

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,
Martinistraße 52, 20249 Hamburg
Universität Hamburg
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. C. Weiller

**D-Dimere, Gerinnungsparameter und klinisch-apparative Befunde
als Prädiktoren nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma**

Promotion

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ingmar Wellach
aus Hamburg
Hamburg, 2004

| Inhaltsverzeichnis | Seite |
|--|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis | |
| <u>1. Einleitung und Problemstellung</u> | 5 |
| 1.1 Bedeutung und Epidemiologie des Schädel-Hirn-Traumas (SHT) | 5 |
| 1.2 Definition und Prognose | 5 |
| 1.3 Pathophysiologie | 5 |
| 1.4 Problemstellung | 6 |
| 1.5 Diagnostik | 6 |
| 1.5.1 Glasgow Coma Scale (GCS) | 7 |
| 1.5.2 Cerebrale Computertomographie (CCT) | 7 |
| 1.5.3 Evozierte Potentiale (EP) | 8 |
| 1.6 Prädiktoren und Prognosestellung | 8 |
| 1.7 Posttraumatische Blutgerinnungsstörungen | 10 |
| 1.8 Studienziel | 11 |
| <u>2. Krankengut und Methodik</u> | 12 |
| <u>2.1 Patienten</u> | 12 |
| <u>2.2 Methoden</u> | 13 |
| 2.2.1 Erhebung der Daten | 13 |
| 2.3 Auswertung der Ergebnisse | 14 |
| 2.3.1 Demographische und klinische Daten | 14 |
| 2.3.2 Cerebrale Computertomographie (CCT) | 15 |
| 2.3.3 Blutgerinnungsdiagnostik | 16 |
| 2.3.3.1 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) | 18 |
| 2.3.4 Blutgerinnungstherapie | 18 |
| 2.3.5 Neurochirurgische Diagnostik und Therapie | 19 |
| 2.3.6 Elektrophysiologische Diagnostik | 19 |
| 2.3.6.1 Somatosensibel evozierte Potentiale (Medianus-SEP) | 19 |
| 2.3.7 Outcome (Behandlungsergebnis) | 20 |
| <u>2.3 Fallbeispiele</u> | 21 |
| <u>3. Ergebnisse</u> | 23 |
| <u>3.1 Allgemeiner Teil / Klinische Daten</u> | 23 |
| 3.1.1 Demographische Daten | 23 |
| 3.1.2 Klinische Daten | 23 |
| 3.1.2.1 Initialer neurologischer Score (GCS-Werte) | 23 |
| 3.1.2.2 Behandlungsergebnis (Outcome) | 24 |
| <u>3.2 Allgemeiner Teil / Apparative Diagnostik</u> | 25 |
| 3.2.1 Hirndruckmessung (ICP) | 25 |
| 3.2.2 Cerebrale Computertomographie (CCT) | 26 |
| 3.2.2.1 CCT-Befunde | 26 |
| 3.2.2.2 CCT-Kategorisierung | 27 |
| 3.2.2.3 Verlauf der cerebralen Computertomographie-Befunde (CCT) | 27 |
| 3.2.2.4 Hirndruckzeichen (computertomographisch) | 28 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.2.3 | Evozierte Potentiale | 28 |
| 3.2.3.1 | Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) | 28 |
| 3.2.4 | Blutgerinnungsbefunde | 28 |
| 3.2.4.1 | Graphische Darstellung der einzelnen Gerinnungsparameter | 29 |
| 3.2.4.2 | D-Dimere | 29 |
| 3.3. | <u>Spezieller Teil</u> | 30 |
| 3.3.1.1 | Initialer Coma Scale Score (GCS) versus Outcome | 30 |
| 3.3.1.2 | Bester Coma Scale Score (GCS) versus Outcome | 32 |
| 3.3.2 | Radiologische Befunde versus Outcome | 33 |
| 3.3.2.1 | CCT-Befundkontrolle (Zweituntersuchung) versus Outcome | 34 |
| 3.3.3 | Therapie der Blutgerinnungsstörungen versus Outcome | 35 |
| 3.3.4 | Trepanation versus Outcome | 35 |
| 3.3.5 | Hirndruckwerte versus Outcome | 35 |
| 3.3.6 | Medianus-SEP versus Outcome | 36 |
| 3.3.7 | Blutgerinnungsanalytik versus Outcome | 37 |
| 3.3.7.1 | D-Dimere versus Outcome | 37 |
| 3.3.7.2 | Fibrinogen-Serumkonzentration versus Outcome | 40 |
| 3.3.7.3 | Thrombinzeit versus Outcome | 42 |
| 3.3.7.4 | Übrige Gerinnungsparameter versus Outcome | 43 |
| 3.3.7.5 | Vorliegen einer DIC versus Outcome | 43 |
| 3.3.8 | Tabellarische Darstellung der Testverfahren der übrigen Werte | 44 |
| 3.4 | Korrelation der klinischen Variablen und der Blutgerinnungsparameter | 45 |
| 3.4.1 | GCS (initialer Score) und D-Dimere | 45 |
| 3.4.2 | GCS (bester Score der ersten 24 h) und D-Dimere | 46 |
| 3.4.3 | Variablen der apparativen Diagnostik und Blutgerinnungsparameter | 46 |
| 3.4.3.1 | SEP und D-Dimere | 46 |
| 3.5. | <u>Subgruppenanalyse</u> | 47 |
| 3.6. | <u>Logistische Regressionsanalyse</u> | 50 |
| 3.6.1 | Regressionsanalyse der Variablen Alter, bester GCS und SEP-Befund | 50 |
| 3.6.2 | Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, bester GCS, D-Dimere, SEP-Befund und neurochirurgische Therapie | 51 |
| 3.6.3 | Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, Fibrinogen-Serumkonzentration, Hirndruckzeichen im CCT und ICP | 52 |
| 3.6.4 | Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, DIC-Score, maximale Erhöhung der D-Dimere (>8,0µg/ml) und Thrombinzeit | 53 |
| 3.7 | Beurteilung der Variable D-Dimere in der Regressionsanalyse | 54 |
| 3.7.1 | Regressionsanalyse der Standardgerinnungsparameter | 55 |
| 3.8 | <u>Zusammenfassung der Regressionanalyse</u> | 55 |
| 4. | <u>Diskussion</u> | 57 |
| 4.1 | Demographische Daten | 57 |
| 4.2 | Posttraumatische Blutgerinnungsstörungen | 57 |
| 4.2.1 | Blutgerinnungsbefunde als Prädiktoren | 61 |
| 4.3 | Klinische Befunde (Initialer GCS und bester GCS der ersten 24 h) | 64 |
| 4.4 | Radiologische Befunde (Initiales CCT und Verlaufskontrolle) | 66 |
| 4.5 | Hirndruckmessung | 69 |
| 4.6 | Elektrophysiologische Befunde | 70 |
| 4.7 | Therapie | 72 |

| | | |
|-----------|-------------------------------|----|
| 5. | <u>Zusammenfassung</u> | 74 |
| 6. | <u>Literatur</u> | 76 |
| 7. | <u>Anhang</u> | 84 |
| | <u>Danksagung</u> | 91 |
| | <u>Lebenslauf</u> | 92 |
| | <u>Erklärung</u> | 93 |

1. Einleitung

1.1 Bedeutung und Epidemiologie des Schädel-Hirn-Traumas (SHT)

Das schwere SHT stellt bei jungen Erwachsenen die häufigste Todesursache dar (1, Bundesamt für Statistik). Überlebende sind zu einem hohen Anteil stark behindert (84). Sie benötigen eine intensive Akutbehandlung sowie langwierige Rehabilitationsmaßnahmen (3). Schädel-Hirnverletzungen sind häufig (81, 82, 83). Bei einer Prävalenz von 100-150 pro 100.000 Einwohner beträgt die Inzidenz etwa 340 pro 100.000 Einwohner (1, 2).

1.2 Definition und Prognose

Definiert als traumatische Beeinträchtigung von Hirnstrukturen durch physikalische Kräfte mit einer Störung des Bewusstseins und einer nachfolgenden Beeinträchtigung körperlicher Funktionen und kognitiver Fähigkeiten sowie von Verhaltens- und Empfindungsstörungen (7) ist die Prognose des SHT unverändert ungünstig (11,12).

Nahezu die Hälfte dieser Patienten sterben in den ersten 6 Monaten und knapp ein Drittel hat unterschiedlich ausgeprägte Behinderungen. Nur etwa 20 % erreichen nach Behandlungsende ihre prämorbiditen Fähigkeiten wieder (8).

1.3 Pathophysiologie

Neben den primären Hirnverletzungen als Folge der initialen mechanischen Gewalteinwirkung auf Schädel und Gehirn sind es häufig die sekundären und damit behandelbaren systemischen und lokalen Traumafolgen (systemisch: Hypoxie, Schock (69) und Gerinnungsstörungen; lokal: Hirnödem, Kompression durch raumfordernde Kontusionen

oder Blutungen), die zu einem schlechten Behandlungsergebnis (Outcome) führen (9, 10). Auf zellulärer Ebene führt das physikalische Trauma zu einer Kaskade von pathophysiologischen Vorgängen, die über ein Hirnödem zu einer globalen cerebralen Ischämie und damit zum Hirntod führen können (9).

1.4 Problemstellung

Aufgrund der medizinischen und sozioökonomischen Konsequenzen ist die Entwicklung von Methoden wichtig, die das Ausmaß der Hirnschädigung frühzeitig objektivierbar machen, die Behandlungsstrategie lenken, die Progredienz anzeigen und zuverlässig das Outcome vorhersagen (11). Diese Arbeit hat das Ziel einer Überprüfung der prognostischen Aussagekraft leicht in der klinischen Versorgung zu erhebender Befunde unter Berücksichtigung der Standardverfahren und der Parameter der Blutgerinnung.

1.5 Diagnostik

Verschiedene klinische und apparative diagnostische Methoden werden routinemäßig in der Akutversorgung kopfverletzter Patienten eingesetzt. Die erste Einschätzung des und die Prognosestellung beim Patienten mit schwerem SHT basieren in der Regel auf den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und der cerebralen Computertomographie (CCT) (13). Das Elektroenzephalogramm (EEG) dient der Erfassung früher posttraumatischer epileptischer Ereignisse und wird in der Hirntod- sowie Komadiagnostik eingesetzt (29). Das EEG erfasst in der Akutphase des SHT die Sedierungstiefe der Narkose, ist aber vor allem durch den Einfluss sedierender Medikamente für prognostische Fragestellungen wenig geeignet (34) und soll deshalb in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden. Die akustisch und somatosensibel evozierten Potentiale (AEP, SEP) werden in der

Beurteilung des komatösen Patienten erfolgreich verwendet (24). Die in der Folge genannten Verfahren haben sich in der Diagnostik sowie bei der Prognosestellung des Schädel-Hirn-Verletzten bewährt und stellen in der vorliegenden Arbeit einen wichtigen Bezugspunkt in der prognostischen Beurteilung der Blutgerinnungsparameter dar.

1.5.1 Glasgow Coma Scale (GCS)

Wichtigstes Kriterium der neurologischen Untersuchung ist die genaue Erfassung der Bewusstseinslage und möglicher Hirndruckzeichen. Das Ausmaß der neurologischen Defizite gibt einen Hinweis auf den Umfang der cerebralen Schädigung (14, 15, 19). Aus methodischen Gründen hat sich zur klinisch-neurologischen Einschätzung die Glasgow Coma Scale (GCS) bewährt (12, 14, 16, 17, 43). Sie gilt als Maß der Bewusstseinsstörung (19) und definiert darüber den Schweregrad der Hirnverletzung.

1.5.2 Cerebrale Computertomographie (CCT)

Die CCT bildet röntgenologisch die relevanten strukturellen Folgen (Mittellinienverlagerung, Kompression der basalen Zisternen, entlastungswürdige Raumforderungen) des SHT ab und weist über die Darstellung raumfordernder Läsionen gegebenenfalls auf die Notwendigkeit neurochirurgischer Therapieverfahren hin (18). Wegen des dynamischen Krankheitsverlaufes sind allerdings Verlaufskontrollen notwendig (19). Knapp ein Fünftel der Patienten entwickeln raumfordernde Läsionen erst im weiteren Verlauf (20). Besonders fronto-basale und infratentorielle Läsionen bildet die Kernspintomographie besser ab (54).

1.5.3 Evozierte Potentiale (EP)

Zur Verlaufskontrolle und Beurteilung komatöser und sedierter Patienten eignet sich die Untersuchung evozierter Potentiale (EP) (21, 24, 25, 68, 69). Als Funktionsparameter der cerebralen Integrität liefern sie diagnostische und prognostische Hinweise. Für prognostische Fragestellungen unterscheidet man bei somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) zwischen ein- oder beidseitigen Veränderungen der corticalen Reizantworten bis hin zum Verlust des corticalen Primärkomplexes (12, 27, 28).

1.6 Prädiktoren und Prognosestellung

Um eine möglichst zuverlässige prognostische Beurteilung des Patienten durchführen zu können, wurden bereits unterschiedliche klinische und apparative diagnostische Methoden bezüglich ihrer Beziehung zum Outcome untersucht (12, 19, 20, 24, 25, 27, 28, 42, 43, 55, 59, 60, 67, 68, 76). Diese Verfahren weisen neben ihrem Nutzen in der klinischen Anwendung auch unterschiedliche methodische Schwächen auf (34).

Im Allgemeinen wird die Prognose des Patienten wesentlich durch das Ausmaß der primären Hirnverletzung und die Ausprägung der sekundären Hirnschädigung (traumaabhängige Faktoren) bestimmt (8, 19,30). Hinzu kommen medizinische Komplikationen, der prämorbid Gesundheitszustand und das Alter des Patienten (traumaunabhängige Faktoren) (31).

Die CCT gilt als Standardverfahren in der Diagnostik kopfverletzter Patienten mit prognostischer Relevanz (18, 19). Das Ausmaß der traumatischen Hirnfunktionsstörung wird jedoch insbesondere in der Frühphase nicht genau genug erfasst, da sich Kontusionsherde erst im Verlauf ausreichend verlässlich demarkieren (20, 49). Die Beurteilung des CCT allein erbringt eine wesentlich ungenauere Prognose als die Erhebung des klinisch-neurologischen Befundes (24).

Die GCS hat als ein klinisches Maß für die Schwere des Traumas eine wichtige diagnostische und prognostische Bedeutung. Der prädiktive Wert ist allgemein anerkannt und wird durch eine Vielzahl von Studien gestützt (12, 14, 15, 16, 17, 25, 42, 43). Die Aussagekraft der GCS kann allerdings durch die Gabe von Sedativa und Muskelrelaxantien bei beatmungspflichtigen Patienten bzw. durch die Verabreichung von Barbituraten zur Senkung des Hirnstoffwechsels begrenzt werden (25). Da etwa 80 % der Patienten bei Aufnahme intubiert und analgosediert sind, bleibt der am Unfallort erhobene GCS die einzige Information über die posttraumatische Bewusstseinslage des Patienten (19, 24, 64). Eine instabile cardiorespiratorische Situation sowie eine Alkoholintoxikation erschweren die verlässliche Beurteilung der Bewusstseinslage zusätzlich und limitieren die Möglichkeiten der klinisch-neurologischen Untersuchung mitunter erheblich (20). Bei dieser Konstellation besteht die Gefahr falsch-pessimistischer Prognosen. Apparative Methoden können in diesem Fall die Zuverlässigkeit der Einschätzung verbessern (25, 28).

Insbesondere die EP werden dann zusätzlich in die Diagnose- und Prognosestellung schwer schädel-hirnverletzter, vor allem sedierter Patienten einbezogen. Die Zuverlässigkeit der EP und die gute Korrelation zum klinischen Verlauf ist nachgewiesen (12, 22, 23, 25, 24, 27, 28, 33, 34, 66, 67, 68, 76) und macht sie zum wesentlichen Parameter der Prognosefindung (33). Von den elektrophysiologischen Methoden haben die SEP in der Intensivneurologie den größten Stellenwert. Sie sind jedoch technisch und zeitlich mit Aufwand verbunden und oft nur an Krankenhäusern mit neurologischen oder neurochirurgischen Abteilungen durchführbar. Auch andere Verfahren des cerebralen Monitorings (56) sowie biochemische Marker (Protein S-100; neuronenspezifische Enolase) sind zum Teil auf ihre prognostische Aussagekraft nach schwerem SHT untersucht worden (35, 36).

1.7 Posttraumatische Blutgerinnungsstörungen

Obwohl ihre Inzidenz bisher nur unzureichend definiert wurde (42), ist bekannt, dass Blutgerinnungsstörungen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) nach stumpfen Schädel-Hirn-Verletzungen auftreten können (44). Durch den Kontakt von Blutprodukten mit mechanisch freigelegten Gewebestrukturen wird die Gerinnungskaskade (Hämostase) aktiviert (46).

Die Fibrinolyse folgt der Hämostase bzw. befindet sich mit ihr unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht. Sie endet mit der Spaltung des Fibrins durch Plasmin. Die kleinsten Bruchstücke des Fibrins sind die Fibrinspaltprodukte (FSP), vor allem die D-Dimere. Ihr Nachweis ist ein sicherer Indikator fibrinolytischer Aktivität im Plasma (45). Sie können mittels monoklonaler Antikörper semiquantitativ bestimmt werden.

Die Verbrauchskoagulopathie (syn. disseminierte intravasale Gerinnung, DIC) gehört zu den erworbenen Gerinnungsstörungen. Sie ist charakterisiert durch einen vermehrten Umsatz plasmatischer Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Zusätzlich finden sich erhöhte Konzentrationen von löslichen Fibrinmonomeren (FSP, D-Dimere) als Zeichen einer reaktiven Fibrinolyse.

Die laborchemische Diagnose der DIC erfolgt durch den Nachweis erhöhter Konzentrationen der fibrinspezifischen Spaltprodukte (FSP, v.a. D-Dimere) sowie durch die klinischen und laborchemischen Symptome eines „Verbrauchs“ (Blutungen, Verminderung von Thrombozyten, Fibrinogen, AT III und Faktor V). Auslösemechanismen der DIC können unter anderem Endotoxine, Endothelschäden, proteolytische Enzyme und eine durch Traumen hervorgerufene prokoagulatorische Aktivität (z.B. Gewebsthromboplastin) sein (37).

Da das Gehirn reich an Thromboplastin ist, ist grundsätzlich mit einer traumatisch bedingten Gerinnungsaktivierung beim isolierten SHT zu rechnen. Der Zusammenhang zwischen einem

cerebralen Trauma und nachfolgenden Gerinnungsstörungen wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert (43, 47, 48).

Neben dem möglicherweise prognostischen Wert der Gerinnungsanalytik gibt es Hinweise darauf, dass die DIC zum vital limitierenden Faktor werden kann (46). Auch aus diesem Grund ist eine Früherkennung posttraumatischer Gerinnungsstörungen von Bedeutung (39).

Ob ein zusätzlicher Nutzen bei prognostischen Fragestellungen durch die Einbeziehung der Gerinnungsparameter besteht, soll die vorliegende Arbeit untersuchen.

1.8 Studienziel

Bisherige Arbeiten haben sich isoliert mit der Bedeutung von posttraumatischen Gerinnungsstörungen für die Prognose bzw. mit dem qualitativen Vergleich unterschiedlicher klinischer und apparativer Prädiktoren befasst. Wenig untersucht ist aber weiterhin der Stellenwert der Gerinnungsbefunde – insbesondere der D-Dimere - im Vergleich zu den gebräuchlichen Parametern, die bisher der klinischen und prognostischen Einschätzung schwer kopfverletzter Patienten dienen. Die vorliegende Arbeit soll beantworten,

- ob und welche Gerinnungsstörungen nach einem SHT auftreten,
- ob und welche Gerinnungsbefunde eine zuverlässige Aussage über den Umfang der traumatischen Schädigung cerebraler Strukturen ermöglichen, d.h., ob die Gerinnungsbefunde mit dem klinisch-neurologischen Zustand der Patienten korrelieren,
- welche der üblicherweise nach einem SHT durchgeführten diagnostischen Maßnahmen einen statistisch signifikanten Bezug zum Behandlungsergebnis haben und
- ob ein Zusammenhang zwischen den Gerinnungsbefunden und den in der Prognosestellung etablierten diagnostischen Methoden in Bezug zum Behandlungsergebnis besteht.

2. Krankengut und Methodik

2.1 Patienten

In einem Zeitraum von zwei Jahren (1996 und 1997) wurden auf der Intensivstation der Neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Eppendorf 76 Patienten mit Schädel-Hirnverletzungen intensivmedizinisch behandelt. Aus den entsprechenden Krankenakten wurde eine statistische Untersuchung der dokumentierten Daten retrospektiv durchgeführt. Nach zuvor definierten Kriterien wurden die Patientendaten bei der anschließenden statistischen Analyse ein- oder ausgeschlossen.

Das Einschlusskriterium war:

- isoliertes offenes oder geschlossenes Schädel-Hirn-Trauma

Die Ausschlusskriterien lauteten:

- bekannte Gerinnungsstörung in der Anamnese
- Dauerbehandlung mit Antikoagulantien
- Sepsis
- Polytrauma
- nachgewiesene Thrombose
- Zustand nach Reanimation, Schock
- erfüllte Kriterien des Hirntodes.

Ausgeschlossen wurden 4 Patienten wegen eines Polytraumas und 12 Patienten, bei denen die Patientenunterlagen unvollständig waren.

Die Daten von insgesamt 60 Patienten standen nach Erfüllung der oben genannten Einschlusskriterien für die weitere Auswertung zur Verfügung.

2.2 Methoden

2.2.1 Erhebung der Daten

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven, offenen, unkontrollierten Studie anhand der Krankengeschichten aus dem Archiv des Universitätskrankenhauses Eppendorf ermittelt. Die Daten und Informationen zu den folgenden Punkten wurden aus den Krankenakten entnommen:

- demographische Daten: Patientenidentifikation, Alter, Geschlecht
- Diagnosen und Art sowie Grad der Schädel-Hirnverletzung
- Hinweise auf eine Alkoholintoxikation in der Aufnahmesituation
- initialer Glasgow Coma Scale Score
- bester Glasgow Coma Scale Score innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme
- initialer CCT-Befund
- CCT-Zweituntersuchung
- erster Gerinnungsstatus und Gerinnungsverlauf
- Gabe von gerinnungsaktiven Substanzen
- neurochirurgische Therapie (z.B. Hämatomentlastung, Anlage einer Hirndrucksonde)
- invasive Hirndruckmessung
- konservative Hirndrucktherapie
- evozierte Potentiale (Medianus-SEP)
- Glasgow Outcome Score (innerhalb 6 Wochen nach Trauma).

2.3 Auswertung der Ergebnisse

2.3.1 Demographische und klinische Daten

Die demographischen Daten wurden der jeweiligen Krankenakte entnommen. Im Anschluss wurde im Rahmen der statistischen Auswertung das Durchschnittsalter ermittelt und das geschlechtsspezifische Verhältnis berechnet.

Alle Daten wurden retrospektiv erfasst und beziehen sich daher auf verschiedene Untersuchungszeitpunkte.

Der initiale Glasgow Coma Scale Score, in üblicher Weise durch den erstversorgenden Notarzt dokumentiert, wurde dem Notarzteinsatzprotokoll entnommen.

Der beste Glasgow Coma Scale Score innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme wurde der stündlich durchgeführten Dokumentation dieses Parameters in den Protokollen der Intensivstation entnommen. Im Anschluss wurden die Patienten anhand des jeweiligen GCS-Wertes (primärer und bester Wert der ersten 24 Stunden) dem Schweregrad des Schädel-Hirn-Traumas entsprechend einer der folgenden Gruppen zugeordnet:

GCS 3-8 = Schweres SHT, GCS 9-13 = mittelschweres SHT, GCS 14-15 = leichtes SHT.

Die jeweiligen GCS-Werte wurden anschließend in der statistischen Analyse ausgewertet (Häufigkeit des Auftretens, Mittelwert, Median) und in Beziehung zu den anderen diagnostischen Parametern sowie zum Outcome gesetzt (siehe auch statistische Auswertung, Kapitel 3.3). Der Schweregrad der Verletzung wurde ebenfalls in Beziehung zu den oben genannten Parametern gesetzt und statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurden der klinisch-neurologische Aufnahmebefund sowie der pupillomotorische Status aus den Unterlagen entnommen. Aus konzeptionellen Gründen erfolgte die statistische Analyse des klinischen Befundes jedoch ausschließlich anhand der GCS-Werte.

2.3.2 Cerebrale Computertomographie (CCT)

Für jeden der genannten Patienten liegen die nach Ankunft in der Notaufnahme durchgeführte cerebrale Computertomographie (CCT) sowie mindestens eine Kontrolluntersuchung vor. Die initiale Untersuchung wurde mit einem Somatom S (Firma Siemens, Erlangen) in der Radiologischen Klinik des UKE, zum Teil auch in der Neuroradiologischen Klinik des UKE durchgeführt. Die Kontrolluntersuchung erfolgte bei den bis zum Herbst 1996 untersuchten Patienten mittels eines Somatoms High Q und ab Herbst 1996 mittels eines Somatoms Plus 4 (Firma Siemens, Erlangen). Das Ergebnis dieser Untersuchung wurde zur retrospektiven Beurteilung der traumatischen Hirnläsionen dokumentiert (radiologische Diagnose). Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit wurden die Befunde in Anlehnung an die Vorgehensweise von Narayan et al. (25) und van der Sande et al. (52) jeweils in eine der folgenden sechs Kategorien graduiert:

| | |
|-------------------------------|---|
| • unauffällig | • Hyperdensität intracerebral |
| • Hypodensität intracerebral | • Hyperdensität intra- und extracerebral |
| • Hyperdensität extracerebral | • Hirndruckzeichen (Hirnödem, Mittellinienverlagerung, Kompression der basalen Zisternen) |

Um den CCT-Befund qualitativ vergleichend bewerten zu können, wurde aus dieser Unterteilung in Anlehnung an die von Marshall (26) sowie Artru (55) empfohlene Vorgehensweise zusätzlich folgende Einteilung in fünf Kategorien vorgenommen:

| | |
|----------------------------------|--|
| • CCT unauffällig | • Diffus-raumfordernde Läsionen (geringgradige Mittellinienverlagerung <5mm) |
| • Fokale Läsion | • Hirndruckzeichen (komprimierte basale Cisternen Mittellinienverlagerung >5mm), |
| • Diffuse Läsionen (Kontusionen) | |

Die Häufigkeit des Auftretens der unterschiedlichen Verletzungsmuster wurde ermittelt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Mehrfachverletzungen bei den SHT-Patienten häufig sind.

Abschließend wurde erfasst und dichotomisiert, ob computertomographisch Hirndruckzeichen vorhanden sind. Hirndruckzeichen lagen definitionsgemäß bei einer Mittellinienverlagerung \geq 5 mm und bei komprimierten basalen Cisternen vor.

Die nachfolgenden cerebralen Computertomographien -in der Regel bei konservativem Vorgehen und fehlenden klinischen Anzeichen einer Zustandsverschlechterung nach etwa sechs Stunden, bei neurochirurgischer Intervention postoperativ- wurden bezüglich der Progredienz oder Regredienz gegenüber den bestehenden Befunden bewertet. Hierbei wurde retrospektiv geprüft, ob der jeweilige Untersucher gegenüber der Voruntersuchung eine Verbesserung oder Verschlechterung festgestellt hatte (z.B. Zu- bzw. Abnahme der lokalen Raumforderung, des Blutvolumens, der Mittellinienverlagerung oder der Kompression der basalen Cisternen). Die Anzahl und Häufigkeit der Patienten mit progredienten bzw. regredienten Befunden wurde ermittelt.

2.3.3 Blutgerinnungsdiagnostik

Herangezogen für die Analyse wurde die erste durchgeführte Labordiagnostik nach der stationären Aufnahme. Ergebnisse von Nachuntersuchungen aus den Folgetagen liegen vor.

Aus dem Blutbild und dem Gerinnungsstatus wurden folgende Parameter ausgewertet:

- PTT (partielle Thromboplastinzeit) (Normbereich: 25-47 Sekunden)
- Quick (Normbereich: 70-130 %)
- TZ (Thrombinzeit) (Normbereich: 12-20 Sekunden)
- Fibrinogen (Normbereich: 150-450 mg/dl)
- AT (Antithrombin) III (Normbereich: 70-140 %)
- RZ (Reptilasezeit) (Normbereich: 18-22 Sekunden)
- D-Dimere (Normbereich: $< 0,5 \mu\text{g/ml}$)
- Thrombozytenzahl (Normbereich: 150-350 /nl)

Die Werte wurden im Labor für Hämostaseologie und Gerinnungsdiagnostik sowie im Labor für klinische Chemie im Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf gemessen.

Die Bestimmung der D-Dimere wurde durch einen Immunoassay (Firma NycoCard) zur Bestimmung von spezifischen Fibrinspaltprodukten im Plasma mittels einer Farbreferenzkarte durchgeführt (fünf Farbzonen: 0,3 mg/l; 1 mg/l; 2 mg/l; 4 mg/l; 8 mg/l = $\mu\text{g/ml}$).

Zur statistischen Auswertung wurden oberer und unterer Grenzwert, Spannweite, Mittelwerte und Median ermittelt. Die Gerinnungsdiagnostik der Patienten wurde auf Abweichungen vom Referenzbereich für jeden der oben genannten Werte untersucht. Für die D-Dimere wurde zur Verbesserung der Trennschärfe ein eindeutig pathologischer Wert ab einer Erhöhung $>2,0 \mu\text{g/ml}$ festgelegt. Die Patienten wurden zunächst dahingehend dichotomisiert, ob eine Erhöhung über $2,0 \mu\text{g/ml}$ vorliegt oder nicht. Die deutlich pathologischen Befunde ($>2,0 \mu\text{g/ml}$) wurden dann für die statistische Auswertung nochmals unterteilt (Werte über $4 \mu\text{g/ml}$ bzw. $8 \mu\text{g/ml}$).

Die jeweiligen Befunde wurden schließlich in Beziehung zum Outcome (GOS), zu den klinischen Eingangsbefunden (initialer und bester GCS der ersten 24 Stunden) und zu den übrigen diagnostischen Parametern (CCT-Befund, evozierte Potentiale etc.) gesetzt.

2.3.3.1 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Die pathophysiologischen und laborchemischen Kriterien einer manifesten Verbrauchskoagulopathie oder disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) sind uneinheitlich definiert (40, 43).

Kaufmann geht vom Vorliegen einer DIC aus, wenn mindestens einer der Routineparameter der Blutgerinnung (Quick, PTT, TZ, Fibrinogen oder seine Abbauprodukte, Thrombozytenzahl) pathologisch ist. Hulka forderte zwei pathologische Blutgerinnungsparameter zum Nachweis einer DIC (44). Andere Autoren empfehlen Diagnosestandards je nach Ausprägung der messbaren Blutgerinnungsstörung und dem klinischen Zustand des Patienten (47) oder die Messung von Thrombozytenzahl, Fibrinogenserumkonzentration und Quickwert (46). Beweisend ist allerdings der Nachweis einer Hyperfibrinolyse mittels Messung der Fibrinolyseprodukte -unter anderem D-Dimere- (50, 52) neben den Zeichen eines „Verbrauchs“ (erniedrigtes Fibrinogen, AT-III-Mangel, Thrombopenie(37)).

In der vorliegenden Arbeit wird von einer DIC ausgegangen, wenn mindestens zwei der oben genannten Routineparameter pathologische Messwerte aufwiesen.

2.3.4 Blutgerinnungstherapie

Bei Vorliegen einer pathologischen Gerinnungssituation wurde eine entsprechende gerinnungswirksame Therapie durchgeführt. Diese wurde ebenfalls in der vorliegenden Untersuchung aufgeführt. Hierbei handelt es sich im Einzelnen um die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, „fresh-frozen“-Plasma (FFP), Aprotinin und die Gabe von Gerinnungsfaktoren (z.B. AT III, Faktor XIII).

2.3.5 Neurochirurgische Diagnostik und Therapie

Im Falle einer neurochirurgischen Intervention wurde innerhalb des Patientenkollektivs zwischen einer therapeutischen (Hämatomentlastung, Einlage einer Drainage) und einer diagnostischen (Hirndrucksonde, Firma Spiegelberg) Maßnahme differenziert. Bei den Patienten, die mit einer epiduralen Hirndrucksonde versorgt wurden, wurde der maximale Druckwert dokumentiert.

Das übrige Spektrum der konservativen Hirndrucktherapie (Beatmung, Hyperventilation, tiefe Sedierung, Gabe von Osmodiuretika und Katecholaminen) wurde nicht speziell berücksichtigt.

2.3.6 Elektrophysiologische Diagnostik

Die im jeweiligen stationären Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführte elektrophysiologische Diagnostik wurde dokumentiert. Hierbei handelt es sich vor allem um die somatosensibel evozierten Potentiale (M-SEP).

2.3.6.1 Somatosensibel evozierte Potentiale (Medianus-SEP)

Die Medianus-SEP wurden auf der Intensivstation mit einem 2-kanaligen Gerät (Neuro-Pack Sigma, Firma Nihon-Kohden) vom jeweils zuständigen Neurologen abgeleitet und ausgewertet. Der Befund wurde der Krankenakte entnommen. Die evozierten Potentiale wurden innerhalb der ersten drei Tage abgeleitet.

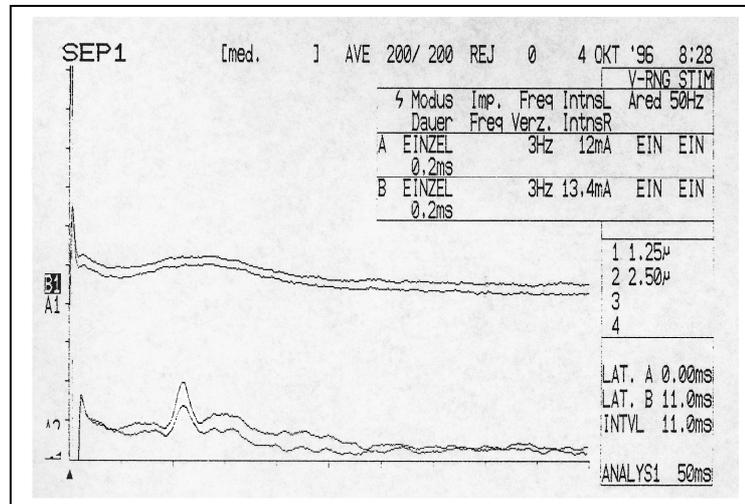
Als pathologisch wurde das SEP bewertet, wenn eine Latenzverzögerung, eine Amplitudenminderung bzw. ein erloschener kortikaler Primärkomplex vorlag (siehe Abb. 1). Berücksichtigt wurde außerdem, ob es sich um eine ein- oder beidseitige Pathologie handelt.

Die Gesamtheit der Befunde wurde trichotomisiert (unauffällig=0; einseitig pathologisch=1; beidseits pathologisch=2).

Beispiel 1

Corticale Ableitung
(N20)

Periphere Ableitung
(Erb)

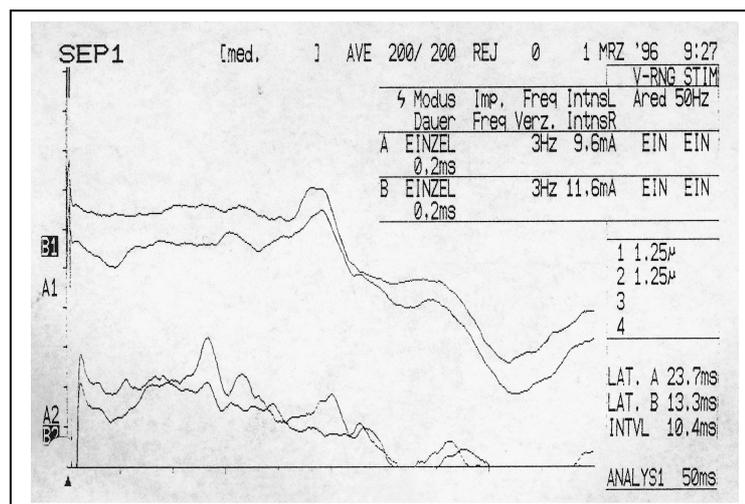


Patient 1

Beispiel 2

Corticale Ableitung
(N20)

Periphere Ableitung
(Erb)



Patient 2

Legende: Die Beispiele (1, oben) und (2, unten) zeigen exemplarische SEP-Befunde in Doppelregistrierung. Der Befund oben demonstriert einen unilateralen (rechtsseitigen) Verlust des corticalen Antwortpotentials (N20). Der Befund unten zeigt eine unilaterale (linksseitige) Latenzverzögerung. Beide Befunde wurden als pathologisch bewertet. Das Erb'sche Potential ist jeweils gut abgrenzbar (Ausschluss eines technischen Fehlers bei fehlendem N20-Potential) und gut reproduzierbar (n=200 Mittelungen).

2.3.7 Outcome (Behandlungsergebnis)

Das neurologische Behandlungsergebnis wurde mit Hilfe des Glasgow Outcome Scale Scores klassifiziert und in zwei Gruppen dichotomisiert. Zu Grunde gelegt wurde der bei

Krankenhausentlassung dokumentierte neurologische Befund (zwischen zwei und zwölf Wochen nach dem Trauma).

Entsprechend dem neurologischen Befund und den damit verbundenen Beeinträchtigungen wurden die Patienten nach dem Glasgow Outcome Scale Score in folgende fünf Subgruppen unterteilt:

- „good recovery“ (GR) = neurologisch unauffälliger Patient oder nicht beeinträchtigende neurologische Defizite.
- „moderately disabled“ (MD) = beeinträchtigende neurologische Defizite, Selbstversorgung aber möglich.
- „severely disabled“ (SD) = schwerwiegende neurologische Defizite, keine Selbstversorgung möglich.
- „vegetative State“ (V) = keine höheren kortikalen Funktionen vorhanden.
- „dead“ (D) = Tod.

Anschließend erfolgte die Dichotomisierung der Subgruppen „good recovery“ und „moderate disability“ in die Gruppe mit definitionsgemäß gutem Outcome („good outcome“) und der Subgruppen „severely disabled“, „vegetative state“ und „dead“ in die Gruppe mit schlechtem Outcome („bad outcome“).

2.4 Fallbeispiele

Diese Kasuistiken sollen das Spektrum der Erkrankungen darstellen und das Vorgehen näher illustrieren:

I.: Die 32 Jahre alte Patientin war am Aufnahme-tag in alkoholisiertem Zustand vom Motorrad gefallen. Der erstversorgende Notarzt fand die Patientin primär komatös mit einem Glasgow Coma Scale Score von 6 vor. Wegen einer Anisokorie (größere rechte Pupille) und einer ungezielten Beugeabwehr auf Schmerzreize erfolgte die Intubation noch am Unfallort.

In der ersten neurologischen Untersuchung bei Aufnahme war die Patientin intubiert, analgosediert, relaxiert und beatmet. Außer der zuvor bereits beobachteten Anisokorie und einer beidseitigen Pupillen-Areagibilität war sie neurologisch nicht weiter beurteilbar.

Die D-Dimere im initialen Notfalllabor betragen 0,7 µg/ml und waren am Folgetag rückläufig. Die cerebrale Computertomographie weckte den Verdacht auf ein schmales subdurales Hämatom rechts. Daraufhin erfolgte die Anlage einer epiduralen Hirndrucksonde, die im Verlauf unauffällige Druckwerte zeigte. In der elektrophysiologischen Diagnostik fanden sich bis auf einen Theta-Herd links temporal unauffällige Befunde.

Die CCT-Kontrolle nach 12 Stunden zeigte intrakraniell kein Hämatom. Daraufhin erfolgte ein zügiger Aufwachversuch und anschließend die Extubation. Im nachfolgenden Befund war die Patientin klinisch-neurologisch unauffällig.

Glasgow Outcome Scale: Erholung entsprechend "good recovery".

Diagnose: Verdacht auf leichtes diffus-axonales Trauma, Alkoholintoxikation.

II. Der 82 Jahre alte männliche Patient war am Aufnahmetag die Treppe hinunter gestürzt. Bei Ankunft des Notarztes war der Patient wach. Der initiale Glasgow Coma Scale Score betrug 11 Punkte. In der Aufnahmeuntersuchung war der Patient soporös und unruhig. Er zeigte eine seitengleich kräftige Motorik. Wegen einer weiteren Verschlechterung der Bewusstseinslage wurde der Patient intubiert.

Die D-Dimere im initialen Notfalllabor waren mit 8,0 µg/ml maximal erhöht und bildeten sich bei Kontrolle nur langsam zurück. Im cerebralen Computertogramm fanden sich multiple Kontusionsblutungen und ein subdurales Hämatom links fronto-parietal. Trotz Hämatomentlastung und gerinnungsaktiver Therapie zeigte sich eine Progredienz der Blutungen sowie der Hirndruckzeichen. Die Medianus-SEP waren wiederholt bilateral pathologisch. Es erfolgte die maximale konservative Hirndrucktherapie. Vier Wochen nach dem Unfall war der Patient noch tracheotomiert, wurde über eine PEG-Sonde ernährt und war lediglich in den Rollstuhl mobilisiert. Später konnte er mit Unterstützung stehen.

Glasgow Outcome Scale: Behandlungsergebnis entsprechend „severely disabled“.

Diagnose: Schweres geschlossenes Schädel-Hirntrauma.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeiner Teil / Klinische Daten

3.1.1 Demographische Daten

Es wurden 60 Patienten mit einem isolierten Schädel-Hirntrauma retrospektiv untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44,2 +/- 18,8 Jahre (Median 42 Jahre). Die Altersspanne lag zwischen 14 und 84 Jahren. Insgesamt waren 27 Patienten (45 %) unter 40 und 33 Patienten (55 %) über 40 Jahre alt. Von diesen Patienten waren 44 (73 %) männlich und 16 (27 %) weiblich (Verhältnis 2,75:1). Achtzehn Patienten (30 %) waren bei Aufnahme alkoholisiert, 42 Patienten (70 %) wurden als nicht alkoholisiert eingestuft.

3.1.2 Klinische Daten

Die klinischen Befunde -Glasgow Coma Scale Score (GCS)- werden nachfolgend dargestellt.

3.1.2.1 Initialer neurologischer Score (GCS-Werte)

Gemäß üblicher Einteilung hatten 31 Patienten (52 %) ein schweres, 23 Patienten (38 %) ein mittelschweres und 6 Patienten (10 %) ein leichtes SHT erlitten (vgl. Abb. 1, S. 24). Der mittlere GCS betrug 8,1 (SD 4,2; Median 7,5). Der mittlere beste GCS-Wert innerhalb der ersten 24 Stunden lag bei 9,6 (SD 4,5; Median 11,0).

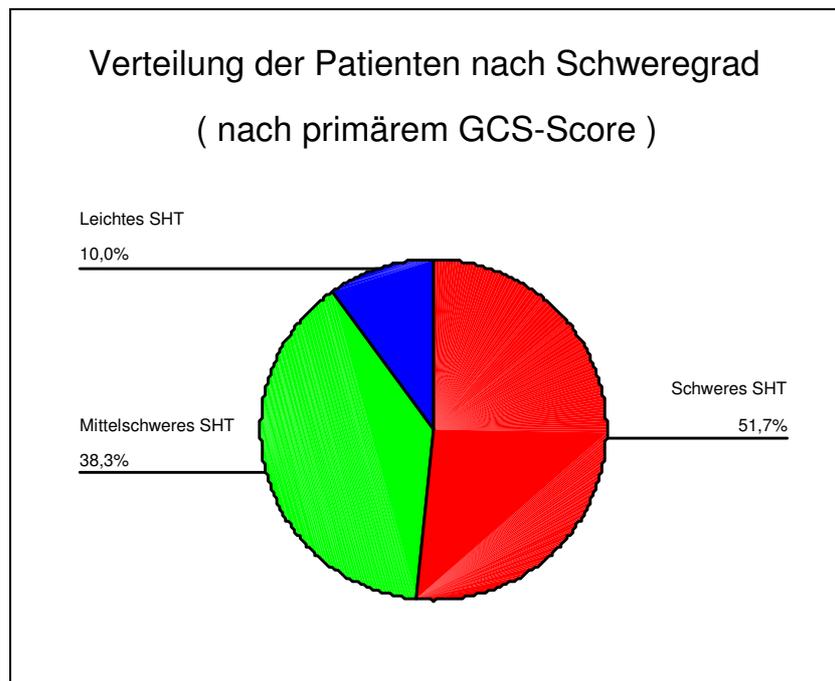


Abb.1: Verteilung der Verletzungsschweregrade bei n=60 Patienten. Dabei wird der Anteil der Patienten in der jeweiligen Subgruppe leichtes, mittelschweres und schweres Schädel-Hirntrauma (SHT) in Prozent angegeben.

3.1.2.2 Behandlungsergebnis (Outcome)

Bei 23 Patienten (38,3 %) wurde eine Restitutio ad integrum („good recovery“, GR) erreicht. Bei 8 Patienten (13,3 %) fanden sich leichte, aber nicht behindernde Defizite („moderate disability“, MD) und 9 Patienten (15 %) hatten schwere, behindernde Defizite („severe disability“, SD). Vier Patienten (6,7 %) verblieben im apallischen Syndrom („vegetative state“, VS). Sechzehn Patienten (26,7 %) verstarben an den Folgen des SHT („dead“, D) (vgl. Abb. 2, S. 25).

Damit ergab sich ein gutes Behandlungsergebnis bei 31 Patienten (51,7 %) und ein schlechtes Behandlungsergebnis bei 29 Patienten (48,3 %).

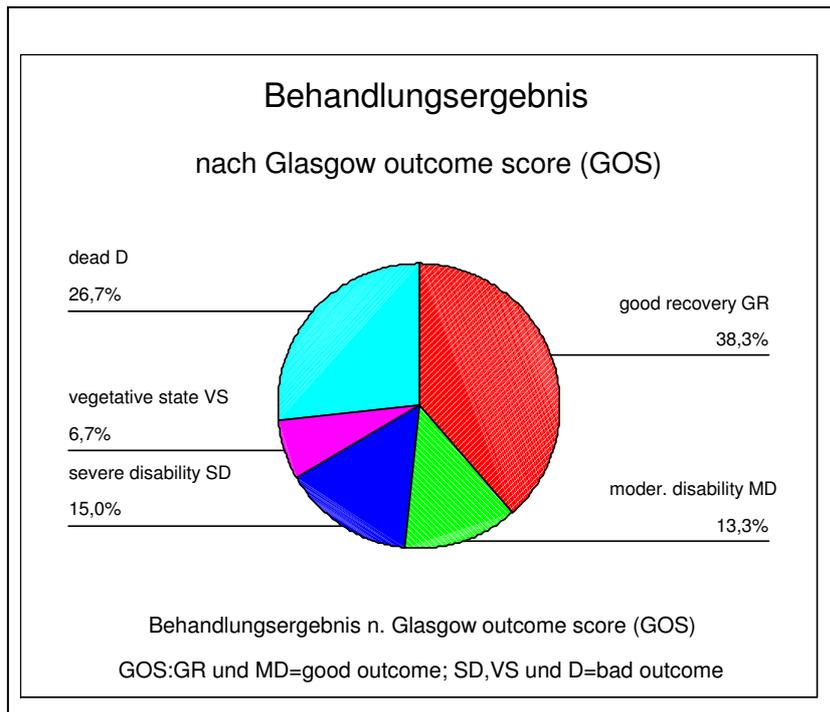


Abb. 2: Verteilung der Outcomegruppen (Behandlungsergebnis gemessen am Glasgow Outcome Score, GOS) innerhalb des Patientenkollektivs in Prozent. „Good recovery“ und „moderate disability“ wurde als gutes Behandlungsergebnis (good outcome=rot und grün) und „severe disability“, „vegetative state“ und „dead“ als schlechtes Behandlungsergebnis (bad outcome) bezeichnet. Es ergeben sich zwei etwa gleich starke Outcomegruppen (good 52% vs. bad 48 %).

3.2 Allgemeiner Teil / Apparative Diagnostik

Die Ergebnisse der apparativen Diagnostik -Hirndruckmessung (ICP), cerebrale Computertomographie (CCT), evozierte Potentiale (EP) und Gerinnungsparameter- werden im Folgenden dargestellt.

3.2.1 Hirndruckmessung (ICP)

Bei 27 Patienten war eine invasive Hirndruckmessung erforderlich. Bei 19 dieser Patienten lagen erhöhte intracranielle Druckwerte von über 15 mmHg vor. Der mittlere ICP betrug 40,8 mmHg (Median 40 mmHg). Die Extremwerte lagen bei 15 bzw. 100 mmHg.

3.2.2 Cerebrale Computertomographie (CCT)

Bei 60 untersuchten Patienten fanden sich in 54 Fällen (90 %) pathologische CCT-Befunde unterschiedlicher Ausprägung, wobei die überwiegende Anzahl der Patienten Mehrfachverletzungen erlitt. Lediglich 6 Patienten (10 %) hatten Normalbefunde. Die häufigsten Verletzungsmuster waren Kontusionen und Kontusionsblutungen vor Subduralhämatomen und traumatischen Subarachnoidalblutungen (vgl. Tab.1). Bei 15 Patienten (25 %) war die Schädel-Hirnverletzung offen. Bei 45 Patienten (75 %) lag ein geschlossenes SHT vor. Die radiologischen Befunde der computertomographischen Einganguntersuchung, deren Einteilung (Kategorie: unauffällig, fokal, diffus, diffus-raumfordernd, Hirndruck) und die klinischen Diagnosen der Patienten sind den Tabellen 1 und 2 im Anhang, S. 91, zu entnehmen.

3.2.2.1 CCT-Befunde

Hier werden die Ergebnisse der computertomographischen Diagnostik zusammengefasst.

| Verletzungsmuster | n= | %= |
|--|-----------|-------------|
| Kontusionen und Kontusionsblutungen | 23 | 29,9 |
| Subdurale Hämatome (SDH) | 16 | 20,7 |
| Traumatische Subarachnoidalblutungen (tSAB) | 15 | 19,5 |
| Epidurale Hämatome (EDH) | 10 | 13,0 |
| Diffus axonales Trauma (DAI) | 7 | 9,1 |
| Knöchernen Läsionen (Schädelfrakturen) | 5 | 6,5 |
| Intracerebrale Blutungen (ICB) | 1 | 1,3 |
| GESAMT | 77 | 100 |

Tabelle 1: Übersicht aller bei n=60 Patienten gefundenen CCT-Veränderungen im ersten CCT nach Aufnahme. Die höhere Anzahl ergibt sich aus den Mehrfachverletzungen. Die Tabelle ist nach abnehmender Häufigkeit gegliedert.

3.2.2.2 CCT-Kategorisierung

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit wurde der CCT-Befund jedes Patienten nach der klinisch-radiologisch führenden Veränderung lediglich einer von fünf möglichen behandlungsrelevanten Kategorien (unauffällig, fokale Läsion, diffuse Läsionen, diffuse raumfordernde Läsionen, Hirndruckzeichen) zugeordnet.

Hieraus ergibt sich folgende Verteilung (nach Häufigkeit):

| Kategorie | N= | % |
|---|--------------|--------------|
| Raumfordernde Läsion mit Hirndruckzeichen | 20 Patienten | 33,3 % |
| Fokale Läsionen | 16 Patienten | 26,7 % |
| Diffuse Läsionen | 9 Patienten | 15 % |
| Diffus mit lokaler Raumforderung | 9 Patienten | 15 % |
| Unauffälliger Befund | 6 Patienten | 10 % |
| GESAMT | n=60 | 100 % |

(siehe auch Tabelle 7.1 und 7.2 im Anhang, S. 85 und 86)

Tabelle 2: Häufigkeit der verschiedenen CCT-Kategorien bei n=60 Patienten. Es zeigt sich als dominierend die raumfordernde Läsion mit Hirndruckzeichen, die bei einem Drittel der untersuchten Patienten vorlag.

3.2.2.3 Verlauf der cerebralen Computertomographie-Befunde (CCT)

Eine Befundkontrolle der CCT erfolgte bei 45 Patienten. Bei 18 Patienten (40 %) war der CCT-Befund bei Kontrolle progredient im Sinne einer Verschlechterung. Eine Verbesserung (Regredienz) des CCT-Befundes zeigte sich bei 10 Patienten (22 %). Von diesen waren 7 Patienten (70 %) zuvor operativ entlastet worden. Bei den restlichen Patienten zeigten sich unveränderte Verhältnisse.

3.2.2.4 Hirndruckzeichen (computertomographisch)

Radiologische Zeichen eines erhöhten intracraniellen Druckes (Hirndruckzeichen: diffuse Läsionen, deutliche Mittellinienverlagerung, Kompression der basalen Cisternen) fanden sich bei 20 Patienten (33,3 %). Bei 40 Patienten (67,7 %) waren die Läsionen fokal oder fokal-raumfordernd ohne Kompression tiefer gelegener Hirnstrukturen bzw. der basalen Cisternen.

3.2.3 Evozierte Potentiale

Das Neuromonitoring mittels somatosensibel evozierter Potentiale fand bei n=60 Patienten statt.

3.2.3.1 Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)

Bei 32 % (n=19) waren die SEP pathologisch. Bei 10 % der Patienten (n=6) waren die SEP einseitig und bei 22 % (n=13) beidseitig pathologisch.

3.2.4 Blutgerinnungsbefunde

Bei insgesamt 39 Patienten (65 %) wichen die Blutgerinnungsmessungen von der Norm ab. Ein einzelner pathologischer Gerinnungswert wurde bei 15 Patienten (25 %) beobachtet. Bei 11 (18,3 %) wurden 2, bei 7 (11,7 %) wurden 3 und bei 4 Patienten (6,7 %) wurden 6 pathologische Gerinnungsparameter beobachtet. Bei einem Patienten (1,7 %) waren alle 7 Befunde pathologisch. Damit lag nach der Definition von Kaufmann et al.(40) bei 24 Patienten (40 %) eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) vor. Die mittlere Konzentration, der Median sowie die Extremwerte der jeweiligen Gerinnungsparameter des

Patientenkollektivs in der frühen Gerinnungsanalyse (innerhalb von 6 Stunden nach dem Unfallereignis) zeigt Tabelle 2.

| <i>Parameter</i> | <i>Normwert</i> | <i>Mittelwert</i> | <i>Median</i> | <i>Minimum</i> | <i>Maximum</i> | <i>Häufigkeit d. pathologischen Befunde (n=; %)</i> |
|------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|----------------|----------------|---|
| <i>D-Dimere (ug/ml)</i> | <i>< 0,5</i> | 3,1 | 1,3 | 0,5 | 8,0 | n=23 (38,3 %) |
| <i>AT III (%)</i> | <i>70-140</i> | 76,4 | 79,0 | 39 | 118 | n=22 (36,7 %) |
| <i>Thrombozyten (Tsd/ul)</i> | <i>150-350</i> | 192 | 184 | 47 | 356 | n=12 (20 %) |
| <i>Quick (%)</i> | <i>70-130</i> | 89,5 | 90,0 | 39 | 136 | n=11 (18,3 %) |
| <i>Fibrinogen (mg/dl)</i> | <i>200-500</i> | 233 | 202 | 52 | 634 | n=11 (18,3 %) |
| <i>PTT (Sekunden)</i> | <i>25-47</i> | 37,7 | 34,0 | 25 | 123 | n=6 (10,0 %) |
| <i>TZ (Sekunden)</i> | <i>12-20</i> | 21,5 | 18 | 12 | 180 | n=5 (8,3 %) |
| <i>RZ (Sekunden)</i> | <i>18-22</i> | 18,4 | 19 | 14 | 24 | n=2 (3,4%) |

Tabelle 2: Übersicht der Gerinnungsbefunde des Patientenkollektivs mit Durchschnitts- und Extremwerten sowie entsprechendem Referenzbereich. Die absolute sowie die relative Häufigkeit des Auftretens pathologischer Befunde innerhalb des Kollektivs wird angegeben. Die größte und häufigste Abweichung vom Normbereich besteht für die D-Dimere. Im Vergleich der Mittelwerte zeigen die D-Dimere als einziger Parameter eine Abweichung vom Normbereich. Die weitere Reihenfolge ergibt sich aus der abnehmenden Häufigkeit pathologischer Befunde.

3.2.4.1 Graphische Darstellung der einzelnen Blutgerinnungsparameter

Die folgenden Grafiken (vgl. Abb.7.5-7.12 im Anhang, S. 88 und 89) zeigen die Verteilung der Messwerte innerhalb des Gesamtkollektivs anhand von Box-Whisker-Diagrammen, entsprechend den üblichen Konventionen bezüglich der Darstellung der Kenngrößen eines Merkmals. Diese repräsentieren den Median sowie den Wert für die 25%- und 75%-Quartile.

3.2.4.2 D-Dimere

Bei 39 Patienten (65 %) wurden über die Norm erhöhte Serumkonzentrationen der D-Dimere (>0,5 ug/ml) beobachtet. Dreiundzwanzig Patienten (38,3 %) wiesen eindeutig erhöhte D-

Dimere über 2,0 µg/l auf. Ein Patient (1,7 %) hatte eine Serumkonzentration von 2,7 µg/ml und 5 Patienten (8,3 %) von 4,0 µg/ml. Drei Patienten (5 %) zeigten Werte zwischen 6,0 und 8,0 µg/ml und 14 Patienten (23,3 %) hatten Serumkonzentrationen über 8,0 µg/ml. Nur leicht erhöhte Werte von 0,7 µg/ml bis 2,0 µg/ml wurden bei 17 Patienten (28,4 %) beobachtet.

3.3 Spezieller Teil

Die explorative statistische Analyse der klinischen und apparativen Parameter sowie der Gerinnungsbefunde und deren Beziehung zum Behandlungsergebnis (Outcome) erfolgte durch Gruppenvergleiche zwischen den beiden nach dem Behandlungsergebnis eingeteilten Subgruppen (GOS "good" und "bad", vgl. S. 21).

Der Einfluss des primär („initial“) und des in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhobenen besten GCS-Wertes wurde getrennt bewertet.

3.3.1.1 Initialer Coma Scale Score (GCS) versus Outcome

- **Nullhypothese:** Die Höhe des initialen, am Unfallort erhobenen GCS-Wertes korreliert nicht invers mit dem Behandlungsergebnis (Outcome).
- **Ergebnis 1:** Die Patienten mit einem niedrigen initialen GCS-Score haben ein signifikant schlechteres Outcome und umgekehrt (SHT-Schweregrad vs. Outcome) **p=0,03** (Fisher's exact test).

| SHT-Schweregrad versus Outcome | | | | |
|--------------------------------|---------|----------|---------|--------|
| Anzahl | | Outcome | | Gesamt |
| | | GOS good | GOS bad | |
| GCS | (3-8) | 11 | 20 | 31 |
| | (9-13) | 15 | 8 | 23 |
| | (14-15) | 5 | 1 | 6 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 3: Darstellung der Beziehung zwischen initialen GCS-Werten und Outcome. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden die GCS-Werte nach Traumaschwere gruppiert (GCS 3-8=schweres, 9-13=mittelschweres, 14-15=leichtes SHT. [Der initiale GCS-Wert korreliert signifikant mit dem Behandlungsergebnis ($p=0,03$; Fisher's exact test)].

- **Ergebnis 2:** Die Gruppenmittelwerte -„good outcome“= $9,5$ (Median:11) / „bad outcome“= $6,6$; (Median:6)- differieren signifikant ($p=0,01$ Mann-Whitney-Test).

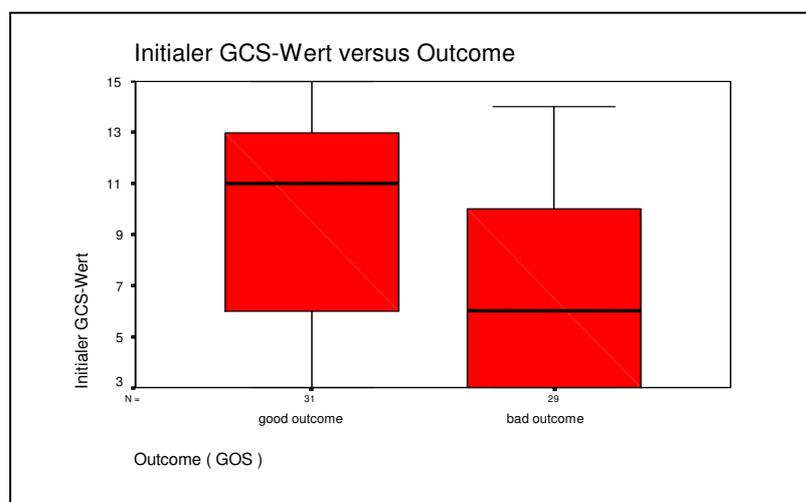


Abb. 3: Verteilung (Streuung) der GCS-Werte in den beiden Patientensubgruppen. [Die Beziehung des klinischen Befundes zum Behandlungsergebnis zeigt eine signifikante Abhängigkeit ($p=0,01$; Mann-Whitney-Test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese wurde widerlegt. Es liegen signifikante Korrelationen zwischen der Höhe des GCS-Wertes (Gruppenmittelwert) und dem Behandlungsergebnis sowie zwischen dem Schweregrad der Verletzung und dem Outcome vor. Deutlich mehr Patienten mit ungünstigem Verlauf und schlechtem Behandlungsergebnis

befinden sich in der Gruppe mit schwerem SHT (GCS 3-8). Ein umgekehrtes Verhältnis liegt für die Subgruppe mit leichtem SHT (GCS 14-15) vor. Damit ergibt sich aus dem initialen GCS-Wert ein signifikanter Einfluss auf das erwartete Behandlungsergebnis.

3.3.1.2 Bester Glasgow Coma Scale Score (GCS) versus Outcome

- **Nullhypothese:** Die Höhe des besten innerhalb der ersten 24 Stunden erhobenen GCS-Wertes korreliert nicht invers mit dem Behandlungsergebnis (Outcome).
- **Ergebnis 3:** (SHT-Schweregrad vs. Outcome) $p < 0,005$ (Fisher`s exact test, vgl. Tab. 4).

| Anzahl | | Outcome | | Gesamt |
|--------|---------|----------|---------|--------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| GCS | (3-8) | 4 | 20 | 24 |
| | (9-13) | 13 | 7 | 20 |
| | (14-15) | 14 | 2 | 16 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 4: Beziehung zwischen GCS-Werten im Verlauf (bester Wert innerhalb 24 Stunden) und Outcome. Zur besseren Übersicht wurden die GCS-Werte zusammengefasst und in 3 Gruppen unterteilt (GCS 3-8=schweres, 9-13=mittelschweres, 14-15=leichtes SHT). Der GCS-Wert korreliert signifikant mit dem Behandlungsergebnis ($p < 0,005$; Fisher exact test)

- **Ergebnis 4:** Die Gruppenmittelwerte beider Outcomegruppen - „good outcome“=12,2; (Median:13) / „bad outcome“=6,9; (Median:6)- differieren hoch signifikant ($p < 0,005$; Mann-Whitney-U-Test).

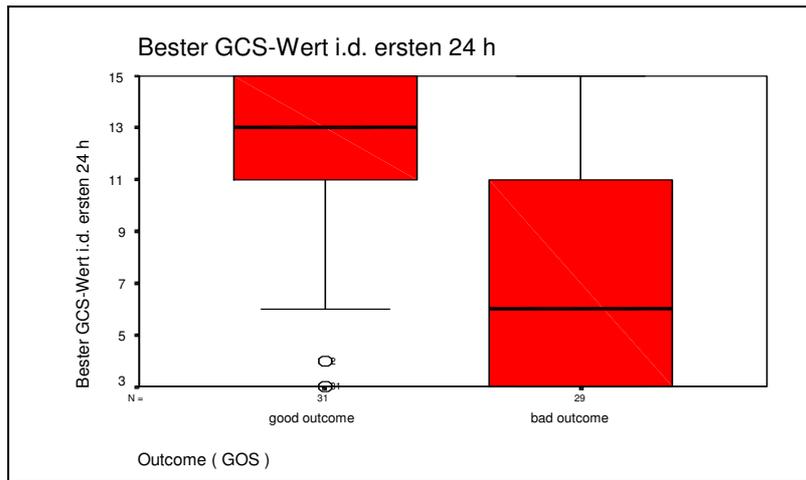


Abb. 4: Verteilung (Streuung) der besten beobachteten GCS-Werte der Patienten in den ersten 24 Stunden in den jeweiligen Outcomegruppen [Die Abhängigkeit des Wertes zum Outcome ist signifikant ($p < 0,005$; Mann-Whitney-U-Test)].

Zusammenfassung: Es ergibt sich aus dem Verlauf innerhalb von 24 Stunden eine Korrelation des klinischen Befundes - gemessen am GCS - in Bezug auf das Behandlungsergebnis. In der Patientengruppe mit schwerem SHT befanden sich deutlich mehr Patienten mit schlechtem Outcome als in der Gruppe mit leichtem SHT und umgekehrt. Der Vergleich beider Mittelwerte in den Subgruppen ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem besten GCS-Wert der ersten 24 Stunden und dem Outcome.

3.3.2 Radiologische Befunde versus Outcome

- **Nullhypothese:** Der Befund der ersten CT-Untersuchung (unterteilt in fünf Kategorien, vgl. allgemeiner Teil, S. 15) korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.
- **Ergebnis 5:** (CCT-Befund vs. Outcome) $p=0,03$ (Fisher's exact test).

| CCT-Kategorie versus Outcome | | | | |
|------------------------------|-------------|----------|---------|--------|
| | | Outcome | | Gesamt |
| | | GOS good | GOS bad | |
| Kategorie | Hirndruck | 6 | 14 | 20 |
| | diffus | 6 | 3 | 9 |
| | diffus | 4 | 5 | 9 |
| | fokal | 9 | 7 | 16 |
| | unauffällig | 6 | | 6 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 5: Anteil der kategorisierten CCT-Befunde in den beiden Outcomegruppen. [Der Zusammenhang des CCT-Befundes zum Behandlungsergebnis ist signifikant ($p=0,03$; Fisher`s exact test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese wurde widerlegt. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von Hirndruckzeichen im initialen CCT und dem Outcome. Von den 20 Patienten mit Hirndruckzeichen im initialen CCT befanden sich 14 Patienten (70 %) in der Gruppe mit schlechtem Outcome. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit einem schlechten Behandlungsergebnis wiesen Hirndruckzeichen im primären CCT auf. Kein Patient mit unauffälligem CCT hatte einen schweren Verlauf.

3.3.2.1 CCT-Befundkontrolle (Zweituntersuchung) versus Outcome

Von den Patienten mit progredientem CCT-Befund ($n=18$) wiesen zwei Drittel ($n=12$; 67 %) ein schlechtes Outcome bei Behandlungsende auf. Zwischen progredientem CCT-Befund und Behandlungsergebnis ist statistisch aber keine signifikante Korrelation gegeben ($p=0,06$, Chi-Quadrat-Test). Eine Gruppe von 10 Patienten wies im Verlauf einen besseren CCT-Befund auf, wobei es sich in 7 Fällen um postoperative Befunde handelte. 7 dieser 10 Patienten erreichten ein gutes Behandlungsergebnis. Aber auch hier zeigte sich in der statistischen Analyse keine signifikante Beziehung zum Outcome ($p=0,30$; Fischer`s exact test).

3.3.3 Therapie der Gerinnungsstörungen versus Outcome

- **Nullhypothese:** Die Notwendigkeit einer gerinnungswirksamen Therapie korreliert mit dem Behandlungsergebnis (Outcome).
- **Ergebnis 6:** Die Nullhypothese ist nicht zutreffend, denn die Durchführung einer spezifischen Therapie der beobachteten Gerinnungsstörungen (n=18) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome **p=0,2** (Chi-Quadrat-Test).

3.3.4 Trepanation versus Outcome

- **Nullhypothese:** Die Notwendigkeit einer Entlastungstrepanation korreliert mit dem Behandlungsergebnis.
- **Ergebnis 7:** Die Nullhypothese wurde verworfen, denn die Notwendigkeit einer Entlastungstrepanation ergab keine signifikante Beziehung zum Behandlungsergebnis **p=0,5** (Chi-Quadrat-Test).

3.3.5 Hirndruckwerte versus Outcome

- **Nullhypothese:** Die Notwendigkeit einer invasiven Hirndruckmessung bzw. die Höhe des gemessenen Druckmaximums korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.
- **Ergebnis 8:** Die Notwendigkeit einer invasiven ICP-Messung (**p=0,02**; Fischer`s exact test) und die Höhe des ICP-Max. (**p=0,04**; Chi-Quadrat-Test) korreliert mit dem Outcome.

Zusammenfassung: Die Nullhypothese wurde widerlegt. Die Notwendigkeit einer invasiven Hirndruckmessung sowie die Höhe des Hirndruckmaximums zeigen einen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Von 27 Patienten, die mit einer Hirndrucksonde versorgt wurden, erreichten nur 9 Patienten ein gutes Behandlungsergebnis. 18 dieser

Patienten hatten ein schlechtes Outcome. Dabei korreliert das Behandlungsergebnis signifikant mit der Höhe des beobachteten Druckmaximums. In der Patientengruppe mit gutem Outcome (n=9) betrug der mittlere ICP 25,3 mmHg. In der Subgruppe mit schlechtem Behandlungsergebnis lag der mittlere ICP bei 48,5 mmHg. Von 17 Patienten mit einem ICP > 40 mmHg hatten 14 Patienten ein schlechtes Outcome. Von den Patienten mit einem ICP > 60 mmHg erreichte keiner ein gutes Behandlungsergebnis.

3.3.6 Medianus-SEP versus Outcome

- **Nullhypothese:** Der Befund des Medianus-SEP korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis (Outcome).
- **Ergebnis 9:** Es besteht eine signifikante Korrelation des SEP-Befundes zum Outcome ($p=0,0002$; Fischer`s exact test).

| Anzahl | | Outcome | | Gesamt |
|--------|-------------------------|----------|---------|--------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| M-SEP | normal | 28 | 13 | 41 |
| | unilateral pathologisch | 2 | 4 | 6 |
| | bilateral pathologisch | 1 | 12 | 13 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen SEP-Befund und dem Behandlungsergebnis. [Der SEP-Befund korreliert signifikant mit dem Outcome ($p=0,0002$; Fisher`s exact test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese wurde verworfen, denn der Zusammenhang zwischen SEP-Befund und Outcome ist hoch signifikant ($p=0,0002$). In der Gruppe mit bilateral pathologischem SEP (beidseits verzögertes, amplitudengemindertes oder erloschenes

corticales Antwortpotential, n=13) erreichte lediglich 1 Patient (8 %) ein gutes Outcome, 12 Patienten (92 %) hingegen ein schlechtes Behandlungsergebnis. Die weitere Verteilung der SEP-Befunde auf die beiden Outcomegruppen wird in Tabelle 6 auf S. 36 dargestellt. Abb. 5 zeigt diese Beziehung zur Veranschaulichung anhand eines Säulendiagramms.

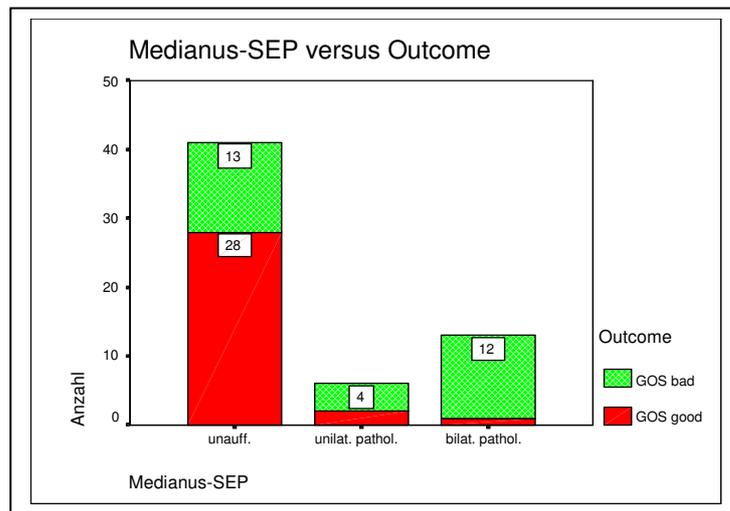


Abb. 5: Zusammenhang zwischen SEP-Befund und Behandlungsergebnis im Säulendiagramm. Gezeigt wird die Häufigkeitsverteilung bezogen auf das Merkmal „Outcome“. Die roten Säulen repräsentieren die Anzahl der Patienten mit gutem, die grünen Säulen die mit schlechtem Outcome. Die Positionen der Säulen beziehen sich auf den Grad der Störung im Medianus-SEP. Die Höhe der Säule zeigt die jeweilige Anzahl der Patienten. Es stellt sich eine signifikante Beziehung zwischen dem SEP-Befund und dem Behandlungsergebnis dar ($p=0,0002$; Fisher's Exact Test).

3.3.7 Blutgerinnungsanalytik versus Outcome

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Gerinnungsanalysen in Bezug auf das Behandlungsergebnis im Subgruppenvergleich (Outcome) getestet und dargestellt. Berücksichtigt werden die Blutgerinnungswerte der Aufnahmeuntersuchung.

3.3.7.1 D-Dimere versus Outcome

- **Nullhypothese:** Das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse bzw. die Höhe der

Serumkonzentration der D-Dimere ($> 2,0 \mu\text{g/ml}$) korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.

- **Ergebnis 11:** Das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse, d.h. D-Dimere $> 2,0 \mu\text{g/ml}$ korreliert mit dem Outcome ($p=0,04$; Chi-Quadrat-Test). Diesen Sachverhalt bildet die Tabelle 9 ab.

| Anzahl | | Outcome | | Gesamt |
|----------|-----------------------|----------|---------|--------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| D-Dimere | $<2,0 \mu\text{g/ml}$ | 23 | 14 | 37 |
| | $>2,0 \mu\text{g/ml}$ | 8 | 15 | 23 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 9: Verteilung der Patienten mit erhöhten Serumkonzentrationen der D-Dimere auf die beiden Outcomegruppen [Die Beziehung einer Erhöhung über $2,0 \mu\text{g/ml}$ zu einem schlechten Behandlungsergebnis ist signifikant ($p=0,04$; Chi-Quadrat-Test)].

- **Ergebnis 11-1:** Die Höhe der Konzentration der D-Dimere korreliert mit dem Outcome ($p=0,008$; ANOVA).

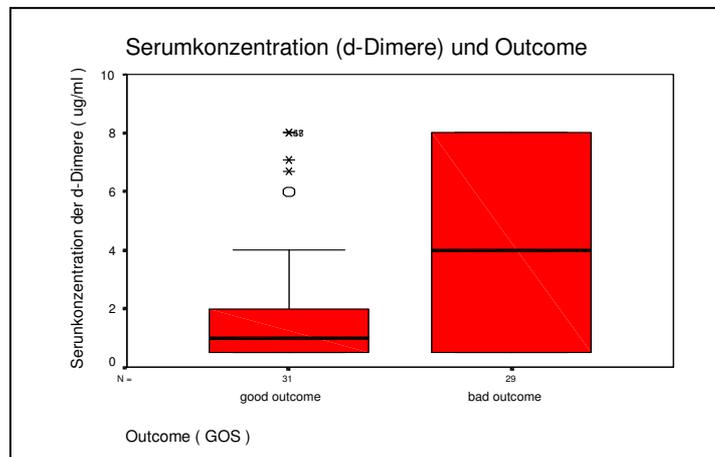


Abb. 6: Verteilung (Streuung) der Serumkonzentrationen der D-Dimere in der ersten Gerinnungsdiagnostik bezogen auf das spätere Behandlungsergebnis anhand eines Box-Plots [In der Subgruppe „good outcome“ liegt der Median bei $1,0$; in der Gruppe „bad outcome“ bei $4,0 \mu\text{g/ml}$ ($p=0,008$; ANOVA). Die Sternchen zeigen die „Ausreißer“, d.h. einzelne Patienten mit Extremwerten an].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese ist nicht zutreffend. In der statistischen Analyse fanden sich signifikant häufiger Patienten mit erhöhter Serumkonzentration der D-Dimere in der Gruppe mit schlechtem Outcome. Von den 23 Patienten mit einer Serumkonzentration der

D-Dimere über 2,0 µg/ml erreichten 8 Patienten (34,8 %) ein gutes und 15 Patienten (65,2 %) ein schlechtes Outcome.

Die mittlere Serumkonzentration der D-Dimere lag in der Gruppe mit gutem Behandlungsergebnis bei 2,0 µg/ml (Median 1,0 µg/ml; SD 2,4) und in der Gruppe mit schlechtem Behandlungsergebnis bei 4,1 µg/ml (Median 4,0 µg/ml; SD 3,4; vgl. Abb. 6, S. 38). Die Korrelation zwischen der Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere und dem Outcome ist hoch signifikant. Abb. 7 veranschaulicht diesen Zusammenhang in einem Säulendiagramm.

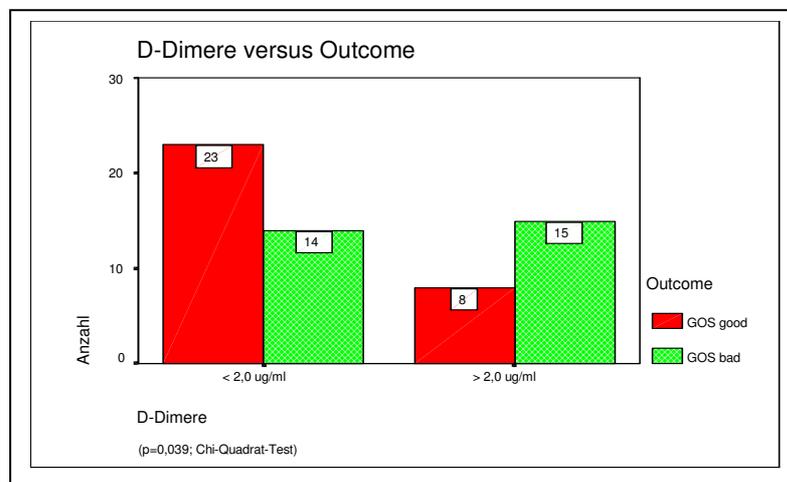


Abb. 7: Darstellung der Anzahl der Patienten mit einer Erhöhung der D-Dimere über 2,0 µg/ml und Werten unter 2,0 µg/ml in Abhängigkeit zum Behandlungsergebnis.

Bei getrennter Betrachtung der Patienten mit einer Erhöhung der D-Dimere über 4,0 µg/ml, (n=17) fand sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Outcome (p=0,030; Chi-Quadrat-Test). Bei maximal erhöhter Serumkonzentration (>8,0 µg/ml) war das Outcome bei fast allen Patienten (12 von 14 Patienten; 85,7 %) bei Behandlungsende schlecht. Lediglich 2 Patienten erreichten ein gutes Behandlungsergebnis. Die Korrelation zwischen Ausmaß der Hyperfibrinolyse - ausgedrückt durch die Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere - und dem Behandlungsergebnis ist auch hier hoch signifikant (p=0,001; Chi-Quadrat-Test, vgl. Tabelle 10 u. Abb. 8, S.40).

| D-Dimere > 8,0 ug/ml versus Outcome | | | |
|-------------------------------------|----------|---------|--------|
| Anzahl | Outcome | | Gesamt |
| | GOS good | GOS bad | |
| D-Dimere < 8,0 ug/ml | 29 | 17 | 46 |
| > 8,0 ug/ml | 2 | 12 | 14 |
| Gesamt | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 10: Verteilung der Patienten mit maximaler Erhöhung der D-Dimere auf 8,0 µg/ml auf die jeweilige Outcomegruppe [Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen maximal erhöhter Serumkonzentration und dem Behandlungsergebnis ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test)].

Abb. 8 verdeutlicht diese Ergebnisse als Säulendiagramm.

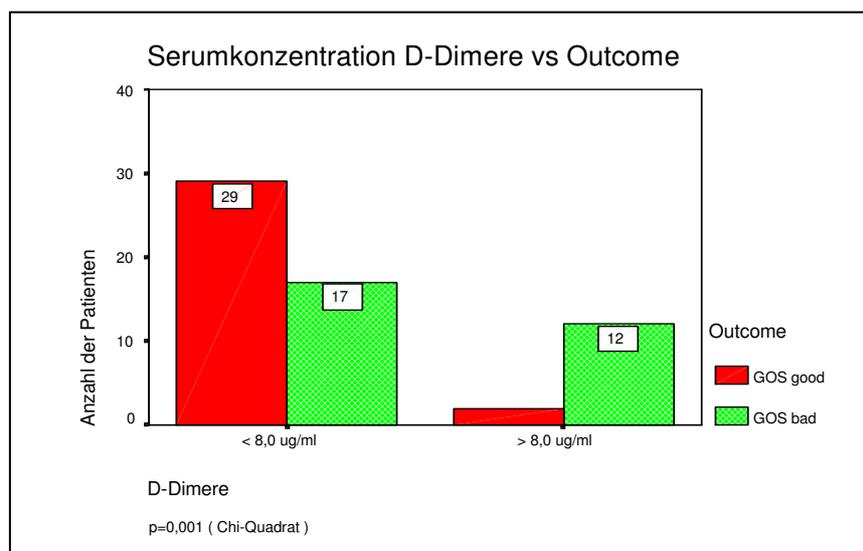


Abb. 8: Verteilung der Patienten mit maximaler Erhöhung der D-Dimere auf 8,0 µg/ml auf die jeweilige Outcomegruppe ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test).

3.3.7.2 Fibrinogen-Serumkonzentration versus Outcome

- **Nullhypothese:** Das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse im Sinne einer Verringerung der Serumkonzentration des Fibrinogens unter 150 mg/dl korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.

- **Ergebnis 12:** Das Vorliegen einer Hyperfibrinolyse, d.h. ein Serumfibrinogen < 150 mg/dl korreliert mit dem Outcome ($p=0,02$; Fisher`s exact test).

| Anzahl | | Outcome | | Gesamt |
|------------|---------|----------|---------|--------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| Fibrinogen | normal | 29 | 20 | 49 |
| | pathol. | 2 | 9 | 11 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 11: Verteilung der Patienten mit pathologisch erniedrigter Fibrinogenkonzentration im Serum auf beide Outcomegruppen [Die Beziehung einer Verringerung unter 150 mg/dl zu einem schlechten Behandlungsergebnis ist signifikant ($p=0,02$; Fischer`s exact test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese ist nicht zutreffend. Von 11 Patienten mit pathologischen Werten erreichten nur 2 Patienten (18 %) ein gutes und 9 Patienten (82 %) ein schlechtes Outcome. Das Vorliegen einer erniedrigten Fibrinogenserkonzentration unter 150 mg/dl zeigte eine statistisch signifikante Beziehung zum Behandlungsergebnis ($p=0,02$; Fischer`s exact test; vgl. Tabelle 11 und Abb. 9, S. 42). In der Gruppe mit gutem Behandlungsergebnis lag die mittlere Serumkonzentration des Fibrinogen bei 252 mg/dl (Median:213 mg/dl) und in der Gruppe mit schlechtem Outcome bei 213 mg/dl (Median: 178 mg/dl). Die Abb. 9 zeigt die Streuung und den Median der Fibrinogenkonzentrationen im Serum.

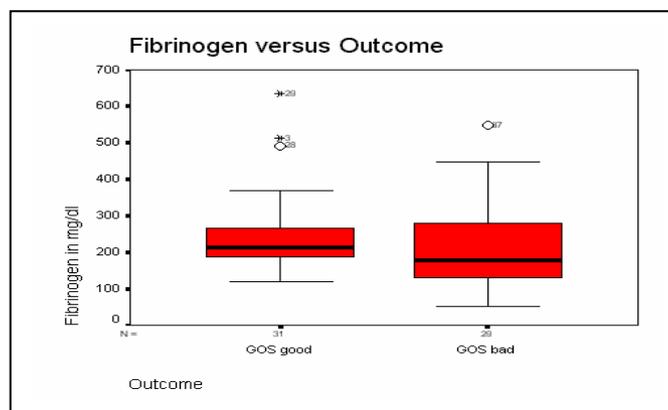


Abb. 9: Verteilung der Fibrinogenkonzentrationen im Serum in der ersten Gerinnungsdiagnostik bezogen auf das spätere Behandlungsergebnis ($p=0,3$; Mann-Whitney-Test; Median versus Outcome).

3.3.7.3 Thrombinzeit versus Outcome

- **Nullhypothese:** Das Vorliegen einer Verlängerung der Thrombinzeit (TZ >20 Sek.)

korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.

- **Ergebnis 13:** Das Vorliegen einer erhöhten TZ korreliert signifikant mit dem Outcome ($p=0,02$; Fisher`s exact test).

| | | Outcome | | Gesamt |
|--------|-----|----------|---------|--------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| TZ | <20 | 31 | 24 | 55 |
| | >20 | | 5 | 5 |
| Gesamt | | 31 | 29 | 60 |

in Sekunden

Tab. 12: Verteilung der Patienten mit erhöhter Thrombinzeit im Serum in beiden Outcomegruppen [Der Zusammenhang zwischen TZ-Befund und dem Behandlungsergebnis ist signifikant ($p=0,02$; Fisher`s exact test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese wurde verworfen. Zwischen dem Vorliegen eines pathologischen Wertes der TZ und einem schlechten Behandlungsergebnis besteht eine signifikante Korrelation ($p=0,02$; Fisher`s exact test, vgl. Tab. 12). Alle Patienten mit erhöhter Thrombinzeit (TZ) machten einen schweren Krankheitsverlauf durch. Gleichzeitig lagen stets pathologisch erhöhte D-Dimere $> 4,0 \mu\text{g/ml}$ vor. Die mittlere Thrombinzeit betrug 17,0 Sekunden (Median 17,0 Sek.; SD 2,3) in der Gruppe mit gutem und 20,9 Sekunden (Median 18,0 Sek.; SD 14,16) in der Gruppe mit schlechtem Outcome. Diesen Zusammenhang zeigt Abb. 10.

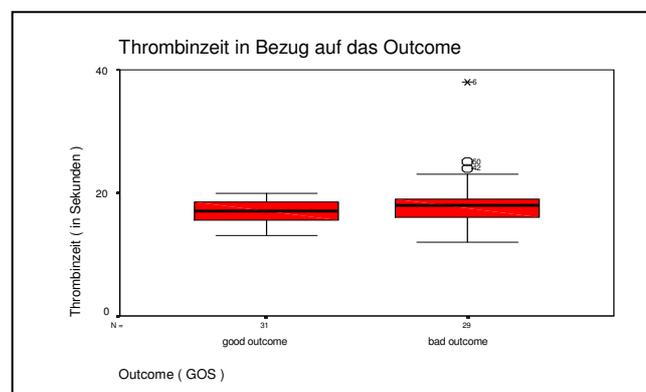


Abb. 10: Verteilung (Streuung) der Messwerte in beiden Outcomegruppen ($p=0,28$, Mann-Whitney-Test).

3.3.7.4 Übrige Blutgerinnungsparameter versus Outcome

Die übrigen untersuchten Gerinnungsparameter zeigten in der statistischen Analyse keine Korrelation zum Outcome. Die Ergebnisse sowie das durchgeführte statistische Testverfahren sind in Tabelle 13 auf S. 45 dargestellt. Die entsprechenden Abb. sind dem Anhang (Abb. 7.5-7.12.) auf S. 88 und 89 zu entnehmen.

3.3.7.5 Vorliegen einer DIC versus Outcome

- **Nullhypothese:** Das Vorliegen einer DIC (Definition nach Hulka, vgl. S. 18, mindestens zwei pathologische Gerinnungsbefunde) korreliert nicht mit dem Behandlungsergebnis.
- **Ergebnis 14:** Das Vorliegen einer DIC korreliert hoch signifikant mit dem Outcome ($p=0,004$; Chi-Quadrat-Test).

| Vorliegen einer DIC (min.2 pathol.Gerinnungswerte) versus Outcome ($p=0,004;x^2$) | | | | | |
|---|-------|--------|----------|---------|--------|
| | | | Outcome | | Gesamt |
| | | | GOS good | GOS bad | |
| DIC-Score | keine | Anzahl | 24 | 12 | 36 |
| | DIC | Anzahl | 7 | 17 | 24 |
| Gesamt | | Anzahl | 31 | 29 | 60 |

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer DIC und dem Behandlungsergebnis [Die Beobachtung von mindestens zwei pathologischen Gerinnungswerten korreliert signifikant mit einem schlechten Outcome ($p=0,004$, Chi-Quadrat-Test)].

Zusammenfassung: Die Nullhypothese trifft nicht zu, denn der Vierfelder-Test in Tabelle 12 zeigt eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Vorliegen einer DIC (mindestens 2 pathologische Gerinnungswerte) und dem Outcome ($p=0,004$; Chi-Quadrat-Test). Unter den 36 Patienten mit dem Merkmal “keine DIC” befanden sich zwei Drittel ($n=24$; 67 %) in der Gruppe mit gutem und ein Drittel ($n=12$; 33 %) in der Gruppe mit schlechtem Outcome. Unter den 24 Patienten mit dem Merkmal “DIC vorhanden” waren 17 Patienten (71 %) in der

Gruppe mit schlechtem und 7 Patienten (29%) in der Gruppe mit gutem Behandlungsergebnis (vgl. Tabelle 12).

Gleichzeitig besteht eine enge Beziehung zwischen der Beobachtung einer DIC und dem simultanen Auftreten einer Hyperfibrinolyse (D-Dimere > 2,0 µg/ml). So wurden unter den 36 Patienten mit dem Merkmal "keine DIC" nur 4 Patienten mit erhöhten D-Dimeren gefunden, während in der Gruppe mit dem Merkmal "DIC vorhanden" (n=24) 19 Patienten (79 %) erhöhte Serumkonzentrationen der D-Dimere über 2,0 µg/ml aufwiesen. Das heißt, eine Erhöhung der D-Dimere auf über 2,0 µg/ml ist in der Subgruppe mit dem Merkmal "DIC vorhanden" überdurchschnittlich oft zu beobachten (p=0,0005; Chi-Quadrat-Test).

3.3.8 Tabellarische Darstellung der Testverfahren und Signifikanzen der übrigen Blutgerinnungswerte bezüglich des Zusammenhangs mit dem Outcome

Den Zusammenhang der übrigen Parameter der Blutgerinnung zum Outcome zeigt Tabelle 13.

| <u>Gerinnungsparameter</u> | <u>Testverfahren</u> A: Mittelwertvergleich B: Vierfeldertest | <u>Mittelwert (Median)</u> GOS: "good" / "bad" | <u>Vierfeldertest</u> | | <u>Signifikanz</u> |
|----------------------------|---|---|-----------------------|---------------------|-------------------------------|
| | | | Norm.: good / bad | pathol.: good / bad | |
| PTT | A: Mann-Whitney-Test | 36,7(32,0) / 36,0 (38,9) | 29 | 25 | A:p=0,4 n.s. B:p=0,5 n.s. |
| | B: Fisher`exact test | | 2 | 4 | |
| Quick | A: Mann-Whitney-Test | 95,6 (95,0) / 83,1 (85,0) | 26 | 23 | A:p=0,03 * B:p=0,6 n.s |
| | B: Chi-Quadrat-Test | | 5 | 6 | |
| Thrombozyten | A: Mann-Whitney-Test | 196,2 (180) / 187,5 (184) | 25 | 23 | A:p=0,07 n.s. B:p=0,09 n.s |
| | B: Chi-Quadrat-Test | | 6 | 6 | |
| AT III | A: Mann-Whitney-Test | 80,8(85,0) / 71,7(77,0) | 23 | 15 | A:p=0,9 n.s. B:p=0,9 n.s. |
| | B: Chi-Quadrat-Test | | 8 | 14 | |
| RZ | | 18,2 (19,0) / 18,6 (19,0) | 20 | 19 | A:p=0,7 n.s. B:p=0,9 n.s. |
| | | | 1 | 1 | |

Tabelle 13: Übersicht über die statistische Bewertung der übrigen Gerinnungsparameter bezüglich des Behandlungsergebnisses. Die jeweiligen Tabellen und Box-Whisker-Diagramme sind dem Anhang zu entnehmen. Spalte 2 gibt das durchgeführte statistische Verfahren, Spalte 3 Mittelwert und Median (in Klammern) in der jeweiligen Outcomegruppe an. Spalte 4 gibt die Anzahl der Patienten in den Subgruppen an (die jeweils obere Zeile nennt die Anzahl der Patienten mit Normalbefund, die untere Zeile jene mit pathologischem Befund). Signifikante Testergebnisse sind mit Sternchen (*) gekennzeichnet.

3.4 Korrelation der klinischen Variablen und der Blutgerinnungsparameter

Vor dem Hintergrund der Frage, ob die Gerinnungsparameter in gleicher Weise wie andere Marker einer cerebralen Läsion die Traumaschwere anzeigen, wird im Folgenden untersucht, ob sie bezüglich pathologischer Befunde eine vergleichbare Subgruppenverteilung aufweisen.

3.4.1 GCS (initialer Score) und D-Dimere

| Anzahl | | D-Dimere | | Gesamt |
|--------|--------|----------------|----------------|--------|
| | | < 2,0 ug/ml | > 2,0 ug/ml | |
| SHT | schwer | 15 | 16 | 31 |
| | mittel | 16 | 7 | 23 |
| | leicht | 6 | | 6 |
| Gesamt | | 37 | 23 | 60 |

Tabelle 14: Beziehung zwischen SHT-Schweregrad (initialer GCS-Wert) und der Anzahl von Patienten mit Serumkonzentration der D-Dimere >, bzw. < 2,0 µg/ml [Es besteht ein Zusammenhang zwischen Schwere des SHT und Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere (p=0,035; Fisher`s exact test)].

Zusammenfassung (initialer Score): Unter den Patienten mit schwerem SHT (n=31) waren bei 16 Patienten (51,6 %) die D-Dimere mit > 2,0 µg/ml erhöht. In der Gruppe mit leichtem SHT (n=6) wurden nur normale Serumkonzentrationen der D-Dimere beobachtet (vgl. Tab. 14).

3.4.2 GCS (bester Score der ersten 24 h) und D-Dimere

| Anzahl | | D-Dimere | | Gesamt |
|--------|--------|----------------|----------------|--------|
| | | < 2,0 ug/ml | > 2,0 ug/ml | |
| SHT | schwer | 10 | 14 | 24 |
| | mittel | 12 | 8 | 20 |
| | leicht | 15 | 1 | 16 |
| Gesamt | | 37 | 23 | 60 |

Tabelle 15 zeigt den Vergleich der Serumkonzentration der D-Dimere mit den Schweregraden der Schädel-Hirnverletzung (bester GCS-Wert der ersten 24 Stunden). Es zeigt sich eine deutliche Zunahme der Patienten mit Serumkonzentrationen > 2,0 µg/ml in den Gruppen mit abnehmenden GCS-Werten, d.h. mit schweren Verletzungen und umgekehrt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen D-Dimeren und SHT-Schweregrad nach 24h (p=0,004; Chi-Quadrat-Test).

Zusammenfassung (bester Score): Es besteht ein Zusammenhang zwischen Schweregrad des SHT (bester GCS-Wert der ersten 24 Stunden) und dem Vorliegen einer Hyperfibrinolyse.

3.4.3 Variablen der apparativen Diagnostik und Blutgerinnungsparameter

3.4.3.1 SEP und D-Dimere

| Anzahl | | D-Dimere | | Gesamt |
|--------|--------------------|----------------|----------------|--------|
| | | < 2,0 ug/ml | > 2,0 ug/ml | |
| M-SEP | unauff. | 29 | 12 | 41 |
| | unilat. pathol. | 5 | 1 | 6 |
| | bds. pathol. | 3 | 10 | 13 |
| | Gesamt | 37 | 23 | 60 |

Tabelle 16: Verteilung der Patienten mit normalen oder erhöhten D-Dimeren und der dazugehörigen Befunde des Medianus-SEP. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Pathologie des SEP-Befundes und dem Vorliegen einer Hyperfibrinolyse (p=0,005; Chi-Quadrat-Test)

Zusammenfassung: Erhöhte Serumkonzentrationen der D-Dimere über 2,0 µg/ml wurden bei 10 (77 %) der 13 Patienten mit bilateral pathologischem Medianus-SEP beobachtet. Unter den 41 Patienten mit unauffälligem SEP-Befund hatten 29 Patienten (71 %) normale Serumkonzentrationen.

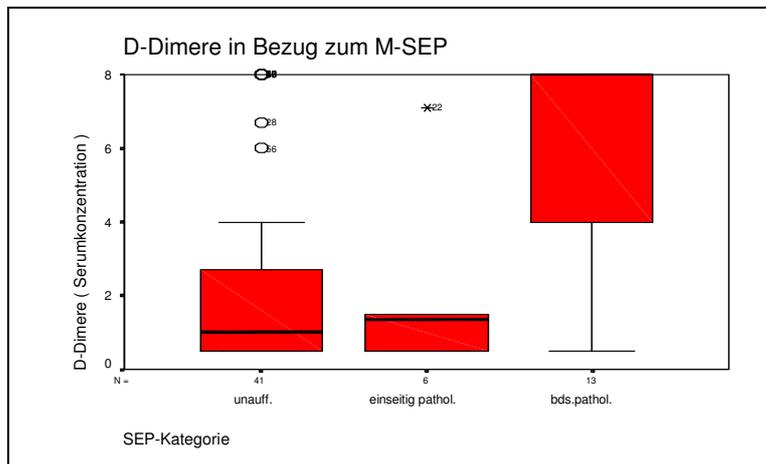


Abb. 12: Verteilung (Streuung) der Serumkonzentrationen der D-Dimere auf die Patienten mit unauffälligem, einseitig pathologischem und beidseits pathologischem SEP-Befund. In der Gruppe mit bilateral pathologischem SEP befanden sich die meisten pathologischen Befunde und die höchsten Serumkonzentration der D-Dimere.

Zusammenfassung: Vor allem bei beidseitig pathologischem SEP zeigten sich die höchsten Serumkonzentrationen der D-Dimere (vgl. Abb. 12). In der Gruppe mit unauffälligem M-SEP betrug die mittlere Serumkonzentration der D-Dimere 2,5 (Median 1,0) µg/ml. In der Gruppe mit beidseitig pathologischem SEP betrug die mittlere Serumkonzentration 5,4 (Median 8,0) µg/ml.

3.5 Subgruppenanalysen

Zur Abschätzung des Einzelbeitrags der jeweiligen Gerinnungsparameter wurden die Variablen in ihrer Abhängigkeit zum Outcome kombiniert betrachtet, was die gegenseitige Abhängigkeit und Interaktion hier am Beispiel der D-Dimere illustriert.

Zunächst wird der Einfluss des GCS auf das Behandlungsergebnis unter Berücksichtigung der D-Dimere betrachtet.

GCS u. D-Dimere vs. Outcome (p=0,4 vs. p=0,026, Chi-Quadrat-Test)

Anzahl

| D-Dimer | | | Outcome | | Gesamt |
|----------------|--------|--------|----------|---------|--------|
| | | | GOS good | GOS bad | |
| < 2,0 ug/ml | SHT | schwer | 8 | 7 | 15 |
| | | mittel | 10 | 6 | 16 |
| | | leicht | 5 | 1 | 6 |
| | Gesamt | | 23 | 14 | 37 |
| > 2,0 ug/ml | SHT | schwer | 3 | 13 | 16 |
| | | mittel | 5 | 2 | 7 |
| | Gesamt | | 8 | 15 | 23 |

Tabelle 19: GCS-Wert und Behandlungsergebnis unter Berücksichtigung der Serumkonzentration der D-Dimere [Die Korrelation des klinischen Befundes zum Outcome ist in der Subgruppe mit erhöhten D-Dimeren deutlicher (p=0,4 vs. p=0,026; Chi-Quadrat-Test)].

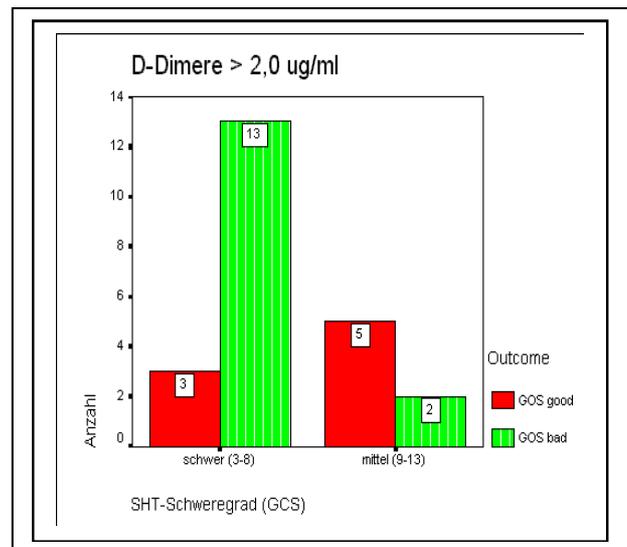
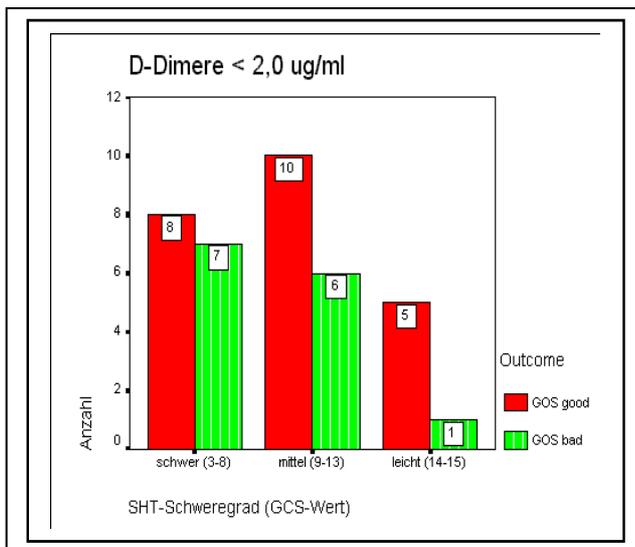


Abb. 14 (links) und 15 (rechts): Beziehung zwischen Schweregrad des SHT und Outcome unter Berücksichtigung der Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere. Abb. 14 (links) zeigt den Zusammenhang zum Behandlungsergebnis im Patientenkollektiv mit niedriger Serumkonzentration (<2,0µg/ml). Abb. 15 (rechts) stellt das Patientenkollektiv mit erhöhter Serumkonzentration (>2,0µg/ml) dar [Während im Kollektiv "D-Dimere < 2,0" (Abb. 14) in der Subgruppe "schweres SHT" etwa gleich viele Patienten ein gutes bzw. schlechtes Outcome erreichen, ist das Verhältnis im Kollektiv "D-Dimere > 2,0" (Abb. 15) etwa 1:4. Die Korrelation des GCS-Wertes zum Outcome ist in der Subgruppe mit erhöhten D-Dimeren deutlicher (p=0,4 vs. p=0,026; Chi-Quadrat-Test)].

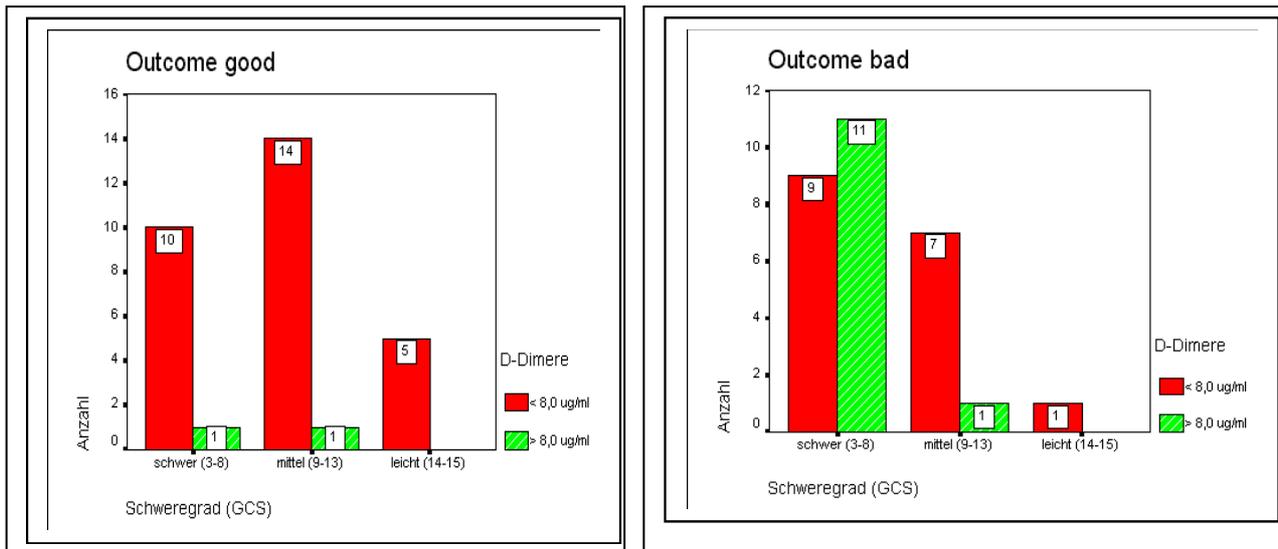


Abb. 16 (links) und 17 (rechts): Beziehung zwischen SHT-Schweregrad und maximal erhöhter Serumkonzentration der D-Dimere bezogen auf das Behandlungsergebnis [Fast alle Patienten mit Serumkonzentrationen > 8 µg/ml gehören zur Gruppe der Patienten mit schwerem SHT und schlechtem Outcome].

Bester GCS-Wert und D-Dimere vs. Outcome (p=0,016/0,002; Chi-Quadrat)

| D-Dimer | | | Outcome | | Gesamt |
|-------------|--------|--------|----------|---------|--------|
| | | | GOS good | GOS bad | |
| < 2,0 ug/ml | SHT | schwer | 3 | 7 | 10 |
| | | mittel | 7 | 5 | 12 |
| | | leicht | 13 | 2 | 15 |
| | Gesamt | 23 | 14 | 37 | |
| > 2,0 ug/ml | SHT | schwer | 1 | 13 | 14 |
| | | mittel | 6 | 2 | 8 |
| | | leicht | 1 | 0 | 1 |
| | Gesamt | 8 | 15 | 23 | |

Tabelle 20: Beziehung des besten GCS-Wertes der ersten 24 Stunden zum Behandlungsergebnis unter Berücksichtigung der Serumkonzentration der D-Dimere [Die Korrelation des klinischen Befundes (GCS) zum Outcome ist in der Subgruppe mit erhöhten D-Dimeren deutlicher (p=0,016 vs. 0,002; Chi-Quadrat-Test)].

M-SEP und D-Dimere vs. Outcome (p=0,035/0,027; Fisher` exact test)

| D-Dimer | | | Outcome | | Gesamt |
|-------------|--------|---------|----------|---------|--------|
| | | | GOS good | GOS bad | |
| < 2,0 ug/ml | SEP | unauff. | 21 | 8 | 29 |
| | | pathol. | 2 | 6 | 8 |
| | Gesamt | | 23 | 14 | 37 |
| > 2,0 ug/ml | SEP | unauff. | 7 | 5 | 12 |
| | | pathol. | 1 | 10 | 11 |
| | Gesamt | | 8 | 15 | 23 |

Tabelle 21: Beziehung des SEP-Befundes zum Behandlungsergebnis unter Berücksichtigung der Serumkonzentration der D-Dimere [Die Korrelation zum Outcome ist in der Subgruppe mit erhöhten D-Dimeren deutlicher (p=0,027 versus 0,035; Fisher`s exact test)].

3.6 Logistische Regressionsanalyse

Die Parameter “SEP”, “D-Dimere”, “Fibrinogen”, “DIC-Score”, “Hirndruckzeichen im CCT”, “Intracranieller Druck (ICP)” und “GCS” wiesen eine enge Korrelation zum Behandlungsergebnis auf. Überschneidungen sind jedoch denkbar, da alle Abweichungen von der Norm als Folge der Hirnverletzung erklärbar sind. Anhand der multiplen logistischen Regressionsanalyse ist der anteilige, gleichzeitige Einfluss verschiedener Variablen auf die Zielgröße “Outcome” erkennbar (angegeben mittels Odds Ratio und deren 95%-Konfidenzintervall). Die Variablen “GCS-Wert” und “SEP-Befund” wiesen in der univariaten Analyse eine besonders enge Korrelation zum Behandlungsergebnis auf. Beide Variablen werden im Folgenden unter Berücksichtigung des Alters mittels der Regressionsanalyse auf ihre prognostische Wertigkeit untersucht.

3.6.1 Regressionsanalyse der Variablen Alter, bester GCS-Wert und SEP-Befund

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Variablen “Alter”, “bester GCS-Wert” und “SEP-Befund” ergibt sich der größte Beitrag für das Outcome durch die Variable “SEP-Befund”, die eine über 11 fach erhöhte Risikozunahme bezüglich eines schlechten Outcomes bei pathologischem SEP-Befund aufzeigt. Ein signifikanter Beitrag wird darüber hinaus auch durch einen niedrigen GCS geleistet, nicht jedoch durch das Alter. Diese Regressionsanalyse bestätigt das klassische Ergebnis des unabhängigen Beitrags von GCS und SEP in der Prognoseabschätzung beim SHT.

| Variable | Signifikanz | Odd`s ratio | 95%- Konfidenzintervall | 95%- Konfidenzintervall |
|-------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter | 0,065 | 1,040 | 0,998 | 1,083 |
| Bester GCS-Wert* | <0,001* | 0,704 | 0,579 | 0,855 |
| SEP-Befund | 0,006* | 11,819 | 2,026 | 68,948 |

Tabelle 22: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der Variablen mit besonders enger Korrelation zum Outcome in der univariaten Analyse: "Alter", "bester GCS-Wert" und "SEP-Befund" (Angabe von Signifikanz, Odd`s Ratio und Konfidenzintervall). Die signifikanten Variablen wurden mit Sternchen (*) gekennzeichnet.

3.6.2 Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, bester GCS-Wert, D-Dimere, SEP-Befund und neurochirurgische Therapie

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Variablen "Alter", "bester GCS-Wert", "D-Dimere", "SEP-Befund" und "Trepanationsbehandlung" scheidet wiederum ein wesentlicher Beitrag durch das Alter für das Outcome aus. Gleiches gilt für die Variablen "D-Dimere" und "Trepanationsbehandlung". Es bestätigen sich die signifikanten Beiträge durch die Variablen "bester GCS-Wert" und "SEP-Befund" in der zur oben stehenden Regressionsanalyse etwa gleichartigen Größenordnung.

Unter Berücksichtigung dieser Informationen ergibt der Nachweis pathologischer D-Dimere somit keine zusätzliche und eigenständige Beeinflussung des Outcomes in der Regressionsanalyse.

| Variable | Signifikanz | Odd's ratio | 95%- Konfidenzintervall | 95%- Konfidenzintervall |
|-------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter | 0,061 | 1,04 | 0,998 | 1,084 |
| Bester GCS-Wert* | 0,001* | 0,672 | 0,536 | 0,842 |
| D-Dimere | 0,645 | 0,683 | 0,135 | 3,464 |
| SEP-Befund* | 0,005* | 17,515 | 2,370 | 129,461 |
| Trepanation | 0,286 | 0,377 | 0,063 | 2,259 |

Tabelle 23: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der Variablen mit enger Korrelation zum Outcome: "Alter", "bester GCS-Wert", "D-Dimere", "SEP-Befund" und "Trepanation" (Angabe von Signifikanz, Odd's Ratio und Konfidenzintervall) [Signifikante Beiträge zum erwarteten Behandlungsergebnis bestätigen sich durch die Variablen "GCS-Wert" und "SEP-Befund". Ein signifikanter Beitrag zum Behandlungsergebnis wird durch die D-Dimere nicht geleistet. Die signifikanten Variablen wurden mit Sternchen (*) gekennzeichnet].

3.6.3 Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, Fibrinogen-Serumkonzentration, Hirndruckzeichen im CCT und ICP

Unter Berücksichtigung der o.g. Variablen fand sich ein signifikanter Beitrag für das Outcome durch die Variable "Notwendigkeit einer Hirndruckmessung" (vgl. Tabelle 24, S. 53: mit Sternchen (*) gekennzeichnete Variable). Die Variable "Fibrinogen" ist grenzwertig relevant ($p=0,057$), aber definitionsgemäß nicht signifikant. Anschließend wurden beide Variablen mit den bisher relevanten Variablen "bester GCS-Wert" und "SEP" auf eine zusätzliche und eigenständige Beeinflussung des Outcome untersucht. In der Regressionsanalyse leistet in diesem Fall keine der beiden Variablen einen signifikanten Beitrag (vgl. Tabelle 25, S. 53).

| Variable | Signifikanz | Odd`s ratio | 95%- Konfidenzintervall | 95%- Konfidenzintervall |
|--------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter | 0,067 | 1,032 | 0,998 | 1,086 |
| Fibrinogen | 0,057 | 6,157 | 0,944 | 40,144 |
| Hirndruck- zeichen i. CCT | 0,169 | 2,483 | 0,680 | 9,070 |
| ICP* | 0,031* | 3,843 | 1,135 | 13,016 |

| Variable | Signifikanz | Odd`s ratio | 95%- Konfidenzintervall | 95%- Konfidenzintervall |
|------------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter | 0,028* | 1,055 | 1,006 | 1,106 |
| Bester GCS- Wert* | 0,002* | 0,685 | 0,538 | 0,872 |
| SEP-Befund* | 0,009* | 14,865 | 1,985 | 111,300 |
| ICP | 0,641 | 0,637 | 0,096 | 4,238 |
| Fibrinogen | 0,064 | 10,297 | 0,871 | 121,755 |

Tabelle 24 (oben): Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der übrigen Variablen mit enger Korrelation zum Outcome. (Angabe von Signifikanz, Odd`s Ratio und Konfidenzintervall). Weitere signifikante Beiträge zum erwarteten Behandlungsergebnis bestätigt die Variable "Hirndruckmessung".

Tabelle 25 (unten): Logistische Regressionsanalyse der in Tabelle 24 gezeigten signifikanten Parameter mit den bisher relevanten Variablen "SEP-Befund" und "Bester GCS-Wert" [Es ergibt sich keine zusätzliche und eigenständige Beeinflussung des Outcome durch die Variablen "Hirndruckmessung" und Fibrinogen". Die signifikanten Variablen sind mit Sternchen (*) gekennzeichnet].

3.6.4 Regressionsanalyse für die Variablenkombination Alter, DIC-Score, Maximale Erhöhung der D-Dimere (>8,0ug/ml) und Thrombinzeit (TZ)

In der univariaten statistischen Analyse (Chi-Quadrat-Test) fand sich für jede dieser Variablen ein signifikanter Beitrag für das Outcome. Daher galt es auch hier wiederum, den für jeden Parameter eigenen oder spezifischen Anteil in der Regressionsanalyse zu isolieren und anhand der multiplen logistischen Regressionsanalyse den gleichzeitigen Einfluss der Variablen auf die Zielgröße "Outcome" zu prüfen (angegeben mittels Odd`s Ratio und deren 95%-

Konfidenzintervall). In dieser Regressionsanalyse leistet keine der Variablen einen signifikanten Beitrag.

| Variable | Signifikanz | Odd`s ratio | 95%- Konfidenzintervall | 95%- Konfidenzintervall |
|-------------------------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| Alter | 0,28 | 1,018 | 0,986 | 1,050 |
| DIC-Score | 0,078 | 3,806 | 0,861 | 16,826 |
| D-Dimere >8,0 | 0,084 | 4,818 | 0,809 | 28,698 |
| Thrombinz. (TZ) | 0,430 | 0,527 | 0,107 | 2,587 |

Tabelle 26: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse der übrigen Variablen mit enger Korrelation zum Outcome (Angabe von Signifikanz, Odd`s Ratio und Konfidenzintervall). Weitere signifikante Beiträge zum erwarteten Behandlungsergebnis bestätigen sich durch keine der angegebenen Variablen.

3.7 Beurteilung der Variable “D-Dimere” in der Regressionsanalyse

Der Einfluss der jeweiligen Variable auf die Zielgröße ist in der Regressionsanalyse abhängig von den übrigen eingeschlossenen Testvariablen. Damit ist der Einfluss der D-Dimere auf das Behandlungsergebnis variabel. Werden nur die D-Dimere eingeschlossen, so ergibt sich hier wie auch in der monovariaten Analyse ein signifikanter Beitrag auf das erwartete Outcome ($p=0,04$).

Werden die D-Dimere mit den Variablen “GCS” (initial oder bester Wert der ersten 24 Stunden) und “SEP-Befund”, die in der monovariaten Analyse den stärksten Einfluss auf das Outcome hatten, getestet, so ergibt sich für die D-Dimere kein eigenständiger Beitrag in Bezug auf das Behandlungsergebnis. Die Variablen “GCS” und “SEP-Befund” erreichten relativ geringe p-Werte (GCS: $p=0,001$; SEP: $p=0,005$).

Die Regressionsanalyse der D-Dimere und der Variablen “ICP” sowie “Fibrinogenserumkonzentration” zeigte lediglich für den Nachweis erhöhter intracranieller Druckwerte (ICP) einen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis ($p=0,049$).

Im Vergleich mit dem CCT-Befund (Hirndruckzeichen im CCT; $p=0,02$) zeigten sich die D-Dimere mit grenzwertigem Einfluss ($p=0,056$) gegenüber dem Quickwert mit definitionsgemäß signifikantem Ergebnis ($p=0,046$).

3.7.1 Regressionsanalyse der “Standardgerinnungsparameter”

Der Vergleich der “Standardgerinnungsparameter” in der Regressionsanalyse ergibt für die D-Dimere einen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis im Vergleich mit zum Quickwert und ein grenzwertiges Ergebnis der D-Dimere ($p=0,059$) im Vergleich mit Quick- ($p=0,9$) und PTT-Wert ($p=0,6$).

Die Regressionsanalyse der Parameter bzw. Variablen “D-Dimere”, “Quick”, “PTT”, “Thrombinzeit (TZ)” und “Fibrinogenserumkonzentration” ergibt für die Variable TZ einen grenzwertigen p-Wert ($p=0,061$) und für die Variable “Fibrinogenserumkonzentration” einen signifikanten Einfluss auf das Outcome ($p=0,039$).

Damit bestätigt sich die Tendenz aus der monovariaten Analyse, dass die Parameter “TZ” und “Fibrinogen” einen den D-Dimeren in etwa vergleichbaren prognostischen Wert haben.

3.8 Zusammenfassung der Regressionsanalysen

Die Regressionsanalysen zeigen, dass die etablierten klinischen Methoden wie der GCS ($p=0,001$) und das Medianus-SEP ($p=0,006$) zur Beurteilung schwer schädel-hirnverletzter Patienten geeignete Prädiktoren und den anderen apparativen Verfahren weit überlegen sind. Weiterhin prognostisch relevant sind der computertomographische Nachweis von Hirndruckzeichen ($p=0,02$) und der invasive Nachweis von erhöhtem intracraniellem Druck ($p<0,05$).

Unter den Gerinnungsparametern haben neben den D-Dimeren die Thrombinzeit und die Fibrinogenserkonzentration einen geringen, aber nachweisbaren eigenen Beitrag für die Korrelation. Eine derart enge Beziehung zum Behandlungsergebnis, wie sie der GCS und das SEP besitzen, wird jedoch von keinem der untersuchten Gerinnungsparameter erreicht.

4. Diskussion

4.1 Demographische Daten

Das hier untersuchte Patientenkollektiv stellt eine für dieses Krankheitsbild typische Population dar, deren demographische Daten von anderen Studien nicht wesentlich abweichen (19, 20, 43, 44, 45, 68). Lediglich der Altersdurchschnitt liegt hier etwas höher. Der mittlere GCS war mit 8,1 Punkten niedrig, bedingt durch den hohen Anteil komatöser Patienten. 27 % der hier untersuchten Patienten verstarben, in vergleichbaren Studien wurde die Sterblichkeit nach einem SHT mit Anteilen zwischen 17 und 47 % angegeben.

4.2 Posttraumatische Gerinnungsstörungen und DIC: Definition, Diagnose und Verlauf

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Blutgerinnungsstörungen nach isolierten gedeckten und offenen Schädel-Hirnverletzungen häufig sind und eine prognostische Bedeutung haben. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten lagen Anomalien der Blutgerinnungsparameter unterschiedlicher Ausprägung vor. Damit konnte bewiesen werden, dass solche Blutgerinnungsstörungen nicht ursächlich auf zusätzliche Begleitverletzungen im Sinne eines Polytraumas zurückzuführen sind. Am häufigsten wurden Veränderungen der Parameter „D-Dimere“ und „AT-III“ beobachtet. Die Parameter „Thrombozyten“, „Fibrinogen“ und „Quickwert“ waren im gleichen Verhältnis, aber etwas seltener pathologisch verändert (siehe Tabelle 2, S. 29). Am häufigsten kombiniert war die Erhöhung der Serumkonzentration der D-Dimere mit einer Hypofibrinogenämie, einer Thrombinzeitverlängerung sowie einer Verringerung der AT-III-Konzentration.

Zur Darstellung der Dynamik des Geschehens werden die unterschiedlichen Stadien der Entwicklung einer Verbrauchskoagulopathie zusammengefasst (nach Pfenninger, 46):

-Stadium 1 (thrombin- und plasminvermittelte, akzelerierte proteolytische Aktivität [Hyperkoagulabilität]): Quickwert, aber auch Fibrinogen, Thrombozyten, PTT und TZ liegen noch im Normbereich.

-Stadium 2 (Faktorenverbrauch): Absinken des Quickwertes, des Fibrinogens und der Thrombozyten sowie Verlängerung der PTT und TZ.

-Stadium 3 (Defibrinierung): Massive Verlängerung der TZ und PTT.

Die Serumkonzentration der D-Dimere als das messbare Korrelat der „akzelerierten proteolytischen Aktivität“ (Stadium 1), ist bereits in der ersten Gerinnungsanalyse maximal erhöht und somit laborchemisch sehr früh messbar. Diese Konstellation entspricht im Wesentlichen den in der Literatur für die Diagnose einer DIC geforderten Kriterien.

Die Häufigkeitsangaben zu Veränderungen der Blutgerinnungsparameter nach Kopfverletzungen sind in der Literatur uneinheitlich (vgl. Tabelle 27, S. 59). Der Datenvergleich ist aufgrund der verschiedenen Schweregrade der Verletzungen, der Läsionsmuster und der unterschiedlichen Begleitverletzungen eingeschränkt (38, 40, 43).

Die Prävalenz einer DIC nach SHT liegt zwischen 13 % und 61 %, abhängig vom Patientenkollektiv und den entsprechend verwendeten Diagnosekriterien (38, 40, 43).

Die Inzidenz der DIC bei isolierten Kopfverletzungen ist bisher unklar (42), so dass über den Anteil bei Schwerstverletzungen nur Vermutungen angestellt werden können.

Die Fibrinspaltprodukte bzw. D-Dimere stellen in den meisten Studien - wie auch in der vorliegenden Arbeit - relativ konstant den Hauptanteil der posttraumatisch veränderten Blutgerinnungskomponenten dar. Die Parameter „PTT“, „Fibrinogen“ und „Quick“ zeigen in den unterschiedlichen Studien zum Teil erhebliche Schwankungen bezüglich der Häufigkeit der Beobachtungen (vgl. Tab. 27) und es bestehen zum Teil erhebliche Differenzen zwischen den als pathologisch definierten Bereichen (Takahashi (13): $>0,2 \mu\text{g/ml}$; van der Sande (52):

>1,0 µg/ml; Olson (42): >2,0 µg/ml; Hulka (44) >1,0 µg/ml; Bredbecka (45): >0,25 µg/ml; Kaufmann (40): >2,0 µg/ml; Selladurai (43): >0.5 µg/ml).

| Anteil d. Pat. m. path. Bef.: | Autor: | a) Häufigkeit pathologischer Gerinnungsbefunde / b) einer DIC* | D-Dimere / Fibrinospaltprodukte außerhalb der Norm* | PTT außerhalb der Norm* | TZ außerhalb der Norm* | Fibrinogen außerhalb der Norm* | AT außerhalb der Norm* | III außerhalb der Norm* | Quick außerhalb der Norm* | Thrombozyten außerhalb der Norm* |
|-------------------------------|----------------------------|--|---|-------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| | v.d.Sande, 1981 | a)64 / b) 13 % | 63 % | - | - | 16 % | - | - | - | - |
| | Hulka, 1996 | a)66 / 0 % | 70 % | 18 % | 25 % | 34 % | - | 61 % | 0 % | |
| | Lancet, 1989 | a)57 / 0 % | - | - | - | - | - | - | - | |
| | Stein, 1992 | a)64 / 0 % | - | 24 % | 39 % | - | - | - | 13 % | |
| | Bredbecka, 1997 | a)100 / 0 % | 90 % | 40 % | - | - | 25 % (1) 50% (2) | 35 % | (3) | |
| | Olson, 1989 | a)- / b) 57 % | -/100 % | 43 % | 22 % | 55 % | - | - | 25 % | |
| | Kaufmann, '84 | a)100/b) 100 % | -/100 % | 62 % | 50 % | 86 % | - | 50% | 20 % | |
| | Selladurai, 1997 | a)71 / b) 38 % | - | - | - | - | - | - | - | |
| | - Leicht | | - | - | - | | | | | |
| | - Mittel | | 58 % | 12 % | 47 % | | | | | |
| | - Schwer | | 79 % | 67 % | 78 % | | | | | |
| | Eigene Daten (2004) | 65 / 40 % | 65 % | 10 % | 8,3 % | 18 % | 37 % | 18 % | 20 % | |

Tab. 27: Die Tabelle gibt die Häufigkeit der Patienten mit a) pathologischen Gerinnungsbefunden, b) Laborkonstellation einer DIC und – in den folgenden Spalten - Normabweichungen der entsprechenden Gerinnungsanalysen an. Die Kriterien für die Diagnose der DIC sowie die zugrunde liegenden Referenzwerte (*) variieren zum Teil deutlich bei den verschiedenen Autoren. (1): bei Aufnahme; (2): 2. Tag; (3): Abfall der Konzentration erst nach zwei Tagen.

Die D-Dimere sind als erste Indikatoren einer posttraumatischen Hyperkoagulabilität zu bewerten. Sie geben Hinweise auf das Vorliegen einer reaktiven Hyperfibrinolyse und sind damit Detektoren einer sich entwickelnden Verbrauchskoagulopathie bzw. disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) (40, 44). Wenngleich die Laborkriterien zur Diagnose einer DIC uneinheitlich und unzureichend definiert sind (40, 42, 43), lässt sich die reaktive Fibrinolyse gut durch das erhöhte Anfallen von Fibrinospaltprodukten (FSP, D-Dimere) nachweisen (46). Die bei einer DIC stattfindenden Fibrinabspaltungen mittels Routinemethoden zu verifizieren ist dagegen schwierig, weil die so genannten „globalen“ Gerinnungstests (PTT, Quick, Fibrinogen, Thrombozytenzahl) relativ unspezifische Parameter zum Nachweis einer beginnenden Gerinnungsaktivierung sind (43, 45). Zudem weichen diese Parameter erst von der Norm ab, wenn es zu einem erheblichen Verbrauch gekommen ist (45). Zum Zeitpunkt des Nachweises pathologischer Befunde der globalen

Gerinnungsparameter sind die ersten Stadien der Gerinnungsaktivierung (Hyperfibrinolyse) und der darauf folgende „Verbrauch“ von Komponenten der Blutgerinnung bereits abgelaufen.

Nur wenige der Patienten mit anfänglich beobachteter Hyperfibrinolyse entwickelten im Verlauf eine klinisch manifeste Verbrauchskoagulopathie. Nur die Hälfte der hier untersuchten Patienten mit einer Gerinnungsaktivierung musste im weiteren Verlauf wegen einer klinisch manifesten Gerinnungsstörung spezifisch behandelt werden. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren gemacht (41, 44). Nach einer anfänglichen Aktivierung der Blutgerinnung kann dieser Prozess zum Stillstand kommen, ohne dass klinisch relevante Thrombosen oder Blutungen auftreten. Begründungen dafür können sein:

1. die Schwere des cerebralen Traumas (43),
2. die Lokalisation der traumatischen cerebralen Läsion (46),
3. die Kompensationsfähigkeit der Blutgerinnung.

Zudem ist der Zeitpunkt der Messung relevant, denn aufgrund des dynamischen Ablaufs des bereits wenige Stunden nach dem Trauma beginnenden Prozesses ergeben sich variable Laborkonstellationen im Verlauf (44).

In diesem Prozess sind die D-Dimere sehr spezifische und empfindliche Nachweisparameter, da erstens ihre Konzentration direkt nach dem Trauma am höchsten ist und weil sie zweitens aufgrund ihrer langen Halbwertszeit (HWZ: etwa 10 Stunden) auch im Vollbild der DIC noch einige Tage laborchemisch nachweisbar sind (41, 45). Sie zeigen als Spaltprodukt des vernetzten Fibrins die plasminvermittelte Fibrinspaltung und damit die Gerinnungsaktivierung an (13). Die AT-III-Konzentration sinkt in der Regel erst am 2. Tag. Am 3. Tag verringert sich schließlich auch die Thrombozytenzahl (45).

In der vorliegenden Arbeit wurde nur die initial durchgeführte Blutgerinnungsanalytik bewertet. Daher ist zwar die maximale Serumkonzentration der D-Dimere mit großer Sicherheit erfasst, aber Veränderungen der Gerinnungsfaktoren und der Thrombozyten sind

möglicherweise nicht in vollem Umfang gemessen worden. Um alle Veränderungen der hämostaseologischen Parameter zu erfassen, müssten engmaschige Verlaufskontrollen durchgeführt werden (45), was jedoch technisch schwer durchführbar ist.

Der pathophysiologische Mechanismus der posttraumatischen Gerinnungsaktivierung gilt als weitestgehend geklärt. Astrup (57) und Björklid (58) wiesen in ihren Untersuchungen einen besonders hohen Gehalt an Thromboplastin im Gehirn nach. Vor über 20 Jahren beschrieb Benzer (51) eine vermehrte Blutungsneigung (Beschleunigung der Gerinnung und vermehrte fibrinolytische Aktivität) nach operativen Eingriffen am Gehirn (46, 51). Durch eine Störung der Blut-Hirnschranke kann es nach einer schweren Hirnverletzung zum Übertreten von Hirngewebethromboplastin in das venöse Gefäßsystem und somit zu einer generalisierten Gerinnungsaktivierung kommen (46, 77). Die Zerstörung der Blut-Hirnschranke scheint dabei die wesentliche Voraussetzung zu sein (50).

Die thromboplastische Aktivität ist - nachgewiesen am Säugetierhirn - sehr unterschiedlich verteilt (Bulbus und Tractus olfactorius, Medulla oblongata, Corpus pineale, Hippocampus und Hypothalamus (46)). Dieser Zusammenhang legt die Vermutung nahe, dass unterschiedliche Verletzungsmuster zu unterschiedlich häufigem Auftreten von Gerinnungsstörungen (DIC) führen könnten (46). In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Läsionsmuster (Normalbefund, Kontusionen/Kontusionsblutungen, Epi- und Subduralhämatome, diffuse Läsionen) und einer besonders ausgeprägten Gerinnungsaktivierung nachgewiesen werden.

4.2.1 Blutgerinnungsbefunde als Prädiktoren

Nur wenige Autoren haben sich in den letzten Jahren mit dem prognostischen Nutzen dieser posttraumatischen Blutgerinnungsstörungen befasst. Obwohl ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Kopfverletzung bzw. dem Outcome und den Ergebnissen der

Blutgerinnungsanalysen in zwei Untersuchungen gezeigt werden konnte (13, 45), ist der prognostische Wert der Blutgerinnungsparameter noch umstritten.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Parameter „Fibrinogen“, „D-Dimere“ und „Thrombinzeit“ eine signifikante Beziehung zum Behandlungsergebnis, unter anderem in der Regressionsanalyse.

90 % der Patienten mit guter Erholung hatten normale Serumkonzentrationen der D-Dimere. Maximal erhöhte Serumkonzentrationen ($>8 \mu\text{g/ml}$) wurden bei keinem dieser Patienten beobachtet. Der Behandlungsverlauf endete demgegenüber in der Subgruppe mit Serumkonzentrationen von $2,0 \mu\text{g/ml}$ bis $8,0 \mu\text{g/ml}$ bei zwei Dritteln der Patienten mit einem schlechten Ergebnis. In der Gruppe mit maximaler Serumkonzentration hatten fast 90 % der Patienten ein schlechtes Outcome. Die Hälfte der Verletzten starb. Die übrigen Patienten behielten schwere (z.B. vegetativer Status) und mittelschwere Behinderungen. Kein Patient erholte sich vollständig.

Ein Grund für das Überleben mit schwerer Behinderung trotz einer ausgeprägten Aktivierung der Blutgerinnung könnte möglicherweise im Behandlungsregime liegen. 5 dieser Patienten wurden mit gerinnungswirksamen Substanzen behandelt und 4 Patienten wurden zusätzlich trepaniert, so dass ihr Faktorenverbrauch reduziert wurde, was weiteren Einblutungen vorbeugen kann.

Prognostisch scheint somit die Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere von Bedeutung zu sein. Eine Erhöhung über den Schwellenwert von $2,0 \mu\text{g/ml}$ bestätigte sich zwar bereits als negativer Prädiktor, aber bei Serumkonzentrationen über $4,0 \mu\text{g/ml}$ wurde noch häufiger ein schlechtes Outcome beobachtet. Bei Werten über $8,0 \mu\text{g/ml}$ zeigten nahezu alle Patienten ein schlechtes Behandlungsergebnis. Der Mittelwert der Serumkonzentration der D-Dimere lag in der Gruppe mit schlechtem Outcome doppelt so hoch wie in der Patientengruppe mit gutem Outcome. Takanashi (13) und andere Autoren (45) berichteten über vergleichbare Beobachtungen.

Andere Parameter der Blutgerinnung zeigten ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit zum Outcome. Über 80 % der Patienten mit erniedrigter Fibrinogenserkonzentration erreichten ein schlechtes Behandlungsergebnis. Möglicherweise wurden relevante Absenkungen der Fibrinogenserkonzentration deshalb nicht erfasst, weil sie noch im unteren Bereich der Norm lagen (z.B. bei vorbestehender Hyperfibrinogenämie). Trotzdem bestätigt die Regressionsanalyse für die Parameter „Fibrinogenserkonzentration“ und „D-Dimere“ einen signifikanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Dieser ist allerdings abhängig von den übrigen, gleichzeitig eingeschlossenen Gerinnungsparametern. Beide Variablen hatten - gemessen anhand der p-Werte - gegenüber den etablierten Prädiktoren (Medianus-SEP und GCS-Wert) eine deutlich geringere prognostische Aussagekraft.

In bisherigen Untersuchungen (40, 41, 42, 45, 48, 49) der „globalen“ Blutgerinnungsparameter nach Schädel-Hirnverletzungen fanden trotz häufiger Beobachtungen pathologischer Befunde nicht immer eine signifikante Beziehung zum Outcome. Die Tatsache, dass es häufig nur zu einer Gerinnungsaktivierung ohne einen messbaren Faktorenverbrauch kommt, oder auch variable Ausgangskonzentrationen und unterschiedliche Zeitpunkte der Messung im Behandlungsverlauf könnten Erklärungen dafür sein.

Aufgrund der frühen Nachweisbarkeit, der Spezifität und der langen Halbwertszeit von etwa 10 Stunden (41) erscheinen die D-Dimere für die Prognosestellung geeigneter als das variable und komplexe klinische sowie laborchemische Vollbild der DIC, obwohl sich nach den hier zugrunde gelegten diagnostischen Kriterien eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer DIC und einem ungünstigen Outcome gezeigt hat. Eine Vielzahl spezifischer Gerinnungstests haben sich trotz nachgewiesener Korrelation zum Outcome als unbrauchbar für die klinische Praxis erwiesen (45). Ob andere Blutgerinnungsparameter zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt mit dem Outcome korrelieren, lässt sich aus den hier vorliegenden

Daten nicht beantworten. Dafür müssten neben den hier untersuchten initialen Serum-Werten auch spätere Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Bei zunächst klinisch (GCS) vermeintlich leichter hirnerkrankten Patienten kann der Nachweis einer aktivierten Gerinnung frühzeitig auf einen progressiven Verlauf („Patients who talk and die“) hinweisen (13). Eine Untersuchung der FSP zu prognostischen Zwecken könnte deshalb sinnvoll sein (42), weil Risikopatienten unabhängig von ihrer primären Bewusstseinslage frühzeitig identifiziert und einer spezifischen Überwachung und Behandlung zugeführt werden könnten (13, 61, 62, 63). Die alleinige prognostische Einschätzung solcher Patienten am klinischen Zustand (GCS) wäre in diesem Fall irreführend. Bei Einbeziehung der Gerinnungsparameter sind allerdings andere Gründe für eine Hyperfibrinolyse auszuschließen - vor allem Sepsis, Schock, Thrombose und Polytrauma.

Die prognostische Aussagekraft der hier untersuchten Blutgerinnungsparameter mit signifikanter Korrelation zum Behandlungsergebnis geht jedoch gemäß Regressionsanalyse nicht über den prognostischen Aussagewert des GCS bzw. des SEP hinaus, so dass der exakte GCS-Score bzw. der genaue SEP-Befund in der Regel für eine zuverlässige Prognosestellung ausreichend erscheinen.

4.3 Klinische Befunde (Initialer GCS und bester GCS-Wert der ersten 24 Stunden)

In der vorliegenden Arbeit sagt der GCS als klinischer Marker der Schwere des Traumas die Morbidität und Mortalität gemäß Regressionsanalyse sehr zuverlässig voraus ($p=0,002$). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem einer Vielzahl von Untersuchungen, die eine enge positive Korrelation zwischen GCS und GOS beschrieben haben: Narayan, 1981 (25); Judson, 1990 (12) ($p<0,01$); Bredbecka, 1994 (45); Lehmann, 1997 (19); Selladurai, 1997 (43) ($p<0,0001$); Olson, 1989 (42); Imhof, 1993 (68) ($p<0,005$). In den Fällen, in denen der initiale

GCS nicht mit dem Behandlungsergebnis korrelierte, stellten meist extracerebrale Komplikationen die Ursache für einen unerwartet schlechten Verlauf dar.

Eine signifikante Beziehung zeigte sich auch zwischen der Schwere des SHT (GCS) und der Höhe der Serumkonzentration der D-Dimere. Während in der Patientengruppe mit leichtem SHT nur normale Serumkonzentrationen gemessen wurden, wiesen mehr als die Hälfte der Patienten mit schweren Schädel-Hirnverletzungen deutlich erhöhte D-Dimere auf.

Der beste GCS-Wert der ersten 24 Stunden ergab in der Korrelation zum Behandlungsergebnis im Vergleich zum initial gemessenen GCS-Wert noch deutlichere p-Werte und damit eine engere Korrelation zum Outcome. Somit ermöglicht die Beurteilung des Verletzten nach 24 Stunden eine verbesserte Einschätzung des klinisch-neurologischen Zustandes, auch hinsichtlich prognostischer Fragestellungen.

Ursächlich spielen dabei vor allem Patienten eine Rolle, deren Zustand primär zu pessimistisch eingeschätzt wurde und deren initial geringer GCS-Wert sich im Verlauf erheblich verbesserte. Möglicherweise liegt dies an den ungünstigen lokalen Bedingungen am Unfallort und an einem bedeutenden Anteil intoxizierter oder alkoholisierter Patienten. Bekanntlich werden vor allem Alkoholintoxikationen im Zusammenhang mit einem SHT häufig (nach Dikmen et al. bei bis zu 42 %) beobachtet (70). Auch bei der vorliegenden Untersuchung ist der Anteil alkoholisierter Verletzter mit etwa 30 % vergleichbar hoch. Oft ist jedoch auch die klinische Beurteilbarkeit des Patienten nach Intubation, Analgosedierung und Relaxierung sowie Hypoxie oder Schockzuständen sehr eingeschränkt.

Diese Einflüsse können die neurotraumatologische Situation des Patienten verschleiern (64).

Die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gerinnungsaktivierung und der Schwere des cerebralen Traumas ist plausibel, denn die ansteigende systemische Einschwemmung gerinnungsaktiver Substanzen aus traumatisch geschädigtem Hirngewebe aktiviert die Gerinnungskaskade. Je ausgedehnter die Schädigung des Hirngewebes ist, umso größer ist

auch die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verbrauchskoagulopathie (46). Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die Korrelation des GCS zum Outcome in den hier diskutierten Ergebnissen bei gleichem Koma-Score und erhöhter Serumkonzentration der D-Dimere deutlich enger ist als bei normaler Serumkonzentration.

Zu diesem Aspekt finden sich in der Literatur jedoch auch abweichende Stellungnahmen. Scherer et al. (41) beobachteten zwar eine deutliche und signifikante Erhöhung der Serumkonzentration der D-Dimere bei SHT-Patienten, fanden aber keine Korrelation zum klinischen Outcome. Gando et al. (47) bezweifeln grundsätzlich einen Einfluss auf die Gerinnung und fibrinolytische Aktivität nach cerebraler Schädigung, weil sich kein signifikanter Effekt auf die Gerinnungs- und Fibrinolyse-dynamik unter den Patienten mit cerebralen Begleitverletzungen nachweisen ließ. Es muss aber betont werden, dass Gando et al. (47) polytraumatisierte Patienten mit und ohne cerebrale Beteiligung untersucht und miteinander verglichen haben. Die Tatsache, dass sich durch die cerebrale Verletzung kein zusätzlicher Effekt auf die Gerinnungsaktivierung nachweisen ließ, unterstreicht den hier praktizierten Ausschluss polytraumatisierter Patienten bei prognostischen Fragestellungen in der Neurotraumatologie.

4.4 Radiologische Befunde (Initiales CCT und Verlaufskontrolle)

Bei 90 % der hier untersuchten Patienten fanden sich in der bildgebenden cerebralen Diagnostik pathologische Befunde. Mit knapp einem Drittel (30 %) waren Kontusionen und Kontusionsblutungen unter den Verletzungsmustern am häufigsten. Van der Sande et al. beobachteten bei 40-80 % der Patienten mit Kopfverletzungen abnorme CCT-Befunde (52). Dies entspricht in etwa auch den Beobachtungen anderer Untersucher (68, 78). Unter den verschiedenen Verletzungskategorien waren in der vorliegenden Untersuchung die raumfordernden Läsionen mit Hirndruckzeichen am häufigsten (33 %) vertreten.

Eine entsprechende CCT-Graduierung ermöglicht eine zuverlässige Abschätzung des Outcome (59, 73). Somit können die Befunde der CCT potenziell die prognostischen Aussagen der klinischen Untersuchung bereichern (25).

Einige, aber nicht alle der hier dargestellten CCT-Befunde zeigten eine signifikante Beziehung zum Outcome. Dies gilt für den radiologischen Nachweis von Hirndruckzeichen im CCT entsprechend diffuse injury III und IV nach Marshall (26). Von den 20 Patienten mit Hirndruckzeichen im primären CCT gehörten zwei Drittel zur Gruppe mit schlechtem Outcome. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit einem schlechten Behandlungsergebnis wiesen Hirndruckzeichen im primären CCT auf. Demgegenüber hatte kein Patient mit unauffälligem CCT einen schweren Verlauf. Keine Korrelation fand sich hier zwischen anderen Läsionsmustern - z.B. extracerebrale Hämatome (EDH, SDH, tSAB) bzw. intracerebrale Läsionen (ICB, Kontusion) - und dem Outcome.

In Kongruenz zu den hier dargestellten Ergebnissen sehen Lobato (20) und andere Autoren (19, 60, 66, 79, 80) eine besonders ungünstige Prognose im Zusammenhang mit einer Hemisphärenschwellung mit MLV von mehr als 5 mm (bei 84 % ein schlechtes Outcome) und komprimierten basalen Cisternen (55). Eine MLV von mehr als 5mm bildete sich auch hier als prognostisch relevantes Zeichen ab. Der Zustand der basalen Cisternen ging hier in die Kategorie „Hirndruckzeichen“ mit ein.

Narayan stellte hingegen fest, dass die Befunde der CCT prognostisch eher unzuverlässig sind und demnach mehr diagnostischen als prognostischen Zwecken dienen (25). Methodisch legte er allerdings eine CC-Klassifikation zugrunde, die sich eher am Läsionsmuster als an Ausmaß und Folgen der daraus resultierenden Raumforderung (vor allem Hirndruckzeichen) orientierte. Zudem wurden Verlaufsuntersuchungen nicht berücksichtigt und dadurch wurde möglicherweise das prognostische Potenzial der CCT-Diagnostik unterschätzt.

In den hier dargestellten Befunden fand sich keine Korrelation zwischen der Serumkonzentration der D-Dimere und dem Ausmaß der Pathologie im initialen CCT-Befund. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren, die eine Beziehung posttraumatischer Koagulopathien zu Kontusionen - allerdings nicht zu sub- oder epiduralen Hämatomen- sahen (fataler Verlauf trotz niedriger D-Dimer-Serumkonzentrationen; 40, 44, 48). Hieraus wurde gefolgert, dass das Ausmaß der Erhöhung der Fibrinspaltprodukte proportional zur Menge zerstörten Hirngewebes ist und nicht mit dem Ausmaß intracraniellen Blutes korreliert (48). Die D-Dimere könnten damit kontusionelle Läsionen detektieren, die sich im CCT möglicherweise erst im Verlauf demarkieren. Diese Meinung vertritt auch van der Sande (52).

Die hier vorgestellten Befunde konnten diese Hypothese nicht stützen. In der Gruppe der Patienten mit diffusen Läsionen und Hirndruckzeichen traten die höchsten Serumkonzentrationen der D-Dimere auf. Bei diesen Patienten mit schwersten und diffusen Hirnverletzungen hat die zur Initiierung des fibrinolytischen Prozesses notwendige Störung der Blut-Hirnschranke mit großer Wahrscheinlichkeit häufig vorgelegen. Dass darüber hinaus kein Zusammenhang zwischen dem CCT-Muster und den Befunden der Blutgerinnungsparameter bestand, liegt möglicherweise daran, dass hier lediglich zwischen fokalen und diffusen Mustern mit und ohne Raumforderungszeichen unterschieden wurde. Nicht differenziert wurde hier, ob es sich um kontusionelle Läsionen mit hohem Risiko einer nachfolgenden Gerinnungsaktivierung oder um hämorrhagische Läsionen mit eher geringem Risiko einer Gerinnungsbeschleunigung gehandelt hat. Damit stellt sich die Frage, inwieweit generell Phänomene einer gestörten Blutgerinnung mit unterschiedlichen CCT-Läsionen (Kontusion versus Blutung unterschiedlicher Ausprägung) korrelieren. In der Verlaufskontrolle fanden sich hier bei etwa einem Drittel der Patienten progrediente CCT-Befunde. Einige Literaturquellen nennen Häufigkeiten von 50-70 % für progrediente oder neue Hirnläsionen im Kontroll-CCT (20, 49). Hier zeigten zwar zwei Drittel der Patienten mit

progredientem CCT-Befund ein schlechtes Outcome bei Behandlungsende, aber die Korrelation zwischen progredientem CCT-Befund und Behandlungsergebnis war statistisch nicht signifikant.

Trotz eines Trends konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden, dass die CCT-Verlaufsuntersuchung gegenüber der Erstuntersuchung eine überlegene prognostische Aussagekraft besitzt. Dafür ist möglicherweise auch das Patientenkollektiv für diese Fragestellung zu inhomogen. Andere Autoren hingegen konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CCT-Zweituntersuchung und dem Outcome sowie eine überlegene prognostische Aussagekraft der Verlaufsuntersuchung nachweisen, was durch die Tatsache begründet wird, dass sich viele relevante CCT-Befunde (vor allem Kontusionen) erst circa 48 Stunden nach dem Trauma demarkieren (20).

4.5 Hirndruckmessung

Die Notwendigkeit einer invasiven Hirndruckmessung sowie die Höhe des Hirndruckmaximums korrelieren in der vorliegenden Untersuchung signifikant mit dem Behandlungsergebnis. In der Patientengruppe mit schlechtem Outcome war der mittlere ICP deutlich erhöht und etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe mit gutem Outcome. Die Korrelation zwischen Höhe des Druckmaximums und dem Outcome ist plausibel, denn steigender Hirndruck kann zu einer sekundären cerebralen Schädigung führen und damit die ohnehin kritische cerebrale Situation weiter negativ beeinflussen. Im Vergleich zur prognostischen Wertigkeit reichte die Hirndruckmessung allerdings bei weitem nicht an die Aussagekraft der Parameter „GCS-Wert“ und „SEP-Befund“ heran. Daher steht die Methode der invasiven Hirndruckmessung für prognostische Fragestellungen aufgrund der möglichen Komplikationen, der Störanfälligkeit und Aufwändigkeit eher in der Kritik. Wenn aus diagnostischen Gründen notwendig und daher vorhanden, können die Ergebnisse der

Hirndruckmessung als zusätzliche Informationsquelle auch für prognostische Fragen nützlich sein.

4.6 Elektrophysiologische Befunde (Somatosensibel evozierte Potentiale)

Die indirekte Beurteilung von ZNS-Funktionen ermöglicht vor allem bei komatösen Patienten eine Information über die Integrität cerebraler Bahnsysteme (25, 27, 75). Zudem wird die Vorhersage einer klinischen Progredienz nach schwerer Hirnschädigung (üblicherweise eingeschätzt am Pupillenstatus) ermöglicht (34). Allerdings können theoretisch noch immer ausgedehnte Läsionen -zum Beispiel wenn sie frontal liegen- dem Nachweis im SEP entgehen. Wie erwartet zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung eine hoch signifikante Beziehung zwischen dem SEP-Befund und dem Outcome. Lediglich die qualitative Bewertung einzelner SEP-Befunde wird von einigen Autoren unterschiedlich eingeschätzt. Judson (12) sieht das bilaterale Vorhandensein der N20-Amplitude als prognostisch günstiges Zeichen an, auch wenn ein corticales Potential pathologische Charakteristika zeigte. Anderson (28) hingegen folgerte, dass bereits ein uni- oder bilateral pathologisches corticales Antwortpotential für ein negatives Behandlungsergebnis spricht (bei 92 % schlechtes Outcome) und bewertete schon ein amplitudengemindertem Potential als pathologisch.

Es stellt sich die Frage, warum einige der Patienten trotz eines primär unauffälligen SEP-Befundes ein schlechtes Outcome hatten (13 von 41 Patienten). Es wäre möglich, dass hier eine Befundverschlechterung durch eine möglicherweise sehr früh durchgeführte singuläre Diagnostik unerkannt geblieben war. Eine Befundverschlechterung bzw. Progredienz des M-SEP im Verlauf ist grundsätzlich denkbar, aber nach Durchsicht der Literatur eher ungewöhnlich. Judson (12) beobachtete nach unauffälligem Erstbefund lediglich leicht pathologische SEP-Veränderungen im Verlauf. Demgegenüber seien schwere

posttraumatische SEP-Veränderungen bereits in der ersten Untersuchung nachweisbar und Befundveränderungen im Verlauf seltene Ausnahmen (12). Dies ist auch plausibel, denn die funktionell schädigende Noxe ist durch das Neurotrauma bereits eingetreten. Lediglich z.B. durch ein im Verlauf zunehmendes Hirnödem oder eine sekundäre Einblutung wäre eine funktionelle Verschlechterung im Verlauf erklärbar. Allerdings wies Judson nach, dass weder der Zeitpunkt noch die kumulative Analyse mehrerer SEP-Ableitungen einen Einfluss auf die Genauigkeit der Vorhersage der Methode im klinischen Verlauf hat (12). Obwohl das SEP individuell von Tag zu Tag variiert, sei der prognostische Wert somit unabhängig vom eigentlichen Zeitpunkt der Untersuchung (12).

Die Beobachtung eines ungünstigen Behandlungsergebnisses trotz unauffälliger SEP-Befunde (falsch-optimistische Voraussagen) haben auch andere Autoren beschrieben (25). Ursache seien vor allem Hypoxien oder ein progredienter Hirndruckanstieg (12). Ist dies nicht der Fall, finden sich häufig nicht-neurologische Komplikationen als Ursache. Glücklicherweise beeinflussen falsch-optimistische Prognosen das therapeutische Vorgehen nicht negativ (25). Falsch-pessimistische Prognosen hingegen deuten meist auf eine Schwäche der Methode hin (25).

Eine enge Korrelation fand sich in dieser Untersuchung auch zwischen dem SEP-Befund und dem Vorliegen einer Hyperfibrinolyse. Erhöhte Serumkonzentrationen der D-Dimere wurden bei über zwei Drittel der Patienten mit bilateral pathologischem Medianus-SEP beobachtet. Bei regelrechtem SEP-Befund fand sich bei vergleichbarer Anzahl der Patienten eine normale Serumkonzentration der D-Dimere.

Als Prädiktor sind die EP vor allem nützlich bei Patienten, bei denen eine dezidierte neurologische Untersuchung aufgrund von Medikamenten (Muskelrelaxantien, Barbiturate) nicht verlässlich durchgeführt werden kann (25, 33). Bei beurteilbarer Bewusstseinslage ergibt sich kein Vorteil durch die Zuhilfenahme der SEP. Hier reicht der klinische Befund für die Prognosestellung aus (23).

Ein Nachteil der SEP besteht vor allem in dem apparativen zeitlichen Aufwand der Methode. Dies ist beispielsweise in Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung besonders außerhalb der Tagesdienstzeiten und in Notfallsituationen relevant, denn diese Methode ist nur in relativ spezialisierten Abteilungen unter einem gewissen Aufwand durchführbar. Aus diesem Grunde werden die SEP -im Gegensatz zur Blutgerinnungsanalyse- nicht in der akuten Aufnahmesituation, sondern meist erst im Verlauf im Rahmen des Monitorings auf der Intensivstation durchgeführt.

Die Einbeziehung der Gerinnungsparameter zur Prognosestellung ist dennoch unter Berücksichtigung der statistischen Ergebnisse dieser Arbeit keine vergleichbare Alternative zu den SEP-Befunden, denn keiner der hier untersuchten Parameter der Blutgerinnung erreichte eine vergleichbare statistische Relevanz. Lediglich im Falle der Undurchführbarkeit der SEP bzw. bei klinisch-neurologisch nicht ausreichend sicher beurteilbaren Patienten erscheint die erweiterte Blutgerinnungsanalyse (D-Dimere, Thrombinzeit) über die Routinediagnostik hinaus für prognostische Fragestellungen sinnvoll.

4.7 Therapie

Für die spezifische Therapie der Blutgerinnungsstörungen ließ sich hier kein signifikanter Einfluss auf das Behandlungsergebnis aufzeigen. Es wurde allerdings nur die prinzipielle Gabe von gerinnungsaktiven Substanzen statistisch ausgewertet, unabhängig von der Art der Substanz (FFP, Gerinnungsfaktoren, Trasylo, Thrombozytenkonzentrat usw.) und der Häufigkeit der Gabe. Nur ein Drittel der Patienten (vorwiegend jene mit schwerwiegenden Störungen) wurde aufgrund einer Blutgerinnungsstörung spezifisch behandelt, obwohl solche Störungen auch in geringerem Umfang bei zwei Dritteln der Patienten retrospektiv zu beobachten waren. Positive Effekte der Therapie der Blutgerinnungsstörungen auf das

Behandlungsergebnis wurden jedoch in der Literatur beschrieben. Da es sich jedoch in der vorliegenden Untersuchung um eine im Nachhinein selektierte Subgruppe des Gesamtkollektivs handelt, in der gleichzeitig verschiedene Therapien parallel (umfangreiche intensivmedizinische Therapie, Trepanation) durchgeführt wurden, ist eine weiter gehende Interpretation dieses Ergebnisses unzulässig.

Auch für die Notwendigkeit einer Trepanation ergab sich nach den hier vorliegenden Daten weder eine positive noch eine negative signifikante Beziehung zum Outcome. Demgegenüber beobachtete Narayan (25), dass das Vorhandensein einer intracraniellen Raumforderung bzw. Massenverschiebung, die eine chirurgische Dekompression erforderte, mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert war. Dies ist wiederum verständlich, weil es sich bei der intrakraniellen raumfordernden Läsion ebenfalls um eine schwere cerebrale Verletzung mit potenziell schlechter Prognose handelt. Unter den trepanierten Patienten der vorliegenden Arbeit (n=18) waren schlechte und gute Behandlungsergebnisse gleich stark vertreten, obwohl es sich auch in diesem Fall um mehrheitlich schwer schädel-hirnverletzte Patienten handelte. Möglicherweise hat eine effektive und frühzeitige neurochirurgische Intervention dazu geführt, dass trotz der trepanationswürdigen Befunde oft gute Behandlungsergebnisse erreicht wurden. Dies schlägt sich auch in den Erkenntnissen aus der bildgebenden Diagnostik nieder, denn bei den 10 Patienten, die bei Kontrolle einen gebesserten CCT-Befund aufwiesen, handelte es sich in 7 Fällen um postoperative Befunde. In diesen Fällen wurde bei 3 Patienten ein gutes und in 4 Fällen ein schlechtes Outcome erreicht. 7 Patienten zeigten trotz Operation eine Progredienz der CCT-Befunde, unter anderem aufgrund von postoperativen Nachblutungen. Über die Hälfte (n=4) dieser Patienten hatten erhöhte Serumkonzentrationen der D-Dimere. Insofern könnten die D-Dimere eine erhöhte Nachblutungsgefahr andeuten und als Parameter die Gefahr von Komplikationen anzeigen. Hier stellt sich die Frage nach weiteren gezielten postoperativen Verlaufsuntersuchungen der Blutgerinnungsparameter.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht das Auftreten von Blutgerinnungsstörungen nach schweren Schädel-Hirnverletzungen an einem Kollektiv von 60 Patienten. Das Hauptergebnis spricht dafür, dass bedingt durch unterschiedlich starke Freisetzungen von Gewebsthromboplastin die Blutgerinnungsstörung je nach neurotraumatologischer Verletzungsschwere von einer leichten systemischen Aktivierung bis hin zu einer schweren Verbrauchskoagulopathie reicht. Das Spektrum der pathologisch veränderten Parameter der Blutgerinnung ist daher weit. Für die Parameter D-Dimere ($p=0,04$), Thrombinzeit ($p=0,02$) und Fibrinogen ($p=0,02$) können hier statistisch signifikante Beziehungen zum Outcome gezeigt werden. Die häufigsten Beobachtungen pathologischer Werte (65 %) betreffen die Fibrinspaltprodukte (D-Dimere), deren maximale Serumkonzentration bereits wenige Stunden nach dem Trauma erreicht wird. Die Veränderung des Serumspiegels der D-Dimere ist im Vergleich zu den übrigen Blutgerinnungsparametern deutlich größer (bis 16fach gegenüber der Norm erhöht) und korreliert mit der Verletzungsschwere der Patienten bei Klinikaufnahme ($p=0,03$).

Bei Vergleich der Blutgerinnungsbefunde (D-Dimere, Fibrinogen, Thrombinzeit) mit den Parametern, die beim Neurotrauma eine prognostische Aussagekraft besitzen (GCS, ICP, SEP, CCT), zeigt sich gegenüber den Variablen „ICP“ ($p=0,02$) und „CCT“ ($p=0,03$) eine vergleichbare Beziehung zum Behandlungsergebnis (Glasgow Outcome Score). Es besteht jedoch im Gruppenvergleich für die Parameter „SEP“ und „GCS“ jeweils eine engere Korrelation ($p=0,0002$ bzw. $p=0,001$) zum Behandlungsergebnis als für die Blutgerinnungsbefunde.

Dennoch kann die Beurteilung der Blutgerinnungsabweichung zur Erfassung der neurotraumatologischen Situation unter bestimmten Umständen in Einzelfällen sinnvoll sein.

Solche Aspekte ergeben sich zum Beispiel bei der Beurteilung intoxizierter oder bereits analgosedierter Patienten, bei denen die genaue und differenzierte klinische Einschätzung (GCS) stark eingeschränkt ist. Zusatzinformationen durch Blutgerinnungsbefunde sind auch in solchen Fällen gegeben, in denen elektrophysiologische und klinische Befunde die traumatische Hirnschädigung nicht anzeigen können, beispielsweise bei Läsionen in den frontalen Hirnregionen. Desgleichen können Blutgerinnungsbefunde auch bei widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen oder eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten (Diffus axonales Trauma [DAI], Artefakte in den SEP) Zusatzinformationen liefern. Diese Hypothese wurde durch die vorliegenden Ergebnisse unterstützt, die eine Korrelation der Serumkonzentration der D-Dimere sowohl zu den SEP-Befunden ($p=0,005$), als auch zu dem initialen GCS und dem besten GCS nach 24 Stunden zeigen ($p=0,03$ bzw. $p=0,004$).

Voraussetzung für die zutreffende Interpretation der Blutgerinnungsanalytik ist der Ausschluss anderweitiger Blutgerinnungsstörungen -zum Beispiel nach Polytrauma, Schock, Sepsis, Thrombosen, bei Koagulopathien und unter Antikoagulanzen-therapie. Nur in diesen Fällen kann die deutliche Erhöhung der Konzentration der D-Dimere im Serum (über $2,0 \mu\text{g/ml}$) eine klinisch relevante Traumatisierung des Gehirns anzeigen.

Zwar sollte die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) nach einem SHT wegen ihrer Lebensbedrohlichkeit schnell erkannt und behandelt werden, eine Verbesserung der Prognose durch eine spezifische Therapie der DIC belegen die vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht.

Weitere prospektiv angelegte Studien sollten erfolgen, um den diagnostischen und prognostischen Wert der Blutgerinnungsparameter, ggf. auch anderer serologischer Marker einer zerebralen Traumatisierung genauer bewerten zu können.

6. Literatur

- 1** Bouillon B, Fach H, Buchheister B, Raum M (1998) Epidemiologie und Outcome des Neurotraumas. Zentralblatt Neurochirurgie 59: 43
- 2** Mayer K, Wiechers R (1993) Zur Epidemiologie der Hirnverletzungen und Hirngefäßerkrankungen. In: Von Wild, K (Hrsg.) Spektrum der Neurorehabilitation. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York: 87-90
- 3** Bullock, R (1993) Pathophysiological alterations in the central nervous system due to trauma. Schweiz-Med-Wochenschr. 123
- 4** Haring HP, Berek K, Kofler M, Pfausler B, Schmutzhard E (1991) Epidemiologie des Schädel-Hirn-Traumas im Einzugsgebiet der Neurologie Innsbruck. Intensiv- und Notfallbehandlung Jg. 16, 1:3-6
- 5** Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (Hrsg.) (1995) Neurotrauma. MacGraw-Hill, New York
- 6** Field JH (1996) Epidemiologie of head injuries in England and Wales. Department of health and social security. London.
- 7** Brain Trauma Foundation (1995), American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for the management of severe head injury. J Neurotrauma 13: 641-734
- 8** Schönle PW (1999) In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (Hrsg.) Neurologie in Praxis und Klinik: 2 Bd. Stuttgart, New York, Thieme, Bd.1 pp. 87-92
- 9** Kolenda H (1999) Aktuelle Therapieansätze und -konzepte beim Schädel-Hirn-Trauma. Klinik und Forschung 5, Suppl. 1: 27-33
- 10** Schröder F, Kucinski T (1999) Akutdiagnostik beim Schädel-Hirntrauma: Fallbeispiele. Klinik und Forschung 5, Suppl. 1: 11-21
- 11** Turazzi S, Bricolo A, Pasut ML (1984) Review of 1000 consecutive cases of severe head injury treated before the advent of CT scanning. Acta Neurochir (Wien) 72: 167-95

- 12** Judson J (1990) Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials. *Crit Care Med* 18 (4): 363-8
- 13** Takahashi H et al. (1997) Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in Patients who talk and deteriorate. *Neurosurg.* 86 (5): 768-72
- 14** Lanza DC, Koltai PJ, Parnes SM et al. (1990) Predictive value of the Glasgow Coma Scale for tracheotomy in head injured patients. *Ann-Otol-Rhinol-Laryngol.* 99 (1): 38-41
- 15** Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81-3
- 16** Plum F, Posner JB (1972) *The Diagnosis of Stupor and Coma.* Ed. 2, Philadelphia, Davis
- 17** Zafonte RD et al. (1996) Relationship between Glasgow Coma Scale and functional outcome. *Am J-Phys-Med-Rehabil.* 75 (5): 364-9
- 18** Teasdale G, Teasdale E, Hadley D (1992) Computed tomographic and magnetic resonance imaging classification of head injury. *J-Neurotrauma.* 9 Suppl 1: S. 249-57
- 19** Lehmann U et al. (1997) Initial cranial CCT for evaluating the prognosis of craniocerebral Trauma. *Unfallchirurg* 100 (9): 705-10
- 20** Lobato RD et al. (1997) Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. *Acta-Neurochir-Wien.* 139 (5): 385-91
- 21** Moulton RJ, Shedden PM, Tucker WS, Muller PJ (1994) Somato-sensory evoked potential monitoring following severe closed head injury. *Clin Invest Med.* 17 (3): 187-95
- 22** Reiter D, Setzer R (1999) Evozierte Potentiale zur Prognosebeurteilung beim schweren Schädel-Hirn-Trauma, *NeuroTraumaNews* : 13-5
- 23** Lindsay K et al. (1990) Somatosensory and auditory brain stem conduction after head injury: a comparison with clinical features in prediction of outcome. *Neurosurgery.* 26 (2): 278-85
- 24** Riffel B, Stöhr M, Trost E, Ullrich A Graser W (1987) Frühzeitige prognostische Aussage mittels evozierter Potentiale beim schweren Schädel-Hirn-Trauma. *Z.EEG-EMG* 18: 192-9

- 25** Narayan RK et al. (1981) Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. *J Neurosurg* 54: 751-762
- 26** Marshall LF et al. (1991) A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg.* 75 (Suppl): S. 14-20
- 27** Firsching R, Frowein RA (1990) Multimodality evoked potentials and early prognosis in comatose patients. *Neurosurg. Rev.* 13 (2): 141-6
- 28** Anderson DC, Bundlie S, Rochsworld G (1984) Multimodality evoked potentials in closed head trauma. *Arch Neurol.* 41: 369-74
- 29** Gutling E, Gonser A, Imhof HG, Landis T (1995) EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. *Neurology* 45 (5): 915-8
- 30** Herrmann HD (1991) *Neurotraumatologie*, Weinheim, Basel, Cambridge, New York: Ed. Medizin, VCH, (Praktische Neurologie): 167-8
- 31** Unterberg A (1999) Monitoring von SHT-Patienten auf der Neurochirurgischen ICU, *Klinik und Forschung* 5; Suppl. 1: 22-6
- 32** Deykin D (1970) The clinical challenge of disseminated coagulation. *New Engl J Med* 283, 636
- 33** Greenberg RP (1982) The somatosensory evoked potentials in patients with severe head injury: Outcome prediction and monitoring of brain function. *Ann. NY Acad. Sci.* 388, 683-8
- 34** Dauch WA (1991) Prediction of secondary deterioration in comatose neurosurgical patients by serial recording of multimodality evoked potentials. *Acta Neurochir. (Wien)* 111: 84-91
- 35** Demisch L (1999) Neurochemische Parameter bei der Prognose des Schädel-Hirntraumas: Messungen von S-100-B und NSE. *NeuroTraumaNews*, Systemed Verlag: 15-7
- 36** Cooper HA, Bowie E J W, Owen CA (1973) Chronic induced intravascular coagulation in dogs. *Amer J Physiol* 225: 1355

- 37** Barthels M, Poliwoda H (1997) Gerinnungsanalysen: Schnellorientierung, Befundinterpretation, Therapiekontrollen, klinische Konsequenzen; 19 Tabellen. 5. Auflage, Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag.
- 38** Knudsen F (1991) Coagulation disorders in traumatic brain injuries. *Ugeskr Laeger (Den)*. 153 (31): 2173-6
- 39** Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, Dick W (1980) Therapie mit Blutkomponenten. S.190. Berlin, Heidelberg, New York, Springer
- 40** Kaufmann HH et al. (1984) Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in Patients with head injury. *Neurosurgery* 15: 34-42
- 41** Scherer RU, Spangenberg P (1998) Procoagulant activity in Patients with isolated head trauma. *Crit-Care-Med*. 26 (1): 149-56
- 42** Olson JD, Kaufmann HH, Moake J (1989) The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 24 (6): 825-32
- 43** Selladurai BM et al. (1997) Coagulopathy in acute head injury – a study of its role as a prognostic indicator. *Br-J-Neurosurg*. 11 (5): 398-404
- 44** Hulka F, Mullins RJ, Frank ED (1996) Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch-Surg*. 131 (9): 923-7
- 45** Bredbacka S, Edner G (1994) Soluble fibrin and D-dimer as detectors of hypercoagulability in patients with isolated brain trauma. *J-Neurosurg-Anesthes*. 6 (2): 75-82
- 46** Pfenninger E et al. (1983) Gerinnungsstörungen beim akuten Schädel-Hirn-Trauma. *Anaesth-Intensivther-Notfallmed*. 18 (3): 129-34
- 47** Gando S, Tedo I, Kubota M (1992) Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit-Care-Med*. May 20 (5): 594-600
- 48** Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, et al. (1985) Correlations between fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J-Neurol-Neurosurg-Psychiatry*. 48 (1): 58-60

- 49** Stein SC et al. (1992) Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery*. Feb. 30 (2): 160-5
- 50** Goodnight SH et al. (1974) Defibrination after brain tissue destruction. *N Engl J Med*. 290: 1043
- 51** Benzer H, Blümel G, Brenner H, Piza F (1963) Über Blutgerinnungsstörungen nach Hirnverletzungen und Hirnoperationen. *Wien Klin Wschr* 75: 725
- 52** Van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ (1981) Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 55: 718-24
- 53** Olson JD, Kaufmann HH, Moake J (1989) The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 24: 825-32
- 54** Teasedale G, Teasedale E, Hadley D (1992) Computed tomographic and magnetic resonance imaging classification of head injury. *J-Neurotrauma*. 9 Suppl 1: 249-57
- 55** Artru F, Jourdan CH, Convert J, Duquesnel J, Deleuze R (1989) An effacement score for basal cisterns to predict ICP level and outcome after severe closed head injury. In: Hoff JT und Betz AL (Hrsg.) *Intracranial Pressure VII*. Springer Verlag: 603-05
- 56** Murr R, Stummer W, Schurer L, Polasek J (1996) Cerebral lactate production in relation to intracranial pressure, cranial computed tomography findings, and outcome in patients with severe head injury. *Acta-Neurochir-Wien*. 138 (8): 928-36
- 57** Astrup T (1965) Assay and content of tissue thromboplastin in different organs. *Thrombos Diathes Haemorrh* 14: 401
- 58** Bjorklid E, Storm-Mathisen J, Storm E, Prydz H (1977) Localisation of tissue thromboplastin in the human brain. *Thrombos Haemostas* 37: 91
- 59** Selladurai BM et al. (1992) Outcome prediction in early management of severe head injury: an experience in Malaysia. *Br-J-Neurosurg*. 6 (6): 549-57

- 60** Rapenne T, Lenfant F, N`Guyen Kim L, Honnart D et al. (1997) Predictive factors of short-term mortality in patients with severe head injury. *Presse-Med.* 26 (36): 1661-5
- 61** Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA et al. (1991) Head-injured patients who talk and deteriorate into coma. Analysis of 211 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurgery.* 75: 256-61
- 62** Reilly PL, Graham DI, Adams JH, Jennett B (1975) Patients with head injury who talk and die. *The Lancet:* 375-7
- 63** Rockswold GL, Pheley PJ (1993) Patients who talk and deteriorate. *Ann Emerg Med.* 22: 6, 1004-7
- 64** Marion DW, Carlier PM (1994) Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *J-Trauma.* 36 (1): 89-95
- 65** Colman RW, Robboy SJ, Minna JD (1972) Disseminated intravascular coagulation (DIC): An approach. *Amer J Med* 52: 679
- 66** Eisenberg HM, Gary HE, Aldrich EF, Marshall LF et al. (1990) Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg. (US)* 73 (5): 688-98
- 67** Judson JA, Cant BR, Shaw NA (1990) Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials. *Crit-Care-Med.* 18 (4): 363-8
- 68** Imhof HG, Gütling E, Rüttner B, Dolder E et al. (1993) Prognostic importance of early recorded somatosensory evoked potentials in patients not neurologically assessable after craniocerebral trauma. *Aktuelle Traumatol.* 23 (1): 7-13
- 69** Greenberg J (ed) (1993) *Handbook of head and spine trauma.* pub. Marcel Dekker
- 70** Dikmen SS, Machamer JE, Donovan DM (1995) Alcohol use before and after traumatic head injury. *Ann-Emerg-Med.* 26 (2): 167-76

- 71** Kelly DF, Lee SM, Pinanong PA (1997) Paradoxical effects of acute alcoholism in experimental brain injury. *J-Neurosurg.* 86 (5): 876-82
- 72** Murray LS, Teasedale GM, Murray GD, Jennett B et al. (1993) Does prediction of outcome alter patient management. *Lancet Jun.* 1993, 341: 1487-9
- 73** Greene KA, Marciano FF, Johnson BA (1995) Impact of traumatic subarachnoid hemorrhage on outcome in nonpenetrating head injury: a proposed computerized tomography grading scale. *J-Neurosurg.* 83 (3): 445-5
- 74** Stein SC, Spetell C, Young G, et al. (1993) Delayed and progressive brain injury in closed-head trauma; radiological demonstration. *Neurosurgery.* 32: 25-31
- 75** Hutchinson DO, Frith RW, Shaw NA (1991) A comparison between electroencephalography and somatosensory evoked potentials for outcome prediction following severe head injury. *Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol.* 78 (3): 228-33
- 76** Mahapatra AK (1990) Evoked potentials in severe head injuries: a prospective study in 40 cases. *J-Indian-Med-Assoc.* 88 (8): 217-20
- 77** Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, Haar FH, Gildenberg PL (1982) Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognostic implications. *J Pediatr (US)* 100 (5): S 687-91
- 78** Woischnek D, Klein S, Reissberg S (2003) Prognosis of brain stem lesion in children with head injury. *Childs Nerv Syst (Germany)* 19 (3): 174-8
- 79** Miller JD (1986) Minor, moderate and severe head injury. *Neurosurg Rev* 9: 135
- 80** Quattrocchi KB, Prasad P, Willits NH, Wagner FC (1991) Quantification of midline shift as a predictor of poor outcome following head injury. *Surg Neurol* 35: 183
- 81** Annegers JF, Grabow JD, Kurland LT, Laws ER (1980) The incidence, causes, and secular trends of head trauma in Olmstedt County, Minnesota, 1935-1974. *Neurology (US)*, 30 (9): 912-9

- 82** Wade DT, Hewer RL (1987) Epidemiology of some neurological diseases with special reference to work on the NHS. *Int Rehabil Med. (Switzerland)*, 8 (3): S 129-37
- 83** Wade DT (1981) Neurological emergencies. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 283: p858
- 84** Kraus JF (1993) Epidemiology of head injury. In Cooper PR (ed.) *Head Injury*. Baltimore, Williams Wilkins

7. Anhang

| Tabelle 7.1 | | | | | |
|--------------------|---|-----------------------------|-----|--|-----------------------------|
| Nr. | CCT-Diagnose | Kategorie | Nr. | CCT-Diagnose | Kategorie |
| 1 | Kleine kontusionelle Einblutung, traumatische SAB | fokal | 16 | Hyperdensität extracerebral (aEDH), Hirnödeme links | diffus, gering raumfordernd |
| 2 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (aSDH) | diffus | 17 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), lokal. Hirnödeme | fokal |
| 3 | Hyperdensität extracerebral (tSAB) u. Hirnödeme, offen | diffus raumfordernd | 18 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH), tSAB, offen | diffus |
| 4 | Hyperdensität extracerebral (SDH), Hirnödeme, MLV | Hirndruck | 19 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB, Hirnödeme, MLV, offen | Hirndruck |
| 5 | Hypodensität u. Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (aSDH), Hirnödeme, tSAB, Hirndruck | Hirndruck | 20 | Hyperdensität extracerebral (aSDH, aEDH), MLV | Hirndruck |
| 6 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (aSDH) | diffus | 21 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), kl. tSAB | fokal |
| 7 | unauffällig | unauffällig | 22 | Hyperdensität intracerebral (ICB). Hirnödeme | diffus, gering raumfordernd |
| 8 | Hyperdensität intra-u. (Contusio) extracerebral (SDH), Hirnödeme | diffus, gering raumfordernd | 23 | Hyperdensität extracerebral (aEDH), Hirnödeme, MLV | Hirndruck |
| 9 | Hyperdensität intracerebral, tSAB, Hirnödeme, MLV | Hirndruck | 24 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB (DAI) | fokal |
| 10 | Hyperdensität intra- (ICB) u. extracerebral (SDH), Hirnödeme | diffus, gering raumfordernd | 25 | unauffällig | unauffällig |
| 11 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), Hirnödeme, MLV | Hirndruck | 26 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), offen | fokal |
| 12 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), Kalott-Fx | Fokal, diffus | 27 | tSAB | fokal |
| 13 | Hyperdensität extracerebral (SDH), geringes Hirnödeme | diffus, gering raumfordernd | 28 | unauffällig | unauffällig |
| 14 | Geringes Hirnödeme re-hemisphärisch | diffus | 29 | Hyperdensität extracerebral (aSDH u. EDH), MLV, Hirnödeme | Hirndruck |
| 15 | unauffällig | unauffällig | 30 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral, (tSAB), Hirnödeme, offen | diffus, gering raumfordernd |

| | |
|---|-------------------------------|
| tSAB = traumatische Subarachnoidalblutung | ICB = intracerebrale Blutung |
| aSDH = akutes Subduralhämatom | DAI = diffus-axonales Trauma |
| aEDH = akutes Epiduralhämatom | MLV = Mittellinienverlagerung |

Neuroradiologische CCT-Diagnose in der Eingangsuntersuchung sowie entsprechende Kategorisierung der Patienten 1-30 (vgl. Methoden, S.15)

Tabelle 7.1 (Forts.): Neuroradiologischer Befund und entsprechende CCT-Kategorie

| Tabelle 7.1 | | | | | |
|-------------|---|-----------------------------|-----|---|-------------|
| Nr. | CCT-Diagnose | Kategorie | Nr. | CCT-Diagnose | Kategorie |
| 31 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (EDH) | diffus | 46 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH), tSAB | diffus |
| 32 | o.B. | unauffällig | 47 | Hyperdensität extracerebral (SDH, EDH), MLV, Kompress. d. basalen Cist., tSAB | Hirndruck |
| 33 | Hyperdensität intra-(Contusio) u. extracerebral (SDH), MLV, Cisternenkompression | Hirndruck | 48 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (EDH), tSAB | diffus |
| 34 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH), offenes SHT | diffus | 49 | Hyperdensität extracerebral (SDH, EDH), MLV, Komp. d. basalen Cisternen, tSAB | Hirndruck |
| 35 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (tSAB), Hirnödeme | diffus, gering raumfordernd | 50 | Hyperdensität intra- (ICB) u. extracerebral (aSDH), MLV | Hirndruck |
| 36 | Hyperdensität intracerebral (Contusio) | fokal | 51 | Hyperdensität intracerebral (Contusio) | fokal |
| 37 | Diffus axonales Trauma, Hyperdensität extracerebral, (tSAB) | diffus | 52 | Kleine Hyperdensität intracerebral (V.a. Cont., V.a. tSAB) | fokal |
| 38 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (EDH), offenes SHT | diffus | 53 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB | fokal |
| 39 | Hyperdensität extracerebral (EDH), Hirnödeme, offenes SHT | diffus, gering raumfordernd | 54 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH) MLV, tSAB | Hirndruck |
| 40 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB | fokal | 55 | Hyperdensität extracerebral (SDH), tSAB, Hirnödeme, MLV | Hirndruck |
| 41 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH), tSAB, MLV, offenes SHT | Hirndruck | 56 | o.B. | unauffällig |
| 42 | Diffuses Hirnödeme, Hirndruckzeichen | Hirndruck | 57 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH, EDH), tSAB, MLV | Hirndruck |
| 43 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), Hirnödeme, Kompression d. basalen Cisternen | Hirndruck | 58 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), Hirnödeme, MLV | Hirndruck |
| 44 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB | fokal | 59 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), darüber kl. EDH | fokal |
| 45 | Hyperdensität intra- (Contusio) u. extracerebral (SDH) MLV, tSAB | Hirndruck | 60 | Hyperdensität intracerebral (Contusio), tSAB | fokal |

| |
|--|
| <p>tSAB = traumatische Subarachnoidalblutung ICB = intracerebrale Blutung aSDH= akutes Subduralhämatom DAI = diffus-axonales Trauma aEDH= akutes Epiduralhämatom MLV= Mittellinienverlagerung</p> |
|--|

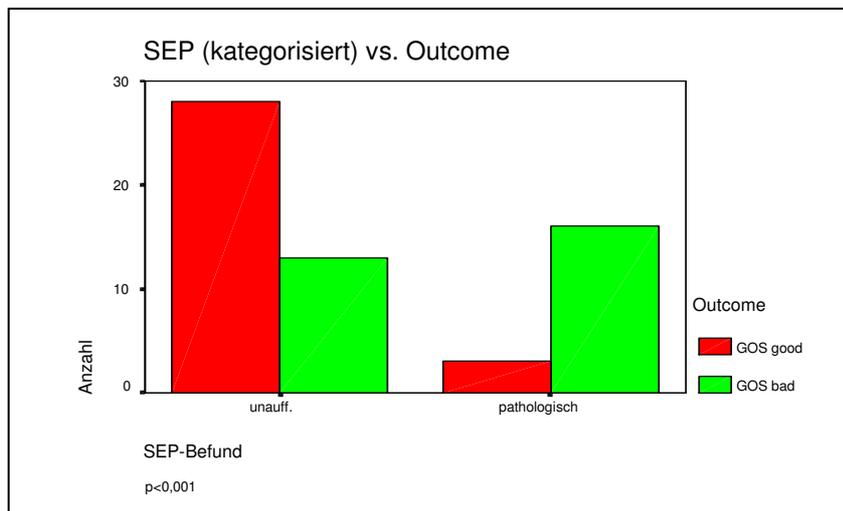
Neuroradiologische CCT-Diagnose in der Eingangsuntersuchung sowie entsprechende Kategorisierung der Patienten 31-60 (vgl. Methoden, S. 15)

7.2 Medianus-SEP (dichotomisiert: normal / pathologisch versus Outcome)

| | | Outcome | | Gesamt |
|--------|---------|-------------|-------------|--------------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| M-SEP | normal | 28 68,3% | 13 31,7% | 41 100,0% |
| | pathol. | 3 15,8% | 16 84,2% | 19 100,0% |
| Gesamt | | 31 51,7% | 29 48,3% | 60 100,0% |

Beziehung zwischen dem SEP-Befund (normal versus pathologisch) und dem Behandlungsergebnis ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Abb. 7.3



Häufigkeit der beobachteten Befunde in den beiden Outcomegruppen.

7.4 Graphische Darstellung der einzelnen Gerinnungsparameter

Die Box-Whisker-Diagramme (Abb. 7.5.-7.12) zeigen die jeweilige Verteilung der Messwerte bezogen auf das Patientenkollektiv an.

Abb. 7.5: D-Dimere

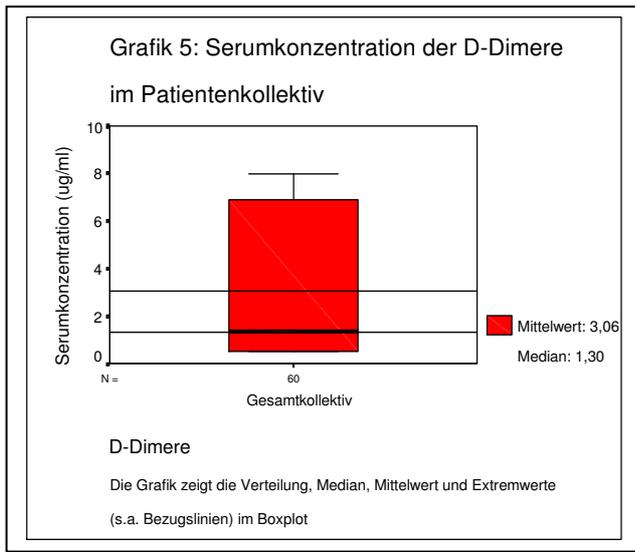


Abb. 7.6: PTT

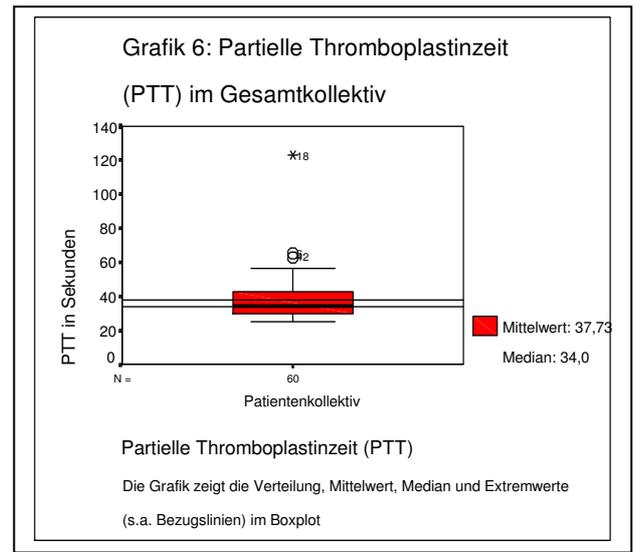


Abb. 7.7: Quick

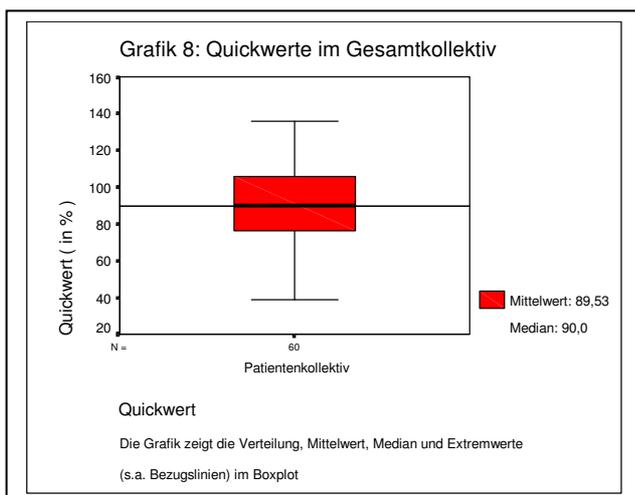


Abb. 7.8: AT III

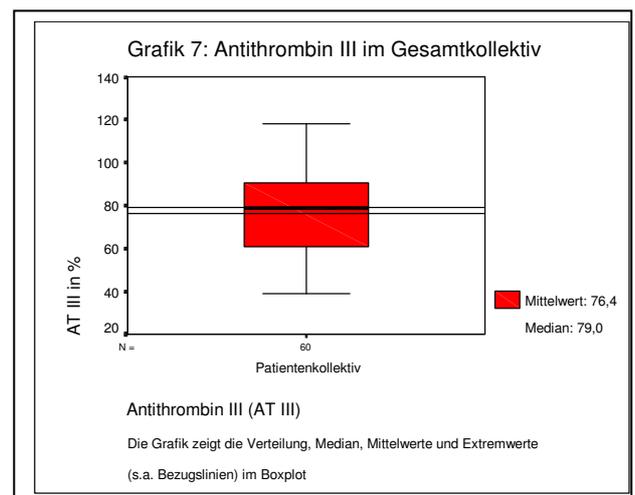


Abb. 7.9: Fibrinogen

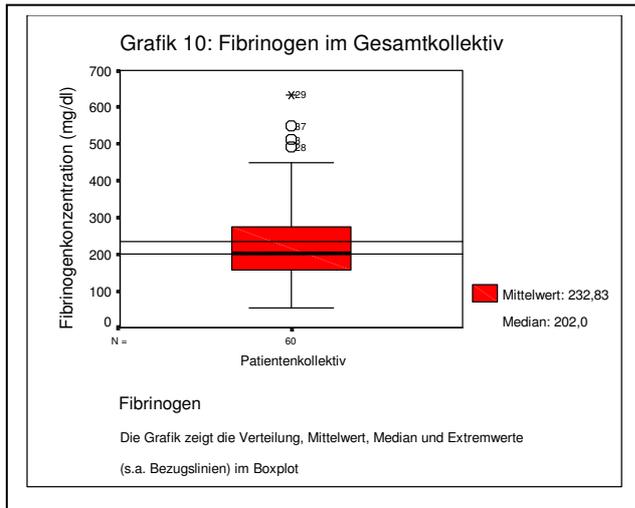


Abb 7.10: Thrombinzeit

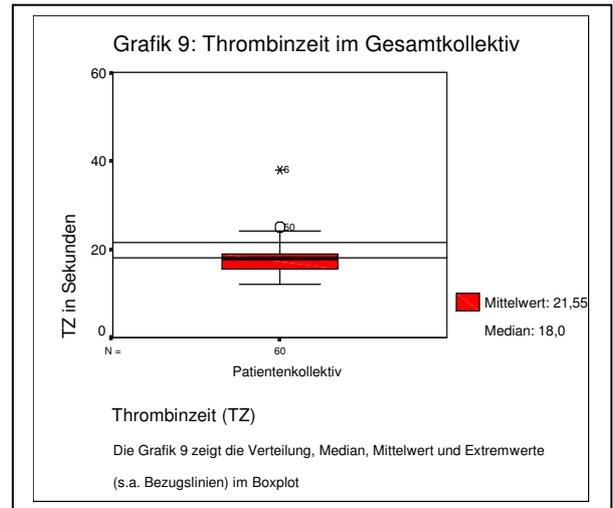


Abb 7.11: Thrombozyten

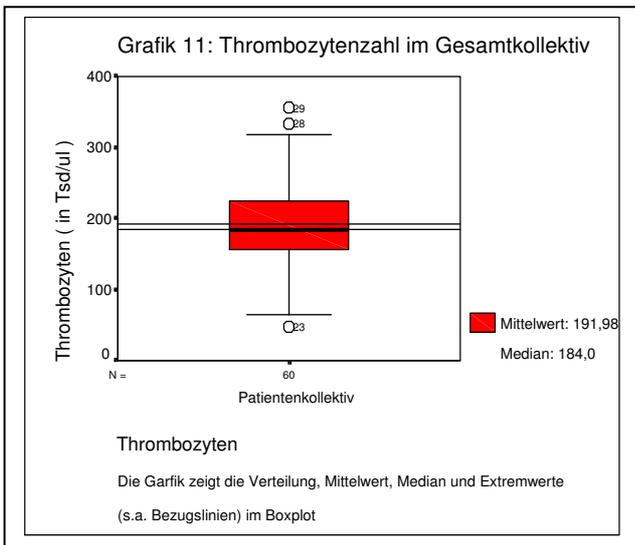
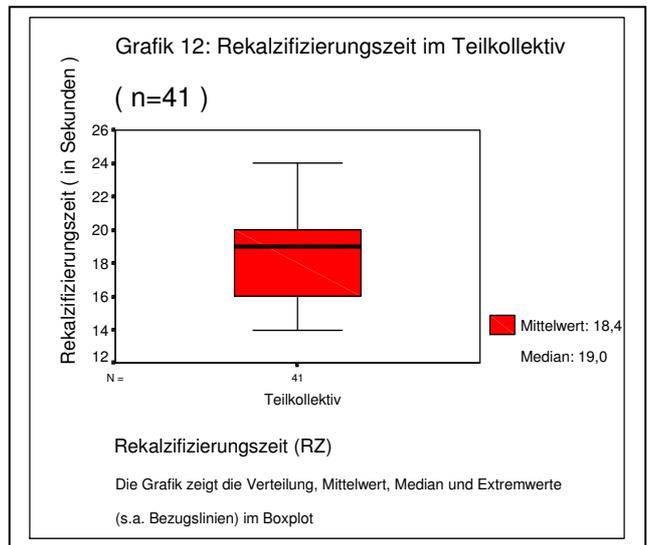


Abb. 7.12: RZ



7.13 Blutgerinnungsparameter versus Outcome

Abb. 7.13 a und b: Quickwert versus Outcome

Quick versus Outcome

| | Outcome | | Gesamt |
|---------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| | GOS good | GOS bad | |
| Quick normal | 26 53,1% | 23 46,9% | 49 100,0% |
| erniedrig | 5 45,5% | 6 54,5% | 11 100,0% |
| Gesamt | 31 51,7% | 29 48,3% | 60 100,0% |

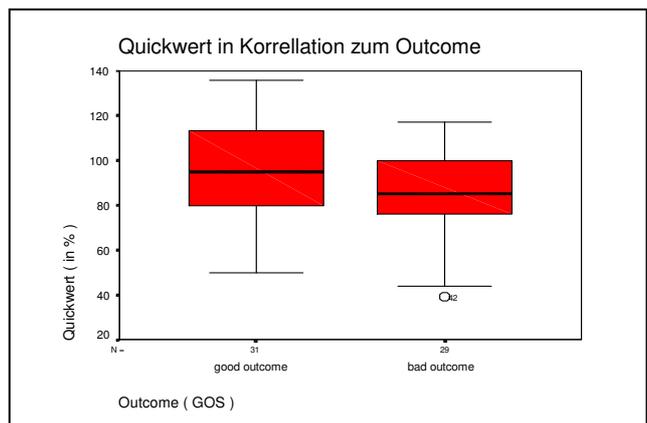


Abb. 7.14 a und b: PTT versus Outcome

| | | Outcome | | Gesamt |
|--------|--------|-------------|-------------|--------------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| PTT | normal | 23 54,8% | 19 45,2% | 42 100,0% |
| | erhöht | 8 44,4% | 10 55,6% | 18 100,0% |
| Gesamt | | 31 51,7% | 29 48,3% | 60 100,0% |

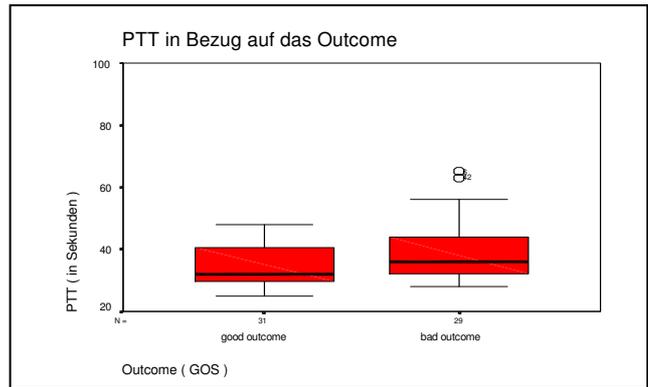


Abb. 7. 15 a und b: Thrombozyten versus Outcome

| | | Outcome | | Gesamt |
|-----------|-----------------|-------------|-------------|--------------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| Thrombozy | >150 Tsd/ ul | 25 52,1% | 23 47,9% | 48 100,0% |
| | <150 Tsd/ ul | 6 50,0% | 6 50,0% | 12 100,0% |
| Gesamt | | 31 51,7% | 29 48,3% | 60 100,0% |

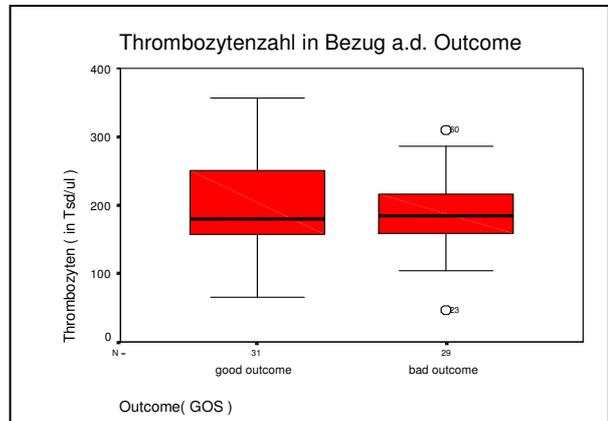


Abb. 7.16 a und b: AT-III versus Outcome

| | | Outcome | | Gesamt |
|--------|------|-------------|-------------|--------------|
| | | GOS good | GOS bad | |
| AT III | >70% | 23 60,5% | 15 39,5% | 38 100,0% |
| | <70% | 8 36,4% | 14 63,6% | 22 100,0% |
| Gesamt | | 31 51,7% | 29 48,3% | 60 100,0% |

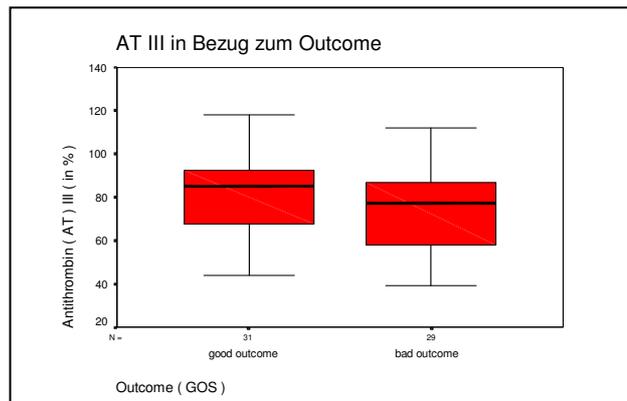


Tabelle 7.17: Neurotraumatologische Diagnosen und Outcomekategorie (Jahr des stationären Aufenthaltes)

| Diagnosen: Tabelle 5. Neurotraumatologischen Diagnosen und Outcome | | | | | | | | | |
|---|-------------|---|---------------|------|----|----------|--|-------|------|
| Nr | INIT. | Diagnose | GOS | Jahr | Nr | INIT. | Diagnose | GOS | Jahr |
| 1 | B.A. | DAI und traumat.SAB | VS | 96 | 31 | H.M. | EDH, Contusio cerebri | GR | 97 |
| 2 | B.I. | aSDH und Contusio cerebri | MD | 96 | 32 | J.H. | Offenes leichtes SHT | GR | 97 |
| 3 | E.M. | Offenes SHT ,leichte traumatischer SAB | GR | 96 | 33 | K.H. | Offenes SHT | SD | 97 |
| 4 | E.R. | SDH,Zn. Krampfanfall,C2.Abusus | GR | 96 | 34 | K.M. | aSDH,Contusio cerebri ,traumat. SAB | GR | 97 |
| 5 | G.W. | aSDH,Kontusionsblutung. traumat.SAB | MD | 96 | 35 | K.N. | DAI | D | 97 |
| 6 | H.H. | aSDH, Contusio. cerebri | SD | 96 | 36 | K.D. | Contusio cerebri, traumat. SAB | MD | 97 |
| 7 | K.T. | Leichtes SHT, UK-Fx | GR | 96 | 37 | M.V. | DAI | SD | 97 |
| 8 | K.W. | aSDH,Kontusionsblutung. traumat. SAB | SD | 96 | 38 | M.C. | Offenes SHT,ICB, Contusio cerebri, EDH | MD-SD | 97 |
| 9 | K.R. | SchweresSHTmultiple Kontusionsblutungen | D | 96 | 39 | M.G. | Offenes leichtes SHT | G | 97 |
| 10 | L.M. | aSDH,intracerebrale Blutung,traumat.SAB | SD | 96 | 40 | O.O. | Contusio cerebri, traumat. SAB | G | 97 |
| 11 | La.J. | SHTm.mult.raumford. Kontusionsblutungen | D | 96 | 41 | P.A.J. | Offenes SHT, EDH, Contusio cerebri | D | 97 |
| 12 | Lü.J. | Multiple Kontusionsblutungen.,traumat. SAB | MD | 96 | 42 | P.S. | Schweres SHT | D | 97 |
| 13 | M.M. | aSDH | D | 96 | 43 | R.M. | Contusio cerebri, generalisiertesHirnödem | D | 97 |
| 14 | M.P. | Offenes leichtes SHT , Kalottenfraktur | G | 96 | 44 | S.K. | Contusio cerebri, traumat. SAB | G | 97 |
| 15 | P.M. | Offenes leichtes SHT Kalottenfraktur,L-FortII-III | G | 96 | 45 | S.T. | Offens SHTm.aSDH Contusio cerebri,Hirnödem | D | 97 |
| 16 | R.N. | Kleines aEDH Kallottenfraktur | G | 96 | 46 | Scha. E. | DAI, aSDH,Contusio cerebri | V | 97 |
| 17 | Ri.H. | Kontusionsblutung, Delir | G | 96 | 47 | Sch.A | aSDH, aEDH | D | 97 |
| 18 | Rö.H. | Offenes SHTm.SDH bds., EDH, traumat.SAB | G | 96 | 48 | Schm. E. | Contusio cerebri, traumat. SAB, Delir | MD | 97 |
| 19 | Sa.A. | Offenes.schweresSHT,traumat. SAB,generalis. Hirnöd. | D | 96 | 49 | Sch.R | OffenesSHT, aSDH,aEDH | GR | 97 |
| 20 | S.H. | SchweresSHT,aSDH,aEDH Kalottenfraktur | D | 96 | 50 | S.J. | aSDH,cSDH,intracerebrale Blutung | D | 97 |
| 21 | Se.A. | DAI, Contusio cerebri | SD | 96 | 51 | S.W. | Contusio cerebri | D | 97 |
| 22 | T.L. | Offenes SHT, intracerebrale Blutung | G | 96 | 52 | V. K.-U. | Commotio cerebri | GR | 97 |
| 23 | T.C. | Schweres SHT , aEDH, generalisiertes Hirnödem | D | 96 | 53 | W.L. | Traumatische SAB, Mediainsult | SD | 97 |
| 24 | W.H. | DAI | VS | 96 | 54 | W.A. | Offenes SHT | VS | 97 |
| 25 | Y.G. | Commotio cerebri, C2-Abusus | Good recovery | 96 | 55 | W.W. | Offenes SHT | D | 97 |
| 26 | B.C. | Offenes SHT, Contusio cerebri | MD | 97 | 56 | W.B. | V.a.leichtes DAI | GR | 97 |
| 27 | B.U. | Commotio cerebri | G | 97 | 57 | W.S. | aSDH, aEDH, traumat. SAB | MD | 97 |
| 28 | F.-W. H.-P. | Leichtgradiges SHT | MD | 97 | 58 | H.S. | Offenes SHT, Schädel-Fraktur | GR | 97 |
| 29 | G.D. | aSDH,Contusio cerebri | GR | 97 | 59 | E.B. | aEDH, Contusio cerebri, Kalottenfraktur | GR | 97 |
| 30 | G.L. | OffenesSHT, Schußverletzung | D | 97 | 60 | B.J. | DAI, Contusio Cerebri, tSAB | SD | |

Patientenübersicht (Abgebildet sind die Initialen der Patienten, die abschließend im Arztbrief genannte neurotraumatologische Diagnose, das Behandlungsergebnis und das Jahr des Krankenhausaufenthaltes)

8. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H.-C. Hansen für das Überlassen des Themas, seine hilfreiche Betreuung und ständige Unterstützung.

Herrn Peer Gillner danke ich für die Ratschläge bei Problemen mit dem Statistikprogramm SPSS. Herrn Volker Schoder und Herrn Brohse aus dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin danke ich für ihren freundlichen Rat in statistischen Fragen und die Einführung in die Arbeit mit SPSS.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Stefanie Howaldt für ihre Hilfe bei gerinnungsphysiologischen Fragestellungen als ehemalige Mitarbeiterin der Abteilung für Hämostaseologie des UKE bei dem komplexen Thema Blutgerinnung. Weiterhin bedanke ich mich beim Personal des Krankengeschichtenarchivs des UKE für die freundliche Kooperation und Unterstützung.

Und nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, vor allem bei meiner Frau Daniela und meinen Kindern Luis, Laurin und Emilia für ihre Geduld und ständige Rücksichtnahme, sowie bei meinen Eltern Elvira und Dieter Wellach, bei meiner Schwester Dr. rer - nat. Christina Wellach-Gäbel und Jürgen Gäbel sowie dem Ehepaar Heeser-Nave und der Familie Paeper für den unablässigen Zuspruch.

9. Lebenslauf

Am 11.12.1966 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ingenieurs Dieter Wellach und seiner Ehefrau, der technischen Zeichnerin Elvira Wellach, in Hamburg geboren.

Von 1973 bis 1986 besuchte ich Grundschule, Mittelstufe und Oberstufe in Hamburg. Das Abitur legte ich 1986 am Gymnasium Sander-Tannen in Hamburg ab.

Anschließend leistete ich meinen 15-monatigen Grundwehrdienst in Hamburg-Harburg und Buxtehude als Sanitäter beim Heer ab.

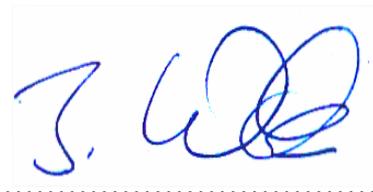
Von 1988 bis 1995 studierte ich Humanmedizin an der Universität Hamburg. Mein Drittes Staatsexamen legte ich im Dezember 1995 ab.

Von Januar 1996 bis Juli 1997 war ich als Arzt im Praktikum in der Neurologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek bei Herrn Prof. Dr. med. L. Lachenmayer tätig. Danach arbeitete ich als Assistenzarzt im Zentrum für Schädel-Hirnverletzte im Allgemeinen Krankenhaus Eilbek bei Herrn Prof. Dr. med. W.-A. Dauch und in der Neurologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Harburg bei Herrn Prof. Dr. E. Schneider.

Vom 01.09.2001 bis zum 31.08.2004 war ich im Rahmen der Facharztausbildung zum Arzt für Psychiatrie in der Psychiatrischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Harburg bei Herrn Dr. H.-P. Unger beschäftigt.

Am 11.08.2004 legte ich die Facharztprüfung für Neurologie erfolgreich ab und bin seit dem 01.09.2004 wieder in der Neurologischen Abteilung des AK Harburg bei Prof. Dr. R. Töpfer tätig.

Hamburg, im Oktober 2004



.....

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'J.' followed by a complex, cursive flourish.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AEP | Akustisch evozierte Potenziale |
| AT III | Antithrombin III |
| CCT | Cerebrale Computertomographie |
| D | Dead |
| DAI | Diffuse axonal injury |
| DIC | Disseminierte intravasale Gerinnung |
| dl | Deziliter |
| EDH | Epiduralhämatom |
| EEG | Elektroenzephalogramm |
| EP | Evozierte Potenziale |
| FFP | Fresh frozen plasma |
| FSP | Fibrinspaltprodukte |
| GCS | Glasgow Coma Score |
| GOS | Glasgow Outcome score |
| GR | Good recovery |
| H | Hypothese |
| HWZ | Halbwertszeit |
| ICB | Intracerebrale Blutung |
| ICP | Intracerebral Pressure |
| l | Liter |
| MD | Moderately disabled |
| mmHG | Millimeter Quecksilbersäule |
| ml | Milliliter |
| MLV | Mittellinienverlagerung |
| PEG | Perkutane endoskopische Gastroduodenostomie |
| PTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| RZ | Reptilasezeit |
| SD | Standardabweichung |
| SD | Severely disabled |
| SDH | Subduralhämatom |
| SEP | Somatosensibel evozierte Potenziale |
| Sek. | Sekunden |
| SHT | Schädel-Hirn-Trauma |
| tSAB | Traumatische Subarachnoidalblutung |
| TZ | Thrombinzeit |
| µg | Mikrogramm |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| vs | versus |
| VS | Vegetative State |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 04.07.05

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. H.-C. Hansen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. C. Hagel

Prüfungsausschuss: 3. Gutachterin: PD Dr. L. Papavero