

Einfluss des Schädel-Hirn-Traumas auf Zeitpunkt und Technik der Frakturversorgung

Trotz neuer Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und Fortschritten in der intensivmedizinischen Therapie des Schädel-Hirn-Traumas (SHT) in den letzten Jahren bleibt die Sterblichkeit der vorwiegend jungen Patienten mit schwerem SHT seit Jahrzehnten unverändert hoch [27, 51, 53, 63, 97]. Die überlebenden SHT-Patienten weisen zu einem großen Teil neurokognitive Defekte sowie psychiatrische Veränderungen mit emotionalen und psychosozialen Alterationen auf [33, 54, 80]. In den USA übertrifft das SHT mit 56.000 Todesfällen und 1,8 Mio. neuen Fällen pro Jahr die Inzidenz anderer neurologischer Erkrankungen wie den zerebrovaskulären Insulten oder der multiplen Sklerose um ein Vielfaches [12, 16, 55].

In Deutschland werden jährlich ca. 300.000 Patienten wegen eines SHT stationär behandelt [11, 24]. Die Sterblichkeit ist hierbei mit 35–50% bei Patienten mit schwerem SHT hoch und beruht vorwiegend auf sog. „sekundären Hirnschäden“ [6, 18, 45, 53, 63, 78]. Diese Sekundärschäden sind durch eine massive intrakranielle Entzündungsreaktion charakterisiert, die über das initiale Trauma getriggert wird und zur verzögerten Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems führt (■ **Abb. 1**), [6, 25, 27, 75, 85, 104]. Das Hirnödem ist letztendlich verantwortlich für die schlechte Prognose der Patienten mit schwerem SHT, bedingt durch intrakranielle Druckerhöhungen assoziiert mit einer Reduktion der zerebralen Perfusion. Dies führt ultimativ zu einer

sekundären zerebralen Ischämie und zum verzögerten neuronalen Zelltod [25, 27, 50, 72, 84, 97, 104].

Bis zu 90% aller SHT-Patienten weisen extrakranielle Begleitverletzungen auf, die in der Hälfte der Fälle einer operativen Intervention bedürfen [31, 32, 47]. Eine unsachgemäße Frakturbehandlung, die von Seiten des Zeitpunkts und Konzepts der operativen Versorgung den pathophysiologischen neuroinflammatorischen Abläufen des SHT nicht Rechnung trägt, kann zu einem iatrogenen Sekundärinsult (sog. „2nd hit“) des verletzten Gehirns führen (■ **Abb. 2**), [9, 15, 18, 32, 45, 47, 92]. Diese „2nd hits“ wirken sich in ihrer kumulativen Wirkung mit der traumainduzierten intrakraniellen Entzündungsreaktion schlussendlich limitierend auf die Prognose nach einem schweren SHT aus [6, 14, 18, 32, 47, 75, 92].

Aus diesem Grund kann ein optimales Management mehrfachverletzter Patienten mit SHT nur erreicht werden, wenn der behandelnde Chirurg mit der Pathophysiologie dieser lebensbedrohlichen Organverletzung und den daraus resultierenden Versorgungsstrategien optimal vertraut ist [32, 45, 65].

Immunologische Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas

Die primäre Hirnverletzung resultiert aus den mechanischen Kräften auf Schädel und Gehirn zum Zeitpunkt des trau-

matischen Impacts und führt zu fokalen und diffusen Verletzungsformen, wobei die axonalen Scherverletzungen (sog. „diffuse axonal injury“) prognostisch besonders ungünstig sind (s. ■ **Abb. 2**), [25, 55]. Im Gegensatz dazu entstehen sekundäre Hirnschäden erst im weiteren Verlauf und stellen die Folge komplexer pathophysiologischer Prozesse nach SHT dar, die in einer Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Induktion des posttraumatischen Hirnödems und eines pathologisch gesteigerten intrakraniellen Druckes resultieren [18, 27, 50, 75, 97, 104].

Hinweise für Sekundärschäden fanden sich autopsisch in 70–90% aller verstorbenen SHT-Patienten [45, 65]. Solche Sekundärinsulte werden größtenteils als Folge einer überschießenden Entzündungsreaktion im intrakraniellen Kompartiment vermittelt (■ **Abb. 3**), [67, 84, 85].

Die neuroinflammatorische Reaktion basiert darauf, dass sich im Laufe der Phylogenese sehr komplexe körpereigene Abwehrmechanismen entwickelt haben mit dem biologischen Ziel, Schadenszonen abzugrenzen, nekrotisches Gewebe abzubauen und eine Regeneration oder Reparatation der entstandenen Defekte zu vermitteln [19, 92]. Diese Abwehrmechanismen sind charakterisiert durch zentral gesteuerte neuroendokrine Reaktionen, durch metabolische Veränderungen und durch eine systemische Entzündungsreaktion mittels Aktivierung des unspezifischen, angeborenen Immunsystems [5, 19, 25, 26, 94].

Hier steht eine Anzeige.



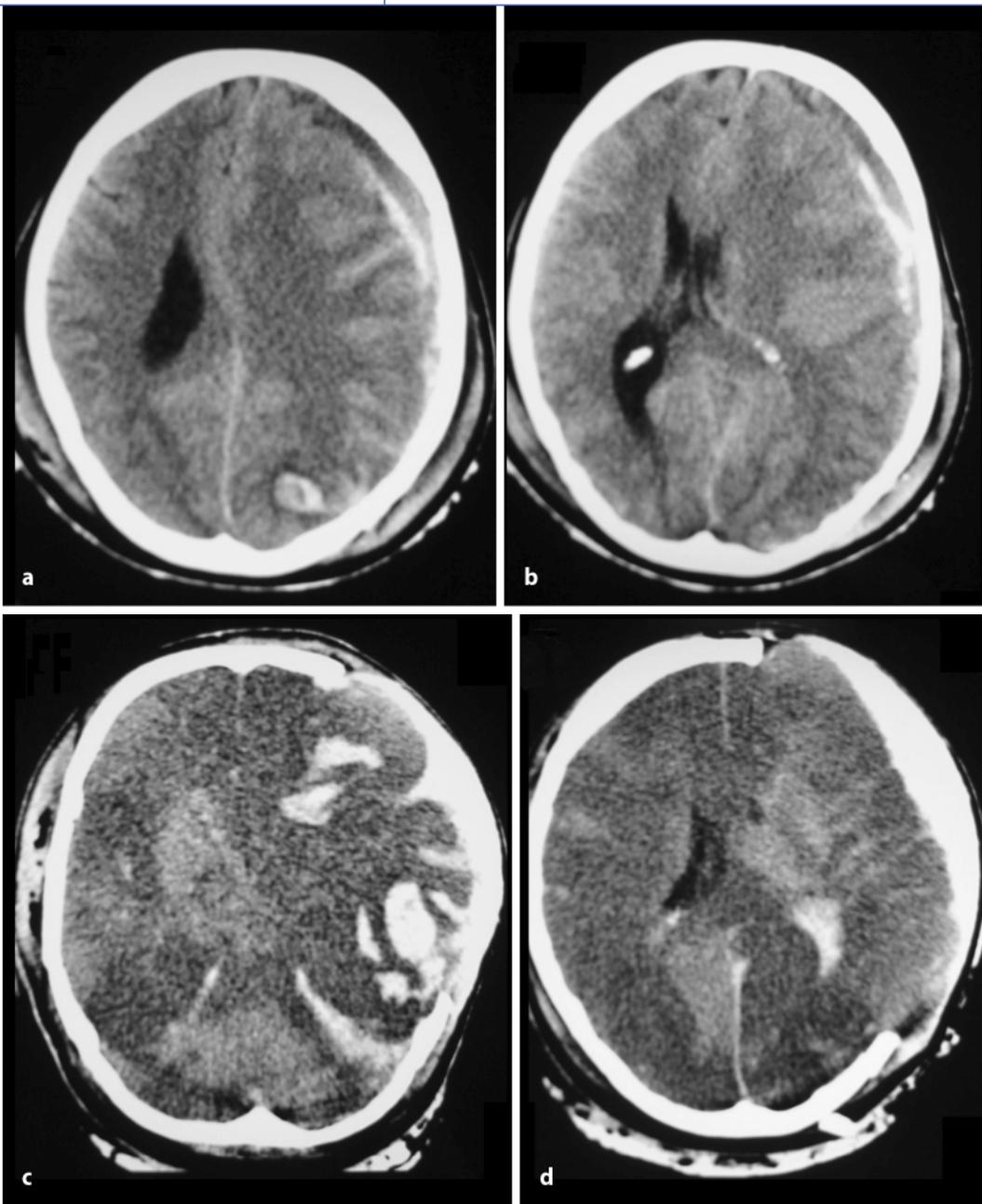


Abb. 1 ◀ Posttraumatisches Hirnödem: Beispiel eines 20-jährigen Patienten mit geschlossenem SHT, Subduralhämatom, okzipitaler Kontusionsblutung und ausgeprägtem Hemisphärenödem mit Mittellinienverlagerung und Kompression des lateralen Ventrikels (a, b). Trotz einer entlassenden Kraniektomie zeigt sich ein Fortschreiten des Hemisphärenödems mit Nachblutung der intrazerebralen Kontusionen 48 h nach Trauma (c, d)

Die Summe der Traumareaktionen, zu denen auch die „neuroendokrine Antwort“ gehört, fasst man heute unter dem Begriff der „host defense response“ zusammen [42, 92, 103]. Während diese Antwort prinzipiell als reversible, physiologische Abwehrreaktion zu betrachten ist, kann die Überforderung der körpereigenen Defensivsysteme durch die direkten und indirekten Traumafolgen oder durch eine unsachgemäße Primärvorsorgung zur irreversiblen, pathologischen „host defense failure disease“ mit potentiell letalem Ausgang führen [42, 84, 92, 103].

Die herkömmliche Hypothese eines „immunprivilegierten“ zentralen Nerven-

systems (ZNS) durch die strikte Abschottung von peripher zirkulierenden Immunzellen über die Blut-Hirn-Schranke wurde in den letzten Jahren überzeugend widerlegt [2, 5, 19, 26, 38, 58, 66]. Es gilt heute als erwiesen, dass Gliazellen und Neuronen im ZNS aktive immunkompetente Zellen darstellen und die gesamte Kaskade der Mediatoren des angeborenen Immunsystems synthetisieren und deren Rezeptoren exprimieren [2, 5, 26, 38, 66], (s. ■ **Abb. 3**).

Zu den entscheidenden endogenen Mediatoren der neuroinflammatorischen Reaktion nach SHT zählen sauerstoff- und stickstoffvermittelte Radikale, Zytokine,

Chemokine und Komplement-Anaphylatoxine [22, 79, 85, 86, 90, 94, 102]. Diese wirken entweder direkt toxisch auf das bereits verletzte Gehirn oder führen indirekt über eine intrakranielle Rekrutierung peripherer Immunzellen über die kompromittierte Blut-Hirn-Schranke zur lokalen Freisetzung toxischer Enzyme und Metabolite [79, 85, 86, 90, 94, 102]. Die eingewanderten Immunzellen führen dadurch zu einer Aufrechterhaltung und weiteren Exazerbation der lokalen Entzündungsreaktion im Gehirn [28, 58, 84].

Unabhängig vom Vorliegen eines SHT beeinflusst jedes schwere „periphere“ Trauma die Integrität der Blut-Hirn-Schran-

Orthopäde 2005 · 34:852–864
DOI 10.1007/s00132-005-0844-3
© Springer Medizin Verlag 2005

P. F. Stahel · W. Ertel · C. E. Heyde

Einfluss des Schädel-Hirn-Traumas auf Zeitpunkt und Technik der Frakturversorgung

Zusammenfassung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist bei Patienten <45 Jahren die häufigste Todesursache. Patienten mit schwerem SHT, die das initiale Trauma überleben, sind für sekundäre zerebrale Insulte besonders anfällig. Diese „Sekundärschäden“ sind vorwiegend durch eine transiente Hypotension und/oder Hypoxämie in der frühen Behandlungsphase bedingt und beeinflussen entscheidend die Prognose nach schwerem SHT. Im Rahmen der direkten Traumafolge kommt es zu einer massiven endogenen Entzündungsreaktion im intrakraniellen Kompartiment, die die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems und des verzögerten neuronalen Zelltodes zur Folge hat. Diese „überschießende“ neuroinflammatorische Reaktion, deren eigentlicher phylogenetischer Sinn es ist, Schadenszo-

nen abzugrenzen, nekrotisches Gewebe zu entfernen und eine Reparatur der entstandenen Defekte zu vermitteln, bestimmt wesentlich das Ausmaß der sekundären Hirnschäden. Es ist deshalb bei Mehrfachverletzungen von entscheidender Bedeutung, diese pathophysiologischen Implikationen zu erkennen und einen iatrogenen, potentiell letalen, „2nd hit“ für das verletzte Gehirn durch ein optimales Management zu vermeiden.

Das bei isolierten Verletzungen übliche Konzept einer sofortigen, definitiven Frakturbehandlung muss bei mehrfachverletzten Patienten mit SHT durch ein modifiziertes Versorgungskonzept im Sinne einer „orthopedic damage control“ mit temporärer externer Frakturfixation ersetzt werden. Hierbei werden biomechanische Gesichts-

punkte der Frakturversorgung kompromisslos der Priorität einer frühzeitigen intensivmedizinischen SHT-Therapie mit dem Ziel der Vermeidung sekundärer zerebraler Insulte untergeordnet.

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll den aktuellen Stand der pathophysiologischen Erkenntnisse der neuroinflammatorischen Kaskade nach SHT darstellen und aufzeigen, wie durch ein prioritätenorientiertes Behandlungskonzept der „letalen Entität“ SHT adäquat Rechnung getragen wird.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Trauma · Polytrauma · Sekundärer Hirnschaden · Hirnödem · Neuroinflammation · Frakturversorgung

Traumatic brain injury: impact on timing and modality of fracture care

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) represents the major “killing factor” after trauma in young individuals. Those patients who survive the initial injury are highly susceptible to secondary insults to the injured brain which are mainly caused by hypotension and/or hypoxia in the early resuscitative period. Furthermore, a potent inflammatory cascade is initiated within the injured brain which leads to the development of brain edema and delayed neuronal cell death. This profound endogenous neuroinflammatory response after TBI, which is phylogenetically aimed at repairing lesioned tis-

sue and defending the brain from invading pathogens, is in large part responsible for the extent of secondary brain damage and adverse outcome. Thus, the optimal management of the multiply injured patient, based on a thorough understanding of the pathophysiological alterations after TBI, should avoid an iatrogenic “second hit” which may be devastating to the injured brain.

The standard approach of “early total care” for isolated fractures should be strictly avoided in brain-injured patients in favor of an “orthopedic damage control” concept

with temporary external fixation of long bone fractures and priority given to early transfer to intensive care.

The present review provides an up-to-date overview on the neuroinflammatory pathophysiology of brain injury and its implications for an optimized concept of fracture care in TBI patients.

Keywords

Traumatic brain injury · Polytrauma · Secondary brain damage · Cerebral edema · Neuroinflammation · Fracture care

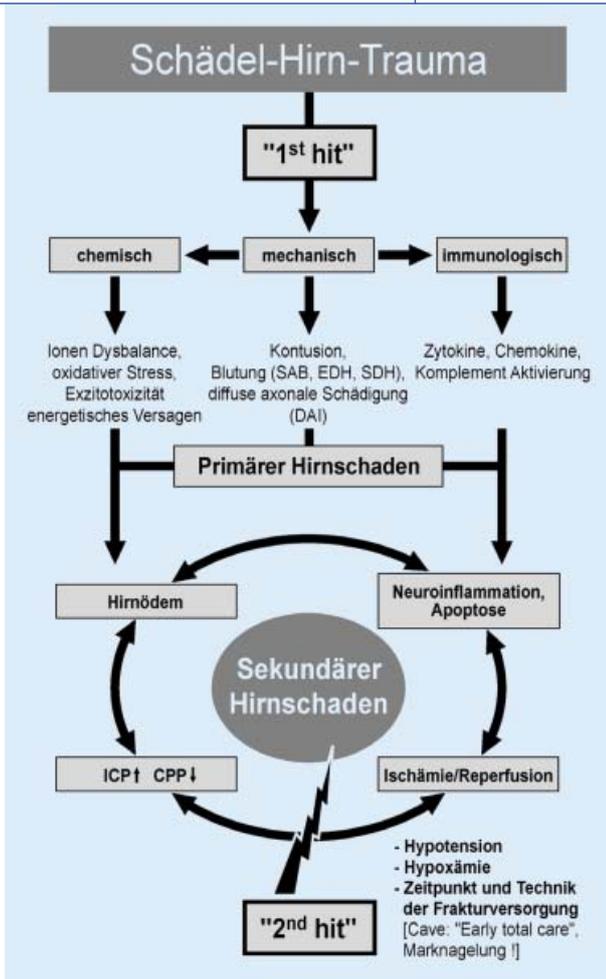


Abb. 2 ◀ **Pathophysiologie des SHT. Mechanismen der primären und sekundären Hirnschäden und Gefahr der Exazerbation des Sekundärschadens durch einen iatrogenen „2nd hit“ [SAB Subarachnoidalblutung, EDH Epiduralhämatom, SDH Subduralhämatom, DAI „diffuse axonal injury“, ICP intrakranieller Druck („intracranial pressure“), CPP zerebraler Perfusionsdruck („cerebral perfusion pressure“)]**

ke durch die traumabedingte systemische Entzündungsreaktion [84, 92]. Dies führt zu einer bidirektionalen Kommunikation zwischen Mediatoren des systemischen und des intrakraniellen Immunsystems. Hierbei induzieren intrathekal synthetisierte Entzündungsmediatoren [z. B. Interleukin (IL)-6], die über die gestörte Blut-Hirn-Schranke in den Kreislauf freigesetzt werden, systemische Immunantworten wie die hepatische Akutphasereaktion [23, 44, 57]. Umgekehrt beeinflussen Mediatoren und Spaltprodukte der systemischen Immunantwort nach Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke die intrazerebrale Homöostase.

Potente chemotaktische Faktoren wie das Chemokin IL-8 oder das Komplement-Anaphylatoxin C5a verursachen eine Verstärkung der neuroinflammatorischen Antwort, z. B. durch Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten im ZNS [5, 26, 66, 73]. Die Aktivierung des leukozytären Systems erfolgt stufenweise über Chemotaxis und Aktivierung von neutro-

philen Granulozyten in der frühen Phase (innerhalb der ersten 24 h nach Trauma) und von Monozyten und gewebeständigen Makrophagen in der späteren Phase (>24 h nach Trauma), [37, 86, 94].

Das potente inflammatorische Anaphylatoxin C5a induziert den „oxidative burst“ der neutrophilen Granulozyten mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen und Proteasen [20, 66]. Die Sauerstoffradikale brechen durch Lipidperoxidation die biologischen Membranen auf und führen dadurch zu einer erhöhten Membrandurchlässigkeit [74]. Gleichzeitig vermitteln die durch Mastzellen freigesetzten vasoaktiven Mediatoren (z. B. Histamin) und die Anaphylatoxine C3a und C5a eine erhöhte Membranpermeabilität [20]. Dies resultiert in einem sog. „capillary leak“ mit Verstärkung der vaskulären Komponenten des posttraumatischen Hirnödems [86, 94, 107].

Die erhöhte Membranpermeabilität erleichtert wiederum die lokale Invasion von neutrophilen Granulozyten und wei-

terer immunkompetenter Zellen des leukozytären Systems [37]. Durch die Freisetzung von sog. Chemotaxinen (C5a, IL-8) und die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen wird die leukozytäre Migration in das verletzte Gehirn verstärkt [73, 94]. Die Anaphylatoxine C3a und C5a induzieren die hepatische Akutphasereaktion durch Geninduktion wichtiger inflammatorischer Transkriptionsfaktoren und proinflammatorischer Mediatoren [20, 35]. Dies führt zu einer Aufrechterhaltung und Exazerbation der systemischen und intrakraniellen Entzündungsreaktion, zumal Mediatoren wie IL-6 wiederum potente Induktoren der hepatischen Akutphaseantwort darstellen [23, 44].

Die traumainduzierte Entzündungsreaktion im Gehirn induziert jedoch nicht nur negative Effekte, sondern ist u. a. auch darauf ausgerichtet, neuroreparative und neuroregenerative Mechanismen nach SHT zu aktivieren [48, 59, 91]. Inflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-8 oder Tumornekrosefaktor (TNF) sowie das Komplement-Anaphylatoxin C3a vermitteln auch reparative Vorgänge im verletzten ZNS durch Induktion von Neurotrophinen wie „nerve growth factor“ (NGF) in Gliazellen und Neuronen (s. ▣ **Abb. 3**), [59, 91, 105].

Die immunologische Forschung auf dem Gebiet des SHT hat in den letzten Jahren den Nachweis erbracht, dass viele der ursprünglich als schädlich bezeichnete proinflammatorische Zytokine, wie TNF und IL-6, in Abhängigkeit von Konzentration, Kinetik und immunologischer Interaktion auch „antiinflammatorische“ Effekte ausüben können, weshalb neuerdings ein „dualer Effekt“ dieser Mediatoren propagiert wird [48, 59, 85, 91].

Die klinische Bedeutung dieses „dualen“ (je nach Kinetik und Ausmaß der Neuroinflammation schädlichen oder protektiven) Effekts beim SHT wurde durch die kürzlich erschienene Publikation der Ergebnisse der „CRASH-Studie“ („corticosteroid randomization after significant head injury“) dramatisch verdeutlicht [77]. So musste die bis anhin umfangreichste multizentrische prospektiv randomisierte Doppelblindstudie an 10.008 SHT-Patienten (geplant $n=20.000$), die den Effekt von hochdosiertem Methylprednisolon vs. Placebo auf Outcome und Sterblichkeit

nach SHT untersucht hat, durch die unerwarteten nachteiligen Ergebnisse vorzeitig abgebrochen werden [77]. Die Autoren erbrachten hierbei den überraschenden Nachweis, dass die mit Methylprednisolon behandelte „Verumkohorte“ ($n=5007$) gegenüber der Placebogruppe ($n=5001$) eine signifikant erhöhte Sterblichkeit innerhalb der ersten 14 Tage nach SHT aufwies (21,1% vs. 17,9%, $p<0,001$), [77]. Diese Daten stehen im krassen Gegensatz zu Erkenntnissen aus mannigfachen experimentellen und klinischen Studien aus den 1970er bis 1990er Jahren, die einen neuroprotektiven Effekt der posttraumatischen Administration von Kortikosteroiden postuliert haben.

Die aktuellen negativen Erkenntnisse haben die Kommentatoren des *Lancet*-Artikels zur provokativen These bewogen, dass die unkritische und routinemäßige Behandlung von SHT-Patienten mit Steroiden in den letzten 20–30 Jahren insgesamt >10.000 Todesopfer verschuldet hat [81]. Bei dieser schwerwiegenden Diktion auf Basis der Interpretation der CRASH-Daten im *Lancet Editorial* [81] ist in Anbetracht der nachgewiesenen Schwächen im Studiendesign jedoch Vorsicht geboten, insbesondere bezüglich einer unkritischen Verwendung der CRASH-Daten als argumentative Grundlage in der Diskussion um Schaden und Nutzen von Steroiden bei ZNS-Verletzungen [61].

Da die Mechanismen der Entwicklung von zerebralen Sekundärschäden nach SHT sehr komplex und multifaktoriell sind, und da der posttraumatischen Neuroinflammation neben den schädlichen Eigenschaften neuerdings auch eine wichtige protektive Funktion zugeschrieben wird, stehen bis zum heutigen Tag keine gezielten pharmakologischen Strategien zur Behandlung des SHT zur Verfügung [13, 18, 64]. Die gängigen therapeutischen Ansätze bleiben bis heute weitgehend symptomatisch und sind darauf abgezielt, den pathologisch erhöhten Hirndruck zu senken und dadurch die zerebrale Perfusion zu verbessern [13, 18, 64, 76, 79, 97, 98].

Für die Frakturversorgung von SHT-Patienten ist es daher von entscheidender Bedeutung, die Mechanismen und den zeitlichen Ablauf der neuroinflammatorischen Kaskade und ihre pathophysiologi-

Tabelle 1

GCS zur Objektivierung der Bewusstseinslage von SHT-Patienten [99]. Der Score berechnet sich aus der Summe der besten Antwort der 3 erfassten Parameter (3–15 Punkte). Der Schweregrad des SHT wird klassifiziert in mild (GCS=14–15), mittelschwer (GCS=9–13) und schwer (GCS=3–8). SHT-Patienten mit $GCS \leq 8$ sind per definitionem als komatös zu beurteilen. Der initiale Score als zuverlässiger Ausgangsparameter mit prädiktivem Wert für das Outcome nach SHT ist nur valide, wenn die Erfassung der einzelnen Parameter nach Sicherung der Vitalfunktionen erfolgt, um falsch-negative Werte zu vermeiden [23, 39, 88, 96, 100, 106]		
Augen öffnen (A)	4	Spontan
	3	Auf Ansprechen
	2	Auf Schmerzreiz
	1	Keine Reaktion
Beste verbale Reaktion (V)	5	Vollständig orientiert
	4	Desorientiert
	3	Unlogisch, verwirrt
	2	Unverständliche Laute
	1	Keine Reaktion
Beste motorische Antwort (M)	6	Befolgt Aufforderung
	5	Lokalisiert Schmerzreiz
	4	Flexion auf Schmerzreiz (wegziehen)
	3	Pathologische Flexion
	2	Pathologische Extension
1	Keine Reaktion	
GCS-Score		(A+V+M)
SHT-Schweregrad nach GCS	14/15	Mild
	9–13	Mittelschwer
	3–8	Schwer

schen Implikationen zu respektieren. Die Wahl eines optimalen zeitlichen Versorgungsfensters und einer optimalen Modalität der Fraktur-Behandlung müssen den Anforderungen der SHT-Therapie angepasst bzw. untergeordnet werden, um einen iatrogenen – möglicherweise fatalen – „2nd hit“ zu verhindern.

Beurteilung des Schweregrades der Schädel-Hirn-Verletzung

Die Beurteilung des Schweregrades der traumatischen Hirnverletzung muss erstmals am Unfallort erfolgen und anschließend kontinuierlich weitergeführt werden, um eine mögliche neurologische Verschlechterung im Verlauf zu erfassen. Hierbei wird ein kursorischer zentraler Neurostatus durchgeführt durch Erheben des „Glasgow Coma Scale-“ (GCS-) Scores zur Erfassung der Vigilanz (■ **Tabelle 1**) und Untersuchung der Pupillen auf Symmetrie und Lichtreaktion.

Die Klassifikation des Schweregrades eines SHT erfolgt anhand des GCS in mild (14–15 Punkte), mittelschwer (9–13 Punkte), und schwer (3–8 Punkte), [3, 23, 45] und CT-morphologisch mit dem „Marshall-Score“ (■ **Tabelle 2**), [17, 52]. Die Einteilung mittels GCS ist insofern von hoher klinischer Relevanz, als dass ausgedehnte prospektive Studien eine signifikante Korrelation zwischen dem initial erhobenen Score und dem Outcome der SHT-Patienten nachweisen konnten [7, 23, 39, 83, 95, 99, 106]. Entscheidend für eine adäquate Erfassung des GCS ist einerseits das Erheben der besten motorischen Antwort nach Sicherung der Vitalfunktionen und andererseits die Dokumentation der Umstände, die ggf. zu einer Reduktion der Summe des Gesamtscores führen [96, 100]. Der GCS muss als „dynamische Messgröße“ betrachtet werden, weshalb die wiederholte Erhebung zur Erfassung einer möglichen verzögerten Eintrübung entscheidend ist.

Die Stratifizierung nach mildem und mittelschwerem Trauma mit einem „cut off“ zwischen 14 und 13 Punkten ist insofern von klinischer Bedeutung, als dass Patienten mit einem $GCS \leq 13$ wegen des signifikant erhöhten Risikos für eine intrakranielle Blutung – im Vergleich zu Patienten mit $GCS = 14$ oder 15 – auf jeden Fall in ein Schwerpunktzentrum mit neurochirurgischer und unfallchirurgischer Kompetenz eingewiesen werden müssen [17, 23, 45, 56, 65, 88, 106]. Patienten mit $GCS \leq 8$ sind per definitionem als komatös zu beurteilen und müssen unverzüglich endotracheal intubiert werden [3, 10, 23, 93].

Die Indikation zur Abklärung des Neurokraniums mittels CT muss im Rahmen des „secondary survey“ in folgenden Fällen gestellt werden [1, 41, 45]:

- Alle Patienten mit mittelschwerem oder schwerem SHT ($GCS \leq 13$),
- Patienten mit leichtem SHT ($GCS = 14-15$) und vorliegen eines der folgenden Faktoren:
 - Schädelfraktur (klinisch oder konventionell-radiologisch),
 - Liquorrhoe,
 - Alkohol- oder Drogenintoxikation,
 - Antikoagulation, Thrombozytenaggregationshemmer,
 - asymmetrische Pupillen oder abnormale Lichtreaktion,
 - fokale neurologische Ausfälle,
 - persistierende oder zunehmende Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen,
 - Eintrübung bzw. GCS-Verschlechterung (< 14) im Verlauf.
- Eine CT-Kontrolle soll bei allen Patienten mit neurologischer Verschlechterung oder Neuauftreten eines der oben genannten Punkte durchgeführt werden.
- Eine CT-Kontrolle ist obligat in den Zeitintervallen 12–24 h und 24–48 h nach Trauma bei allen Patienten mit Nachweis einer intrakraniellen Blutung im initialen CT.
- Bei Entlassung aus der Klinik ist eine abschließende CT-Kontrolle empfohlen für alle Patienten mit mittelschwerem oder schwerem SHT ($GCS \leq 13$) und für Patienten mit mildem SHT

($GCS = 14-15$) und initial pathologischem CT-Befund.

Der „Marshall Score“ zur Charakterisierung der morphologischen Schädigung in der CT ist insofern klinisch relevant, als dass der Schweregrad der Klassifizierung nach Marshall signifikant mit der Sterblichkeit nach SHT korreliert [17, 45, 49, 52, 71, 106], (s. **■ Tabelle 2**).

Eine kürzlich publizierte Analyse von 141 Patienten mit schwerem SHT und traumatischer Subarachnoidalblutung (SAB) erbrachte den Nachweis, dass in 59% der Fälle innerhalb der ersten 12–48 h nach Trauma eine signifikante Verschlechterung des CT-Befunds im Sinne einer intrakraniellen Nachblutung auftrat [21]. Aus diesem Grund ist bei Patienten mit traumatisch bedingter intrakranieller Blutung eine CT-Kontrolle in den Intervallen 12–24 h und 24–48 h dringend zu empfehlen. Dies entspricht den Zeitintervallen mit der höchsten Frequenz einer sog. „CT Evolution“ im Sinne einer posttraumatischen intrakraniellen Nachblutung [21].

Hirndruckmonitoring

Die zentrale Zielgröße in der Behandlung des SHT ist die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) über mindestens 70 mmHg, wobei der CPP die Differenz zwischen dem systemischen arteriellen Mitteldruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP) darstellt [15, 18, 23, 45, 47, 98].

Der ICP sollte im Normalfall 10–15 mmHg nicht übersteigen. Bei Patienten mit posttraumatischem Hirnödem oder intrakraniellen Raumforderungen durch epi- oder subdurale Hämatome kann der CPP durch pathologische ICP-Anstiege signifikant kompromittiert sein. Dies erfordert in der Regel die Durchführung eines intrakraniellen Druckmonitorings über ICP-Sonden und eine sog. „CPP-Therapie“ mit artifizieller Erhaltung eines suffizient hohen Blutdruckes (MAP), ggf. durch Administration von Katecholaminen [18, 40, 98].

Die Indikation für die Einlage einer ICP-Sonde in der Frühphase des Managements von SHT-Patienten wird – entsprechend international etablierter Protokolle

– in folgenden Fällen gestellt [23, 27, 36, 45, 50, 98]:

- komatöse SHT-Patienten ($GCS \leq 8$) mit intrakranieller Pathologie im CT, bei denen ein unverzüglicher Aufwachversuch nicht möglich ist, z. B. bedingt durch die Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung oder eines länger dauernden (extrakraniellen) Eingriffs;
- komatöse SHT-Patienten ($GCS \leq 8$) mit unauffälligem CT, bei anhaltender Bewusstlosigkeit > 6 h nach Unfall;
- initial wache Patienten mit neurologischer Verschlechterung im Verlauf (Absinken des $GCS \leq 8$) und Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung.

Hierbei stellt der intraventrikuläre Katheter unserer Meinung nach die ICP-Sonde der Wahl dar, zumal Ventrikelsonden – im Gegensatz zu Subduralsonden – unverzüglich nach Implantation zuverlässige Messwerte liefern [36, 98]. Außerdem erlauben Ventrikelsonden neben der akkuraten Messung auch die therapeutische Beeinflussung des erhöhten ICP durch Drainage von Liquor [36, 44, 45, 98].

Versorgungsprioritäten beim polytraumatisierten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

Entscheidend für die Prognose von Patienten mit schwerem SHT ist das strikte Vermeiden einer transienten Hypoxämie oder Hypotension [15, 23, 27, 45, 65, 83]. Diese Parameter tragen signifikant zur Verschlechterung des posttraumatischen Hirnödems bei und können sich deletär auf das verletzte Gehirn auswirken (s. **■ Abb. 2**), [14, 15, 23, 47, 108]. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, dass die initiale Diagnostik und Therapie beim polytraumatisierten Patienten mit SHT nach international etablierten und klar definierten Richtlinien und Algorithmen durchgeführt wird [23, 27, 43, 46, 47, 87]. Entsprechend dem standardisierten A-B-C-D-E-Algorithmus des „Advanced Trauma Life Support-“ (ATLS®)-Konzepts muss bei jedem Traumapatienten primär eine adäquate Oxygenierung und Perfusion aller lebenswichtigen Organe gesichert werden [3, 10, 23, 93].

Hier steht eine Anzeige.



Tabelle 2

Klassifikation des CT-morphologischen Schweregrades der Schädel-Hirn-Verletzung nach Marshall [52]. Die Marshall-Klassifikation korreliert signifikant mit der Prognose Schädel-Hirn-verletzter Patienten [17,21,52,106]

CT Klassifikation nach Marshall	Definition	Mortalität
Diffuse Injury (DI) I	Normaler CT Befund (klinische Diagnose)	
Diffuse Injury (DI) II	Basale Zysten offen, Kontusion/Hämatom < 25 ccm	
Diffuse Injury (DI) III	Basale Zysten komprimiert, Kontusion/Hämatom < 25 ccm	
Diffuse Injury (DI) IV	Basale Zysten verschlossen, Kontusion/Hämatom < 25 ccm	
Evacuated mass lesion (EML)	Chirurgisch evakuiertes intrakranielles Hämatom (SDH, EDH)	
Non-evacuated mass lesion (NEML)	Kontusion/Hämatom > 25 ccm, nicht chirurgisch evakuiert	

Bei Patienten mit SHT besteht das primäre und oberste Ziel der Behandlung in einer strikten Protektion des Gehirns vor sekundären Schäden durch Prävention von Hypoxämie, Hyperkapnie, Hypotension, und Hypo-/Hyperglykämie [18, 23, 98, 108]. Während bei wachen und ansprechbaren Patienten ein oropharyngealer Tubus zur Protektion der oberen Atemwege mit Sauerstoffzufuhr über die Maske ausreichen kann, ist bei somnolenten und komatösen Patienten (GCS≤8; s. **Table 1**) die endotracheale Intubation im Sinne einer „rapid sequence induction“ indiziert [3, 93]. Diese Indikation besteht außerdem bei SHT-Patienten mit drohender Aspiration oder drohender Atemwegsobstruktion durch Frakturen mit Blutungen im Kiefer-/Gesichtsschädelbereich oder Larynxverletzungen sowie bei Inhalationstraumen [3, 93].

Zur Vermeidung einer Hypotension müssen externe und interne Blutungen rasch erkannt und kontrolliert werden sowie eine aggressive Volumensubstitution durchgeführt werden [14, 23, 108]. Entsprechend dem ATLS®-Algorithmus besteht das initiale Flüssigkeitsmanagement in der Gabe körperwarmer isotoner Kristalloidlösungen mit einem Bolus von 1000–2000 ml über 2 großkalibrige periphere Zugänge (Kinder: 20 ml/kg) [3]. Glukoselösungen (5%, 20%) sind bei SHT-Patienten wegen der hyperglykämievermittelten

Induktion zerebraler Sekundärschäden kontraindiziert [23, 98, 108].

Wie bereits erwähnt, stellt die höchste Priorität die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) über einen Grenzwert von 70 mmHg dar [15, 18, 23, 45, 47, 98]. Eine posttraumatisch auftretende Hypertension im Rahmen der „cushing response“ darf aus diesem Grund bei SHT-Patienten auf keinen Fall routinemäßig medikamentös gesenkt werden, da es sich hierbei um eine physiologische „Bedarfhypertonie“ zur Aufrechterhaltung des CPP handelt [70].

Das standardisierte Versorgungskonzept polytraumatisierter Patienten mit SHT umfasst während der ersten 24 h nach Trauma 4 zeitlich gestaffelte Phasen (sog. „day-1-surgery“):

1. Initiale Bestandaufnahme entsprechend dem ATLS®-Algorithmus („primary survey“) mit Zugang zu den vitalen Systemen (Intubation, periphere Braunülen), Basisdiagnostik (Übersichtsaufnahmen von Thorax und Becken, Abdomensonographie), und gleichzeitige Durchführung lebensrettender Sofortmaßnahmen (Bülau-Drainagen, Perikardpunktion, Notkoniotomie).
2. Sofortige Schadensbegrenzung („damage control“) bei schwerstverletzten Patienten „in extremis“, die auf die initiale Schockbehandlung nicht ansprechen

(Notthorakotomie, „Crash-Laparotomie“, Beckenzwinge, Tamponade).

3. Zweite Bestandaufnahme („secondary survey“) bei hämodynamisch stabilen Patienten: klinische „Kopf-bis-Fuß-Untersuchung“, erweiterte Bildgebung (konventionelle Röntgenbilder, CT, Angiographie).
4. Verzögerte Primäreingriffe („delayed primary surgery“) zur Versorgung nicht akut lebensbedrohlicher Verletzungen (Stabilisierung von Frakturen der langen Röhrenknochen, Weichteildébridements, Fasziotomien, Versorgung von Hohlorganverletzungen, Evakuierung intrakranieller Hämatome, Anlage von intrakraniellen Drucksonden).

Strategien der Frakturbehandlung bei SHT-Patienten

Während in frühen Publikationen die Extension als Behandlung der Wahl für Femurfrakturen bei SHT-Patienten empfohlen wurde [30], so ist diese Therapiemodalität inzwischen als obsolet zu betrachten, zumal Schmerzen und Stress durch die mangelnde Frakturfixation die Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension begünstigen und die Traktion eine optimale Lagerung der schwerverletzten Patienten mit SHT auf der Intensivstation verhindert [47, 101, 103]. In diesem Zusammenhang konnte nachgewiesen werden,

dass persistierende Schmerzreize infolge extrakranieller Verletzungen die motorische Unruhe der SHT-Patienten verstärken und durch Induktion einer systemischen Entzündungs- und Stressreaktion die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems fördern [47, 103, 104].

Es steht zwischenzeitlich außer Debatte, dass eine frühe Frakturfixation im Rahmen der „day-1-surgery“ (■ **Tabelle 3**) bei Patienten mit SHT eine *Conditio sine qua non* darstellt [8, 32, 68, 82, 103], bedingt durch die folgenden entscheidenden Vorteile:

- Reduktion von Schmerzen und Stress mit assoziierter vegetativer Dysregulation und Verstärkung der intrakraniellen Hypertension,
- Vermeidung zusätzlicher Weichteilschäden durch Druckstellen und unkontrollierte Bewegungen,
- Reduktion von Fettemboliesyndrom und ARDS durch unfixierte Frakturen der langen Röhrenknochen,
- Optimierung der Lagerungsmöglichkeiten auf der Intensivstation zur SHT-Therapie und Prävention pulmonaler Komplikationen.

Die Modalität der Frakturbehandlung in der Frühphase ist entscheidend, um einen „2nd hit“ für das verletzte Gehirn um jeden Preis zu vermeiden (s. ■ **Abb. 2**). So kann eine unsachgemäße Frakturversorgung im Sinne des „Early-total-care-Konzepts“ im Sinne einer primären definitiven Frakturstabilisierung die Entwicklung sekundärer Hirnschäden signifikant beeinflussen. Dies ist bedingt durch verlängerte Operationszeiten mit intraoperativem Blutverlust und intermittierenden Intervallen von Hypotension und Hypoxämie oder durch iatrogene Hirndruckanstiege im Rahmen von Marknagelosteothesen der langen Röhrenknochen [4, 29, 34, 47, 62, 101].

Da das SHT den wichtigsten einzelnen Morbiditäts- und Mortalitätsfaktor nach Trauma darstellt, sind die Konzepte der Frakturbehandlung den Anforderungen einer optimalen Hirndrucktherapie auf der Intensivstation anzupassen und der höchsten Priorität des intensivmedizinischen ICP-/CPP-Regimes unterzuordnen [23, 27, 32, 45, 47, 98]. Aus diesem Grund weicht

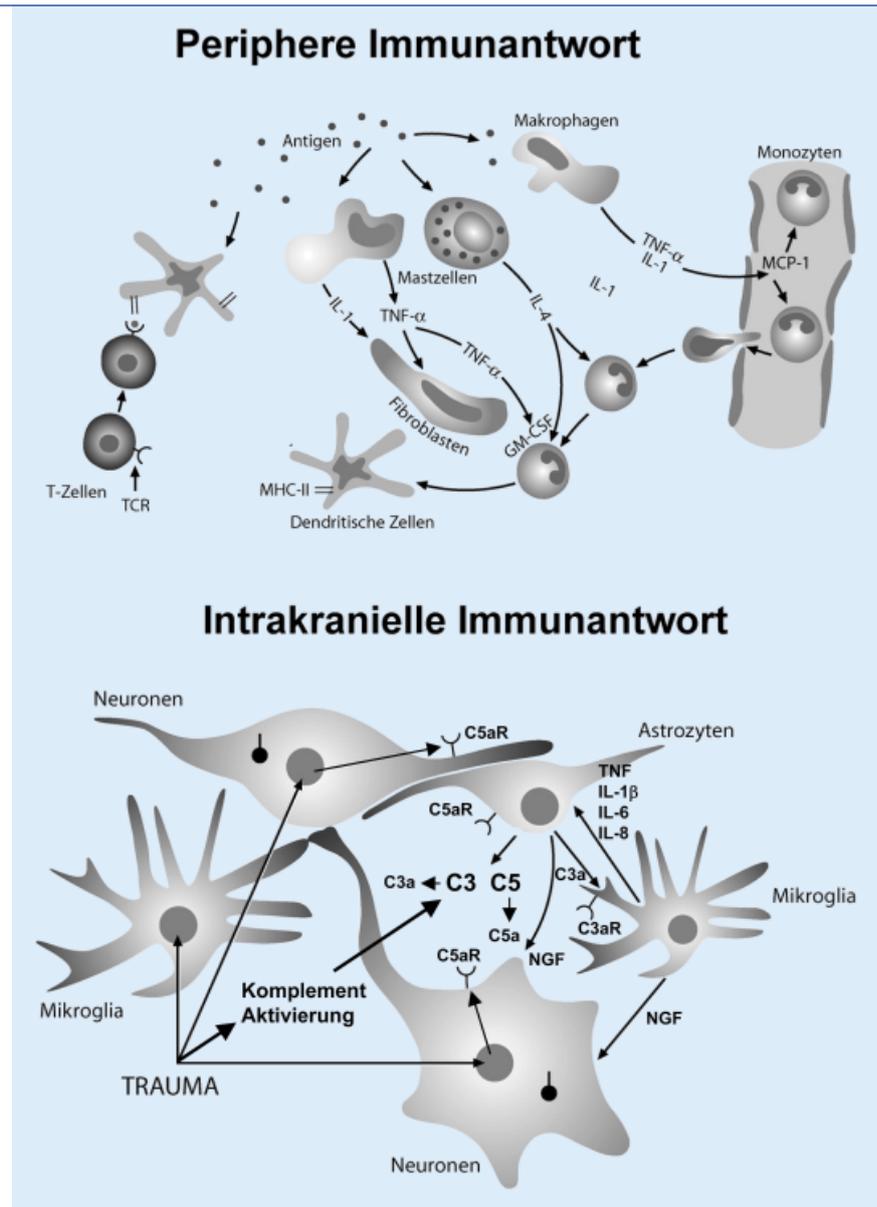


Abb.3 ▲ **Periphere und intrakranielle Entzündungsreaktion.** Studien in den letzten Jahren konnten den Nachweis erbringen, dass ortsständige Zellen im Gehirn (Neuronen, Astrozyten und Mikroglia) die gesamte „periphere“ Entzündungskaskade im intrakraniellen Kompartiment synthetisieren und aktivieren können, selbst in Abwesenheit des peripheren Immunsystems, wie T-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und antigenpräsentierenden dendritischen Zellen (a). Diese autonome intrakranielle Entzündungsreaktion (b) ist einerseits charakterisiert durch die posttraumatische lokale Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8 in Mikroglia. Diese Zytokine induzieren ihrerseits die Produktion zentraler Komplement-Komponenten wie C3 oder C5 durch Astrozyten. Die traumavermittelte Komplementaktivierung im verletzten Gehirn führt zur Generation der potenten inflammatorischen Anaphylatoxine C3a und C5a. Diese kleinen proteolytischen Fragmente haben pleiotrope Funktionen im Sinne eines „dualen“ Effekts nach SHT. Während das Anaphylatoxin C5a die neuronale Apoptose vermittelt und chemotaktisch auf Astrozyten und Mikroglia wirkt, induziert C3a auch neuroreparative Funktionen, z. B. durch Induktion des Neurotrophins NGF in Mikroglia. Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 oder IL-8 können ebenso die Produktion von NGF durch Astrozyten vermitteln. Somit trägt die neuroinflammatorische Reaktion nach SHT einerseits wesentlich zur Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems und des sekundären neuronalen Zelltodes bei, andererseits unterstützt sie auch neurophysiologische reparative Vorgänge durch Induktion von Neurotrophinen (C3aR, C5aR Rezeptoren für die Komplement-Anaphylatoxine C3a, C5a; GM-CSF „granulocyte macrophage colony stimulating factor“; IL Interleukin; MHC II „major histocompatibility complex“ Klasse II; MCP-1 „monocyte chemoattractant protein-1“; NGF „nerve growth factor“; TCR T-Zell-Rezeptor; TNF Tumornekrosefaktor)

Tabelle 3

Prioritätenorientierte Versorgungsphasen schwerverletzter Patienten mit SHT. (Nach [103])

	1. Versorgungsphase	2. Versorgungsphase	3. Versorgungsphase
Zeitpunkt	1. Tag („day-1-surgery“)		5.–10. Tag („time window of opportunity“)
Eingriffe	Lebensrettende Noteingriffe	Verzögerte Primäreingriffe	Operative Verfahrenswechsel

das Konzept der Fixierung isolierter Frakturen der langen Röhrenknochen deutlich von der Frakturversorgung bei schwerverletzten Patienten mit SHT ab. Hierbei müssen rein biomechanische Anforderungen den neurobiologisch-immunologischen Aspekten der Pathophysiologie von SHT-Patienten prioritär nachgestellt werden, um einen sekundären Hirnschaden zu vermeiden [6, 14, 29, 34, 47, 58, 86, 89].

Die temporäre Fixation von Frakturen der langen Röhrenknochen mittels Fixateur externe hat sich hierbei als Therapie der Wahl im Sinne der „orthopedic damage control“ für SHT-Patienten durchgesetzt [68, 69, 82, 87, 93, 103]. Dieses Konzept weist neben den „neuroprotektiven“ Vorteilen durch verkürzte Operationszeiten und vernachlässigbare intraoperative Blutverluste in der Frühphase der Versorgung keine eigentlichen Nachteile auf und garantiert eine rigide Stabilität der Frakturen mit – im Gegensatz zur Extension oder Gipsretention – der Möglichkeit freier Lagerungstechniken auf der Intensivstation [82, 103].

Im Rahmen der Frühversorgung müssen bei SHT-Patienten nach Sicherstellen der Vitalparameter folgende Verletzungsmuster initial durch Reposition und stabile Rentention garantiert werden (sog. „verzögerte Primäreingriffe“, s. **■ Tabelle 3**):

- instabile Beckenringverletzungen,
- instabile Wirbelkörperfrakturen,
- offene Frakturen, Gefäßverletzungen, „mangled limb“,
- grobe Instabilitäten großer Gelenke,
- Frakturen der langen Röhrenknochen.

Weiterhin erfolgt in dieser Frühphase das Débridement kontaminierter Weichteilverletzungen und die Entlastung unter

Druck stehender Muskellogen durch Fasziotomie [93, 103].

Im weiteren Verlauf dürfen während der vulnerabelsten posttraumatischen Phase der Hyperinflammation vom 1. bis 4. Tag (s. **■ Tabelle 3**) keine ausgedehnten Eingriffe durchgeführt werden, um einen iatrogenen „2nd hit“ zu vermeiden [9, 32, 93, 103]. Während dieser Phase sollen allenfalls kurz dauernde Weichteileingriffe wie Nachdébridements oder Epigardwechsel durchgeführt werden.

Der 5. bis 10. Tag stellt in der Regel das ideale Zeitfenster („time window of opportunity“) zur sekundären Frakturversorgung mit geplanten operativen Verfahrenswechseln dar (s. **■ Tabelle 3**). In dieser Phase werden Frakturen durch Umstellen auf ein internes Osteosyntheseverfahren definitiv versorgt, wobei die (biologische) Plattenosteosynthese der Marknagelung bei SHT-Patienten klar vorzuziehen ist, um durch intramedulläre Verfahren induzierte sekundäre Hirnschäden kompromisslos zu vermeiden [4, 7, 29, 62, 68, 82].

Die Maßgabe dieses idealen Zeitfensters für operative Verfahrenswechsel ist selbstverständlich dem individuellen Verlauf intrakranieller Druckanstiege und der zeitlichen Entwicklung des sekundären Hirnödems anzupassen. Bei Patienten „in extremis“ mit therapierefraktären Hirndruckanstiegen muss ggf. gänzlich auf osteosynthetische Revisionseingriffe verzichtet werden. In diesem Fall können Frakturen der langen Röhrenknochen ausnahmsweise auch im Fixateur externe ausbehandelt werden, wobei für eine adäquate Reposition der Fraktur im Zeitfenster von 2 Wochen ggf. nachreponiert werden muss, um eine korrekte Achse, Länge und Rotation zu erzielen. Dies ist insbesondere unter dem Aspekt einer beschleunigten Frakturheilung SHT-Patienten für ein op-

timales Langzeitresultat von entscheidender Bedeutung [60].

Fazit für die Praxis

Die Frakturbehandlung bei schwerverletzten Patienten mit SHT erfordert ein modifiziertes Konzept, das von der Standardversorgung isolierter Frakturen deutlich abweicht. Die frühzeitige schonende Fixation von Frakturen der langen Röhrenknochen mittels Fixateur externe soll einerseits die interventionelle Belastung durch langdauernde, blutungsrelevante Primärosteosynthesen senken und dadurch einen deletären „2nd hit“ für das verletzte Gehirn vermeiden. Andererseits erlaubt diese Versorgungsmodalität durch die temporäre Stabilisierung der Frakturen die notwendigen uneingeschränkten Lagerungsmöglichkeiten auf der Intensivstation. Die frühzeitige externe Fraktur stabilisierung vermindert außerdem systemische Schmerz- und Stressreaktionen, die ihrerseits einen negativen Einfluss auf die Entwicklung des posttraumatischen Hirnödems ausüben. Der operative Verfahrenswechsel auf ein biomechanisch stabileres internes Osteosyntheseverfahren darf erst nach Erholung der zerebralen Perfusion und Rückgang des Hirnödems erfolgen, idealerweise im Zeitfenster zwischen dem 5. bis 10. Tag nach Trauma. Dieses modifizierte Versorgungskonzept soll präventiv die Ausbildung sekundärer Hirnschäden vermeiden und zugleich ein möglichst optimales funktionelles Langzeitresultat im Anschluss an die neurologische Erholung ermöglichen.

Korrespondierender Autor

PD Dr. P. F. Stahel

Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Charité, Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
E-Mail: pfstahel@aol.com

Danksagung

Die Autoren danken Frau Anette Sommer (Graphikabteilung, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin) für die professionelle Unterstützung bei der Erstellung der Abbildungen.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Albrecht T, von Schlippenbach J, Stahel PF, Ertel W, Wolf KJ (2004) Die Rolle der Ganzkörper-Spiral-CT bei der Primärdiagnostik polytraumatisierter Patienten: Vergleich mit konventioneller Radiographie und Abdomensonographie. *Fortschr Röntgenstr (RöFo)* 176: 1142–1150
- Allan SM, Rothwell NJ (2001) Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2:734–744
- American College of Surgeons Committee on Trauma (2004) *Advanced Trauma Life Support (ATLS) for Doctors*. American College of Surgeons Committee on Trauma, 7th edn. Chicago, IL
- Anglen JO, Luber K, Park T (2003) The effect of femoral nailing on cerebral perfusion pressure in head-injured patients. *J Trauma* 54: 1166–1170
- Barnum SR (2002) Complement in central nervous system inflammation. *Immunol Res* 26: 7–13
- Bayir H, Clark RS, Kochanek PM (2003) Promising strategies to minimize secondary brain injury after head trauma. *Crit Care Med* 31: 112–117
- Bhandari M, Guyatt GH, Khera V, Kulkarni AV, Sprague S, Schemitsch EH (2003) Operative management of lower extremity fractures in patients with head injuries. *Clin Orthop* 407: 187–198
- Bone LB, Johnson KD, Weigelt J, Scheinberg R (1989) Early versus delayed stabilization of femoral fractures: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 71: 336–340
- Bone R (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
- Bouillon B, Kanz KG, Lackner CK, Mutschler W, Sturm J (2004) Die Bedeutung des Advanced Trauma Life Support (ATLS) im Schockraum. *Unfallchirurg* 107: 844–850
- Bouillon B, Raum M, Fach H, Buchheister B, Lefering R, Menzel J, Klug N (1999) The incidence and outcome of severe brain trauma: design and first results of an epidemiological study in an urban area. *Restor Neurol Neurosci* 14: 85–92
- Bramlett HM, Dietrich WD (2004) Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 133–150
- Bullock MR, Lyeth BG, Muizelaar JP (1999) Current status of neuroprotection trials for traumatic brain injury: lessons from animal models and clinical studies. *Neurosurgery* 45: 207–217
- 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
- Chesnut RM, Marshall SB, Piek J, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF (1993) Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir (Wien)* 59 [Suppl]: 121–125
- Dutton RP, McCunn M (2003) Traumatic brain injury. *Curr Opin Crit Care* 9: 503–509
- Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF et al. (1990) Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 73: 688–698
- Elf K, Nilsson P, Enblad P (2003) Prevention of secondary insults in neurointensive care of traumatic brain injury. *Eur J Trauma* 29: 74–80
- Elward K, Gasque P (2003) „Eat me“ and „don't eat me“ signals govern the innate immune response and tissue repair in the CNS: emphasis on the critical role of the complement system. *Mol Immunol* 40: 85–94
- Ember JA, Jagels MA, Hugli TE (1998) Anaphylatoxins and biological responses. In: Volanakis JE, Frank MM (eds) *The human complement system in health and disease*. Dekker, New York, pp 241–284
- Fainardi E, Chierigato A, Antonelli V, Fagioli L, Servadei F (2004) Time course of CT evolution in traumatic subarachnoid haemorrhage: a study of 141 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 257–263
- Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, Bühner C, Stahel PF (2005) IL-18: a „key player“ in neuroinflammation and neurodegeneration? *Trends Neurosci (in press)*
- Finfer SR, Cohen J (2001) Severe traumatic brain injury. *Resuscitation* 48: 77–90
- Firsching R, Woischneck D (2001) Present status of neurosurgical trauma in Germany. *World J Surg* 25: 1221–1223
- Gaetz M (2004) The neurophysiology of brain injury. *Clin Neurophysiol* 115: 4–18
- Gasque P, Dean YD, McGreal EP, VanBeek J, Morgan BP (2000) Complement components of the innate immune system in health and disease in the CNS. *Immunopharmacology* 49: 171–186
- Ghajar J (2000) Traumatic brain injury. *Lancet* 356: 923–929
- Ghirnikar RS, Lee YL, Eng LF (1998) Inflammation in traumatic brain injury: role of cytokines and chemokines. *Neurochem Res* 23: 329–340
- Giannoudis PV, Pape HC, Cohen AP, Krettek C, Smith RM (2002) Systemic effects of femoral nailing: from Küntscher to the immune reactivity era. *Clin Orthop* 404: 378–386
- Gibson JMC (1960) The management of the patient with a fractured femur and head injury. *J Bone Joint Surg Br* 42: 425–431
- Glenn JN, Miner ME, Peltier LF (2004) The treatment of fractures of the femur in patients with head injuries. *Clin Orthop* 422: 142–144
- Grotz MRW, Giannoudis PV, Pape HC, Allami MK, Dinopoulos H, Krettek C (2004) Traumatic brain injury and stabilisation of long bone fractures: an update. *Injury* 35: 1077–1086
- Hammond FM, Hart T, Bushnik T, Corrigan JD, Sasser H (2004) Change and predictors of change in communication, cognition, and social function between 1 and 5 years after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 19: 314–328
- Harwood PJ, Giannoudis PV, van Griensven M, Krettek C, Pape HC (2005) Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients. *J Trauma* 58: 446–454
- Haviland DL, McCoy RL, Whitehead WT et al. (1995) Cellular expression of the C5a anaphylatoxin receptor (C5aR): demonstration of C5aR on nonmyeloid cells of the liver and lung. *J Immunol* 154: 1861–1869
- Heinzelmann M, Imhof HG, Trentz O (2004) Schockraummanagement bei polytraumatisierten Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen: eine systematische Literaturübersicht. *Unfallchirurg* 107: 871–880
- Holmin S, Soderlund J, Biberfeld P, Mathiesen T (1998) Intracerebral inflammation after human brain contusion. *Neurosurgery* 42: 291–298
- Hopkins SJ, Rothwell NJ (1995) Cytokines and the nervous system. I: Expression and recognition. *Trends Neurosci* 18: 83–88
- Jennett B, Teasdale G, Galbraith S et al. (1979) Prognosis in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 28 [Suppl]: 149–152
- Juul N, Morris GF, Marshall SB, Marshall LF (2000) Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 92: 1–6
- Kanz KG, Korner M, Linsenmaier U et al. (2004) Prioritätenorientiertes Schockraummanagement unter Integration des Mehrschichtspiralkomputertomographen. *Unfallchirurg* 107: 937–944
- Keel M, Trentz O (2005) Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 36: 691–709
- Kennedy DW, Gentleman D (2001) The ATLS course – a survey of 228 ATLS providers. *Emerg Med J* 18: 55–58
- Kossmann T, Hans VH, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, Morganti-Kossmann C (1995) Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock* 4: 311–317
- Kossmann T, Stahel PF (2001) Closed Head Injury. In: Bland KI, Sarr MG (eds) *The practice of general surgery*. Saunders, Philadelphia, pp 101–108
- Krettek C, Simon RG, Tscherner H (1998) Management priorities in patients with polytrauma. *Langenbecks Arch Surg* 383: 220–227
- Lehmann U, Rickels E, Krettek C (2001) Polytrauma mit Schädel-Hirn-Trauma: Primär definitive operative Versorgung der langen Röhrenknochen? *Unfallchirurg* 104: 196–209
- Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, McIntosh TK (2001) The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Mol Neurobiol* 24: 169–181
- Lubillo S, Bolanos J, Cardena JA, Robaina F, Ponce P, Morera J, Manzano JL (2000) Diffuse axonal injury with or without an evacuated intracranial hematoma in head-injured patients: are they different lesions? *Acta Neurochir* 76 [Suppl]: 415–418
- Maas AI, Dearden M, Servadei F, Stocchetti N, Unterberg A (2000) Current recommendations for neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 6: 281–292
- Marshall LF (2000) Head injury: recent past, present, and future. *Neurosurgery* 47: 546–561
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR et al. (1992) The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 9 [Suppl 1]: 287–292
- Masson F, Thicoipe M, Aye P et al. (2001) Epidemiology of severe brain injuries: a prospective population-based study. *J Trauma* 51: 481–489
- Max JE, Robertson BA, Lansing AE (2001) The phenomenon of personality change due to traumatic brain injury in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 161–170
- McArthur DL, Chute DJ, Villablanca JP (2004) Moderate and severe traumatic brain injury: epidemiologic, imaging, and neuropathologic perspectives. *Brain Pathol* 14: 185–194

56. Mendelow AD, Teasdale G, Jennett B, Bryden J, Hesselst C, Murray G (1983) Risks of intracranial haematoma in head injured adults. *Br Med J* 287: 1173–1176
57. Morganti-Kossmann MC, Lenzlinger PM, Hans V et al. (1997) Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Mol Psychiatry* 2: 133–136
58. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI, Stahel PF, Kossmann T (2001) Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock* 16: 165–177
59. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T (2002) Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr Opin Crit Care* 8: 101–105
60. Morley J, Marsh S, Drakoulakis E, Pape HC, Giannoudis PV (2005) Does traumatic brain injury result in accelerated fracture healing? *Injury* 36: 363–368
61. Moskopp D (2004) Kein Nutzen für ZNS-Verletzungen durch Corticoidbehandlung: Eine Kritik an der CRASH Studie. *Dtsch Aertzblatt* 47: 2691–2694
62. Mousavi M, Kolonja A, Schaden E, Gabler C, Ehteshami JR, Vecsei V (2001) Intracranial pressure-alterations during controlled intramedullary reaming of femoral fractures: an animal study. *Injury* 32: 679–682
63. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R et al. (1999) The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 223–236
64. Narayan RK, Michel ME, Ansell B et al. (2002) Clinical trials in head injury. *J Neurotrauma* 19: 503–557
65. Narayan RK, Wilberger J, Povlishock JT (1996) *Neurotrauma*. McGraw-Hill, New York, pp 1600
66. Nataf S, Stahel PF, Davoust N, Barnum SR (1999) Complement anaphylatoxin receptors on neurons: new tricks for old receptors? *Trends Neurosci* 22: 397–402
67. Neugebauer E, Hensler T, Rose S et al. (2000) Das schwere Schädel-Hirn-Trauma bei Mehrfachverletzten: Eine Bestandsaufnahme zur Interaktion lokaler und systemischer Mediatorwirkungen. *Unfallchirurg* 103: 122–131
68. Nowotarski PJ, Turen CH, Brumback RJ, Scarboro JM (2000) Conversion of external fixation to intramedullary nailing for fractures of the shaft of the femur in multiply injured patients. *J Bone Joint Surg Am* 82: 781–788
69. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K, Krettek C (2004) Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopedic surgery. *J Orthop Trauma* 18 [Suppl]: 13–22
70. Plets C (1989) Arterial hypertension in neurosurgical emergencies. *Am J Cardiol* 63: 40–42
71. Poca MA, Sahuquillo J, Bagueña M, Pedraza S, Garcia RM, Rubio E (1998) Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta Neurochir* 71 [Suppl]: 27–30
72. Raghupathi R, Graham DJ, McIntosh TK (2000) Apoptosis after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 17: 927–938
73. Ransohoff RM, Tani M (1998) Do chemokines mediate leukocyte recruitment in post-traumatic CNS inflammation? *Trends Neurosci* 21: 154–159
74. Redl H, Gasser H, Schlag G, Marzi I (1993) Involvement of oxygen radicals in shock related cell injury. *Br Med Bull* 49: 556–565
75. Reed AR, Welsh DG (2002) Secondary injury in traumatic brain injury patients: A prospective study. *S Afr Med J* 92: 221–224
76. Reinert MM, Bullock R (1999) Clinical trials in head injury. *Neurol Res* 21: 330–338
77. Roberts I, Yates D, Sandercock P et al. (2004) Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 1321–1328
78. Rosomoff HL, Kochanek PM, Clark R et al. (1996) Resuscitation from severe brain trauma. *Crit Care Med* 24: 48–56
79. Royo NC, Shimizu S, Schouten JW, Stover JF, McIntosh TK (2003) Pharmacology of traumatic brain injury. *Curr Opin Pharmacol* 3: 27–32
80. Salmond CH, Sahakian BJ (2005) Cognitive outcome in traumatic brain injury survivors. *Curr Opin Crit Care* 11: 111–116
81. Sauerland S, Maegerle M (2004) A CRASH landing in severe head injury. *Lancet* 364: 1291–1292
82. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, Mitchell KA, Kramer ME, Pollak AN (2000) External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma* 48: 613–621
83. Schaam M, Jaschke H, Boszczyk B (2002) Predictors of outcome in head injury: proposal of a new scaling system. *J Trauma* 52: 667–674
84. Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF (2005) Closed head injury: an inflammatory disease? *Brain Res Rev* 48: 388–399
85. Schmidt OI, Infanger M, Heyde CE, Ertel W, Stahel PF (2004) The role of neuroinflammation in traumatic brain injury. *Eur J Trauma* 30: 135–149
86. Schoettle RJ, Kochanek PM, Magargee MJ, Uhl MW, Nemoto EM (1990) Early polymorphonuclear leukocyte accumulation correlates with the development of posttraumatic cerebral edema in rats. *J Neurotrauma* 7: 207–217
87. Schwab CW (2004) Damage control at the start of 21st century. *Injury* 35: 639–641
88. Servadei F, Teasdale G, Merry G (2001) Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. *J Neurotrauma* 18: 657–664
89. Sherwood ER, Prough DS (2000) Interleukin-8, neuroinflammation, and secondary brain injury. *Crit Care Med* 28: 1221–1223
90. Shohami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, Kohen R (1997) Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J Cereb Blood Flow Metab* 17: 1007–1019
91. Shohami E, Ginis I, Hallenbeck JM (1999) Dual role of tumor necrosis factor alpha in brain injury. *Cytokine Growth Factor Rev* 10: 119–130
92. Stahel PF, Ertel W (2004) Pathophysiologie des Traumas. In: Rüter A, Trentz O, Wagner M (eds) *Unfallchirurgie*, Urban & Fischer, München, pp 1–21
93. Stahel PF, Heyde CE, Ertel W (2005) Current concepts of polytrauma management. *Eur J Trauma* 31: 200–211
94. Stahel PF, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T (1998) The role of the complement system in traumatic brain injury. *Brain Res Rev* 27: 243–256
95. Sternbach GL (2000) The Glasgow coma scale. *J Emerg Med* 19: 67–71
96. Stocchetti N, Pagan F, Calappi E et al. (2004) Inaccurate early assessment of neurological severity in head injury. *J Neurotrauma* 21: 1131–1140
97. Stocchetti N, Penny KI, Dearden M et al. (2001) Intensive care management of head-injured patients in Europe: a survey from the European brain injury consortium. *Intensive Care Med* 27: 400–406
98. Stocker R, Kossmann T, Imhof HG (1996) *Das Neurotrauma: aktuelles Behandlungskonzept*. *Unfallchirurg* 99: 806–810
99. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81–84
100. Teasdale G, Jennett B, Murray L, Murray G (1983) Glasgow coma scale: to sum or not to sum. *Lancet* 2: 678
101. Townsend RN, Lheureau T, Protech J, Riemer B, Simon D (1998) Timing fracture repair in patients with severe brain injury (Glasgow Coma Scale score <9). *J Trauma* 44: 977–982
102. Trembovler V, Beit-Yannai E, Younis F, Gallily R, Horowitz M, Shohami E (1999) Antioxidants attenuate acute toxicity of tumor necrosis factor-alpha induced by brain injury in rat. *J Interferon Cytokine Res* 19: 791–795
103. Trentz O (2000) *Polytrauma: pathophysiology, priorities, and management*. In: Ruedi TP, Murphy WM (eds) *AO principles of fracture management*. Thieme, Stuttgart New York, pp 665–677
104. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL (2004) Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129: 1021–1029
105. van Beek J, Elward K, Gasque P (2003) Activation of complement in the central nervous system: Roles in neurodegeneration and neuroprotection. *Ann NY Acad Sci* 992: 56–71
106. Vollmer DG (1993) Prognosis and outcome of severe head injury. In: Cooper PR (ed) *Head injury*. Williams & Wilkins, Baltimore, MA, pp 553–581
107. Wahl M, Schilling L, Unterberg A, Baethmann A (1993) Mediators of vascular and parenchymal mechanisms in secondary brain damage. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 57: 64–72
108. Walia S, Sutcliffe AJ (2002) The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 33: 339–344