

Zur Gabe von Kortikosteroiden nach akuter spinaler Traumatisierung*

Mitteilung des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie

Ziel dieser Mitteilung ist die Analyse der klinischen Effektivität und Sicherheit von Glukokortikoiden im Rahmen der Therapie von Patienten mit akutem spinalem Trauma. Im Überblick werden die randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Applikation von Kortikosteroiden nach spinalem Trauma, wie z.B. die US-amerikanischen Multicenterstudien National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS) I-III, dargestellt. Nachfolgende Publikationen mit historischen Patientenkollektiven ohne Glukokortikoidtherapie werden im Vergleich zu kortikosteroidbehandelten Patienten betrachtet.

Eine Verbesserung der motorischen Erholung (basierend auf Punktwerten eines neurologischen Beurteilungssystems) nach einem Jahr bei Applikation von hochdosiertem Methylprednisolon (MPS) (30 mg / kg Körpergewicht (KG) als Bolus bei Aufnahme und 5,4 mg/kg KG/h als kontinuierliche Infusion über 23 Stunden) erbrachte einzig die NASCIS-II-Studie bei den Patienten, die innerhalb von 8 Stunden nach Verletzung mit MPS therapiert wurden. Die Analyse weiterer Studien zeigt, daß die Dosissteigerung des Glukokortikoids oder seine Anwendung über einen längeren Zeitraum keine bessere Erholung bewirkt, sondern in der frühen Phase des Klinikaufenthaltes zu einer größeren Rate an septischen Komplikationen und Pneumonien führt. Nach einem Jahr unterschieden sich die mit einem Kortikosteroid behandelten Patienten bezüglich Morbidität und Mortalität nicht von Patienten ohne Glukokortikoidtherapie. Generell war die Erholung der Patienten mit spinalem Trauma im Hinblick auf die Rückenmarksfunktionen, das neurologische Endergebnis und die allgemeine Prognose unabhängig von einer Therapie mit MPS. Der Überblick der prospektiven Untersuchungen und der Studien mit historischen

Kontrollen weist darauf hin, daß hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit der Glukokortikoide nach akutem spinalem Trauma erhebliche Unsicherheiten bestehen. Angesichts der kontroversen Datenlage, der ungeklärten funktionell-neurologischen Endergebnisse, möglicherweise schwere Nebenwirkungen und des Mangels eines klaren Beweises für die langfristige klinische Wirksamkeit des medikamentösen Konzeptes der Kortikosteroidtherapie bleibt die Entscheidung, Glukokortikoide nach akuter Rückenmarkschädigung zu applizieren, dem einzelnen verantwortlich Behandelnden überlassen.

Einleitung

Die Gabe von Glukokortikoiden zur Behandlung akuter Rückenmarksverletzungen soll einer Verringerung der neurologischen Schädigung des Rückenmarks dienen und zu einer besseren funktionellen Erholung des Rückenmarks führen (30). Diese Annahme basiert im wesentlichen auf der US-amerikanischen Multicenterstudie National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) II (4), in der eine Patientenuntergruppe, die innerhalb von 8 Stunden nach spinaler Traumatisierung mit Methylprednisolon behandelt wurde, eine bessere motorische Erholung (Beurteilung basierend auf neurologischem Punktesystem) noch ein Jahr nach Verletzung aufwies (5). Nach derzeitigem Wissen sind jedoch weder die pharmakologischen Mechanismen der Glukokortikoide bezüglich ihrer Wirkung am Menschen vollständig aufgeklärt (11), noch konnte in nachfolgenden klinischen Untersuchungen eindeutig repliziert werden, daß sich das langfristig funktionelle Endergebnis der Patienten mit akuten spinalen Verletzungen durch die Anwendung von Kortiko-

* Anästh. Intensivmed. 40 (1999) 716 - 726

steroiden verbessern läßt (18, 19, 31). In der Bundesrepublik Deutschland erleiden jährlich mehr als 4.000 Patienten akute Rückenmarksverletzungen (37). Angesichts der tragischen persönlichen Konsequenzen dieser Erkrankung für die oft jungen Unfallopfer und der hohen medizinischen sowie sozioökonomischen Folgekosten ist deshalb die kritische Überprüfung der klinischen Relevanz einer uneinheitlich beurteilten medikamentösen Therapie mit unter Umständen schweren Nebenwirkungen zwingend. In dieser Mitteilung des wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI soll auch unter dem Aspekt qualifizierter Patientenversorgung der momentane Erkenntnisstand zum medikamentösen Management von Rückenmarksverletzungen in kurzer Form vorgestellt und diskutiert werden.

Pharmakologische Grundlagen und experimentelle Ansätze

Die zur Therapie der akuten Rückenmarksverletzung verwendeten Glukokortikoide wurden auf der pathophysiologischen Erkenntnis basierend eingesetzt, daß die durch die primäre Traumatisierung induzierten Prozesse der Sekundärschädigung der Nervenzellen potentiell vermeidbar und therapeutisch einflußbar sind (Abb. 1) (1). Insbesondere sehr hohe Dosierungen von Kortikosteroiden konnten nach experimentellem Rückenmarkstrauma einer Lipidperoxidation entgegenwirken, die Entstehung freier Radikale reduzieren und damit verbundene Folgeschäden für das spinale Nervensystem und Gefäßsystem minimieren (1, 12, 38). Pharmakologisch detailliert, zeigen Glukokortikoide Effekte, die in genomische und nichtgenomische Wirkungen differenziert werden müssen:

Rezeptorvermittelte genomische Effekte

Nach Applikation in niedriger Dosierung zeigen Glukokortikoide beim Menschen nach Aktivierung von genomischen Glukokortikoidrezeptoren immunsupprimierende Effekte,

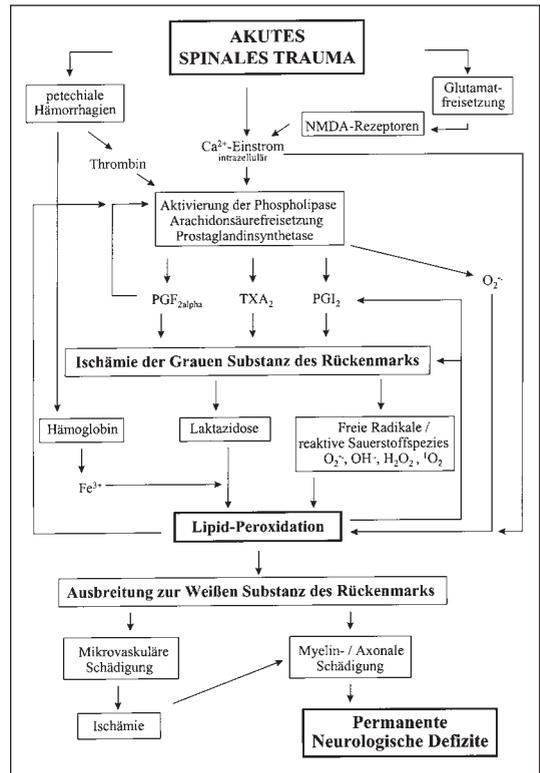


Abbildung 1: Postulierte pathophysiologische Mechanismen des akuten spinalen Traumas unter spezieller Darstellung oxidativer Prozesse, die zur Gewebeerstörung führen können.

te, antiphlogistische Wirkungen und Beeinflussungen des Stoffwechsels (Abb. 2) (11). Bei der Behandlung akuter spinaler Traumen könnten Glukokortikoide so die Bildung freier Radikale, Zytokine und Eikosanoide verringern und hierdurch einer verletzungsbedingten vaskulären Permeabilitätssteigerung entgegenwirken (Tab. 1a). Experimentell war die Applikation von Kortikosteroiden nach spinaler Traumatisierung auch mit einer reduzierten Bildung von Ödemen im spinalen Gewebe verbunden (23). Es wurde deshalb postuliert, daß Kortikosteroide freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies mit hoher oxidativer Reaktionsbereitschaft im zentralen Nervensystem (ZNS) antagonisieren, woraus sich protektive Effekte für das ZNS mit seinem großen Anteil an Zellen mit membrangebundenen ungesättigten Fettsäuren ergeben. Bedingt durch die Inhibition der Interak-

tionen zwischen Endothelzellen und immunkompetenten Zellen des ZNS, supprimieren Kortikosteroide auch die unspezifische Immunabwehr, was neurodegenerative Vorgänge potentiell minimieren kann. Der Wirkbeginn dieser Effekte nach niedrig dosierter Glukokortikoidgabe ist aber verzögert und tritt erst nach ca. 30 Minuten ein.

Nichtgenomische Sofortwirkungen

Nach intravenöser Applikation von 200 - 300 mg Prednisolonäquivalent werden beim Erwachsenen alle Glukokortikoidrezeptoren besetzt. Eine weitere Dosissteigerung induziert Sofortwirkungen, die additiv zu den via Kernrezeptoren vermittelten Effekten auftreten (Tab. 1b). Hochdosiert induziert eine Steroidgabe die Regulierung der Expression von Glukokortikoidrezeptoren, woraus nachfolgend eine verringerte Bildung derselben resultiert. Ursächlich hierfür wird die Einlagerung des Glukokortikoids in die Membranen angenommen (11). Es kommt so zu erheblichen Änderungen der physikochemischen Eigenschaften der Zellmembranen im Sinne größerer Stabilität bei gleichzeitig reduzierter Fluidität. Dies wird mit protektiven Wirkungen gegen posttraumatische Lipidperoxidationen und deren Folgeschäden assoziiert. Im Gegensatz hierzu verringern Glukokortikoide aber auch innerhalb von Sekunden die zelluläre ATP-Produktion und transmembranöse Transportvorgänge. Sie reduzieren energiebildende wie energieverbrauchende Prozesse, was bei Neuronen durch eine Behinderung der transmembranösen Glukoseaufnahme jedoch auch mit ungünstigen Effekten behaftet sein kann. Hall (23) postulierte aufgrund vieler experimenteller Studien, daß die glukokortikoidbedingte Reduktion einer posttraumatischen Ischämie nach Rückenmarksverletzung die Folge einer Ödemprävention im Gewebe, einer Hemmung von Membranlipidhydrolysen mit geringerem Entstehen vasoaktiver Substanzen und reduzierter intrazellulärer Kalziumakkumulation sei. So resultiere eine Inhibition des Abbaus von Neurofilamenten (10).

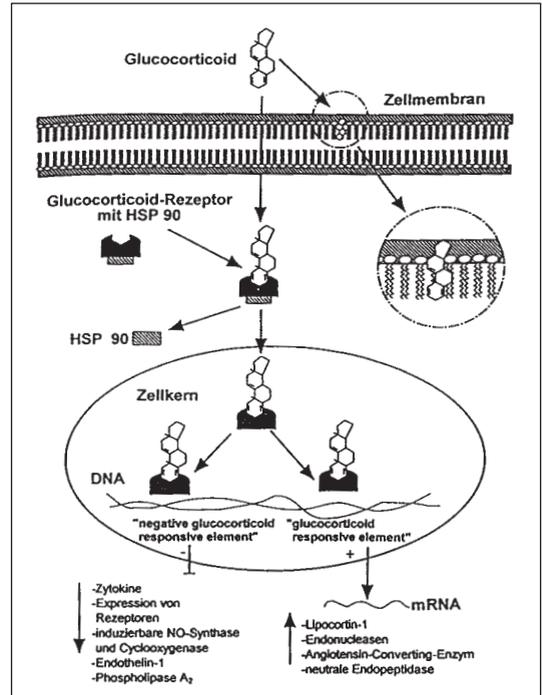


Abbildung 2: Postulierte pharmakologische Wirkmechanismen der Glukokortikoide (nach Buttgerit et al. (11)).

Tabelle 1a: Genomische Effekte von Glukokortikoiden.

Hemmung der Zytokinproduktion und -funktion

Interleukine (IL), Tumor-Nekrose-Faktor α und Wachstumsfaktoren

Hemmung des Eikosanoidstoffwechsels

Prostanoide, Leukotriene und plättchenaktivierende Faktoren

Hemmung der Radikalbildung

Sauerstoffradikale, Stickstoffmonoxid

Hemmung der Expression von Rezeptoren

Selektine und interzelluläre Adhäsionsmoleküle an Endothelien, MHC-Klasse II an Monozyten, IL-2 Rezeptoren an T-Zellen

Hemmung diverser, anderer Systeme

Kallikrein-Kinin- und Komplementsystem, Freisetzung proteolytischer Enzyme, Ausschüttung von Akute-Phase-Proteinen (C-reaktives Protein), Myelopoese bzw. Freisetzung der Monozyten aus Knochenmark

Tabelle 1b: Nichtgenomische Effekte von Glukokortikoiden.

Zelluläre Membranen

Änderung der physikochemischen Membraneigenschaften

Reduktion der Membranfluidität, Erhöhung der osmotischen Resistenz

Reduktion der Membranpermeabilität für Kationen

Hemmung der Na⁺- und K⁺-abhängigen „early events“ und des intrazellulären Ca²⁺-Anstiegs bei Lymphozyten

Wirkungen auf Membranlipide

Reduktion des Phospholipidumsatzes, Hemmung der Arachidonsäurefreisetzung, verminderte Synthese vasoaktiver Mediatoren der Arachidonsäurekaskade, Schutz vor posttraumatischer Lipidperoxidation, Hemmung der radikal induzierten Membranlipidhydrolyse

Zellulärer Energiestoffwechsel

Reduktion der ATP-Bildung

Hemmung der Atmungskette und des Succinat-Transports in Mitochondrien

Steigerung des mitochondrialen Protonenlecks

Verminderung der effektiven ADP/O- und P/O-Quotienten

Wirkung auf ATP-verbrauchende Prozesse

Hemmung der Na⁺K⁺-ATPase, der Ca²⁺-ATPase und der RNA/DNA-Synthese in aktivierten Lymphozyten

Tierexperimentelle Befunde

Die Verabreichung von Glukokortikoiden konnte in tierexperimentellen Modellen akuter spinaler Traumatisierung (21, 22, 25, 29, 34, 43) zu einer besseren neurologischen Erholung der behandelten Tiere im Vergleich zu plazebobehandelten Tieren führen. Dies wurde mit der Reduktion posttraumatischer spinaler Gewebeerstörung infolge der Kortisontherapie in Zusammenhang gebracht. Nach hochdosierter Anwendung von Methylprednisolon (MPS) konnten außerdem eine Steigerung des spinalen Blutflusses, eine Verbesserung evozierter Potentiale und günstigere lokomotorische Erholung (34) gezeigt werden. Zur Erzielung eines therapeutischen Effektes kristallisierte sich im Modell als Dosierung die Verabreichung eines Bolus von 30 mg / kg Körpergewicht (KG) MPS inner-

halb möglichst kurzer Zeit nach Schädigung heraus, da die Aufnahme von MPS durch das Rückenmark rasch mit zunehmender Zeit nach Schädigung abnahm (22). Die protektiven Effekte von MPS ergaben sich parallel zur Pharmakokinetik des Steroids mit einer Halbwertszeit von 2 - 6 Stunden in spinalem Gewebe, was die wiederholte Gabe für eine günstige Beeinflussung der Degenerationsprozesse nötig machte. Längerfristige Nachbeobachtungen an Katzen wiesen schließlich darauf hin, daß die hochdosierte Gabe von MPS über einen Zeitraum von 48 Stunden die Chancen für eine neurologische Erholung maximieren könnte (10, 43).

Angesichts dieser Datenlage entschlossen sich die US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) Ende der 70iger Jahre, eine Multicenterstudie zur klinischen Entscheidungsfindung bezüglich der Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit akuter Rückenmarksverletzung zu initiieren.

**Klinische Studien:
Glukokortikoidtherapie nach akuter spinaler Traumatisierung**

National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I

Die National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I untersuchte die Effizienz von niedrigdosiertem, intravenös appliziertem MPS in einer Dosierung von 100 mg im Vergleich zu hochdosiertem MPS in einer Dosierung von 1000 mg bei 330 Patienten (2). Nach einer Anwendung über 10 Tage erbrachte die Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen jedoch keine Unterschiede in der Erholung der neurologischen Funktionen (3). Vielmehr mußte bei den Patienten, die hochdosiert mit MPS therapiert wurden, eine höhere Rate an Komplikationen festgestellt werden. Sie litten vor allem vermehrt unter Infektionen, wie schweren Pneumonien und anderen septischen Erkrankungen. Außerdem erwies sich der A-priori-Ausschluß einer Plazebogruppe aus dem Studiendesign als letztendlich für die Bewertung der Studienergebnisse kritisch. Die damals vorherrschenden

de Meinung, Glukokortikoide seien unbedingt vorteilhaft in der Therapie akuter Wirbelsäulenverletzungen, hatte dazu geführt, daß aus ethischen Gründen eine Placebogruppe im Studienprotokoll nicht berücksichtigt war. Die Ergebnisse mußten deshalb dahingehend interpretiert werden, daß Glukokortikoide keine Effekte auf die neurologische Erholung von Patienten nach Rückenmarksverletzung hätten, sondern nur mit ungünstigen Nebenwirkungen bei höherer Dosierung behaftet seien.

National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) II

Die in der Mitte der 80er Jahre initiierte randomisierte, doppelblind angelegte Multicenterstudie NASCIS II untersuchte deshalb bei 487 Patienten die Verabreichung von hohen Dosen an MPS, Naloxon oder Placebo innerhalb von 14 Stunden nach akuter Rückenmarksverletzung (4). Das Dosierungsschema wurde als 30 mg/kg KG Bolus MPS, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 5,4 mg/kg KG/h MPS, appliziert über 23 Stunden, konzipiert. Als Beurteilungskriterium für die Erholung der spinalen Funktion wählte man die Veränderungen diverser sensibler und motorischer Funktionen von Rückenmarkssegmenten, ausgehend vom neurologischen Erstbefund bei Aufnahme im Vergleich zu nachfolgenden Untersuchungen, was mit Hilfe neurologischer Punktesysteme quantifiziert wurde.

Bei der Analyse der Ergebnisse ergab sich aufgrund der Beurteilung nach neurologischen Punktwerten folgendes Bild (Tab. 2): Sechs Wochen nach Verletzung zeigten die verschieden behandelten Patientengruppen im Hinblick auf ihre neurologische Erholung bei Einschluß aller Patienten keine Unterschiede. Nur die Patienten, die innerhalb von 8 Stunden nach Verletzung mit MPS therapiert wurden, wiesen bessere Punktwerte für Motorik und Berührungsempfinden im Vergleich zur Placebogruppe auf. Alle Patienten, die MPS erhalten hatten, zeigten sechs Monate nach Traumatisierung bessere sensorische Funktionen, wobei erneut die inner-

halb von 8 Stunden mit MPS behandelten Patienten auch eine bessere Motorik im Vergleich zur Placebogruppe erkennen ließen. Bei weiterer Post-hoc-Analyse der Ergebnisse von Untergruppen konnten bei paraplegischen Patienten günstige Effekte nach MPS mit besserer Motorik sechs Wochen und einer besseren Erholung aller beurteilten Funktionen sechs Monate nach Verletzung ermittelt werden. Langfristig ergaben sich jedoch ein Jahr nach Verletzung nur bei den Patienten, die innerhalb von 8 Stunden mit MPS behandelt wurden, noch bessere Punktwerte für die Motorik im Vergleich zur Placebogruppe. Dies traf auch für die Untergruppen der an Paraplegie und teilweiser Parese leidenden Patienten zu (5). Naloxon zeigte sich als unwirksam. Darüber hinaus analysierten die Autoren der Studie aber keine weiteren Parameter, die eine funktionell-neurologische Erholung des Rückenmarks hätten beschreiben können.

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse gingen die Autoren noch vor Abschluß der Studie und deren Publikation in einem gutachterlich geprüften medizinischen Journal an die Öffentlichkeit und deklarierten die Applikation von MPS als eindeutig vorteilhaft in der Therapie akuter Rückenmarksverletzungen. Dies führte zur Versendung von klinischen Mitteilungen durch das NIH an Ärzte, die Patienten mit akuter spinaler Traumatisierung behandelten (40). MPS wurde rasch in der Laienpresse und den Massenmedien als „Wundermittel“ bekannt, das die Prognose einer Querschnittssymptomatik entscheidend verbessere, ja sogar das Auftreten kompletter Querschnittsläsionen verhindere (27, 42). Als Konsequenz von Datenfehlinterpretationen klagten die Patienten der NASCIS-II-Studie, die Placebo erhalten hatten, gegen die sie behandelnden Ärzte mit dem Eindruck, sie wären schlecht bzw. gar nicht therapiert worden (24). Neben der Tatsache, daß diese Art der „Prä-Publikation“ von Studienergebnissen bereits zum Zeitpunkt der Durchführung als äußerst fragwürdig befunden und sehr kontrovers diskutiert wurde, mußte die NASCIS-II-Studie

Tabelle 2: Glukokortikoide und akutes spinales Trauma: Prospektive klinische Studien.

STUDIE / Autor / Literatur	STUDIEN-BESCHREIBUNG	KONKLUSIONES / BESONDERHEITEN
<p>National Acute Spinal Cord Injury Study-I, Multicenter-Studie <i>Bracken et al;</i> JAMA 1984, J Neurosurg 1985</p>	<p>330 Patienten doppelt-blind, randomisiert, keine Placebogruppe METHYLPREDNISOLON (MPS): Dosis: 100 mg Bolus / die über 10 Tage im Vergleich zu Dosis: 1000 mg Bolus / die über 10 Tage</p>	<p>6 Wochen, 6 Monate und 1 Jahr nach Verletzung: kein Unterschied in der neurologischen Erholung zwischen den beiden Gruppen höhere Komplikationsrate durch Infektionen nach 1000 mg Methylprednisolon über 10 Tage</p>
<p>National Acute Spinal Cord Injury Study-II, Multicenter-Studie <i>Bracken et al;</i> NEJM 1990, J Neurosurg 1992</p>	<p>487 Patienten doppelt-blind, randomisiert 162 Patienten erhalten PLAZEBO, 154 Patienten NALOXON: Dosis: 5,4 mg/kg Bolus und 4 mg/kg/h Infusion über 23 h 171 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON, Dosis: 30 mg/kg Bolus und 5,4 mg/kg/h Infusion über 23 h Beurteilungskriterium: Veränderung des neurologischen Status, beurteilt mittels neurologischen Punktesystems im Vergleich zum Aufnahmebefund</p>	<p>6 Wochen und 1 Jahr nach Verletzung: kein Unterschied zwischen allen mit MPS behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe 6 Monate nach Schädigung: alle mit MPS Behandelten zeigen bessere Sensorik Patienten, die < 8 h mit MPS behandelt wurden versus Placebo: <u>6 Wochen nach Trauma:</u> bessere Motorik und Berührungsempfinden <u>6 Monate später:</u> bessere Sensorik und Motorik <u>1 Jahr nach Verletzung:</u> nur noch bessere Motorik Naloxon ist unwirksam</p>
<p>National Acute Spinal Cord Injury Study-III, Multicenter-Studie <i>Bracken et al;</i> JAMA 1997, J Neurosurg 1998</p>	<p>499 Patienten doppelt-blind, alle Patienten erhalten 30 mg/kg MPS als Bolus vor Randomisierung, keine Placebogruppe 166 Patienten erhalten TIRILAZAD: Dosis: 2,5 mg/kg Bolus alle 6 h über 48 h 166 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON: Dosis: 5,4 mg/kg/h Infusion über 24 h 167 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON: Dosis: 5,4 mg/kg/h Infusion über 48 h Beurteilungskriterien: Veränderung des neurologischen Status beurteilt mittels neurologischen Punktesystems im Vergleich zu Aufnahmebefund und Änderung des neurologischen Funktionsgrads</p>	<p>1 Jahr nach Verletzung: kein Unterschied zwischen allen, innerhalb von 3 h Behandelten / gleiche Erholung der 24 h mit MPS versus 48 h mit MPS behandelten Patienten Patienten, die innerhalb 3 - 8 h für 48 h mit MPS behandelt wurden, versus für 24 h mit MPS Therapierten: 6 Wochen und 6 Monate nach Schädigung: bessere Motorik 6 Monate nach Schädigung: Besserung um 1 neurologischen Funktionsgrad 6 Wochen nach Verletzung: höhere Komplikationsrate an schwerer Sepsis und schweren Pneumonien bei den 48 h lang mit MPS behandelten Patienten 48h Tirilazad hat ähnliche Effekte wie 24 h Methylprednisolon</p>

auch bezüglich ihrer wissenschaftlich-klinischen Bedeutung kritisch betrachtet werden. Bei der Interpretation der klinischen Relevanz der Ergebnisse im Hinblick auf eine Erholung des neurologisch-funktionellen Status wird als sehr einschränkend konstatiert (31), daß höhere Punktezahlen neurologischer Funktionen von Wirbelsäulensegmenten noch lange nicht automatisch auch eine Verbesserung des funktionell-neurologischen Endergebnisses der Patienten bedeuteten (15). Dies diskutierten auch Bracken und Koautoren der NASCIS-II-Studie in ihrer veröffentlichten Studiendiskussion und limitierten dann die Relevanz ihrer Daten dahingehend, daß keine neurologischen Funktionsanalysen durchgeführt worden seien (28). Im weiteren wurde die Studie wiederholt hinsichtlich folgender Kritikpunkte hinterfragt: Zunächst muß die Beschreibung der Patientengruppen als nicht umfassend und eindeutig gewertet werden, da jegliche Angaben über den präklinischen Status der Patienten und potentiell notwendiger bzw. erfolgter notfallmedizinischer Versorgung fehlen. Es findet sich keine Charakterisierung der Art der Verletzungen der Patienten (extrinsisch - intrinsisch) und der erlittenen Frakturformen und Frakturlokalisationen. Nicht dargestellt sind innerklinisch durchgeführte Therapieformen und Behandlungsvarianten (neurochirurgisch, operativ-konservativ), der Aufenthalt und dessen Dauer auf Intensiv- oder Wachstationen und Angaben bezüglich Operationszeitpunkte oder Repositionen. Völlig unerwähnt bleiben auch Informationen zur Weiterbehandlung und Rehabilitation der Patienten (31). Alle diese Faktoren sind aber entscheidend im Hinblick auf das funktionelle Endergebnis und die neurologische Erholung nach spinaler Verletzung und müssen bezüglich der Langzeitprognose als von großer Bedeutung angesehen werden (13, 39, 41). Als Komplikation der MPS-Therapie wird eine etwas höhere Inzidenz an Wundinfektionen beschrieben, während sonstige Besonderheiten (36), Komplikationen und die Hospitalaufenthaltsdauer nicht genannt werden. Als besorgniserregend muß

ferner angemerkt werden, daß die Patienten, die später als 8 Stunden nach Verletzung mit MPS behandelt wurden, in der Einjahresanalyse schlechtere Punktwerte für die Motorik aufwiesen als die nichttherapierten Patienten der Placebogruppe (5). Die nach gutachterlich-geprüfter Publikation und wissenschaftlicher Kritisierung der Studie von Bracken und Mitarbeiter durchgeführten Post-hoc-Analysen der Studiendaten und der Versuch der Entwicklung statistischer Methoden, um Punktwerte der Erholung spinaler Segmente mit einer funktionellen Erholung von langen Leitungsbahnen des Rückenmarks zu korrelieren, erscheinen deshalb als sehr fragwürdig (6, 7, 26).

Angesichts der nur unvollständig vorliegenden Daten, des Umfangs der fehlenden, wichtigen Deskriptoren der Patientengruppen und umfassender statistischer Mängel müssen deshalb die initial vielversprechenden Ergebnisse der NASCIS-II-Studie sehr kritisch und äußerst zurückhaltend betrachtet werden (14, 31). Nach intensiver Analyse der publizierten Daten der zwei Placebogruppen (Patienten, die innerhalb von 8 Stunden versus nach 8 Stunden in die Studie eingeschlossen wurden und statistisch als Kontrollgruppe dienten) schlußfolgert Rosner, „...the two placebo groups differ enough, that firm conclusions are impossible ...“ (33).

Der Vergleich: Nachfolgestudien mit historischen, nicht mit Glukokortikoiden behandelten Kontroll-Patienten und das funktionell-neurologische Endergebnis von glukokortikoidtherapierten Patienten

Nachdem in den folgenden Jahren die Nichtverabreichung von MPS in vielen Ländern als obsolet betrachtet wurde, war die Durchführung prospektiv-randomisierter Folgestudien, die das funktionell-neurologische Endergebnis von Patienten mit akuter Wirbelsäulenverletzung nach Therapie mit oder ohne Glukokortikoide untersuchten, nahezu unmöglich. Es wurden deshalb in Nachfolgestudien Patienten mit MPS nach

dem NASCIS-II-Schema behandelt und deren Ergebnisse retrospektiv mit historischen Daten von Patientenkollektiven früherer Jahre verglichen (Tab. 3). Nach genauer Definition der Charakteristika der eingeschlossenen Patientengruppen zeigten diese Untersuchungen in bezug auf Mortalität und allgemeine Morbidität überwiegend keine Unterschiede zwischen den mit und ohne MPS-Behandelten (16 - 20, 32). Hinsichtlich des funktionell-neurologischen Endergebnisses der Rückenmarksfunktionen mußte aber festgestellt werden, daß entweder keine Veränderungen (16, 18, 19, 32) oder womöglich gar Verschlechterungen (18, 32) nach Applikation von MPS auftraten. Dies mußte sogar nach Anwendung von MPS in einem Patientenkollektiv, das jünger war und geringere Verletzungen aufwies, im Vergleich zu nicht mit MPS behandelten Kontrollpatienten konstatiert werden (18). Tendenziell war außerdem bei den mit MPS behandelten Patienten vor allem in der früheren Phase des Krankenhausaufenthalts als Folge der Immunsuppression (17) mit gehäuften Auftreten von Infektionen, Pneumonien, septischen Erkrankungen und einer verlängerten Dauer von Beatmung und Aufenthalt auf Intensivstationen zu rechnen (20). Derartige Komplikationen können aber zu erheblichen Steigerungen der Kosten der Intensivtherapie führen.

Wie bei allen nichtrandomisierten, nichtprospektiv angelegten Studien müssen derartige Untersuchungen insbesondere der Kritik unterworfen werden, daß die Verwendung von historischen Kontrollgruppen die Relevanz der Studienaussagen von vorne herein stark schwächt. Schon allein die Tatsache der nicht „blinden“ Sammlung von Daten aus Patientenunterlagen früherer Jahrgänge mit unter Umständen mancherlei variabler Art und Weise der therapeutischen Interventionen, und nicht definierten, nicht kontrollierbaren Rahmenbedingungen schränken die Vergleichsmöglichkeiten zu aktuellen Patientenkollektiven erheblich ein. Studien mit „historischen“ Kontrollen als Vergleichsgruppe wurden außerdem bisher nicht als

Basis zur Erstellung von Richtlinien oder Empfehlungen bei anderweitigen Fragestellungen verwendet.

National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) III

In der nun folgenden NASCIS-III-Studie erhielten 499 Patienten mit akutem Rückenmarkstrauma zunächst einen Bolus von 30 mg/kg KG MPS und wurden anschließend doppelblind, randomisiert einer von drei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt (8). Diese bestanden zum einen aus einem Therapieregime einer 24-Stunden-Infusion von 5,4 mg/kg KG/Stunden MPS, zum anderen aus einer 48-Stunden-Infusion von 5,4 mg/kg KG/Stunden MPS oder der Applikation eines 2,5 mg/kg KG Bolus Tirilazad im sechsstündigen Intervall für eine Dauer von 48 Stunden. Für diese Multicenterstudie wurden zum ersten Mal alle statistischen Analysen einer definierten Vorplanung unterzogen und Parameter zur Beurteilung der funktionell-neurologischen Erholung des Rückenmarks mit in die Studie aufgenommen.

Die Studienergebnisse präsentieren sich wie folgt (Tab. 2): Ein Jahr nach Traumatisierung erholten sich die Patienten aller Gruppen, die innerhalb von 3 Stunden behandelt wurden, unabhängig von der Art der durchgeführten medikamentösen Behandlung gleichermaßen (9). Generell konnte kein Unterschied in der Regeneration der über 24 Stunden mit MPS behandelten Patienten im Vergleich zu den über 48 Stunden mit MPS therapierten Verletzten ermittelt werden. Zum Zeitpunkt sechs Wochen und sechs Monate nach Schädigung wiesen aber Patienten, die innerhalb von 3 - 8 Stunden nach akuter Verletzung mit MPS über 48 Stunden behandelt wurden, eine bessere Erholung der Motorik im Vergleich zu den nur 24 Stunden mit MPS behandelten Patienten auf. Auch konnte sechs Monate nach Schädigung bei den für 48 Stunden mit MPS therapierten Patienten eine Besserung um einen neurologischen Funktionsgrad und eine etwas verbesserte Fähigkeit zur Selbstversorgung festgestellt werden. Unterschiede bezüglich der Erholung der sen-

Tabelle 3: Glukokortikoide und akutes spinales Trauma: Der Vergleich zu historischen Kontrollen.

STUDIE / Autor / Literatur	STUDIEN-BESCHREIBUNG	KONKLUSIONEN / BESONDERHEITEN
<p>Massive Steroids Do not Reduce the Zone of Injury after Penetrating Spinal Cord Injury</p> <p><i>Prendergast et al;</i> J Trauma 1994</p>	<p>vor 1990: 25 historische Kontroll-Patienten erhalten kein METHYLPREDNISOLON (MPS)</p> <p>nach 1990: 29 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON Dosierung nach NASCIS-II Protokoll: 30 mg/kg Bolus und 5,4 mg/kg/h Infusion für 23 h</p> <p>Beurteilungskriterien: Veränderungen von Punktwerten für motorische und sensible Funktionen</p>	<p>4 Tage nach Verletzung bis 2 Monate nach Läsion: kein Unterschied in Motorik oder Sensorik zwischen mit MPS und ohne MPS behandelten Patienten nach geschlossenen Verletzungen</p> <p>schlechtere Motorik und Sensorik der mit MPS Therapierten im Vergleich zu nicht mit MPS behandelten Patienten nach penetrierenden Verletzungen</p>
<p>Failure of MPS to Improve the Outcome of Spinal Cord Injuries</p> <p><i>George et al;</i> Am Surg 1995</p>	<p>1989 - 1992, retrospektive Analyse: 80 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON, Dosierung nach NASCIS-II Protokoll: 30 mg/kg Bolus und 5,4 mg/kg/h Infusion für 23 h</p> <p>45 historische Kontroll-Patienten erhalten kein METHYLPREDNISOLON</p> <p>Beurteilungskriterien, funktionell: Veränderungen der Mortalität, Mobilität und Punkte in der neurologisch-funktionellen Unabhängigkeitsskala (functional independence measure)</p>	<p>die mit MPS therapierten Patienten sind jünger und haben geringere Verletzungen (nach Injury Severity Scores)</p> <p>während des Krankenhausaufenthalts: kein Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen MPS und nicht MPS behandelten Patienten</p> <p>bei Krankenhausentlassung: schlechtere Mobilität der mit MPS behandelten Patienten</p> <p>bei Entlassung aus der Rehabilitation: kein Unterschied nach Punktwerten in der neurologisch-funktionellen Unabhängigkeitsskala zwischen den mit MPS und den nicht mit MPS therapierten Patienten</p>
<p>Utilization and Effectiveness of MPS in a Population-Based Sample of Spinal Cord Injured Patients</p> <p><i>Gerhart et al;</i> Paraplegia 1995</p>	<p>1990-91 / 1993, retrospektive Analyse: 100 / 88 Patienten erhalten METHYLPREDNISOLON, Dosierung nach NASCIS-II Protokoll: 30 mg/kg Bolus und 5,4 mg/kg/h Infusion für 23 h</p> <p>51 / 39 Kontroll-Patienten erhalten kein METHYLPREDNISOLON</p> <p>Beurteilungskriterien, funktionell: nach Punkten in der neurologisch-funktionellen Frankelskala (15)</p>	<p>bei Krankenhausentlassung:</p> <p>1990-91: kein Unterschied in der neurologischen Erholung um 1 Frankelgrad zwischen mit und ohne MPS Behandelten</p> <p>1993: mit MPS therapierte Patienten zeigen bessere Erholung um 1 Frankelgrad</p> <p>1990-91 und 1993: kein Unterschied in der neurologischen Erholung um 2 oder mehr Frankelgrade zwischen den mit und ohne MPS Behandelten</p>

sorischen Funktionen oder sozialer, kommunikativer oder lokomotorischer Fähigkeiten konnten aber nicht ermittelt werden. Die mit Tirilazad behandelten Verunfallten erholten sich in ähnlichem Umfang wie die Patienten, die für 24 Stunden MPS erhalten hatten.

In dieser Untersuchung wurden zum ersten Mal Parameter der funktionellen Erholung als Maß der Effizienz der Therapie in die Beurteilung eingebracht. Die sechs Monate nach Schädigung ermittelte, verbesserte funktionelle Erholung ist aber sehr gering und betrifft vor allem die Funktionen der oberen Körperhälfte, wie die Autoren der Studie in der Ergebnisdiskussion selbst anmerken. Es sollte aber betont werden, daß die Lebensqualität von rückenmarksverletzten Patienten, sei es auch nur durch alleinige Verbesserung der spinalen Funktionen oberhalb des Schädigungsniveaus, günstig beeinflusst sein kann.

Leider muß auch die NASCIS-III-Studie diversen Kritikpunkten unterzogen werden: So wurde erneut in diese Untersuchung wieder keine Placebogruppe eingeschlossen, was aber speziell aufgrund der großen Variationen der Placebogruppen der NASCIS-II-Studie zur Beurteilung der Effizienz der Glukokortikoidapplikation notwendig gewesen wäre (31). Deutlich jedoch zeigt die Untersuchung die Gefahren der hochdosierten Anwendung von Kortikosteroiden mit einer höheren Komplikationsrate an schweren Pneumonien und septischen Zuständen bei der für 48 Stunden mit MPS behandelten Patientengruppe auf. Eine Beurteilung der Effektivität von Tirilazad kann aufgrund des Studiendesigns und der Studienergebnisse nicht vorgenommen werden, erhielten doch alle spinal-traumatisierten Patienten einen MPS-Bolus vor Randomisierung bei Aufnahme.

Zusammenfassend betrachtet weisen sowohl die Studien mit positiven Effekten von Kortikosteroiden als auch die mit indifferentem Ergebnis erhebliche Schwächen in ihrem biometrischen Design und den statistischen Analysen auf. Insbesondere Mängel bezüglich exakter Definitionen der Studienkriterien,

der Charakterisierung der Patientengruppen, des Festlegens genauer Ein- und Ausschlußparameter sowie fragwürdiger Validitätsparameter zur Beurteilung neurologischer Funktionen und deren Erholung schränken ihre Aussagekraft erheblich ein. Weitere randomisierte Multicenterstudien mit ausreichenden Patientenzahlen erscheinen deshalb nach gründlicher Planung und strenger Definition der Rahmenbedingungen bei sorgfältigem Monitoring und Briefing der partizipierenden Prüfzentren notwendig und angemessen (31, 44). Unbedingt ist nochmals der Einschluß einer Placebogruppe ohne Kortikosteroidtherapie im direkten Vergleich zu mit Glukokortikoiden behandelten Patienten zu fordern.

Praktisches Vorgehen

- Alle Glukokortikoide wirken - vom pharmakologischen Standpunkt aus gesehen - ähnlich. Ihre Effektivität in äquipotenter Dosierung unterscheidet sich voneinander wenig, solange die mineralokortikoiden Eigenschaften minimiert sind. Experimentelle Untersuchungen lassen zwar eine positive Wirkung der Glukokortikoide nach Rückenmarksverletzung vermuten, aber die derzeit verfügbaren Daten klinischer Untersuchungen erlauben keine gesicherte Antwort auf die Frage der Wirksamkeit hochdosierter Steroidbehandlung im Sinne eines Evidence-based-Medicine-Managements von spinal verletzten Patienten. MPS ist mit Sicherheit nicht als einzige potentiell einsetzbare Substanz zu betrachten, wie auch die klinischen Studienergebnisse in NASCIS III mit ähnlichen Effekten des MPS und dem Lazaroid Tirilazad gezeigt haben.
- Falls die Gabe eines Steroids zur Therapie einer akuten Rückenmarksverletzung erfolgen soll, muß dessen Applikation so früh wie möglich nach akuter spinaler Schädigung erfolgen. Die Anwendung außerhalb eines Zeitfensters von 8 Stunden nach Verletzung ist nutzlos, wahrscheinlich sogar eher schädlich.

- Da die Repetition der Gabe eines hochdosierten Glukokortikoids experimentell vorteilhaft erscheint, kann die hochdosierte Infusion eines Glukokortikoids erfolgen, sollte aber auf keinen Fall eine zeitliche Dauer von 24 - 36 Stunden überschreiten. Bei einer hochdosierten Anwendung über längere Zeit muß mit schweren, unter Umständen lebensbedrohenden Nebenwirkungen gerechnet werden. Als Orientierung zur Dosierung des Glukokortikoids kann das in der NASCIS-II-Studie gebrauchte Dosierungsschema verwendet werden.
- Angesichts der kontroversen Datenlage, der ungeklärten funktionell-neurologischen Endergebnisse, möglicherweise schwerer Nebenwirkungen und des Mangels eines klaren Beweises für die langfristige klinische Wirksamkeit des medikamentösen Konzeptes der Kortikosteroidtherapie bleibt die Entscheidung, Glukokortikoide nach akuter Rückenmarksschädigung zu applizieren, dem einzelnen verantwortlich Behandelnden überlassen. Der Entschluß, auf den Einsatz von Glukokortikoiden nach akuter spinaler Traumatisierung zu verzichten, kann nicht als therapeutische Unterlassung gewertet werden.

Resümee

Aufgrund des derzeitigen Erkenntnisstandes sollten keine Therapieempfehlungen für die Anwendung von Glukokortikoiden nach akuter Rückenmarksschädigung gegeben werden. Es scheint nicht möglich, Behandlungsstandards oder therapeutische Richtlinien bezüglich ihrer Applikation festzulegen. Optional kann eine frühzeitige Gabe von Glukokortikoiden erfolgen, die aber unbedingt nur parallel zu bald möglicher und umfassender medizinischer (Notfall-) Therapie erfolgen darf. Adäquates hämodynamisches Management des Patienten durch Volumensubstitution und Aufrechterhaltung bzw. Steigerung des arteriellen Blutdrucks und eine suffiziente Ventilation sind in der Akutphase momen-

tan als gesicherte Prinzipien des therapeutischen Managements nach spinalen Verletzungen zu betrachten (39, 41). Sie sind zur Optimierung der Bedingungen für eine generelle, funktionell-neurologische Erholung der Patienten - aber auch unter dem Aspekt möglicher Aktivierung intrinsischer Reparationsvorgänge der spinalen Neurone (35) - im Zusammenwirken mit umfassenden Rehabilitationsmaßnahmen nach stattgefundenem spinalem Trauma unabdingbar.

Diese Mitteilung zur medikamentösen Therapie akuter Rückenmarksverletzungen traumatischer Genese mit Kortikosteroiden entspricht dem gegenwärtigen Kenntnisstand, basierend auf der Studienlage des Jahres 1999. Bei Erweiterung der Erkenntnisse durch neue, gesicherte Daten muß sie dem zeitgemäßen Wissen angepaßt werden.

Literatur

1. *Anderson D, Hall E:* Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 22 (1993) 987-992.
2. *Bracken MB, Collins WF, Freeman D:* Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 251 (1984) 45-52.
3. *Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG et al:* Methylprednisolone and neurological function one year after spinal cord injury. *J Neurosurg* 63 (1985) 704-713.
4. *Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al:* A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 322 (1990) 1405-1411.
5. *Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al:* Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 76 (1992a) 23-31.
6. *Bracken MB:* Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: current status and future prospects. *Paraplegia* 30 (1992b) 102-107.
7. *Bracken MB, Holford TR:* Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS-2. *J Neurosurg* 79 (1993) 500-507.
8. *Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR et al:* Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 277 (1997) 1597-1604.
9. *Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR et al:* Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third national acute spinal cord injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 89 (1998) 699-706.
10. *Braughler JM, Hall ED:* Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat

- spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg* 61 (1984) 290-295.
11. *Buttgereit F, Dimmeler S, Neugebauer E, Burmester GR*: Wirkmechanismen der hochdosierten Glucocorticoidtherapie. *Dtsch Med Wschr* 121 (1996) 248-252.
 12. *Chiles BW 3rd, Cooper PR*: Acute spinal injury. *N Engl J Med* 34 (1996) 514-520.
 13. *Dietz V*: Locomotor pattern in paraplegic patients: training effects and recovery of spinal cord function. *Spinal Cord* 36 (1998) 380-390.
 14. *Ducker TB, Zeidman SM*: Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine* 20 (1994) 2281-2287.
 15. *Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar GH, Vernon JD, Walsh JJ*: The value of postural reduction in the initial management of closed injuries to the spine with paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 7 (1969) 179-192.
 16. *Gabler C, Maier R*: Hochdosierte Methylprednisolontherapie bei Rückenmarkstrauma. *Unfallchirurgie* 21 (1995) 20-29.
 17. *Galandiuk S, Raque G, Appel S, Polk HC*: The two-edged sword of large-dose steroids for spinal cord trauma. *Ann Surg* 218 (1993) 419-426.
 18. *George ER, Scholten DJ, Büchler M, Jordan-Tibbs J, Mattice C, Albrecht RM*: Failure of methylprednisolone to improve the outcome of spinal cord injuries. *Am Surg* 61 (1995) 659-663.
 19. *Gerhart KA, Johnson RL, Menconi J, Hoffman RE, Lammertse DP*: Utilization and effectiveness of methylprednisolone in a population-based sample of spinal cord injured persons. *Paraplegia* 33 (1995) 316-321.
 20. *Gerndt SJ, Rodriguez JL, Pawlik JW, Taheri PA, Wahl WL, Michaels AJ, Papadopoulos SM*: Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J Trauma* 42 (1997) 279-284.
 21. *Green B, Kahn T, Klose K*: A comparative study of steroid therapy in acute experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 13 (1980) 91-97.
 22. *Hall ED*: The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 76 (1992) 13-22.
 23. *Hall ED*: Neuroprotective actions of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids in acute neuronal injury. *Cell Mol Neurobiol* 13 (1993) 415-432.
 24. *Hanigan WC, Anderson RJ*: Commentary on NASCIS-2. *Spinal Disord* 5 (1992) 125-131.
 25. *Hoerlein B, Redding R, Hoff E, Ja M*: Evaluation of naloxone, crocetin, thyrotropin releasing hormone, methylprednisolone, partial myelotomy, and hemilaminectomy in the treatment of acute spinal cord trauma. *J Am Animal Hosp Assoc* 21 (1984) 67-77.
 26. *Holford TR, Bracken MB*: A model for estimating level and net severity of spinal cord injuries. *Stat Med* 2 (1992) 1171-1186.
 27. *Leary W*: Treatment is said to reduce disability from spinal injury. *New York Times*, March 31, 1990.
 28. *Maynard FM, Bracken MB, Creasey G et al*: International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 35 (1997) 266-274.
 29. *Means E, Anderson D, Waters T, Kalaf L*: Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg* 5 (1981) 200-208.
 30. *Merry WH, Cogbill TH, Annis BL, Lambert PJ*: Functional outcome after incomplete spinal cord injuries due to blunt injury. *Injury* 27 (1996) 17-20.
 31. *Nesathurai S*: Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma* 45 (1998) 1088-1093.
 32. *Prendergast MR, Saxe JM, Ledgerwood AM, Lucas CE, Lucas WF*: Massive steroids do not reduce the zone of injury after penetrating spinal cord injury. *J Trauma* 37 (1994) 576-579.
 33. *Rosner MJ*: Treatment of spinal cord injury. *Letter. J Neurosurg* 80 (1994) 954-955.
 34. *Ross IB, Tator CH*: Spinal cord blood flow and evoked potential responses after treatment with nimodipine or methylprednisolone in spinal cord-injured rats. *Neurosurgery* 33 (1993) 470-476.
 35. *Schwab ME, Brosamle C*: Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat spinal cord under experimental conditions. *Spinal Cord* 35 (1997) 469-473.
 36. *Shepard MJ, Bracken MB*: The effect of methylprednisolone, naloxone, and spinal cord trauma on four liver enzymes: observations from NASCIS 2. *Paraplegia* 32 (1994) 236-245.
 37. Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland, Wiesbaden: Gesundheitsbericht für Deutschland; Krankheitshäufigkeitsarten. Metzler Poeschel Stuttgart 1998.
 38. *Tator C, Fehlings M*: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75 (1991) 15-26.
 39. *Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN*: Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg* 87 (1997) 239-246.
 40. *Walker MD*: Clinical alert. National Institute on Neurological Disorders and Stroke. Public Health Services: National Institute of Health. US Department of Health & Human Services: Bethesda, Maryland, 1990.
 41. *Weber F, Bock WJ*: Notfalltherapie spinaler Traumen. *Unfallchirurgie* 34 (1997) 725-732.
 42. *Weiss R*: Drug reduces paralysis after spinal injury. *Science News* 137 (1990) 212.
 43. *Young W*: Methylprednisolone treatment of acute spinal cord injury: An introduction. *J Neurotrauma* 8 [Suppl 1] (1991) S43-S46.
 44. *Yusuf S, Collins R, Peto R*: Why do we need some large, simple randomised trials? *Stat Med* 3 (1984) 409-420.