlich angesehen werden (11–14). Unlängst veröffentlichte In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, daß der durch eine Metalloproteinase inaktivierte α_1 PI ein hochpotentes Chemotaxin für PMN-Granulozyten darstellt und somit in vivo zur Potenzierung eines Entzündungsprozesses aufgrund einer vermehrten Sequestration und Aktivierung von Neutrophilen im Entzündungsherd beitragen könnte (11).

Die systemische Verminderung des α_1 PI bis auf 50% der Plasmanorm am ersten posttraumatischen Tag und eine nur allmähliche Erholung auf Normalwerte in den nächsten beiden Tagen (6) scheint ebenfalls mitverantwortlich dafür zu sein, daß während der frühen posttraumatischen Phase im Vergleich zu Normalprobanden anteilmäßig (ca. 10% des Plasmagehalts) weniger Inhibitor in den Alveolarraum diffundiert, und somit zusätzlich das Gleichgewicht zwischen dem Hemmstoff und der freigesetzten Elastase zugunsten der Proteinase verschoben wird.

Verbrauch von Antithrombin III (AT III)

Proteolytisch aktive PMN-Elastase ist in der Lage, in Anwesenheit von Heparin den wichtigsten Inhibitor der Gerinnungsproteasen, das AT III, rasch zu

inaktivieren (15,16). Nach Bindung des Inhibitors über Heparin an das vasculäre Endothel wird eine Zerstörung des Hemmstoffes durch freigesetzte PMN-Elastase vor allem im Kapillarnetz der Lunge unter pathologischen Bedingungen auch in Gegenwart normaler Konzentrationen von α_1 PI, des Hauptantagonisten der Elastase, postuliert (15,16). Obwohl ein direkter Nachweis spezifischer AT III-Spaltprodukte in der Zirkulation während schwerer Entzündungsprozesse noch aussteht, spricht die mehrfach belegte Diskrepanz zwischen niedrigen AT III-Hemmaktivitäten und deutlich höheren immunologisch meßbaren Inhibitorkonzentrationen beim posttraumatischen Multiorganversagen (10) für einen derartigen Inaktivierungsmechanismus. Im Gegensatz zum kurzlebigen Thrombin/AT III-Komplex konnte tierexperimentell für das in vitro durch Elastase modifizierte humane AT III-Molekül eine dem nativen Inhibitor vergleichbare Halbwertszeit in der Zirkulation nachgewiesen werden (15).

Auffälligerweise sind insbesondere bei schwerverletzten Patienten, die im späteren posttraumatischen Verlauf ein letales Multiorganversagen erleiden, bereits ein bis zwei Stunden nach dem Unfallgeschehen die AT III-Plasmakonzentration bis auf unter 50% der Norm erniedrigt (3,10). Trotz massiver Blut- und Fresh-Frozen-Plasma-Substitutionen ist bei diesen Patienten meist nur ein geringfügiger Anstieg der AT III-Plasmawerte zu erreichen. Aufgrund dieser anhaltend niedrigen AT III-Konzentrationen (unter 70% der Norm) in den ersten Tagen nach schweren Polytraumen ist daher kaum noch eine ausreichende Inhibierung der Entzündungs-potenzierenden Effekte von Thrombin, wie etwa der Bildung von Mikrothromben und zellaktivierenden Faktoren (PAF, etc.) (18,19), möglich.

Therapeutische Interventionen mit Proteinaseinhibitoren

Tierexperimentelle Studien

Als wesentlicher Hinweis auf die eminent wichtige Schutzfunktion eines ausreichend hohen, deutlich über der Norm liegenden Inhibitorpotentials zur Verhinderung schwerer Entzündungsprozesse können erste Untersuchungen über die Wirksamkeit einer therapeutischen Applikation von Elastase- und/oder Thrombininhibitoren bei tierexperimenteller Sepsis gewertet werden.

a) α_1 PI und AT III bei Sepsis

Durch prophylaktische, kombinierte Gabe von human α_1 PI und AT III in hoher Dosierung (zur Erzielung des jeweils zwei- bis dreifachen Normwertes) konnte die pulmonäre Dysfunktion während einer gramnegativen Endotoxinämie beim Schaf signifikant gegenüber einem therapiefreien Kontrollkollektiv vermindert werden (19). Dabei zeigte die alleinige Applikation des physiologischen Elastasehemmstoffes (α_1 PI) bzw. des Gerinnungsinhibitors (AT III) nur

eine geringfügige Verbesserung, während eindeutig synergistische positive Effekte durch die Kombinationstherapie erzielt wurden.

b) Eglin und Hirudin bei Sepsis

Auch durch die gemeinsame Verabreichung des rekombinaten Elastasehemmstoffes Eglin und des spezifischen Thrombininhibitors Hirudin – beide Substanzen wurden ursprünglich aus dem Blutegel *Hirudo medicinalis* isoliert – konnte signifikant eine Reihe von Endotoxin-induzierten pathologischen Veränderungen (Hypotension, intravaskulärer Proteinverlust, Fibrinogenverbrauch, Fibrinmonomerbildung, etc.) verhindert bzw. vermindert werden (20).

Der therapeutische Ansatz mit isolierten humanen Plasma-Proteinaseinhibitor-Präparaten ist jedoch insofern besonders hervorzuheben, als er derzeit die einzige Möglichkeit einer direkten Umsetzung experimenteller Ergebnisse in die Klinik bietet.

Klinische Studien

a) α_1 PI bei Proteolyse-induzierten Lungenerkrankungen

Therapeutische Interventionen mit α_1 PI wurden bisher nur bei α_1 PI-Mangelpatienten mit Lungenemphysem beschrieben (Lit.-Übers. in 21–23). Die wöchentliche Applikation von 60mg/kg Körpergewicht scheint bei diesen Patienten auszureichen um einen protektiven Inhibitorgehalt von mindestens 1,7 μ M in der epithelialen Lungenflüssigkeit zu erzielen. Hierdurch sollte alle extrazellulär freigesetzte PMN-Elastase gehemmt und damit eine weitere proteolytische Destruktion des Lungengewebes unterbunden werden. Aufgrund des chronischen Entzündungsvorganges kann der Nachweis des klinischen Erfolges dieser therapeutischen Vorgehensweise allerdings erst in einigen Jahren erbracht werden.

Da wir uns von der Anwendung einer gezielten Inhibitortherapie mit humanem α_1 PI bei polytraumatisierten Patienten ebenfalls eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von Proteolyse-induziertem, akuten Lungenversagen erwarten, haben wir für die nächste Zukunft entsprechende Therapiestudien auch bei diesem Krankenkollektiv geplant.

b) AT III bei Sepsis und (Multi-)Organversagen

Erste klinische Untersuchungen (24–30) haben die postulierten positiven Wirkungen einer AT III-Substitution bei schweren Entzündungsprozessen (vornehmlich die Verhinderung einer DIC) bestätigt. Eine statistisch signifikante Reduktion der Letalität aufgrund eines multiplen Organversagens war jedoch nur in wenigen Studien nachzuweisen.

Im Gegensatz zur dabei üblichen (von einigen Ausnahmen (24,29,30) abgesehen) klinischen Vorgehensweise, bei der mittels einer Substitution von AT III-Konzentraten überwiegend nur die Erreichung von Plasmanormalwerten angestrebt wurde, dürfte die systemische Aktivierung der Gerinnung und die dadurch bedingten Folgereaktionen möglicherweise aber erst durch ein kontinuierliches Anheben des AT III-Spiegels auf mindestens 140% der Plasmanorm in der frühen septischen oder posttraumatischen Phase kontrollierbar sein. Hierfür sprechen neben den bereits erwähnten experimentellen Untersuchungen (19) vor allem eigene bisher noch nicht publizierte Ergebnisse aus einer kontrollierten AT III-Pilotstudie bei Sepsispatienten, wo es uns gelang, durch das Anheben der AT III-Konzentration von ca. 60% auf etwa 140% in den ersten fünf Tagen der Sepsis die Langzeit-Letalität von 78% auf 58% zu senken (Tabelle I).

In die Studie aufgenommen wurden Patienten aus dem allgemein-chirurgischen Krankengut der Intensivstation der Chirurgischen Klinik Großhadern, wenn sie folgende Sepsiskriterien gleichzeitig erfüllten:

1. nachgewiesener Infektionsherd mit pathogenen Keimen oder positive Blutkulturen
2. Körpertemperatur über 39° C
3. Leukozytenzahl > 15000/ μ l oder 5000/ μ l
4. Thrombozytenzahl < 100000/ μ l oder Thrombozytenabfall um mehr als 20% in 24 Stunden

In die derzeitige Zwischenauswertung (eine ausführliche Darstellung der Studie erfolgt an anderer Stelle!) wurden 14 Kontrollpatienten und 12 mit AT III-Konzentrat (Atenativ®, Antithrombin III; Kabi-Pfrimmer, Erlangen) therapierte Patienten eingeschlossen. Ihre demographischen Daten sind der Tabelle I zu entnehmen. Beim überwiegenden Teil der Patienten lag eine Tumorerkrankung des Gastrointestinaltrakts vor.

Angestrebt wurde von uns zunächst die Aufrechterhaltung einer möglichst kontinuierlichen AT III-Hemmaktivität von mindestens 120% der Plasma-

Tabelle I. Demographische Daten von 26 Sepsispatienten aus einer kontrollierten Pilotstudie mit AT III-Substitution.

| Gruppe | n | Letalität | Alter (\bar{x}) | m/w | Tumor |
|--------------------|----|-----------|------------------------|-----|-------|
| Kontrolle (verst.) | 11 | 78% | 57 | 4/7 | 9 |
| Kontrolle (überl.) | 3 | | 67 | 1/2 | 2 |
| AT III (verst.) | 7 | 58% | 66 | 3/4 | 5 |
| AT III (überl.) | 5 | | 58 | 0/5 | 3 |

norm (gemessen mit einem Thrombin-spezifischen chromogenen Substrat). Die Substitutionstherapie erfolgte unmittelbar nach Diagnosestellung über einen Zeitraum von längstens 21 Tagen und wurde anhand der aktuell gemessenen AT III-Hemmaktivitäten je nach Erfordernis 1–2mal pro Tag nach Angaben von VINAZZER (26) vorgenommen. Auf diese Weise wurden im Mittel zwischen 8000 und 2000 Einheiten AT III pro Tag gemeinsam mit einer niedrig dosierten Heparin-gabe (vier Einheiten/kg Körpergewicht und Stunde) verabreicht (Abbildung 1). Die Blutabnahmen erfolgten zweimal täglich bis zur Entlassung des Patienten aus der Intensivstation bzw. längstens über den Beobachtungszeitraum von 21 Tagen.

Wie aus Abbildung 2a ersichtlich, erzielten wir durch die AT III-Substitution innerhalb der ersten fünf Tage bei den fünf überlebenden Patienten im Mittel einen AT III-Plasmaspiegel von 140%, während er bei den sieben versterbenden Patienten trotz gleich hoher Substitutionsmengen nur auf ca. 110% anzuheben war. Im weiteren Beobachtungsverlauf glichen sich die AT III-Plasma-hemmaktivitäten in beiden Gruppen wieder an, wobei ab dem 10. Tag bei den versterbenden Patienten eine mindestens zweifach höhere AT III-Menge als bei den Überlebenden infundiert werden mußte.

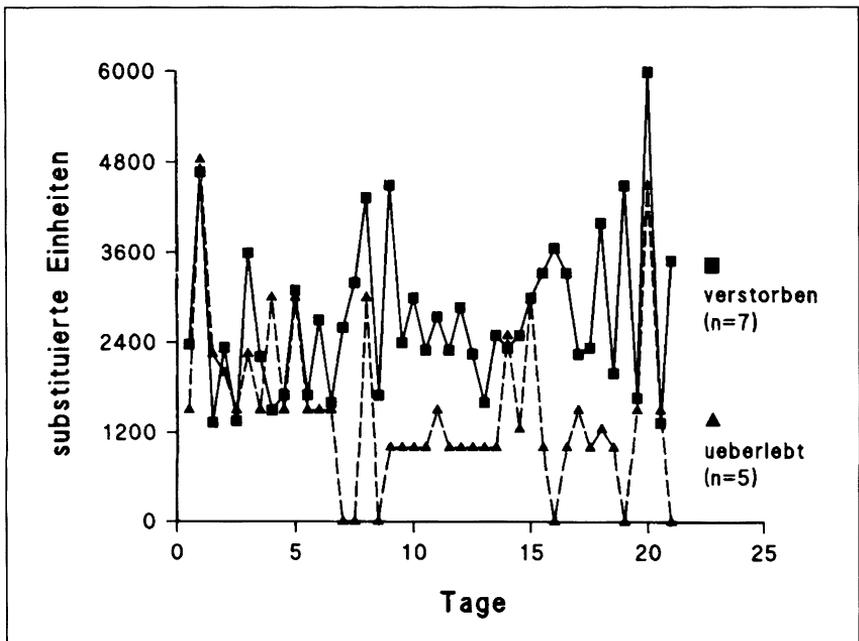


Abbildung 1. Mittelwert der zweimal täglich bei Sepsispatienten über den Beobachtungszeitraum von 21 Tagen substituierten AT III-Mengen.

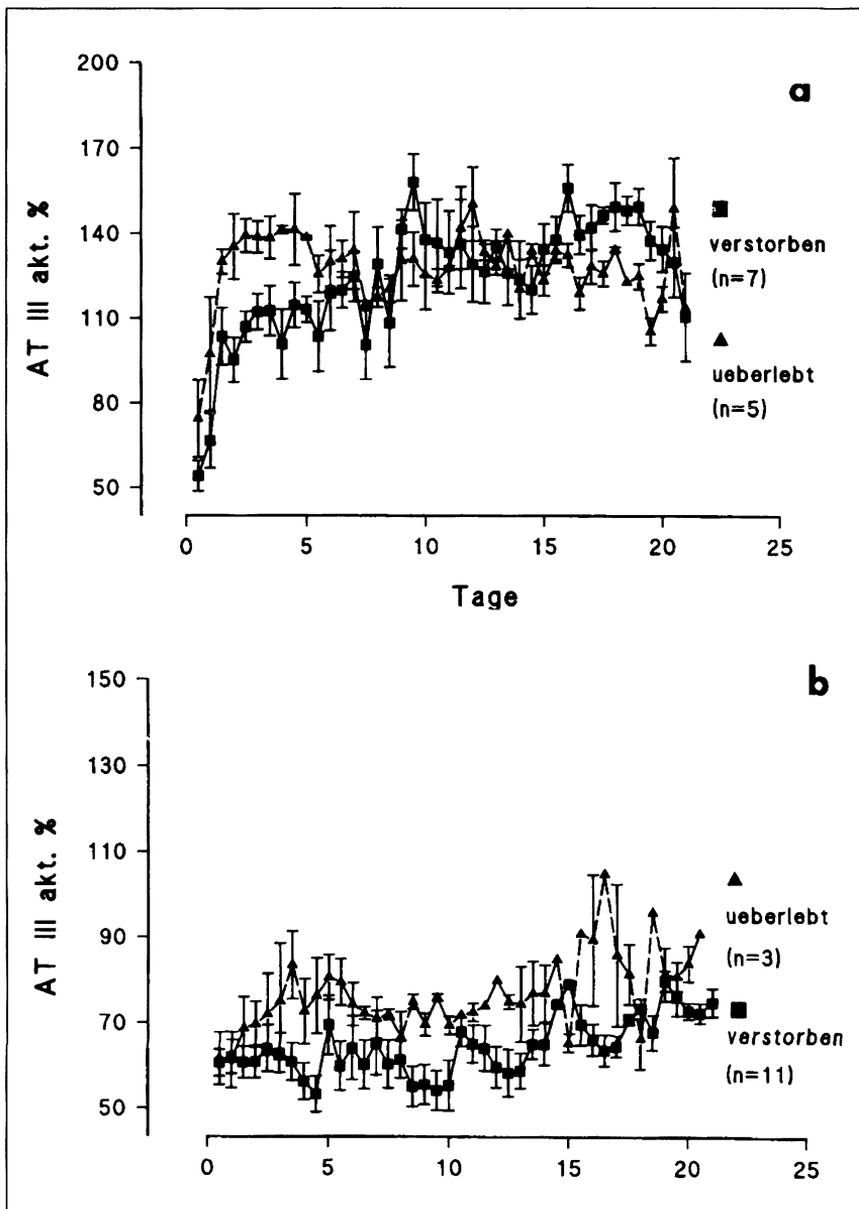


Abbildung 2. Plasmaspiegel (Mittelwert \pm sem) der AT III-Hemmaktivität (gemessen mit einem Thrombin-spezifischen chromogenen Substrat) unter AT III-Substitution (a) bzw. ohne Substitution (b = Kontrollgruppe).

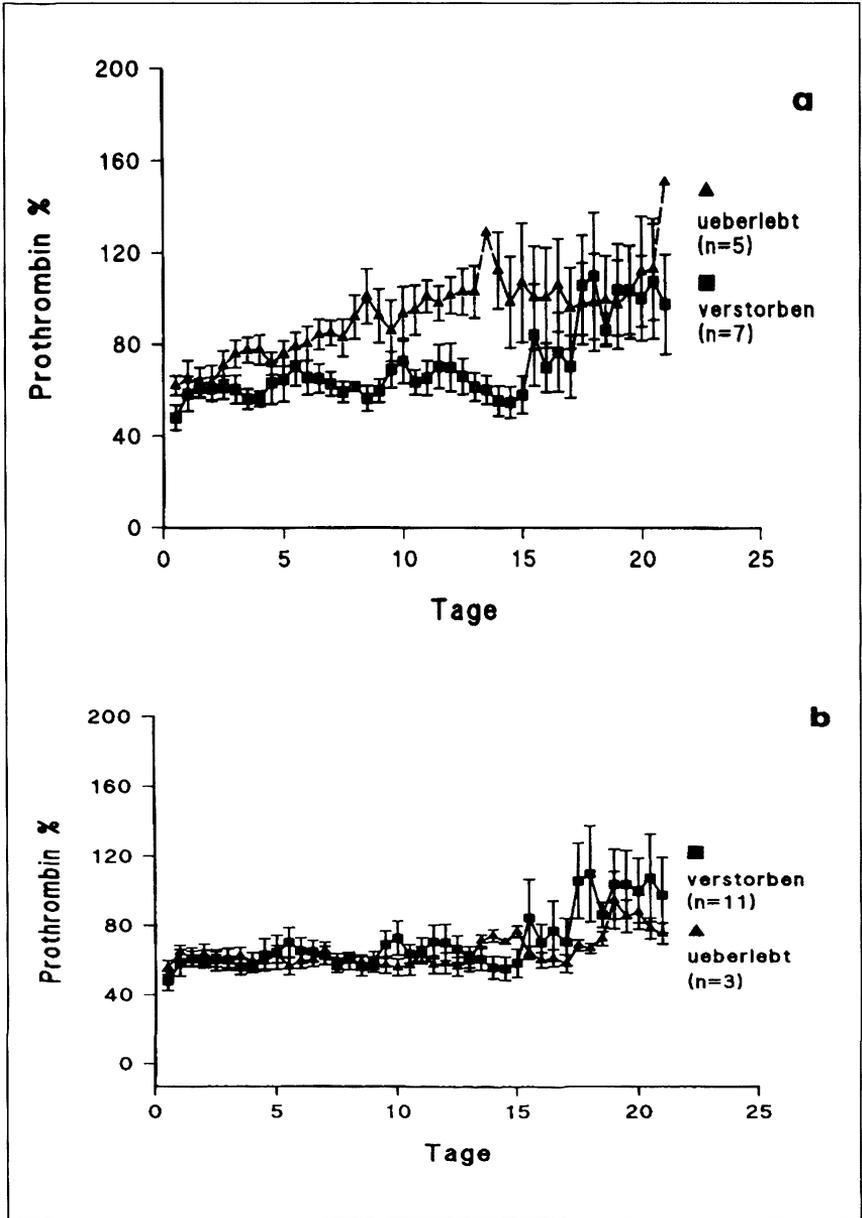


Abbildung 3. Plasmaspiegel (Mittelwerte \pm sem) der Prothrombinkonzentration unter AT III-Substitution (a) bzw. ohne Substitution (b = Kontrollgruppe).

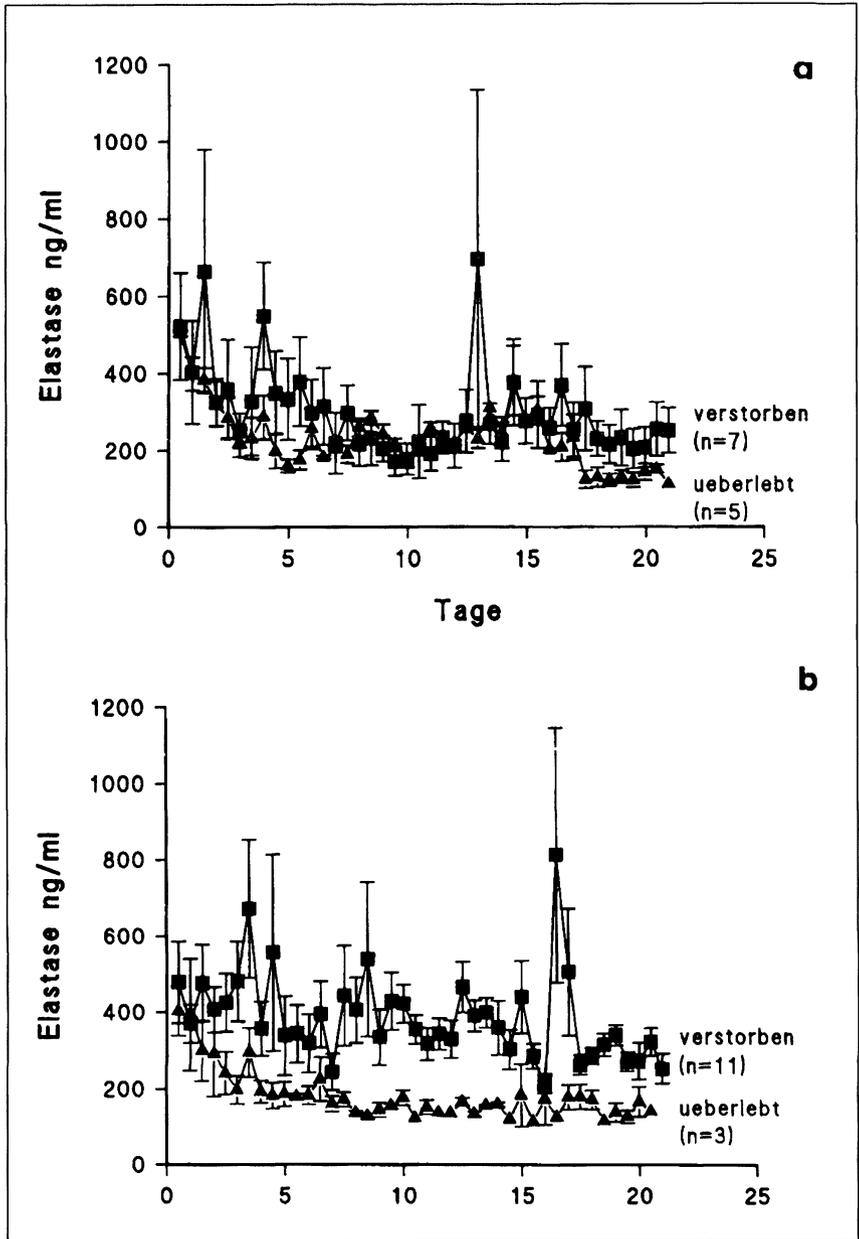


Abbildung 4. Plasmaspiegel (Mittelwerte \pm sem) der PMN-Elastase (im Komplex mit α_1 PI) unter AT III-Substitution (a) bzw. ohne Substitution (b = Kontrollgruppe).

Die AT III-Hemmaktivitäten im Plasma der drei überlebenden Kontrollpatienten stieg von ca. 60% der Norm auf etwa 80% innerhalb von drei Tagen an und verblieb auf diesem Niveau über den weiteren Beobachtungsverlauf. Bei den elf versterbenden Sepsispatienten bewegten sich die AT III-Hemmaktivitäten nur selten über 60% der Plasmanorm (Abbildung 2).

Interessanterweise normalisierte sich unter der AT III-Therapie der Plasmaspiegel von Prothrombin bei den überlebenden Patienten sehr rasch, während dies bei den Versterbenden bis zum 14. Beobachtungstag nicht der Fall war (Abbildung 3a). Der spätere Anstieg in dieser Gruppe war auf die klinisch indizierte Gabe von Prothrombinkonzentraten und Blutkonserven bei einigen Patienten zurückzuführen. Letzteres traf auch auf die Gruppe der versterbenden Kontrollpatienten zu (Abbildung 3b). Eine Normalisierung des Prothrombingehaltes war im übrigen bis zum 17. Beobachtungstag weder bei den versterbenden noch bei den überlebenden Kontrollpatienten nachzuweisen.

Überlebende Patienten aus der Substitutionsgruppe (Abbildung 4a) zeigten ebenso wie diejenigen aus der Kontrollgruppe (Abbildung 4b) nach einer anfänglich hohen Freisetzung der PMN-Elastase in die Zirkulation einen raschen Abfall der Plasmaspiegel dieser Phagozytenproteinase als deutlichen Hinweis auf die sich bessernde klinische Situation. Anhaltend hohe Elastasewerte erwiesen sich – wie in der Literatur mehrfach beschrieben (Übersicht in 31) – als klares Indiz von fortbestehenden Organkomplikationen. Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe SEITZ und EGBRING (28), die nur eine Reduktion der Elastasefreisetzung unter einer erfolgreichen AT III-Substitution beobachtete, konnten wir auch bei den versterbenden mit AT III therapierten Patienten während der ersten 14 Tage nach Diagnose der Sepsis eindeutig, wenn auch nicht signifikant, niedrigere zirkulierende Elastasekonzentrationen als bei den Versterbenden aus der Kontrollgruppe feststellen. Dies läßt darauf schließen, daß möglicherweise durch AT III hemmbare Gerinnungsproteinase (FXIIa, Plasamakallikrein, Thrombin) an der Aktivierung von PMN-Granulozyten während schwerer Entzündungsprozesse beteiligt sind. Eine AT III-Substitution auf ca. 110% scheint allerdings noch nicht ausreichend gewesen zu sein um die vermutlich über Gerinnungsproteinase induzierte Elastasefreisetzung vollkommen zu unterdrücken.

Resümee

Aufgrund unserer bisherigen Untersuchungen scheinen die Aktivierung der Gerinnung und die dadurch bedingten diversen Folgereaktionen (u.a. die Freisetzung destruktiver Granulozytenprodukte) in der frühen Phase eines septischen Entzündungsprozesses durch das Anheben des AT III-Plasmaspiegels auf mindestens 140% der Norm positiv beeinflußbar zu sein. So konnte unter dieser relativ hochdosierten Inhibitortherapie in einer kontrollierten Pilotstudie die Letalität von 78% auf 58% gesenkt werden. Adverse Reaktionen wie etwa erhöhte Blutungsrisiken waren nicht festzustellen.

Auch bei einer kürzlich veröffentlichten kontrollierten Studie an 25 Sepsispatienten traten unter einer hochdosierten viertägigen AT III-Applikation (mittlere Plasmaspiegel: 175% der Norm) keine vermehrten Blutungsneigungen oder andere nachteilige Nebenwirkungen auf (30). In dieser Studie konnte die Letalität von 68% auf 46% gesenkt werden.

Da im Gegensatz zu septischen Patienten bei polytraumatisierten Patienten insbesondere in der Primärphase (1.–4. Tag) des traumatisch-hämorrhagischen Schocks neben AT III auch α_2 PI nicht in ausreichender Menge zur Inhibition aktivierter humoraler bzw. aus Entzündungszellen freigesetzter Proteinasen zur Verfügung steht, erwarten wir uns künftig von einer hochdosierten Kombinationstherapie mit beiden Inhibitoren eine deutliche Reduktion der Häufigkeit von (multiplen) Organversagen, für deren Auftreten offensichtlich Proteolyse-induzierte Pathomechanismen mitverantwortlich sind. Erste positive synergistische Effekte einer solchen Kombinationstherapie konnten bereits in Tierexperimenten evaluiert werden (19).

Literatur

- 1 Jochum M (1988) Lysosomale Faktoren aus polymorphkernigen Granulozyten: Pathobiochemische, diagnostische und therapeutische Aspekte. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität München
- 2 Jochum M, Fritz H (1989) Pathobiochemical mechanisms in inflammation. In: Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. E.Faist, J.L.Ninnemann, D.R. Green (eds.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pp 165–172
- 3 Jochum M, Assfalg-Machleidt I, Inthorn D, Nast-Kolb D, Waydhas Ch, Fritz H (1990) Leukozytäre Proteinasen und Hämostasestörung bei Sepsis. In: XXXII.Hamburger Symposium über Blutgerinnung, 1989: Infektion, Entzündung und Blutgerinnung. V. Tilsner, R.Matthias (eds), Editiones »Roche«, Basel, pp 241–254
- 4 Assfalg-Machleidt I, Jochum M, Nast-Kolb D, Siebeck M, Billing A, Joka T, Rothe G, Valet G, Zauner R, Scheuber H P, Machleidt W (1990) Cathepsin B-indicator for the release of lysosomal cysteine proteinases in severe trauma and inflammation. *Biol Chem.Hoppe-Seyler* 371: Suppl., 211–222
- 5 Jochum M, Dwenger A, Joka T, Sturm J A (1989) Posttraumatic plasma levels of mediators of organ failure. In: Progress in Clinical and Biological Research. Vol.308: Second Vienna Shock Forum. G.Schlag, H.Redl (eds) A.R. Liss Inc, New York, pp 673–681
- 6 Jochum M (1991) Specific proteins of inflammatory cells and α_2 -proteinase inhibitor in alveolar epithelial lining fluid of polytraumatized patients: Do they indicate post-traumatic lung failure? In: Posttraumatic Acute Respiratory Distress Syndrome. Sturm J.A. (ed), Springer-Verlag, Berlin, 193–211
- 7 Billing A, Fröhlich D, Jochum M, Kortmann H (1988) Impaired phagocytosis in peritonitis exudate secondary to complement consumption. *Surg Res Comm* 3: 335–345
- 8 Duswald KH, Jochum M, Schramm W, Fritz H (1985) Released granulocytic elastase: An indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery*, 98: 892–899

- 9 Nast-Kolb D, Waydhas Ch, Jochum M, Spannagl M, Duswald K-H, Schweiberer L (1990) Günstigster Operationszeitpunkt für die Versorgung von Femurschaftfrakturen bei Polytrauma. *Der Chirurg* 61: 259–265
- 10 Schramm W, Spannagl M (1990) Differences in activation of coagulation and fibrinolysis after polytrauma with respect to the development of ARDS. In: *Posttraumatic Acute Respiratory Distress Syndrome*. Sturm J A (ed) Springer Verlag, Berlin, im Druck
- 11 Banda M J, Rice A G, Griffin G L, Senior R M (1988) α_1 -proteinase inhibitor is a neutrophil chemoattractant after proteolytic inactivation by macrophage elastase. *J Biol Chem*. 263: 4481–4484
- 12 Desrochers P E, Weiss St J (1988) Proteolytic inactivation of alpha1-proteinase inhibitor by a neutrophil metalloproteinase. *J Clin Invest* 81: 1646–1650
- 13 Vissers M C, George P M, Bathurst J C, Brennan St O, Winterbourn C C (1988) Cleavage and inactivation of alpha1-antitrypsin by metalloproteinases released from neutrophils. *J Clin Invest* 82: 706–711
- 14 Johnson D A, Barrett A J, Mason R W (1986) Cathepsin L inactivates α_1 -proteinase inhibitor by cleavage in the reactive site region. *J Biol Chem* 261: 14748–14752
- 15 Jordan R E, Nelson R M, Kilpatrick J, Newgren J O, Esmon P C, Fournel M A (1989) Inactivation of human antithrombin by neutrophil elastase. *J Biol Chem* 264: 10493–10500
- 16 Jordan R E, Nelson R M, Kilpatrick J, Newgren J O, Esmon P C, Fournel M A (1989) Antithrombin inactivation by neutrophil elastase requires heparin. *Am J Med* 87: (suppl.3B) 19–22
- 17 Jacob H S, Wickham N W, Vercellotti G M (1988) Platelet-activating factor as a facilitator of immune response: Its role in priming inflammatory and endothelial cells. In: Braquet P (ed) *Platelet Activating Factor and Cell Immunology*. New Trends Lipid Mediator Res., Karger Basel, Vol 1, pp 130–134
- 18 Lo S K, Lai L, Cooper J A, Malik A B (1988) Thrombin-induced generation of neutrophil activating factors in blood. *Am J Pathol* 130: 22–32
- 19 Redens T B, Leach W J, Bogdanoff D A, Emerson T E (1988) Synergistic protection from lung damage by combining antithrombin III and α_1 -proteinase inhibitor in the E.coli endotoxemic sheep pulmonary dysfunction model. *Circ Shock* 26: 15–26
- 20 Siebeck M, Hoffmann H, Weipert J, Spannagl M (1989) Therapeutic effects of the combination of two proteinase inhibitors in the endotoxin shock pip. In: *Progress in Clinical and Biological Research*, Vol.308: Second Vienna Shock Forum. Schlag G., Redl H. (eds) Alan R.Liss, Inc., New York, 937–943
- 21 Wewers M D, Casolaro A M, Sellers S E, Swayze S C, McPhaul K M, Wittes J T, Crystal R G (1987) Replacement therapy for alpha1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med* 316: 1055–1062
- 22 Hubbard R C, McElvaney N G, Sellers S E, Healy J T, Czernski D B, Crystal R G (1989) Recombinant DNA-produced alpha1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract antineutrophil elastase defenses in individuals with alpha1-antitrypsin deficiency. *J Clin Invest* 84: 1349–1354
- 23 Crystal R G (1990) α_1 -Antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: Genetic basis and strategies for therapy. *J.Clin.Invest.*85: 1343–1352
- 24 Tilsner V (1985) Antithrombin III, Bedeutung, Diagnostik und Therapie. *Med Welt* 36: 534–540
- 25 Blauhut B, Kramer H, Vinazzer H, Bergmann H (1985) Substitution of antithrombin III in shock and DIC. A randomized study. *Thromb Res* 39: 81–89

- 26 Vinazzer H (1987) Clinical use of antithrombin III concentrates. *Vox Sang* 53: 193–198
- 27 Maki M, Terao T, Ikenoue T, Takemura T, Sekiba K, Shirakawa K, Soma H (1987) Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Gynecol obstet Invest* 23: 230–240
- 28 Seitz R, Wolf M, Egbing R, Havemann K (1989) The disturbance of hemostatics in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antitrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol* 43: 22–28
- 29 Schwartz R S, Bauer K A, Rosenberg R D, Kavanaugh E J, Davies D C, Bogdanoff D A (1989) Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 87: Suppl. 3B, 535–605
- 30 Fourrier F, Her B, Lestavel Ph, Rime A, Marey A, Huart J J, Mangalaboyi J, Chopin C (1990) Antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation: preliminary study. *Intens Care Med* 16: Suppl.1, 21
- 31 Jochum M, Inthorn D, Nast-Kolb D, Fritz H (1990) Komplikationen bei Intensivpflegepatienten: Granulozyten-Elastase als prognostischer Parameter. *Deutsches Ärzteblatt* 87: Heft A, 1526–1533