

N. Heimburger

Entzündungsreaktionen und Hämostase

Eine Entzündung ist ein multifaktorielles Geschehen (1). Das ist bereits an den entzündungsspezifischen Merkmalen zu erkennen: Calor, Rubor, Tumor, Dolor. Durch die Reaktionen, die diese biologischen Phänomene auslösen, werden nach Verletzungen die Voraussetzungen für eine Gewebsreparatur und Infektabwehr geschaffen. Der auslösende Reiz geht häufig von der Aktivierung der Hämostase aus. Da einige der beteiligten Faktoren gleichzeitig auch das Entzündungsgeschehen stimulieren, werden nachfolgend die Wechselwirkungen zwischen Hämostase und Entzündung, ausgehend von der Gerinnung, besprochen: die Bildung des primären Plättchenpfropfes, die plasmatische Gerinnung mit den beteiligten Faktoren und Regulationsproteinen und die Wechselwirkungen im Entzündungsfeld.

Primäre Hämostase

Bei Traumatisierung der Gefäße bleiben die Thrombozyten an den stimulierten Endothelzellen und am freigelegten Subendothel, vorzugsweise dem Kollagen, hängen. Dabei fungiert der von-Willebrand-Faktor (vWF), der Rezeptoren für Plättchen und Kollagen hat, als Brückenprotein. Als primärer Wundverschluß entsteht ein fester Plättchenpfropf, der durch das bei der nachfolgenden plasmatischen Gerinnung entstehende Fibrin stabilisiert wird. Für diese wichtige Reaktionsfolge werden die Phospholipidoberflächen der aktivierten Plättchen zur Reaktionsoberfläche für den Ab-

Schlüsselwörter

Entzündungsreaktion, Aktivierung der Hämostase, Interaktionen beider Systeme, Regulationsproteine

Zusammenfassung

Reize, wie sie die Hämostase aktivieren, lösen auch entzündungsspezifische Reaktionen aus. Eine Erklärung dafür liefern die vielfältigen Wechselwirkungen zwischen beiden Systemen; sie betreffen die beteiligten plasmatischen Faktoren einschließlich Regulationsproteinen, bestimmte Reaktionen und die daraus resultierenden Mediatorsubstanzen, durch die Zellen in den Ablauf einbezogen werden, die über Zytokine wiederum auf die Plasmafaktoren rückwirken können.

Eine Schaltstelle der Wechselwirkungen ist die Kontaktphase der Gerinnung, über die Hämostase, Kallikrein-Kinin- und Renin-Angiotensin-Bildung, Komplement-Reaktion und Fibrinolyse/Proteolyse kurzgeschlossen sind; bei ihrer Aktivierung entstehen plasmatische und zelluläre Mediatoren, nämlich Kinine, Angiotensin, Anaphylatoxine, PAF, Prostazykline, Prostaglandine und Thromboxan, die das Entzündungsgeschehen bestimmen, das durch Infektionen noch verstärkt wird. Als Ergebnis kommt es zur Ansammlung von Phagozyten im Entzündungsfeld, die Proteinase und O₂-Radikale abgeben, die zur Aktivierung und zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und vor allem der Regulationsproteine führen. Daher kommt es im Entzündungsgebiet zu einem Übergewicht von Proteinase. Das Risiko eines Circulus vitiosus kann häufig durch die Substitution von Proteinaseinhibitoren durchbrochen werden.

Keywords

Inflammatory reaction, activation of haemostasis, interaction of both systems, regulation proteins

Summary

Stimuli which are activating the haemostatic system may also induce inflammatory reactions. This finding is explained by multiple interactions of both systems. Proteins of regulation and mediator substances combine both systems.

The mechanism of interaction of both systems (haemostasis and inflammation) comprises the contact phase of coagulation, the kallikrein-kinin-system, the renin-angiotensin-formation, the complement-reaction and the fibrinolytic/proteolytic system. By activation plasmatic and cellular mediators are formed. The area of inflammation shows the prevalence of proteinases.

lauf der plasmatischen Gerinnung. Dies trägt mit dazu bei, daß die Blutgerinnung auf den Verletzungsort begrenzt bleibt.

Unabhängig von diesen zellulären Reaktionen werden vom stimulierten (Sub-)Endothel auch die plasmatische Gerinnung (Abb. 1) und dadurch auch entzündungsspezifische Reaktionen ausgelöst (Abb. 2).

Wechselwirkungen zwischen plasmatischer Gerinnung und Entzündungsreaktionen

Gerinnungsfaktoren

Die plasmatische Gerinnung ist ein enzymatischer Prozeß. Die daran beteiligten Faktoren sind Proteine,

Nach einem Vortrag, gehalten auf dem 2. Weitenburg-Workshop »Akute Pankreatitis – Transplantationspankreatitis«, Schloß Weitenburg, 3.–5. September 1992

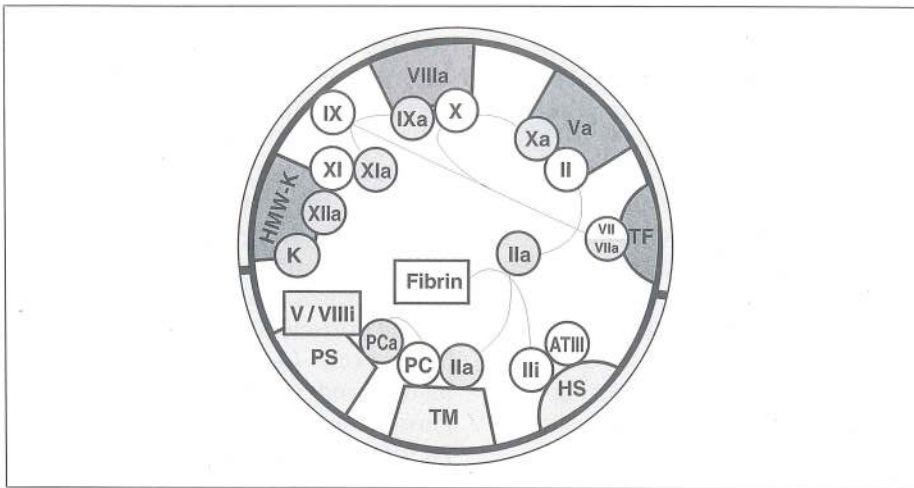


Abb. 1 Die plasmatische Gerinnung auf der stimulierten vaskulären Endotheloberfläche (obere Hälfte), ausgelöst durch die Präsenz von TF und HMW-K (Haftstelle für die Faktoren der Kontaktphase); untere Hälfte: die inaktive, die Gerinnung kontrollierende Endotheloberfläche mit den Regulationsproteinen. Abkürzungen: TF = »tissue factor« (Gewebsthromboplastin), HMW-K = »high molecular weight kininogen«, K = Kallikrein, TM = Thrombomodulin, PC = Protein C, PS = Protein S, HS = heparinartige Substanzen; a = aktivierter Faktor, i = inaktivierter Faktor (modifiziert nach Egbring und Seitz [6])

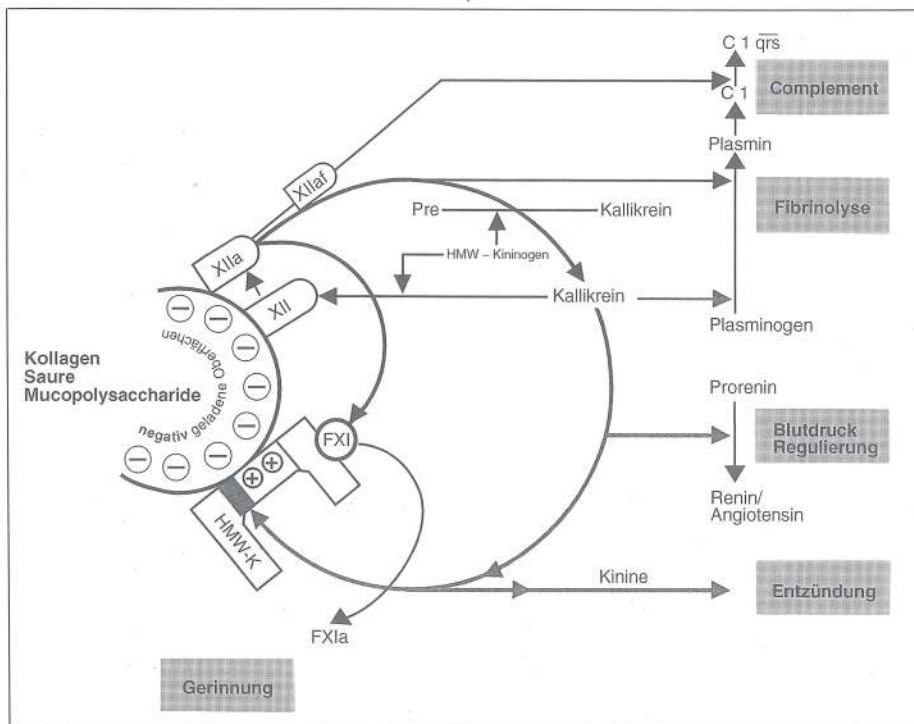


Abb. 2 Die Kontaktphase der plasmatischen Gerinnung als Schaltstelle zwischen Hämostase und Entzündungsreaktionen

werden erst über Reaktionen aktiviert, wie sie eine Hämostase auslösen. Die Aktivierung erfolgt über eine limitierte Proteolyse, die eine gezielte Konformationsänderung ermöglicht. Dabei werden die katalytisch wirksamen Zentren der Proteinasen bzw. die reaktiven Domänen der Kofaktoren freigelegt.

Die Faktoren des **Prothrombin-komplexes** können sich, im Gegensatz zu anderen Proteinasen, an die Phospholipidoberflächen aktivierter Zellen binden. Die Wechselwirkung erfolgt über Kalziumionen (Ca^{2+}). Für die Bindung der Ca^{2+} -Ionen sind die Faktoren mit einer spezifischen Aminosäure ausgestattet: der γ -Carboxyglutaminsäure. Daher werden die Prothrombinfaktoren auf dem Plättchenpfropf angereichert – übrigens zusammen mit den Kofaktoren V und FVIII, die andere Phospholipidbindungsstellen haben – und dort auch aktiviert.

Die **Kofaktoren** beschleunigen katalytisch den Ablauf der Hämostase; sie akzelerieren den Prozeß der Aktivierung, d. h. die limitierte Proteolyse: FVIIIa die von FX, FVa die von Prothrombin und das hochmolekulare Kininogen (HMW-K) die der Faktoren der Kontaktphase, nämlich von Präkallikrein (PK), FXII und FXI (Abb. 1, 2). Die Aktivierung von FX durch FIXa wird z. B. um mehrere Zehnerpotenzen durch FVIIIa (anti-hämophiles Globulin) beschleunigt. Daran kann man einerseits die Bedeutung der Kofaktoren ermessen, zum anderen erklärt es die hohe Blutungsneigung von Hämophilen.

Essentiell für die Aktivierung der Hämostase sind Ca^{2+} und **Phospholipide**, wie man sie auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten und als Baustein des Gewebefaktors (Thromboplastin) findet (Abb. 1). Eine weitere Voraussetzung ist die Bindung der Prothrombin- und Kofaktoren an Phospholipidoberflächen.

Schon die Betrachtung der am Gerinnungsablauf beteiligten Faktoren zeigt die enge Verknüpfung mit Entzündungsreaktionen; denn aus dem HMW-K, das von aktivierten vaskulären Endothelzellen (VEZ) präsentiert wird und als Haftstelle für die Kontaktfaktoren (FXII, FXI, PK

vornehmlich Glykoproteine, die mit Ausnahme von Fibrinogen nur in niedrigen Konzentrationen im Blut zirkulieren; sie sind durch römische Ziffern gekennzeichnet und lassen sich nach enzymatischen Gesichtspunkten wie folgt klassifizieren

(Tab. 1): in Enzyme, vorwiegend Proteinasen und eine Transglutaminase (FXIII), Kofaktoren der Enzyme, katalytisch wirksame Substanzen, das Substrat Fibrinogen und Regulationsproteine. Alle Faktoren zirkulieren im Blut in Form inaktiver Vorstufen und

[Tab. 1]) wirkt (Abb. 1), werden vom Plasma-Kallikrein Kinine freigesetzt, die hochwirksame Entzündungsmediatoren sind (2). Hinzu kommt, daß mit der Aktivierung der Kontaktphase durch die genannten Faktoren nicht nur Hämostase und Fibrinolyse, sondern auch weitere Enzymsysteme des Blutes zur Wirkung kommen, die Immunabwehr und Entzündungsablauf bestimmen (Abb. 2).

Regulationsproteine

Für die verschiedenen Aktivierungsschritte der Hämostase gibt es entsprechende **Regulationsproteine** bzw. **Regulationsmechanismen** (Tab. 2). Das sind für die Gerinnungsenzyme Proteinaseinhibitoren (Tab. 3) und für die Kofaktoren ist es eine Proteinase, das aktivierte Protein C (PCa), das die Kofaktoren Va und VIIIa proteolytisch inaktiviert. PCa verhindert die Ablagerung von Fibrin auf den VEZ. Dazu tragen zwei weitere Faktoren bei, ein Kofaktor vom PC, das Protein S, und ein Transmembranprotein, das Thrombomodulin (TM): es bindet Thrombin in einer Weise, daß es seine koagulatorische Wirkung verliert, aber dafür die Spezifität gewinnt, PC zu aktivieren. Die Synthese aller drei Faktoren ist Vitamin-K-abhängig.

Schließlich gibt es eine Familie von Proteinen, die Annexine (1), die u. a. auch die Aorten auskleiden. Sie binden in einer Ca^{2+} -abhängigen Reaktion Lipide und inhibieren daher kompetitiv alle Phospholipid-abhängigen Aktivierungsschritte der Hämostase. Darüber hinaus existiert noch ein hinsichtlich Wirkung und Mechanismus anderes Regulationsprinzip: der »exogene Pathway-Inhibitor« (EPI) (3); er bindet und neutralisiert die Aktivität des TF-FVIIa-Komplexes, kommt aber erst dann zur Wirkung, wenn sich bereits FXa gebildet hat und von einem Kunitz-Typ-Inhibitor im Plasma komplexiert worden ist; es inhibiert auf diese Weise den exogenen Gerinnungsweg. Als Erklärung für diesen Effekt hat man gefunden, daß der FXa-Kunitz-Inhibitor-Komplex den Komplex aus TF und FVIIa bindet und inaktiviert.

Auch über die Regulationsproteine gibt es eine Beziehung zwischen

Hämostase und Entzündung: Der C1-Inaktivator (C1-INA) kontrolliert die Faktoren der Kontaktphase (Abb. 2), über die Wechselwirkungen zwischen mehreren Enzymsystemen bestehen, die in den Entzündungsablauf eingreifen, und inhibiert zusätzlich noch die C1-Esterase des Komplements. In Übereinstimmung damit stehen neue Ergebnisse: Im Modell der experimentellen Pankreatitis senkt die prophylaktische Gabe von C1-INA die Mortalität und Nekrotisierung (4). Die Autoren diskutieren einen Schutzeffekt von C1-INA auf die Ge-

fäße und damit ein Wirkungsprinzip, auf das andere auch schon hingewiesen haben (5). Darauf könnte auch der gute therapeutische Effekt von AT III bei der Pankreastransplantation beruhen (11).

Zu den Regulationsproteinen gehören auch die Annexine (Tab. 2), deren Synthese durch Kortikosteroide gesteuert wird und die sowohl anti-koagulatorisch als auch antientzündlich wirken. In Gegenwart von Ca^{2+} binden und regulieren sie nicht nur Phospholipide, sondern auch die Phospholipase A_2 , die aus den Phos-

Tab. 1 Gerinnungsfaktoren; enzymatische Klassifizierung

1. Enzyme		
a) Proteinasen		
FII	Prothrombin	} Prothrombinkomplex
FVII	Prokonvertin	
FIX	Christmas-Faktor	
FX	Stuart-Faktor	
FXI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent	} Kontaktfaktoren
FXII	Hageman-Faktor	
PK	Präkallikrein	
b) Transglutaminase		
FXIII	fibrinstabilisierender Faktor	
2. Kofaktoren		
FV	Proaccelerin	
FVIII	antihämophiles Globulin	
HMW-K	hochmolekulares Kininogen	
3. Katalysatoren		
Ca ²⁺	Kalziumionen	
	Phospholipide	
	Gewebefaktor (TF)	
	Thrombozyten	
4. Substrate		
FI	Fibrinogen	

Tab. 2 Regulation der Hämostase; Regulationsproteine und Regulationsmechanismen

Steuerungselemente	Regulation durch	Wirkungsprinzip
1. Proteinasen (PK, FXII, XI, X, IX, VII, II)	Proteinase-Inhibition z. T. mit Heparin als Kofaktor	Neutralisation der Proteinasen
2. Kofaktoren (FVa, FVIIIa)	Aktiviertes Protein C, Proteinase	Proteolytische Inaktivierung
3. Phospholipide – FII-Aktivator (Prothrombinase) – FX-Aktivator – Phospholipasen	Annexine, Ca^{2+} -abhängige – Lipidbindung, – Phospholipase A ₂ -Inhibition	– Verdrängung der Prothrombinfaktoren – Hemmung der Thromboxan-Bildung
4. Exogener Pathway-Aktivator (TF-FVII/FVIIa)	EPI, exogener Pathway-Inhibitor (Kunitz-Typ)	Gekoppelte Neutralisation von FXa und TF-FVII/FVIIa

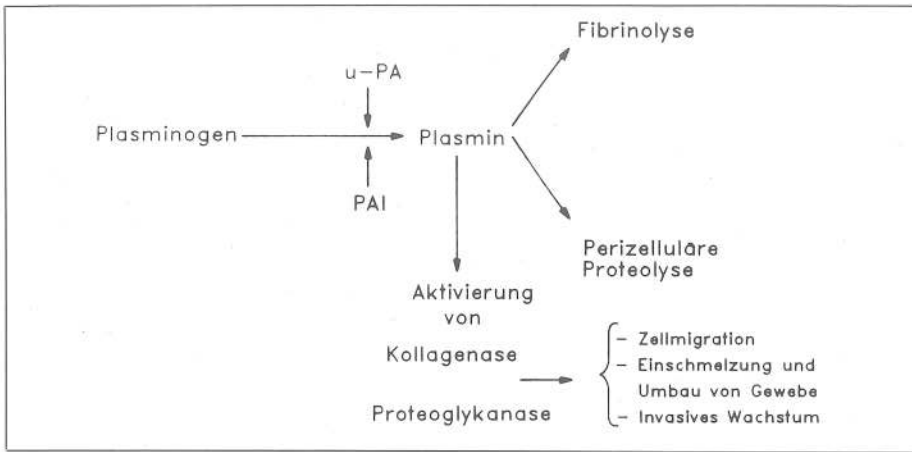


Abb. 3 Die plasminvermittelte Proteolyse; PAI = PA-Inhibitor

Tab. 3 Regulation der Hämostase; Proteinaseinhibitoren

Proteinaseinhibitoren	Wirkungsspektrum
– Antithrombin III (Heparin-Kofaktor II)	Faktoren des endogenen Gerinnungsweges
– C1-Inaktivator	Faktoren der Kontaktphase
– α_2 -Makroglobulin	Polyvalent
– Heparin-Kofaktor II	Thrombin
– Kunitz-Inhibitor (aus Thrombozyten und Hep-G2-Zellen isoliert, MG 120 kD)	FXIa, Thromboplastin-Antecedent
– hochmolekulares Kininogen (HMW-K)	SH-Proteinaseinhibitor

pholipiden der Zellmembran Arachidonsäure freisetzt, aus der wiederum, abhängig vom Katabolismus, Prostaglandine, Thromboxan oder Leukotriene entstehen können, d. h. entzündungsspezifische Substanzen (1).

Plasmatische Gerinnung

Nach neueren Befunden läuft die Gerinnung auf den Lipidoberflächen stimulierter Zellen ab, bevorzugt auf denen vaskulärer Endothelzellen (VEZ), Thrombozyten und anderer Blutzellen. Diesbezüglich am besten untersucht sind die VEZ. Auf Noxen unterschiedlichster Art reagieren sie mit der Bereitstellung eines thrombogenen Potentials: Sie präsentieren verstärkt TF, der den FVII einfängt und mit diesem den exogenen FX-Aktivatoren bildet (Abb. 1); auch über den endogenen Weg entsteht ein FX-Aktivatoren. Ausgelöst wird die Aktivierung dadurch, daß die stimulierten VEZ vermehrt HMW-K als Haftstelle für

die Kontaktfaktoren (Tab. 1) präsentieren. Aus der Wechselwirkung dieser Faktoren resultiert über eine limitierte Proteolyse die Bildung von FXIa, der in einer Kaskadenreaktion über die Faktoren IXa, Xa und Thrombin die Bildung von Fibrin bewirkt. Die Aktivierung der Faktoren X und II wird durch die Kofaktoren VIIIa und FVa katalytisch beschleunigt, die eine Affinität zu stimulierten VEZ haben (Abb. 1).

VEZ bilden und setzen auch Plasminogenaktivatoren (PA) und Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PAI) frei: gesundes Endothel in einem ausgewogenen Verhältnis, thrombogen stimulierte VEZ dagegen vermehrt PAI. Dadurch erhöht sich das thrombogene Potential. Auf einem gesunden vaskulären Endothel (VE) herrscht ein Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Aktivitäten (6). Dazu tragen die Regulationsproteine (Tab. 2 und 3) zusammen mit heparinartigen Substanzen auf den VEZ bei (Abb. 1), die AT III

und Heparin-Kofaktor II zu binden und aktivieren vermögen. Hinzu kommen noch die Annexine, mit denen die Arterien ausgekleidet sind; sie konkurrieren mit den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren um die Phospholipide (1).

Kontaktphase der Gerinnung

Die Kenntnis des Ablaufs der Hämostase ist wichtig, weil Reize, wie sie die Hämostase auslösen, auch Entzündung und Immunabwehr stimulieren. Das gilt für ganz unterschiedliche Noxen. Die entscheidenden Reaktionen laufen über die sogenannte Kontaktphase, die dadurch sozusagen als Schaltstelle für Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Enzymsystemen und zellulären Reaktionen fungiert. Der Start ist dadurch gekennzeichnet, daß sich die beteiligten Faktoren am Verletzungsort, bei Gefäßen z. B. am (Sub-)Endothel, ansammeln (2) (Abb. 2). Das ist darauf zurückzuführen, daß die Kontaktfaktoren Bindungsstellen für Kollagen und/oder Glykosaminoglykane haben (FXII) oder Komplexe mit Faktoren bilden, die solche besitzen: FXI und PK mit HMW-K.

Wenn FXII in Kontakt mit dem (Sub-)Endothel kommt, werden katalytische Mengen aktiviert, die wiederum PK aktivieren; das resultierende Kallikrein sorgt zusammen mit HMW-K als Kofaktor dafür, daß eine den vielfältigen Funktionen entsprechende Konzentration an FXIIa und Kallikrein bereitgestellt wird. Zu den Aufgaben gehören die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung (über den FXIa) und gleichzeitig auch der Fibrinolyse durch Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Ein Fragment von FXIIa löst die Komplement-Reaktion aus und führt zur Freisetzung von Wirkstoffen, die die Opsonisation und den Entzündungsprozeß (Bildung von Anaphylatoxinen: C3a, C5a) fördern.

Kallikrein hat eine ähnliche Wirkung: aus dem HMW-K liberierte es Kinine, die chemotaktisch auf Entzündungszellen wirken, aber auch Schmerz, Dialatation und Kontraktion der glatten Muskulatur und Gefäße vermitteln (2). Wie FXIIa gehört

auch Kallikrein zu den endogenen Plasminogenaktivatoren. Das dabei entstehende Plasmin wirkt im Entzündungsfeld thrombolytisch/proteolytisch (Gewebeeinschmelzung, Abb. 3) und aktiviert auch Komplement. Über die Aktivierung von Prorenin und die Freisetzung von Angiotensin beeinflusst Kallikrein auch die Blutversorgung des Entzündungsfeldes; zusammen mit FXIIa stimuliert es die Freisetzung lysosomaler Enzyme durch Entzündungszellen (7). Diese Zusammenstellung zeigt, daß wesentliche, entzündungsspezifische Reaktionen durch FXIIa und Kallikrein ausgelöst und durch Plasmin unterhalten werden.

Das Entzündungsfeld

Die durch die Aktivierung der Kontaktphase freigesetzten Entzündungsmediatoren (Kinine, Anaphylatoxine, Angiotensin) bestimmen auch den weiteren Verlauf. Sie vermitteln die Ansammlung der Entzündungszellen im Verletzungsbereich, zu dem sie chemotaktisch angelockt werden und den sie über eine erhöhte Gefäßpermeabilität und eine Plasmin-vermittelte Proteolyse erreichen. Dabei bahnen sie sich ihren Weg durch das Gewebe mit Urokinase (u-PA), mit der sie armiert sind; es entsteht Plasmin, das Gewebe einzuschmelzen vermag, weil es die Kollagenasen und Proteoglykanasen, die von den Entzündungszellen in latenter Form abgegeben werden, aktivieren kann (Abb. 3). Natürlich erreichen auch andere Plasmaproteine das Entzündungsareal. Hierdurch werden Substrate für weitere proteolytische/koagulatorische Prozesse geliefert.

Abbildung 4 vermittelt einen Eindruck von der Vielfalt der Reaktionen im Entzündungsfeld und berücksichtigt, daß diese durch Endotoxine (Lipopolysaccharide) gramnegativer Bakterien noch verstärkt werden. Dazu tragen folgende Mechanismen bei:

- Stimulierte Lymphozyten, Phagozyten und VEZ sekretieren Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor (TNF) und γ -Interferon (IF- γ),

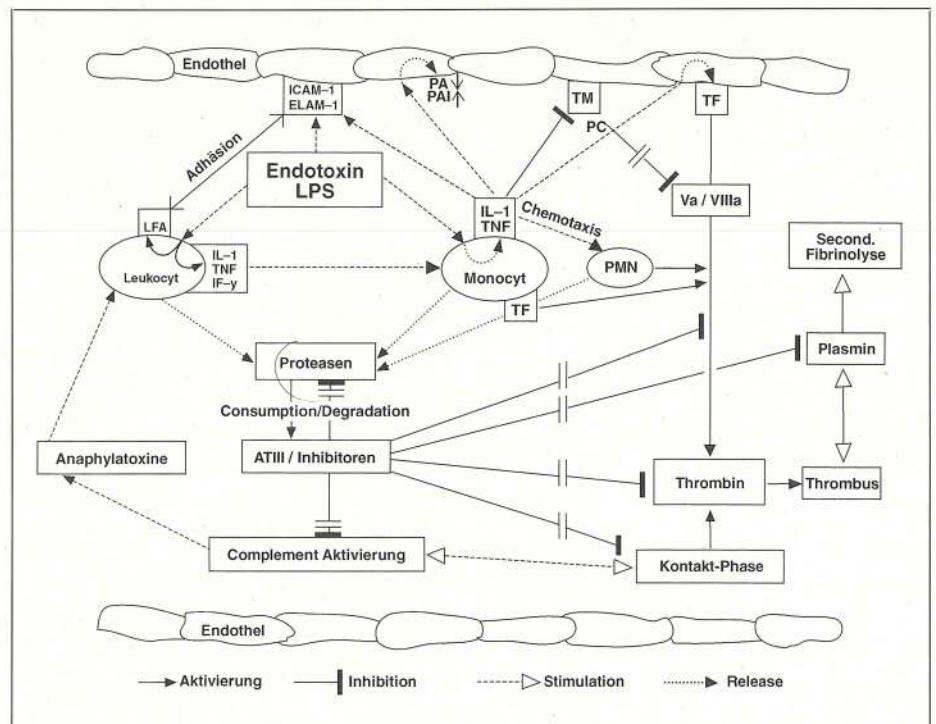


Abb. 4 Die Vielzahl der Wechselwirkungen im Entzündungsfeld nach Stimulation durch Lipopolysaccharide

die wiederum folgende Zellinteraktionen auslösen (8): die Präsentation von Adhäsionsproteinen (ICAM, ELAM, VWF, Laminin, Fibronektin) auf VEZ sowie die korrespondierenden Bindungsstellen auf den Entzündungszellen. Durch Prostaglandine, Thromboxane und Plättchen-Aktivierungsfaktor werden die Wechselwirkungen der Zellen noch gefördert.

- Auf den VEZ baut sich unter der Wirkung der Zytokine ein thrombogenes Potential auf (8):
 - VEZ und Monozyten exponieren TF;
 - das antikoagulatorisch wirkende Protein C-System wird abgeschaltet, weil weniger TM präsentiert wird (Abb. 1);
 - die Synthese und Freisetzung von Plasminogenaktivatoren wird reduziert; damit vermindert sich auch das fibrinolytische Potential.

Als Folge dieser Reaktionen kommt es zu einer massiven Aktivierung der Hämostase mit Verbrauch der prokoagulatorischen und regulatorischen Proteine, die wiederum durch

eine reaktive bzw. sekundäre Fibrinolyse kompensiert wird. Der Prozeß kann zu einem Circulus vitiosus werden, da die meisten Gerinnungsfaktoren von Makrophagen und VEZ nachsynthetisiert werden bzw. z. T. auch in Form der Akute-Phase-Proteine, deren Synthese zum Teil durch IL-1 induziert wird, überschießend produziert werden.

Das bis dahin ausgewogene Verhältnis zwischen Proteinase und Proteinaseinhibitoren im Entzündungsfeld ändert sich, wenn aktivierte Phagozyten mit ihren aggressiven Enzymen in den Ablauf eingreifen (9). Stimuliert durch FXIIa und Kallikrein liberieren Monozyten z. B. Elastase (7) und Kollagenase, aber auch Urokinase und Prothrombinase, unter deren Wirkung Thrombin und Plasmin entstehen, wobei letzteres die in latenter Form freigesetzte Kollagenase aktiviert (Abb. 4). Umgekehrt entsteht aus Plasmin unter der Wirkung von Elastase eine Miniform, die proteolytisch hoch wirksam ist, weil ihr die Bindungsstellen für den korrespondierenden Inhibitor, das α_2 -Antiplasmin fehlen. Das erklärt, warum

Plasmin ganz wesentlich zu den mit einer Entzündung assoziierten Abraumprozessen beiträgt.

Hinzu kommt, daß im Entzündungsfeld die Proteinase ein Übergewicht haben; denn die korrespondierenden Inhibitoren (α_1 -Proteinaseinhibitor, β_1 -Antikollagenase, Antithrombin III, α_2 -Antiplasmin und die Plasminogenaktivator-Inhibitoren) werden durch die Neutralisation der granulozytären Proteinase verbraucht und/oder inaktiviert, das α_2 -Antiplasmin und das AT III z. B. durch Elastase. Das Ungleichgewicht zwischen Enzymen und Inhibitoren wird noch weiter dadurch verschoben, daß aktivierte Monozyten Oxidantien bereitstellen, die schon in niedrigen Konzentrationen Inhibitoren, weniger jedoch Proteinase inaktivieren (10).

So lassen sich im Prinzip die Wechselwirkungen zwischen Entzündungsreaktionen und Hämostase beschreiben, die häufig therapeutisch nur zu beherrschen sind, wenn man das gestörte Gleichgewicht zwischen Enzymen und Inhibitoren durch Zufuhr von Proteinaseinhibitoren ausgleichen kann (5, 9).

LITERATUR

1. Heimbürger N, Stief TW, Römisch J. Entzündungsreaktionen und Hämostase: Wechselwirkungen. In: Tilsner M (Hrsg). Infektion, Entzündung und Blutgerinnung. XXXII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, 1989; 3-17.

2. Müller-Esterl W. Novel functions of the kininogens. *Semin Thromb Hemost* 1987; 13: 115-26.
3. Rao LVM, Rapaport SI. Studies of a mechanism inhibiting the initiation of the extrinsic pathway of coagulation. *Blood* 1987; 69: 645-51.
4. Benetti L, Bassi C, Vesentini S, Bonora A et al. The role of C1-esterase inhibitor in experimental acute pancreatitis. XXIVth EPC-meeting (Ulm, Oct 11-14, 1992). *Digestion* Sept 1992; Abstract 8.
5. Eisele B, Jessel A. Der septische Schock: Steuerung durch C1-Inhibitor? Die Gelben Hefte (Immunbiologische Informationen der Behringwerke AG) 1992; XXXII: 79-83.
6. Egbring R, Seitz R. Angeborene Hämostasestörungen mit Thromboseneigung. *Internist* 1989; 30: 577-86.
7. Wachtvogel YT, Pixley RA, Kucieh U, Abrams W, Weinbaum G, Schapira M, Colman RW. Purified plasma FXIIa aggregates human neutrophils and releases elastase. *Circulation* 1984; 70 (Suppl II): Abstract 1406.
8. Brazel D, Seiler FR. Struktur und Biologie von Interleukinen. Der Einfluß von IL-1 und TNF α auf Endothelzellen und das Gerinnungssystem. *Hämostaseologie* 1990; 10: 52-63.
9. Jochum M, Assfalg-Machleidt J, Inthorn D, Nast-Kolb D, Waydhas C, Fritz H. Leukozytäre Proteinase und Hämostasestörungen bei der Sepsis. In: Tilsner M (Hrsg). Infektion, Entzündung und Blutgerinnung. XXXII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1989; 241-54.
10. Stief TW, Aab A, Heimbürger N. Oxidative inactivation of purified human α_2 -Antiplasmin, antithrombin III and C1-Inhibitor. *Thromb Res* 1988; 49: 581-9.
11. Hopt UT et al. Therapie der Transplantatpankreatitis. In: 2. Weitenburg-Workshop »Akute Pankreatitis - Transplantationspankreatitis«, September 1992, Symposiumsband. Freiburg: Karger (im Druck).

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. N. Heimbürger
Sonnenhang 10
D-35041 Marbach/Marburg

THROMBOZYTEN FUNKTIONS DIAGNOSTIK

mit dem
PAP 4

Das komfortable Kompakt-
Aggregometer für Ihr
Hämostase Labor

- ➔ 4 Meßkanäle
- ➔ aut. 0% und 100% Abgleich
- ➔ Kanalspeicherung
- ➔ integrierter Drucker
- ➔ einfache Bedienung
- ➔ Mikro Volumen
- ➔ v. Willebrand Programm



Der PAP 4, das universelle
Routine Aggregometer mit
dem großen Nutzen
— in vielen Labors bewährt —



Verbindungsstraße 27
40723 HILDEN
Telefon (0 2103) 68 36
Telefax (0 2103) 883 47