

Schädel-Hirn-Trauma: Pathophysiologie und Notfallmanagement

Zusammenfassung

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) stellt den häufigsten Grund für Todesfälle und Behinderungen bei jungen Erwachsenen in der entwickelten Welt dar. Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt die weltweite Inzidenz auf ca. 600/100.000 Einwohner/Jahr. Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) schätzen, dass bis zu 5,3 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten mit einer durch ein SHT verursachten neurokognitiven oder funktionellen Einschränkung leben. Der Primärschaden entsteht dabei durch eine mechanische Läsion der neuronalen und glialen Strukturen. Das Ausmaß der Gewebsverletzung kann eine subklinische, mittlere oder hochgradige Symptomatik verursachen. Bleibende Schäden und die hohe Letalität werden hierbei durch die sekundäre Hirnschädigung begünstigt. Ursächlich sind vaskuläre Umverteilungsphänomene, Mikrothrombosen, Freisetzung von Neurotransmittern mit der Folge einer Exzitotoxizität sowie insbesondere neuroinflammatorische Prozesse. In der Folge kann der zelluläre Energiestoffwechsel nicht mehr aufrechterhalten werden. Die konsekutiven Depolarisationen sind als wellenförmige Hirnstromphänomene (cortical spreading depressions) ableitbar und ein Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Ergebnis. Daher zielt die medizinische Versorgung dieser Patientengruppe auf die Vermeidung bzw. Minimierung von Sekundärschäden und erfordert eine op-

Traumatic brain injury: pathophysiology and emergency management

K. Hoppe¹ · W. Klingler²

► **Zitierweise:** Hoppe K, Klingler W: Schädel-Hirn-Trauma: Pathophysiologie und Notfallmanagement. *Anästh Intensivmed* 2021;62:118–127. DOI: 10.19224/ai2021.118

timale Versorgung bereits am Unfallort und im Schockraum. Im Vordergrund steht die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung und Perfusion. In dieser Übersichtsarbeit werden die aktuellen Leitlinien im Hinblick auf die Versorgung von Patienten mit einem SHT diskutiert.

Summary

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of deaths and disabilities in young adults in the developed world. The World Health Organization (WHO) estimates the worldwide incidence at roughly 600/100,000 inhabitants/year. The American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimate that up to 5.3 million US-citizens suffer from TBI-induced neurocognitive or functional impairment. The primary damage is mediated by a mechanic lesion of neuronal and glial structures. The amount or localisation of tissue damage explains a mild, medium or severe clinical presentation. Persistent deficits and the high mortality rate can also be attributed to secondary brain damage, which is caused by neurovascular phenomena, microthrombosis, release of neurotransmitters, excitotoxicity, and most notably, neuroinflammatory processes. The consecutive breakdown of cellular energy metabolism leads to cell depolarisations, which can be monitored by electroencephalography as waves of cortical spreading depressions (CSDs). The presence of CSDs is an indicator for unfavourable outcome. Hence, medical treatment predominantly aims at avoiding or at least

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. P. Meybohm)
- 2 Chefarzt der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. Ernst Pfenninger für hilfreiche Diskussionen und kurzweilige Berichte aus seiner persönlichen ärztlichen und wissenschaftlichen Tätigkeit zum Thema Neurotrauma.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Schädel-Hirn-Trauma (SHT)
– Sekundärer Hirnschaden –
Neuroinflammation – Neuro-
protektion

Keywords

Traumatic Brain Injury (TBI)
– Secondary Brain Damage –
Neuroinflammation – Neuro-
protection

reducing secondary brain damage. This requires best possible treatment in the preclinical and emergency room setting. Main goals are maintenance of oxygenation and perfusion. The current guidelines are discussed highlighting the emergency treatment of TBI patients.

Einführung

Unter einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) versteht man eine durch äußere Gewalteinwirkung entstandene Verletzung des Schädels und des Gehirns mit oder ohne nachweisbarer Hirnfunktionsstörung.

Bei ca. 10–15 % dieser Patienten ist mit einer **begleitenden Verletzung der Halswirbelsäule** bzw. des **Rückenmarks** zu rechnen. Stürze, häusliche Unfälle, Verkehrsunfälle und Sportunfälle sind die führenden Ursachen [1–3]. Ein Häufigkeitsgipfel findet sich in der Altersgruppe zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr mit klarer Häufung bei männlichen Patienten sowie bei Patienten jenseits des 80. Lebensjahrs, bei welchen ein SHT nach einem Sturz mittlerweile zu den häufigsten stationären Aufnahmediagnosen zählt. Die **Klassifikation des SHT** beruht auf einer klinischen Beurteilung, hierbei sind

- 91 % aller SHT als leicht,
- 4 % als mittelgradig und
- 5 % als schwer einzustufen.

Die **Restitution** hängt von der initialen strukturellen Verletzung und auch vom sekundären Hirnschaden ab [1,2]. Eine retrospektive Analyse des Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie ermittelt eine **Krankenhausmortalität** von 23,5 % und eine Rate von ca. 15 % mit Überleben mit schwerer Behinderung oder vegetativem Status für Patienten nach mittlerem oder schwerem SHT [3].

Die **Schädelprellung** stellt ein reines Schädeltrauma ohne Funktionseinschränkung des Gehirns dar und ist gekennzeichnet durch fehlende Amnesie, fehlende fokale-neurologische Defizite und

eine fehlende Bewusstseinsstörung. Von einer **Gehirnerschütterung** (Comotio cerebri) spricht man bei einer kurzzeitigen, transienten Bewusstseinsstörung, meist verbunden mit retrograder Amnesie für das Ereignis. Nicht selten schrumpft die retrograde Erinnerungslücke im Verlauf und der Patient kann sich wieder besser an die Abläufe vor und nach dem Trauma oder sogar an das Trauma selbst erinnern [4]. Weitere mögliche Formen der Gedächtnisstörung sind die kongrade und anterograde Amnesie.

Die folgende **klinische Überwachung** zielt auf die Erfassung von Symptomen ab, die auf eine strukturelle Hirnverletzung hinweisen und ggf. eine therapeutische Intervention erforderlich machen:

- **Unspezifische Symptome** sind Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Schwindel, Doppelbilder und eine Hypakusis.
- **Alarmzeichen** sind eine Zunahme der Amnesie (retrograd oder anterograd), progrediente Kopfschmerzen, Erbrechen, das Auftreten von quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen nach einem initialen symptomfreien (luziden) Intervall sowie insbesondere fokale-neurologische Defizite bzw. epileptische Entäußerungen.
- **Äußere Zeichen** sind Schwellungen, Riss-, Quetschwunden, Lazerationen, Skalpierungsverletzungen, Schädeldeformitäten, Rhino-/Otoliquorrhoe bzw. ein uni- oder bilaterales Monokelhämatom.

Unabhängig von der klinischen Symptomatik ist auch bei **unklarer Unfallanamnese**, starken Kopfschmerzen, bestehender **Alkohol- oder Drogen-Intoxikation** oder bei Hinweisen auf ein **Hochenergietrauma** eine weitere Überwachung und Diagnostik einzuleiten. In ca. 15 % der SHT besteht ein begleitendes **Halswirbelsäulen-Trauma**. Dies erfordert entsprechende diagnostische Maßnahmen.

Wilhelm Tönnis (1898–1978) erkannte bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts, dass eine **künstliche Beatmung** das Überleben nach einem SHT verbessert und zudem, dass neurologische

Störungen reversibel, aber auch dauerhaft persistierend sein können [5]. In den 1970er Jahren wurde von **Teasdale** die heutzutage weitverbreitete **Glasgow Coma Scale** (GCS) für das SHT eingeführt. Hierbei werden die motorischen, verbalen und sensorischen Fähigkeiten mittels einer 15-Punkte-Skala bewertet [6]. Vorteile der GCS sind die rasche Durchführbarkeit, die weite Verbreitung und die Bewertung von Markern des quantitativen (Augenöffnen, Vigilanz) als auch des qualitativen (Desorientierung) Bewusstseins. Wird hierbei ein Punktwert von ≥ 13 erzielt, handelt es sich um ein leichtes SHT. Bei Punktwerten von 9–12 bzw. 3–8 wird das SHT als mittelschwer bzw. schwer klassifiziert. Obwohl die Glasgow Coma Scale nur für das SHT evaluiert wurde, findet sie auch bei nicht-traumatologischen Erkrankungen Anwendung.

Pathophysiologie

Allgemeine Betrachtungen

Der primäre mechanische Schaden führt zu einer direkten Beeinträchtigung der neuronalen Funktion durch eine Schädigung des neuronalen und glialen Gewebes.

Eine Sonderform ist der sogenannte **diffuse axonale Schaden** mit einer Abscherung axonaler Strukturen. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigen hierbei Brüche und Aufquellungen von Mikrotubuli, welche in charakteristischer Weise am Übergang zwischen der grauen und weißen Substanz in den tiefen Gyri zu finden sind. Diese Läsionen tragen zur Bildung eines cerebralen Ödems bei, denn die zellstabilisierende Funktion der Mikrotubuli ist gestört [7].

Ein Großteil der bleibenden Schäden nach einem SHT und die hohe Letalität sind in relevantem Maße auf die sekundäre Hirnschädigung zurückzuführen [8].

Ursächlich sind vaskuläre Umverteilungsphänomene, Mikrothrombosen, die Freisetzung von Neurotransmittern mit der Folge einer Exzitotoxizität und elektrische Phänomene sowie insbesondere neuroinflammatorische Prozesse [3,8]. Letztendlich münden die Läsionen in einem pathologischen Anstieg des ICP sowie im Untergang von glialem und neuronalem Gewebe.

Neurovaskuläre Effekte

Initiale **periläsionale Umgebungsreaktionen** nach einem SHT sind

- neurovaskuläre Phänomene,
- eine lokal-azidotische Stoffwechselsituation und
- eine pathologische Neurotransmitterfreisetzung.

Im Verlauf kommt es zur Ausbildung eines Ödems und zur Umverteilung der Perfusion zu Ungunsten der Läsion (Steal-Phänomen), nicht zuletzt aufgrund einer gestörten Autoregulation der cerebralen Gefäße, die beim gesunden Gehirn den cerebralen Blutfluss über einen weiten Bereich des systemischen Blutdruckes konstant hält. Bereits unter physiologischen Bedingungen ist die Energiegewinnung der Neurone abhängig von der kontinuierlichen Versorgung mit Glukose und Sauerstoff. Beim SHT ist der Energiebedarf noch zusätzlich erhöht und kann unter Umständen durch die oben genannten Prozesse nicht oder nicht vollständig gedeckt werden [9]. Die Energie für die Aufrechterhaltung des Funktionsstoffwechsels, die Natrium/Kalium-ATPase und andere wesentliche zelluläre Enzyme fehlt, und es kommt schließlich zum **Zellhydrops**. Das Gehirn schwillt an und das ursprünglich nicht-traumatisierte periläsionäre Gewebe ist zunehmend gefährdet. Im Unterschied zur aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (SAB) spielen cerebrale Vasospasmen beim SHT eine untergeordnete Rolle. Dennoch sind Vasospasmen bei traumatischer SAB zwischen dem 2. und 15. Tag nach dem Trauma beschrieben [10]. Allerdings konnte nach einem SHT kein Benefit für Magnesium oder Kalziumantagonisten als vasoaktive Substanzen nachgewiesen werden (Tab. 3).

Mikrothrombosen

Die Ausbildung von Mikrothrombosen scheint ebenfalls ein wichtiger Faktor des Sekundärschadens zu sein. Tierexperimentell konnte bei bis zu 80 % der Venen und 40 % der Arteriolen des periläsionären Gewebes eine Ausbildung von **Mikrothromben** detektiert werden [11]. Die Virchow-Trias der Gerinnungsaktivierung (Endothelalteration, verändertes Strömungsverhalten und veränderte Viskosität des Blutes) wird in diesem Kontext durch zelluläre Mikropartikel verstärkt. Hierbei handelt es sich überwiegend um **Membranfragmente** von verschiedenen Zelltypen mit prokoagulatorischen Eigenschaften, die nach einem SHT häufig auch im peripheren Blut zu finden sind [12]. Es konnte eine direkte Assoziation zwischen der Ausbildung intravaskulärer Mikrothrombosen und dem Ausmaß des neuronalen Zelltodes aufgezeigt werden. Das saure Milieu sowie die Ausschüttung von Zytokinen induzieren eine prolongierte Aktivierung der Thrombozyten. Die Ausbildung von Mikrothromben konnte bereits 30 Minuten nach dem Trauma detektiert werden und erreicht einen Höhepunkt 1–3 Tage nach dem Trauma [11]. In Folge der Mikrothrombosen kommt es zu einer **Beeinträchtigung der lokalen Hirngewebsperfusion** [13]. Ein interessanter experimenteller Ansatz ist in diesem Zusammenhang die Therapie mit inhalativem NO, welches im Tierversuch den cerebralen Blutfluss verbessert und den sekundären Hirnschaden reduziert [14].

Exzitotoxizität

Durch das SHT wird eine exzessive Freisetzung von **exzitatorischen monoaminergen Neurotransmittern** induziert [15]. Eine entscheidende Rolle spielt dabei Glutamat, welches sowohl membranständige Ionenkanal-gekoppelte Rezeptoren (NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) – bzw. AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-Rezeptor) als auch G-Protein assoziierte Stoffwechselwege aktiviert. Durch die Glutamat-vermittelte Zellexzitation kann es zu einer gefährlichen **zellulären Kalziumüberladung** kommen. Diese führt zur Entkopp-

lung der Atmungskette und letztendlich einem **Mangel an Energieträgern** (ATP). Dadurch können energieabhängige, membranständige Transportproteine wie die Natrium-Kalium-ATPase und die Natrium-Kalzium-ATPase die zelluläre Homöostase nicht mehr aufrechterhalten, und es kommt zur mitochondrialen Dysfunktion [16]. Weiterhin werden Lipidperoxidasen, Proteasen und Phospholipasen aktiviert und die Konzentration an freien Fettsäuren sowie an freien Radikalen steigt an. Die Anreicherung von sauren Metaboliten und Sauerstoffradikalen (ROS) führt zu einer **Erschöpfung der antioxidativen Systeme** wie beispielsweise der Superoxid-Dismutase oder der Glutathion-Peroxidase. Letztendlich werden katabole Stoffwechselprozesse getriggert und es resultiert die Peroxidation von zellulären und vaskulären Strukturen sowie die DNA-Fragmentierung, was dem Zelltod entspricht [17,18].

Cortical Spreading Depression

Unter Cortical Spreading Depression (CSD) versteht man eine Welle von nahezu **kompletter neuronaler Depolarisation**, die mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 mm/sec um die Läsion kreist. Elektrophysiologisch ist die CSD durch eine Abnahme der EEG-Amplitude sowie einer Negativierung des Direktstrompotenzials charakterisiert.

Beim SHT konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein von CSD-Wellen einen Prädiktor für eine schlechte Prognose darstellt [19].

Die Wiederherstellung der Ionenverteilung, also die Repolarisation durch die Ionenpumpen, verbraucht Energie und führt zum Laktat-Anstieg. Der lokale ATP-Spiegel fällt bei einer CSD regional um bis zu 50 % ab und übertrifft damit den Energieverbrauch einer epileptischen Entladung bei Weitem. Die nachfolgende **reflektorische Weitstellung der Gefäße** führt zu einem Anstieg des Hirndrucks, wobei die vasodilatationsbedingte Perfusionssteigerung nicht ausreicht, um den erhöhten Energie-

bedarf zu decken. Durch Steal- bzw. Umverteilungsphänomene kann der Sauerstoffmangel im Bereich der Läsion und des periläsionären Gewebes sogar noch verstärkt werden. Man spricht deshalb auch von **cortical spreading ischemia**.

Neuroinflammation

Der evolutionäre Vorteil der (moderaten) Neuroinflammation erklärt sich unter anderem über

- eine Bahnung neuronaler Plastizität, z. B. nach psychischem oder physischem Stress,
- über eine Aktivierung glialer Proliferation und von Reparaturprozessen sowie
- über eine Immunkonditionierung als regulatorisches Zusammenspiel zwischen dem zentralen Nervensystem und dem zellulären Immunsystem.

Beim SHT entsteht allerdings eine übermäßige Neuroinflammation mit deletären Folgen, vor allem durch die exzessive Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 β , IL-6, TNF α), Chemokinen, Prostaglandinen und Sauerstoffradikalen (ROS). Diese **Entzündungsreaktion** führt zu einer **Störung der neuronalen und glialen Funktionen** sowie zur **Steigerung der Gefäßpermeabilität** mit Störung der Blut-Hirn-Schranke. Dieser Integritätsverlust geht mit dem Übertritt von Plasmaproteinen ins zentrale Nervensystem einher, welche das geschützte osmotische, metabolische und immunologische Milieu im zentralen Nervensystem stören [20,21]. Zusätzlich überqueren auch inflammatorischen Zellen wie Neutrophile, Monozyten und Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke mit nachfolgender Freisetzung von Prostaglandinen, Zytokinen sowie weiteren inflammatorischen Regulatoren. Letztere führen zur weiteren Rekrutierung von Mikrogliazellen und weiterer Immunzellen durch die gesteigerte Freisetzung von Chemokinen. Das SHT ist regelhaft mit einer exzessiven Aktivierung von Mikrogliazellen assoziiert. Prinzipiell konkurrieren pro- und antiinflammatorische Komponenten, die vom Phänotyp der

Mikroglia abhängen [20,22]. Die Rolle der Mikrogliazellen im Prozess der Neuroinflammation und deren potenzielle Modulation der Neuroinflammation sind Gegenstand aktueller Forschung [22–25].

Der Neuroinflammation wird eine wesentliche Rolle für Langzeitschäden nach einem SHT zugesprochen und sie ist mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Ursache für persistierende neuropsychologische Defizite nach einem SHT.

Experimentell lässt sich ein Zusammenhang zwischen einem SHT, neuroinflammatorischen Prozessen und emotionalen Störungen herleiten [26]. In der Tat weisen Patienten nach einem SHT eine deutlich erhöhte Suizid-Rate auf, selbst wenn nach dem SHT eine Restitution erreicht wird und genetische, soziale und andere Einflussfaktoren berücksichtigt werden [27].

Apoptose / Nekrose

Im Rahmen eines SHT werden zwei unterschiedliche Arten des Zelltods beschrieben: der programmierte Zelltod (Apoptose) und die Nekrose. Mechanische oder ischämische Gewebsverletzungen verursachen über eine metabolische Dysfunktion oder eine exzessive exzitatorischen Neurotransmitterfreisetzung eine primäre Nekrose [18,20]. Durch die Aktivierung von Lipasen und Proteasen wird eine Membrandestabilisierung und schließlich Autolyse mit DNA-Fragmentierung induziert [20,24]. Die **Apoptose** ist ursprünglich ein physiologischer regulativer Prozess zur Elimination nicht benötigter Zellen im Rahmen der Embryogenese, aber auch von überalterten oder geschädigten Zellen. Neben Steigerung des intrazellulären Kalziums, der freien Radikale sowie der exzitatorischen Aminosäuren können zahlreiche weitere Mechanismen zur Induktion einer Apoptose in neuronalem Gewebe führen [20,28]. Letztendlich führt ein Ungleichgewicht von anti- und pro-apoptischen Proteinen zur Induktion des programmierten Zelltods.

Pathologisch gesteigerter Hirndruck

All die oben genannten pathophysiologischen Mechanismen führen zu einer Schädigung glialer und neuronaler Strukturen auf verschiedenen Ebenen. Die Autoregulation der cerebralen Perfusion versagt und der cerebrale Blutfluss hängt nun direkt vom systolischen Blutdruck ab. Somit können Blutdruckspitzen in dieser Situation das neuronale und gliale Gewebe weiter direkt schädigen und Einblutungen begünstigen [29]. Aufgrund der komplexen Interaktionen zwischen dem cerebralen Metabolismus, dem cerebralen Blutfluss, der Entkopplung der neurovaskulären Autoregulation und nicht zuletzt der zellulären Homöostase resultiert im Endeffekt ein **Anstieg des intracerebralen Drucks (ICP)**.

Der cerebrale Perfusionsdruck (CPP) hängt vom mittleren arteriellen Druck (MAD) und dem Hirndruck (ICP) ab und errechnet sich als Differenz aus MAD und ICP (CPP = MAD - ICP).

Aktuelle Überlegungen betrachten nicht nur die absolute Höhe des Hirndrucks, sondern ziehen auch den Zeitkontext in Betracht. Dieses neue Konzept wird auch als sogenannte **ICP-Dosis** bezeichnet. Aktuelle Daten belegen, dass eine länger andauernde Episodendauer mit erhöhten ICP-Werten als prognostisch ungünstig zu werten, wohingegen kurze Episoden nicht notwendigerweise mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert sind [30,31].

Präklinische Therapie des SHT

Aus den oben genannten pathophysiologischen Gründen zielt die Versorgung von SHT-Patienten vorrangig auf die **Vermeidung bzw. Abmilderung einer sekundären Hirnschädigung** ab. Das konkrete Vorgehen wurde von verschiedenen Expertenkommissionen diskutiert und in entsprechenden Konsensempfehlungen publiziert. Bereits 1997 hat die DGAI in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neuro-

chirurgie (DGNC) Empfehlungen zur Primärversorgung von Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma erarbeitet. 2015 veröffentlichte die DGNC das Update „Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter“ [32]. Als Gemeinschaftsprojekt mehrerer Fachdisziplinen entstand 2016 die „S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung“, welche auch das Schädel-Hirn-Trauma beinhaltet und bis 2021 gültig ist [33]. Ebenfalls im Jahr 2016 wurde die vierte Auflage der „Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury“ von der Brain Trauma Foundation publiziert [34]. 2019 erfolgte ein Consensus-Statement eines internationalen Expertenpanels [35]. Im Folgenden werden wesentliche Inhalte der aktuellen Empfehlungen im Hinblick auf die Erstversorgung am Unfallort (Tab. 1) und die Schockraumversorgung (Tab. 2) diskutiert.

Die wiederholte Erfassung und Dokumentation des klinischen Zustandes – insbesondere des Bewusstseins, der Pupillenfunktion und des GCS – wird übereinstimmend als starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A) angegeben. Diese Befunde sind in Zusammenschau mit der Anamnese, der Beobachtung des Unfallortes sowie des vermuteten Unfallmechanismus entscheidend für die Auswahl der **adäquaten Zielklinik** zur Behandlung des Patienten.

- Bei einer isolierten Schädelprellung ist eine stationäre Überwachung in aller Regel verzichtbar.
- Bei einem leichten SHT müssen gute Gründe bestehen, den Patient nicht stationär einzuweisen. Voraussetzungen hierfür sind, dass der Patient klinisch asymptomatisch ist, die Überwachung durch eine Begleitperson gewährleistet ist, keine zusätzlichen Risikofaktoren wie beispielsweise eine antikoagulatorische Medikation bestehen und dass der Patient nach entsprechender Aufklärung mit dem Vorgehen einverstanden ist.
- Alle anderen Patienten sollten in ein **Traumazentrum** transportiert werden, in dem eine craniale Bildgebung (craniale Computertomographie-cCT) verfügbar ist, die Option einer neurochirurgischen Mitbehandlung besteht sowie umgehend spezifische Therapiemaßnahmen (z. B. Stabilisierung der Gerinnungssituation) durchgeführt werden können. Aktuelle Daten stufen das Risiko einer verzögerten intracraniellen Läsion nach früher cCT-Diagnostik mit einem Normalbefund bei Patienten ohne antikoagulatorische Medikation als gering ein [36].

Tabelle 1

Empfehlungen für die präklinische Versorgung des SHT. Ausgewählte und verkürzt dargestellte Empfehlungen nach S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletztenbehandlung“ [33]. Empfehlungsgrade: **A:** Starke Empfehlung („soll/soll nicht“); **B:** Empfehlung („sollte/sollte nicht“); **O:** Empfehlung offen („kann erwogen werden/kann verzichtet werden“); **GCS:** Glasgow Coma Scale; **ITN:** Intubationsnarkose.

Empfehlungsgrad	Präklinische Versorgung von SHT-Patienten
A	wiederholte Erfassung und Dokumentation des Bewusstseins, GCS und der Pupillen
A	ITN bei GCS \leq 8 (Kapnometrie)
A	bei bewusstlosen Patienten soll bis zum Beweis des Gegenteils von einer Wirbelsäulenverletzung ausgegangen werden.
A	keine Glukokortikoide (erhöhte 14-Tage-Letalität)
B	systolischer Blutdruck $>$ 90 mmHg/SpO ₂ $>$ 90 %
B	perforierenden Gegenstand für den Transport belassen
O	bei V. a. erhöhten Hirndruck Therapieversuch: <ul style="list-style-type: none"> • milde Hyperventilation • Mannitol/hypertone Kochsalzlösung

Tabelle 2

Empfehlungen für die Schockraumversorgung des SHT. Ausgewählte und verkürzt dargestellte Empfehlungen nach S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwererletztenbehandlung“ [33]. Empfehlungsgrade: **A:** Starke Empfehlung („soll/soll nicht“); **B:** Empfehlung („sollte/sollte nicht“); **O:** Empfehlung offen („kann erwogen werden/kann verzichtet werden“); **GCS:** Glasgow Coma Scale; **ITN:** Intubationsnarkose; **cCT:** craniale Computertomographie

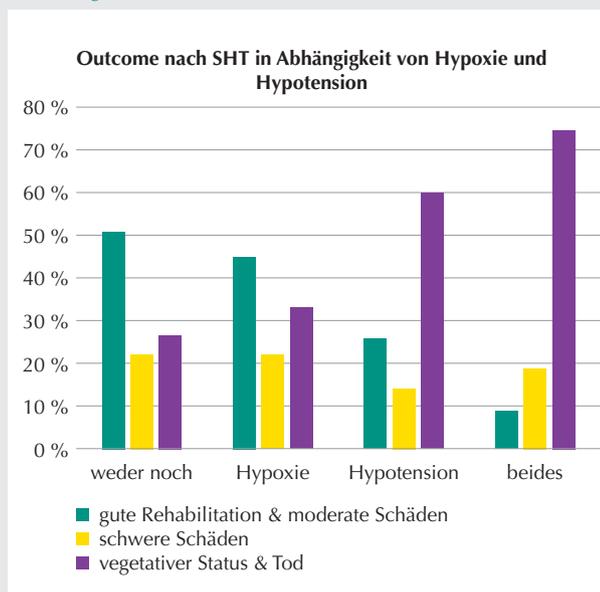
Empfehlungsgrad	Schockraumversorgung von SHT-Patienten
A	wiederholte Erfassung und Dokumentation des Bewusstseins, GCS und der Pupillen
A	ITN bei GCS \leq 8 (Kapnometrie und BGA)
A	SpO ₂ $>$ 90 %, Normoxämie
A	cCT bei Polytrauma oder bei neurologischer Verschlechterung
B	systolischer Blutdruck $>$ 90 mmHg
B	Verlaufs-cCT innerhalb von 8 h bei bewusstlosen Patienten bzw. initial pathologischem cCT
O	bei V. a. erhöhten Hirndruck Therapieversuch: <ul style="list-style-type: none"> • milde Hyperventilation • Mannitol/hypertone Kochsalzlösung

mographie-cCT) verfügbar ist, die Option einer neurochirurgischen Mitbehandlung besteht sowie umgehend spezifische Therapiemaßnahmen (z. B. Stabilisierung der Gerinnungssituation) durchgeführt werden können. Aktuelle Daten stufen das Risiko einer verzögerten intracraniellen Läsion nach früher cCT-Diagnostik mit einem Normalbefund bei Patienten ohne antikoagulatorische Medikation als gering ein [36].

Sämtliche Expertenkommissionen bewerten die Sicherung der Vitalfunktionen als den Schlüsselfaktor bei der Versorgung von SHT-Patienten.

Seit langem ist bekannt, dass die **arterielle Hypotonie** und **Hypoxämie** wesentliche Risikofaktoren des sekundären Hirnschadens sind (Abb. 1) [2]. Auch prospektiv konnte gezeigt werden, dass die prähospital Intubation das Be-

Abbildung 1



Hypoxie und arterielle Hypotension verschlechtern das Behandlungsergebnis nach Schädel-Hirn-Trauma. Bereits eine einmalige Phase einer Hypoxie bzw. einer arteriellen Hypotension von mehr als 5 Minuten führt zu einer signifikanten Verschlechterung des neurologischen Behandlungsergebnisses und zu einem Anstieg der Letalität. Die Kombination aus Hypoxie und arterieller Hypotension zeigt einen drastischen negativen Effekt auf Sterblichkeit und Hypoxie. Der Abbildung liegen Daten von 493 Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma zugrunde (Abbildung modifiziert nach [2]).

handlungsergebnis deutlich verbessert [37]. Dementsprechend wird in der S3-Leitlinie „Polytrauma/Schwerverletzten Behandlung“ für die präklinische Versorgung des SHT eine Intubation bei einem GCS ≤ 8 mit hoher Evidenz empfohlen (Empfehlungsgrad A). Allerdings bleibt zu bedenken, dass die Intubationsbedingungen präklinisch häufig schlecht sind und die Inzidenz des schwierigen Atemwegs präklinisch mit 18,2 % angegeben wird [38].

In der präklinischen Versorgung sind eine **Sauerstoffsättigung von $>90\%$** und ein systolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg obligat anzustreben (Tab. 1). Neben der Volumengabe können Vasopressoren zur Therapie der Hypotension erforderlich werden. Entsprechend oben genannter S3-Leitlinie ist beim SHT bis zum Beweis des Gegenteils von einem **begleitenden Wirbelsäulentrauma** auszugehen und daher ist es indiziert, die Halswirbelsäule zu stabilisieren. Ergänzend wird mittels Body Check nach möglichen Begleitverletzungen gesucht, und es werden ggf. therapeutische Sofortmaßnahmen (z. B. Blutstillung) durchgeführt.

Anschließend wird der Patient schnellstmöglich in ein Traumazentrum transportiert, da die Mortalität erwiesenermaßen durch eine zeitliche Verzögerung des

Transports zum Traumazentrum ansteigt [39]. Falls es die Begleitverletzungen sowie die hämodynamische Situation des Patienten erlauben, kann eine 30°-Oberkörperhochlage ohne Knickung der Wirbelsäule erfolgen; penetrierende Gegenstände sollten beim Transport soweit möglich belassen werden.

Innerklinische Versorgung

Allgemeine Grundsätze

Die korrekte Ventilation ist bei SHT-Patienten entscheidend und deshalb wird die Kapnometrie bzw. Kapnographie bereits für die präklinische Narkoseüberwachung empfohlen. Die Letalität steigt sowohl bei einer Hyper($p_a\text{CO}_2 < 35$ mmHg) als auch bei einer Hypoventilation ($p_a\text{CO}_2 > 45$ mmHg) statistisch signifikant an [40]. Bei dem Verdacht auf eine transtentorielle Herniation sowie einem Mittelhirnsyndrom (Pupillenerweiterung, Strecksynergismen, Streckreaktion auf Schmerzreiz) kann die **Hyperventilation als Behandlungsoption in der Frühphase** eingesetzt werden. Allerdings wird hierbei die hirndrucksenkende Wirkung aufgrund einer hypokapnischen Vasokonstriktion induziert und kann somit eine cerebrale

Perfusionsreduktion und Verschlechterung des Behandlungsergebnisses zur Folge haben [40].

Bereits in der Frühphase nach einem SHT können **epileptische Anfälle** oder Anfallsserien auftreten, die eine spezifische Behandlung erfordern. Eine prophylaktische antiepileptische Therapie wird gegenwärtig nicht empfohlen.

Craniale Computertomographie

Die wesentliche bildgebende Untersuchung des Schädels ist die craniale Computertomographie (cCT). Klinische Indikationen für eine cCT nach einem SHT sind Koma, Bewusstseinsstörung, Amnesie, neurologisches Defizit, Erbrechen, Krampfanfall, Schädelfraktur, Liquoraustritt, Alkohol-/Medikamentenintoxikation, Gerinnungsstörungen, Antikoagulanzen und vor allem eine dynamische Verschlechterung des Zustands des Patienten. Bei bewusstlosen Patienten, fehlender Verbesserung oder bei einer Verschlechterung des klinischen Zustandes sollte innerhalb von 4–8 Stunden eine zweite cCT-Kontrolluntersuchung durchgeführt werden (Tab. 2). Die cCT dient unter anderem zur Detektion von Frakturen des knöchernen Schädels sowie von sub-, epiduralen, subarachnoidalen, intraventrikulären und intracerebralen Blutungen. Des Weiteren deckt die cCT intracerebrale Massenverschiebungen auf. Hierbei werden beispielsweise Blutungen oder auch eine Mittellinienverlagerung im Kontext der klinischen Situation beurteilt. Die cCT dient zur Verlaufsbeurteilung und ist in vielen Fällen wegweisend für das weitere therapeutische Vorgehen wie z. B. die operative Entlastung einer epiduralen Blutung [33,34].

Hirndruckmonitoring

Der ICP wird über spezielle Drucksonden im Ventrikelsystem oder Parenchym des Gehirns gemessen. In der deutschen S3-Leitlinie wird die Messung des ICP bei bewusstlosen SHT-Patienten mit Empfehlungsgrad B („sollte“) angegeben. Analog beschreibt die Brain Trauma Foundation einen möglichen Benefit durch die ICP-gesteuerte Therapie (< 22 mmHg) bei bewusstlosen Patienten mit

abnormaler cCT bzw. weiteren Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypotension.

Ob die Therapie primär auf den ICP oder den cerebralen Perfusionsdruck ausgerichtet werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt. Durch die SHT-bedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke und der cerebralen Autoregulation können Schwankungen des systemischen Blutdruckes das Gehirn weiter schädigen. Daher ist es sinnvoll abzuschätzen, wie stark sich Erhöhungen des systemischen Blutdrucks auf den ICP auswirken. Der sogenannte **pressure reactivity index** wird berechnet als Quotient aus Änderungen des ICP zum systemischem Blutdruck über die Zeit [41]. Hohe Werte deuten eine gestörte Autoregulation an, während ein Pressure Reactivity Index $\leq 30\%$ mit einer reduzierten Mortalität assoziiert ist [42]. Bei Wegfall der Autoregulation muss der CPP besonders beachtet und eng eingestellt werden, denn sowohl zu hohe als zu niedrige Werte sind schlecht für das Gehirn [43]. Die Brain Trauma Foundation empfiehlt daher, einen CPP zwischen 60 und 70 mmHg aufrechtzuhalten.

Bei einem Wegfall der schützenden Blut-Hirn-Schranke ist es fraglich, ob eine **Osmotherapie** noch sinnvoll ist. Nicht nur dann, sondern generell ist es nicht bewiesen, ob Mannitol oder hypertone Kochsalzlösung das Überleben nach einem SHT verbessern. Die Expertenkommissionen bewerten die Effekte der Osmotherapie daher übereinstimmend als ungeklärt.

Temperatur

Eine Hirndruck-senkende Wirkung der Hypothermie konnte in Studien sowie in der klinischen Praxis aufgezeigt werden, allerdings ist eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses nicht nachweisbar [44]. Die aktuellen Leitlinien empfehlen daher keine prophylaktische Hypothermie [33–35]. Eine Hyperthermie ist jedoch zu vermeiden.

Pharmakologische neuroprotektive Strategien

Zahlreiche teilweise große und hochrangig publizierte Studien wurden durchge-

führt, um einen potenziellen neuroprotektiven Effekt von pharmakologischen Interventionen bei Patienten mit SHT zu untersuchen (Tab. 3). **Kortikosteroide** wurde im Rahmen der CRASH-Studie untersucht. Diese wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da die Applikation von Methylprednisolon für 48 Stunden mit einem höheren Letalitätsrisiko nach 2 Wochen bzw. 6 Monaten assoziiert war. Daher ist die Applikation von Kortikosteroiden zur Neuroprotektion kontraindiziert. Auch zunächst ermutigende Ergebnisse der Therapie mit **Progesteronanaloga** konnten nicht bestätigt werden. Die therapeutische Induktion eines Burst-Suppression-EEG durch **Barbiturat-Applikation** wird ebenso nicht empfohlen.

Eine begleitende **paroxysmale sympathische Hyperaktivität** tritt bei bis zu 10 % der Patienten nach einem SHT auf [43]. Insbesondere Patienten jüngeren Alters sind betroffen und fallen durch unspezifische vegetative Symptome infolge eines gesteigerten Sympathikotonus auf. Die paroxysmale sympathische Hyperaktivität ist charakterisiert durch Hyperthermie, Hypertension, Tachykardie, Tachypnoe sowie motorische Unruhe. Die pharmakologische Therapie ist symptomatisch und zielt auf die Inhibition der sensorischen Afferenzen, den zentralen sympathischen Effekt

sowie die damit einhergehenden Endorganeffekte [43]. Die Leitlinien enthalten bisher allerdings keine spezifischen Empfehlungen zur Therapie der paroxysmalen sympathischen Hyperaktivität.

Operative Dekompression (Craniektomie)

De Quervain beschäftigte sich bereits Anfang des 19. Jahrhunderts mit der Fragestellung der operativen Versorgung von SHT und schreibt „(...) doch haben wir seit jener unseligen Zeit der Trepanationswut gelernt, dass nicht der Schädelbruch, selbst nicht der Knochensplitter das zu Fürchtende ist, sondern die Hirnverletzung (...)“, womit vermutlich auch der sekundäre Hirnschaden gemeint ist [45]. Auch heute ist die Frage nach dem Nutzen einer **dekompressiven Craniektomie** mit modernen Methoden immer noch nicht abschließend beantwortet und Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussion. In den letzten Jahren sind die Ergebnisse des „Decompressive Craniotomy in Diffuse Traumatic Brain Injury (DECRA) Trial“ [46] und des „RESCUEicp Trial“ [47] erschienen. Diese Studien legen nahe, dass die Craniektomie die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert – allerdings auf Kosten eines schlechten oder sehr schlechten funktionellen Ergebnisses. Bei unklarer Evidenz bewerten die S3-Leitlinien die operative

Tabelle 3

Pharmakologische Ansätze zur Neuroprotektion. Aufgelistet ist eine Auswahl an klinischen Studien zur Erforschung von neuroprotektiven Effekten von Pharmaka und als wesentliches Ergebnis, ob signifikante neuroprotektive Effekte für die jeweiligen untersuchten Medikamente nachgewiesen wurden.

Untersuchte Substanz / Studie	Nachweis Neuroprotektion?
Steroide CRASH trial. Roberts et al., Lancet 2004 ;364:1321–1328	Nein
Progesteron Skolnick et al., NEJM 2014;371:2467–2476	Nein
Hb > 10 g/dL bzw. Erythropoetin (Epo) 500 IU/kg Robertson et al., JAMA 2014;312:36–47	Nein
Magnesium Temkin et al., Lancet Neurol 2007;6:29–38	Nein
Barbiturate Roberts & Sydenham, Cochrane Database Syst Rev 2012	Nein
Ca²⁺-Antagonisten Langham et al., The Cochrane Library 4:CD000565 2003	Nein

Dekompression durch eine Craniektomie und Duraerweiterungsplastik bei erhöhtem Hirndruck als Empfehlung Grad O.

Management einer Koagulopathie

Neben den bereits geschilderten generellen Therapieprinzipien sollten weiterhin Maßnahmen zur Prävention der Expansion einer intracerebralen Blutung zur Anwendung kommen.

Tranexamsäure inhibiert die Fibrinolyse und hat beispielsweise in Protokollen zur Massentransfusion einen festen Stellenwert. Den antifibrinolytischen Eigenschaften stehen vaskuläre Ereignisse wie beispielsweise Myokardinfarkt, Lungenembolie oder cerebrale Ischämie entgegen. Die CRASH-3-Studie untersuchte die Effekte von Tranexamsäure im Hinblick auf das SHT [48]. Laut Studienprotokoll wurde bei SHT-Patienten mit einem GCS von 4–11 (bzw. bei Nachweis einer cerebralen Blutung auch mit einem GCS von 12–15) 1 g Tranexamsäure als Kurzinfusion über 10 min innerhalb der ersten 3 Stunden verabreicht, danach erfolgte die weitere Applikation von 1 g über 8 Stunden. Während für Patienten mit schwerem SHT (GCS 3–8) kein Benefit nachweisbar war, zeigte sich für Patienten mit leichtem bzw. moderatem SHT (GCS 9–15) eine reduzierte 28 Tage Sterblichkeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe ohne eine erhöhte Rate an vaskulären Ereignissen und epileptischen Anfällen [48].

Der weit verbreitete Einsatz von gerinnungshemmenden Medikamenten ist besonders problematisch bei Patienten mit einem SHT, denn pathologische Gerinnungsparameter gehen mit einer Zunahme der sekundären Hirnschädigung einher. Das primäre Ziel ist daher die Verhinderung einer weiteren Expansion der Blutung. In aller Regel wird bei intracerebraler Blutung ein sofortiges Absetzen der jeweiligen gerinnungshemmenden Substanz empfohlen. Die weitere **Reversierungsstrategie** hängt von der entsprechenden Substanz und dem klinischen Bild ab [49]. Eine Übersicht über das differenzierte Vorgehen findet sich z. B. bei der Neurocritical Care Society (www.neurocriticalcare.org).

Prognoseabschätzung

Obwohl der initial erhobene GCS nach einem SHT statistisch mit dem funktionellen Ergebnis korreliert, ist die individuelle Prognoseabschätzung äußerst schwierig [50].

Klinisch deuten beim **bewusstlosen Patienten**

- persistierend divergierende Augenbulbi,
- eine Anisokorie,
- unkontrollierte meist abwärts gerichtete zuckende Bewegungen der Bulbi (ocular bobbing) sowie
- Strecksynergismen

einen **schweren cerebralen Schaden** mit einer Hirnstambeteiligung an und sind mit einem schlechten Behandlungsergebnis assoziiert [50–52]. Ebenfalls **prognostisch ungünstig** sind

- ein fehlender Pupillen-, Korneal- und Hustenreflex,
- eine fehlende Reaktion auf Schmerzreize,
- ein persistierendes Koma oder
- ein Status epilepticus.

Läsionen der **autonomen Zentren im Bereich des Hirnstamms** führen zu pathologischen Atemmustern, fehlender Modulation von Herzfrequenz und Blutdruck im Sinne eines **Druckpulses** und können Vorboten eines bevorstehenden Hirntodes sein.

Zu den **Zusatzuntersuchungen zur Prognoseabschätzung** zählen neben elektrophysiologische Methoden die Messung des Hirndrucks, biochemische Messungen sowie bildgebende Verfahren:

Pathologische Befunde bei der **Elektroenzephalographie (EEG)** und sogar bei der prozessierten EEG liefern zwar recht frühe Hinweise für ein ungünstiges neurologisches Behandlungsergebnis, aber die Spezifität ist bei weitem nicht ausreichend, um einen therapeutischen Nihilismus zu rechtfertigen. Als singulärer Marker besitzt die Ableitung **Evozierter Potenziale** nach wie vor die höchste prognostische Aussagekraft [39].

Biochemische Verfahren zeigen häufig pathologische Erhöhungen von ZNS-spezifischen Proteinen wie beispielsweise des Proteins S-100 oder der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE). Wesentliche Nachteile in diesem Kontext sind aber die Existenz erheblicher diagnostischer Graubereiche, die keine definitiven Aussagen zulassen, sowie die Tatsache, dass es sich nicht um eine Point-of-Care-Diagnostik handelt.

Ein **pathologisch erhöhter ICP** ist ebenfalls als prognostisch ungünstig zu werten. Erweiterte innere Liquorräume, verstrichenene Sulci, enge oder nicht abgrenzbare basale Zisternen und/oder Gewebeerlagerungen deuten in der Bildgebung des Schädels auf einen erhöhten ICP hin. Dabei kann die **craniale Kernspintomographie (cMRT)** die prognostische Aussagekraft der Computertomographie deutlich verbessern. Vor allem im Hinblick auf Hirnstammläsionen ist die Sensitivität des cMRT dem cCT überlegen, zumal nicht nur die einzelnen Läsionen per se, sondern auch deren Verteilung in diesem Hirnbereich erfasst und beurteilt werden können. So gehen Läsionen des Mesenzephalon mit einer deutlich verlängerten Koma-Dauer und einem schlechteren Behandlungsergebnis einher, und eine beidseitige Ponsläsion ist mit einer sehr hohen Letalität assoziiert [52]. Allerdings ist die cMRT nicht überall verfügbar, im Vergleich zum cCT technisch (speziell geschirmtes Narkosegerät etc.) und zeitlich aufwändiger und führt häufig zu keiner wesentlichen Änderung des therapeutischen Vorgehens [52].

Zusammenfassung

Die Therapie von SHT-Patienten zielt in erster Linie auf die Vermeidung des sekundären Hirnschadens. Das Vorgehen basiert auf einer Stabilisierung der cerebralen Perfusion, einer adäquaten Oxygenierung sowie einer Optimierung der Stoffwechselsituation (Normokapnie, Normothermie, Normoglykämie, Normoelektrolytämie). Die Tabellen 1 und 2 fassen die wesentlichen Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zusammen.

Literatur

1. Firsching R, Woischnek D: Present Status of neurosurgical trauma in Germany. *World J Surg* 2001;25:1221–1223
2. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216–222
3. Maegele M, Lefering R, Sakowitz O, Kopp MA, Schwab JM, Steudel WI, et al: The incidence and management of moderate to severe head injury – a retrospective analysis of data from the Trauma Register of the German Trauma Society. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:167–173
4. Rees P: Contemporary issues in mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehab* 2003;84:1885–1894
5. Tönnis W, Loew F: Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen. *Ärztl Praxis* 1953;5:131–135
6. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;81–84
7. Tang-Schomer MD, Patel AR, Bass PW, Smith DH: Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB J* 2010;24:1401–1410
8. Juratli TA, Stephan SE, Stephan AE, Sobottka SB: Akutversorgung des Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. *Anaesthesist* 2015;64:159–174
9. Lee JH, Martin NA, Alsina G, McArthur DL, Zaucha K, Hovda DA, et al: Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J Neurosurg* 2001;95:222–232
10. Oertel M, Boscarind WJ, Obrist WD, Glenn TC, McArthur DL, Gravori T, et al: Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity and time course of an underestimated phenomenon: a prospective study performed in 229 patients. *J Neurosurg* 2005;103:812–824
11. Schwarzmaier SM, Kim SW, Trabold R, Plesnia N: Temporal profile of thrombogenesis in the cerebral microcirculation after traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma* 2010;27:121–130
12. Zhao Z, Zhou Y, Tian Y, Li M, Dong JF, Zhang J: Cellular microparticles and pathophysiology of traumatic brain injury. *Protein Cell* 2017;8:801–810
13. Stein SC, Graham DI, Chen XH, Smith DH: Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004;54:687–691
14. Terpolilli N, Kim S, Thal S, Kübler W, Plesnila N: Inhaled nitric oxide reduces secondary brain damage after traumatic brain injury in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2013;33:311–318
15. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, Myseros J, Choi SC, Ward JD, et al: Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg* 1998;89:507–518
16. Rego A, Oliveira C: Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2003;28:1563–1574
17. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A: Glutamate and GABA imbalance follow traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:27–37
18. Werner C, Engelhard K: Pathophysiology of traumatic brain injury. *Brit J Anaesth* 2007;99:4–9
19. Hartings JA, Bullock MR, Okonkwo DO, Murray LS, Murray GD, Fabricius M: Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2011;10:1058–1064
20. Finnie JW: Neuroinflammation: beneficial and detrimental effects negating neuroinflammation after brain trauma. *Brain Res* 2016;1640:36–56
21. Sulhan S, Lyon KA, Shapiro LA, Huang JH: Neuroinflammation and blood-brain barrier disruption following traumatic brain injury: Pathophysiology and potential therapeutic targets. *J Neuro Res* 2020;98:19–28
22. Schimmel S, Acosta S, Lozano D: Neuroinflammation in traumatic brain injury: A chronic response to an acute injury. *Brain Circ* 2017;3:135–142
23. Ramlackhansingh A, Brooks D, Greenwood R, Bose S, Turkheimer F, Kinnunen K, et al: Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury. *Ann Neurol* 2011;70:374–383
24. Pearn LM, Niesman IR, Egawa J, Sawada A, Almenar-Queralt A, Shah SB, et al: Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapies. *Cell Mol Neurobiol* 2017;37:571–585
25. Kumar A, Loane DJ: Neuroinflammation after traumatic brain injury: opportunities for therapeutic interventions. *Brain Behav Immun* 2012;26:1191–1201
26. Beitchman J, Griffiths D, Hur Y, Ogle S, Bromberg C, Morrison H, et al: Experimental Traumatic Brain Injury Induces Chronic Glutamatergic Dysfunction in Amygdala Circuitry Known to Regulate Anxiety-Like Behavior. *Front Neurosci* 2020;13:1434
27. Fazel S, Wolf A, Pillas D, Lichtenstein P, Långström N: Suicide, Fatal Injuries, and Other Causes of Premature Mortality in Patients With Traumatic Brain Injury. A 41-Year Swedish Population Study. *JAMA Psychiatry* 2014;71:326–333
28. Eldadah BA, Faden AI: Caspase pathways, neuronal apoptosis and CNS injury. *J Neurotrauma* 2000;96:103–108
29. Kinoshita K: Traumatic brain injury: Pathophysiology for neurocritical care. *J Intensive Care* 2016;4:29
30. Sheth KN, Stein DM, Aarabi B, Hu P, Kufera JA, Scalea TM, et al: Intracranial pressure dose and outcome in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2013;18:26–32
31. Helbok R, Meyfroidt G, Beer R: Intracranial pressure thresholds in severe traumatic brain injury: Con. *Intensive Care Med* 2018;44:1318–1320
32. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (federführend): Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. Update 2015. AWMF-Register Nr. 008/001, 2015
33. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (federführend): S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletztenbehandlung. AWMF Register Nr. 012/019, 01.07.2016
34. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury. 4th Edition. *Neurosurgery* 2017;80:6–15
35. Hawryluk G, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper D, et al: A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med* 2019;45:1783–1794
36. Chenoweth JA, Goana SD, Faul M, Holmes JF, Nishijima DK: Incidence of delayed intracranial hemorrhage in older patients after blunt head trauma. *JAMA Surg* 2018;153:570–575
37. Bernard SA, Nguyen V, Cameron P, Masci K, Fitzgerald M, Cooper DJ, et al: Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:959–965
38. Timmermann A, Eich C, Russo SG, Natge U, Bräuer A, Rosenblatt WH, et al: Prehospital airway management: a prospective evaluation of anaesthesia trained emergency physicians. *Resuscitation* 2006;70:179–185
39. Härtl R, Gerber LM, Iacono L, Ni O, Lyons K, Ghajar J, et al: Direct transport within an organized state trauma system

Medical Education

Review Articles

- reduces mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2006;60:1250–1256
40. Dumont TM, Visionsi AJ, Rughani AI, Tranmer BI, Crookes B: Inappropriate prehospital ventilation in severe traumatic brain injury increases in-hospital mortality. *J Neurotrauma* 2010;27:1233–1241
41. Czosnyka M, Czosnyka Z, Smielewski P: Pressure reactivity index: journey through the past 20 years. *Acta Neurochir* 2017;159:2063–2065
42. Surrentino E, Diedler J, Kasprowitz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P et al: Critical thresholds for cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus* 2008;25:E2
43. Marehbian J, Muehlschlegel S, Edlow BL: Medical management of the severe traumatic brain injury patient. *Neurocrit Care* 2017;27:430–446
44. Cooper D, Nichol A, Bailey M, Bernard S, Cameron PA, Pili-Floury S, et al: Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:2211–2220
45. de Quervain F: Chirurgische Erkrankungen des Kopfes. In: *Spezielle Chirurgische Diagnostik*, Vogel, Leipzig, 8. Auflage 1926, S. 1–31
46. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al: Decompressive craniectomy for traumatic brain injury. *New Engl J Med* 2011;364:1493–1502
47. Hutchinson PJ, Koliass AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al: Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2016;375:1119–1130
48. The CRASH-3 trial collaborators: Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1713–1723
49. Frontera J, Lewin J, Rabinstein A, Aisiku I, Alexandrov A, Cook A, et al: Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2016;24:6–46
50. Udekwi P, Kromhout-Schiro S, Vaslef S, Baker C, Oller D: Glasgow Coma Scale score, mortality, and functional outcome in head-injured patients. *J Trauma* 2004;56:1084–1089
51. Fatovich DM, Jacobs IG, Celenza A, Paech MJ: An observational study of bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury. *Anesthesiology* 2004;101:43–51
52. Woischneck D, Kapapa T: The prognostic reliability of intracranial pressure monitoring and MRI data in severe traumatic brain injury. *Magne Reson Imaging* 2017;36:210–215.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Werner Klingler**

2. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI; Abteilung für Anästhesiologie, SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen, Hohenzollernstraße 40
72488 Sigmaringen, Deutschland
Tel.: 07571 100-2331
E-Mail: werner.klingler@uni-ulm.de
ORCID-ID: 0000-0002-1965-7200