

Lo shock traumatico. Aspetti fisiopatologici

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, M.A. FILOGRANA, S. LATTARULO, F. FERRARESE

RIASSUNTO: Lo shock traumatico. Aspetti fisiopatologici.

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, M.A. FILOGRANA, S. LATTARULO, F. FERRARESE

Lo shock traumatico è un fenomeno complesso che costituisce il fatto terminale di una serie di eventi: è infatti espressione di un'esasperazione-compenso dei meccanismi di difesa dell'organismo, in cui il rifornimento di ossigeno ai mitocondri è ostacolato per una situazione di insufficienza macro- e/o microcircolatoria. Si tratta fondamentalmente di uno shock ipovolemico in cui intervengono ulteriori fattori, tra cui principalmente l'attivazione dei mediatori dell'infiammazione; va inoltre sottolineato come parte del danno cellulare sia legata alla riperfusione dei tessuti.

Con una perdita della massa circolante fino a circa il 30% si ha un buon compenso emodinamico, mentre ulteriori perdite determinano diminuzione dell'indice cardiaco, calo della pO₂ periferica, aumento dei lattati ematici. L'ipossia determina danno capillare e aumento della permeabilità con formazione di edema fino alla perdita del potere di autoregolazione del microcircolo; costituisce, inoltre, un importante stimolo all'attivazione proinfiammatoria dei macrofagi e determina il rilascio di sostanze vasoattive, come prostaglandine e trombossani.

Costitutivi della risposta infiammatoria sono alcuni sistemi a cascata (complemento, coagulazione, chinine, fibrinolisi), elementi cellulari (endotelio, leucociti, macrofagi, monociti, mastociti), mediatori clinici (citochine, enzimi proteolitici, istamina, ecc.) e altri fattori che interagiscono variamente tra loro.

Nei gravi traumi il processo infiammatorio travalica i limiti locali mantenendo ed aggravando lo stato di shock e suscitando una Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS), con coinvolgimento e danneggiamento di organi e tessuti sani anche distanti dal sito del trauma e possibile insorgenza di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsi, MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome).

La riperfusione (reossigenazione) induce inoltre la produzione di metaboliti tossici, quali anioni idrossilati, superossido, perossido di idrogeno: la perossidazione delle membrane fosfolipidiche cellulari ne altera le funzioni di barriera permettendo l'ingresso di sostanze, quali il calcio, che interferiscono con i sistemi enzimatici intracellulari

SUMMARY: Pathophysiology of traumatic shock.

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, M.A. FILOGRANA, S. LATTARULO, F. FERRARESE

Traumatic shock is a complex phenomenon that represents the culminating element of a series of events. It is, in fact, the outcome of an imbalance-decompensation of the organism's defence mechanisms, in which the oxygen supply to the mitochondria is hampered by a macro and/or microcirculation failure. Basically, it is a form of hypovolemic shock in which further factors have a role, including the activation of inflammation mediators. It should also be stressed that part of the cellular damage is caused by tissue reperfusion. Good hemodynamic compensation is maintained with loss of up to 30% of the circulation mass but, beyond this amount, a fall of the cardiac index, peripheral pO₂, and an increase of blood lactates will ensue. Hypoxia causes capillary injury and increased permeability, resulting in the formation of edema and finally in loss of the self-regulating power of the microcirculation. Moreover, it strongly stimulates pro-inflammatory activation of the macrophages and the release of vasoactive substances, such as prostaglandins and thromboxanes.

The inflammatory response is triggered by cascade systems (such as the complement, coagulation, kinins, fibrinolysis), cell elements (endothelium, leukocytes, macrophages, monocytes, mast cells) and the release of mediators (cytokines, proteolytic enzymes, histamine, etc.) and others interacting factors.

In severe trauma, the inflammatory process extends beyond the local limits, maintaining and aggravating the state of shock and causing a Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), with involvement and injury of healthy organs and tissues even at a distance from the site of trauma, raising a risk of onset of ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsis, MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome).

Tissue reperfusion (reoxxygenation) also induces the production of toxic metabolites, such as hydroxylated anions, superoxide, hydrogen peroxide: peroxidation of the phospholipid cell membranes alters the barrier functions, permitting entry of substances such as calcium, which interfere with the intracellular enzymatic systems.

KEY WORDS: Shock traumatico - Ipoxia - Reossigenazione - Risposta infiammatoria.
Traumatic shock - Hypoxia - Reoxygenation - Inflammatory response.

Università degli Studi di Bari
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche
(Direttore: Prof. T. Berardi)
Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. G. Fabiano)

Relazione presentata al XVIII Congresso Nazionale
della Società Italiana di Fisiopatologia Chirurgica (S.I.Fi.PA.C.)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

Lo shock traumatico è un fenomeno complesso che, nella sequenza degli eventi immediatamente conseguenti al trauma, costituisce il terminale di una se-

rie di fenomeni che si realizzano a seguito del trauma stesso: esso è infatti espressione di un'esasperazione-scompenso dei meccanismi di difesa dell'organismo, che si traduce in una condizione in cui il rifornimento di ossigeno ai mitocondri è ostacolato per una situazione di insufficienza macro- e/o microcircolatoria. Lo shock grave porta rapidamente ad un depauperamento dell'ATP intracellulare, con disfunzione e, alla fine, morte delle cellule stesse. Stati di shock prolungati possono poi evolvere sfavorevolmente verso condizioni di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome) sepsi (1). Si tratta fondamentalmente di uno shock ipovolemico in cui intervengono ulteriori fattori, tra cui principalmente l'attivazione dei mediatori dell'infiammazione; va inoltre sottolineato come parte del danno cellulare sia legato alla riperfusione dei tessuti, tanto da poter formulare l'ipotesi di un meccanismo in due tempi nella genesi dello shock traumatico (1, 2). Sedi di questi processi sono le ferite, con attivazione dei macrofagi e produzione di mediatori dell'infiammazione, ed il microcircolo, con attivazione dell'endotelio e degli elementi figurati del sangue.

Il primo elemento da considerare è la perdita ematica. Diverse osservazioni cliniche e sperimentali³⁻⁶ hanno dimostrato che si ha un buon compenso emodinamico con una perdita della massa circolante fino a circa il 30%, per la centralizzazione del circolo e l'aumento delle resistenze periferiche; ulteriori perdite determinano diminuzione dell'indice cardiaco, calo della pO_2 periferica, aumento dei lattati ematici. Il metabolismo cellulare diventa così anaerobio, poco efficiente dal punto di vista della resa energetica e con produzione non più di CO_2 , eliminabile con la ventilazione, ma di acido lattico e ioni idrogeno che, con l'esaurimento dei sistemi tampone, determinano acidosi metabolica.

L'ipossia determina danno capillare ed aumento della permeabilità con formazione di edema fino alla perdita del potere di autoregolazione del microcircolo, con ulteriore sequestro di liquido nei tessuti; ciò aumenta la distanza di diffusione tra ossigeno nei capillari e mitocondri, scompensandone ulteriormente l'estrazione (1), risultando esigua la differenza arterovenosa dell'ossigeno anche in presenza di una ottimale ossigenazione arteriosa (7, 8).

L'ipossia costituisce, inoltre, un importante stimolo all'attivazione proinfiammatoria dei macrofagi e determina il rilascio di sostanze vasoattive come prostaglandine e trombossani.

La riperfusione (reossigenazione) induce inoltre la produzione di metabolici tossici, quali anioni idrossilati, superossido, perossido di idrogeno: la perossidazione delle membrane fosfolipidiche cellulari ne altera le funzioni di barriera permettendo l'ingresso di so-

stanze, quali il calcio, che interferiscono con i sistemi enzimatici intracellulari.

Il secondo elemento da prendere in considerazione è la risposta infiammatoria. L'infiammazione può essere definita come una risposta protettiva localizzata, suscitata dalla lesione dei tessuti allo scopo di isolare e distruggere sia l'agente vulnerante, sia i tessuti devitalizzati. La prima risposta dell'organismo ad un insulto meccanico o infettivo è l'infiammazione.

Costitutivi della risposta infiammatoria sono alcuni sistemi a cascata (complemento, coagulazione, chinine, fibrinolisi), elementi cellulari (endotelio, leucociti, macrofagi, monociti, mastociti) e la liberazione di mediatori (citochine, enzimi proteolitici, istamina, ecc.), fattori che interagiscono variamente tra loro.

In presenza di danno tissutale o di ustioni si determina un'ampia esposizione del collagene e dell'ATP extracellulare, energici attivatori della cascata del complemento (1), mentre i mastociti liberano istamina, bradichinina, TNF. A livello locale l'attivazione del complemento produce anafilatossine (C3a, C5a) che hanno forte azione chemiotattica nei confronti dei polimorfonucleari (PMN); l'endotelio produce sostanze d'adesione che attraggono i PMN (9), gli stessi PMN attivati esprimono molecole di adesione (ad esempio CD18, CD11, ICAM-1) che determinano aggregazione, marginazione all'endotelio e migrazione dei PMN attraverso la parete vasale nell'area lesionata. I PMN rilasciano numerose sostanze come enzimi proteolitici (ad esempio l'elastasi), radicali liberi e sostanze vasoattive; queste inducono vasodilatazione ed aumentano la permeabilità capillare determinando edema e possono danneggiare anche i tessuti sani (10). Vengono prodotte inoltre sostanze ad attività ormonale (GM-CSF, M-CSF) che stimolano nel midollo osseo la produzione di elementi figurati.

A livello di ferita i monociti si differenziano in macrofagi e partecipano ai processi infiammatori con la distruzione e la fagocitosi batterica e l'eliminazione dei tessuti necrotici. I macrofagi rispondono a numerosi stimoli, quali l'ipossia, frazioni del complemento, sostanze prodotte dai PMN, come l'interleuchina 1 (IL-1), producendo numerose sostanze, alcune proinfiammatorie (enzimi proteolitici, radicali ossigenati, TNF, IL-1, IL-6), altre antinfiammatorie (IL-10), immunosoppressive o procoagulanti (11, 12). L'interazione e l'equilibrio di queste sostanze fanno in modo che dalla lesione vengano inviati segnali sistemici per adattare l'entità della risposta alle necessità locali.

In gravi traumi il processo infiammatorio travalica i limiti locali mantenendo ed aggravando lo stato di shock e suscitando una Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) con coinvolgimento e danneggiamento di organi e tessuti sani anche distanti dal

sito del trauma, determinando la possibile insorgenza di ARDS, sepsi e MODS (1).

Questa diffusione del processo infiammatorio è stata ben illustrata da Obertacke (13) provocando una contusione polmonare monolaterale nel maiale: nel polmone contuso si avevano progressivamente l'attivazione del complemento e la migrazione leucocitaria; dopo circa otto ore comparivano i segni di migrazione leucocitaria anche nel polmone controlaterale indenne.

L'eccessiva attivazione del complemento può indurre una reazione infiammatoria sistemica dannosa (14), come dimostrato da alcuni studi sperimentali. L'infusione di plasma con complemento attivato determina nel coniglio una rapida caduta dei PMN circolanti ed alterazioni respiratorie. Se ciò si associa ad un breve episodio di ipossia, si verificano rapidamente anche alterazioni morfologiche in diversi organi (15); l'attivazione sistemica del complemento con infusione di zymosan induce in poche ore nel ratto un quadro caratteristico dello shock settico (16). Di converso i topi carenti di C5 sono protetti dallo shock indotto da TNF o LPS (17) e dalle lesioni polmonari indotte da complemento (18). Infine, in soggetti con gravi traumi chiusi è stata osservata un'alta concentrazione di complessi terminali del complemento, che sono rientrati nella norma nei pazienti trattati con successo, mentre sono ulteriormente aumentati nei soggetti che hanno sviluppato una ARDS (19).

L'attivazione degli elementi cellulari è altro elemento cardine della risposta infiammatoria. L'endotelio, considerato elemento passivo nei fenomeni infiammatori, ha in realtà un ruolo diretto nel regolare la risposta all'insulto (20): l'attività dell'endotelio si esplica attraverso l'azione di alcune sostanze, quali l'endotelina, peptide vasocostrittore (21, 22), e molecole di adesione come la E-selectina e la P-selectina (23, 24). La perdita di ossido nitrico (NO) costituisce l'elemento essenziale della disfunzione endoteliale che sembra legata prevalentemente alla riperfusione (23, 25, 26). L'attivazione endoteliale, in ogni caso, risulta meno importante di quella che si verifica in corso di shock settico (27, 28).

Il ruolo fondamentale è, però, svolto dai leucociti. L'espressione del CD11b (molecola di adesione dei leucociti attivati) aumenta significativamente nei pazienti traumatizzati rispetto ai controlli e rimane elevata in quelli che sviluppano una sepsi (29). La s-ICAM-1 aumenta nei politraumatizzati e questo aumento, peraltro non immediato, sembra essere correlato con la insorgenza di MODS (30, 31). Nei traumatizzati con ARDS i PMN del circolo polmonare presentano aumento di espressione di CD18 e CD11b con produzione di superossido e perossido di idrogeno (32). L'espressione di L-selectina su monociti e PMN aumenta nei traumatizzati, ma non la sua frazione solubile (s-L-

selectina) (33), mentre sia questa sia la s-ICAM-1 appaiono aumentate tardivamente (3-4 giorni) solo in traumatizzati gravi che sviluppano MODS (34).

Anche il turnover dei PMN appare modificato: l'apoptosi cala da 86% dei controlli al 76% nei traumatizzati, per scendere al 33% nei soggetti che svilupperanno una sepsi (1); la riduzione dell'apoptosi sembra essere correlata all'azione di diverse sostanze (GM-CSF, M-CSF, TNF, interferon, ecc.) tanto che il siero di soggetti traumatizzati è in grado di inibire l'apoptosi di PMN di soggetti sani (35). La riduzione dell'apoptosi prolunga non solo la durata, ma anche l'attività funzionale dei leucociti. La leucopenia che si osserva nei traumatizzati che stanno sviluppando una MODS sembra essere correlabile alla marginazione ed al sequestro dei leucociti per iperespressione di CD11/CD18 (36), soprattutto nel parenchima polmonare (37), rappresentando la conta leucocitaria l'espressione dell'equilibrio tra produzione e marginazione da un lato e demarginazione e distruzione dall'altro.

Come già detto, i PMN liberano in sede di infiammazione varie sostanze biologicamente attive, la cui concentrazione plasmatica è molto inferiore a quella locale (38) ed il cui dosaggio non riflette appieno l'indice di attività dei PMN; attualmente il dosaggio dell'elastasi, una proteasi serica responsabile del danno endoteliale da PMN, sembra poter fornire indicazioni sull'attività dei PMN, ed essere indice prognostico di insorgenza di ARDS e MODS: è stata infatti osservata una stretta correlazione tra alti livelli plasmatici di elastasi e incidenza e gravità di ARDS, SIRS, MODS (19, 39-41). Tra le sostanze più attive i radicali liberi sono quelli meno identificabili *in vivo* per la loro breve emivita, si è però constatato una correlazione tra presenza nel parenchima polmonare (42) o nel plasma (43) di prodotti di perossidazione lipidica, quali la malonildialdeide o le lipofuscine, e l'insorgenza di ARDS, SIRS e MODS.

Anche i macrofagi sviluppano la loro azione localmente e la loro attività può essere valutata attraverso il dosaggio delle citochine prodotte (TNF, Interleuchine), ma anche in questo caso il dosaggio sistemico può non essere fedele alla produzione locale (44).

Il TNF α o cachectina è una citochina che somministrata sperimentalmente induce febbre, acidosi metabolica, quadri simil-ARDS, aumento della permeabilità vascolare, necrosi emorragica di rene e surrenali (45, 46). Nell'uomo è stata osservata una buona correlazione tra alti livelli plasmatici di TNF α e la gravità del quadro clinico e la mortalità (47); inoltre traumatizzati con ARDS presentavano livelli plasmatici di TNF più alti che non soggetti, comunque a rischio, ma che non sviluppavano ARDS (40). Questi dati non sono sempre stati confermati sia per la difficoltà nel dosaggio del TNF, sia perché la prognosi sfavorevole è correlata alla presenza di TNF biologicamente attivo.

Precocemente, dopo gravi traumi, i recettori solubili del TNF (sTNFr) appaiono aumentati, anche in assenza di aumento apprezzabile del TNF, come segno indiretto della presenza del TNF che funge da releasing factor (48, 49) mentre il loro aumento plasmatico e la riduzione sulla superficie cellulare è correlabile all'evoluzione del quadro clinico (50). Non sempre, comunque, il dosaggio periferico del TNF corrisponde all'aumento locale: in traumatizzati con ARDS, ad un aumento di 100 volte del TNF e di 6 volte del sTNFr nel liquido di lavaggio bronchiale corrispondevano valori plasmatici pressochè normali (51).

La Il-1 α è una citochina proinfiammatoria che nell'animale da esperimento induce un quadro di shock (52). Non sembra vi siano correlazioni tra livelli periferici di Il-1 α e gravità del quadro clinico (53), mentre i livelli nel liquido di lavaggio bronchiale appaiono aumentati nei pazienti con ARDS e correlati con l'evoluzione clinica (47, 51). Il dosaggio periferico della IL-6, altra citochina proinfiammatoria, aumenta nelle 72 ore susseguenti un intervento maggiore o un trauma (19, 29, 40, 47, 54), proporzionalmente alla gravità del trauma, all'impegno chirurgico ed all'evoluzione del quadro clinico (39, 54-57).

Con l'aumentare della gravità delle lesioni extratoraciche aumenta nei gravi traumatizzati anche il rischio di ARDS (1). La permeabilità capillare per liquidi e proteine aumenta, nel circolo sistemico e anche in quello polmonare, determinando edema. Il bilancio liquido diventa positivo, si riduce la pressione oncotica, si ha proteinuria, è necessario infondere sempre maggiori quantità di liquidi (58, 59). Nei traumatizzati cranici, inoltre, la permeabilità capillare polmonare aumenta indipendentemente dalle variazioni della pressione intracranica o di quella polmonare (60), tutto ciò può sfociare in ARDS. Analogamente alterazioni funzionali precoci possono essere riscontrate in altri organi quali rene e fegato (61).

Al riscontro autoptico le alterazioni istopatologiche del parenchima polmonare in corso di ARDS riflettono l'evoluzione fisiopatologica. Esse sono caratterizzate da aggregazione e marginazione dei PMN con susseguente danno dell'endotelio capillare e delle membrane alveolocapillari (15, 62); in seguito si nota una ampia infiltrazione monocitaria, specie nei pazienti che hanno sviluppato MODS (63). Nel fegato aggregati di PMN occupano i sinusoidi e lo spazio di Disse è aumentato per presenza di cellule di Kupfer rigonfie, vi sono aree di necrosi e gli epatociti presentano aumento della granulosità citoplasmatica. Anche nel rene si riscontra un infiltrato di PMN nei glomeruli ed è presente una tubulopatia vacuolare. Queste alterazioni, attribuite comunemente allo shock, sono presenti anche in pazienti deceduti senza aver sofferto di una insufficienza di circolo conclamata (62) e sono tanto

più marcate quanto è maggiore la sopravvivenza dopo il trauma (63). La milza presenta anch'essa un'esuberante quantità di PMN e macrofagi, come da sepsi, ma questo aspetto è presente anche in soggetti deceduti nell'arco di 24 ore dal trauma senza segni evidenti di infezione (62, 63). Questi quadri possono essere interpretati come il risultato di una profonda ipossia in pazienti ben rianimati e di una violenta reazione infiammatoria sistemica con lesione del microcircolo (62-64). Come già accennato l'infusione di plasma con complemento attivato induce nel coniglio l'insorgenza di alterazioni respiratorie, leucopenia, aggregazione e migrazione dei PMN in polmoni, fegato, rene e cuore, manifestazioni però non gravi e reversibili, mentre l'aggiunta dello stimolo ipossico ingenera alterazioni gravi, simili a quelle riscontrabili in corso di ARDS e MOF (15). Sempre nel coniglio, dopo shock emorragico e rianimazione si possono osservare nel fegato, nel polmone e nella mucosa intestinale accumuli intra- ed extravascolari di PMN, lesioni endoteliali e perdita dell'integrità vascolare tali alterazioni possono essere prevenute con la somministrazione preventiva dell'anticorpo monoclonale specifico per il CD-18 (65) senza aumentare, comunque, il rischio di infezioni (66).

Appare chiaro come nel trauma lo shock sia accompagnato da una infiammazione sistemica che, in una prima fase, è legata all'azione del complemento e dei PMN e, successivamente, a quella dei macrofagi (1).

Un cenno a parte meritano alcuni aspetti particolari. Il ruolo dell'intestino nella patogenesi e nell'evoluzione dello shock è molto controverso (1). La traslocazione batterica viene considerata elemento importante nella genesi e mantenimento della MODS (67); ciò nonostante, anche se il trauma, soprattutto l'ipossia, danneggia la mucosa ed altera la permeabilità intestinale - come dimostrato dall'aumento del D-lattato circolante (68) (il D-lattato è prodotto dalla flora batterica intestinale e viene metabolizzato lentamente) - non vi sono evidenti correlazioni tra trauma ed endotossiemia (69, 70). Un ruolo sembra avere la produzione di citochine e mediatori: studi sperimentali hanno evidenziato, in corso di trauma, aumento nel sangue portale, ed in minor misura in quello sistemico, di TNF e IL-6 (71); sostanze attive vengono veicolate anche per via linfatica (72), e la legatura del dotto linfatico mesenterico nel ratto riduce, principalmente a livello epatico e polmonare, l'espressione delle molecole di adesione endoteliali, in particolare della P-selectina (73). Anche il ruolo del sistema endocrino nell'evoluzione dello shock traumatico si offre ad alcune considerazioni. Se la risposta al trauma da parte del surrene, della midollare in particolare, sembra abbastanza ovvia e ben si correla all'aumento delle resistenze periferiche nella prima fase dello shock (74), meno chiara è l'azione svolta dagli ormoni sessuali con una risposta al trau-

ma diversa nei due sessi: il maschio presenta depressione del sistema immunitario e cardiovascolare, al contrario della femmina in età fertile (75), di qui la sperimentazione di steroidi sessuali come immunomodulatori che non sempre ha fornito i risultati sperati (76-78) e merita ulteriori conferme.

Un ultimo aspetto da considerare è quello della rabiomiolisi che si verifica in corso di gravi traumi da schiacciamento con immissione rapida in circolo, alla rivascularizzazione, di mioglobina, enzimi di origine muscolare (come la cheratinchinasi) ed elettroliti (74, 80, 81), immissione che aggrava la situazione di shock e la mioglobinuria, soprattutto in presenza di diuresi contrastata, e può portare ad una insufficienza renale acuta.

Il trauma induce una risposta infiammatoria che può avere diffusione sistemica e sfociare in una insufficienza multiorgano.

La conoscenza della fisiopatologia dello shock traumatico apre la strada allo studio ed alla sperimentazione di strategie terapeutiche che incidano nella evoluzione SIRS-MODS. Queste presuppongono sia un trattamento convenzionale attivo, che riduca l'ipossiemia e la ischemia tissutali prolungate, riducendo così il rischio "riperfusion", sia l'introduzione di anticorpi, che interferiscano con i mediatori dell'infiammazione con un azione di blocco (24, 66, 82, 83), o di sostanze che agiscano come "immunomodulatori", soprattutto sull'endotelio, come la L-arginina (22, 84, 85), o di soluzioni saline ipertoniche (86-88), per prevenire danni in tessuti ed organi sani lontani dalla sede del trauma, senza abbassare le difese naturali dell'organismo, ad evitare sovrainfezioni batteriche e insorgenza di sepsi che rimane, in definitiva, la principale causa di exitus.

Bibliografia

1. Goris R J A Pathophysiology of Shock in Trauma Eur J Surg 2000; 166: 100-111.
2. Rotstein OD . Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. J Trauma 2003;54: S203-6.
3. Beerthuisen GIJM, Goris RJA, Kreuzer FJA. Early detection of shock in critically ill patients by skeletal muscle PO₂ assessment. Arch Surg 1989; 124: 853-855.
4. Beerthuisen GIJM, Goris RJA, Kreuzer FJA. Skeletal muscle PO₂ during imminent shock. Arch Emerg Med 1989; 6: 172-182.
5. Kley van der AJ, de Koning J, Beerthuisen GIJM, et al. Early detection of hemorrhagic hypovolemia by muscle pO₂ assessment. Surgery 1983; 93: 518-524.
6. McKinley BA, Parmley CL, Butler BD. Skeletal muscle pO₂, pCO₂, and pH in hemorrhage, shock, and resuscitation in dogs. J Trauma 1998; 44: 119-127.
7. Moore FA, Haenel JB, Moore EE, et al. Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. J Trauma 1992; 33: 58-67.
8. Negru T Lilius G, Ceamitru ND, et al. Dynamic study of oxyhemoglobin in traumatic shock Rom J Physiol 1999 Jan-Jun;36(1-2):37-44.
9. Redl H, Dinges HP, Buurman WA, et al. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic hypovolemic shock in the baboon. Am J Pathol 1991; 139: 961-966.
10. Anderson BO, Brown JM, Harken AH. Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. J Surg Res 1991; 51: 170-179.
11. Nathan C. Secretory products of macrophages. J Clin Invest 1987; 79: 319-326.
12. West MA. Macrophage effector function in sepsis. Arch Surg 1987; 122: 242-247.
13. Obertacke U, Neudeck F, Majetschak M, et al. Local and systemic reactions after lung contusion: an experimental study in the pig. Shock 1998; 0: 7-12.
14. Mollnes TE, Fosse E. The complement system in trauma-related and ischemic tissue damage: a brief review. Shock 1994; 2: 301-310.
15. Nuytink JKS, Goris RJA, Weerts JGE. Acute generalised microvascular injury by activated complement and hypoxia: the basis of ARDS and MOF? Br J Exp Pathol 1986; 67: 537-548.
16. Schirmer WJ, Schirmer JM, Naff GB, et al. Systemic complement activation produces hemodynamic changes characteristic of sepsis. Arch Surg 1988; 123: 316-321.
17. Hsueh W, Sun X, Rioja LN, et al. The role of the complement system in shock and tissue injury induced by tumour necrosis factor and endotoxin. Immunology 1990; 70: 309-314.
18. Tveden HW, Till GO, Ward PA. Mediators of lung injury in mice following systemic activation of complement. Am J Pathol 1985; 119: 92-100.
19. Roumen RMH, Redl H, Schlag G, et al. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. Crit Care Med 1995; 23: 474-480.
20. Maier RV, Bulger EM. Endothelial changes after shock and injury. New Horiz. 1996;4:211-23.
21. Minchenko AG, Armstead VE, Opentanova IL, et al. Endothelin-1, endothelin receptors and eNOS gene transcription in vital organs during traumatic shock in rats. Endothelium. 1999;6:303-14.
22. Huang ZH; Sun YG; Feng HM; et al. Therapeutic effect of L-arginine on traumatic shock in rats Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003;23: 46-9.
23. Scalia R, Armstead VE, Minchenko AG, et al. Essential role of P-selectin in the initiation of the inflammatory response induced by hemorrhage and reinfusion. J Exp Med. 1999; 189: 931-8.
24. Scalia R, Hayward R, Armstead VE, et al. Effect of recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-1 on leukocyte-endothelium interaction *in vivo*. Role in rat traumatic shock. Circ Res. 1999;84:93-102.
25. Feng HM; Huang ZH; Huang XL; et al. Dynamic changes in serum level of nitric oxide and its mechanisms in rats with traumatic shock. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2002; 22: 891-4

26. Campbell B, Chuhuran C, Lefer AM. Vascular endothelial growth factor attenuates trauma-induced injury in rats. *Br J Pharmacol.* 2000; 129:71-6.
27. Kneidinger R, Bahrami S, Redl H, et al. Comparison of endothelial activation during endotoxic and posttraumatic conditions by serum analysis of soluble E-selectin in nonhuman primates *J Lab Clin Med.* 1996;128:515-9.
28. Leone M, Boutiere B, Camoin-Jau L, et al. Systemic endothelial activation is greater in septic than in traumatic-hemorrhagic shock but does not correlate with endothelial activation in skin biopsies. *Crit Care Med.* 2002; 30:808-14.
29. Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, et al. Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg* 1998; 85: 986-990.
30. Law MM, Cryer HG, Abraham E. Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure. *JTrauma* 1994; 37: 100-110.
31. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, et al. The inflammatory profile of Interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172: 424-429.
32. Simms HH, D'Amico R. Increased PMN CD11b/CD18 expression following post-traumatic ARDS. *J Surg Res* 1991; 50: 362-367.
33. Cocks RA, TYF Chan, TH Rainer. Leukocyte L-selectin is up-regulated after mechanical trauma in adults. *J Trauma* 1998; 45: 1-6.
34. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, et al. Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma* 1998; 44: 874-882.
35. Ertel W, Keel M, Infanger M, et al. Circulating mediators in serum of injured patients with septic complications inhibit neutrophil apoptosis through up-regulation of protein-tyrosine phosphorylation. *J Trauma* 1998; 44: 767-776.
36. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, et al. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenetic mechanism for multiple organ failure. *Trauma* 1995; 39: 411-417.
37. Howard RJ, Crain C, Franzini DA, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on pulmonary leukostasis and complement activation. *Arch Surg* 1988; 123: 1496-1501.
38. Keel M, Ecknauer E, Stocker R, et al. Different patterns of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma. *J Trauma* 1996; 40: 907-914.
39. Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997; 42: 446-455.
40. Roumen RMH, Hendriks Th, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock and severe blunt trauma: relation with subsequent ARDS and MOF. *Ann Surg* 1993; 218: 769-776.
41. Tanaka H, Sugimoto H, Yoshioka T, et al. Role of granulocyte elastase in tissue injury in patients with septic shock complicated by multiple-organ failure. *Ann Surg* 1991; 213: 81-85.
42. Nerlich ML, Seidel J, Regel G, et al. Klinische experimentelle Untersuchungen zum oxidativen Membranschaden nach schwerem Trauma. *Langenbeck's Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 1986: 217-222.
43. Roumen RMH, Hendriks Th, De Man BM, et al. Serum lipofuscin as a marker of ARDS and MOF. *Br J Surg* 1994; 81: 1300-1305.
44. Jansen MJ, Hendriks Th, Vogels MT, et al. Inflammatory cytokines in an experimental model for the multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1196-1202.
45. Abe Y, Sekiya S, Yamasita T, et al. Vascular hyperpermeability induced by tumor necrosis factor and its augmentation by IL-1 and IFN- γ is inhibited by selective depletion of neutrophils with a monoclonal antibody. *J Immunol* 1990; 145: 2902-2907.
46. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-474.
47. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995; 107: 1062-1072.
48. Cinat M, Waxman K, Vaziri ND, et al. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma. *J Trauma* 1995; 39: 112-118.
49. Tan LR, Waxman K, Scanell G, et al. Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor. *J Trauma* 1993; 34: 634-638.
50. Calvano SE, van der Poll T, Coyle SM, et al. Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis. *Arch Surg* 1996; 131: 434-437.
51. Suter PM, Suter S, Girardin E, et al. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin1, and elastase in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1016-1022.
52. Okusawa S, Gelfland JA, Ikejima T, et al. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81: 162-1172.
53. Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77: 110-117.
54. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1997; 224: 647-664.
55. Roumen RMH, van Meurs PA, Kuypers HJC, et al. Serum interleukin-6 and C reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 1992; 158: 541-544.
56. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, et al. The inflammatory profile of Interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172: 424-429.
57. Mimasaka S; Hashiyada M; Nata M; et al. Correlation between serum IL-6 levels and death: usefulness in diagnosis of "traumatic shock"? *Tohoku J Exp Med* 2001;193:319-24.
58. Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994; 36: 477-481.
59. Lucas CE, Ledgerwood AM, Rachwal WJ, et al. Colloid oncotic pressure and body water dynamics in septic and injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 927-933.
60. Mackersie RC, Christensen JM, Pitts LH, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation following intracranial injury. *J Trauma* 1983; 23: 968-975.
61. Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, et al. Multiple organ failure. Generalised autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
62. Nuytinck JKS, Offermans XJ, Kubat K, et al. Whole body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg* 1988; 23: 519-1524.

63. Pape H-C, Remmers D, Kleemann W, et al. Posttraumatic multiple organ failure—a report on clinical and autopsy findings. *Shock* 1994; 1: 228-234.
64. Rose S, Fiebrich M, Weber P, et al. Neutrophil activation after skeletal muscle ischemia in humans. *Shock* 1998; 9: 21-26.
65. Vedder NB, Fouty BW, Winn RK, et al. Role of neutrophils in generalized reperfusion injury associated with resuscitation from shock. *Surgery* 1989; 106: 509-516.
66. Rhee P; Morris J; Durham R; et al. Recombinant humanized monoclonal antibody against CD18 (rhuMab CD18) in traumatic hemorrhagic shock: results of a phase II clinical trial. Traumatic Shock Group. *J Trauma* 2000;49:611-9.
67. Meakins JL, Marshall JC. The gastrointestinal tract: the 'motor' of MOF. *Arch Surg* 1986; 121: 197-201.
68. Szalay L; Umar F; Khadem A; et al. Increased plasma D-lactate is associated with the severity of hemorrhagic/traumatic shock in rats *Shock* 2003 Sep;20(3):245-50.
69. Nieuwenhuijzen GAP, Deitch E, Goris RJA. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg* 1996; 162: 259-273.
70. Roumen RMH, Hendriks T, Wevers RA, et al. Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased, without relation to septic complications. *Arch Surg* 1993; 128: 453-457.
71. Deitch EA, Xu D, Franko L, et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Shock* 1994; 1: 141-146.
72. Davidson MT, Deitch EA, Lu Q, et al. Trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph induces endothelial apoptosis that involves both caspase-dependent and caspase-independent mechanisms. *Ann Surg*. 2004;240:123-31.
73. Xu DZ, Lu Q, Adams CA, et al. Trauma-hemorrhagic shock-induced up-regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation. *Crit Care Med*. 2004;32:760-5.
74. Sun GB; Huang ZH; Li Z; et al. Study on the relationship between changes of adrenomedullin in plasma and vascular resistance during traumatic shock in rats *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2003;15:751-3.
75. Chaudry IH, Samy TS, Schwacha MG, et al. Endocrine targets in experimental shock. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S118-25.
76. Remmers D, Dwenger A, Grotz M, et al. Attenuation of multiple organ dysfunction in a chronic sheep model by the 21-aminosteroid U74389G. *J Surg Res*. 1996;62:278-83.
77. Schurr MJ, Fabian TC, Croce MA, et al. Dehydroepiandrosterone, an endogenous immune modulator, after traumatic shock. *Shock*. 1997;7:55-9.
78. Yokoyama Y, Toth B, Kitchens WC, et al. Estradiol's effect on portal response to endothelin-1 after trauma-hemorrhage. *J Surg Res*. 2004;121:25-30.
79. Storgaard M, Rasmussen K, Ebskov B. Traumatisk rhabdomyolyse. *Patofysiologi og behandling*. *Ugeskr Laeger*. 1998 9;160:987-90.
80. Nespoli A, Corso V, Mattarel D, et al. The management of shock and local injury in traumatic rhabdomyolysis. *Minerva Anestesiol*. 1999;65:256-62.
81. Malinoski DJ, Slater MS, Mullins RJ. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin*. 2004;20:171-92.
82. Armstead VE; Minchenko AG; Scalla R; et al. Pulmonary tissue factor mRNA expression during murine traumatic shock: effect of P-selectin blockade. *Shock* 2001;15:323-6.
83. Schlag G; Redl HR; Till GO; et al. Anti-L-selectin antibody treatment of hemorrhagic-traumatic shock in baboons. *Crit Care Med* 1999; 27:1900-7.
84. Hayward R, Lefer AM. L-arginine attenuates endothelial dysfunction and prolongs survival in rats subjected to traumatic shock. *Endothelium*. 1998;6:71-9.
85. Huang ZH; Lin HW; Li Z; et al. L-arginine decreases P-selectin expression in traumatic shock *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003;23:777-80.
86. de Carvalho H, Matos JA, Bouskela E, et al. Vascular permeability increase and plasma volume loss induced by endotoxin was attenuated by hypertonic saline with or without dextrose. *Shock*. 1999; 12:75-80.
87. Rotstein OD. Novel strategies for immunomodulation after trauma: revisiting hypertonic saline as a resuscitation strategy for hemorrhagic shock. *J Trauma* 2000;49:580-3.
88. Pascual JL, Khwaja KA, Chaudhury P, et al. Hypertonic saline and the microcirculation. *J Trauma* 2003;54(5 Suppl):S133-40.