

Klinische Chemie

Mitteilungen

Deutsche Gesellschaft
für Klinische Chemie e. V.
18. Jahrgang, Heft 4/87

INHALTSVERZEICHNIS

NACHRICHTEN

Tag der Klinischen Chemie im Medizinhistorischen Museum Ingolstadt	150
Ausgewählte GDCh-Fortbildungskurse, 2. Halbjahr 1987	151
Personalia	153

ORIGINALARBEITEN

Pathobiochemische Mechanismen bei der Entzündung von M. Jochum und H. Fritz	155
Hyperammonemic Syndroms: Laboratory work-up von J. P. Colombo	161

TAGUNGSBERICHTE

Bericht über das erste norddeutsche Gespräch in Klinischer Chemie, Göttingen, 13.–14. 3. 1987 von W. Hinsch	171
Bericht über das Symposium „Glykierte Hämoglobine“, Düsseldorf, 4. 4. 1987 von W. Appel	172
Bericht über die Konferenz „Hormonbestimmun- gen: Alternativen zum Radioimmunoassay“, Münster, 4. 3. 1987 von J. Schopohl und O. A. Müller	176
Bericht über das Symposium „Harnenzyme im Experiment und in der Klinik“, Frankfurt/Oder, 22.–25. 4. 1987 von U. Jung und U. Burchardt	178

ARBEITSGRUPPEN

Lumineszenz und Fluoreszenz-Immuno-Assay von G. Hoffmann	198
---	-----

BÜCHER	200
<hr/>	
PRESSEECHO	201
<hr/>	
NEUES AUS DER INDUSTRIE	203
<hr/>	
TAGUNGSKALENDER	III
<hr/>	

Impressum

Klinische Chemie – Mitteilungen

Herausgeber:

Prof. Dr. W. G. Guder, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie e. V.

Verantwortliche Schriftleitung:

Prof. Dr. H. Wieland, Zentrallabor, Universitätsklinikum, Hugstetterstr. 55, 7800 Freiburg

Manuskripte:

erbeten an die Schriftleitung.

Verlagsrecht:

Für die Zeitschrift werden nur unveröffentlichte und nicht anderweitig angebotene Manuskripte angenommen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Recht des Nachdruckes, der Vervielfältigung und Übersetzung auf den Verlag über. Die veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, wie Nachdruck auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger- und Fernsehsendungen sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, behält sich der Verlag vor.

Bezugsbedingungen:

Der Bezugspreis für Mitglieder ist durch den Beitrag abgegolten.

Jahresabonnement: 6 Hefte zu DM 56.– inkl. 7 % MwSt. zuzüglich Versandkosten.

Einzelheft: DM 12.– inkl. 7 % MwSt. zuzüglich Versandkosten.

Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ein Jahr, wenn bis 30. September des Vorjahres keine Abbestellung erfolgt ist.

Postscheckkonto:

München, Konto-Nr. 2715 15-802.

Bankkonto: Bayerische Hypotheken- und Wechselbank, Filiale Gräfelfing, Konto-Nr. 2950 131 520.

Erscheinungsweise: zweimonatlich. Zur Zeit gültiger Sammeltarif vom 1. 1. 1987.

Verlag: KARL DEMETER VERLAG,

Inhaber: Karl Demeter,
Würmstraße 13,
8032 Gräfelfing,
Telefon: (089) 85 2033,
Telex: 5-24068 delta d,
Telekopierer: (089) 8543347,
Telegramm-Adresse:
Werbedelta
Anzeigen: Peter Grothe
Herstellung: Marion Barth

Druck: A. Erdl KG,
Gabelsbergerstraße 4–6, 8223 Trostberg.
ISSN: 0173-6647

ORIGINALARBEITEN

Pathobiochemische Mechanismen bei der Entzündung

von Marianne Jochum und Hans Fritz

Einleitung

Die primäre Reaktion des Organismus auf einen entzündlichen Stimulus (Gewebezerstörung nach Polytrauma, invasive Mikroben, Endotoxine exogener und endogener Natur, Immunkomplexe etc.) hat physiologischerweise die Inaktivierung und Beseitigung des stimulierenden Agens sowie die Einleitung eines reparativen Heilungsprozesses zum Ziel. Die hierfür notwendige Aktivierung von komplexen, interagierenden humoralen und zellulären Abwehrsystemen birgt jedoch auch das Risiko einer Beeinträchtigung von gesundem Gewebe und eine damit verbundene Perpetuierung des Entzündungsgeschehens in sich (Abb. 1). Die Relation von Stimulatoren, Mediatoren, Effektoren und Inhibitoren zueinander bestimmt daher letztlich über Effizienz oder Versagen der Entzündungsantwort (1).

Aus der Vielzahl der bisher untersuchten Faktoren haben sich sowohl proteolytische Enzyme der plasmatischen Kaskaden-Systeme (Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement, Kallikrein/Kinin-System) als auch solche lysosomalen Ursprungs (aus polymorphkernigen (PMN)-Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Mastzellen) als potente Entzündungsmediatoren erwiesen (2).

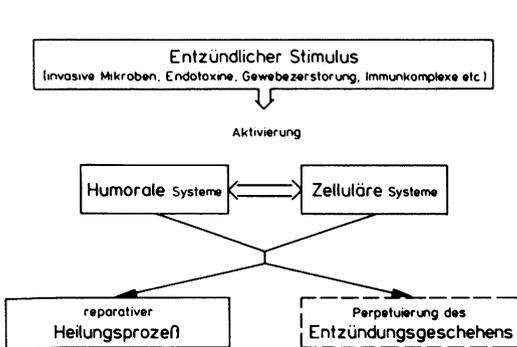


Abb. 1: Schematische Darstellung des Entzündungsprozesses

Mediatoren humoraler und zellulärer Systeme

(Abb. 2)

Der Kontakt von Proenzymen der Kaskaden-Systeme mit verletzten Gefäßendothelien und den aus diesen Zellen freigesetzten Aktivatoren führt zur

Bildung systemspezifischer Proteinase, deren Wirkung wesentlich zu Blutstillung und Wundverschluss beiträgt. Darüber hinaus produzieren einige dieser proteolytischen Enzyme (Plasmakallikrein, Thrombin, Plasmin, Komplementesterasen) jedoch zusätzliche Entzündungsmediatoren wie etwa die vasoaktiven Kinine, die gerinnungshemmenden und ödembildenden Fibrinmonomere und Fibrinpeptide oder die anaphylaktisch wirksamen Komplementfaktoren (C3a, C4a und C5a). Systemspezifische Proteinase selbst sowie eine Reihe der durch ihre proteolytische Aktivität entstandenen Polypeptide ermöglichen als potente Chemotaxine die Sequestrierung und Aktivierung von Entzündungszellen (vor allem von PMN-Granulozyten) im Wundgebiet (2, 3).

Die primäre Aufgabe dieser Zellen besteht in der Beseitigung des entzündlichen Stimulus durch Phagozytose und somit in einer wesentlichen Begrenzung des Entzündungsvorganges (2, 3, 4). Doch schon während der Bindung und Aufnahme von „körperfremden“ Stoffen im Infektionsherd setzen die phagozytierenden Zellen zahlreiche aggressive Substanzen (Sauerstoffradikale, hydrolytische und

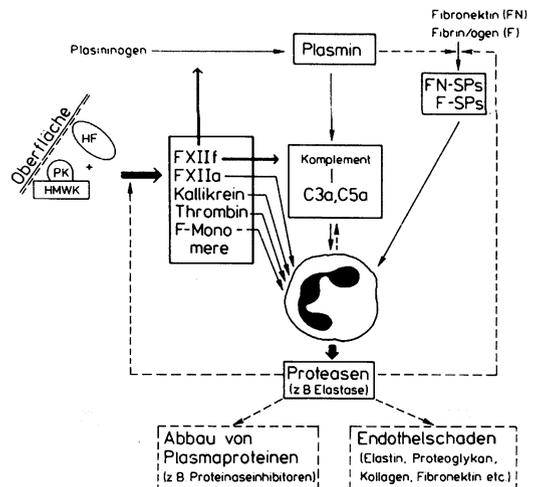


Abb. 2: Schematische Darstellung der Interaktionen humoraler Systeme (Gerinnung, Fibrinolyse, Komplement, Kallikrein/Kinin-System) mit polymorphkernigen (PMN)-Granulozyten

proteolytische Enzyme etc.) auch in das umgebende Milieu frei. Dort können diese nun Strukturelemente (Basalmembranen, Elastin, Kollagen, Fibronectin, Proteoglykane u. a.) und humorale Faktoren (insbesondere Proteine der Kaskaden-Systeme) nachhaltig schädigen und dadurch das Entzündungsgeschehen beträchtlich verstärken (5, 6).

Während einer begrenzten Einwirkung eines Entzündungsstimulus wird jedoch die Aktivität der proteolytischen Entzündungsmediatoren durch potente Proteinaseinhibitoren (7) weitgehend auf das lokale Geschehen limitiert. Sind die primären Abwehrmechanismen des Organismus allerdings nicht in der Lage, einem massiven Stimulus (z. B. invasive Mikroben bei schweren Infektionen) rechtzeitig entgegenzuwirken, so führen die vermehrte Bildung von systemspezifischen Proteinasen und die Freisetzung von proteolytischen Enzymen und oxidativen Substanzen aus Entzündungszellen schließlich zu einer Erschöpfung der regulativen Inhibitorfunktion. Infolgedessen können durch Proteinasen ausgelöste Destruktionsprozesse und die systemische Manifestierung eines lokalen Entzündungsgeschehens nur noch ungenügend oder gar nicht mehr verhindert werden (5).

Hinsichtlich des Pathomechanismus schwerer Entzündungen sind von den bisher bekannten lysosomalen Enzymen die neutralen Proteinase Elastase und Cathepsin G aus den azurophilen Granula der PMN-Granulozyten von herausragender pathogenetischer Bedeutung, da sie sowohl mengenmäßig überwiegen als auch nahezu keine Substratspezifität besitzen (8). Nach extrazellulärer Freisetzung inaktivieren diese Proteinase schon durch wenige proteolytische Spaltungen eine Reihe von Plasmaproteinen, so z. B. die Proteinaseinhibitoren Antithrombin III, α_2 -Plasmininhibitor und C1-Inaktivator (9, 10), ehe sie durch ihre natürlichen Antagonisten α_1 -Proteinaseinhibitor, α_1 -Antichymotrypsin und α_2 -Makroglobulin gehemmt werden.

Das ebenfalls in den azurophilen Granula lokalisierte Enzym Myeloperoxidase katalysiert in den Phagolysosomen der PMN-Granulozyten die Reaktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2) mit Chloridionen (Cl^-), wodurch hochbakterizide, oxidierende Substanzen entstehen, die auch extrazellulär wirksam werden und zusätzlich zur Destruktion von humoralen und strukturgebundenen Proteinen beitragen (11).

Die antibakterielle Wirkung von Laktoferrin, einem Protein, das vorwiegend in den spezifischen Granula von Granulozyten, daneben aber auch in Körper-

zellen wie Drüsenepithelien gebildet wird, ist ebenfalls gut belegt. Sie beruht u. a. auf der katalytischen Funktion des Proteins bei der Bildung von hochreaktiven Hydroxylradikalen (12). Patienten mit Laktoferrinmangel erleiden wiederholte Infektionen. Darüber hinaus wurden noch zahlreiche weitere Effekte des Laktoferrins beschrieben, jedoch konnten viele dieser Wirkungen von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden. Die funktionelle Rolle des Laktoferrins bei der Entzündung kann daher als noch weitgehend ungeklärt gelten (12).

Klinische und tierexperimentelle Studien

a) Methodik

Wesentliche Hinweise auf das Ausmaß der Beteiligung von Proteinasen an einem Entzündungsprozeß sind von folgenden Untersuchungen zu erwarten:

1. quantitativer Nachweis der Freisetzung lysosomaler Proteine und der Aktivierung systemspezifischer proteolytischer Enzyme,
2. gleichzeitige Bestimmung des Verbrauchs von Proteinaseinhibitoren und Proteolyse-sensitiven Plasmafaktoren,
3. Verwendung von spezifischen exogenen Proteinaseinhibitoren und Antioxidantien in tierexperimentellen Therapiestudien.

Die Bestimmung der lysosomalen PMN-Granulozyten-Proteine Elastase (13), Myeloperoxidase (14) und Laktoferrin (15) erfolgte mittels hochspezifischer Sandwich-Enzymimmunoassays (ELISA). Die Normalkonzentrationen dieser Proteine in den Zellen und im Plasma sind in Abb. 3 angegeben. Hinsichtlich der Elastase ist zu beachten, daß die extrazellulär freigesetzte Proteinase in der Zirkulation nicht mehr als aktives Enzym, sondern nur als inaktiver Komplex mit dem α_1 -Proteinaseinhibitor (α_1 PI) nachzuweisen ist. Die im folgenden angeführten Mengenangaben beziehen sich aber nur auf den Elastaseanteil und nicht auf den gesamten Komplex.

Proteinaseinhibitoren und Proteolyse-sensitive Plasmafaktoren wurden entsprechend der in (5) angegebenen Methoden quantifiziert.

Die Durchführung der Therapiestudien ist ausführlich in (16) und (17) beschrieben.

b) Klinische Studien

Abdominalchirurgische Eingriffe und Sepsis: Um die rasche Ausschüttung und Elimination der Elastase in einem akuten Stadium der Entzündung

Elastase Myeloperoxidase Laktoferrin

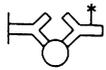
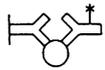
Lokalisation	PMN Granula		
	azuropil	azuropil	spezifisch Körpersekrete Drüsenepithelien
M_r	30 000	145 000	70 000
Konzentration			
$\mu\text{g}/10^6$ PMNs	4- 7	2- 3	4- 7
ng/ml Plasma	60-120	20-60	100-300
Nachweis- methode	Enzymimmunoassay (ELISA)		
			
	E-α_1PI	MPO	LF

Abb. 3: Lokalisation, Nachweismethoden und Normalkonzentrationen der lysosomalen Proteine Elastase (im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor; E- α_1 PI), Myeloperoxidase (MPO) und Laktoferrin (LF)

exakt zu erfassen, wurden in einer prospektiven klinischen Studie (Leitung Prof. Duswald, Chirurgie Innenstadt, München) Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen in kurzen Zeitintervallen (6–12stündlich) Blutproben entnommen und der Gehalt an komplexierter Elastase im Plasma bestimmt (18). Patienten ohne postoperative Infektion (Gruppe A) zeigten nach dem operativen Eingriff nur einen mäßigen Anstieg (bis auf das 3fache) über den präoperativen Wert (60–120 ng/ml), während bei den septischen Patienten wiederholt stark erhöhte Konzentrationen im Sepsisverlauf zu verzeichnen waren. Zum Zeitpunkt der Diagnose der Sepsis wurden Konzentrationen an komplexierter Elastase gemessen, die einem mittleren Anstieg auf das 6fache in der Gruppe B (postoperative Sepsis, die im weiteren Verlauf überwunden wurde) bzw. 10fache in Gruppe C (postoperative Sepsis mit tödlichem Ausgang) entsprachen. Individuelle Spitzenwerte bis zu 2500 ng/ml traten in beiden Gruppen auf. Bei Patienten mit persistierender Sepsis (Gruppe C) blieb der E- α_1 PI-Gehalt bis zum Eintritt des Todes im Mittel signifikant erhöht, während die Erholungsphase in Gruppe B von einer deutlichen Normalisierung begleitet war. Gleichzeitig mit der Zunahme der komplexierten Elastase im Plasma konnte ein signifikanter Abfall der inhibitorischen Aktivität von Antithrombin III und α_2 -Makroglobulin sowie der fibrin stabilisierenden Funktion des Faktor XIII bei den septischen Patienten verzeichnet werden. Die verminderten Aktivitäten der genannten Faktoren zu Beginn der Sepsis normali-

sieren sich wieder bei den Patienten, die die Infektion überwandern (Gruppe B), ein weiterer Abfall trat jedoch bei jenen auf, die verstarben (Gruppe C).

Polytrauma: Auch bei polytraumatisierten Patienten korrelierte die Konzentration der komplexierten Elastase im Plasma mit dem Schweregrad der Verletzung (19). Das untersuchte Patientenkollektiv (Leitung der Studie: Dr. Dittmer, Chirurgie München-Großhadern) mit unterschiedlichsten Verletzungen zeigte im Mittel einen sehr hohen Anstieg der Elastase (auf das 10fache der Norm) bis ca. 12 Stunden nach Unfall, gefolgt von einer deutlichen Normalisierung. Unabhängig voneinander konnte das Gesamtkollektiv sowohl nach klinischen Kriterien anhand einer Schweregradskala als auch nach der Höhe der Elastasefreisetzung in drei individualidentische Gruppen eingeteilt werden. Bei diesem Krankengut war es aufgrund hoher Bluts substitutionen, insbesondere in den ersten Tagen nach Polytrauma, nicht möglich, eine Korrelation zwischen der Höhe der Elastase und dem Verbrauch von Plasmafaktoren in der Zirkulation zu belegen.

Sequentielle Untersuchungen der broncho-alveolären Lungenlavageflüssigkeiten von 8 polytraumatisierten Patienten (die Proben wurden uns von Dr. Joka, Chirurgie Essen, zur Verfügung gestellt) ließen eine mögliche pathogenetische Beziehung zwischen einem Permeabilitätsschaden der Lunge und der Ausschüttung von lysosomalen Proteinen gemeinsam mit den im „respiratory burst“ gebildeten Sauerstoffprodukten deutlich werden (20). Bereits

vor dem Anstieg des extravaskulären Lungenwassers (als Maß für ein Lungenödem) konnten zum Teil extrem hohe Konzentrationen an komplexierter Elastase sowie an Myeloperoxidase und Laktoferrin in den Lavageflüssigkeiten gemessen werden. Da die beiden letztgenannten Proteine in sekundäre Oxidationsprozesse involviert sind, die u. a. auch zur Inaktivierung des α_1 -Proteinaseinhibitors beitragen (7), ist der Nachweis von enzymatisch aktiver Elastase zusätzlich zum E- α_1 PI-Komplex in einer Reihe dieser Proben durchaus verständlich (Abb. 4).

Allgemeinchirurgisches Krankengut und bakterielle Entzündungen: In einer umfangreichen klinischen Studie (Leitung Dr. Inthorn, Chirurgie München-Großhadern) wurden Einflüsse des operativen Traumas und bakterieller Entzündungen unterschiedlicher Schweregrade auf die Freisetzung granulözytärer Inhaltsstoffe sowie auf humorale Mediatoren des Entzündungsvorganges untersucht (21). Elastase und Laktoferrin wurden in Einzelfällen in nahezu gleich hohen Konzentrationen im Plasma gemessen. Der zeitliche Verlauf der Freisetzung ergab für beide Proteine ein oft weitgehend identi-

EVLW und lysosomale Proteine in BAL

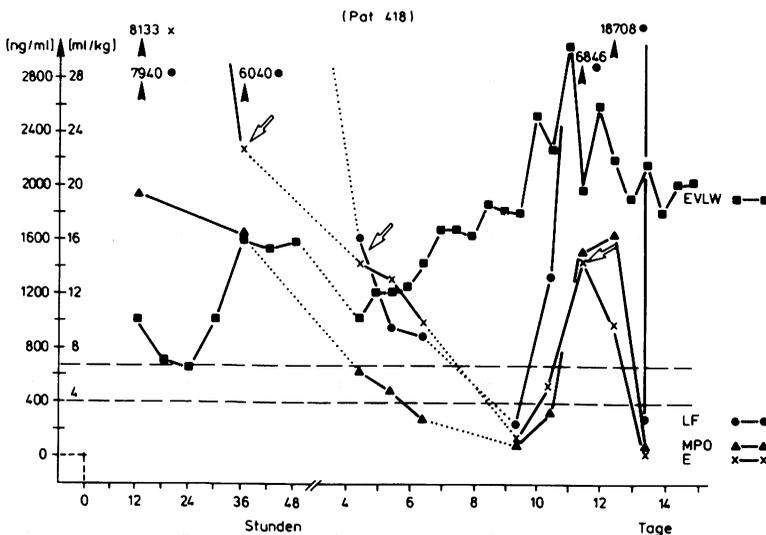
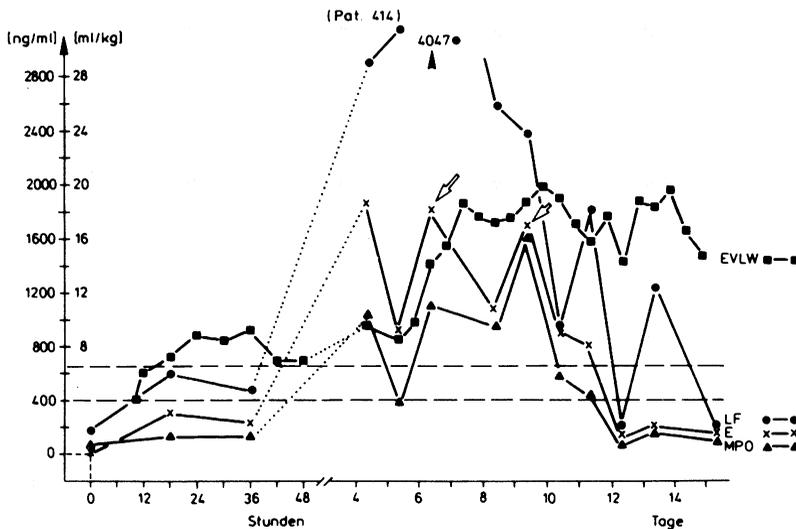


Abb. 4: Granulozytäre Elastase (E) im Komplex mit α_1 -Proteinaseinhibitor und in proteolytisch aktiver Form (= Pfeile) sowie Myeloperoxidase (MPO) und Laktoferrin (LF) in sequentiellen broncho-alveolären Lavageproben (BAL) von zwei polytraumatisierten Patienten. Zusätzlich ist der Verlauf des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) als Maß für ein Lungenödem eingezeichnet

sches Verhalten; Myeloperoxidase wurde meist in wesentlich geringeren Konzentrationen als die beiden anderen lysosomalen Faktoren nachgewiesen. Bei einer Gesamtbetrachtung der Meßdaten zeigte allerdings die Elastasemenge eine kontinuierliche Zunahme entsprechend dem Ausmaß der Entzündung, während anhand von Laktoferrin und Myeloperoxidase leichte und mittelschwere Infektionen nicht zu unterscheiden waren; erst in der Sepsis entsprachen die extrazellulären Mengen dieser beiden Proteine dem Schweregrad der Infektion (Abb. 5). Die Aktivierung humoraler Kaskaden-Systeme entsprechend dem Schweregrad der Entzündung konnte durch den Anstieg des Anaphylatoxins C3a im Plasma und den Verbrauch von Plasma-Prokallikrein, Prothrombin, Antithrombin III und Fibronektin eindeutig belegt werden.

c) Tierexperimentelle Therapiestudien

Die in Abschnitt b dargestellten Ergebnisse können als klarer Hinweis auf die Freisetzung lysosomaler granulozytärer Enzyme und eine dadurch bedingte extrazelluläre Proteolyse bzw. Oxidation lebenswichtiger struktureller und humoraler Proteine während eines schweren Entzündungsprozesses gewertet werden. Zur Vermeidung eines deletären endogenen Proteinase/Proteinaseinhibitor-Ungleichgewichtes erschien uns daher die frühzeitige Applikation wirksamer exogener Inhibitoren und Antioxidantien im Tierexperiment als erfolgversprechend.

In einer ersten Sepsisstudie an Läufer Schweinen (Leitung: Dr. Welter, Chirurgie Innenstadt, München) konnten wir zeigen, daß der relativ spezifische, rekombinante Elastase/Cathepsin G-Inhibitor Eglin (ursprünglich aus dem Blutegel isoliert) den Verbrauch von Proteinaseinhibitoren (Antithrombin III, α_2 -Makroglobulin) und anderen Plasmaproteinen (z. B. Faktor XIII) sowie die Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems signifikant vermindert (16). Inzwischen fanden wir in einem differenzierten Sepsismodell (Leitung der Studie: Dr. Siebeck, Chirurgie Innenstadt, München), daß Eglin in geeigneter Dosierung offensichtlich generell die Ödembildung im Organismus verringert und somit dem sepsisbedingten Blutdruckabfall und Organversagen (z. B. auch der Niere) entgegenwirkt (22).

Ähnliche, wenn auch weniger deutliche therapeutische Effekte erzielten wir durch die Applikation von C1-Inaktivator, einem Hemmstoff systemspezifischer Proteinasen (Komplementesterasen, Plasmakallikrein, Plasmin) und dem Antioxidans Superoxiddismutase (17). Eine weitere Verbesserung der Entzündungssymptomatik dürfte daher zukünftig durch eine kombinierte Verabreichung von Proteinaseinhibitoren und Antioxidantien zu erreichen sein.

Resümee

Unsere klinischen Studien weisen eindeutig darauf hin, daß lysosomale Faktoren aus PMN-Granulozy-

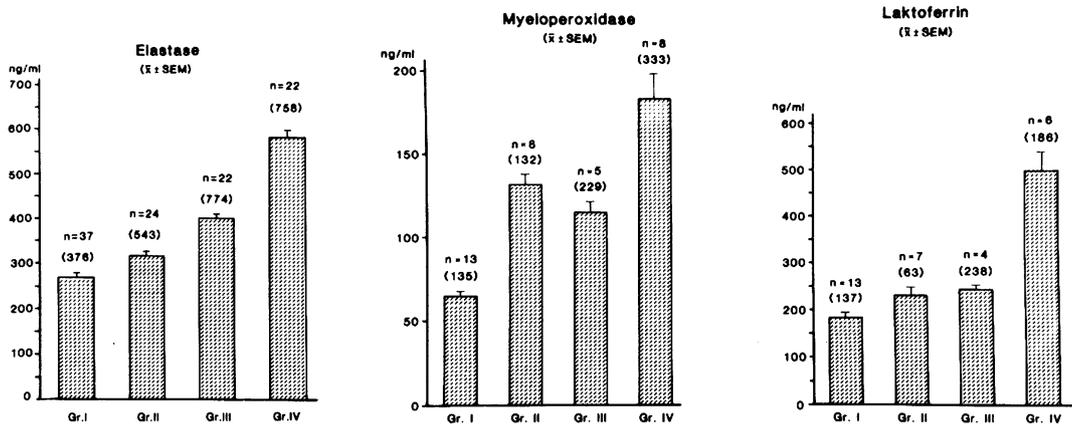


Abb. 5: Konzentrationszunahme granulozytärer Proteine im Plasma von Patienten nach operativem Trauma mit unterschiedlichem Schweregrad einer postoperativen Entzündung. Angegeben sind die Anzahl der Patienten (n), sowie die tatsächlich in der jeweiligen Schweregradgruppe gemessenen Proben (in Klammer). Gr. I = komplikationsloser Verlauf; Gr. II = Wundinfektion, lokal begrenzte Peritonitis, basale Pneumonie; Gr. III = ausgedehnte Weichgewebsentzündung, Peritonitis > 1 Quadrant, schwere Bronchopneumonie; Gr. IV = klinisch gesicherte Sepsis

ten – und hierbei insbesondere die Proteinasen – ebenso wie systemspezifische proteolytische Enzyme als potente endogene Entzündungsmediatoren wesentlich die Entzündungsreaktion des Organismus bestimmen. Aus diesen Ergebnissen resultieren therapeutische Ansätze, die im Tierexperiment durch entsprechende Blockaden das Konzept der Beteiligung von granulozytären Proteinasen und reaktiven Sauerstoffverbindungen bei schweren entzündlichen Prozessen zusätzlich erhärten.

Danksagung

Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 207/C1 und Projekt II B6/Jo 106) finanziert. Den genannten klinisch tätigen Kollegen sind wir für die intensive Zusammenarbeit zu großem Dank verpflichtet, ebenso den Herren Dr. S. Neumann und Dr. H. Lang, Biochemische Forschung E. Merck, Darmstadt, für die großzügige Bereitstellung von Testkits zur Bestimmung der granulozytären Proteine. Darüber hinaus sei auch Frau U. Hof und Frau C. Seidl für hervorragende technische Assistenz gedankt.

Literatur

- Kalden, J. R.: Klinische Befunde und klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese entzündlicher Erkrankungen. In: Pathobiochemie der Entzündung. H. Lang, H. Greiling (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin 9–19, 1983
- Neuhof, H.: Humorale Veränderungen im Schock: Die pathogenetische Bedeutung der Mediatoren. In: Schock, J. Kilian, K. Meßmer, F. W. Ahnefeld (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin 37–52, 1987
- Gustafson, E. J., Colman, R. W.: Interaction of polymorphonuclear cells with contact activation factors. *Semin. Thromb. Hemostasis* 13, 95–105, 1987
- Klebanoff, S. J., Clark, R. A. (eds.): *The Neutrophil. Function and Clinical Disorders*. North Holland, Amsterdam-New York-Oxford, 1978
- Jochum, M., Witte, J., Duswald, K.-H., Inthorn, D., Welter, H. F., Fritz, H.: Pathobiochemistry of sepsis: Role of proteinases, proteinase inhibitors and oxidizing agents. *Behring Inst. Mitt.* 79, 121–130, 1986
- Havemann, K., Gramse, M.: Physiology and pathophysiology of neutral proteinase of human granulocytes. *Ad. Exp. Med.* 167, 1–20, 1984
- Travis, J., Salvesen, G. S.: Human plasma proteinase inhibitors. *Ann. Rev. Biochem.* 52, 655–709, 1983
- Travis, J., Giles, P. J., Porcelli, L., Reilly, C. F., Baugh, R., Powers, J.: Human leucocyte elastase and cathepsin G: Structural and functional characteristics. In: *Protein Degradation in Health and Disease*. Ciba Foundation Symposium 75. Excerpta Med. Amsterdam. 51–68, 1980
- Jochum, M., Lander, S., Heimburger, N., Fritz, H.: Effect of human granulocytic elastase on isolated human antithrombin III. *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 362, 103–112, 1981
- Brower, M. S., Harpel, P. C.: Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C1-inactivator by human polymorphonuclear leucocyte elastase. *J. Biol. Chem.* 257, 9849–9854, 1982
- Clark, R. A.: Extracellular effects of the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. In: *Advances in Inflammation Research*, Vol. 5. G. Weismann (ed.), Raven Press, New York. 107–146, 1983
- Birgens, H. S.: The biological significance of lactoferrin in haematology. *Scand. J. Haematol.* 33, 225–230, 1984
- Neumann, S., Jochum, M.: Elastase- α_1 -proteinase inhibitor complex. In: H. U. Bergmeyer, J. Bergmeyer, M. Graßl (eds.), *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd edn., Vol. 5, Verlag Chemie Weinheim. 184–195, 1984
- Neumann, S., Gunzer, G., Lang, H., Jochum, M., Fritz, H.: Quantitation of myeloperoxidase from human granulocytes as an inflammation marker by enzyme-linked immunosorbent assay. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 324, 365, 1986
- Rautenberg, W., Neumann, S., Gunzer, G., Lang, H., Jochum, M., Fritz, H.: Quantitation of human lactoferrin as an inflammation marker by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Fresenius Z. Anal. Chem.* 324, 364, 1986
- Jochum, M., Welter, H. F., Siebeck, M., Fritz, H.: Proteinase inhibitor therapy of severe inflammation in pigs. First results with eglin, a potent inhibitor of granulocyte elastase and cathepsin G. In: *Pulmonary Emphysema and Proteolysis: 1986*. J. C. Taylor, C. Mittmann (eds.), Academic Press Orlando 85–90, 1987
- Welter, H. F., Thetter, D., Siebeck, M., Wiesinger, H., Elster, U., Fritz, H.: Versuche zur Therapie der Schocklungge mittels Superoxiddismutase (SOD) und C1-Inaktivator (C1-INA). *Langenbecks Arch. (Suppl.) Chir. Forum* '85, 63–67, 1985
- Duswald, K.-H., Jochum, M., Schramm, W., Fritz, H.: Released granulocytic elastase: An indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98, 892–898, 1985
- Dittmer, H., Jochum, M., Fritz, H.: Freisetzung von granulozytärer Elastase und Plasmaproteinveränderungen nach traumatisch-hämorrhagischem Schock. *Unfallchirurg* 89, 160–169, 1986
- Joka, Th., Obertacke, U., Schönfeld, W., Oberste-Beulmann, S., Pison, U., Kreuzfelder, E., Jochum, M., Zilow, G.: Reaction pattern of alveolar cells in the posttraumatic lung failure. In: *Progress in Clinical and Biological Research*. Subseries: Vienna Shock Forum. Part A. Pathophysiological Role of Mediators and Mediator Inhibitors; G. Schlag, H. Redl (eds.). A. R. Liss Inc. New York, 509–515, 1987
- Inthorn, D.: Untersuchungen zum Einfluß des operativen Traumas und bakterieller Infektionen auf neutrophile Leukozyten und humorale Entzündungsparameter. *Habilitationschrift der Med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München*, 1986
- Siebeck, M., Hoffmann, H., Jochum, M., Welter, H., Fritz, H.: Therapeutische Effekte der Inhibition lysosomaler Proteinasen im Schock. *Langenbecks Arch. (Suppl.) Chir. Forum* '87, 325–328, 1987

Anschrift der Verfasser:

M. Jochum, H. Fritz

Abt. f. Klin. Chemie und Klin. Biochemie
Chirurgische Klinik Innenstadt der Universität
München, Nußbaumstr. 20, 8000 München 2