

Interaktion lokaler und systemischer Mediatoren nach schwerem Schädelhirntrauma

B. Schaller

Einleitung

Die Prognose nach schwerem Schädelhirntrauma (SHT) ist neben der primären, mechanischen Hirnschädigung (diffus-axonal, fokal oder vaskulär), auch von sekundären, also posttraumatisch auftretenden, zerebralen Läsionen abhängig [1]. Als Ursache letzterer werden, neben intrakraniellen Raumforderungen (Hämatom, Hirnödeme) [2] sowie der daraus resultierenden Ischämie, v.a. Entzündungsprozesse diskutiert [3, 4]. Daneben kann die inflammatorische Systemreaktion unter Beteiligung von Entzündungsmediatoren zu Sekundärkomplikationen (Infektionen, Multiorganversagen) führen. Dieser Beitrag versucht die Pathophysiologie sowie die gegenseitige, posttraumatische Beeinflussung von Gehirn und Gesamtorganismus nach SHT auf Mediatorebene darzustellen.

Auswirkungen des SHT auf Mediatorebene

SHT verursachen Veränderungen des Gesamtorganismus, die auf Erhaltung adäquater zerebraler Substrat- und Sauerstoffversorgung sowie Funktion lebenswichtiger Organe ausgerichtet sind. Aufgrund der Mitbeteiligung von Gefässen, Geweben und Knochen kann es zu lokalen Veränderungen im Zytokinnetzwerk kommen, dessen Hauptaufgabe in Interaktion und Kommunikation von humoralem und zellulärem Immunsystem besteht. Dies spiegelt sich in erhöhter Plasmakonzentration von pro- als auch antiinflammatorischen Mediatoren wider [4–6]. Erst die unkontrollierte Über- bzw. Unterstimulierung des Immunsystems durch Verlust der Homöostase zwischen Pro- und Antiinflammation führt vermutlich zu Sekundärkomplikationen [4, 5]. Inwieweit systemische Zytokinpiegel, bei in der Frühphase nach Trauma geschädigter Bluthirnschranke (BHS) [2], die Hirnfunktion beeinflussen, oder ob dafür eher intrakraniell gebildete Zytokine verantwortlich sind, ist weitgehend unbekannt.

Immunologische Trauma-Antwort

Schwere SHT führen zur Immunsuppression, welche kurz nach Trauma beginnt, mehrere Tage andauert, mit der Traumastärke korreliert und somit zu Organdysfunktionen beiträgt. Folgende Mediatoren scheinen als Hauptkomponenten beteiligt zu sein: Zytokine, Arachnoidensäure-Metaboliten, Malon-Dialdehyd (MDA) und lösliche Adhäsionsmoleküle [7–11]. Eine verstärkte Zytokinpräsenz (Tab. 1) lässt sich im Plasma und im Liquor nachweisen [6]. Zu den am besten untersuchten Zytokinen gehören TNF- α , IL-12, IL-6, sowie IL-1 [12–14]: Intrazerebral gesteigertes **IL-12** [14] bewirkt systemisch einen TH₁-Shift nativer T-Helferzellen mit gesteigerter IL-2- und INF- γ -Synthese (Abb. 1) und könnte somit eine regulatorische Rolle während der ersten 14 Tagen nach Trauma spielen. Spezifische Wirkungsmechanismen und Präsenz zerebraler IL-12-Rezeptoren sind bisher nicht untersucht. Entsprechende Rezeptoren für IL-1, IL-6 und TNF- α konnten erst experimentell nachgewiesen werden [15]. Zerebrales **IL-1** kommt neuronal und glial vor. Neuronales IL-1 scheint am Informationstransfer aus der Peripherie beteiligt zu sein, wohingegen gliales IL-1 Wundheilung, neuronales Wachstum und reparative Effekte vermittelt [15] sowie potentes Mitogen für Astrogliazellen darstellt [16].

IL-6 wurde ursprünglich als B-Zell-stimulierender Faktor beschrieben. Nach SHT dürfte diese Funktion keine Rolle spielen, da keine erhöhten Immunglobulinpiegel im Liquor gefunden werden [6]. Jedoch ist IL-6 v.a. an der Akutphasenreaktion beteiligt [6, 13]. Zudem kann unmittelbar posttraumatisch ein IL-6-Anstieg im Liquor und Plasma nachgewiesen werden. Obwohl in der Frühphase nach SHT regelmässig eine BHS-Störung besteht, scheint sich der IL-6-Gradient beider Kompartimente zumindest nicht passiv anzugleichen.

IL-8 weist potente chemotaktische und aktivierende Effekte in Neutrophilen auf. Es dürfte

Tabelle 1. Zerebrale Mediatoren und ihre Wirkung im ZNS (nach [4]).

Mediatoren	Effekte
IL-1	erhöhte Aktivierung der Zytokinsynthese erhöhte Astrozytenproliferation/Neuronales Wachstum erhöhte Wundheilung/Reparaturmechanismus erhöhte ICAM-1 (Hirndothelzellen), BHS-Permeabilität, Gefässzellpermeabilität, zelluläre Infiltration, Ödembildung (tierexperimentell in hohen Dosen)
IL-6	vor allem IL-6-Induktion durch IL-1 und TNF- α
TNF- α (mit zumeist synergistischer Wirkung)	erhöhte Aktivierung des Neuroendokrinen Systems CRF erhöht (Hypothalamus), Adrenkortikotropin erhöht (Hypophyse) Zellkommunikation erhöht Steuerung der Interaktion von Mikroglia und menigealen Makrophagen mit Astrozyten, Endothelzellen, Oligodendrozyten und Neuronen; va. IL-1 und TNF- α erhöhte NGF-Produktion Neuronenregeneration und -protektion
IL-8	erhöhte Leukozytenrekrutierung (Chemotaxis) erhöhte Leukozytenaktivierung erhöhte Endothelzell- und BHS-Permeabilität erhöhte NGF-Produktion
IL-12	TH ₁ -«shift» (erhöhte IL-2, INF- γ)
INF- γ	erhöhte Zellkommunikation Steuerung der Interaktion von Mikroglia und meningealen Makrophagen mit Astrozyten, Endothelzellen, Oligodendrozyten und Neuronen erhöhte ICAM-1 (Hirndothelzellen) erhöhte MHC II (Astrozyten und perivaskuläre Makrophagen)
TNF- β	erhöhte NGF-Produktion Neuronendegeneration und -protektion
TNF- α	erhöhte Apoptose von Nervenzellen erhöhte ICAM-1 (Hirndothelzellen) erhöhte BHS-Permeabilität, Gefässzellpermeabilität, zelluläre Infiltration, Ödembildung (tierexperimentell in hohen Dosen)
Fas-Ligand	erhöhte Apoptose von Nervenzellen
NO	Beeinflussung der Mikrozirkulation vermehrte Hyperämie
Endothelin	Beeinflussung der Mikrozirkulation vermehrte Vasokonstriktion erhöhte Parenchymschäden
Hydroxylradikale	zerebrale Membranschädigung
Noradrenalin (Norepinephrin)	erhöhte IL-6-Synthese
Adrenalin/Noradrenalin	erhöhte IL-10-Synthese

IL: Interleukin; TNF: tumor necrosis factor; CRF: corticotropin-releasing factor; NGF: nerve growth factor; ICAM: interzelluläre Adhäsionsmoleküle; BMS: Bluthirnschranke; INF: Interferon; MHC: major histocompatibility complex.

durch BHS-Permeabilitätserhöhung zur weiteren Hirnschädigung beitragen, aber reguliert auch regenerative Prozesse [17].

Dem v.a. von aktivierten Makrophagen produzierten **TNF- α** kommt eine entscheidende Rolle in der zerebralen Immunologie und Inflamma-

tion zu. Es ist wichtig in Entwicklung, Reparation und Überleben von Neuronen, kann aber auch zerebrovaskuläre Endothelläsionen durch Leukozyten-Adhärenz und prokoagulative Prozesse verursachen. TNF- α dürfte zur erhöhten BHS-Permeabilität führen und die Makropha-

gen zur Produktion anderer essentieller Mediatoren stimulieren [17].
 Durch Überstimulation des unspezifischen Immunsystems kommt es zur Freisetzung von **IL-10** und **Prostaglandin(PG)-E2**, die gegenregulatorisch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine bewirken. IL-10 wird von aktivierten TH₂-Zellen, B-Zellen, Monozyten/Makrophagen und Keratinozyten synthetisiert, aber hemmt die Produktion inflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , INF- γ) [18], vermindert die MHC-II-Expression von Monozyten und senkt die Ausschüttung von NO und freien Sauerstoffradikalen [19]. IL-10 und PG-E2 können zusammen mit Kortisol eine Verminderung der monozytären MHC-II-Expression als Ausdruck einer Immunsuppression verursachen [20]; wobei der Grad der reduzierten HLA-DR-Expression mit dem Vorkommen von schweren, posttraumatischen Infektionen korreliert [19]. Dadurch kommt es zur qualitativen Verschiebung des T-Zell-Verhältnisses zugunsten der TH₂-Zellen [21] sowie zur Reduktion der IL-12- und INF- γ -Produktion [19, 21, 22].

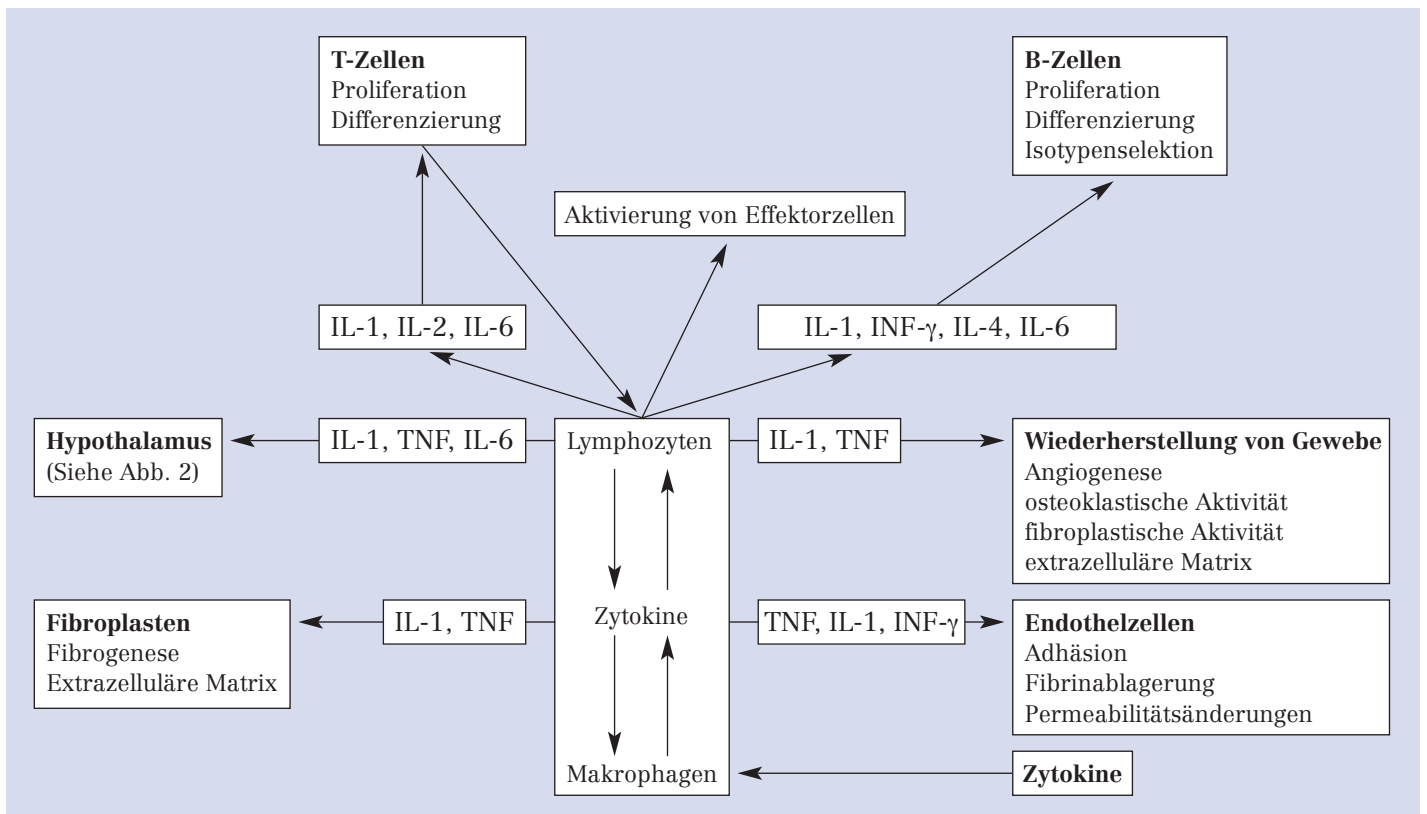
MDA stellt einen Indikator erhöhter Membran-Lipid-Peroxidation und Bildung freier Radikale dar. Adhäsionsmoleküle werden von am vas-

kulären Endothel im Bereich der Inflammation rekrutierten Leukozyten an der inflammatorischen Seite exprimiert. Die Aktivierung endothelialer Zellen erfolgt konsekutiv nach zerebralem Trauma. Interzelluläre (ICAM-1) und vaskuläre Adhäsionsmoleküle (VCAM-1) spielen eine Hauptrolle in der Rekrutierung von Leukozyten in der inflammatorischen Trauma-Antwort [17].

Neuroendokrine Trauma-Antwort

Neben Induktion der Akutphasenreaktion beeinflussen und steuern Zytokine über das neuroendokrine System die Organismusperipherie [23]. So konnte z.B. der Einfluss von Neuropeptiden auf die inflammatorische Zytokinsynthese humaner Monozyten gezeigt [23] und Rezeptoren für Neurotransmitter auf Immunzellen nachgewiesen werden [22]. TNF- α , IL-6 und IL-1- β stimulieren die hypothalamische CRF-Freisetzung [20, 24] (Abb. 2), welche ihrerseits für die ACTH-Produktion der Hypophyse verantwortlich ist. ACTH stimuliert via Nebennierenrinde die plasmatische Kortisolkonzentration, welche die IL-6-Synthese sowie andere proinflammatorische Zytokine in Form eines klassischen «feedback-lops» hemmt. Er-

Abbildung 1.
 Die pathophysiologische Bedeutung des Zytokinnetzwerkes (stark vereinfachte Darstellung).



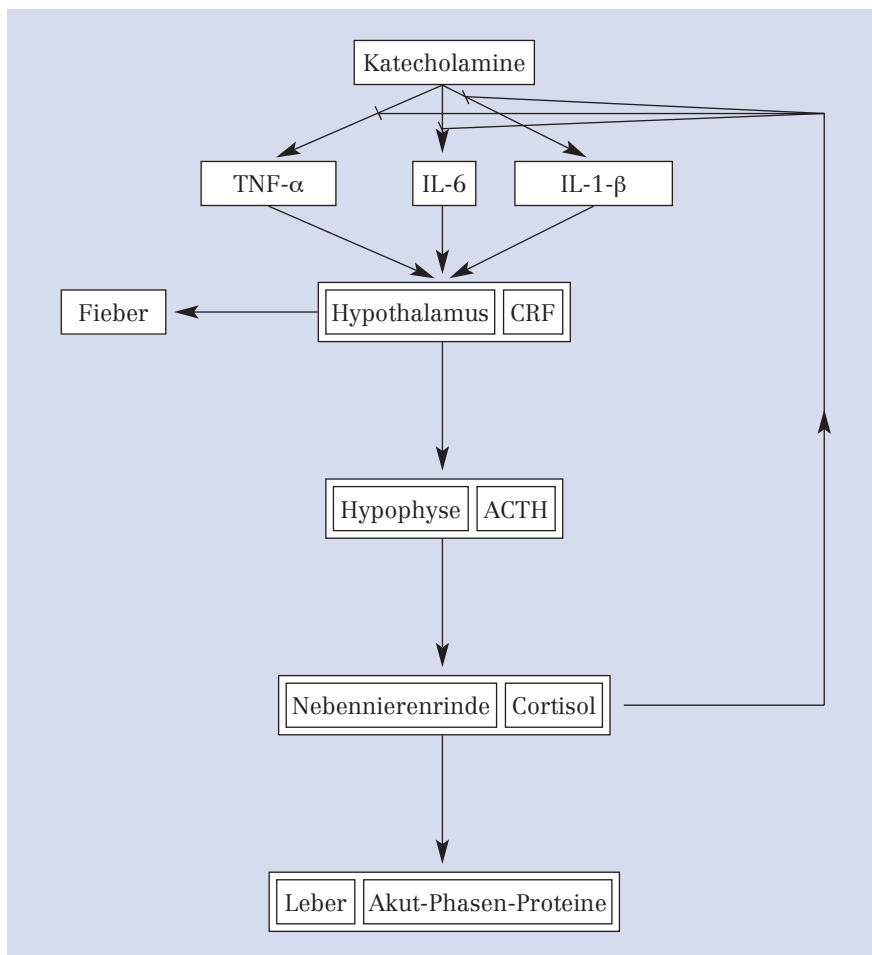
höhte Plasmakonzentrationen an Katecholaminen (100–500fach) sowie Kortisol korrelieren mit posttraumatischem Hypermetabolismus [25] und induzieren die Freisetzung von IL-6 [26] und IL-10 [27]. In vivo konnte in den ersten Stunden nach schwerem SHT ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten Serumkatecholaminwerten und erhöhten Glukosespiegeln festgestellt werden, wobei 90% der Patienten mit initial erhöhtem Glukosespiegel innerhalb von einem Monat verstarben [28]. Gleichzeitig war bei über 7 Tage anhaltender Katecholamin-Konzentrations-Erhöhung eine erhöhte Letalität festzustellen [28]. Inwieweit dies als hirnspezifisch oder eher als indirekter Hinweis für schwerwiegende periphere Widerstandserniedrigung im Rahmen eines protrahierten Schockes zu werten ist, bleibt bisher ungeklärt [29]. Zudem führen erhöhte Serumkatecholaminwerte konsekutiv zu akuten Serum-Elektrolyt-Veränderungen, Myokardischämien, subendokardialen Nekrosen, Repolarisationsstörungen, Rhythmusstörungen, arterieller Hypertonie, Störung der Vasoregulation und neurogenem Lungenödem [30].

Mikrozirkulation

Das Gleichgewicht zwischen Endotelin-1 (ET) und NO scheint eine Rolle in der Autoregulation der mikrovaskulären Kontraktilität und Aufrechterhaltung einer adäquaten zerebralen Perfusion nach SHT zu spielen [31]. In der ersten Woche nach SHT ist perifokal eine induzierbare NO-Synthese nachweisbar [32], die neben Beeinflussung der Mikrozirkulation auch für eine zentrale Hyperämie mitverantwortlich zu sein scheint [32]. Daneben dürfte auch ET-1 an Veränderungen in Mikrozirkulation, Vaskonstriktion und Parenchym beteiligt sein. Es wird basal exprimiert und nach Stimulation mit Endotoxin oder TNF- α induziert (erhöhte ET-1-mRNA-Synthese) [33]. Die bezüglich der Zeitachse differenzierte Expression von ET-1 und NO spricht für eine reziproke Interaktion in der Synthese dieser Moleküle [31].

Für die Entstehung eines vasogenen Hirnödems werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Eine erhöhte Kapillarpermeabilität ist vermutlich Ausdruck einer Zellmembranschädigung, als deren Auslöser verschiedene Mediatoren (Leukotriene, Arachnoidensäure, Bradykinin, freie Sauerstoffradikale sowie weitere vasoaktive Substanzen) verantwortlich sind. Das vasogene Hirnödem ist durch eine aktive oder passive Weitstellung der Gefäße infolge globaler intrakranieller Blutvolumenzunahme im Sinne einer kongestiven Hirnschwellung charakterisiert [34, 35]. Es gibt in diesem Zusammenhang interessante Parallelen in der mediatorinduzierten Schädigung von Organsystemen im Rahmen systemischer Inflammation und Entwicklung eines traumatischen Hirnödems. Nach initialer Schädigung der Zellmembran können andere Substanzen, die den regionalen zerebralen Blutfluss erhöhen (z.B. NO, Adenosin, ATP, Substanz P), das Hirnödem verstärken.

Abbildung 2. Die neuroendokrine Traumaantwort (stark vereinfachte Darstellung).



Therapeutisches Management

Die aktuelle routinemässige Behandlung zielt auf Reduktion der Immunparalyse durch optimale Planung der chirurgischen Intervention sowie aktive Beeinflussung des Immunsystems durch Ernährungstherapie ab [3]. Intravenös verabreichtes IgG (IvIg), Fresh-Frozen-Plasma und gewisse immunmodulatorische Medikamente könnten therapeutisch vorteilhaft sein [36]. Obwohl IvIg bei kindlichem SHT keine Wirkung zeigte [37], laufen momentan Studien beim Erwachsenen. Antiinflammatorische Substanzen, wie Platelet-activating-factor-Rezeptor-antagonisten, Antizytokine und betaadrenerge Stimulatoren dürften die leukozytär-vermittelte (oxygen-burst byproduct) Schädigung vermindern [36]. Zu einem späteren Zeitpunkt der

Immunantwort führt die GCSF/GMCSF-Gabe möglicherweise zu einer Verbesserung der bakteriziden Funktion der polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) [51]. In weiteren wurde die Verabreichung von rekombinantem p47 vorgeschlagen, um die Zytosoloxidase-Produktion der PMNL wieder herzustellen [38].

Ischämietoleranz

Sekundäre Gewebeschäden führen zu zerebraler Ischämie im Sinne einer gemeinsamen Endstrecke, welche durch systemische (arterielle Hypotension, Hypoxämie, Anämie, Hyperthermie) und/oder intrakranielle Ursachen (intrakranielle Drucksteigerung, Vasospasmus, Krampfanfälle) verursacht sein kann [3]. Hypoxietoleranz kann durch verschiedene metabolische, pharmakologische, inflammatorische oder physikalische Stimuli induziert werden (Tab. 2). In Modellen konnten mögliche Induktoren, Transduktoren und Effektoren beschrieben werden. Vereinfachend werden die zur Ischämietoleranz führenden Schritte in 3 Phasen unterteilt: (i) Induktions-, (ii) Transduktions- und (iii) Toleranzphase.

Die **Induktionsphase** führt zur Aktivierung von NMDA-Rezeptoren mit konsekutivem Ca²⁺-Einstrom und Generierung freier Radikale (u.a. NO). Alle Mediatoren dieser Signalkaskade können über NMDA-, Adenosin- und K_{ATP}-Kanal-Rezeptor-Aktivierung direkt Toleranz induzieren [39]. Adenosin ist ein ATP-Abbauprodukt mit neuroprotektiven Eigenschaften. Adenosinantagonisten inhibieren Ischämietoleranz, Agonisten oder Adenosinwiederaufnah-

me-Hemmer verstärken sie. Bereits in dieser Phase findet eine Änderung des Energiemetabolismus und der Proteinbindung von NADH statt [40]. Als nächstes wird das präkonditionierende Signal in eine physiologische Antwort umgesetzt, woran 3 Molekülklassen auf molekularer und genetischer Ebene beteiligt sind: (i) Proteinkinasen, (ii) Transkriptionsfaktoren und (iii) immediate early genes.

Die essentielle Bedeutung **extrazellulär regulierter Proteinkinasen (ERKs)** konnte kürzlich im Rahmen der Präkonditionierung gezeigt werden [41]. Die ERKs gehören zu den sog. mitogen aktivierbaren Proteinkinasen (MAP-Kinasen), die typischerweise mit weiteren Kinasen in komplexen Kaskaden ihre Wirkung amplifizieren. Prinzipiell ist klar, dass diese Proteinkinasen spezifische **Transkriptionsfaktoren** direkt oder indirekt aktivieren. Wahrscheinlicher Kandidat ist hif-1 [42], welcher konstitutiv im Zytoplasma vorliegt, durch Kinasen phosphoryliert wird und aktiviert in den Zellkern einwandert.

Ein weiterer Transkriptionsfaktor ist NK-kB, der schnell durch Abspaltung einer inhibitorischen Untereinheit I-kB aktivierbar ist, im Zellkern an spezifische DNA-Erkennungssequenzen bindet und potentiell protektive Gene transkribiert [42].

Eine besondere Gruppe stellen **immediate early genes** (z.B. c-fos, c-jun) dar, welche innerhalb von Minuten aktiviert werden und oft selbst Transkriptionsfaktoren (AP-1) darstellen. Z.B. bilden 2 jun-Moleküle einen protektiven AP-1-Komplex und als Heterodimer mit c-fos einen destruktiven AP-1-Komplex. In der **Transduktionsphase** werden Zytokine (IL-1, TNF-α)

Tabelle 2. Mechanismen der Ischämietoleranz (nach [47]).

Induktion	Transduktion	Protektion (und Funktion)
NMDA-Rezeptor	Proteinkinasen:	Hitzeschockproteine:
Ca ²⁺ , NO	erk	Disulfide Isomerase
Adenosin, KATP	Transkriptionsfaktoren:	HSP70
	jun	Ubiquitin
	nf-kB	Antioxidantien:
	hif-1	SOD; Metallothionein II
	ap-1	Neuroprotektion:
	zif-268	TIMP-1
	Immediate early genes:	Antipoptotisch:
	c-fos	bcl-2
	Zytokine:	
	IL-1	
	TNF/Ceramid	

KATP: abhängige Kanäle; erk: extracellular signal-regulated protein kinase; SOD: Superoxidmutase; TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinase.

oder Wachstumsfaktoren (BDNF) aktiv, die infolge des Toleranzstimulus induziert werden, aber nicht direkt protektiv wirken [43].

In der **Effektorphase** kommt es zur Expression protektiver Gene und Proteine. Umstritten ist eine kausale Rolle von Hitze-Schock-Proteinen (HSPs), welche vermutlich durch Elimination von denaturierten Proteinen neuroprotektiv sind und im selben Zeitrahmen wie die Ischämietoleranz exprimiert werden [44]. Möglich erscheint auch eine Beteiligung antioxidativer Proteine, wie der Superoxiddismutase [45]. Neuere Ergebnisse weisen auf eine Bedeutung des Endothels in der Ischämietoleranz hin: die Mikrozirkulation ist in hypoxietoleranten Ratten erhalten, möglicherweise aufgrund antiinflammatorischer oder antioxidativer Einflüsse auf die Leukozyten-Endothel-Interaktion [46].

Das oben beschriebene Modell kann ein frühes (klassische Präkonditionierung nach 5–120 Min.) und ein spätes Fenster (verzögerte Präkonditionierung nach 12–24 Std. bis 5–7 Tage) der Toleranz erklären: Die initiale Signalkaskade ist hinsichtlich beteiligter Mediatoren wahrscheinlich bei Nekrose, Apoptose und Toleranz ähnlich. Falls dieselben Stimuli zur Toleranz, aber auch zum Zelltod führen, kann die frühe Toleranzphase als ein rein «passiver» Mechanismus angesehen werden und würde auch bei Nekrose ähnlich ablaufen. Von grosser Bedeutung ist jedoch die Intensität des Stimulus: eine maximale Stimulation der NMDA-Rezeptoren führt zur Nekrose, eine submaximale eher zur Apoptose. Eine mittlere Stimulation könnte sozusagen als «dritter Weg» einen programmierten Zellschutz (verzögerte Toleranz oder Präkonditionierung) induzieren [47].

Literatur

- Schaller B. Head trauma: new pathophysiological and therapeutic aspects. part 1: treatment in the acute phase of disease; submitted.
- Schaller B, Radziwill A, Wasner M, Gratzl O, Steck AJ. Intermittend paraparesis as manifestation of a bilateral chronic subdural hematoma. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1067–72.
- Schaller B. Head trauma: new pathophysiological and therapeutic aspects. Part 2: treatment in the subacute and late phase of disease; submitted.
- Neugebauer E, Hensler T, Rose S, Maier B, Holanda M, Raum M, et al. Das schwere SHT bei Mehrfachverletzten. *Unfallchirurg* 2000;103: 122–31.
- Cinat M, Waxman K, Granger GA, Pearce W, Annas C, Daughters K. Trauma causes sustained elevation of soluble TNF receptors. *J Am Coll Surg* 1994;179:529–37.
- Kossmann T, Hans V, Stocker R, Csuka E, Morganti-Kossmann M, Trentz O, et al. Pro- und antiinflammatorische Zytokine im Serum und Liquor von Patienten mit schwerem SHT. *Unfallchirurg* 1996;257:219–28.
- Kossmann T, Hans VHJ, Lenzlinger PM. Analysis of immune mediator production following traumatic brain injury. In: Schlag G, Redl H, Traber D (eds). *Shock, sepsis and organ failure*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1997. pp. 263–97.
- Baumann H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74–80.
- Ott L, McClain C, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury (hi). *J Neurotrauma* 1994;11:447–72.
- Kochanek P, Carlos T, DeKosaky S. Inflammatory response to severe traumatic brain injury in humans. *Injury* 1997;6:2.
- Westcott JY, Murphy RC, Stenmark K. Eicosanoids in human ventricular cerebrospinal fluid following severe brain injury (bi). *Prostaglandins* 1987;34:877–87.
- Gourin GG, Shackford SR. Production of TNF- α and IL-1- β by human cerebral microvascular endothelium after percussive trauma. *J Trauma* 1997;42:1101–7.
- Kossmann T, Hans V, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, et al. Intrathecal and serum IL-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic bi shock 1995; 4:311–7.
- Stahel PF, Kossmann T, Joller H, Trentz O, Morganti-Kossmann MC. Increased IL-12 levels in human cerebrospinal fluid following severe hi. *Neuro Sci Lett* 1998;249:123–6.

Reparative Effekte

Zu den komplexen Wirkungen der Zytokine im ZNS gehören, neben den akut inflammatorischen Vorgängen, die durch Zellrekrutierung, Permeabilitätsstörungen und Oberflächenrezeptorenexpression 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 [48]. In diesem Zusammenhang konnte die protektive Wirkung von IL-6 auf das Überleben und die Differenzierung von Neuronen nach SHT gezeigt werden [49]. Des Weiteren gelang die zytokinabhängige NGF-Induktion nach intraventrikulärer Injektion von IL-1, TNF- α und TGF- β [50]. In Astrozytenkulturen konnte exogen appliziertes TNF- α NGF induzieren [50]. Auch zerebrales IL-6 [51] und IL-8 [52] scheint mit der NGF-Produktion eng assoziiert.

Ausblick

In Anbetracht der Tatsache, dass zwar als hautsächliche Ursache von sekundärer Hirnschädigung Entzündungsprozesse im Sinne einer inflammatorischen Systemreaktivierung unter Beteiligung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren diskutiert werden, jedoch die meisten am Tiermodell erhoben wurden, muss insbesondere die Untersuchung und der Vergleich von systemischer und zerebraler Mediatorsynthese Gegenstand zukünftiger Forschung sein. Falls sich die bisherigen Erkenntnisse auch beim Menschen bestätigen dürften, würde das bisherige Behandlungskonzept nach SHT grundlegende Änderungen erfahren.

- 15 Yan HQ, Banos MA, Herregodts P, Hooghe R, Hooghe-Peters EL. Expression of interleukin IL-1beta, IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. *Eur J Immunol* 1992;22:2963-71.
- 16 Giulian D, Lachman LB. IL-1 stimulation of astroglial proliferation after bi. *Science* 1985;228:497-9.
- 17 Arand M, Melzner H, Kinzl L, Bruckner UB, Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic bi and other major trauma in humans. *Langenbeck's Arch Surg* 2001;386:241-8.
- 18 Partrick AA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC Jr. The inflammatory profile of IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172:425-31.
- 19 Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, et al. Relationship of IL-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 1997;42:863-70.
- 20 Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. CRF-producing neurons in the rat are activated by IL-1. *Science* 1987;238:524-5.
- 21 O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the TH₂ lymphocyte phenotype and diminished IL-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg* 1995;222:482-90.
- 22 Faist E, Mewes A, Strasser T, Walz A, Alkan S, Baker C, et al. Alteration of monocyte function following major injury. *Arch Surg* 1988;123:287-92.
- 23 Lotz M, Vaughan JH, Carson Da. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988;241:1218-20.
- 24 Karalis K, Sano H, Redwine J, Listwak S, Wilder RL, Chrousos GP. Autocrine or paracrine inflammatory actions of ACTH in vivo. *Science* 1991;254:421-3.
- 25 Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrin* 1986;24:577-99.
- 26 Norris JG, Benveniste EN. IL-6 production by astrocytes: Induction by the neurotransmitter norepinephrine. *J Neuroimmunol* 1993;45:137-46.
- 27 Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schoning B, et al. Sympathetic activation triggers systemic IL-10 release in immunodepression induced by bi. *Nat Med* 1998;4:808-13.
- 28 Yang SY, Zhang S, Wang ML. Clinical significance of admission hyperglycemia and factors related to it in patients with acute severe hi. *Surg Neurol* 1995;44:373-7.
- 29 Ziegenfuss T, Wiercinski A. Intensivmedizinische Aspekte des Polytrauma. *Zentralbl Chir* 1996;121:963-78.
- 30 Rosner MJ, Newsome HH, Becker DD. Mechanical bi. The sympathoadrenal response. *J Neurosurg* 1984;61:76-81.
- 31 Petrov T, Rafols JA. Acute alteration of endothelin-1 and iNOS expression and control of the brain microcirculation after head trauma. *Neurol Res* 2001;23:139-43.
- 32 Marion D, Obrist WD, Carlier PM, Penrod LE, Darby JM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg* 1993;79:345-62.
- 33 Aoyagi M, Flasterstein AH, Barnett J. Cerebral effects of profound hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1975;52:52-60.
- 34 Black KL, Hoff JT. Leukotrienes increase blood-brain barrier permeability in rats. *Ann Neurol* 1985;18:349.
- 35 Marmarou A, Maset AL, Ward JD. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely hi patients. *J Neurosurg* 1987;66:883-90.
- 36 Wolach B, Szabon L, Gavrieli R, Broda A, Schlesinger M. Early immunological defects in comatose patients after acute bi. *J Neurosurg* 2001;94:706-11.
- 37 Gooding AM, Bastian JF, Peterson BM, Wilson NW. Safety and efficacy of intravenous immunoglobulin prophylaxis in pediatric head trauma patients: a double-blind controlled trial. *J Crit Care* 1993;9:212-6.
- 38 Shaked G, Alkan M, Nagauker O, Charuzi I, Levy R. Superoxide production by neutrophils from trauma patients: regulation of NADPH oxidase activity. *J Trauma* 1994;37:22-9.
- 39 von Arnim CA, Timmler M, Ludolph AC, Riepe MW. Adenosine receptor up-regulation: initiated upon preconditioning but not upheld. *Neuroreport* 2000;11:1223-6.
- 40 Huber R, Buchner M, Li H, Schlieter M, Speerfeld AD, Riepe MW. Protein binding of NADH on chemical preconditioning. *J Neurochem* 2000;75:329-35.
- 41 Gonzalez-Zulueta M, Feldman AB, Klesse LJ, Kalb RG, Dillman JF, Parada LF, et al. Requirement for nitric oxide activation of p21 (ras)/extracellular regulated kinase in neuronal ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:436-41.
- 42 Ruscher K, Isaev N, Trendelenburg G, Weih M, Iurato L, Meisel A, et al. Induction of hypoxia inducible factor 1 by oxygen glucose deprivation is attenuated by hypoxic preconditioning in rat cultured neurons. *Neurosci Lett* 1998;254:117-20.
- 43 Kawahara N, Croll SD, Wiegand SJ, Klatzo I. Cortical spreading depression induces long-term alterations of BDNF levels in cortex and hippocampus distinct from lesion effects: implications for ischemic tolerance. *Neurosci Res* 1997;29:37-47.
- 44 Tan LR, Waxman K, Scancell G, Ioli G, Granger GA. Trauma causes early release of soluble receptors for TNF. *J Trauma* 1993;34:634-8.
- 45 Toyoda T, Kassell NF, Lee KS. Induction of ischemic tolerance and antioxidant activity by brief focal ischemia. *Neuroreport* 1997;8:847-51.
- 46 Dawson DA, Furuya K, Gotoh J, Nakao Y, Hallenbeck JM. Cerebrovascular hemodynamics and ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:616-23.
- 47 Weih M, Prass K, Ruscher K, Trendelenburg G, Dirnagl U, Riepe MW, et al. Ischämietoleranz. Modell für Forschung, Hoffnung für die Klinik. *Nervenarzt* 2001;72:255-60.
- 48 Rink A, Fung KN, Trojanowski JW, Lee VM, Neugebauer E, McIntosh TK. Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic bi in the rat. *Am J Pathol* 1995;147:1575-83.
- 49 Hama T, Miyamoto M, Tsukui H, Nishio C, Hatanaka H. IL-6 as a neurotrophic factor for promoting the survival of cultured basal forebrain cholinergic neurons from postnatal rats. *Neurosci Lett* 1989;104:340-4.
- 50 Kossmann T, Hans V, Stocker R, Csuka E, Morganti-Kossmann M, Trentz O. Pro- und antiinflammatorische Zytokine im Serum und Liquor von Patienten mit schwerem SHT. *Unfallchirurg* 1996;257:219-28.
- 51 Kossmann T, Hans V, Imhof HG, Trentz O, Morganti-Kossmann MC. IL-6 released in human cerebrospinal fluid following traumatic bi may trigger NGF production in astrocytes. *Brain Res* 1996;713:143-52.
- 52 Kossmann T, Stahel PF, Lenzlinger PM, Redl H, Dubs RW, Trentz O, et al. IL-8 released into the human cerebrospinal fluid following traumatic bi is associated with blood-brain barrier dysfunction and NGF production. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:280-9.