

E. Neugebauer¹ · T. Hensler¹ · S. Rose² · B. Maier² · M. Holanda² · M. Raum³ · D. Rixen³
I. Marzi²

¹Biochemische und Experimentelle Abteilung, II. Chirurgischer Lehrstuhl, Universität zu Köln

²Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Homburg/Saar

³Chirurgische Klinik, II. Chirurgischer Lehrstuhl, Universität zu Köln

Das schwere Schädel-Hirn-Trauma beim Mehrfachverletzten

Eine Bestandsaufnahme zur Interaktion lokaler und systemischer Mediatorwirkungen*

Zusammenfassung

Das isolierte oder mit weiteren Verletzungen kombinierte Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist ein Hauptprognosefaktor für Morbidität und Mortalität nach einem Unfallereignis. Die Prognose des Patienten ist sowohl von der primären, mechanischen Hirnschädigung als auch von der Entwicklung sekundärer Hirnschäden abhängig. Als Ursachen einer sekundären Hirnschädigung werden neben der intrakraniellen Raumforderung aufgrund posttraumatischer Blutungen und Ödembildungen, sowie der daraus resultierenden Ischämie, Entzündungsprozesse diskutiert. Sowohl beim isolierten SHT als auch nach Polytrauma mit und ohne Hirnschädigung kann eine inflammatorische "Systemreaktion" (SIRS) unter der Beteiligung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren zu einem Ein- oder Multiorganversagen (MOF) führen. Dabei sind einzelne Verletzungskomponenten und Funktionsstörungen meistens überlebar, können jedoch in Ihrer Kombination und Kumulation tödlich enden. Hypermetabolische Zustände nach einem SHT werden auch als Interaktionen des ZNS mit dem Gesamtorganismus unter Beteiligung der neuroendokrinen Achse aufgefaßt. Diesen Auswirkungen eines SHT auf den übrigen Organismus ist der Einfluß multipler Verletzungen eines polytraumatisierten Verletzten auf die Hirnfunktion gegenüberzustellen, wobei schockbedingte Perfusionsstörungen eine prognoselimitierende Hypoxie des Gehirns verursachen können. Darüber hinaus beeinflusst die generalisierte „Ganzkörperentzündungsreaktion“ Blutge-

rinnung, Stoffwechsel und Frakturheilung. Die Kenntnisse der traumainduzierten, bidirektionalen, inflammatorischen Interaktionen zwischen Gehirn und Gesamtorganismus, sowie der Einfluß der derzeit angewendeten Therapiemaßnahmen sind bisher noch unzureichend und bedürfen weiterer Aufklärung. Letztendlich muß aus dieser Sicht auch die Wahl des richtigen Zeitpunktes für sekundäre Eingriffe, die nicht unmittelbar der Lebenserhaltung dienen und zu einer zusätzlichen Belastung des Patienten durch das Operationstrauma führen, überdacht werden. Diese Arbeit versucht wichtige Aspekte auf diesem Gebiet zusammenzufassen.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Trauma · Polytrauma · Entzündungsmediatoren

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) isoliert oder in Kombination mit zusätzlichen multiplen Verletzungen ist der Hauptprognosefaktor für Morbidität und Mortalität nach einem Unfallereignis. In Deutschland erleiden durch Unfälle jährlich ca. 200.000 Menschen ein SHT, wovon bei 30.000–40.000 Patienten ein schweres SHT (Glasgow-coma-scale ≤ 8 Punkte) diagnostiziert wird [124]. Wenigstens 50% aller Patienten mit einem SHT

weisen gleichzeitig noch eine andere schwerwiegende Verletzungen auf [57]. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben steigt mit zunehmender Anzahl der Verletzungen sowie der Anzahl der betroffenen Körperregionen [116]. Bouillon et al. konnten anhand der Dokumentation der Verletzungsschwere – klassifiziert durch die „abbreviated injury scale“ (AIS) – zeigen, daß dabei den Kopf- und Thoraxverletzungen die höchste prognostische Bedeutung für das Versterben der Patienten zukommt [13]. Die Analyse der Verletzungsmuster bei Mehrfachverletzungen anderer Arbeitsgruppen zeigt, daß Kopf- und Thoraxverletzungen bei 51-69% bzw. bei 63% der Verunglückten auftreten [36, 116, 117]. Das SHT weist mit 11-42% noch vor unstillbaren Blutungen (6-39%), einem MOF (7-19%) und dem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS: 16%) die höchste Mortalitätsrate auf [116, 117, 118].

Beim klinischen Bild eines SHT lassen sich die traumatisch bedingten Primärläsionen vom sekundären Hirnscha-

*Mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Forschung (BMBF) (1,2 FKZ 01 KO 9517; 3 FKZ 01 KO 9707)

Prof. Dr. E. Neugebauer
Biochemische und Experimentelle Abteilung,
II. Chirurgischer Lehrstuhl, Universität zu Köln,
Ostmerheimerstraße 200, 51109 Köln,
E-Mail: eddy.Neugebauer@uni-koeln.de

E. Neugebauer · T. Hensler · S. Rose
B. Maier · M. Holanda · M. Raum · D. Rixen
I. Marzi

Severe head trauma in multiple injured patients: State of the art of interactions between local and systemic mediator responses

Abstract

Isolated severe head trauma (SHT) or SHT in combination with multiple injuries are important factors for the prognosis of morbidity and mortality in patients suffering from the consequences of accidents. The prognosis mainly depends on the presence of primary mechanic brain injury and the development of secondary brain damage. Causes for the development of secondary brain damage are the intracranial space demand after traumatic injury and edema formation which may result in ischemia, as well as inflammatory processes. Both isolated SHT and polytrauma with or without brain damage may result in a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) due to the synthesis of cytokines and other inflammatory mediators which may cause a single or multiple organ failure (MOF). Often the organism is able to survive isolated traumatic injuries and functional disturbances, but in combination or cumulation they may be lethal. The hypermetabolism after SHT is often regarded as an interaction between the central nervous system and the whole organism by the activation of the neuroendocrine axis. In contrast to the consequences of SHT for the whole organism, multiple injuries after polytrauma may affect brain functions, such as the shock dependent disturbance of the brain perfusion accompanied by brain hypoxia which may lead to an aggravated prognosis. Moreover, coagulation, metabolism and fracture healing are influenced by the onset of SIRS as well. Our knowledge about the bidirectional inflammatory interaction between brain and whole organism is still limited. In this context, the effects of secondary surgical interventions which may additionally stress a traumatized body have to be considered and are the subject for actual clinical discussions and experimental studies. This article tries to summarize some important aspects on this topic.

Keywords

Severe head trauma · Polytrauma · Inflammatory mediators

den abgrenzen. Die primären morphologischen Gewebeschäden, wie Geweberupturen und -kontusionen, sind auf die unmittelbare mechanische Gewalteinwirkung zurückzuführen. Die Prognose eines SHT hängt daneben aber auch maßgeblich von der Entstehung sekun-

därer, ischämisch bedingter Hirnschäden ab, die bei etwa 90 % der verstorbenen SHT-Patienten histopathologisch nachweisbar sind [95]. Bei moderater Hirntraumatisierung geht nach Stein et al. die sekundäre Hirnschädigung sogar als unabhängige prognostische Variable

Tabelle 1
Die lokalen Auswirkungen eines SHT. Zerebrale Mediatoren und ihre Wirkung im ZNS

Mediatoren	Effekte
IL-1 IL-6 TNF- α <i>(mit zumeist synergistischer Wirkung)</i>	Aktivierung der Zytokinsynthese \uparrow , vor allem IL-6 Induktion durch IL-1 und TNF- α , Aktivierung des Neuroendokrinen Systems \uparrow , CRF \uparrow (Hypothal.), Adrenocorticotropin \uparrow (Hypophyse), Zellkommunikation \uparrow , Steuerung der Interaktion von Mikroglia und meningealen Makrophagen mit Astrozyten, Endothelzellen, Oligodendrozyten und Neuronen; v.a. IL-1 und TNF- α , NGF-Produktion \uparrow , Neuronenregeneration und -protektion
IL-1	Astrozytenproliferation/Neurales Wachstum \uparrow , Wundheilung/Reparaturmechanismen \uparrow , ICAM-1 (Hirndothelzellen) \uparrow , BHS-Permeabilität, Gefäßzellpermeabilität, Zelluläre Infiltration, Ödembildung (tierexperimentell in hohen Dosen) \uparrow
IL-8	Leukozytenrekretierung (Chemotaxis) \uparrow , Leukozytenaktivierung \uparrow , Endothelzell- und BHS-Permeabilität \uparrow , NGF-Produktion \uparrow , Neuronenregeneration und -protektion
IL-12	TH1-„Shift“ (IL-2 \uparrow , IFN-g \uparrow)
IFN- γ	Zellkommunikation \uparrow , Steuerung der Interaktion von Mikroglia und meningealen Makrophagen mit Astrozyten, Endothelzellen, Oligodendrozyten und Neuronen, ICAM-1 (Hirndothelzellen) \uparrow , MHC II (Astrozyten und perivaskuläre Makrophagen) \uparrow
TGF- β	NGF-Produktion \uparrow , Neuronenregeneration und -protektion
TNF- α	Apoptose von Nervenzellen \uparrow , ICAM-1 (Hirndothelzellen) \uparrow , BHS-Permeabilität, Gefäßzellpermeabilität, Zelluläre Infiltration, Ödembildung (tierexperimentell in hohen Dosen) \uparrow
Fas-Ligand	Apoptose von Nervenzellen \uparrow
NO	Beeinflussung der Mikrozkulation, Hyperämie \uparrow
Endothelin	Beeinflussung der Mikrozkulation Vasokonstriktion \uparrow , Parenchymschäden \uparrow
Hydroxylradikale	Zerebrale Membranschädigung
Noradrenalin (Norepinephrin)	IL-6-Synthese \uparrow ,
Adrenalin/ Noradrenalin	IL-10-Synthese \uparrow

für die Letalität ein [125]. Als Ursachen hierfür werden Prozesse wie Hämatome, Kontusionsblutungen, Ödeme und Hypoxie durch Vasospasmen angeführt. Sowohl bei Patienten mit isoliertem SHT als auch bei polytraumatisierten Patienten scheint ein zusätzlicher „physiologischer Einfluß“ eines hämorrhagisch/traumatischen Schocks auf die körpereigene Synthese einer Vielzahl von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren zu bestehen, die regulierend auf den Traumaverlauf einwirken können. Dieser Beitrag versucht wesentliche pathophysiologische Aspekte eines SHT unter Berücksichtigung einer möglichen zusätzlichen Polytraumatisierung, sowie die gegenseitige Beeinflussung von Gehirn und Körper nach einem Traumaereignis, auf Mediator-ebene darzustellen.

Lokale Auswirkungen eines SHT

Ein SHT läßt sich nicht durch eine einheitliche Pathophysiologie charakterisieren [47]. Jede traumatische Hirnschädigung ergibt sich aus einer Summation vaskulärer und neurologischer Aspekte. Aus vaskulärer Sicht kommt neben den unmittelbaren, primären, mechanischen Schäden wie Gefäßrupturen, der sekundären Hirnschädigung eine entscheidende prognostische Bedeutung zu. Als wesentliche Ursachen einer sekundären Hirnschädigung gelten die intrazerebrale Ischämie, posttraumatisch verursacht durch intrazerebrale Vasokonstriktionen, sowie ödematöse Schwellungen des Gehirns mit einem konsekutiv meßbaren Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) [10, 11, 22, 23, 62, 125, 140]. Mehrere Studien weisen auf eine Korrelation von ICP und „Outcome“ hin [84, 86]. Eine wichtige Größe für das Ausmaß eines sekundären Hirnschadens ist der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) [20, 116]. Dieser berechnet sich im wesentlichen aus der Differenz zwischen arteriellem Mitteldruck (MAP) in der A. carotis interna und dem ICP. Polytraumapatienten mit relevanten Blutungen und Schocksituation können häufig einen ausreichenden CPP nicht aufrechterhalten. Aus intensivmedizinischen Daten läßt sich extrapolieren, daß bei Erwachsenen mit schwerem SHT zur Vermeidung ischämischer Sekundärschäden ein CPP von 70 mmHg nicht unterschritten werden sollte. Bei z.B. nur leicht gesteigertem

ICP auf 20 mmHg erfordert dies einen mittleren arteriellen Blutdruck von 90 mmHg (entspricht 120 mmHg systolisch).

Entzündungsmediatoren

Von ursächlicher Bedeutung für eine sekundäre Hirnschädigung scheint auch die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren nach SHT zu sein (Tabelle 1). Die Erforschung ihrer Beteiligung ist augenblicklich Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Bei Patienten mit schwerem SHT läßt sich eine verstärkte Präsenz von Zytokinen nämlich nicht nur systemisch im Plasma sondern auch im Liquor nachweisen [75, 76, 78, 97, 104].

Zu den am besten untersuchten Zytokinen gehören der Tumornekrosefaktor (TNF)- α [49, 53], das Interleukin (IL)-6 [75, 93], sowie das IL-1 [53, 92]. Diese besitzen z.T. synergistische Wirkungen, differieren jedoch in den separat aufgeführten Aspekten. Neuesten Untersuchungen von Stahel et al. zufolge lassen sich auch intrazerebral gesteigerte IL-12 Spiegel nachweisen [123]. Von IL-12 ist bekannt, daß es systemisch einen TH₁-„Shift“ nativer T-Helferzellen mit gesteigerter IL-2- und IFN- γ -Synthese bewirkt und so möglicherweise eine wichtige regulatorische Rolle während der ersten 14 posttraumatischen Tage spielt. Jedoch liegen z.Z. noch keine Untersuchungen über die spezifischen Wirkungsmechanismen, sowie über die Präsenz von IL-12-Rezeptoren im Gehirn vor. Entsprechende Rezeptoren für IL-1, IL-6 und TNF- α konnten bislang in den Gehirnen von Nagern nachgewiesen werden [72, 137].

Die 2 Hauptquellen von IL-1 im Gehirn sind Neurone und Gliazellen. Es wird vermutet, daß neuronales IL-1 am Informationstransfer aus der Peripherie beteiligt ist, wohingegen IL-1 aus Gliazellen die Wundheilung, neuronales Wachstum und Reparaturmechanismen vermittelt [137]. IL-1 ist zudem ein potentes Mitogen für Astrogliazellen [48]. IL-6 wurde ursprünglich als B-Zell-stimulierender Faktor beschrieben, da sich diese nach Zytokinstimulation in antikörperproduzierende Plasmazellen umwandeln. Diese Funktion dürfte im Fall von SHT-Patienten allerdings keine wichtige Rolle spielen, da keine erhöhten Immunglobulinpiegel im Liquor

dieser Patienten gefunden wurden [76]. Interessanterweise konnten erhöhte IL-6-Spiegel in Liquor und Plasma von Patienten unmittelbar nach Trauma nachgewiesen werden, wohingegen die klassischen Symptome der Akutphasereaktion wie Fieber und Leukozytose mit einer Verzögerung von 1-2 Tagen einsetzen. Darüber hinaus ist der IL-6-Wert viel früher erhöht als beispielsweise der bisher üblicherweise bestimmte Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP). Dieser Eigenschaft von IL-6 könnte im Sinne einer Prädiktion eine wichtige Funktion zukommen. In den wenigen Studien mit paralleler Zytokinbestimmung konnten nach traumatischen Kopfverletzungen für IL-6 und IL-8 etwa 10- bis 100fach höhere Zytokinpiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit gegenüber der Peripherie gemessen werden [75, 76, 77, 78, 96]. Die IL-10-Spiegel korrelierten zum IL-6- und IL-8-Verlauf, zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Blut und Liquor [Marzi et al., bislang unveröffentlichte Daten]. Obwohl in der frühen Phase nach SHT regelmäßig eine Blut-Hirnschranken (BHS)-Störung auftritt, scheint sich der IL-6-Gradient der beiden Kompartments zumindest nicht passiv anzugleichen.

Derzeit werden folgende Hypothesen zur Gradientenbildung diskutiert:

- Die niedrigen IL-6-Spiegel in der systemischen Zirkulation könnten zum einen durch eine schnelle Metabolisierung in der Leber erklärt werden [17]. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß der Hirn-Plasma-Gradient auf eine initial höhere lokale IL-6-Produktion durch Mikroglia, Astrozyten und Makrophagen im ZNS hinweist [76, 97, 100]. In diesem Zusammenhang konnte die Synthese von IL-1 β , TNF- α und IL-6 an isolierten Rattenastrozyten nachgewiesen werden.
- Die IL-6-Synthese ließ sich durch IL-1 β , TNF- α , sowie dem klassischen Neurotransmitter Norepinephrin/Noradrenalin induzieren, wobei alle 3 Mediatoren synergistisch wirkten. Dieser Stimulationseffekt ließ sich nicht auf Mikrogliazellen, die ruhenden Gewebemakrophagen des ZNS, übertragen [102]. Jedoch läßt sich die IL-1 β -, IL-6- und TNF- α -Synthese isolierter Rattenmikrogliazellen mit LPS induzieren [137]. Aktivierte Mikrogliazellen sowie meningeale Makro-

phagen können zusätzlich über Zytokinsignale (vor allem TNF- α , IL-1, IFN- γ) zu komplexen Interaktionen mit Astrozyten, Endothelzellen, Oligodendrozyten und Neuronen getriggert werden [61, 89, 104]. Zudem stimulieren TNF- α , IL-1 und IFN- γ in vitro die Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1) auf der Oberfläche zerebraler Endothelzellen und steuern so möglicherweise die Interaktionen von Lymphozyten mit Endothelzellen im Verlauf einer Entzündung [37, 81, 106]. IFN- γ steigert zusätzlich die Expression von MHC II-Molekülen auf Astrozyten und perivaskulären Makrophagen [37].

- Die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α interagieren physiologisch mit dem neuroendokrinen System. Sie induzieren die Freisetzung des „corticotropin-releasing factor“ (CRF) im Hypothalamus, der wiederum die Synthese von Adrenocorticotropin in der Hypophyse stimuliert [6, 69, 98].

Sowohl der quantitative Nachweis als auch die Komplexität des beteiligten Zytokinnetzwerks legt die Vermutung nahe, daß die zirkulierenden Plasmaspiegel verletzter SHT-Patienten möglicherweise nur die „Spitze lokaler Eisberge“ darstellen. In jedem Fall liegen bisher nur wenige klinische Daten vor, die bei gleichzeitigem Monitoring der BHS-Funktion, sowie der systemischen und zentralnervösen Zytokinspiegel über den zeitlichen Verlauf nach SHT weiteren Aufschluß geben könnten.

Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck ist vermutlich nur partiell für die Änderungen des zerebralen Wassergehalts verantwortlich. Verschiedentlich wurde auf die inflammationsbedingte Zellschwellung hingewiesen. Die Infiltration und Akkumulation von polymorphkernigen Leukozyten im Hirnparenchym scheint dabei eine mögliche Ursache für Hirnswellung und Ödementwicklung zu sein [82, 140]. Dies bestätigen auch Tierexperimente, die zeigen, daß die exogene Administration von hohen IL-1 β - und TNF- α -Dosen in das Gehirn von Ratten und Schweinen zu einer Erhöhung der BHS-Permeabilität, der Gefäßzellpermeabilität, des Hirn-Wasser-Gehalts mit

Ödembildung und zu einer verstärkten zellulären Infiltrationen führen [76, 93]. Möglicherweise ist auch zerebrales IL-8 an der Leukozytenrekrutierung und -aktivierung, sowie an einer Erhöhung der Endothelzell- und BHS-Permeabilität beteiligt [78, 106]. Die Vorstellung, daß die Leukozytenrekrutierung nach SHT und gleichzeitig gestörter BHS-Funktion durch Zytokine im ZNS gesteuert wird, ist augenblicklich Gegenstand experimenteller Untersuchungen [82].

Apoptose und Nekrotisierung

In einem weiteren Schritt wird augenblicklich die Beteiligung von Zytokinen über bisher unbekannte Mechanismen an dem posttraumatischen sekundären Zelltod von Nervenzellen in Form von Apoptose und Nekrotisierung diskutiert [90, 114]. So konnten in Rattenhirnen nach experimentell-traumatischen Hirnverletzungen in einem Zeitraum von 72 h sowohl diffuse nekrotische, als auch apoptotische Zellveränderungen festgestellt werden [114]. Eine neuronale Apoptose ließ sich nach Applikation hoher TNF- α -Dosen in Rattenhirnen induzieren [104]. Zusätzlich konnte in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit schwerem SHT – nicht jedoch im Plasma – hohe Fas-Liganden-Konzentrationen nachgewiesen werden. Die Fas-Konzentrationen korrelierten mit der Schwere und dem „Outcome“ des SHT [35].

Reparative Effekte

Zu den komplexen Wirkungen der Zytokine im ZNS gehören neben den akuten inflammatorischen Vorgängen, die durch Zellrekrutierung, Permeabilitätsstörungen und Oberflächenrezeptorexpression gekennzeichnet sind, auch reparative Effekte, wie die gesteigerte Astrozytenproliferation zur Narbenbildung und eine gesteigerte „Nerve-growth-factor (NGF)-Produktion“ mit regenerativer und protektiver Wirkung auf Neuronen [76, 77, 78, 96, 97, 102, 114]. In diesem Zusammenhang konnte in Tierexperimenten an Ratten die protektive Wirkung von IL-6 auf das Überleben und die Differenzierung von Neuronen nach SHT gezeigt werden [55]. Des weiteren gelang die Zytokin-abhängige NGF-Induktion nach intraventrikulärer Injektion von

IL-1, TNF- α und TGF- β [76]. In Astrozytenkulturen konnte exogen appliziertes TNF- α NGF induzieren [76]. Auch zerebrales IL-6 [77] und IL-8 [78] scheint mit der NGF-Produktion eng assoziiert.

Mikrozirkulation

Eine zentrale Bedeutung werden Veränderungen der Mikrozirkulation bei Hirnschädigung nach Schock und/oder direktem Trauma beigemessen. Neben der Entwicklung vasogener Ödeme scheinen auch lokal freigesetzte vasoaktive Mediatoren eine Rolle zu spielen. So läßt sich in der 1. Woche nach traumatischer Hirnschädigung die induzierbare NO-Synthase (iNOS) in der Schädigungsregion nachweisen [21, 25, 67]. Neben der Beeinflussung der Mikrozirkulation scheint NO in dieser Phase für eine zentrale Hyperämie mitverantwortlich zu sein [25]. Neben NO scheint auch Endothelin beim traumatischen Hirnschaden an Mikrozirkulationsstörungen, Vasokonstriktion und Parenchymschäden beteiligt zu sein. So konnte im Tiermodell an der Ratte gezeigt werden, daß Endothelin basal exprimiert wird und nach Stimulation mit Endotoxin oder TNF- α induzierbar ist (erhöhte Endothelin mRNA-Synthese) [2].

Lipidperoxidationsprodukte

Als weiterer Hinweis auf eine zerebrale Membranschädigung durch Entzündungsmediatoren wird die posttraumatische Anwesenheit von Lipidperoxidationsprodukten gewertet. Die experimentell nachweisbare Verminderung zerebraler Lipidperoxidationsprozesse auf Mikrozirkulationsebene durch HAES- und Dextran-gekoppelte Deferoxamin-Konjugate weist darauf hin, daß die Hydroxylradikalbildung für das „Outcome“ beim SHT letztlich von entscheidender Bedeutung ist [105, 115]. Die unterschiedliche Gewichtung der verschiedenen Systeme und Mechanismen für das letztendlich entscheidende „Outcome“, sowie ihre durch exogene Faktoren/Mediatoren gesteuerte differentielle Beteiligung sowohl an Gewebeschädigungen als auch an Reparaturmechanismen, bedarf der weiteren Klärung.

Auswirkungen eines Polytraumas ohne SHT auf das Gehirn

Verschiedene klinische Studien belegen, daß hypotensive Phasen das Überleben von Traumapatienten signifikant verschlechtern [22, 42, 84, 94]. Auch zwischen der damit oft assoziierten arteriellen Hypoxie und der Mortalität besteht eine enge Korrelation [22]. Dies könnte auch erklären, warum ein schweres Thoraxtrauma mit konsekutiven Gasaustauschstörungen zu einer sekundären Hirnschädigung führen kann (Tabelle 2). Ähnliches gilt für multiple und vor allem stammanne Frakturen (Femur, Becken, Wirbelsäule), die zu einem hohen Blutverlust und damit zu einem hämorrhagischen Schock beitragen können [36]. Dauer und Ausmaß eines hämorrhagischen Schockgeschehens wiederum sind von ursächlicher Bedeutung für die zerebrale Ischämie und ihre Folgeerscheinungen [87]. Aber auch zusätzliche Traumakomponenten wie Mittelgesichtsverletzungen, Spannungspneumothorax und ein erhöhter abdomineller Druck können zu einer verminderten Hirndurchblutung führen [10, 11, 43, 62]. Wichtigste Maßnahme zur Bekämpfung einer Hypoxie mit der damit verbundenen sekundären Hirnschädigung ist demnach die Erhaltung eines stabilen Kreislaufs und einer guten Oxygenierung.

Operationszeitpunkt

In diesem Zusammenhang wird auch die Frage nach dem richtigen Operationszeitpunkt und der Art der Frakturversorgung wichtig, wenn man die neueren Untersuchungen zur Beeinflussung des Immunsystems durch chirurgische Eingriffe und die daraus resultierenden Risiken für die Entstehung von Sekundärkomplikationen betrachtet. Durch das entstehende Gewebetrauma wird das unspezifische Immunsystem und die Akutphasereaktion aktiviert, was durch Verlaufsbeobachtung der plasmatischen Parameter IL-6 und CRP charakterisiert werden kann [29, 79, 119]. Selbst die zeitliche Ausdehnung einer Operation führt zu einer Erhöhung des IL-6-Spiegels [29]. Beispielsweise ist die Behandlungsart und der operative Versorgungszeitpunkt von Femurschaftfrakturen noch immer Gegenstand heftiger wissenschaftlicher Diskussionen. So scheint die

frühe operative Frakturstabilisierung bei gleichzeitigem Thoraxtrauma zu einer Erhöhung der Komplikationsraten wie Lungenembolie, Verlängerung der Schockphase und einer höheren Inzidenz von posttraumatischen Organversagen zu führen [45]. Der günstigste Operationspunkt nach Ansicht der Gegner der Frühversorgung scheint der 2. bis 4. posttraumatische Tag zu sein, wenn die traumabedingte Aktivierung des humoralen und zellulären Abwehrsystems wieder auf normale Werte zurückkehrt ist [130]. Zu diesem Zeitpunkt ist nach Ansicht der Münchener Arbeitsgruppe dann auch eine primäre Marknagelung der Femurschaftfrakturen ohne erhöhtes Risiko durchführbar [99].

Neuroendokrine Vorgänge

Wie bereits im vorigen Abschnitt beschrieben, befindet sich ein schwerverletzter Traumapatient in einer akuten Stresssituation, die über die „neuroendokrine Achse“ eine Hormonausschüttung bewirkt (CRF/Adrenocorticotropin) um den gesamten Organismus zu schützen [16, 127]. Aufgrund isolierter traumatischer Verletzungen kann es zusätzlich durch die Zerstörung von Gefäßen, Geweben und Knochen zu starken lokalen Veränderungen im „Zytokinnetzwerk“ des Organismus kommen, dessen primäre Aufgabe in der Interaktion und Kommunikation von humoralen und zellulären Immunsystem be-

steht. Sinn der Aktivierung und Steuerung des humoralen und zellulären Immunsystems ist es, gezielte Schutz- und Reparaturmechanismen einzuleiten. Diese Vorgänge spiegeln sich bei mehrfachverletzten Patienten in den erhöhten plasmatischen Konzentrationen sowohl von pro- als auch von antiinflammatorischen Mediatoren wieder [24, 34, 76, 106, 126, 128]. Man vermutet, daß erst die unkontrollierte Überstimulierung bzw. Depression des Immunsystems durch den Verlust der Homöostase zwischen Pro- und Antiinflammation zu Sekundärkomplikationen wie SIRS, Sepsis und Multiorganversagen führt [3, 12, 24, 34, 52, 81, 106, 108, 109, 120, 121].

Inwieweit systemische Zytokinpiegel bei einer nachweislich in der frühen posttraumatischen Phase geschädigten Blut-Hirn-Schranke (BHS) die Hirnfunktion beeinflussen können, oder ob dafür vielmehr hauptsächlich die intrakranial gebildeten Zytokine verantwortlich sind, ist bislang weitgehend unbekannt. Zytokine sind hydrophile Peptide, die in der Regel nicht zur passiven BHS-Passage befähigt sind. Jedoch scheint ein spezifisches, trägervermitteltes BHS-Transportsystem für Zytokine zu existieren. Dieses konnte für IL-1 [1, 37] und TNF- α [136] im Tierexperiment nachgewiesen werden und läßt einen Einfluß systemisch erhöhter Zytokinpiegel zumindest bei Polytraumapatienten ohne SHT auf Hirnfunktionen vermuten.

Tabelle 2

Die Auswirkungen eines Polytraumas ohne SHT auf das Gehirn. Polytrauma induzierte Veränderungen von Hirnfunktionen

Periphere Veränderungen	Zerebrale Effekte
Thoraxtrauma Hämorrhagie Mittelgesichtsverletzungen Spannungspneumothorax Erhöhter abdomineller Druck Sekundäreingriffe (Frakturversorgung)	Sekundäre Hirnschädigung: Ischämie des Gehirns \uparrow , Hypoxie \uparrow , Zytokinsynthese (s. auch Tabelle 1) \uparrow
Systemische Zytokinfreisetzung	Passiver Mediatoranstieg im Gehirn bei geschädigter BHS Erhöhte BHS- und Gefäßzellpermeabilität durch IL-1, IL-8 und TNF- α oder: Aktiver Zytokintransport über BHS-Trägersystem (tierexperimentell nachgewiesen)

Tabelle 3

Die Auswirkungen eines SHT auf den Gesamtorganismus. Zerebrale Veränderungen nach SHT und ihre Auswirkungen auf den Körper

Zerebrale Veränderungen	Effekte
Freisetzung thromboplastinhaltiger Hirnsubstanz	Zytokinsynthese ↑, Laktatproduktion ↑, Gestörter Säure-Basen-Haushalt, Blutgerinnungsstörungen, Komplementaktivierung
Aktivierung des neuroendokrinen Systems: CRF, Adrenocorticotropin	Cortisol ↑, Katecholamine ↑, Glukosespiegel ↑, Beeinflussung der Zytokinsynthese
Zerebrale Mediatorsynthese: IL-1β, IL-6, TNF-α	Akutphasereaktion (Fieber ↑, Leukozytose ↑): CRP ↑, Serum-Amyloid A ↑, α1-Antithrombin ↑, Fibrinogen
IL-10	Antiinflammation: IL-1 ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓, IFN-γ ↓ Immunsuppression von Monozyten: MHC II-Expression ↓, IL-12-Synthese ↓
PGE ₂	Immunsuppression von Monozyten: MHC II Expression ↓, IL-12-Synthese ↓ von T-Zellen (TH2-„Shift“): IL-10 ↑, IFN-γ ↓, IL-2 ↓
Freisetzung von Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF)	Osteoblastenwachstum, Hyperostose, hypertrophe Kallusbildung

Auswirkungen eines SHT auf den Gesamtorganismus

Wie bereits bei den lokalen Auswirkungen eines SHT hingewiesen wurde, können nach einem SHT sowohl im Liquor als auch im Plasma vor allem TNF-α [49, 53], IL-6 [75, 93] und IL-1β [53, 92] nachgewiesen werden. Über deren Wirkung auf den Gesamtorganismus ist bekannt, daß sie als sog. endogene Pyrogene die Akutphasereaktion mit ihren klassischen Symptomen wie Fieber und Leukozytose induzieren (Tabelle 3) [17, 18, 19, 31, 46, 58, 73, 74, 110]. In diesem Zusammenhang konnte eine verstärkte Synthese von Akutphaseproteinen, wie beispielsweise von Serum-Amyloid-A-Protein (SAA), CRP, aber auch von α1-Antithrombin und Fibrinogen bei Patienten mit isoliertem SHT nachgewiesen werden [28, 75, 110, 139]. Die hepatischen Akutphaseproteine dienen der Opsonisierung und Präsentation von Fremdkörpern, als Transport- und Speicher-

proteine, als „Radikal-Scavenger“, sowie als Antiproteinasen zur Kontrolle des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems, wobei die spezifischen Funktionen der einzelnen Proteine bislang nur unvollständig geklärt sind. Von IL-6 ist bekannt, daß es die Synthese von Akutphaseproteinen durch Hepatozyten direkt induziert, während IL-1 auch indirekt über die Stimulation der IL-6-Freisetzung von Kupffer-Sternzellen, die die Lebersinusoiden auskleiden, wirken kann. Interessanterweise konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß die Infusion von IL-1 in die intrazerebroventrikuläre Flüssigkeit einen stärkeren Effekt auf systemische Antworten (u.a. auf die IL-6-Synthese) hervorruft, als die i.v.-Infusion [104]. Dies unterstreicht wiederum die exponierte Stellung des Gehirns nicht nur als Produktionsort von Zytokinen, sondern auch als entscheidende Schaltzentrale der Zytokinwirkung nach einem Trauma. Weder Hypophysectomie noch Adrenalectomie konnten die

IL-1-induzierte IL-6-Synthese von Ratten inhibieren, so daß die Hypothalamus-Hypophysen-Adrenal-Achse nicht essentiell beteiligt zu sein scheint [93].

Neben der Induktion der Akutphasereaktion beeinflussen und steuern die aufgeführten Zytokine über das neuroendokrine System die Peripherie des Organismus [60, 83, 113, 132]. So konnte beispielsweise der Einfluß von Neuropeptiden auf die inflammatorische Zytokinsynthese humaner Monozyten gezeigt werden [83]. Rezeptoren für Neurotransmitter wurden auf Immunzellen nachgewiesen [83, 113, 132]. Es ist bekannt, daß TNF-α, IL-6 und IL-1β die „corticotropin-releasing factor“ (CRF)-Freisetzung im Hypothalamus stimulieren [6, 69, 97]. CRF wiederum ist für die Produktion von Adrenocorticotropin in der Hypophyse verantwortlich. Im Tierexperiment konnte an Ratten nach i.v.-Injektion von IL-6 in einem Zeitraum von 30 min konzentrationsabhängig ein erhöhter Adrenocorticotropinspiegel im Plasma gemessen werden [98]. Adrenocorticotropin stimuliert die Nebennierenrinde und führt zu einer erhöhten Cortisolkonzentration im Plasma, was seinerseits die Synthese von IL-6, sowie anderer proinflammatorischer Zytokine in Form eines klassischen „Feedback-loops“ hemmt. Erhöhte Plasmakonzentrationen an Katecholaminen und Cortisol konnten von mehreren Arbeitsgruppen mit dem hypermetabolischen Zustand der Patienten in der posttraumatischen Stresssituation korreliert werden [27, 44, 54, 71]. Neuesten In-vitro-Untersuchungen zufolge, induzieren Adrenalin und Noradrenalin die Freisetzung von IL-6 [102] und IL-10 [135]. In einer klinischen Studie bei Patienten mit SHT konnte ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Serumkatecholaminwerten und erhöhten Glukosespiegeln festgestellt werden, wobei 90% der Patienten mit erhöhtem Glukosespiegel verstarben [138]. Gleichzeitig war bei einer über sieben Tage anhaltenden Erhöhung der Katecholaminkonzentration eine höhere Letalität festzustellen. Inwieweit dies als hirnspezifisch oder eher als indirekter Hinweis für eine schwerwiegende periphere Widerstandserniedrigung im Rahmen eines protrahierten Schockgeschehens zu werten ist, bleibt jedoch ungeklärt [141].

Neben der Aktivierung der neuroendokrinen „Schiene“ scheint das iso-

lierte SHT relevante Blutgerinnungsstörungen auszulösen [14, 28, 33, 41, 66, 70, 80, 112]. Das Ausmaß der Gerinnungsstörungen korreliert mit der Mortalität [28, 56, 66, 70]. Becker et al. machten 1987 die Einschwemmung von thromboplastinhaltiger Hirnschubstanz nach schwerem SHT für die Komplementaktivierung und die daraus entstehenden Komplikationen verantwortlich [5]. Des Weiteren beeinflusst das SHT den Säure-Basen-Haushalt des Blutes [85] und ist mit einer Erhöhung der lokalen Laktatproduktion assoziiert [32, 50, 51, 63, 64, 65].

Im Rahmen der Überstimulation des unspezifischen Immunsystems kommt es zur Freisetzung einer Reihe von Faktoren, die gegenregulatorisch auf die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wirken. Beispiele sind das IL-10 [100, 120], sowie Faktoren, die die spezifische Immunabwehr hemmen, wie etwa das Prostaglandin (PG) E₂ aus Monozyten/Makrophagen [39, 96], das über eine Suppression der IL-2-Synthese auf die T-Zell-Ebene wirkt [76] und die Lymphozytenproliferation inhibiert [38]. Von IL-10 ist bekannt, daß es von aktivierten TH₂-Zellen, B-Zellen, Monozyten/Makrophagen und Keratinozyten synthetisiert wird. Es hemmt die Produktion von inflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , und IFN- γ [120], vermindert die MHC-II-Expression von Monozyten und senkt die Ausschüttung von NO und freien Sauerstoffradikalen [100]. Faktoren wie IL-10 und PGE₂ können zusammen mit dem ausgeschütteten Cortisol eine Immunsuppression bewirken [38]. Diese immunparalytische Phase ist gekennzeichnet durch eine verminderte MHC-II-Expression auf Monozyten, wobei der Grad der reduzierten HLA-DR-Expression mit dem Auftreten von schweren Infektionen in der posttraumatischen Phase korreliert [59, 100]. Es kommt zu einer qualitativen Verschiebung des T-Zell-Verhältnisses zugunsten der TH₂-Zellen [103] mit einer einhergehenden Reduktion der IL-12-Synthese [100, 103] und IFN- γ -Produktion [40]. Die gestörte zellvermittelte Immunantwort bedingt möglicherweise eine reduzierte Widerstandsfähigkeit des Organismus für Infektionen mit der Konsequenz einer Sepsis [45].

Ein weiterer wichtiger Aspekt der SHT-Folgen für den Gesamtorganismus läßt sich anhand der Frakturheilung bei

zusätzlich traumatisierten Patienten aufzeigen. Schon 1987 wurde von Spencer beschrieben, daß ein signifikanter Unterschied in der Frakturheilung bei Patienten mit SHT und solchen mit isolierten Frakturen besteht [122]. So läßt sich beim zusätzlichen SHT eine frühe Formierung eines peripheren radiodensen Materials, welches sich histologisch als reifes Knochengewebe darstellt, feststellen. Auch Perkins und Skirving beschrieben 1987 einen direkten Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Kallusproduktion und einer schnelleren Konsolidierung der Fraktur bei Patienten mit SHT [107]. Bei Patienten mit einem prolongierten Koma konnte eine erhöhte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Knochenstoffwechsellenzymen beobachtet werden, die möglicherweise die Beschleunigung des Knochenstoffwechsels bedingt [9, 30]. Einen weiteren Hinweis auf eine veränderte Frakturheilung könnte der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) darstellen, da dieser sowohl im verletzten Hirngewebe, als auch im Knochen gebildet wird. Der bFGF führt in vitro und in vivo zu einem erhöhten Osteoblastenwachstum bzw. zu einer Hyperostose [91]. Bei Patienten mit zusätzlichem SHT und hypertropher Kallusbildung korrelierte die erhöhte bFGF-Immunreaktivität im posttraumatischen Verlauf signifikant mit der Kallusbildung [134]. Der Einfluß eines SHT auf die Frakturheilung und die Beteiligung von Wachstumsfaktoren sind aus diesen Gründen Gegenstand umfangreicher klinischer Studien.

Gegenseitige Beeinflussung von SHT und Polytrauma

Die Verläufe der lokalen zerebralen Inflammation und der systemischen Entzündungsreaktion nach SHT und Polytrauma scheinen sich bidirektional zu beeinflussen. In welchem Ausmaß dies im Einzelfall geschieht, ob additiv, synergistisch oder gegenregulatorisch bleibt zu untersuchen. Isoliertes SHT und Polytrauma zeigen möglicherweise eine gleichgerichtete Wirkung auf Stoffwechsel, Blutgerinnung, Laktatproduktion, Zytokinsynthese und die Induktion der Akutphasenreaktion. Mediatoren wie IL-1 β , IL-6 oder TNF- α beeinflussen als Teil der zerebralen und der systemischen Immunantwort auf ein Trauma

über die neuroendokrine Achse sowohl Hirnfunktionen als auch den Gesamtorganismus [4, 6, 7, 8, 15, 60, 132]. Eine gegenseitige Beeinflussung von zerebraler und systemischer Entzündungsreaktion scheint wahrscheinlich, wenn man die Verknüpfung des zellulären Immunsystems mit dem ZNS über Rezeptoren für Neurotransmitter auf Immunzellen bzw. vice versa die Präsenz von Zytokinrezeptoren im Gehirn betrachtet [72, 83, 113, 129, 132]. Neuesten Untersuchungen von Woiciechowsky et al. zufolge, führt die Inkubation von Zellkulturen mit Katecholaminen innerhalb von wenigen Minuten zu einer starken Freisetzung von IL-10 aus Monozyten [135]. Dies ist ein plausibler Erklärungsansatz, denn nach Hirnverletzungen kommt es häufig zu einer starken Ausschüttung von Stresshormonen aus der Nebenniere. Des Weiteren konnte die Berliner Arbeitsgruppe zeigen, daß die IL-10-Freisetzung über die Bindung von Adrenalin und Noradrenalin an den β -Rezeptor vermittelt wird. Dementsprechend konnte im Rattenmodell gezeigt werden, daß die Vorbehandlung mit dem β -Blocker Propranolol den IL-10-Anstieg inhibiert. Die Zellen des Immunsystems sind aber nicht nur in der Lage auf Neuropeptide zu antworten, sie bilden auch selbst Peptidhormone, wie Endorphine, adrenocorticotrophes Hormon (ACTH), Enkephaline und Prolaktin. Lymphozyten generieren ACTH, β -Endorphin, CRF und Thyreotropin [37].

Das augenblickliche Konzept der Polytraumaversorgung beinhaltet die frühe Frakturversorgung aller stammnahen Extremitätenfrakturen, um die Intensivpflegbarkeit des Verletzten zu gewährleisten [88]. Möglicherweise muß dieses Konzept jedoch neu überdacht werden, da auch das operative Trauma über assoziierte Blutverluste die zerebrale Hypoxie zusätzlich verstärkt. Zudem scheint die Bedeutung der parallel stattfindenden inflammatorischen Mediatorausschüttung – bei gleichzeitig gestörter Homöostase – für die unkontrollierte Expansion einer Entzündungsreaktion und die Verminderung der Prognose des Patienten größer als bislang angenommen [68, 131]. Als günstiges Verfahren für die Frühversorgung hat sich der Fixateur externe durchgesetzt, da diese Methode eine rasche Stabilisierung der Frakturen ohne größeres zusätzliches Operationstrauma unter weit-

gehender Schonung der Weichteile ermöglicht, was gerade bei offenen Frakturen wichtig ist. Zusätzlich wird die Blutung aus den Frakturen (gerade bei Beckenfrakturen) reduziert. Die rasche Schmerzfreiheit durch Stabilisierung, die Reduzierung der Embolierate, die Verbesserung der zirkulatorischen und respiratorischen Funktion und nicht zuletzt die Vereinfachung der Pflege des Patienten sind weitere Vorteile [27, 133].

Fazit für die Praxis

Eine Vielzahl von Einzelbefunden unterstützt die Notwendigkeit von Mediatoruntersuchungen an traumatisierten Patienten. Die meisten der erhobenen Befunde beruhen jedoch auf in vitro Untersuchungen an Zellkulturen bzw. auf In-vivo-Experimenten an Tiermodellen. Die wenigsten Befunde konnten bislang am Menschen selbst erhoben werden. Insbesondere die Untersuchung und der Vergleich von systemischer und zerebraler Mediatorsynthese bei Traumapatienten muß Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Das enge Monitoring der Mediatorenspiegel kann dabei 2 Ziele haben:

- ▶ Es soll helfen die Frühdiagnostik zu verbessern, noch bevor eine klinische Manifestation vorliegt. Voraussetzung wäre die enge und zeitnahe Bestimmung prognoserelevanter Mediatoren. Neuere Entwicklungen („Immunität-System“) scheinen zukunftsweisend.
- ▶ Es kann helfen eine spezifische Therapie einzuleiten, unter Berücksichtigung des günstigsten Eingriffszeitraums.

Das Ganze ergibt jedoch nur dann einen Sinn, wenn parallel zu dem engen Mediatormonitoring, die entsprechenden klinischen Daten erhoben werden, um so eine exakte Korrelation von biochemischen und klinischen Befunden zu ermöglichen. Ob nun über die absolute Höhe der Mediatorenspiegel oder aber über ihren Verlauf oder die Veränderung ihrer Rhythmik und ihrer Relation zueinander eine bessere Beschreibung der klinischen Situation des Patienten gelingt muß abgewartet werden. In diesem Zusammenhang ist es sicher nötig, neue Formen der Analyse komplexer Datenlagen zu prüfen (Chaosforschung, neuronale Netze, nichtlineare Verfahren) [101]. Es muß das oberste Ziel sein, durch Optimierung der intensivmedizinischen Therapie den intensivstationären Aufenthalt von Traumapatienten zu verkürzen, was sich zum einen positiv auf den

Gesamtverlauf des Verletzten auswirkt, zum anderen aber auch hilft, die Kosten des stationären Aufenthalts, die vor allem durch eine extrem lange Intensivtherapie in die Höhe getrieben werden, zu reduzieren.

Literatur

1. Banks WA, Kastin AJ, Durham DA (1989) **Bidirectional transport of interleukin-1 across blood-brain barrier.** Brain Res Bull 23:433–437
2. Barone FC, Globus MY, Price WJ et al. (1994) **Endothelin levels increase in rat focal and global ischemia.** J Cereb Blood Flow Metab 14:337–342
3. Baue AE (1994) **Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome – Where do we stand?** Shock 2:385–397
4. Beach JE, Smallridge RC, Kinzer CA, Bernton EW, Holaday JW, Fein HG (1989) **Interleukin-1 releases multiple hormones from perfused rat pituitaries.** Life Sci 44:1–8
5. Becker P, Zieger, Rother U, Lutz H, Osswald PM (1987) **Komplementaktivierung durch das Schädel-Hirn-Trauma (SHT).** Anaesthesist 36:301–305
6. Berkenbosch F, van Oert J, Del Ray A, Tilders F, Besedovsky H (1987) **CRF-producing neurons in the rat are activated by interleukin-1.** Science 238:524–525
7. Bernton E, Beach J, Holaday JW, Smallridge R, Fein H (1987) **Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells.** Science 238:519–521
8. Bernton EW (1989) **Prolactin and immune host defenses.** Prog Neuro Endocrin Immunol 2:21–29
9. Bidner SM, Rubins JM, Desjardins JV, Zukor DJ, Goltzman D (1990) **Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury.** J Bone Joint Surg 72:1144–1149
10. Bloomfield GL, Dalton JM, Dugerman HJ, Ridings PG, De Marie EJ, Bullock R (1995) **Treatment of increasing intracranial pressure secondary to the acute abdominal compartment syndrome in a patient with combined abdominal and head trauma.** J Trauma 39:1168–1170
11. Bloomfield GL, Ridings PC, Bloscher CR, Marmarou A (1996) **Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion.** J Trauma 40:936–941
12. Bone RC (1996) **Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation.** Crit Care Med 24:163–172
13. Bouillon BB, Hirschel V, Imig R, Tiling T, Troidl H (1989) **Lebensqualität – Kriterium in der Behandlungsstrategie Schwerverletzter.** Langenbecks Arch Chir [Suppl III], Kongreßbericht: 117–122
14. Bredbacka S, Edner G (1994) **Soluble fibrin and D-Dimer as detectors of hypercoagulability in patients with isolated brain trauma.** J Neurosurg Anaesth 6:75–82
15. Brendler C, Dinarello C, Saper C (1988) **Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus.** Science 240:321–323

16. Burnham KD (1988) **Thyroid hormones.** In: Holaday JW, Zaloga GP, Zaritzky AL (eds) The pharmacological approach to the critically ill patient, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 617–691
17. Castell JV, Geiger T, Gross V et al. (1988a) **Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte-stimulating factor in the rat.** Eur J Biochem 177:357–361
18. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC (1988b) **Recombinant human interleukin 6 regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes.** FASEB Lett 237:347–350
19. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R (1989) **Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes.** FEBS Lett 242:237–239
20. Changaris DG, McGraw CP, Richardson JD (1987) **Correlation of cerebral perfusion pressure and Glasgow Coma Scale on outcome.** J Trauma 27:1007–1013
21. Chao CC, Hu S, Molitor TW, Shaskan EG, Peterson PK (1992) **Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism.** J Immunol 149:2736–2741
22. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR et al. (1993) **The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury.** J Trauma 34:216–222
23. Chesnut RM (1995) **Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives.** New Horizons 3:366–375
24. Cinat M, Waxman K, Granger GA, Pearce W, Annas C, Daughters K (1994) **Trauma causes sustained elevation of soluble tumor necrosis factor receptors.** J Am Coll Surg 179:529–537
25. Clark RSB, Kochanek PM, Schwarz MA et al. (1996) **Inducible nitric oxide synthase expression in cerebrovascular smooth muscle and neutrophils after traumatic brain injury in immature rats.** Pediatr Res 39:784–790
26. Clifton GL, Ziegler MG, Grossmann RG (1981) **Circulating catecholamines and sympathetic activity after head injury.** Neurosurgery 8:10–14
27. Costa P, Giancetti F, Taraglia I, Fontanesi G (1991) **Immediate multiple osteosynthesis in polytrauma.** Ital J Orthop Traumatol 17:187–198
28. Crone KR, Lee K, Kelly D (1987) **Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury.** Neurosurgery 21:532–536
29. Cruickshank AM, Frazer WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A (1990) **Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity.** Clin Sci 79:161–165
30. Diduch DR, Coe MR, Joyner C, Owen ME, Balian G (1993) **Two cell lines from bone marrow that differ in terms of collagen synthesis, osteogenic characteristics, and matrix mineralization.** J Bone Joint Surg 75:92–105
31. Dinarello CA (1984) **Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase reaction.** New Eng J Med 311:1413–1418
32. Douzinas EE, Tsiemiadou PD, Pitaridis MT et al. (1997) **The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure.** Am J Resp Crit Care Med 155:53–59
33. Duda T, Tryba M (1993) **Gerinnungsstörungen beim Polytraumatisierten: Polytrauma.** Springer, Berlin Heidelberg New York, S 380–389

34. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U, Gallati H, Kenney JS, Trentz O (1995) **Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome.** *J Trauma* 39:879–885
35. Ertel W, Keel M, Stocker R et al. (1997) **Detectable concentrations of Fas ligand in cerebrospinal fluid after severe head injury.** *J Neuroimmunol* 80:93–96
36. Euler E, Nast-Kolb D, Schweiberer L (1997) **Hüftpfannen und Beckenfrakturen beim Polytrauma.** *Orthopäde* 26:354–359
37. Fabry Z, Raine CS, Hart MN (1994) **Nervous tissue as an immune compartment: the dialect of the immune response in the CNS.** *Immunol today* 15:218–224
38. Faist E, Kupper TS, Baker C, Chaudry IH, Dwyre J, Baue AE (1986) **Depression of cellular immunity after major injury.** *Arch Surg* 121:1000–1005
39. Faist E, Mewes A, Baker CC, Strasser T, Alkon SS, Rieber P, Heberer G (1987) **Prostaglandin E2 (PGE2) dependent suppression of interleukin-2 (IL-2) production in patients with major trauma.** *J Trauma* 27:837–848
40. Faist E, Mewes A, Strasser T, Walz A, Alkan S, Baker C, Ertel W, Heberer G (1988) **Alteration of monocyte function following major injury.** *Arch Surg* 123:287–292
41. Faringer PD, Mullins RJ, Johnson RL, Trunkey DD (1993) **Blood component supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients.** *J Trauma* 34:481–487
42. Fearnside MR, Cook RJ, McDougall O (1993) **The Westmead Head Injury Projekt outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variabls.** *Br J Neurosurg* 7:267–279
43. Fietsam RJ, Villalba MI, Glover JL, Clark K (1989) **Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair.** *Am Surg* 55:396–402
44. Frayn KN (1986) **Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis.** *Clin Endocrin* 24:577–599
45. Friedl HP, Trentz O (1992) **Multiple trauma: definition, shock, multiple organ failure.** *Unfallchirurg* 18:64–68
46. Gauldie J, Northeman W, Feyj GH (1990) **IL-6 functions as an exocrine hormone in inflammation.** *J Immunol* 2144:3804–3808
47. Genarelli TA (1997) **Brain injury, shock and ischemia: theoretical interactions.** *Shock* 8 [Suppl]:1
48. Giulian D, Lachman LB (1985) **Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury.** *Science* 228:497–499
49. Goodman JC, Robertson CS, Grossman RG, Narayan RK (1990) **Elevation of tumor necrosis factor in head injury.** *J Neuroimmunol* 30:213–217
50. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Cormio M, Robertson CS (1996a) **Lactate and excitatory amino acids measured by microdialysis are decreased by pentobarbital coma in head-injured patients.** *J Neurotrauma* 13:549–556
51. Goodman JC, Gopinath SP, Caladka AB, Narayan RK, Grossman RG, Simpson RK jr, Robertson CS (1996b) **Lactic acid and amino acid fluctuations measured using microdialysis reflect physiological derangements in head injury.** *Acta Neurochir* 67:37–39
52. Goris RJA, Te Boekhorst TPA, Nuytink JKS, Gimbrere JSF (1985) **Multiple-organ failure.** *Arch Surg* 120:1109–1115
53. Gourin GG, Shackford SR (1997) **Production of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma.** *J Trauma* 42:1101–1107
54. Haider W, Benzer H, Krystof G, Lackner F, Mayrhofer O, Steinbereithner K (1975) **Urinary catecholamine excretion and thyroid hormone blood level in the course of severe acute brain damage.** *Wur J Intensive Care Med* 1:115–123
55. Hama T, Miyamoto M, Tsukui H, Nishio C, Hatanaka H (1989) **Interleukin-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured basal forebrain cholinergic neurons from post-natal rats.** *Neurosci Lett* 104:340–344
56. Hartung H-J, Olenik D (1992) **Frühprognose schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen.** *Anaesthesist* 41:468–473
57. Hartwig E, Dirks B, Oldenkott P, Pfenninger E, Helm M, Kinzl L (1993) **Management of the patient with craniocerebral injuries at the accident site and clinic admission.** *Unfallchirurg* 96:564–568
58. Haupt W, Hohenberger W, Mueller R, Klein P, Christou NV (1997) **Association between preoperative acute phase response and postoperative complications.** *Eur J Surg* 163:39–44
59. Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC (1990) **Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient.** *Br J Surg* 77:204–207
60. Holaday JW (1991) **Neuroendocrine-immune interactions and their relevance to the pharmacology of critical care medicine.** *Klin Wochenschr* 69 [Suppl XXVI]:13–19
61. Holmin S, Mathiesen T, Shetye J, Biberfeld P (1995) **Intracerebral inflammatory response to experimental brain contusion.** *Acta Neurochir* 132:110–119
62. Holthausen UH, Razek TS, Hinchey EJ, Oung CM, Chiu RC, Nagelschmidt M, Troldi H (1997) **Changes in intracranial pressure (ICP) in a head-injury model: carbon dioxide (CO₂) pneumoperitoneum versus abdominal wall retraction.** *Langenbecks Arch Chir Forumband* 1997 [Suppl I]:257–265
63. Huckabee WE (1958a) **Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation.** *J Clin Invest* 37:244–254
64. Huckabee WE (1958b) **Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: II. Exercise and formation of O₂ debt.** *J Clin Invest* 37:255–263
65. Huckabee WE (1958c) **Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism: III. Effect of breathing low oxygen gases.** *J Clin Invest* 37:264–271
66. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH (1996) **Blunt brain injury activates the coagulation process.** *Arch Surg* 131:923–928
67. Iadecola C, Xu X, Zhang F, El-Fakahany EE, Ross ME (1995) **Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase activity after focal cerebral ischemia.** *J Cerebr Blood Flow Metab* 15:52–59
68. Jaicks RR, Cohn SM, Moller BA (1997) **Early fracture fixation may be deleterious after head injury.** *J Trauma* 42:1–6
69. Karalis K, Sano H, Redwine J, Litwaks S, Wreder RL, Chrousos GP (1991) **Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo.** *Science* 254:421–423
70. Kearny TJ, Bent L, Grode M, Lee S, Hiatt JR, Shabot M (1992) **Coagulopathy and catecholamines in severe head trauma.** *J Trauma* 32:608–612
71. King LE, McLaurin RL, Lewis HP, Knowles HC (1970) **Plasma cortisol levels after head injury.** *Ann Surg* 172:975–984
72. Kinouchi K, Brown G, Pasternak G, Donner DB (1991) **Identification and characterization of receptors for tumor necrosis factor- α in the brain.** *Biochem Biophys Res Comm* 181:1532–1538
73. Koj A (1985) **Definition and classification of acute-phase proteins.** In: Gordon AH, Koj A (eds) *The acute-phase response to injury and inflammation.* Elsevier, Amsterdam Oxford New York
74. Koj A (1989) **The role of interleukin 6 as the hepatocyte stimulating factor in the network of inflammatory cytokines.** *Ann NY Acad Sci* 557:1–8
75. Kossmann T, Hans V, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, Morganti-Kossmann MC (1995) **Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries.** *Shock* 4:311–317
76. Kossmann T, Hans V, Stocker R, Csuka E, Morganti-Kossmann M, Trentz O (1996a) **Pro- and anti-inflammatory cytokines in serum and liquor von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma.** *Unfallchirurg* 257:219–228
77. Kossmann T, Hans V, Imhof HG, Trentz O, Morganti-Kossmann MC (1996b) **Interleukin-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury may trigger nerve growth factor production in astrocytes.** *Brain Res* 713:143–152
78. Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM et al. (1997) **Interleukin-8 released into the human cerebrospinal fluid following traumatic brain injury is associated with blood-brain barrier dysfunction and nerve growth factor production.** *J Cerebr Blood Flow Metab* 17:280–289
79. Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikersfors T (1995) **Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein in patients undergoing major operations.** *Eur J Surg* 161:17–22
80. Lamp L, Helm M, Specht A, Bock KH, Hartel W, Seifried E (1994) **Gerinnungsfaktoren als prognostische Faktoren beim Polytrauma: Können klinische Kenngrößen frühzeitig eine diagnostische Hilfestellung geben?** *Zentralbl Chir* 119:683–689
81. Law MM, Cryer HG, Abraham E (1994) **Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in severely injured patients.** *J Trauma* 129:39–45
82. Lawson LJ (1997) **Leukocyte migration into the central nervous system.** In: Rothwell NJ (ed) *Immune responses in the nervous system.* BIOS, Mancheseter, pp 27–59
83. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA (1988) **Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes.** *Science* 241:1218–1220
84. Marmarou A, Anderson RL, Ward JD (1991) **Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma.** *J Neurosurg* 75:59–66
85. Marmarou A, Holdaway R, Ward JD, Yoshida, Choi SC, Muizelaar JP, Young HF (1993) **Traumatic brain tissue acidosis: experimental and clinical studies.** *Acta Neurochir* 57:160–164
86. Marshall F, Gauttelle T, Klauber MR (1991) **The outcome of severe closed head injury.** *J Neurosurg* 75:28–36
87. Marzi I (1996a) **Der hämorrhagische Schock.** *Anaesthesist* 45:976–992

88. Marzi I, Mutschler W (1996b) **Strategie der operativen Versorgung des Polytraumas.** Zentralbl Chir 121:950–962
89. Mautes A, Fukuda K, Noble LJ (1996a) **Cellular response in the cerebellum after midline traumatic brain injury in the rat.** Neurosci Lett 214: 95–98
90. Mautes A, Fukuda K, Noble LJ (1996b) **Cerebellar immune response following traumatic brain injury in the rat. A hypothesis.** In: Diemath HE, Sommerauer J, Wild von KRH (eds) Brain protection in severe head injury. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York, pp 103–106
91. Mazue G, Bertolero F, Garofano L, Brughera M, Carminati P (1992) **Experience with the preclinical assessment of basic fibroblast growth factor (bFGF).** Toxicol Lett 64: 329–338
92. McClain CJ, Cohen D, Ott L, Dinarello CA, Young B (1987) **Ventricular fluid interleukin-1 activity in patients with head injury.** J Lab Clin Med 110: 48–54
93. McClain CJ, Cohen D, Philipps R, Ott L, Young B (1991) **Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury.** J Lab Clin Med 118: 225–231
94. Miller JD, Becker DP (1982) **Secondary insults to the injured brain.** J Royal Coll Surgeons 27: 292–298
95. Miller JD (1993) **Head injury.** J Neurol Neurosurg Psychiat 56: 440–447
96. Miller-Graziano CL, Fink M, Wu JY, Szabo G, Kody K (1988) **Mechanisms of altered monocyte prostaglandin E2 production in severely injured patients.** Arch Surg 123: 293–299
97. Morganti-Kossmann MC, Kossmann T (1997) **The immunology of brain injury.** In: Rothwell NJ (eds) Immune responses in the nervous system. BIOS, Manchester, pp 159–187
98. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, Nakai Y, Tamei S, Mori K, Inura H (1988) **IL-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving, rats.** Biochem Biophys Res Commun 155: 1459–1463
99. Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M et al. (1992) **Biochemical factors as objective parameters for assessing the prognosis in polytrauma.** Unfallchirurg 95: 59–66
100. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, Ertel W (1997) **Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients.** J Trauma 42: 863–870
101. Neugebauer E, Rixen D, Raum M, Schäfer U (1998) **Thirty years of anti-mediator treatment in sepsis and septic shock – what have we learned?** Langenbecks Arch Surg 383: 26–34
102. Norris JG, Benveniste EN (1993) **Interleukin-6 production by astrocytes: Induction by the neurotransmitter norepinephrine.** J Neuroimmunol 45: 137–146
103. O'Sullivan ST, Lederer JA, Gorgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML (1995) **Major injury leads to predominance of the TH2 lymphocyte phenotype and diminished IL-12 production associated with decreased resistance to infection.** Ann Surg 222: 482–490
104. Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B (1994) **Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury.** J Neurotrauma 11: 447–471
105. Panter SS, Braughler JM, Hall ED (1992) **Dextran-coupled deferoxamine improves outcome in a murine model of head injury.** J Neurotrauma 9: 47–53
106. Partrick SA, Moore FA, Moore EE, Biffi WL, Sauaia A, Barnett CC (1996) **The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure.** Am J Surg 172: 425–431
107. Perkins R, Scirving AP (1987) **Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries.** J Bone Joint Surg 69: 521–524
108. Pinsky MR, Matuschak GM (1990) **A unifying hypothesis of multiple systems organ failure: Failure of host defense homeostasis.** J Crit Care 5: 108–114
109. Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E (1993) **Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple organ failure and mortality.** Chest 103: 565–575
110. Ramadori G, Damme JV, Rieder H, Meyer zum Baschenfelde KH (1988) **Interleukin 6, the third mediator of acute-phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha.** Eur J Immunol 18: 1259–1264
111. Regel G, Lobenhoffer P, Lehmann U, Pape HC, Pohlmann T, Tscherne H (1993) **Ergebnisse in der Behandlung Polytraumatisierter – Eine vergleichende Analyse von 3406 Fällen zwischen 1972 und 1991.** Unfallchirurg 96: 350–362
112. Regel G, Grotz M, Seekamp A (1997) **Pathophysiologie.** In: Tscherne (Hrsg) Unfallchirurgie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 239–256
113. Reichlin S (1993) **Neuroendocrine-immune interactions.** New Engl J Med 329: 1246–1252
114. Rink A, Fung K-N, Trojanowski JW, Lee V, Neugebauer E, McIntosh TK (1995) **Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat.** Am J Pathol 147: 1575–1583
115. Rosenthal RE, Chanderbhan R, Marshall G, Fiskum G (1992) **Prevention of post-ischemic brain lipid conjugated diene production and neurological injury by hydroxyethyl starch-conjugated deferoxamine.** J Rad Biol Med 12: 29–33
116. Rosner MJ, Daughton S (1990) **Cerebral perfusion pressure management in head injury.** Trauma 30: 933–941
117. Ruchholtz S, Nast-Kolb D, Waydhas C, Schweiberer L (1996) **Das Verletzungsmuster beim Polytrauma.** Unfallchirurg 99: 633–641
118. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT (1995) **Epidemiology of trauma deaths: A reassessment.** J Trauma 38: 185–193
119. Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ, Vandamme J (1989) **The serum interleukin 6 response to elective surgery.** Lymphokine Res 8: 123–127
120. Sherry RM, Cue JI, Goddard JK, Parramore JB, DiPiro JT (1996) **Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients.** J Trauma 40: 613–617
121. Simons RK, Hoyt DB, Winchell RJ, Rose RM, Hoolbrook T (1996) **Elevated selectin levels after severe trauma: a marker for sepsis and organ failure and a potential target for immunomodulatory therapy.** J Trauma 41: 653–662
122. Spencer RF (1987) **The effect of head injury on fracture healing.** J Bone Joint Surg 69: 525–528
123. Stahel PF, Kossmann T, Joller H, Trentz O, Morganti-Kossmann MC (1998) **Increased interleukin-12 levels in human cerebrospinal fluid following severe head trauma.** Neuro Sci Lett 249: 123–126
124. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (1993) **Gesundheitswesen: Todesursache in Deutschland 1991. Fachserie 12, Reihe 4.** Metzler-Poehsel, Stuttgart, S 1–131
125. Stein SC, Spettell C, Young G, Ross SE (1993) **Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma: Radiological demonstration.** Neurosurgery 32: 25–31
126. Svoboda P, Kantora I, Ochmann J (1994) **Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients.** J Trauma 36: 336–340
127. Tache Y, Du Ruisseau P, Tache J, Selye H, Collu R (1976) **Shift in adenylophylase activity during chronic intermittent immobilization of rats.** Neuroendocrinol 22: 325–336
128. Tan LR, Waxman K, Scannell G, Ioli G, Granger GA (1993) **Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor.** J Trauma 34: 634–638
129. Toulmond S, Parnet P, Linthorst ACE (1996) **When cytokines get on your nerves: cytokine networks and CNS pathologies.** Elsevier, Paris, 19: 409–410
130. Waydhas C, Nast-Kolb D; Kick M, Zettl R, Wiesholler J, Trupka A, Jochum M, Schweiberer L (1994) **Operationsplanung von 22 sekundären Eingriffen nach Polytrauma.** Unfallchirurg 97: 244–249
131. Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A et al. (1996) **Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, late multiple organ failure.** J Trauma 40: 624–631
132. Weigent DA, Blalock JE (1987) **Interactions between the neuroendocrine and immune systems: common hormones and receptors.** Immunol Rev 100: 79–96
133. Weise K, Weller S, Ochs U (1993) **Change in treatment procedure after primary external fixateur osteosynthesis in polytrauma patients.** Aktuel Traumatol 23: 149–168
134. Wildburger P, Zarkovic, Petek W, Egger G, Leopold U, Schweighofer F (1996) **Hypertrophe Kallusbildung und SHT: Frühdiagnostik und das Verhalten des bFGF.** Unfallchirurg 99: 17–23
135. Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D et al. (1998) **Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury.** Nat Med 4: 808–813
136. Woodroffe MN (1995) **Cytokine production in the central nervous system.** Neurology 45: 6–10
137. Yan HQ, Banos MA, Merregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL (1992) **Expression of interleukin (IL)-1 β , IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury.** Eur J Immunol 22: 2963–2971
138. Yang SY, Zhang S, Wang ML (1995) **Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe head injury.** Surg Neurol 44: 373–377
139. Young B, Ott L, Norton J, Tibbs P, Rapp R, McClain C, Dempsey R (1985) **Metabolic and nutritional sequelae in the non-steroid treated head injury patient.** Neurosurgery 17: 784–791
140. Zhuang J, Shackford SR, Schmoker JD, Anderson ML (1993) **The association of leukocytes with secondary brain injury.** J Trauma 35: 415–422
141. Ziegenfuss T, Wiercinski A (1996) **Intensivmedizinische Aspekte des Polytrauma.** Zentralbl Chir 121: 963–978