

学位論文（博士）

Combined Strategy of Burr Hole Surgery and Elective Craniotomy
under Intracranial Pressure Monitoring
for Severe Acute Subdural Hematoma

（外傷性重症急性硬膜下血腫症例に対する頭蓋内圧モニタリング下での穿頭術と待機的開頭術を組み合わせた治療戦略）

氏名 清平 美和

所属 山口大学大学院医学系研究科
医学専攻 脳神経外科学講座

令和2年11月

目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	3
4. 対象と方法	3
1) 大開頭術のタイミングに関する検討	3
2) 穿頭術の頭蓋内圧減圧効果に関する検討	4
5. 解析	4
6. 結果	5
7. 考察	10
8. 結語	12
9. 謝辞	12
10. 参考文献	13

1. 要旨

重症頭部外傷の中で、急性硬膜下血腫は致死率が高く転帰不良な病態である。迅速な外科的介入が必要とされるが、受傷直後には外傷性凝固障害を生じているため大量出血による患者転帰悪化を起し得る。初期診療での低侵襲な穿頭術は、患者転帰を左右する重要な手段だが頭蓋内圧（ICP）減圧効果の科学的根拠は報告されていない。今回我々は、重症急性硬膜下血腫患者における穿頭術による ICP 減圧効果および待機的開頭術による患者転帰改善効果について検討した。

2012 年 1 月から 2017 年 8 月の間に健和会大手町病院に搬入された外科的治療を要した重症頭部外傷症例の 16 例を対象とした。2016 年までは救命救急室（ER）での穿頭術後、直ちに開頭術を施行していたが、2017 年よりプロトコルを変更し ER での穿頭術時に ICP センサーを留置、ICP・脳灌流圧（CPP）値をモニタリングし、ICP 値が 30mmHg 以上あるいは CPP 値が 60mmHg 以下となった時点で開頭術を行う方針での治療を行っている。前者を緊急開頭群（EM 群 10 例）、後者を待機的開頭群（EL 群 6 例）とし両群間で搬入時の年齢、性別、意識レベル（Glasgow Coma Scale [GCS]）、瞳孔所見、受傷機転、CT 所見、搬入から手術までの時間、搬入時および開頭術後の血液データ（activated paired thromboplastin time [APTT], prothrombin time-international normalized ratio [PT-INR]）、術中出血量および輸血量、退院時転帰（Glasgow outcome scale [GOS]）を比較検討した。

さらに上記 EL 群の 2 例を含む急性硬膜下血腫症例 7 例で、ICP 値を穿頭術前から計測し、穿頭術による減圧効果について検討した。

APTT 値、PT-INR 値は EM 群で開頭術後に有意に延長し輸血量も多い傾向で、転帰良好例は EL 群で有意に多かった。ICP 値は穿頭術によって有意に低下した。

本研究の結果、重症急性硬膜下血腫症例では、ER での穿頭術に有意な減圧効果があることが定量的に示された。さらに、穿頭術による減圧効果により開頭術の開始時間を数時間遅らせることが可能であった。穿頭術から開頭術の間に外傷性凝固障害を含めた全身状態の是正を行うことで、安全な手術が可能となり転帰改善効果があることが示唆された。

2. 研究の背景

急性硬膜下血腫は、頭部外傷患者の10~20%、重症頭部外傷の60%を占める病態で、その致死率は高い¹⁾。急性硬膜下血腫に対する外科的治療に関する報告は多いが²⁻⁴⁾、いずれの報告でも開頭術のタイミングは予後を左右する重要な因子であるとされている⁵⁾。

Seeligらは、⁶⁾急性硬膜下血腫症例で受傷4時間以内に外科的治療介入された群の致死率は30%で、4時間以上に治療された致死率は90%であると報告している。

Haselbergerらの報告によれば⁷⁾、昏睡状態から開頭術までの時間が2時間以上の患者では2時間以内の症例に比べ有意に予後が不良であった。そのため、ガイドラインでは減圧開頭術を含む外科的治療介入をできるだけ早期に行うことが推奨されている⁸⁾。

しかし、頭部外傷では外傷性凝固障害が背景に存在する^{9,10)}。先行研究では頭蓋内組織因子の放出がその原因となり¹¹⁾、フィブリノゲンの減少が惹起され受傷直後から3時間をピークに外傷性凝固障害が生じるということがわかっている¹²⁾。重症急性硬膜下血腫症例では、この凝固線溶異常の時期と、外科的治療介入の時期が重なっていることが実臨床における治療介入時のジレンマとなる。開頭術がこの時期に行われた場合は止血困難による出血量増加が惹起され、出血性ショックや急性脳腫脹につながり、患者転帰は悪化すると予測される。頭部外傷患者で生じるこの相反する病態を解消するため、我々は、ERでの穿頭術によるICP管理を治療介入手段として用いた。

穿頭術は、侵襲が低い手技であり¹³⁾、急性期頭部外傷患者でのICP減圧効果があると考えられるため、外傷性凝固障害下の重症頭部外傷患者に対する外科的治療介入手段として有用である。また、穿頭術を先行しICPセンサーを留置することで、持続的ICPモニタリングが可能であり、ICP値は開頭術実施の指標にも成り得る。本治療法は、重症急性硬膜下血腫症例に対する安全な外科的治療実施の可能性を示唆しており、今回その有用性について検討した。

3. 目的

本研究では、ICP モニターを用いて、穿頭による減圧効果を示すとともに、ICP 減圧を目的とした開頭術を待機的に行う方法を論理的に示すことを目的とした。さらに、本研究で呈示した治療方法により、重症急性硬膜下血腫症例の予後改善を得られるかどうか検証した。

4. 対象と方法

2012 年から 2018 年に健和会大手町病院に搬入された、急性硬膜下血腫を首座とする中等症から重症頭部外傷症例を対象とした。これら症例に対し、以下に示す如く開頭術のタイミングについての検討および穿頭術による ICP 減圧効果についての検討を行った。

1) 開頭術のタイミングに関する検討

2012 年 1 月から 2018 年 12 月の間に健和会大手町病院に搬入された重症急性硬膜下血腫症例 (Glasgow Coma Scale (GCS) score ≤ 8) 16 例を対象とした。この 16 例を開頭術のタイミングにより以下の 2 群間に分けた。

2012 年から 2016 年までは、ER で緊急穿頭術を行い、直ちに開頭術を実施した (EM 群)。2017 年以降はプロトコールを変更し、ER で緊急穿頭術と同時に ICP センサーを留置し、穿頭術後は呼吸循環動態および外傷性凝固障害を可能な限り是正し、待期的開頭術を行った (EL 群)。EL 群における開頭術の適応は、ICP が 30mmHg 以上あるいは CPP が 60mmHg 未満になった時点で開頭術を行うとした。搬入時の年齢、性別、意識レベル (Glasgow Coma Scale[GCS])、瞳孔所見、受傷機転、CT 所見、搬入時および開頭術後の血液データ (activated paired thromboplastin time [APTT], prothrombin time-international normalized ratio [PT-INR])、搬入から手術までの時間、術中出血量および輸血量、退院時転帰を 2 群間

で比較した。退院時転帰は、Glasgow Outcome Scale (GOS) で、良好 (Good Recovery)、中等度障害 (Moderate Disability) および高度障害 (Severe Disability) を転帰良好群に、植物状態 (Vegetative State) および死亡 (Dead) を転帰不良群と定義した。

2) 穿頭術の頭蓋内圧減圧効果についての検討

2017年1月から2018年12月の間に、健和会大手町病院に搬入された中等症から重症 (GCS score 3~12) 急性硬膜下血腫の患者で、緊急穿頭術の適応があると判断された7例について検討した。7例の中で、2例は前述した検討におけるEL群に含まれる。頭部CT検査で急性硬膜下血腫の確定診断をした後に、ICPセンサーを血腫側とは反対側に留置した後に、病側の穿頭術を行った。全ての手技はERで行い、ICPは穿頭術前から持続的に記録し、穿頭術前後の値を比較した。

5. 解析

データは平均値±標準偏差で表示した。統計学的解析は、対応のないt検定、Mann-WhitneyのU検定を用いた。2群間の退院時転帰比較にはFischerの正確確立検定を用いた。穿頭術による頭蓋内圧変化の検討において、Kolmogorov-Smirnov test in the first part, and by Shapiro-Wilk testにより、データの正規分布性について検討した。ICPの穿頭前後の値の比較に関しては、対応のあるt検定を用いて解析した。全ての検討において、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。統計学的検定にはJMP 13.1 Pro(SAS institute Inc. Cary, NC)を使用した。

6. 結果

1) 開頭術のタイミングに関する検討

対象症例 16 例中、EM 群が 10 例、EL 群が 6 例であった (Table1)。年齢 (歳) は、EM 群と EL 群でそれぞれ 61.5 ± 17.7 と 69.7 ± 20.0 、性別 (男性比) はそれぞれ 6 例(60%)と 3 例 (50%)でいずれも 2 群間で有意差はなかった。受傷機転については EM 群では交通外傷 3 例 (30%)、転倒転落 6 例(60%)、不明 1 (10%)、EL 群では交通外傷 2 例 (33.3%)、転倒転落 4 例 (66.7%)で 2 群間に有意差はなかった。搬入時の意識レベル (GCS) は EM 群 4.0 ± 1.2 、EL 群 4.3 ± 1.8 で有意差なく、瞳孔所見にも有意差は見られなかった。

また、頭部部 CT 所見で、血腫厚(mm)は EM 群で 21.4 ± 12.0 、EL 群で 16.3 ± 7.1 、正中偏位 (mm)は EM 群で 16.7 ± 5.7 、EL 群で 12.8 ± 4.7 と 2 群間で有意差は認めなかった。搬入から穿頭術までの時間 (分) は、EM 群で 62.0 ± 34.2 、EL 群で 100.0 ± 55.5 で有意差はなかった。搬入から大開頭術までの時間 (分) は、EM 群で 160.1 ± 32.9 、EL 群で 706.3 ± 373.1 、EL 群で有意に延長していた

($p < 0.01$)。搬入時および開頭術後の APTT (秒)、PT-INR 値は EM 群で搬入時 APTT 31.1 ± 8.0 、PT-INR 1.0 ± 0.1 、開頭術後 APTT 35.8 ± 11.4 、PT-INR 1.2 ± 0.2 であり、開頭術後は、両値とも有意に延長していた ($p < 0.01$, Figure 1)。EL 群では搬入時 APTT 35.3 ± 12.2 、PT-INR 1.1 ± 0.1 、開頭術後、APTT 29.4 ± 2.4 、PT-INR 1.1 ± 0.1 であり、有意な差は認めなかった (Figure 1)。術中の総出血量

(ml) は、EM 群 1112.4 ± 1402.6 、EL 群で 636.7 ± 946.6 ml と EL 群で少ない傾向であった (Figure2)。赤血球輸血量 (ml) は、EM 群 1064 ± 1063 、EL 群 280 ± 354 ml、新鮮凍結血漿輸血量 (ml) は、EM 群 656 ± 790 、EL 群 313 ± 195 といずれも EL 群で少ない傾向であった (Fig. 2)。転帰良好率は、EM 群 1 (10%)、EL 群 6 (100%)で、EL 群で有意に高かった (Table 1)。

Table 1. 開頭術のタイミングに関する検討における患者背景

Item	EM group (n=10)	EL group (n=6)	p value
Age (years)	61.5 ± 17.7	69.7 ± 20.0	0.46
Sex (male)	6 (60 %)	3 (50 %)	0.71
GCS score on admission	4.0 ± 1.2	4.3 ± 1.8	0.48
Pupil examination			
Bilaterally dilatation	3 (30 %)	0 (0 %)	0.24
Unilaterally dilatation	5 (50 %)	3 (50 %)	
Normal	2 (20 %)	3 (50 %)	
Type of injury			
Traffic accident	3 (30 %)	2 (33.3 %)	0.73
Fall	6 (60 %)	4 (66.7 %)	
Unknown	1 (10 %)	0 (0 %)	
Head CT findings on admission			
Thickness of hematoma (mm)	21.4 ± 12.0	16.3 ± 7.1	0.37
Midline shift (mm)	16.7 ± 5.7	12.8 ± 4.7	0.31
Δ Thickness of hematoma (mm)	7.2 ± 4.5	4.9 ± 2.7	0.39
Δ Midline shift (mm)	4.3 ± 4.1	4.2 ± 3.5	0.81
Time from admission to burr hole surgery (min)	62.0 ± 34.2	100.0 ± 55.5	0.17
Time from admission to craniotomy (min)	160.1 ± 32.9	706.3 ± 373.1	<0.01*
Outcome at discharge			
Good outcome	1 (10 %)	6 (100 %)	<0.01*
Bad outcome	9 (90 %)	0 (0 %)	

Values are presented as mean ± standard deviation.

*Significant difference between the two groups at p<0.05.

GCS, Glasgow Coma Scale; CT, computed tomography.

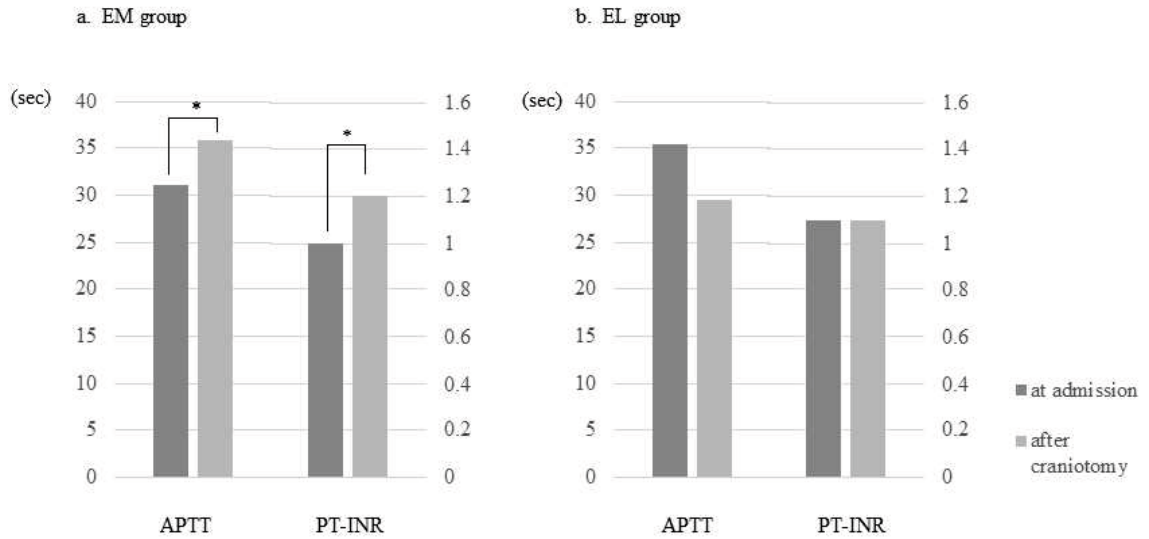


Figure 1. 搬入時と開頭術後の APTT 値、PT-INR 値の比較(a)EM 群、(b)EL 群

*p<0.01.

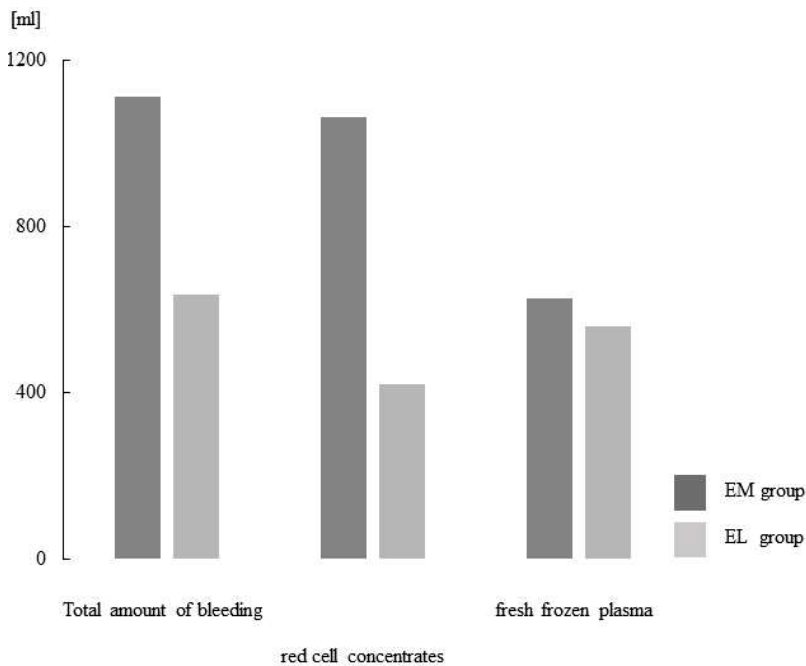


Figure 2. EM 群、EL 群における出血量と術中輸血量の比較。EM 群では、EL 群よりも術中輸血量が多い傾向であった。

2) 穿頭術の頭蓋内圧減圧効果に関する検討

対象症例7例中、6例(86%)が男性で1例(14%)が女性であった(Table 2)。平均年齢は 66.7 ± 12.7 歳、搬入時意識レベル(GCSスコア)は 5.6 ± 4.1 であった。受傷機転は交通外傷2例、転倒・転落5例であった。退院時GOSは1例がGR、3例がMD、1例がSD、1例がVS および1例がDDであった。頭蓋内圧(mmHg)は穿頭術後に有意に低下した(穿頭前 36.2 ± 21.5 、穿頭術後 9.8 ± 6.6 mmHg)(Fig. 3)。

Table 2. 穿頭術による頭蓋内圧減圧効果に関する検討における患者背景

Case	Age (years)	Sex	GCS on admission	Type of injury	CT findings	ICP before burr hole surgery (mmHg)	ICP after burr hole surgery (mmHg)	GOS
1	58	Male	3	Fall	ASDH	14	5	GR
2	85	Female	3	Fall	ASDH	26	2	SD
3	72	Male	3	Traffic accident	ASDH	64	15	DD
4	77	Male	3	Fall	ASDH	25	14	MD
5	67	Male	4	Traffic accident	ASDH	60	9	VS
6	61	Male	12	Fall	ASDH, CC	6	5	MD
7	47	Male	11	Fall	ASDH	46	8	MD

GCS, Glasgow Coma Scale; CT, computed tomography; ICP, intracranial pressure; GOS, Glasgow Outcome Scale; ASDH, acute subdural hematoma; CC, cerebral contusion; GR, Good recovery; MD, Moderate disability; SD, Severe disability; VS, Vegetative state; DD, Dead.

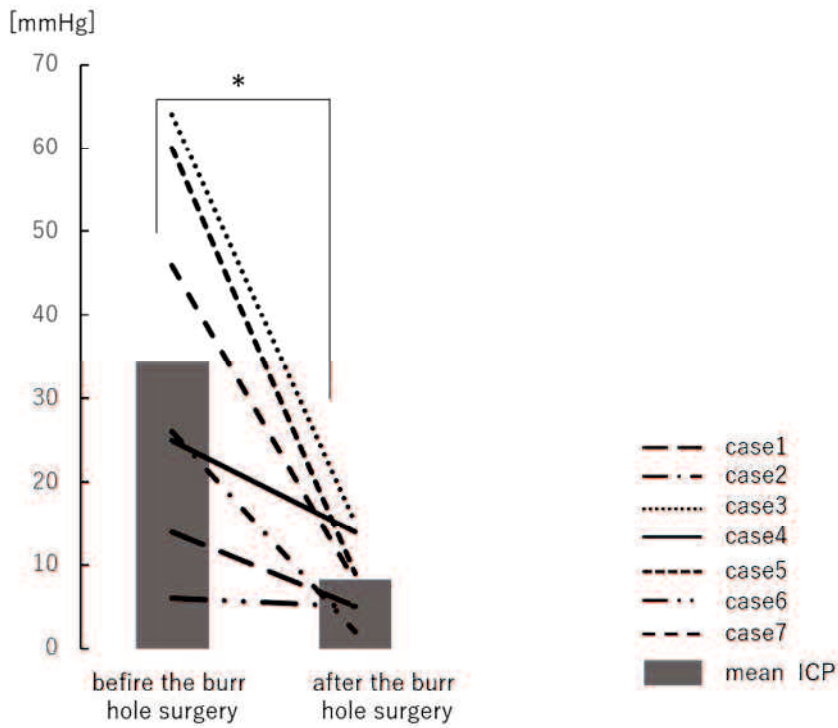


Fig. 3. 各症例における穿頭術前後の ICP 値の変化。

ICP 値は ER での穿頭術直後に有意に低下した。 **p=0.005.

7. 考察

本研究では、侵襲の低い穿頭術を先行し、外傷性凝固障害を是正した後に開頭術を行うという方法で治療した重症急性硬膜下血腫症例の転帰について検討した。この方法は、穿頭術後ただちに開頭術を行うといった従来の方法に比べ、出血量と輸血量を減少させ患者転帰を改善することが示された。さらに、頭蓋内圧センサーを、穿頭術に先立って、病変と反対側に留置することにより穿頭術前後での ICP 値を記録し、その減圧効果についても示すことができた。

EM 群、EL 群の両群で、患者搬入から穿頭術までの時間は 60 分以上を要しているが、この期間は、重症頭部外傷症例では気道確保や循環動態の安定化が優先されるべき時期であると考えられる。呼吸、循環動態が安定した後に頭蓋内病変の確定診断のために頭部 CT 撮影を行い、急性硬膜下血腫と診断した上で穿頭術の準備が始まる。すでに述べたが、急性硬膜下血腫では、早期減圧が治療においては重要であり⁵⁾、患者転帰改善のためには、受傷機転や臨床所見から病態を予測し、できるだけ早く穿頭術が行われるべきであり、確定診断までの時間は短縮されるべきである。今後、早期の病態予測に関する方法の確立が求められる。

EL 群では、搬入から開頭術までの平均時間は 706 分であった。症例間で差はあるものの、穿頭術により一時的に ICP の減圧が実施され、開頭術が必要となるまでには数時間の猶予があった。外傷性凝固障害は、受傷直後から発症し 3 時間後がピークであるとされている¹²⁾。この時期を過ぎれば、血液は線溶から凝固に傾くため開頭術を比較的安全に行い得る。本研究で最も重要な点は、最小限の侵襲で穿頭術による ICP の減圧を行い、外傷性凝固障害の時期を乗り切ることである。さらに、急性硬膜下血腫では、開頭術による急激な虚血再灌流が起こることで二次的脳損傷が生じると報告されており¹⁵⁾、穿頭術を先行させ待期的に開頭術を行うことで ICP 値の緩やかな変化をもたらされ、この二次的脳損傷を最小限に留める効果もあると考察する。

重症急性硬膜下症例に対する ER での穿頭術の有用性はこれまで報告されている¹⁶⁾

17) が、これは、脳ヘルニア解除を目的とした救命処置とされ¹⁸⁾、転帰改善効果は明らかにされていない。今回の研究で、我々は初めて穿頭術による ICP の減量効果を定量的に示すことができた。穿頭術による脳ヘルニアの解除は、脳灌流を回復させ、ICP の減圧によって、外傷性凝固障害を是正するための時間的猶予を与えてくれることに利点がある。

EM 群では術中出血量は EL 群と比較し多い傾向にあり、その結果として赤血球輸血も増加していた。これは、外傷急性期凝固障害が是正される前に開頭術が施行されたことで、止血困難な状況に陥ったことが原因と考えられる。また、血液データの検討では、EM 群では搬入時よりも開頭術後の PT-INR 値および APTT 値は有意に延長していた。外傷性凝固障害が生じている中で、穿頭術直後に開頭術を行うことで大量出血が生じ、さらなる凝固線溶異常が助長されたことが原因として考えられる。輸血量が増加することで患者転帰が悪化することが報告されており^{9,20,21)}、今回の結果と一致する^{10,19)}。一方、EL 群では穿頭術から開頭術までの間、ICP はある程度低く維持され、輸血療法による治療と、時間的側面からも凝固線溶障害が是正されていたものと判断する。こうした穿頭術と開頭術を組み合わせた治療戦略が、術中出血量を減少させ、EM 群よりも少ない輸血量での加療を実現したと考えられる。また、EL 群では、搬入時と開頭術後で APTT 値、PT-INR 値のいずれの値も有意に差はみられず、この考察を裏付ける。以上より、緊急穿頭術後に ICP モニタリング下での全身管理を優先し、待機的に開頭術を行うことで重症急性硬膜下血腫の治療を安全に行うことができると考えられた。

今回の検討では、重症急性硬膜下血腫症例に対し、穿頭術を先行させ全身状態を安定化させた上で待機的に開頭術を行うことによる止血と ICP の減圧を図るといった手法を初めて報告した。この治療方法によって、患者転帰は改善する可能性がある。しかし、症例数が少ないことや、転帰良好例に脳ヘルニア徴候がない症例も含まれていた可能性もあることなどから、さらなる検討が必要であると考えられる。また、開頭術のタ

イミングを規定する指標として、ICP 値 30mmHg 以上あるいは CPP 値 60mmHg 以下を用いたが、この指標についても再検討されるべきかもしれない。こうした様々な検討課題は残るものの、ER での積極的穿頭術は重症急性硬膜下血腫症例に対して迅速に行われるべき治療介入であるといえる。

8. 結語

本研究では、重症急性硬膜下血腫症例に対する初療室での穿頭術と待機的開頭術による治療方針の有用性について呈示した。本治療戦略において、ICP モニタリングは開頭術のタイミングを知る上で、非常に有用なパラメータであった。また、凝固線溶系を含めた全身管理が患者予後改善に寄与していることが示された。

9. 謝辞

本研究に関して、ご指導、ご鞭撻を賜りました、山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座 前教授 鈴木倫保先生、山口大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座 教授 石原秀行先生、国際医療福祉大学医学部脳神経外科学 教授 末廣栄一先生に深くお礼申し上げます。また、本研究の進行にあたり多くの協力を賜りました健和会大手町病院脳神経外科 篠山瑞也部長に心より感謝申し上げます。

1 0 . 参 考 文 献

- 1) Karibe H, Hayashi T, Hirano T, Kameyama M, Nakagawa A, Tominaga T: Surgical management of traumatic acute subdural hematoma in adults: A review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 887-894, 2014
- 2) Bullock MR , Chesnut R, Ghajar J, et al.: Surgical management of acute subdural hematomas, *Neurosurgery* 58(3 Suppl): S16-S24, 2006
- 3) Eisenberg HM, Gary HE Jr, Aldrich EF, et al.: Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *J Neurosurg* 73: 688-698, 1990
- 4) Wilberger Jr JE, Harris M, Diamond DL: Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. *J Neurosurg* 74: 212-218, 1991
- 5) Matsushima K, Inaba K, Siboni S, et al.: Emergent operation for isolated severe traumatic brain injury: Does time matter? *J Trauma Acute Care Surg* 79: 838-842, 2015
- 6) Seeling JM, Becker DP, Miller JD, Greenberg RP, Ward JD, Choi SC: Traumatic acute subdural hematoma major mortality reduction in comatose patients treated within four hours. *N Engl J Med* 304: 1511-1518, 1981
- 7) Haselsberger K, Pucher R, Auer LM: Prognosis after acute subdural or epidural haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 90: 111-116, 1988
- 8) Shigemori M, Abe T, Aruga T, et al.: Guidelines for the Management of Severe Head Injury, 2nd edition guidelines from the Guidelines Committee on the Management of Severe Head Injury, the Japan Society of Neurotraumatology. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 1-30, 2012
- 9) Zhang LM, Li R, Zhao XC, Zhang Q, Luo XL: Increased transfusion of fresh frozen plasma is associated with mortality or worse functional outcomes after severe traumatic brain injury: A retrospective study. *World Neurosurg* 104: 381-389, 2017
- 10) Nakae R, Yokobori S, Takayama Y, et al.: A retrospective study of the effect of fibrinogen

- levels during fresh frozen plasma transfusion in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 161: 1943-1953, 2019
- 11) Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, Motoki Y, Nojima J, Suzuki M: Probability of soluble tissue factor release lead to the elevation of D-dimer as a biomarker for traumatic brain injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 59: 63-67, 2019
 - 12) Nakae R, Takayama Y, Kuwamoto K, Naoe Y, Sato H, Yokota H: Time course of coagulation and fibrinolytic parameters in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 33: 688-695, 2016
 - 13) Di Rienzo A, Iacoangeli M, Alvaro L, et al.: Mini-craniotomy under local anesthesia to treat acute subdural hematoma in deteriorating elderly patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 78: 535-540, 2017
 - 14) Atushi M.: A Comparison of Statistical Tests for a Small Sample Size: Application to Corpus Linguistics and Foreign Language Education and Research *The Institute of Statistical Mathematics cooperative research report* 238: 1-14, 2010
 - 15) Yokobori S, Nakae R, Yokota H, et al.: Subdural hematoma decompression model: A model of traumatic brain injury with ischemic-reperfusional pathophysiology: A review of the literature. *Behav Brain Res* 340: 23-28, 2018
 - 16) Mihara Y, Dohi K, Nakamura S, Miyake Y, Aruga T: Novel method for emergency craniotomy for rapid control and monitoring of the intracranial pressure in severe acute subdural hematoma: technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50: 1039-1043, 2010
 - 17) Yanagawa Y, Sakamoto T: Results of single burr hole drainage for acute subdural hematoma with non-reactive pupil. *Turk Neurosurg* 22: 196-199, 2012
 - 18) Liu X, Qiu Y, Zhang J, et al.: Emergent single burr hole evacuation for traumatic acute subdural hematoma with cerebral herniation: a retrospective cohort comparison analysis. *World Neurosurg* 120: e1024-e1030, 2018

- 19) MacLeod JBA , Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M: Early Coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 55: 39-44, 2003
- 20) Boutin A, Moore L, Lauzier F, et al.: Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: a multicentre cohort study. *BMJ Open* 7: e014472, 2017
- 21) Leal-Noval SR, Muñoz-Serrano Á, Arellano-Orden V, et al.: Effects of red blood cell transfusion on long-term disability of patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 24: 371-380, 2016